

УДК: 617.583.1-001.6-089:636.7

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.1.403

АКТУАЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО У МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ EGFR И ALK/ROS1 МУТАЦИЯХ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ ГУМАННОЙ И ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Семенов Б.С. – д-р ветеринар. наук, профессор, проф. каф. общей, частной и оперативной хирургии (ORCID: 0000-0003-0149-9360); Назарова А.В.* – канд. ветеринар. наук, асс. каф. общей, частной и оперативной хирургии (ORCID: 0000-0003-4726-6204); Кузнецова Т.Ш. – канд. биол. наук, доц. каф. генетических и репродуктивных биотехнологий (ORCID: 0000-0002-8981-0696); Колодяжный П.А. – студ. (ORCID: 0009-0009-4166-662X).

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины»

* anna.v.nazarova@mail.ru

Ключевые слова: опухоль лёгкого, рак лёгкого, химиотерапия, таргетная терапия, мутации EGFR, транслокации ALK и ROS1, ингибиторы EGFR/ALK/ROS1/MET, собаки, кошки.

Key words: lung neoplasia, lung cancer, chemotherapy, targeted therapy, EGFR mutation; ALK and ROS1 translocation; inhibitors of EGFR/ALK/ROS1/MET, dogs, cats.

Поступила: 19.01.2024

Принята к публикации: 25.03.2024

Опубликована онлайн: 02.04.2024



РЕФЕРАТ

В период с 2020 по 2023 год проведено ретроспективное исследование историй болезней животных с опухолями в легких. В исследование включены 43 животных (15 собак и 28 кошек). Новообразования выявлялись с помощью методов инструментальной диагностики и морфологических исследований. Злокачественные опухоли легкого имеют различную гистологическую структуру, различаются по клиническому течению и результатам лечения. Хирургическое вмешательство является методом выбора для собак и кошек с первичными опухолями легких. У человека хирургический метод является одним из основных методов лечения рака легкого (РЛ). Поскольку в 70% случаев РЛ развивается без клинических признаков, большинство случаев опухолей трахеи, бронхов и легкого выявляются на IV стадии не только у животных, но и у человека, что делает невозможным излечивающее хирургическое вмешательство. Параллельно совершенствуются методы молекулярной биологии. Это приводит к разработке новых методов лечения, основанных на применении более эффективных противоопухолевых препаратов. Одним из современных методов лечения рака является таргетная терапия.

Молекулярно-ориентированные препараты блокируют рост раковых клеток с помощью вмешательства в механизм действия конкретных целевых (таргетных) молекул, необходимых для канцерогенеза и роста опухоли. В ветеринарной медицине в основном применяются хирургический и химиотерапевтический методы лечения, при этом последний не показывает достаточной эффективности. При этом в гуманной медицине для лечения рака легкого широко применяется таргетная терапия, действие которой отличается большей точностью и эффективностью. В доступной литературе не так много информации о применении таргетной терапии у животных и практически нет исследований по лечению неоперабельного РЛ у кошек, что делает актуальным проведение клинических исследований по применению таргетных препаратов у мелких домашних животных.

ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ / TERMINOLOGY

EGFR (epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР).

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) — препараты, блокирующие внутриклеточную передачу сигналов, осуществляемую путём фосфорилирования рецепторных тирозинкиназ.

Протоонкоген ALK (от Anaplastic Lymphoma Kinase) — кодирует киназу анапластической лимфомы (рецепторную тирозинкиназу ALK).

Протоонкоген MET — кодирует тирозин-протеинкиназу *c-Met*, (рецептор фактора роста гепатоцитов).

Протоонкоген ROS1 (c-ros онкоген 1) — кодирует рецепторную тирозинкиназу ROS1, которая в нормальной легочной ткани экспрессируется слабо.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Опухоли эпителиального происхождения, развивающиеся из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол, принято объединять в группу «рак легкого» (РЛ). Злокачественные опухоли легкого могут иметь различную гистологическую структуру, различаться по клиническому течению и результатам лечения.

При анализе заболеваемости среди людей рак легкого по смертности занимает первое место в мире, с то время как у животных по результатам аутопсии рак легкого составляет менее 1% [1].

Однако в крупных городах на животных действуют те же факторы риска (например, воздействие табачного дыма и

выхлопных газов), что и на людей, а с увеличением количества животных-компаньонов возрастает и заболеваемость РЛ среди них. К примеру, была выявлена корреляция антракоза (вдыхания пыли с последующим развитием фиброза легких) с мутацией EGFR при первичных опухолях лёгких собак [2].

Хирургическое вмешательство является методом выбора для собак и кошек с первичными опухолями легких. У человека хирургический метод является одним из основных методов лечения РЛ, а при карциноидных опухолях хирургический метод является основным. При этом чаще выполняют органосохраняющую радикальную операцию.

Поскольку в 70% случаев РЛ развивается без клинических признаков, большинство случаев опухолей трахеи, бронхов и легкого выявляются на IV стадии не только у животных, но и у человека, что делает невозможным излечивающее хирургическое вмешательство. Кроме того, была выявлена и доказана неэффективность применяемой в медицине человека высокодозной химиотерапии (ХТ) у животных [3].

Ранее было доступно только три метода лечения онкологических заболеваний: классическая химиотерапия, лучевая терапия и хирургические вмешательства. На сегодняшний день активно изучаются генетические изменения в раковых клетках. Пристальное внимание уделяется тому, какие именно белки способствуют бесконтрольному росту клеток, их размножению и распространению в организме. На данный момент выявлены

682 гена, которые вовлечены в процесс канцерогенеза 53 типов опухолей у человека [4].

Параллельно совершенствуются методы молекулярной биологии. Это приводит к созданию новых протоколов лечения, основанных на применении более эффективных классов противоопухолевых препаратов. Одним из современных методов лечения рака является таргетная или молекулярно-ориентированная терапия.

Молекулярно-ориентированные препараты блокируют рост раковых клеток с помощью вмешательства в механизм действия конкретных целевых (таргетных) молекул, необходимых для канцерогенеза и роста опухоли, а не просто препятствуя размножению всех быстро делящихся клеток (как, например, делает традиционная химиотерапия).

Целью нашей работы было показать распространенность рака легкого у собак и кошек и провести обзор ряда исследований по использованию таргетной терапии. В связи с тем, что патологический рост клеток возникает в результате мутаций молекул или мишеней, вовлеченных в механизмы регулирующие процессы деления клеток, то существенным исследованием является выявление мутаций у конкретных животных для использования таргетной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» и сети ветеринарных клиник ВЕГА г. Санкт-Петербурга.

В период с 2020 по 2023 год нами было проведено ретроспективное исследование историй болезней животных, у которых были диагностированы опухоли в легких и грудной полости. В исследование были включены 43 животных: 15 собак (*Canis lupus familiaris*) и 28 кошек (*Felis catus*).

Рентгенография грудной клетки была проведена у 34 животных — у 22 кошек

из 28 и 12 собак.

КТ была проведена 12 кошкам и четырём собакам, из них четырём кошкам и одной собаке были проведены и КТ, и рентген легких.

У восьми собак была диагностирована первичная опухоль легкого и у девяти собак — метастатическое поражение легких, при этом у двух собак были признаки как первичной опухоли, так и метастатического поражения.

У восьми кошек была диагностирована первичная опухоль легкого, у 13 — метастатическое поражение, при этом у трёх кошек были признаки как первичной опухоли, так и метастатического поражения.

Новообразования выявлялись с помощью методов инструментальной диагностики. Компьютерная томография выполнялась на компьютерном томографе Philips MX 16 (Китай). Внутривенное контрастирование проводилось с использованием препарата Омнипак 350 мг.

Рентгенография проводилась на ветеринарном рентгеновском аппарате Zoomed VX-400.

Ультрасонография проводилась на стационарном ультразвуковом сканере Sonoscape S20Pro (Китай) с использованием микроконвексного датчика для педиатрии/ветеринарии С611 и линейного датчика 12L.

Морфологический диагноз ставился на основании результатов цитологического и гистологического исследований. Цитологические исследования проводились в лаборатории клиники ВЕГА по сертифицированным методикам. Гистологические исследования проводились в лабораториях СУТОВЕТ и ПОИСК по сертифицированным методикам.

Оперативное лечение было проведено одной собаке.

Химиотерапия была проведена восьми животным — четырём собакам и четырём кошкам. Из них конвенционная химиотерапия (ХТ) проводилась четырём животным: карбоплатин 280 и 300 мг/м² внутривенно каждый 21 день (две собаки), доксорубин 1 мг/кг внутривенно каж-

дый 21 день (одна кошка), доцетаксел 20 мг/м² и бевацизумаб 5 мг/кг внутривенно каждый 21 день (одна кошка). Метрoномная химиотерапия циклофосфамидом 15 мг/м² внутрь ежедневно (одна собака и одна кошка). Одной собаке и одной кошке проводилась молекулярно-ориентированная (таргетная) терапия препаратами сорафениб 5 мг/кг два раза в день за час до еды и траметиниб 0,025 мг/кг один раз в день.

В нашем исследовании приняли уровень значимости равным 95% ($p=0,05$). Статистическую обработку полученных данных выполнили в программе BioStat, AnalystSoft Inc., версия 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

В исследование были включены 15 собак и 28 кошек, у которых были диагностированы новообразования в грудной полости и легких.

Средний возраст для собак составил 12,4 лет (95% доверительный интервал (ДИ) 10,5–14,3 лет) и 11,4 лет (95% ДИ 9,8–13,1 лет) для кошек. Породной и половой предрасположенности у животных не установлено.

Проявление клинических симптомов при новообразованиях в легких зависит от локализации опухоли, её размеров, типа роста и гистологической структуры, поражения лимфатических узлов грудной полости и средостения, а также от вызванных развитием неопластического процесса воспалительных изменений в бронхах и легких. Наиболее часто наблюдаемыми симптомами являются непродуктивный кашель, гипорексия, потеря живой массы тела, одышка, снижение физической активности. В некоторых случаях развиваются неотложные (острые) состояния, такие как гемо-/пнo-/гидроторакс или пневмоторакс. Эти симптомы не являются патогномичными и могут наблюдаться при легочной патологии неопухолевой природы или общесоматических патологиях, не затрагивающих легкие.

Основными методами инструментальной диагностики являются рентгенография и компьютерная томография (КТ)

грудной полости.

В нашем исследовании рентгенография грудной клетки была проведена у 79,1% животных (34 животных из 43) — 78,6% (22 из 28) кошек и 80,0% (12 из 15) собак.

КТ была проведена 42,9% (12 из 28) кошек и 26,7% (четырем из 15) собак, из них четырем кошкам и одной собаке были проведены и КТ, и рентген легких, при этом на КТ были подтверждены рентгенологические находки.

Бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) одной кошке с опухолевым поражением легкого и цитологическое исследование выявило развитие *бронхоальвеолярной карциномы*. Редкое применение данного метода исследования связано с тем, что его диагностическая эффективность невысока, за исключением случаев центрального РЛ с внутрибронхиальным ростом.

При наличии выпота в грудной полости (более характерно для кошек) возможно проведение цитологического исследования выпота. Однако его диагностическая ценность остаётся спорной. В нашем исследовании цитологическое исследование выпота из грудной полости нами было проведено у пяти кошек: у одной кошки цитологическая картина была характерна для развития модифицированного трансудата, опухолевые клетки выявлены не были и у четырех кошек с метастатическим поражением легких, вызванным первичными опухолями другой локализации. При метастатическом поражении цитологическая картина была характерна для развития метастатического выпота, в том числе у кошки с ранее диагностированной карциномой молочной железы — цитологическая картина более характерна для развития метастаза аденокарциномы молочной железы.

Для проведения морфологического исследования технически доступна тонкоигольная и кор-биопсия под контролем КТ или УЗИ, а также взятие материала при торакокопии или диагностической торакотомии. Однако поскольку эти методы связаны с риском осложнений (до 31%

по литературным данным), владельцы редко дают согласие на их проведение.

В нашем исследовании у 53,3% (восьми из 15) собак была диагностирована первичная опухоль легкого и у 60,0% (девяти из 15) собак — метастатическое поражение легких, при этом у 13,3% (двух из 15) собак были признаки как первичной опухоли, так и метастатического поражения.

У 60,7% (17 из 28) кошек была диагностирована первичная опухоль легкого, у 46,4% (13 из 28) — метастатическое поражение, при этом у 10,7% (трех из 28) кошек были признаки как первичной опухоли, так и метастатического поражения.

Наиболее распространёнными гистологическими типами первичного РЛ у собак являются карциномы (87,1%), гораздо реже диагностируются саркомы (7,6%) и аденомы (3,2%). У кошек также с наибольшей частотой диагностируются карциномы (до 71%). Мелкоклеточный РЛ, который у человека диагностируется в 15% случаев, у животных выявляется редко.

Для РЛ характерны такие паранеопластические синдромы, как гипертрофическая остеопатия, гиперкальциемия, паранеопластический лейкоцитоз (более характерен для собак).

Для кошек с РЛ характерен лёгочно-пальцевый синдром — метастазирование рака в области фаланг пальцев, что проявляется характерными изменениями пальцев и хромотой без легочных симптомов. В нашем исследовании лёгочно-пальцевый синдром был диагностирован у одной кошки.

При выборе метода лечения у конкретного пациента клиницист ориентируется не только на стадию болезни, но и на состояние пациента. У человека во многих клинических рекомендациях есть ссылка на шкалу оценки тяжести состояния пациента по версии ECOG (оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)). И если шкала стадирования РЛ для собак разработана — Canine lung

carcinoma stage classification (CLCSC) [5] (для кошек такой шкалы нет), то общепринятых шкал для оценки тяжести состояния пациента на данный момент нет.

Хирургическое вмешательство является методом выбора для собак и кошек с первичными опухолями легких. У человека хирургический метод является одним из основных методов лечения РЛ, а при карциноидных опухолях хирургический метод является основным. При этом чаще выполняют органосохраняющую радикальную операцию.

Поскольку в 70% случаев РЛ развивается без клинических признаков, большинство случаев опухолей трахеи, бронхов и легкого выявляются на IV стадии не только у животных, но и у человека, что делает невозможным излечивающее хирургическое вмешательство.

Из 43 животных, включённых в исследование, хирургическая операция была проведена только одной собаке (что составило только 2,4% от 43 включённых в исследование животных) с карциномой легкого I стадии по CLCSC. Остальным животным хирургическое лечение либо не проводилось (чаще всего из-за отказа владельцев), либо было не показано из-за продвинутой стадии болезни.

Восьми из 43 животных (18,6%) была проведена ХТ. Из них четырём животным (двум собакам и двум кошкам) проводилась высокодозная внутривенная ХТ, двум животным (одной собаке и одной кошке) — метрономная химиотерапия, и двум животным (одной собаке и одной кошке) — молекулярно-ориентированная (таргетная) терапия.

Двум собакам с диагностированными первичными опухолями легкого вводили карбоплатин в дозе 280 и 300 мг/м² внутривенно каждые 21 день четыре курса и шесть курсов соответственно. На фоне ХТ было отмечено прогрессирование опухоли.

Одной кошке с развитием метастатического поражения легких (IV стадия опухоли молочных желёз) вводили доксорубин 1 мг/кг внутривенно каждые три недели. Вследствие прогрессирования

процесса кошка была эвтаназирована по решению владельцев.

Одной кошке с развитием метастатического поражения легких (IV стадия опухоли молочных желёз) проводили терапию доцетакселом 20 мг/м² и бевацизумабом 5 мг/кг внутривенно каждый 21 день. На момент написания статьи развитие метастатического поражения стабилизировано, состояние кошки удовлетворительное.

Одной собаке с метастатическим поражением легких при опухоли молочных желёз проводилась метрономная ХТ циклофосфамидом 15 мг/м² внутрь ежедневно. На момент написания статьи развитие метастатического поражения стабилизировано, состояние собаки удовлетворительное.

Одной кошке с первичной опухолью легкого проводилась метрономная ХТ циклофосфамидом 15 мг/м² внутрь ежедневно. На фоне ХТ было отмечено прогрессирующее опухолью.

Одной собаке с метастазированием переходно-клеточной карциномой мочевого пузыря в легкие проводится терапия сорафенибом в дозе 5 мг/кг два раза в день. На момент написания статьи развитие первичной опухоли и метастатического поражения стабилизировано, состояние собаки удовлетворительное.

Кошке с легочно-пальцевым синдромом терапия сорафенибом 5 мг/кг два раза в день и траметинибом 0,025 мг/кг один раз в день проводилась только семь дней, затем кошка была эвтаназирована по решению владельцев, поэтому судить об эффективности применения терапии в данном случае мы не можем вследствие небольшого срока применения.

Таким образом, вопрос эффективного нехирургического лечения первичных опухолей легкого у животных на настоящий момент остаётся открытым.

Имеются работы, в которых продемонстрирована возможность применения низкомолекулярных таргетных препаратов, мишенями которых являются белки EGFR+ и ALK/ROS1+ сигнальных путей, как у человека, так и у животных. Одной

их важных молекул, задействованных во многих сигнальных путях, является EGFR.

EGFR (epidermal growth factor receptor) — это трансмембранный рецептор, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста, относится к подсемейству тирозинкиназных рецепторов. При наличии мутаций в рецепторе эпидермального фактора роста происходит активация сигнального пути EGFR, что вызывает процессы злокачественной трансформации в клетке. Гиперэкспрессия EGFR опухолевыми клетками, как правило, ассоциируется с поздними стадиями неопластического процесса и метастатическим фенотипом заболевания, поэтому определение мутации гена EGFR важно не только для выбора протокола лечения, но и для определения прогноза болезни для конкретного пациента.

В исследовании К. Kobayashi (2023), проведённом на клеточных линиях первичной карциномы легкого у собак, авторы оценили экспрессию и статус фосфорилирования нескольких ассоциированных с опухолью белков в клеточных линиях с помощью иммуноблоттинга. Относительно высокую экспрессию EGFR и HER2 наблюдали во всех клеточных линиях [6]. Результаты этого исследования показывают перспективность применения ингибиторов тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста для лечения РЛ у собак.

Основными препаратами, рекомендуемыми у человека при выявлении активирующих мутаций в гене EGFR, являются *гефитиниб*, *эрлотиниб*, *афатиниб* и *осимертиниб*. Все препараты доступны в лекарственной форме для перорального введения и применяются до появления клинических признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

Для применения у собак исследован препарат *гефитиниб* (селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста I поколения), его рекомендуется применять в дозе 5 мг/кг один раз в сутки натошак, поскольку

на его всасывание и метаболизм оказывают влияние кишечные бактерии [7].

Эрлотиниб (коммерчески доступный препарат Тарцева) — препарат, используемый для лечения некоторых видов немелкоклеточного рака легких и рака поджелудочной железы. Данный препарат назначается в том случае, если известна мутация EGFR. Эрлотиниб представляет собой обратимый ингибитор тирозинкиназы, взаимодействующий с EGFR как дикого типа, так и с мутировавшим EGFR. Ингибиторы рецепторной тирозинкиназы, в том числе эрлотиниб, предотвращают фосфорилирование своего субстрата на уровне клеточного сигнального пути. Стоит обратить внимание, что опухолевые клетки могут вырабатывать устойчивость к ингибиторам тирозинкиназы за счет появления вторичной мутации в EGFR, такой как T790M, которая возникает в экзоне 20 EGFR. Такая ситуация требует дополнения или изменения схемы лечения, например, включение препарата Осимертиниб. Данный препарат обладает необратимой аффинностью к остатку цистеина-797 в сайте связывания АТФ в EGFR при наличии мутации T790M [8].

При исследовании метаболизма и экскреции эрлотиниба метаболиты, обнаруженные у людей, были аналогичны тем, которые были обнаружены у крыс и собак, что подтвердило отсутствие видовой специфичности препарата и позволило применять его при лечении животных. Сообщалось об интерстициальных заболеваниях легких у больных, получавших ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) рецепторов эпидермального фактора роста. В эксперименте, проведенном К. Adachi [9] на крысах, исследовали эффекты кратковременного (7- и 21-дневного) введения эрлотиниба в субтоксической дозе (10 мг/кг/сут перорально) и влияние длительно (до 63 дней) введения токсических доз (до 20 мг/кг/сут перорально) при блеомицин-индуцированном повреждении легких легкой и средней степени тяжести. Длительное введение токсических доз сопровождалось снижением прироста

массы тела и тяжелыми поражениями кожи, однако введение эрлотиниба крысам, получавшим блеомицин, не выявило обострения повреждений легких по таким показателям, как макроскопические данные, масса легких, гистопатологические показатели (плотность поражения легких и оценка фиброза легких) и уровень гидроксипролина в легких (Нур). У крыс контрольной группы, получавших только эрлотиниб, поражений легких отмечено не было. Эти результаты свидетельствуют о том, что эрлотиниб не оказывает какого-либо усугубляющего воздействия на повреждения легких у крыс, вызванные блеомицином.

В 2023 году был опубликован клинический случай эрлотиниб-индуцированных билатеральных язв роговицы у собаки, получавшей в течение двух месяцев эрлотиниб (Тарцева®) для лечения рака легких. На обоих глазах были диагностированы изъязвления роговицы с истончением стромы, которые были рефрактерными после двух недель лечения местными антибиотиками и каплями с искусственной слезой. Было рекомендовано срочное прекращение приема эрлотиниба, и через две недели после прекращения приема дефекты роговицы исчезли; однако истончение роговицы сохранялось шесть месяцев [10].

Афатиниб (селективный необратимый ингибитор протеинтирозинкиназных рецепторов семейства ErbB) у животных изучался в сравнительном исследовании на клеточных линиях опухолей молочных желез собак. Было исследовано влияние ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)/тирозинкиназы HER2 на активность и миграцию белков Wnt-сигнального пути и проведено сравнение с другими ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) родственных сигнальных путей. В этом исследовании афатиниб продемонстрировал повышенную активность [11].

Осимертиниб является необратимым ингибитором тирозинкиназы рецептора ЭФР (EGFR) III поколения, эффективным при наличии сенсibiliзирующих мута-

ций гена EGFR и мутации T790M, связанной с развитием резистентности к ингибиторам тирозинкиназы. В сравнительном исследовании метаболизма осимертиниба у крыс, собак и мышей семь метаболитов, обнаруженные в гепатоцитах человека, также выявлялись в гепатоцитах крыс или собак на аналогичных или более высоких уровнях. Также осимертиниб легко распределяется как по здоровому мозгу, так и по опухолевой ткани. В доклинических сравнительных исследованиях при применении в следующих дозах: осимертиниб 25 мг/кг, гефитиниб 6,25 мг/кг, роцитиниб 100 мг/кг, афатиниб в дозе 7,5 мг/кг, осимертиниб продемонстрировал лучшее проникновение через гематоэнцефалический барьер мыши, чем другие протестированные ИТК [12]. Эти исследования показывают, что осимертиниб может использоваться для лечения метастазов в мозг у пациентов с мутацией EGFR.

Любая таргетная терапия начинается с выявления активирующих мутаций в генах. Однако в клинических рекомендациях для лечения РЛ у человека указывается, что в отдельных случаях при невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR в опухоли или в плазме как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном РЛ может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия эрлотинибом или афатинибом.

Для определения мутации гена EGFR в тканях опухолей проводят молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) биоптата опухолевой ткани.

Более редкой, но всё же встречающейся «генетической поломкой» при РЛ являются транслокации (обмен участка гена с другими генами) генов ALK/ROS1+. В норме рецепторные тирозинкиназы ALK и ROS1 представлены только в нервной ткани во время эмбриогенеза.

При возникновении транслокаций в вышеописанных генах, происходит образование дефектного рецептора ALK и ROS1 на клетках, что приводит к их бесконтрольному росту и делению с последующей трансформацией в опухолевые

клетки.

При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) хромосомные перестройки с участием гена ALK, расположенного на хромосоме 2, обнаруживаются примерно в 5% случаев. Это приводит к формированию изменённого рецептора по поверхности клетки, который постоянно и некорректно транслирует команду на рост и деление клетки, что приводит к приобретению клеткой онкогенных свойств. У человека опухоли с транслокацией ALK имеют характерный паттерн: отсутствие курения в анамнезе, молодой возраст, гистологически представлены ацинарной аденокарциномой. Всем пациентам с местно-распространённым и метастатическим НМРЛ, отрицательным на EGFR мутации, рекомендовано определение наличия транслокации ALK для возможности назначения таргетной терапии.

Распространённость транслокации ROS1 при НМРЛ у человека составляет примерно 1–2 %. Как и в случае с ALK, опухоли, несущие транслокацию ROS1, обнаруживаются чаще у женщин, никогда не куривших, имеют гистологическую картину аденокарциномы. Утрата 14-го экзона гена MET встречается в 3% случаев аденокарциномы лёгкого. У человека для молекулярно-направленной терапии при ALK/ROS1 транслокациях рекомендованы препараты *кризотиниб*, *церитиниб* и *алектиниб*.

Кризотиниб — это ингибитор ALK I поколения, дополнительно может воздействует на тирозинкиназы MET и ROS1. Препарат высоко специфичен к указанным рецепторам, поэтому его применение может быть эффективно только при наличии транслокации в гене ALK, ROS1 или мутации в гене MET (или амплификации гена MET). Соответственно, без проведения молекулярно-генетических исследований назначение кризотиниба не имеет смысла.

Кроме того, в исследованиях на клеточных линиях остеосаркомы собак кризотиниб снижал миграцию и продукцию MMP-9, но не ингибировал инвазию или жизнеспособность клеток остеосаркомы,

в отличие от *дазатиниба*, который при применении в дозе 0,75 мг/кг подавлял жизнеспособность клеток, инвазию и миграцию [13].

Доклинический профиль и эффективность *in vivo* на моделях ксенотрансплантатов крыс ингибитора ALK и ROS-1 II поколения — *церитиниба*, были исследованы во время доклинических испытаний. Доклинические исследования ингибитора ALK III поколения — *алектиниба*, показали, что он может накапливаться в клетках почек собак [14]. Однако рекомендации по клиническому применению обоих препаратов у животных в доступной литературе на момент написания статьи отсутствуют.

ABN401 (ещё не имеет коммерческого названия, так как находится в стадии разработки и исследований) является недавно синтезированным ингибитором с-MET, который потенциально не разрушается альдегидоксидазой (АО) в цитозоле печени. Биодоступность составляет приблизительно 30% у собак, и он высокоэффективен на модели ксенотрансплантата, полученного от пациента с НМРЛ, достигая примерно 90% ингибирования роста опухоли в комбинации с эрлотинибом [15].

Как мы видим, таргетные препараты, изменениями которых являются рецепторы EGF (за исключением эрлотиниба), ALK, ROS1 и MET, являются более чувствительными к выявлению мутаций и их применение требует обязательного проведения молекулярно-генетических исследований (МГИ) перед назначением.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Опухолевые поражения легких диагностируются у животных старшего возраста — средний возраст составил 12,4 лет и 11,4 лет для собак и кошек соответственно.

Наиболее часто применяемым инструментальным методом диагностики опухолей легкого является рентгенография (проведена у 78,6% кошек и 80,0% собак), КТ применяется реже (проведена 42,9% кошек и 26,7% собак).

У большинства собак (60,0%) диагно-

стировались метастатические поражения лёгких, а у большинства кошек — первичные поражения легкого (60,7%).

В ветеринарной медицине в основном применяются хирургический и химиотерапевтический методы лечения, однако из-за поздней диагностики только 2,4% животных была проведена операция. Химиотерапия первичных опухолей легкого в нашем исследовании не показала эффективности, сравнимой с результатами у человека.

В гуманной медицине для лечения рака легкого применяется таргетная терапия, действие которой отличается большей точностью и эффективностью. Для принятия выбора протокола лечения РЛ у животных будет полезна разработка, валидация и внедрение в клиническую практику ветеринарной шкалы тяжести состояния пациента и проведение генетических тестов с целью выявления наличия мутаций, ассоциированных с процессами канцерогенеза.

LUNG CANCER IN COMPANION ANIMALS AND THE POSSIBILITY OF USING TARGETED THERAPY IN THE PRESENCE OF EGFR AND ALK/ROS1 MUTATIONS

Semenov B.S. – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgery (ORCID: 0000-0003-0149-9360); **Nazarova A.V.** – Candidate of Veterinary Sciences, Assistant of the Department of Surgery (ORCID: 0000-0003-4726-6204); **Kuznetsova T.Sh.** – Candidate of Biological Sciences, docent of the Department of Genetic and Reproductive Biotechnologies (ORCID: 0000-0002-8981-0696); **Kolodyazhny P.A.** – student (ORCID: 0009-0009-4166-662X)

St. Petersburg State University of Veterinary Medicine

* anna.v.nazarova@mail.ru

ABSTRACT

In the period from 2020 to 2023 was conducted a retrospective study of animal disease histories with lung neoplasia. 43 animals (15 dogs and 28 cats) were included in

the study. Neoplasms were identified by instrumental and histopathological methods. Malignant lung tumors have different histological structure, differ in clinical course and treatment results. Surgery is the method of choice for dogs and cats with primary lung tumors. In humans, the surgical method is one of the main methods of treating lung cancer (LC). Since in 70% of cases LC develops without clinical signs, most cases of the trachea, bronchi and lung tumors are detected at IV stage not only in animals, but also in humans, which makes radical surgery impossible. The development of molecular biology methods leads to the development of new treatment methods based on the use of more effective antitumor drugs. One of the innovative methods of cancer treatment is targeted therapy. Molecular-oriented drugs block the growth of cancer cells by interfering with the mechanism of action of specific target molecules necessary for carcinogenesis and tumor growth. In veterinary medicine, surgical and chemotherapeutic methods of treatment are mainly used, while the latter does not show sufficient effectiveness. At the same time, in humane medicine for the treatment of lung cancer widely use targeted therapy, the effect of which is more accurate and effective. There is not much information in the available literature on the use of targeted therapy in animals and there are practically no studies on the treatment of inoperable LC in cats, which makes it relevant to conduct clinical studies on the use of targeted drugs in companion animals.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Быченко, Д. Современные методы диагностики, лечения и степень выживаемости при первичной неоплазии легких у собак / Д. Быченко, Е. Д. Зиньков // Научно-исследовательские исследования как основа инновационного развития общества: сборник статей Международной научно-практической конференции, Калуга, 27 ноября 2021 года. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью "ОМЕГА САЙНС", 2021. – С. 280-283.
2. Реутова, Е. В., Лактионов К. П., Юдин Д. И., Ардзинба М. С. Рациональный подход к терапии EGFR-позитивного рака легкого // МС. 2019. №19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnyy-podhod-k-terapii-egfr-pozitivnogo-raka-legkogo> (дата обращения: 23.02.2024).
3. McPhetridge JB, Scharf VF, Regier PJ, Toth D, Lorange M, Tremolada G, Dornbusch JA, Selmic LE, Bae S, Townsend KL, McAdoo JC, Thieman KM, Solari F, Walton RA, Romeiser J, Tuohy JL, Oblak ML. Distribution of histopathologic types of primary pulmonary neoplasia in dogs and outcome of affected dogs: 340 cases (2010-2019). *J Am Vet Med Assoc.* 2021 Nov 30;260(2):234-243. doi: 10.2460/javma.20.12.0698.
4. Семенкин, А. А., Сапроненко В. С., Логинова Е. Н., Надей Е. В. Таргетная терапия в онкологии // ЭИКГ. 2022. №9 (205). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/targetnaya-terapiya-v-onkologii> (дата обращения: 23.02.2024).
5. Ichimata Masanao Prognosis of primary pulmonary adenocarcinoma after surgical resection in small-breed dogs: 52 cases (2005-2021) May 2023 *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37(4)
6. Kobayashi K, Takemura RD, Miyamae J, Mitsui I, Murakami K, Kutara K, Sacki K, Kanda T, Okamura Y, Sugiyama A. Phenotypic and molecular characterization of novel pulmonary adenocarcinoma cell lines established from a dog. *Sci Rep.* 2023 Oct 5;13(1):16823.
7. Dai T, Jiang W, Wang M, Guo Z, Dai R. Influence of two-period cross-over design on the bioequivalence study of gefitinib tablets in beagle dogs. *Eur J Pharm Sci.* 2021 Oct 1;165:105933. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105933.
8. Carter J, Tadi P. Erlotinib. 2022 Dec 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32119371.
9. Adachi K, Mizoguchi K, Kawarada S, Miyoshi A, Suzuki M, Chiba S, Deki T. Effects of erlotinib on lung injury induced by intratracheal administration of bleomycin (BLM) in rats. *J Toxicol Sci.* 2010 Aug;35(4):503-14. doi: 10.2131/jts.35.503.
10. Jung S. Presumed erlotinib-induced bilateral corneal ulcers in a dog with lung tumor.

- Vet Ophthalmol. 2023 Jan;26(1):78-80. doi: 10.1111/vop.13034.
11. Timmermans-Sprang EPM, Mestemaker HM, Steenlage RR, Mol JA. Dasatinib inhibition of cSRC prevents the migration and metastasis of canine mammary cancer cells with enhanced Wnt and HER signalling. *Vet Comp Oncol.* 2019 Sep;17(3):413-426. doi: 10.1111/vco.12490.
12. Colclough N, Chen K, Johnström P, Strittmatter N, Yan Y, Wrigley GL, Schou M, Goodwin R, Varnäs K, Adua SJ, Zhao M, Nguyen DX, Maglennon G, Barton P, Atkinson J, Zhang L, Janefeldt A, Wilson J, Smith A, Takano A, Arakawa R, Kondrashov M, Malmquist J, Revunov E, Vazquez-Romero A, Moein MM, Windhorst AD, Karp NA, Finlay MRV, Ward RA, Yates JWT, Smith PD, Farde L, Cheng Z, Cross DAE. Preclinical Comparison of the Blood-brain barrier Permeability of Osimertinib with Other EGFR TKIs. *Clin Cancer Res.* 2021 Jan 1;27(1):189-201. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1871.
13. Marley K, Gullaba J, Seguin B, Gelberg HB, Helfand SC. Dasatinib Modulates Invasive and Migratory Properties of Canine Osteosarcoma and has Therapeutic Potential in Affected Dogs. *Transl Oncol.* 2015 Aug;8(4):231-8. doi: 10.1016/j.tranon.2015.03.006.
14. Hofman J, Sorf A, Vagiannis D, Sucha S, Novotna E, Kammerer S, Küpper JH, Ceckova M, Staud F. Interactions of Alecetinib with Human ATP-Binding Cassette Drug Efflux Transporters and Cytochrome P450 Biotransformation Enzymes: Effect on Pharmacokinetic Multidrug Resistance. *Drug Metab Dispos.* 2019 Jul;47(7):699-709. doi: 10.1124/dmd.119.086975.
15. Kim NA, Hong S, Kim KH, Choi DH, Kim JS, Park KE, Choi JY, Shin YK, Jeong SH. New Preclinical Development of a c-Met Inhibitor and Its Combined Anti-Tumor Effect in c-Met-Amplified NSCLC. *Pharmaceutics.* 2020 Feb 3;12(2):121.
- E. D. Zinkov // High-tech research as a basis for innovative development of society: collection of articles of the International scientific and practical Conference, Kaluga, November 27, 2021. – Ufa: OMEGA SCIENCES Limited Liability Company, 2021. – pp. 280-283.
2. Reutova, E. V., Laktionov K. P., Yudin D. I., Ardzinba M. S. Rational approach to the treatment of EGFR-positive lung cancer // *MC.* 2019, 19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnyy-podhod-k-terapii-egfr-pozitivnogo-raka-legkogo> (дата обращения: 23.02.2024).
3. McPhetridge JB, Scharf VF, Regier PJ, Toth D, Lorange M, Tremolada G, Dornbusch JA, Selmic LE, Bae S, Townsend KL, McAdoo JC, Thieman KM, Solari F, Walton RA, Romeiser J, Tuohy JL, Oblak ML. Distribution of histopathologic types of primary pulmonary neoplasia in dogs and outcome of affected dogs: 340 cases (2010-2019). *J Am Vet Med Assoc.* 2021 Nov 30;260(2):234-243. doi: 10.2460/javma.20.12.0698.
4. Semenkin A. A., Sapronenko V. S., Loginova E. N., Nadey E. V. Targeted therapy in oncology. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;205(9): 222–228. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-222-228.
5. Ichimata Masanao Prognosis of primary pulmonary adenocarcinoma after surgical resection in small-breed dogs: 52 cases (2005-2021) May 2023 *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37(4) DOI:10.1111/jvim.16739
6. Kobayashi K, Takemura RD, Miyamae J, Mitsui I, Murakami K, Kutara K, Saeki K, Kanda T, Okamura Y, Sugiyama A. Phenotypic and molecular characterization of novel pulmonary adenocarcinoma cell lines established from a dog. *Sci Rep.* 2023 Oct 5;13(1):16823.
7. Dai T, Jiang W, Wang M, Guo Z, Dai R. Influence of two-period cross-over design on the bioequivalence study of gefitinib tablets in beagle dogs. *Eur J Pharm Sci.* 2021 Oct 1;165:105933. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105933.
8. Carter J, Tadi P. Erlotinib. 2022 Dec 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island

- (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32119371.
9. Adachi K, Mizoguchi K, Kawarada S, Miyoshi A, Suzuki M, Chiba S, Deki T. Effects of erlotinib on lung injury induced by intratracheal administration of bleomycin (BLM) in rats. *J Toxicol Sci.* 2010 Aug;35(4):503-14. doi: 10.2131/jts.35.503.
10. Jung S. Presumed erlotinib-induced bilateral corneal ulcers in a dog with lung tumor. *Vet Ophthalmol.* 2023 Jan;26(1):78-80. doi: 10.1111/vop.13034.
11. Timmermans-Sprang EPM, Mestemaker HM, Steenlage RR, Mol JA. Dasatinib inhibition of cSRC prevents the migration and metastasis of canine mammary cancer cells with enhanced Wnt and HER signalling. *Vet Comp Oncol.* 2019 Sep;17(3):413-426. doi: 10.1111/vco.12490.
12. Colclough N, Chen K, Johnström P, Strittmatter N, Yan Y, Wrigley GL, Schou M, Goodwin R, Varnäs K, Adua SJ, Zhao M, Nguyen DX, Maglennon G, Barton P, Atkinson J, Zhang L, Janefeldt A, Wilson J, Smith A, Takano A, Arakawa R, Kondrashov M, Malmquist J, Revunov E, Vazquez-Romero A, Moein MM, Windhorst AD, Karp NA, Finlay MRV, Ward RA, Yates JWT, Smith PD, Farde L, Cheng Z, Cross DAE. Preclinical Comparison of the Blood-brain barrier Permeability of Osimertinib with Other EGFR TKIs. *Clin Cancer Res.* 2021 Jan 1;27(1):189-201. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1871.
13. Marley K, Gullaba J, Seguin B, Gelberg HB, Helfand SC. Dasatinib Modulates Invasive and Migratory Properties of Canine Osteosarcoma and has Therapeutic Potential in Affected Dogs. *Transl Oncol.* 2015 Aug;8(4):231-8. doi: 10.1016/j.tranon.2015.03.006.
14. Hofman J, Sorf A, Vagiannis D, Sucha S, Novotna E, Kammerer S, Küpper JH, Ceckova M, Staud F. Interactions of Alec-tinib with Human ATP-Binding Cassette Drug Efflux Transporters and Cytochrome P450 Biotransformation Enzymes: Effect on Pharmacokinetic Multidrug Resistance. *Drug Metab Dispos.* 2019 Jul;47(7):699-709.
15. Kim NA, Hong S, Kim KH, Choi DH, Kim JS, Park KE, Choi JY, Shin YK, Jeong SH. New Preclinical Development of a c-Met Inhibitor and Its Combined Anti-Tumor Effect in c-Met-Amplified NSCLC. *Pharmaceutics.* 2020 Feb 3;12(2):121. doi: 10.3390/pharmaceutics12020121.