

Для цитирования: Лактионов К.К., Казаков А.М., Саранцева К.А., Щербо Д.С., Коваль А.П. Мутация в гене KRAS как предиктор эффективности иммунотерапии при немелкоклеточном раке лёгкого. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(1): 115–121. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-115-121

For citation: Laktionov K.K., Kazakov A.M., Sarantseva K.A., Scherbo D.S., Koval A.P. Mutation in the kras gene as a predictor of the effectiveness of immunotherapy for non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(1): 115–121. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-115-121

МУТАЦИЯ В ГЕНЕ KRAS КАК ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЁГКОГО

К.К. Лактионов^{1,2}, А.М. Казаков¹, К.А. Саранцева¹, Д.С. Щербо², А.П. Коваль²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: lkoskos@mail.ru¹

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: nastiakoalst@gmail.com²

Аннотация

Цель исследования – провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, об эффективности и целесообразности применения информации о наличии мутации в гене KRAS (в различных кодонах), ко-мутационном статусе (мутации в генах TP53 (KP), STK11/LKB1 (KL), и KEAP1) и ассоциации KRASm с PD-L1 статусом у больных немелкоклеточным раком легкого в качестве предиктора эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. **Материал и методы.** В обзор включены данные рандомизированных клинических исследований и метаанализов, в которых содержится информация о предиктивном значении мутации KRAS и ко-мутационного статуса при иммунотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого за последние 10 лет. **Результаты.** Наличие корневой мутации в гене KRAS может претендовать на предиктивное значение при иммунотерапии, поскольку в ряде исследований показано преимущество от ее применения у KRASm пациентов. Сочетание мутации KRAS с ко-мутацией TP53 (KP) является предиктором лучшего ответа на иммунотерапию, тогда как сочетание с STK11/LKB1 (KL) и KEAP1 является предиктором худшего ответа (уменьшение частоты ответа и общей и безрецидивной выживаемости). У PD-L1-положительных пациентов наличие KRAS мутации ассоциируется с лучшим прогнозом при применении иммунотерапии. Кроме того, наличие мутации в гене KRAS ассоциируется с худшим ответом на химиотерапию как в первую, так и в последующие линии, что также говорит о более перспективном применении иммунотерапии у таких пациентов. **Заключение.** Определение ко-мутационного статуса (TP53 (KP), STK11/LKB1 (KL), и KEAP1) и наличия мутации в гене KRAS в дополнение к определению PD-L1 статуса позволит более селективно отбирать пациентов, которые получат максимальное преимущество от использования иммунотерапии. Кроме того, возможность определять мутацию в гене KRAS и ко-мутационный статус при применении жидкостной биопсии (с приемлемой специфичностью и чувствительностью) позволяет применять данный метод определения чувствительности к иммунотерапии тогда, когда получение опухолевого материала не представляется возможным (для определения экспрессии PD-L1).

Ключевые слова: иммунотерапия, KRAS мутация, PD-L1 статус, ко-мутации, жидкостная биопсия.

MUTATION IN THE KRAS GENE AS A PREDICTOR OF THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOTHERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

K.K. Laktionov^{1,2}, A.M. Kazakov¹, K.A. Sarantseva¹, D.S. Scherbo², A.P. Koval²

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia¹

23, Kashirskoye HWY, 115478, Moscow, Russia. E-mail: lkoskos@mail.ru¹

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia²

1, Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia. E-mail: nastiakovalst@gmail.com²

Abstract

The purpose of the study: to conduct a systematic literature review on the effectiveness and feasibility of using information on the presence of KRAS gene mutations (in different codons), TP53 (KP), STK11/LKB1 (KL), and KEAP1 mutations and the association of KRASm with PD-L1 status in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) as a predictor of the effectiveness of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. **Material and Methods.** The review includes data from randomized clinical trials and meta-analyses on the predictive value of KRAS mutation status for response to immunotherapy in patients with NSCLC over the past 10 years. **Results.** The presence of KRAS mutations in NSCLC patients could be a predictive factor for their response to immunotherapy, as several studies have demonstrated benefit from immunotherapy in these patients. The combination of KRAS mutation with TP53 (KP) co-mutation predicts a better response to immunotherapy, while a combination with STK11/LKB1 (KL) and KEAP1 predicts a worse response (reduced response rate and overall and disease-free survival). In PD-L1-positive patients, the presence of KRAS mutation is associated with a better prognosis after treatment with immunotherapy. Moreover, the presence of KRAS mutation is associated with a worse response to first-line and subsequent-line chemotherapy, thus indicating a more promising use of immunotherapy in these patients. **Conclusion.** Identification of TP53 (KP), STK11/LKB1 (KL), and KEAP1 co-mutations and the presence of KRAS mutation in addition to determination PD-L expression enable selection of patients who will obtain the greatest benefit from immunotherapy. In addition, the ability to determine KRAS mutation and co-mutation status using a liquid biopsy (with acceptable specificity and sensitivity) makes it possible to use this method for determining sensitivity to immunotherapy when it is not possible to obtain tumor sample (to determine PD1-L1 expression).

Key words: immunotherapy, KRAS mutation, PD1-L1 status, co-mutations, liquid biopsy.

Введение

Рак лёгкого является одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований во всем мире. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет более 80 % всех злокачественных новообразований легких, что делает выработку тактики и выявление предикторов эффективности его лечения необходимой и актуальной задачей. На данный момент всё большее распространение приобретает иммунотерапия (ИТ) ингибиторами контрольных точек, использующаяся как самостоятельно, так и в комбинации с химио- и лучевой терапией. При ИТ применяют ингибиторы PD1 (ниволумаб, пембролизумаб), ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, BMS-936559) [1].

Использование дурвалумаба в поддерживающем режиме после химиолучевой терапии для пациентов с НМРЛ III стадии позволило достичь 3-летней общей выживаемости (ОВ), равной 57 %, для сравнения при хирургическом лечении пациентов с НМРЛ III стадии 3-летняя ОВ составляет около 42 % [2, 3]. Однако, как и при применении большинства противоопухолевых препаратов,

эффективность иммунотерапии зависит от ряда параметров опухоли – предикторов ответа, к которым относятся: наличие/высокая экспрессия PD1/PD-L1, высокая мутационная нагрузка (ТМБ), длительный стаж курения, лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в анамнезе, выраженная лимфоидная инфильтрация опухоли с преобладанием CD8 Т-лимфоцитов, а также, потенциально, наличие корневой мутации KRAS в опухолевой ткани [4]. Именно данной мутации и её значению в качестве предиктора эффективности иммунотерапии и будет посвящена данная статья.

Является ли само по себе наличие мутации в гене KRAS предиктором эффективности иммунотерапии?

Мутация в гене KRAS встречается примерно в 15–20 % случаев НМРЛ. В 90–95 % наблюдается при аденокарциноме и в 5 % при плоскоклеточном раке. Данная мутация чаще встречается в западных странах (США, Канада, Западная Европа), у мужчин с длительным стажем курения [5]. Белок KRAS представляет собой ГТФазу, которая при

воздействии сигналов извне клетки, полученных условной рецепторной тирозинкиназой (EGFR и др.), связывается с молекулой ГТФ (гуанозинтрифосфат), дефосфорилируя её в ГДФ (гуанозиндифосфат). Когда KRAS связан с ГТФ, он находится в активной форме и посредством активации каскада сигнальных путей RAS-RAF-MER-ERK (MAPK) активирует рост и пролиферацию клеток [6]. При мутации KRAS теряет способность гидролизовать ГТФ и остаётся в конститутивно активном состоянии, бесконтрольно активируя каскад нижестоящих сигнальных путей [7]. Помимо вышеуказанного сигнального пути (MAPK), KRAS также участвует в активации пути PI3K-AKT-mTOR, задействованного в стимуляции клеточной пролиферации. Избыточная стимуляция RAS-сигнального пути приводит к повышению экспрессии PD-L1 посредством активации фосфорилирования тристетрапролина – белка, связывающегося с AU-богатой 3'-нетранслируемой областью мРНК PD-L1, что приводит к деградации последней. Фосфорилирование тристетрапролина снижает его активность и, как следствие, увеличивает трансляцию PD-L1. Помимо этого, наличие мутации в гене KRAS ассоциируется с высокой мутационной нагрузкой из-за наличия дефектов в системе репарации ДНК (нарушение репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, эксцизионной репарации оснований и др.) и контрольных точек клеточного цикла (механизмы апоптоза, ареста клеточного цикла) [8]. Именно поэтому наличие мутации в гене KRAS и может быть использовано в качестве предиктора эффективности иммунотерапии [9]. Одним из первых крупных исследований, в котором было оценено влияние мутации на прогноз при НМРЛ, является исследование CheckMate-057 (ниволумаб vs доцетаксел у предлеченных пациентов с аденокарциномой). В подгрупповом анализе было показано преимущество от применения ниволумаба в группе KRASm пациентов [10].

Исследование KEYNOTE-042 показало, что применение иммунотерапии у PD-L1-положительных пациентов с аденокарциномой (уровень экспрессии PD-L1 > 1 %) увеличивало общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с применением химиотерапии независимо от статуса KRAS. Однако степень выигрыша в общей выживаемости от применения ИТ у KRASm и KRASwt пациентов сильно отличалась. Медиана ОБ в когорте с мутацией KRAS составила 28 мес при применении пембролизумаба против 11 мес при химиотерапии. В когорте без мутаций KRAS медианная ОБ составляла 15 мес против 12 мес при использовании пембролизумаба и химиотерапии соответственно [11].

По данным метаанализа, проведенного С.К. Lee et al., в который вошло более 3000 человек, получавших лечение ингибиторами контрольных точек иммунитета (ниволумаб, пембролизумаб,

атезолизумаб), было показано, что применение ИТ хоть и увеличивало общую выживаемость в группе KRASm пациентов, но различий в коэффициенте риска между мутантной и немутантной подгруппами не оказалось: KRASm HR=0,86 vs KRASwt HR=0,65; $p=0,24$ [12]. Другой метаанализ, объединивший результаты 3 крупных исследований (CheckMate 057, POPLAR, OAK), по сравнению ниволумаба или атезолизумаба с доцетакселем у ранее леченных пациентов НМРЛ показал, что иммунотерапия повышала общую выживаемость у пациентов с выявленными мутациями в гене KRAS (HR=0,64 [95 % CI 0,43–0,96], $p=0,03$) [13]. Влияние наличия мутации в гене KRAS на эффективность иммунотерапии косвенно подтверждают и результаты крупного метаанализа (более 5326 пациентов), который показал, что KRASm-статус чаще ассоциируется с наличием экспрессии PD-L1, по сравнению с KRASwt (OR=1,87; 95 % CI 1,34–2,61; $p=0,0002$) [14].

Проспективное исследование влияния мутационного статуса у 44 пациентов с аденокарциномой НМРЛ на эффективность иммунотерапии показало, что наличие мутации в гене KRAS является независимым положительным прогностическим фактором для иммунотерапии ингибиторами PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб, синтилимаб). Мутация в гене KRAS значимо чаще встречалась в группе полного и частичного ответа на иммунотерапию по сравнению с группой прогрессирования (в течение первых 6 мес от начала лечения) ($p<0,001$). Безрецидивная выживаемость в течение 1 года также была статистически значимо выше в группе KRASm и составила 60 vs 12 % в группе KRASm и KRASwt соответственно ($p=0,00015$) [15]. Другое ретроспективное исследование пациентов с НМРЛ ($n=29$, аденокарцинома), также получавших ингибиторы PD-1 (пембролизумаб), показало значимое различие в медианах БРВ в группах KRASm и KRASwt – 14,7 vs 3,5 мес ($p=0,003$) [16].

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что присутствие мутации в гене KRAS имеет определённое прогностическое значение при проведении иммунотерапии у пациентов с НМРЛ, которое требует дальнейшего изучения для потенциального использования в клинической практике.

Гетерогенность KRAS мутированных опухолей

В гене KRAS встречается несколько активирующих точечных мутаций, наиболее частыми являются мутации в 12, 13 и 61 кодонах – G12C, G12V, G12D, G13C, G13D, Q61 [17]. При НМРЛ чаще встречается мутация G12C – примерно в 40 % случаев. Гетерогенность опухолей лёгкого, мутированных по гену KRAS, связана не только с подтипом самой мутации гена KRAS, но и с наличием сопутствующих альтераций в других генах

Таблица 1/ Table 1 [19, 21–23, 25]

Зависимость эффекта иммунотерапии от KRAS и ко-мутационного статуса**Dependence of the immunotherapy effect on KRAS and co-mutation status**

KRAS-статус/ KRAS-status	PD-L1 статус/ PD-L1-status	Ко-мутационный статус/ Co-mutation status	Предполагаемый эффект от иммунотерапии/ Estimated effect of immunotherapy
KRASm 12C	PD-L1>1 %	TP53 (KP)	Максимальный/ Maximum
KRASm G12 V, G12D, G13C, G13D, Q61	PD-L1=0 %	CDKN2A/2B, STK11/ LKB1 (KL), и KEAP1	Минимальный/ Minimum

(ко-мутаций) – TP53 (KP), CDKN2A/2B, STK11/LKB1 (KL), и KEAP1 [18].

Данные о прогностическом значении мутаций в различных кодонах следует рассматривать с позиции вида планируемого лечения (химио- или иммунотерапия), поскольку мутация в одном и том же кодоне может иметь различное прогностическое значение для применения иммунотерапии и химиотерапии. Например, J.V. Aredo et al. в своём исследовании (n=186) показали значимую связь между наличием мутации в кодоне G12D и меньшей общей выживаемостью у пациентов с аденокарциномой легкого, получавших иммунотерапию (анти PD/PD-L1), в то время как мутация в кодоне 12C ассоциировалась с лучшим ответом на ИТ [19]. L. Tao et al. в исследовании предиктивного значения мутаций в различных кодонах KRAS у пациентов с аденокарциномой легкого (n=256), получавших стандартное лечение (хирургическое, химиотерапевтическое, лучевое), показали, что мутация в кодоне G12C (одновременно с позитивным PD-L1-статусом) ассоциируется с худшим прогнозом: ОБ – 5,7 vs 12,8 мес (p=0,007), в то время как мутации в других исследованных кодонах G12V и G12D не показали какого-либо предиктивного значения [20].

Ко-мутационный статус также имеет важное предиктивное значение, изученное в основном с позиции применения иммунотерапии у KRAS-положительных пациентов [21]. Наличие ко-мутации STK11/LKB1 ассоциируется с менее выраженной лимфоидной инфильтрацией опухоли, худшим ответом на иммунотерапию. Опухоли, несущие ко-мутацию TP53, имеют более выраженную лимфоидную инфильтрацию с преобладанием CD8-Т лимфоцитов, более выраженную экспрессию PD-L1 и лучший ответ на иммунотерапию. Данная ассоциация показана на группе пациентов (n=174) с НМРЛ (аденокарциномой), получавших иммунотерапию, у которых KRAS и ко-мутационный статус был определён в рамках проекта SU2C (Stand Up To Cancer). Показано, что объективный ответ в группе пациентов с ко-мутацией KL был равен 7,4 vs 35,7 % (p< 0,001) с ко-мутацией KP. Аналогичное сравнение было проведено на базе пациентов,

входивших в исследование CheckMate-057, – объективный ответ 0 % KL vs 57,1 % KP (p=0,047) [22]. Важно отметить, что наличие ко-мутации STK11/LKB1 ассоциировалось со значительно меньшей БРВ и ОБ независимо от PD-L1-статуса – группы PD-L1≥50 % и PD-L1<50 % показали одинаковые результаты [23]. STK11 также показал себя как отрицательный прогностический маркер и в группах пациентов, получавших комбинированную химио-иммунотерапию [24]. Также в подгрупповом ретроспективном анализе данных KEYNOTE-001 выявлено, что пациенты с TP53 или KRASm продемонстрировали значительно более длительное время безрецидивной выживаемости по сравнению с группой без данных мутаций, получавших пембролизумаб (медиана БРВ TP53m по сравнению с KRASm и по сравнению с WT группой: 14,5 vs 14,7 vs 3,5 мес (p=0,012) [15].

Исследование большой группы пациентов (n=330) с KRAS-мутантным НМРЛ выявило, что мутация KEAP1 является независимым прогностическим маркером более низкой общей выживаемости (HR=1,96; p<0,001) и ассоциируется с меньшей частотой ответа на химиотерапию (HR=1,64; p=0,03) и иммунотерапию (HR=3,54; p=0,003) [25].

Таким образом, гетерогенность KRASm-пациентов по наличию различных ко-мутаций позволяет, во-первых, объяснить результаты некоторых исследований, говорящих о слабой предиктивной роли KRASm, поскольку в них не оценивались ко-мутации и группы скорее всего были разнородными на количеству «положительных» и «отрицательных» прогностических ко-мутаций, во-вторых, даёт возможность в дальнейшем на основе тестирования на мутацию KRAS и соответствующие ко-мутации выявлять группы пациентов, получающих максимальную эффективность от иммунотерапии как в первой, так и в последующих линиях (табл. 1).

Потенциальное применение анализа KRAS-статуса

KRAS-статус может быть определен как при исследовании опухолевой ткани, так и путём ана-

лиза цоДНК, полученной в результате жидкостной биопсии [26]. Конечно, на данный момент PD-L1-статус является более точным прогностическим фактором эффективности иммунотерапии и является необходимым критерием для её назначения (пембролизумаб). Однако при невозможности получения опухолевого материала для тестирования на уровень экспрессии PD-L1 при помощи иммуногистохимического анализа, альтернативной опцией в перспективе может служить проведение жидкостной биопсии с определением KRAS-статуса, а в идеале и ко-мутационного статуса. В случае выявления KRASm выбор терапии будет склоняться в сторону иммунотерапии, поскольку наличие мутации в гене KRAS является предиктором её эффективности. К тому же, по данным ряда исследований, KRASm-пациенты хуже отвечают на химиотерапию (платиновый дублет) как в 1-й линии, так и в последующих (доцетаксел, пеметрексед) [27, 28].

Специфичность, чувствительность и конкордантность жидкостной биопсии при тестировании на KRAS, по ряду источников, составляют примерно 100, 69, 80 %, что схоже с чувствительностью жидкостной биопсии при тестировании на EGFR-статус и является приемлемым для использования в клинической практике [29]. При этом жидкостная биопсия потенциально об-

ладает рядом преимуществ: во-первых, цоДНК из плазмы крови может содержать более полную информацию обо всех клонах опухоли, чем ДНК из небольшого опухолевого фрагмента при классической биопсии; во-вторых, жидкостная биопсия дает возможность мониторинга опухолевого статуса через небольшие промежутки времени за счёт малой инвазивности процедуры. Основной проблемой при этом является низкое содержание опухолевой фракции в ДНК плазмы крови, а также высокая вариабельность этого параметра. Однако в основе современных тест-систем для жидкостной биопсии лежат технологии, обладающие крайне высокой чувствительностью: цифровая капельная ПЦР, мутационноспецифичная ПЦР, технологии высокопроизводительного секвенирования с применением обогащения мутантными фрагментами или подавления ошибок секвенирования при помощи уникальных молекулярных баркодов. Данные приемы делают возможным определение очень низких частот мутантных аллелей вплоть до 0,02 % для гена KRAS и 0,01–0,02 % для EGFR, то есть фактически до единичных молекул в образце [30]. Это позволит внедрить в клиническую практику определение KRAS-статуса при помощи жидкостной биопсии в тех случаях, когда данный анализ может сыграть роль в выборе тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Corrales L., Scilla K., Caglevic C., Miller K., Oliveira J., Rolf C. Immunotherapy in Lung Cancer: A New Age in Cancer Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 995: 65–95. doi: 10.1007/978-3-030-02505-2_3.
- Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., Kurata T., Chiappori A., Lee K.H., de Wit M., Cho B.C., Bourhaba M., Quantin X., Tokito T., Mekhail T., Planchard D., Kim Y.C., Karapetis C.S., Hiet S., Ostoros G., Kubota K., Gray J.E., Paz-Ares L., de Castro Carpeno J., Faivre-Finn C., Reck M., Vansteenkiste J., Spigel D.R., Wadsworth C., Melillo G., Taboada M., Dennis P.A., Özgüroğlu M.; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2342–50. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
- Berry M.F., Worni M., Pietrobon R., D'Amico T.A., Akushevich I. Variability in the treatment of elderly patients with stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(6): 744–52. doi: 10.1097/JTO.0b013e31828916aa.
- Liu C., Zheng S., Jin R., Wang X., Wang F., Zang R., Xu H., Lu Z., Huang J., Lei Y., Mao S., Wang Y., Feng X., Sun N., Wang Y., He J. The superior efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in KRAS-mutant non-small cell lung cancer that correlates with an inflammatory phenotype and increased immunogenicity. *Cancer Lett.* 2020; 470: 95–105. doi: 10.1016/j.canlet.2019.10.027.
- Ricciuti B., Leonardi G.C., Metro G., Grignani F., Pagliarunga L., Bellezza G., Baglivo S., Mencaroni C., Baldi A., Zicari D., Crinò L. Targeting the KRAS variant for treatment of non-small cell lung cancer: potential therapeutic applications. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10(1): 53–68. doi: 10.1586/17476348.2016.1115349.
- Jancik S., Drábek J., Radzioch D., Hajdúch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 150960. doi: 10.1155/2010/150960.
- Riely G.J., Marks J., Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6(2): 201–5. doi: 10.1513/pats.200809-107LC.
- Castellano E., Downward J. RAS Interaction with PI3K: More Than Just Another Effector Pathway. *Genes Cancer.* 2011; 2(3): 261–74. doi: 10.1177/1947601911408079.
- Coelho M.A., de Carné Trécesson S., Rana S., Zecchin D., Moore C., Molina-Arcas M., East P., Spencer-Dene B., Nye E., Barnouin K., Snijders A.P., Lai W.S., Blackshear P.J., Downward J. Oncogenic RAS Signaling Promotes Tumor Immunoresistance by Stabilizing PD-L1 mRNA. *Immunity.* 2017; 47(6): 1083–99. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.016.
- Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhäuf M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R. Jr, Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627–39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
- Ternyly D. Pembrolizumab Boosts Survival in Metastatic Nonsquamous NSCLC Regardless of KRAS Mutations. *Target oncology.* 2019.
- Lee C.K., Man J., Lord S., Cooper W., Links M., GebSKI V., Herbst R.S., Gralla R.J., Mok T., Yang J.C. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(2): 210–6. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4427.
- Kim J.H., Kim H.S., Kim B.J. Prognostic value of KRAS mutation in advanced non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis and review. *Oncotarget.* 2017; 8(29): 48248–52. doi: 10.18632/oncotarget.17594.
- Liu C., Zheng S., Jin R., Wang X., Wang F., Zang R., Xu H., Lu Z., Huang J., Lei Y., Mao S., Wang Y., Feng X., Sun N., Wang Y., He J. The superior efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in KRAS-mutant non-small cell lung cancer that correlates with an inflammatory phenotype and increased immunogenicity. *Cancer Lett.* 2020; 470: 95–105. doi: 10.1016/j.canlet.2019.10.027.
- Song P., Yang D., Wang H., Cui X., Si X., Zhang X., Zhang L. Relationship between the efficacy of immunotherapy and characteristics of specific tumor mutation genes in non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer.* 2020; 11(6): 1647–54. doi: 10.1111/1759-7714.13447.
- Dong Z.Y., Zhong W.Z., Zhang X.C., Su J., Xie Z., Liu S.Y., Tu H.Y., Chen H.J., Sun Y.L., Zhou Q., Yang J.J., Yang X.N., Lin J.X., Yan H.H., Zhai H.R., Yan L.X., Liao R.Q., Wu S.P., Wu Y.L. Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(12): 3012–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2554.

17. Román M., Baraibar I., López I., Nadal E., Rolfo C., Vicent S., Gil-Bazo I. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer*. 2018; 17(1): 33. doi: 10.1186/s12943-018-0789-x.
18. Skoulidis F., Byers L.A., Dia L., Papadimitrakopoulou V.A., Tong P., Izzo J., Behrens C., Kadara H., Parra E.R., Canales J.R., Zhang J., Giri U., Gudikote J., Cortez M.A., Yang C., Fan Y., Peyton M., Girard L., Coombes K.R., Toniatti C., Heffernan T.P., Choi M., Frampton G.M., Miller V., Weinstein J.N., Herbst R.S., Wong K.K., Zhang J., Sharma P., Mills G.B., Hong W.K., Minna J.D., Allison J.P., Futreal A., Wang J., Wistuba I.I., Heymach J.V. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. *Cancer Discov*. 2015; 5(8): 860–77. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1236.
19. Aredo J.V., Padda S.K., Kunder C.A., Han S.S., Neal J.W., Shrager J.B., Wakelee H.A. Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small cell lung cancer outcomes. *Lung Cancer*. 2019; 133: 144–50. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.05.015.
20. Tao L., Sun J., Mekhail T., Meng L., Fang Ch., Du Yu., Socinski M.A., Allen A., Rzeszutko B.L., Chang C.C. The prognostic value of KRAS mutation subtypes and PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer*. 2021 Jul; 22(4): e506-e511. doi: 10.1016/j.clcc.2020.07.004.
21. Scheffler M., Ihle M.A., Hein R., Merkelbach-Bruse S., Scheel A.H., Siemanowski J., Brägelmann J., Kron A., Abedpour N., Ueckerth F., Schüller M., Koleczko S., Michels S., Fassunke J., Pasternack H., Heydt C., Serke M., Fischer R., Schulte W., Gerigk U., Nogova L., Ko Y.D., Abdulla D.S.Y., Riedel R., Kambartel K.O., Lorenz J., Sauerland I., Randerath W., Kaminsky B., Hagmeyer L., Grohé C., Eisert A., Frank R., Gogl L., Schaeper C., Holzem A., Hellmich M., Thomas R.K., Peifer M., Sos M.L., Büttner R., Wolf J. K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways. *J Thorac Oncol*. 2019; 14(4): 606–16. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.013.
22. Adderley H., Blackhall F.H., Lindsay C.R. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine*. 2019; 41: 711–16. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.049.
23. Skoulidis F., Goldberg M.E., Greenawalt D.M., Hellmann M.D., Awad M.M., Gainer J.F., Schrock A.B., Hartmaier R.J., Trabucco S.E., Gay L., Ali S.M., Elvin J.A., Singal G., Ross J.S., Fabrizio D., Szabo P.M., Chang H., Sasson A., Srinivasan S., Kirov S., Szustakowski J., Vitazka P., Edwards R., Bufill J.A., Sharma N., Ou S.I., Peled N., Spigel D.R., Rizvi H., Aguilar E.J., Carter B.W., Erasmus J., Halpenny D.F., Plodkowski A.J., Long N.M., Nishino M., Denning W.L., Galan-Cobo A., Hamdi H., Hirz T., Tong P., Wang J., Rodriguez-Canales J., Villalobos P.A., Parra E.R., Kalhor N., Sholl L.M., Sauter J.L., Jungbluth A.A., Mino-Kenudson M., Azimi R., Elamin Y.Y., Zhang J., Leonardi G.C., Jiang F., Wong K.K., Lee J.J., Papadimitrakopoulou V.A., Wistuba I.I., Miller V.A., Frampton G.M., Wolchok J.D., Shaw A.T., Jänne P.A., Stephens P.J., Rudin C.M., Geese W.J., Albacker L.A., Heymach J.V. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2018; 8(7): 822–35. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0099.
24. Skoulidis F., Arbour K.C., Hellmann M.D., Patil P.D., Marmarelis M.E., Awad M.M., Murray J.Ch., Hellyer J., Gainer J.F., Dimou A., Bestvina Ch.M., Shu C.A., Riess J.W., Blakely C.M., Pecot Ch.V., Mezquita L., Tabbò F., Scheffler M., Papadimitrakopoulou V., Heymach J. Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 102. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.102.
25. Arbour K.C., Jordan E., Kim H.R., Dienstag J., Yu H.A., Sanchez-Vega F., Lito P., Berger M., Solit D.B., Hellmann M., Kris M.G., Rudin C.M., Ni A., Arcila M., Ladanyi M., Riely G.J. Effects of Co-occurring Genomic Alterations on Outcomes in Patients with KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(2): 334–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1841.
26. Sacher A.G., Pawletz C., Dahlberg S.E., Alden R.S., O'Connell A., Feeney N., Mach S.L., Jänne P.A., Oxnard G.R. Prospective validation of rapid plasma genotyping as a sensitive and specific tool for guiding lung cancer care. *JAMA Oncol*. 2016; 2(8): 1014–22. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0173.
27. Marabese M., Ganzzini M., Garassino M.C., Shepherd F.A., Piva S., Caiola E., Macerelli M., Bettini A., Lauricella C., Floriani I., Farina G., Longo F., Biondi L., Fabbri M.A., Veronesi S., Marsoni S., Brogini M., Rulli E. KRAS mutations affect prognosis of non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum containing chemotherapy. *Oncotarget*. 2015; 20: 6(32): 34014–22. doi: 10.18632/oncotarget.5607.
28. Svaton M., Fiala O., Pesek M., Bortlicek Z., Minarik M., Benešová L., Topolčan O. The Prognostic Role of KRAS Mutation in Patients with Advanced NSCLC Treated with Second- or Third-line Chemotherapy. *Anticancer Res*. 2016; 36(3): 1077–82.
29. Rolfo C., Mack P.C., Scagliotti G.V., Baas P., Barlesi F., Bivona T.G., Herbst R.S., Mok T.S., Peled N., Pirker R., Razez L.E., Reck M., Riess J.W., Sequist L.V., Shepherd F.A., Sholl L.M., Tan D.S.W., Wakelee H.A., Wistuba I.I., Wynne M.W., Carbone D.P., Hirsch F.R., Gandara D.R. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(9): 1248–68. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.030.
30. Poole J.C., Wu S.F., Lu T.T., Vibat C.R.T., Pham A., Samuels E., Patel M., Chen J., Daher T., Singh V.M., Arnold L.J. Analytical validation of the Target Selector ctDNA platform featuring single copy detection sensitivity for clinically actionable EGFR, BRAF, and KRAS mutations. *PLoS One*. 2019; 14(10). doi: 10.1371/journal.pone.0223112.

Поступила/Received 26.05.2020
Принята в печать/Accepted 18.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лактионов Константин Константинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением лекарственных методов лечения № 17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: lkoskos@mail.ru. SPIN-код: 7404-5133. ORCID: 0000-0003-4469-502x.

Казаков Алексей Михайлович, клинический ординатор, отделение лекарственных методов лечения № 17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3774-8783. ORCID: 0000-0002-9534-2729.

Саранцева Ксения Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, отделение лекарственных методов лечения № 17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5275-1127. ORCID: 0000-0002-7817-8429.

Щербо Дмитрий Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной онкологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4463-1721.

Коваль Анастасия Павловна, кандидат биологических наук, сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8553-7009.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лактионов Константин Константинович: разработка концепции научного обзора.

Казаков Алексей Михайлович: анализ отечественных и зарубежных исследований, написание работы.

Саранцева Ксения Андреевна: критический пересмотр, внесение поправок.

Щербо Дмитрий Сергеевич: консультация, окончательная доработка статьи.

Коваль Анастасия Павловна: консультация, окончательная доработка статьи.

Финансирование

Исследование поддержано грантом РФФ 20-75-10008.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin K. Laktionov, MD, DSc, Head of the Department of Medicinal Methods of Treatment, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). E-mail: lkoskos@mail.ru. SPIN-code: 7404-5133. ORCID: 0000-0003-4469-502x.

Alexey M. Kazakov, MD, Clinical Resident of the Department of Medicinal Methods of Treatment, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). SPIN-code: 3774-8783. ORCID: 0000-0002-9534-2729.

Ksenia A. Sarantseva, MD, PhD, Oncologist, Department of Medicinal Methods of Treatment № 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). SPIN-code: 5275-1127. ORCID: 0000-0002-7817-8429.

Dmitry S. Scherbo, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). SPIN-код: 4463-1721.

Anastasia P. Koval, PhD, Employee of the Laboratory of Molecular Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). SPIN-code: 8553-7009.

AUTHOR CONTRIBUTION

Konstantin K. Laktionov: study conception and design.

Alexey M. Kazakov: data collection and analysis.

Ksenia A. Sarantseva: critical revision with important intellectual content, manuscript editing.

Dmitry S. Scherbo: final approval of the manuscript.

Anastasia P. Koval: final approval of the manuscript.

Funding

The study was supported by the RSF grant 20-75-10008.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.