

FRI-ONLINE-1-MCDA-01

FREQUENCY OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TARGET MUTATIONS IN LUNG CANCER PATIENTS¹

Prof. Yanina Slavova, PhD

Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities,
University of Ruse “Angel Kanchev”,
Tel.: +359888528506
E-mail: yaninaslavova@abv.bg

Assoc. Prof. Dora Marinova, PhD

Department of Health Care,
University of Ruse “Angel Kanchev”
Tel.: +359888027907
E-mail: dmusic@abv.bg

Prof. Alexey Savov, PhD

National Genetic Laboratory,
University Hospital “Maichin Dom”,
Tel.: +359899826266
E-mail: alexsavov@abv.bg

Stoyan Bichev

National Genetic Laboratory,
University Hospital “Maichin Dom”,
Tel.: +359897846573
E-mail: stoyan.bichev@gmail.com

Abstract: *Background: Epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations are observed in lung carcinomas (LCs) and are connected with target therapy. The aim of the study is to determine the frequency of different EGFR gene mutations in LCs in Bulgarian patients. Methods In this study 1427 NSCLC samples were included. DNA was extracted from either formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) tissues or cytology specimens and analyzed for the presence of 29 recurrent EGFR gene mutations using SARMS PCR. Results: 127 samples (8.9 %) were found to be positive for activating mutations in the EGFR gene. In 26/1427 (1.8 %) samples a T790M point mutation in exon 20 (associated with tyrosine kinase inhibition resistance) was detected, in none of the cases in combination with other (activating) EGFR gene mutations. The overall EGFR gene mutation frequency (including T790M) was 10.7 % (153/1427). In conclusion our data show the frequency of EGFR gene mutations in lung carcinomas in the East European cohort.*

Keywords: *Epidermal growth factor receptor, Mutations, ARMS-PCR*

ВЪВЕДЕНИЕ

В световен мащаб ракът на белия дроб е водеща причина за карциномна смъртност (GLOBOCAN, 2013). Недребноклетъчният белодробен карцином (НДКБК) съставлява около 80-85% от случаите на рак на белия дроб (Molina, J.R., 2008). От патологична гледна точка в групата на НДКБК се включват аденокарцинома, плоскоклетъчният карцином, едроклетъчният карцином и др (Travis, W.D., 2004). През последните години има много научни съобщения за позитивната връзка на определени мутации в гена на рецептора на епидермалния растежен

¹ Докладът е представен на научна сесия на 29 октомври 2021 в секция МКДД с оригинално заглавие на български език: ЧЕСТОТА НА МУТАЦИИТЕ В РЕЦЕПТОРА ЗА ЕПИТЕРИАЛЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР ПРИ ПАЦИЕНТИ С РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ.

фактор (EGFR - epidermal growth factor receptor) с отговора на лечение с тирозин киназни инхибитори (ТКИ) – първата одобрена таргетна терапия за пациенти с НДКБК (Рао, W., 2004; Gao, B., 2010). Установено е че 30-40% от пациентите в азиатската популация са носители на активиращи мутации, докато сред европейската те са 10-15% (Smits, A.J., 2012).

ИЗЛОЖЕНИЕ

Цел

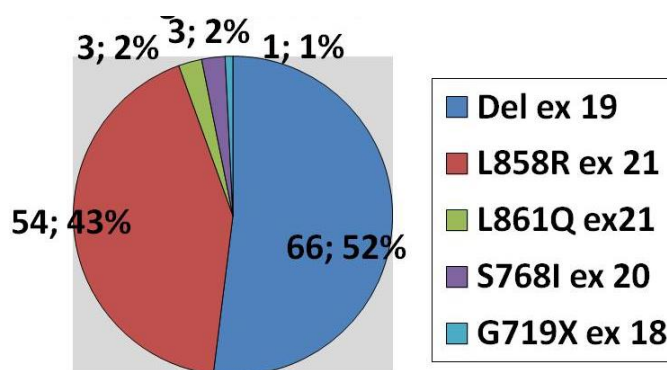
Целта на изследването е да се определи честотата на прицелни за лечение мутации в EGFR при пациенти с белодробен карцином в напреднал стадий.

Материал и методи

За период от 3 години е изследван биопсичен материал от 1427 пациента с НДКБК в напреднал стадий. Изолира се ДНК, която се анализира за наличие на соматични мутации в гена за EGFR чрез rtPCR – *real time PCR* – PCR в реално време на базата на *Scorpions* технология.

Резултати

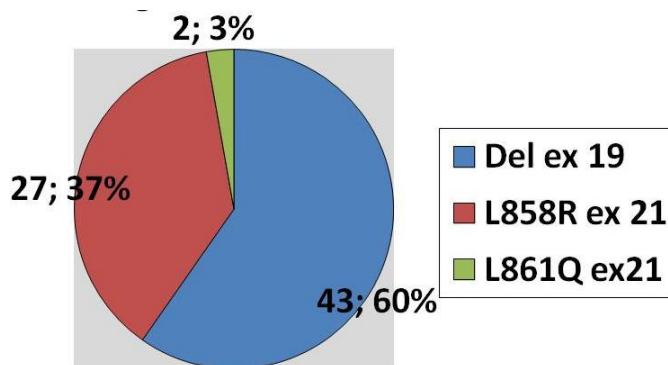
От изследваните 1427 проби 127 (8.9 %) са позитивни за активиращи мутации в EGFR гена: делеции в 19 екзон - 66/127 (52 %), точкова мутация L858R в 21 екзон - 54/127 (42.5 %), точкова мутация L861Q в 21 екзон - 3/127 (2.4 %), точкова мутация S768I в 20 екзон - 3/127 (2.4 %), точкова мутация G719X в 18 екзон - 1/127 (0.8 %) (Фиг.1).



Фиг. 1. Честота на EGFR активиращи мутации в изследваната популация.

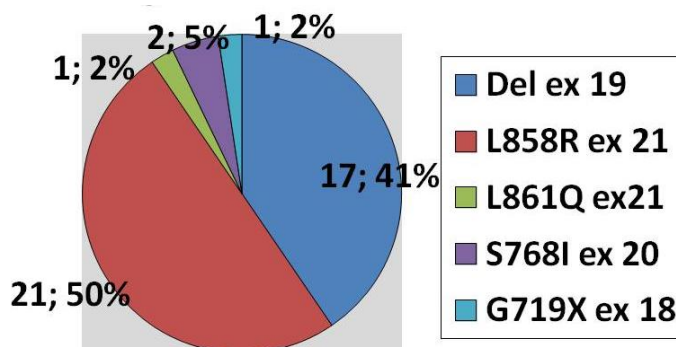
Точкова мутация T790M в екзон 20, която е свързана с резистентност към лечение се открива в 26/1427 (1.8 %) от пробите. Средната обща честота на EGFR мутации (включително и T790M мутацията) е 10.7 % (153/1427).

Най-честите активиращи мутации в EGFR при аденокарциноми (Фиг. 2) са делециите в екзон 19 (в 43 случая от 72 позитивни аденокарцином; 59.7 %), последвани от L858R точкова мутация в 21 екзон (27/72; 37.5 %). Мутация T790M се наблюдава в 13 от изследвани 576 (2.3 %) аденокарцинома. При провеждане на мултивариатен логистичен анализ статистически сигнификантно върху мутационния статус влияят пол – мъж/жена (OR 2.64; p=0.005) и тютюнопушене – пушач/непушач (OR 3.10; p=0.001). Активиращи мутации се срещат по-често при жени и непушачи.



Фиг. 2. Честота на EGFR активиращи мутации при аденокарциноми

Най-честите активиращи мутации в EGFR при плоскоклетъчни карциноми (Фиг. 3) са точкова мутация. Мутация Т790М се наблюдава в 13 от изследвани 676 (1.9 %) плоскоклетъчни карциноми. При провеждане на мултивариатен логистичен анализ статистически сигнификантно върху мутационния статус влияят пол – мъж/жена (OR 3.91; $p=0.004$) и биопсично място – първично или метастатично огнище (OR 2.63, $p=0.027$). Активиращи мутации се срещат по-често при жени и в метастази.



Фиг. 3. Честота на EGFR активиращи мутации при плоскоклетъчен карцином

ИЗВОДИ

Извършеното проучване показва, че при българската популация пациенти с белодробен карцином соматичните мутации в EGFR, свързващи се с чувствителност към лечение с тирозин киназни инхибитори, се срещат в 10.7%, най-често при жени, непущачи, с аденокарцином. Основни фактори, които влияят на мутационния статус са пол, тютюнопушене и хистология на тумора.

REFERENCES

Gao, B., Sun, Y., Zhang, J., Ren, Y., Fang, R., Han, X., Shen, L., Liu, X.Y., Pao, W., Chen, H., & Ji, H. (2010). Spectrum of LKB1, EGFR, and KRAS mutations in Chinese lung adenocarcinomas. *J. Thorac. Oncol.* 5, 1130.

GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information, [http:// globocan.iarc.fr/](http://globocan.iarc.fr/). Accessed 21 Sep.

Molina, J.R., Yang, P., Cassivi, S.D., Schild, S.E., & Adjei, A.A. (2008). Non– small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin. Proc.* 83(5):584-594.

Pao, W., Miller, V., Zakowski, M., Doherty, J., Politi, K., Sarkaria, I., Singh, B., Heelan, R., Rusch, V., Fulton, L., Mardis, E., Kupfer, D., Wilson, R., Kris, M., & Varmus, H. (2004). EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 13306.

Smits, A.J., Kummer, J.A., Hinrichs, J.W., Herder, G.J., Scheidel K.C., Jacobse, Jiwa, N.M., Nooijen, P.T., Looijen-Salamon, M.G., Ligtenberg, M.J., Thunnissen, F.B., Heideman, D.A., Weger, R.A. de, & Vink, A. (2012). EGFR and KRAS mutations in lung carcinomas in the Dutch population: increased EGFR mutation frequency in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. *Analytical Cellular Pathology-Cellular Oncology*, 35, 3, 189-196.

Travis, W.D., Brambilla, E., Muller-Hemerlink, H.K., & Harris, C.C. (2004). World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart (IARC Press, Lyon).