

## АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *EGFR* У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО

### Е.А. Бадаев

врач-хирург, Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница;  
аспирант, Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск)  
E-mail: Eugene3007@gmail.com

### В.В. Козлов

к.м.н., зав. 3-м отделением торакальной хирургии, Новосибирский областной клинический онкологический диспансер  
E-mail: vadimkozlov80@mail.ru

### Т.А. Квон

студентка, Институт психологии и медицины В. Зельмана,  
Новосибирский национальный исследовательский государственный университет  
E-mail: tatyanaqwon@yandex.ru

### Л.Ф. Гуляева

д.б.н., профессор, руководитель лаборатории, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, ФИЦ Фундаментальная и трансляционная медицина (г. Новосибирск);  
зав. кафедрой, Институт психологии и медицины В. Зельмана,  
Новосибирский национальный исследовательский государственный университет  
E-mail: lfgylyaeva@gmail.com

Представлен анализ распространенности аденокарциномы легкого в Новосибирской области и частоты ее встречаемости в зависимости от курения и наличия мутации в гене *EGFR*. Проведено морфологическое изучение послеоперационных образцов опухоли (от 352 мужчин и 197 женщин, прооперированных в 2013–2017 гг.) на наличие активирующих мутаций в гене *EGFR* методом RT-PCR с помощью набора Cobas *EGFR* Mutation Test в лаборатории фармакогеномики ФГБУ ИХБФМ Сибирского отделения РАН. Установлено, что аденокарцинома легкого встречается у курящих мужчин в 52,3%, а у некурящих – в 43,5% случаев, при этом частота выявления мутации в *EGFR* у некурящих мужчин (6%) была выше, чем у курящих (2,6%). Показано, что частота встречаемости аденокарциномы легкого у курящих женщин составила 6,2%, а у некурящих – 92,6%. Выявлена мутация в *EGFR* у 35,5% некурящих пациенток, при этом у курящих женщин с аденокарциномой легкого мутация в *EGFR* не обнаружена. Полученные результаты свидетельствуют о разных патогенетических механизмах развития рака легкого у мужчин и женщин в зависимости от курения и наличия мутаций в гене *EGFR*. Особенностью является достаточно высокая частота мутаций *EGFR* (до 35,5%) у некурящих женщин с аденокарциномой легкого в Новосибирской области.

**Ключевые слова:** аденокарцинома легких, курение, ген *EGFR*, мутации.

**Для цитирования:** Бадаев Е.А., Козлов В.В., Квон Т.А., Гуляева Л.Ф. Анализ соматических мутаций в гене *EGFR* у курящих и некурящих больных аденокарциномой легкого. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(4):35–42. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-04-06>

Рак легкого – одна из самых часто диагностируемых злокачественных опухолей и одна из основных причин смертности от рака во всем мире [1]. Рак легкого является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди мужчин в Азии и мире (1,1 млн, 16,5%), имеет высокие показатели заболеваемости в Южной Европе, Центральной Азии, Северной Америке и Восточной Азии. В Западной Африке и в странах Центральной Африки наблюдается очень низкий уровень заболеваемости раком легкого (стандартизация по возрасту 2,8 и 3,1 на 100 тыс. населения соответственно) [2]. В целом уровень заболеваемости у женщин ниже, чем у мужчин. Среди женщин рак легкого явля-

ется четвертым по распространенности (513 тыс. случаев, 8,5% от всех видов рака) и второй причиной смертности от рака (427 тыс. смертей, 12,8% от общего числа). Наибольший уровень заболеваемости раком легкого наблюдается в Северной Америке (где рак легкого является вторым наиболее распространенным раком у женщин), а самый низкий – в Центральной Африке [3].

Эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость и смертность от рака легкого существенно зависят от социально-экономического положения различных стран. Среди мужчин 22 из 38 и 30 из 36 стран мира показали снижение тенденций заболеваемости и смертности, что

во многом связывают с отказом от курения. Среди женщин 19 из 38 и 16 из 36 стран показали увеличение заболеваемости и смертности [4]. Эти наблюдения свидетельствуют, что показатели заболеваемости и смертности от рака легкого положительно коррелируют с более высоким социально-экономическим развитием в разных странах [4].

На территории Российской Федерации частота заболеваемости злокачественными новообразованиями имеет тенденцию к увеличению. Данные демонстрируют, что с 2004 до 2016 гг. частота выявления случаев заболеваемости злокачественными новообразованиями выросла примерно на 24% и составила 408,6 случаев на 100 тыс. населения. Частота выявления злокачественных новообразований по Новосибирской области (НСО) также имеет тенденцию к увеличению. С 2004 по 2017 гг. частота случаев заболеваемости злокачественными новообразованиями увеличилась на 21,9%, с 377,9 до 460,5 на 100 тыс. населения, что является более высоким показателем, чем средний общероссийский уровень (рис. 1).

Рак легкого – одно из самых распространенных злокачественных новообразований в НСО. В целом частота заболеваемости раком легкого в данном регионе, не имеет характерной тенденции к увеличению или снижению случаев: с 2010 г. частота заболеваемости незначительно снизилась к 2011–2013 гг. с 53,5 до 48,9, 50,3, 50,5 на 100 тыс. населения соответственно. Однако к 2014–2017 гг. частота заболеваемости раком легкого снова увеличилась до показателей 55,4, 54,4, 51,2, 52,7 на 100 тыс. населения соответственно.

Общероссийский показатель заболеваемости раком легкого составляет 41,2 на 100 тыс. населения, что приблизительно на 25% меньше, чем по НСО. По частоте смертности от рака легкого в НСО также нет определенной тенденции. С 2010 по 2013 гг. этот показатель снизился примерно на 5%, с 53,2 до 50,5 случаев на 100 тыс. населения. Однако показатель смертности от рака легкого с 2014 по 2017 гг. вырос на 3-4% и составил 55,4 случаев на 100 тыс. населения; в НСО этот показатель на 24,3% выше, чем общероссийский (рис. 2).

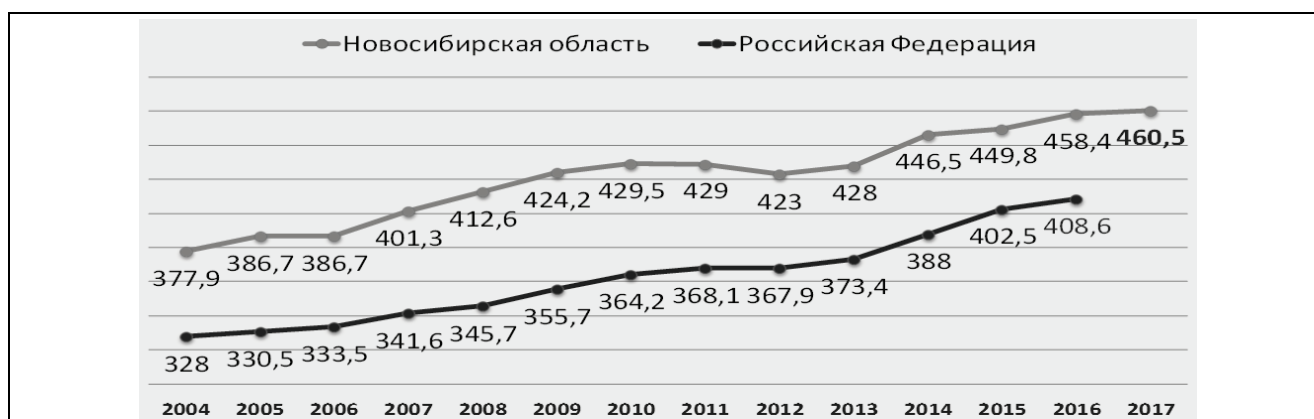


Рис. 1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями (на 100 тыс. населения)

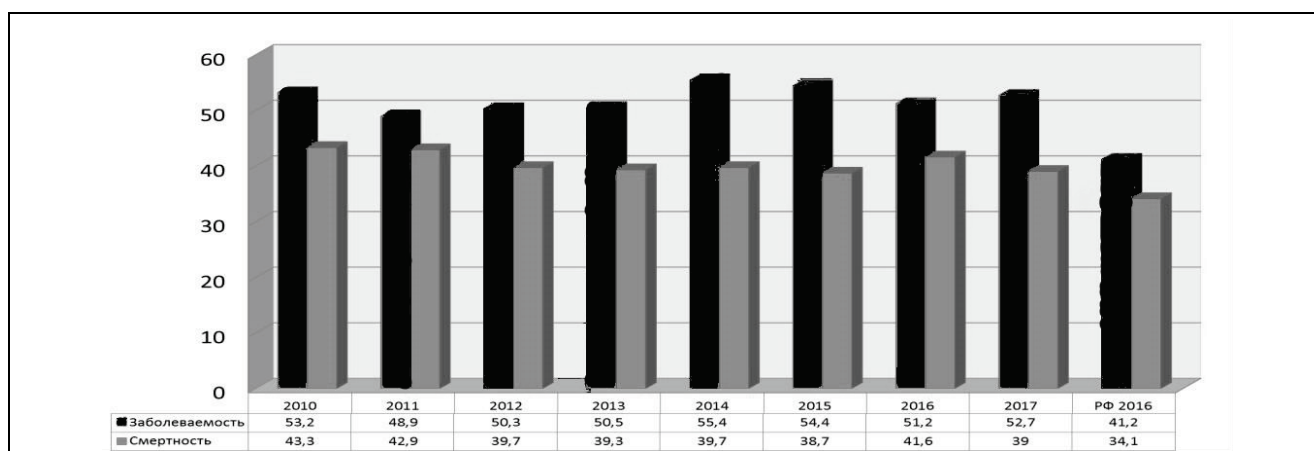


Рис. 2. Заболеваемость и смертность на 100 тыс. населения в Новосибирской области (рак легкого)

На развитие рака легкого в значительной степени влияет курение, которое примерно в 85% случаев является ключевым этиологическим фактором развития этого заболевания. Многие исследования, описывая разные виды курения (курение сигарет на никотиновой основе, курение табака), сводятся к тому, что данный процесс действительно приводит к развитию рака легкого [5]. Однако вероятность развития рака легкого у некурящего человека или у человека, бросившего курить, значительно ниже, чем у человека, который курит постоянно [6]. Заболеваемость и смертность от рака легкого у женщин ниже, чем у мужчин. Это также связано с тем, что женщины курят гораздо меньше, чем мужчины. Существует корреляция между курением и гистологическим типом рака легкого. Для постоянных курильщиков более характерен риск развития плоскоклеточного рака легкого. Аденокарцинома легкого более характерна для некурящих людей, особенно в странах Восточной Азии [7, 8].

Среди других факторов, приводящих к развитию рака легкого, можно отметить загрязнение воздуха, продукты сжигания топлива, воздействие асбеста, металлов, таких как хром, мышьяк, кадмий и других органических веществ [9]. Логично предположить, что отказ от курения и ограничение контакта с данными веществами, может в значительной мере снизить риск развития рака легкого. Однако профилактические меры для предотвращения развития этого заболевания еще далеки до практического применения, хотя отказ от курения приводит к снижению заболеваемости раком легкого во многих странах у мужчин, а у женщин, наоборот, наблюдается тенденция к возрастанию заболевания [10]. Очевидно, необходимо более глубокое понимание природы развития рака легкого на молекулярном уровне.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – наиболее распространенный тип рака легкого (что соответствует примерно 85% случаев рака легкого), который включает три гистологических подтипа: аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак. Подавляющее большинство пациентов с НМРЛ курят или когда-либо курили. Большая часть случаев НМРЛ выявляется у пациентов на поздних стадиях заболевания, когда многие методы лечения обычно не приводят к желательному лечебному эффекту. Одним из пусковых факторов развития НМРЛ является активация RAS-RAF-МЕК-сигнального каскада, а *EGFR* иг-

рает одну из ключевых ролей в патогенезе опухолей. Этот рецептор влияет на рост, пролиферацию и выживаемость клеток злокачественных опухолей, тем самым являясь привлекательной мишенью для химиотерапии. Активация *EGFR* отмечается во многих видах злокачественных новообразований, однако механизмы его активации зависят от вида опухоли. Активация *EGFR* часто связана со стимуляцией ангиогенеза, который крайне необходим для роста, пролиферации и метастазирования клеток [11]. Так, наличие мутаций в *EGFR* положительно коррелирует с увеличением экспрессии ангиогенных факторов, таких как трансформирующий ростовой фактор *бета* (TGF- $\beta$ ) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) при развитии злокачественных новообразований у человека [12]. Мутации в гене *EGFR* чаще всего встречаются у некурящих женщин с аденокарциномой, восточноазиатской группы [13, 14]. Активирующие мутации в *EGFR* при плоскоклеточном раке легкого обычно отсутствуют. Тщательная оценка встречаемости мутантного *EGFR* при плоскоклеточном раке легкого показала, что мутации в этом гене отсутствуют в типичных случаях плоскоклеточного рака, только в некоторых случаях опухоли были положительными, что, скорее всего, связано с редкой смешанной формой рака легкого [14]. В странах Восточной Азии существует уникальная особенность рака легкого, где преобладает аденокарцинома, которая встречается в основном у некурящих молодых женщин [15]. В качестве средств таргетной терапии у пациентов с наличием мутации в *EGFR* возможно применение препаратов, влияющих на активность *EGFR* через ингибирование тирозинкиназной активности, таких как gefitinib, afatinib, osimertinib. Применение данных препаратов повышает выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с активирующей мутацией в гене *EGFR* [16–18]. Поэтому знания о частоте встречаемости активирующих мутаций в гене *EGFR* в разных регионах мира является важными не только для понимания механизмов канцерогенеза, но и для лечения пациентов. Данных о частоте встречаемости мутации в гене *EGFR* у пациентов с диагнозом НМРЛ в Новосибирской области в зависимости от курения не представлено.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – анализ распространенности немелкоклеточного рака легкого, в частности аденокарциномы легкого в Новосибирской области, а также частоты его встречаемо-

сти в зависимости от курения и наличия мутации в *EGFR* у мужчин и женщин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В процессе работы были собраны данные о пациентах с диагнозом рак легкого вне зависимости от стадии и распространенности опухолевого процесса. Включенные в исследование пациенты (мужчины – 352, женщины – 197) были прооперированы в условиях Новосибирского областного клинического онкологического диспансера в отделении торакальной хирургии г. Новосибирска в период 2013–2017 гг. Послеоперационные образцы подвергались гистологическому исследованию, а также исследованию на наличие активирующих мутаций в гене *EGFR*.

Учитывая данные о том, что мутация в *EGFR* чаще встречается при аденокарциноме легкого, авторы проанализировали наличие мутаций в основном в данной группе больных, а также у небольшого количества пациентов с плоскоклеточным раком

легкого и крупноклеточным раком. Был проведен анализ историй болезни пациентов, включенных в исследование: использованы данные о половой принадлежности, возрасте, курении, морфологическом исследовании опухоли, а также заключении о наличии или отсутствии мутации в гене *EGFR*.

Наличие активирующих мутаций в 18–21 экзонах гена *EGFR* определяли методом ПЦР в режиме реального времени с помощью набора Cobas *EGFR* Mutation Test в лаборатории фармакогеномики ФГБУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ 580 историй болезни пациентов с диагнозом рак легкого, которые были прооперированы в условиях торакального отделения Новосибирского областного клинического онкологического диспансера в период с 2013–2017 гг. Данные об обследованных больных представлены в табл. 1 и 2.

**Таблица 1. Число пациентов с различными морфологическими вариантами рака легкого в зависимости от курения**

Показатель	Аденокарцинома	Плоскоклеточный рак	Крупноклеточный рак
Мужчины			
Всего обследовано	352 (61%)	13 (2,2%)	4 (0,7%)
Средний возраст	61,13	56,7	61,5
Курящие	184 (52,3%)	8 (61,5%)	2 (50%)
Некурящие	153 (43,5%)	4 (31%)	2 (50%)
Курили ранее	14 (4%)	1 (7,5%)	0 (0%)
Неизвестно (курение)	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Женщины			
Всего обследовано	197 (33,9%)	2 (0,3%)	3 (0,45%)
Средний возраст	61,6	50	56
Курящие	11 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Некурящие	182 (92,4%)	1 (50%)	3 (100%)
Курили ранее	4 (2%)	1 (50%)	0 (0%)
Неизвестно (курение)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

**Таблица 2. Данные о наличии мутации в гене *EGFR* в зависимости от пола больных, морфологического варианта рака легкого и курения**

Показатель	Аденокарцинома	Плоскоклеточный рак	Крупноклеточный рак
Мужчины			
Курящие с <i>EGFR</i>	9 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Некурящие с <i>EGFR</i>	21 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Курили ранее с <i>EGFR</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Женщины			
Курящие с <i>EGFR</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Некурящие с <i>EGFR</i>	70 (35,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Курили ранее с <i>EGFR</i>	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)

Поскольку определение мутаций в гене *EGFR* целесообразно главным образом для больных с аденокарциномой, большинство пациентов (549) в исследовании представлены с этим морфологическим вариантом новообразования. В структуре таких пациентов преобладают мужчины – 352 человека (61% от общего числа пациентов с аденокарциномой). Средний возраст мужчин с аденокарциномой – 61,13±0,42. Курящие мужчины, у которых подтвердился диагноз аденокарциномы легкого, составили 184 человека (52,3% от общего числа мужчин с данным типом опухоли). Некурящие мужчины составили 153 человека (43,5%). Мужчины, которые курили ранее, составили 14 человек (4%), неизвестен анамнез курения у одного пациента (0,2%). Выявление мутации *EGFR* в группе больных с аденокарциномой показало, что у 9 курящих пациентов обнаружена мутация *EGFR* (2,6% от общего числа мужчин с аденокарциномой легкого). В группе с аденокарциномой легкого у некурящих мужчин число пациентов с мутацией *EGFR* – 21 (6%). В образцах плоскоклеточного рака у мужчин данные о наличии мутации *EGFR* не подтвердились.

У женщин выявлено 197 случаев аденокарциномы легкого (33,9% от общего числа больных с аденокарциномой легкого). Средний возраст женщин с аденокарциномой легкого – 61,6±0,63 лет. Женщины с курением в анамнезе с диагнозом аденокарциномы легкого составили всего 11 человек (5,6% от общего числа пациентов с аденокарциномой легкого). При этом 182 пациентки (92,4%) не

курили, а 4 пациентки (2%) курили ранее. Мутации *EGFR* не присутствовали у курящих женщин, у некурящих мутация выявлена в 70 случаях (35,5%). Средний возраст у некурящих пациенток с аденокарциномой легкого, несущих мутацию *EGFR*, равен 61,1±1,14. У женщин, которые курили ранее, в двух случаях выявлена мутация *EGFR*. В двух случаях плоскоклеточного рака у женщин *EGFR* мутации выявлено не было.

Как было показано ранее, заболеваемость и смертность от рака легкого в НСО превышает общероссийский уровень. При этом мужчины чаще подвержены заболеваемостью раком легкого, чем женщины. Общий возраст мужчин и женщин с таким диагнозом примерно одинаков. Показатели более частой встречаемости рака легкого у мужчин в НСО подтверждают общемировые цифры. Так, у курящих мужчин чаще встречается рак легкого, чем у некурящих, однако этот показатель довольно низкий, поскольку соотношение данных показателей почти 1:1. Возможно, высокий уровень заболеваемости у некурящих мужчин в НСО связан с воздействием окружающей среды или другими причинами, приводящими к раку легкого. Наличие мутации в *EGFR* у мужчин с диагнозом аденокарцинома легкого, показало интересную особенность: у некурящих наличие мутации было выше (6%), чем у курящих (2,6%). У женщин нет четкой зависимости развития аденокарциномы от курения. Всего 11 пациенток из 187 курили. У курящих пациенток мутации в *EGFR* не выявлено, тогда как у некурящих пациенток такие мутации регистрировались у

35,5% больных, что свидетельствует о влиянии данной мутации на развитие аденокарциномы в Новосибирском регионе. Отметим, что полученные данные схожи с данными из стран Восточной Азии, где большое количество некурящих женщин с аденокарциномой легкого имеет мутацию *EGFR*, несмотря на то, что пациентки НСО преимущественно относятся к европеоидной расе [7, 8, 15].

Средний возраст некурящих пациенток с наличием мутации в гене *EGFR* в проведенном исследовании составил  $61,1 \pm 1,14$ , и этот факт не подтверждает некоторые исследования, о том, что данная мутация чаще встречается у более молодых пациентов [19, 20]. Результаты подтвердили недавно полученные данные мета-анализа о том, что ключевые драйверные мутации в генах *EGFR* и *KRAS* у пациентов европеоидной расы с диагнозом НМРЛ чаще встречаются у некурящих [21].

Учитывая высокую заболеваемость и смертность от рака легкого, необходимы новые подходы к лечению данного заболевания. Так как *EGFR* играет важную роль в патогенезе злокачественных новообразований, в настоящее время разработаны и используются методы для эффективного ингибирования активности мутантного *EGFR*. Тем не менее из-за развития лекарственной устойчивости тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ) первого и второго поколения не всегда способны поддерживать длительный противоопухолевый эффект. Возможность использования ТКИ на ранних стадиях рака легкого в неоадьювантном или адьювантном режимах находится на стадии изучения и проведения клинических исследований и часто не приводит к улучшению результатов лечения. С учетом того, что в НСО в 65% случаев рак легкого диагностируется на III и IV стадиях, более целесообразно изучать новые подходы использования ТКИ в этой популяции пациентов. Важно изучение использования последовательной терапии ингибиторами ТКИ от первого до третьего поколения или использование ингибиторов ТКИ третьего поколения в качестве стартового лечения при *EGFR*+ раке легкого. Очевидной особенностью для Новосибирского региона является высокий уровень встречаемости мутации *EGFR* у некурящих женщин. Эта группа пациентов может стать таргетной для изучения разных подходов в терапии ТКИ, что может позволить максимально улучшить показатели выживаемости в данной сложной группе больных.

## ВЫВОДЫ

1. За последние 5 лет показатели заболеваемости раком легкого в Новосибирской области выше, чем в Российской Федерации: до 55,4 41,2 на 100 тыс. населения.
2. Аденокарцинома легкого чаще встречается у курящих мужчин (52,3%), чем у некурящих (43,5%), при этом активирующие соматические мутации в 18–21 экзонах гена *EGFR* чаще встречаются у некурящих мужчин (6%), чем у курящих (2,6%).
3. Частота встречаемости аденокарциномы легкого у курящих женщин составила 6,2%, а у некурящих – 92,6%, тогда как мутации в *EGFR* выявлены у 35,5% некурящих пациенток, а у курящих женщин таких мутаций не обнаружено.
4. Полученные результаты говорят в пользу различных патогенетических механизмов развития рака легкого у мужчин и женщин в зависимости от курения и наличия мутаций в гене *EGFR*.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований №18-415-540002.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rafiemanesh H., Mehtarpour M., Khani F., Hesami S.M., Shamlou R., Towhidi F., Salehiniya H., Makhsosi B.R., Moini A. Epidemiology, incidence and mortality of lung cancer and their relationship with the development index in the world // *J. Thorac. Dis.* 2016; 8:1094–1102.
2. Pakzad R., Mohammadian-Hafshejani A., Ghoncheh M., Pakzad I., Salehiniya H. The incidence and mortality of lung cancer and their relationship to development in Asia // *Transl. Lung Cancer Res.* 2015, 4(6):763–774.
3. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer.* 2010, 127(12):2893–2917.
4. Wong M.C.S., Lao X.Q., Ho K.F., Goggins W.B., Tse S. Incidence and mortality of lung cancer: Global trends and association with socioeconomic status // *Sci. Rep.* 2017, 7(1): 14300.
5. Smoking and Tobacco Control Monograph 9. Cigars: Health Effects and Trends. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1998. NIH publication 98-4302.
6. US Department of Health and Human Services Smoking and Health: A National Status Report. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1987.
7. Sun S., Schiller J.H., Gazdar A.F. Lung cancer in never smokers – a different disease // *Nat. Rev. Cancer.* 2007, 7(10):778–790.
8. Zhou F., Zhou C. Lung cancer in never smokers – the East Asian experience // *Transl. Lung Cancer Res.* 2018, 7(4):450–463.

9. Raaschou-Nielsen O., Andersen Z.J., Beelen R., Samoli E., Stafoggia M., Weinmayr G., Hoffmann B., Fischer P., Nieuwenhuijsen M.J., Brunekreef B., Xun W.W., Katsouyanni K., Dimakopoulou K., Sommar J., Forsberg B., Modig L., Oudin A., Oftedal B., Schwarze P.E., Nafstad P., De Faire U., Pedersen N.L., Ostenson C.G., Fratiglioni L., Penell J., Korek M., Pershagen G., Eriksen K.T., Sørensen M., Tjønneland A., Ellermann T., Eeftens M., Peeters P.H., Meliefste K., Wang M., Bueno-de-Mesquita B., Key T.J., de Hoogh K., Concin H., Nagel G., Vilier A., Grioni S., Krogh V., Tsai M.Y., Ricceri F., Sacerdote C., Galassi C., Migliore E., Ranzin A., Cesaroni G., Badaloni C., Forastiere F., Tamayo I., Amiano P., Dorransoro M., Trichopoulou A., Bamia C., Vineis P., Hoek G. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European Study of cohorts for air pollution effects // *Lancet Oncol.* 2013, 14(9):813–822.
10. Mousavi S.M., Schmid S., Germy T., Tfruh M. Lung cancer and smoking trends in the young in Switzerland: a study based on data of the National Institute for Cancer Epidemiology and Registration and of the Swiss Health Surveys // *Swiss Med. Wkly.* 2018. 148. w14708.
11. Arteaga C.L. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? // *Oncologist.* 2002, 7(4):31–39.
12. Bancroft C.C., Chen Z., Yeh J., Sunwoo J.B., Yeh N.T., Jackson S., Van Waes C. Effects of pharmacologic antagonists of epidermal growth factor receptor, PI3K and MEK signal kinases on NF-kappaB and AP-1 activation and IL-8 and VEGF expression in human head and neck squamous cell carcinoma lines // *Int. J. Cancer.* 2002, 99(4):538–548.
13. Shigematsu H., Lin L., Takahashi T., Nomura M., Suzuki M., Wistuba I.I., Fong K.M., Lee H., Toyooka S., Shimizu N., Fujisawa T., Feng Z., Roth J.A., Herz J., Minna J.D., Gazdar A.F. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005, 97(5):339–346.
14. Rekhtman N., Paik P.K., Arcila M.E., Tafé L.J., Oxnard G.R., Moreira A.L., Travis W.D., Zakowski M.F., Kris M.G., Ladanyi M. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: Lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations // *Clin. Cancer Res.* 2012, 18(4):1167–1176.
15. Sun S., Schiller J.H., Gazdar A.F. Lung cancer in never smokers – a different disease // *Nat. Rev. Cancer.* 2007, 7(10):778–790.
16. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I., Fujita Y., Okinaga S., Hirano H., Yoshimori K., Harada T., Ogura T., Ando M., Miyazawa H., Tanaka T., Saijo Y., Hagiwara K., Morita S., Nukiwa T. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // *N. Engl. J. Med.* 2010, 362(25):2380–2388.
17. Helena C., Rostislav V. Afatinib in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Rare EGFR (in exon 18-T179X) Mutation - a Case Report // *Klin. Onkol.* 2018, 31(5):380–383.
18. Bollinger M.K., Agnew A.S., Mascara G.P. Osimertinib: A third-generation tyrosine kinase inhibitor for treatment of epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer with the acquired Thr790Met mutation // *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2018, 24(5):379–388.
19. Olak J., Colson Y. Gender differences in lung cancer: have we really come a long way, baby? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004, 128(3):346–351.
20. Couraud S., Zalczman G., Milleron B., Morin F., Souquet P.J. Lung cancer in never smokers – a review // *Eur. J. Cancer.* 2012, 48(9):1299–1311.
21. Chapman A.M., Sun K.Y., Ruestow P., Cowan D.M., Madl A.K. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers // *Lung Cancer.* 2016, 102:122–134.

Поступила 7 марта 2019 г.

## THE FREQUENCY OF SOMATIC MUTATIONS IN EGFR GENE IN SMOKING AND NON-SMOKING PATIENTS WITH LUNG ADENOCARCINOMA

© Authors, 2019

### E.A. Badaev

Surgeon, State Regional Novosibirsk Clinical Tuberculosis Hospital; Post-graduate Student, Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk)  
E-mail: Eugene3007@gmail.com

### V.V. Kozlov

Ph.D. (Med.), Head of Department, Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Hospital  
E-mail: vadimkozlov80@mail.ru

### T.A. Kvon

Student, V. Zelman Institute for the Medicine and Psychology, Novosibirsk State University  
E-mail: tatyankwon@yandex.ru

### L.F. Gulyaeva

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Head of Laboratory, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk); Heads of Department, V. Zelman Institute for the Medicine and Psychology, Novosibirsk State University  
E-mail: lfgyulyaeva@gmail.com

Lung cancer is one of the most common malignancies in the world. On the territory of the Russian Federation, in particular the Novosibirsk region, there is an increase in the number of morbidity and mortality from lung cancer. There are many factors leading to the development of this disease, such as smoking, environment, etc. One of the possible options for the development of lung cancer are activating mutations in the gene for the receptor of epidermal growth factor (*EGFR*). Activation of *EGFR* plays a crucial role in tumor proliferation, survival and metastasis, so *EGFR* is a target for targeted therapy. The frequency of activating mutations in the *EGFR* gene depends on many factors, including regional features. For example, the frequency of such mutations is particularly high in non-smoking women in East Asia. The purpose of this study is the analysis of the prevalence of non-small cell lung cancer, particularly adenocarcinoma of the lung in the Novosibirsk region, and the frequency of its occurrence depending on the Smoking and the presence of mutations in *EGFR* in men ( $n=352$ ) women ( $n=197$ ). The results of the study showed that lung adenocarcinoma occurs in male smokers in 52.3%, and non-smokers in 43.5%. At the same time, mutation in *EGFR* in non-smoking men (6%) was higher than in smokers (2.6%). In the study of the female group, the incidence of lung adenocarcinoma in Smoking women was 6.2%, and in non-smokers– 92.6%. Mutation in *EGFR* was detected in 35.5% of non-smoking patients, while smoking women with lung adenocarcinoma, mutation in *EGFR* was not detected. Thus, the results indicate different pathogenetic mechanisms of lung cancer development in men and women, depending on Smoking and the presence of mutations in the *EGFR* gene. A feature is a fairly high frequency of mutations of *EGFR* (up to 35.5%) in non-smoking women with lung adenocarcinoma in the Novosibirsk region.

**Key words:** lung adenocarcinoma, smoking, *EGFR* gene, mutations.

**For citation:** Badaev E.A., Kozlov V.V., Kvon T.A., Gulyaeva L.F. The frequency of somatic mutations in *EGFR* gene in smoking and non-smoking patients with lung adenocarcinoma. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(4):35–42. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-04-06>



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«**Всероссийский научно-исследовательский институт  
лекарственных и ароматических растений**»

приглашает к сотрудничеству  
фармпроизводителей и сельхозпредприятия  
для совместного продвижения наших научных разработок.  
Мы предлагаем лекарственные фитопрепараты к производству  
и агротехнологии лекарственных и ароматических культур  
для выращивания в различных регионах России

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18

e-mail: vilarnii.ru

www.vilarnii.ru