

**В. П. Курчин, Р. М. Смолякова, А. В. Бамбиза, В. А. Матусевич**

*РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь*

## **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**

*В статье проанализирован молекулярно-генетический профиль плоскоклеточного рака легкого. Отмечено, что амплификация, мутации и экспрессия онкогенов и генов-супрессоров могут использоваться для диагностики, стратификации на группы риска и прогнозирования течения заболевания.*

➤ **Ключевые слова:** мутации, экологические условия, плоскоклеточный рак легкого, амплификация, экспрессия, прогнозирование.

### **Введение**

Ухудшение экологических условий является важнейшей причиной увеличения числа онкологических заболеваний. Возникновение и развитие рака легкого (РЛ) является результатом аккумуляции ряда генетических и эпигенетических изменений, включая инактивацию генов-супрессоров опухолевого роста и активацию онкогенов, нарушения в работе сигнальных путей, приводящих к потере контроля над клеточным циклом, уклонению от апоптоза, активации ангиогенеза, инвазивному росту и метастазированию [1, 2, 3].

При раке легкого часто наблюдаются множественные хромосомные повреждения, сопровождающиеся потерей или увеличением генетического материала в хромосомах, что свидетельствует о геномной нестабильности в опухолевых клетках.

Потеря хромосомных локусов, содержащих гены-супрессоры опухолевого роста, происходит в результате делеции короткого плеча 3-й хромосомы (гены FHIT, RASSF1, TUSC2, SEMA3B, SEMA3F и MLH1), 9-й хромосомы (CDKN2) и 17-й хромосомы (TP53), а также длинного плеча 5-й (APC) и 13-й хромосом (RB1) [4, 5, 6].

На геномном уровне при раке легкого выявляются сотни соматических мутаций, однако лишь небольшое число из них являются драйверными, проявляясь с большей или меньшей частотой в зависимости от гистологического типа рака легкого и формируя специфический профиль генетических повреждений для каждого из них.

Для плоскоклеточного рака легкого характерны активация онкогенов SOX2, FGFR1, PI3KCA, EGFR и DDR2, и подавление активности генов-супрессоров опухоли TP53 и p16<sup>INK4a</sup> [7, 8].

Транскрипционный фактор SOX2 играет важную роль в поддержании эмбриональных клеток и индукции плюропотентных клеток из дифференцированных [9]. Амплификация гена SOX2 наблюдается в 20% плоскоклеточного рака и отсутствует в аденокарциноме [10].

Ген FGFR1 кодирует рецептор тиразинкиназы, вовлеченный в регуляцию клеточной пролиферации через активацию MAPK и PI3K сигнальных путей. Амплификация гена FGFR1 наблюдается в 22% при плоскоклеточном раке и отсутствует в других гистологических типах рака легкого [11].

DDR2 кодирует рецептор тиразинкиназы, активация которого приводит к клеточной пролиферации и миграции. Мутации DDR2 наблюдаются при плоскоклеточном раке с частотой 3,8% [12]. Амплификация FGFR1 и мутации DDR2 могут явиться важными мишенями для таргетной терапии плоскоклеточного рака легкого.

Мутации гена PI3KCA, кодирующего каталитическую субъединицу фосфатидилинозитол-3-киназы, наблюдаются в 3% случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и более характерны для плоскоклеточного рака. Гораздо чаще, в 30% случаев, имеет место амплификация гена [13]. Эти изменения вызывают активацию внутриклеточного сигнального пути PI3K/АКТ, приводящей к угнетению апоптоза. АКТ1 ген кодирует протеинкиназу В, участвующей в передаче сигнала по PI3K/АКТ пути. Миссенс мутация E17K в этом гене также активирует PI3K-путь. Эти мутации выявляются в 1–7% плоскоклеточного РЛ и отсутствуют в аденокарциноме [14, 15]. Ингибиторы PI3K и АКТ1 проходят в настоящее время клинические испытания.

Ген-супрессор опухоли PTEN является негативным регулятором PI3K/АКТ пути. Инактивация гена в результате мутаций отмечается в 10–15% случаев плоскоклеточного рака [16, 17] и только в 1,7% аденокарцином [17].

Сигнальный путь NRF2/KEAP1 играет главную роль в защите клеток от оксидантов, электрофильных и генотоксических соединений, а также в развитии резистентности к химиотерапевтическим

препаратам [18]. Транскрипционный фактор NRF2 стимулирует экспрессию генов, кодирующих антиоксиданты и ферменты биотрансформации ксенобиотиков. Протеин KEAP1 подавляет активность NRF2, связываясь с ним, с последующим убиквитинированием NRF2 и протеасомальной деградацией [19]. Гиперэкспрессия NRF2 способствует опухолевому росту и резистентности к химиотерапии. Высокий уровень NRF2 в ядрах опухолевых клеток может быть результатом как активирующих мутаций в гене, так и мутаций с потерей функции в гене KEAP1. Мутации в NFE2L2 встречаются в 7–19% исключительно в плоскоклеточном раке. Мутации в гене KEAP1 более характерны для аденокарциномы, а в плоскоклеточном раке отмечаются в 3–12% [20, 21].

Мутации в гене EGFR, за исключением мутации EGFRvIII, редко выявляются в плоскоклеточном раке. В серии из 178 опухолей активирующие мутации в гене EGFR были выявлены только в 2 случаях (1,2%) [16]. Мутация EGFR вариант III возникает в результате делеции внутри рамки считывания 2–7 экзонов и наблюдается преимущественно в плоскоклеточном раке с частотой 3–5% [21]. При этой мутации отмечается резистентность к ингибиторам тиразинкиназы EGFR и чувствительность к ингибитору рецепторов ERR нератинибу [22, 23].

Сигнальный путь NOTCH играет важную роль в течение эмбриогенеза и во взрослом организме, участвуя в таких функциях как поддержание стволовых клеток, определение судьбы клеток, пролиферация и апоптоз [24]. В процессе канцерогенеза гены сигнального пути NOTCH (NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 и NOTCH4) в зависимости от клеточного окружения могут выступать как онкогенами, так и супрессорами опухолевого роста [25]. Функциональная активность этого пути при немелкоклеточном раке оценивается неоднозначно. В исследовании The Cancer Genome Atlas Research Network [16] в 13% плоскоклеточного рака легкого были выявлены мутации потери функции в генах NOTCH1, NOTCH2, что свидетельствует о потенциальной роли сигнального пути NOTCH как супрессора опухолевого роста при плоскоклеточном раке.

Ген CDKN2A является супрессором опухолевого роста и кодирует два протеина: p16<sup>INK4A</sup> и p14<sup>ARF</sup>, участвующих в сигнальных путях p53 и RB1, которые регулируют клеточный цикл [26]. p14<sup>ARF</sup> взаимодействует с протеином MDM2, негативным регулятором транскрипционной активности p53, снижает его убиквитин-лигазную активность и способствует стабилизации p53. p16<sup>INK4A</sup> блокирует циклин-зависимые киназы Cdk4 и Cdk6, регулирующие G1-фазу клеточного цикла, приводя к аресту клеточного цикла в ответ на неблагоприятные внешние условия и повреждения ДНК [27]. Подавление экспрессии CDKN2A приводит к утрате контроля над клеточным циклом и развитию рака. Инактивация этого гена вследствие эпигенетического сплайсинга, точковых и хромосомных мутаций наблюдается в 72% случаев плоскоклеточного рака легкого [16].

Наибольшая частота мутаций при плоскоклеточном раке отмечается в гене TP53 и составляет от 57% до 81% [16, 28]. TP53 – ген-супрессор опухолей, кодирующий белок p53. Этот транскрипционный фактор участвует во многих важнейших биологических процессах, включая репарацию ДНК, контроль клеточного цикла, апоптоз и старение. Мутации в гене TP53 приводят к подавлению супрессорной функции гена в результате потери способности p53 связываться с ДНК и вызывать транскрипцию генов-мишеней [29]. Также, мутации в TP53 могут сопровождаться экспрессией мутантного p53, проявляющего онкогенную активность и инактивирующего p53 дикого типа [30]. TP53-мутации являются мишенью для разработки методов ген-заместительной и таргетной терапии [31].

В 19% случаев плоскоклеточного рака легкого выявляется амплификация гена TP63 [16], играющего важную регуляторную роль в процессах морфогенеза и дифференцировки клеток [32]. Амплификация гена приводит к гиперэкспрессии ΔN-изоформы протеина p63, которая ослабляет супрессорный эффект TA-изоформы p63 и, таким образом, стимулирует опухолевый рост [33].

Ген ретинобластомы 1 (Rb1) является одним из ключевых регуляторов клеточного цикла. Инактивирующие мутации в гене приводят к потере контроля над клеточным делением [34]. При плоскоклеточном раке легкого мутации в Rb1 отмечены в 7% случаев [16].

Впервые в исследовании Network в 3% случаев плоскоклеточного рака были выявлены инактивирующие мутации в гене HLA-A, кодирующем человеческий лейкоцитарный антиген А (HLA-A). HLA-A является частью главного комплекса гистосовместимости и обеспечивает распознавание клеток-мишеней активированными Т-лимфоцитами [35]. Эти мутации в гене HLA-A свидетельствуют в пользу возможного механизма уклонения опухолевых клеток от иммунной деструкции. Также, в этом исследовании были выявлены значительные мутации в гене в 20% случаев плоскоклеточного рака. MLL2 относится к семейству генов, кодирующих гистон-лизин N-метилтрансферазу. Функциональная роль этих мутаций в канцерогенезе пока остается неясной [36].

Амплификация гена ERBB3, принадлежащего к семейству рецепторов тирозинкиназ, отмечается в 37% при плоскоклеточном раке легкого [16]. Гиперэкспрессия гена может играть роль в развитии резистентности к лучевой терапии [37].

## **Материалы и методы исследования**

В основу работы положены данные исследования 78 пациентов с плоскоклеточным раком легкого. Все пациенты получали специальное лечение в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». Диагноз у всех пациентов установлен на основании рентгенологического, эндоскопического, клинического обследования и подтвержден морфологически. Средний возраст пациентов составил  $56,1 \pm 5,5$  лет.

Изучение экспрессии в опухолевой ткани антигенов p53, Ki-67, Vax, EGFR, Her-2/neu осуществлялось иммуногистохимическим методом с использованием системы визуализации EnVision, моноклональных и поликлональных антител фирмы-производителя «Дакко» (Дания) с постановкой положительного и отрицательного контролей.

Метилирование промотора гена p16ink4A в опухолевой ткани определяли методом метил-специфической ПЦР на амплификаторе «IQ5 Cycler» (BIO-RAD, США) с детекцией продуктов амплификации в агарозном геле.

Исследование экспрессии гена ERCC1 проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Выделение РНК осуществлялось из свежемороженой опухолевой ткани пациентов, страдающих плоскоклеточным раком легкого, с использованием набора реагентов для выделения РНК RNAqueous Kit (Ambion, США) согласно инструкции. Концентрацию и чистоту выделенной РНК проверяли спектрофотометрически, после чего ставили реакцию обратной транскрипции. Реакция амплификации проводилась на амплификаторе «ABI 7300». Для исключения ингибирования использовалась только моноплексная ПЦР. В качестве пассивного контроля использовался краситель ROX.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием компьютерных пакетов статистических программ STATISTICA (версия 8.0, «StatSoft», США) [217], Excel 2007 («Microsoft Office»), MedCalc (версия 12.2.1, «MedCalc Software», Бельгия).

## **Результаты и их обсуждение**

Экспрессию пролиферативного антигена Ki-67 и мутантного онкопротеина p53 определяли у 97,3% пациентов. При анализе зависимости пролиферативной активности опухоли у исследуемых пациентов от экспрессии p53 установлено, что высокая пролиферация опухоли при плоскоклеточном раке в большинстве случаев сочеталась с экспрессией p53.

При иммуногистохимической оценке опухолевых клеток у изучаемой категории пациентов выявлена экспрессия супрессорного мутантного протеина p53 в 49,5% случаев. Результаты проведенных исследований показали, что слабая позитивная экспрессия мутантного онкопротеина p53 обнаружена у 9,1% пациентов, умеренная экспрессия – 14,5%, гиперэкспрессия мутантного онкопротеина – у 23,6%.

Экспрессия p53 в опухолевой ткани легкого коррелировала с ядерным антигеном пролиферативной активности Ki-67 ( $R = 0,3989$ ;  $p < 0,05$ ; анализ корреляции по Спирману) и с проапоптотическим антигеном Vax ( $R = 0,2742$ ;  $p < 0,05$ ). Гиперэкспрессия p53 чаще выявлялась в опухолях умеренной степени злокачественности (76,7%), чем высокодифференцированных (50%).

При оценке пролиферативной активности опухолевых клеток (рис. 1) установлена положительная реакция по Ki-67 у 52 (48,6%) пациентов с плоскоклеточным раком легкого. Высокой пролиферативной активностью обладали 20,6% опухолей от общего их количества.

Экспрессия Ki-67 в опухолевой ткани легкого коррелировала со степенью дифференцировки ( $R = -0,1927$ ;  $p < 0,05$ ), стадией опухолевого процесса ( $R = -0,2055$ ;  $p < 0,05$ ), рецептором эпидермального фактора роста EGFR ( $R = 0,2265$ ;  $p < 0,05$ ). Гиперэкспрессия Ki-67 чаще (61,7%) выявлялась в опухолях с умеренной степенью дифференцировки.

При анализе бессобытийной выживаемости установлено, что в 56% случаев при уровне экспрессии пролиферативного маркера Ki-67 более 20% констатирован неблагоприятный исход заболевания.

Таким образом, при анализе полученных данных установлена прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,002$ ) пролиферативной активности опухоли и прогрессированием опухолевого процесса. Высокая пролиферативная активность опухоли является неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования опухолевого процесса.

У пациентов с плоскоклеточным раком легкого экспрессия рецептора эпидермального фактора роста EGFR в 3+ балла обнаружена в 12,1% случаев, 2+ балла – в 10,3%, 1+ балл – в 27,1%. Отрицательный результат получен в 50,5% случаев. Прогрессирование заболевания при отрицательном уровне EGFR наблюдалось в 18,5%, при низком – в 17,2%, при умеренном в 18,1%, при выраженном – у 15,3% пациентов. Влияния экспрессии рецептора эпидермального ростового фактора на бессобытийную выживаемость не выявлено.

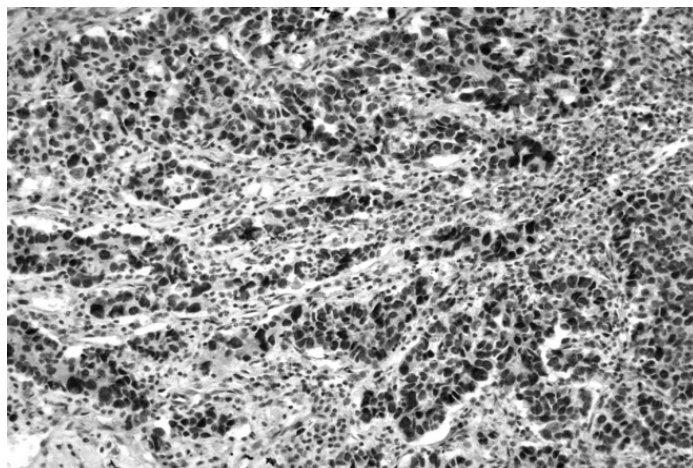


Рисунок 1 – Ядерная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 у пациентов с плоскоклеточным раком легкого

Экспрессия EGFR в опухолевой ткани легкого коррелировала с ядерным антигеном пролиферативной активности Ki-67 ( $r = 0,2$ ;  $p < 0,05$ ; анализ корреляции по Спирману).

Гиперэкспрессия в опухоли тканевого антигена Her-2/neu относится к важным прогностическим маркерам и определяет более частое рецидивирование, снижение показателя выживаемости у пациентов с впервые выявленным злокачественным поражением. Данные о статусе рецептора Her-2/neu способствуют принятию оптимального решения при выборе схем адъювантной терапии и прогнозированию ее эффективности. Согласно данным литературы, полисомия хромосомы 17 – важный клинический маркер, а ее наличие ассоциируется с метастатическим поражением лимфатических узлов и рядом других факторов неблагоприятного прогноза.

Анализ проведенных исследований статуса Her-2/neu выявил высокую частоту полисомии хромосомы 17.

Анализ полученных данных показал, что из 18 пациентов с плоскоклеточным раком легкого, которым выполнено определение статуса Her-2/neu, у 7 (38,9%) выявлена полисомия хромосомы 17 (рис. 2). В ходе проведенных исследований установлено, что наличие полисомии хромосомы 17 сопряжено с прогрессированием и/или неблагоприятным исходом основного заболевания.

Таким образом, появление дополнительных копий хромосомы 17 может служить предиктивным маркером прогрессирования опухолевого процесса и/или неблагоприятного исхода заболевания.

Выявление гиперметилирования промотора гена p16INK4 было проведено у 25 пациентов с плоскоклеточным раком легкого. У 10 пациентов детектировано гиперметилирование гена p16INK4. Согласно проведенным исследованием, в преобладающем большинстве случаев метилирование гена p16INK4 диагностировано у пациентов со II стадией заболевания и умеренной степенью дифференцировки опухоли. Определение промоторного гиперметилирования p16INK4 сопряжено с инициацией развития и прогрессирования плоскоклеточного рака легкого.

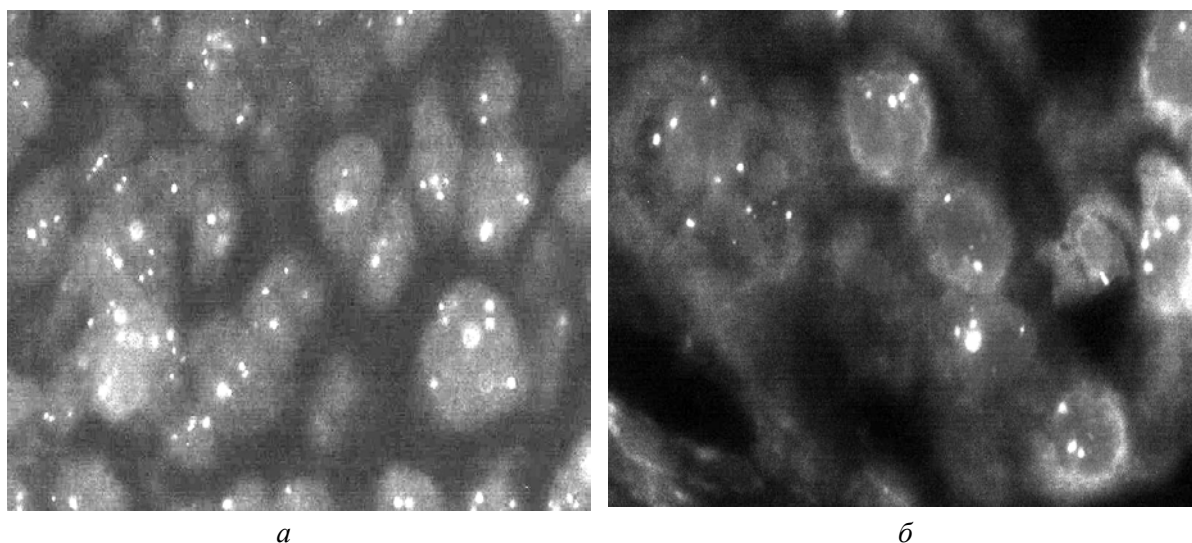


Рисунок 2 – Полисомия хромосомы 17 в опухолевой ткани пациентов: а – нет полисомии, б – есть полисомия

Активация протоонкогена p16INK4A характерна для начальных этапов канцерогенеза и является одним из пусковых сигнальных механизмов интенсивной клеточной пролиферации и подавления апоптотической функции гена p53.

По результатам проведенных молекулярно-генетических исследований отмечено, что уровень экспрессии гена ERCC1 у пациентов с плоскоклеточным раком легкого колебался в пределах от 0,28 до 8365 отн. ед. Полученные данные показали, что у 57,4% пациентов установлен уровень экспрессии равный или менее 160 условных единиц, у 42,6% пациентов диагностирован высокий уровень экспрессии ERCC1. Анализ полученных данных позволил найти достоверные различия в ответе на адъювантную химиотерапию в группах с низким и высоким уровнем экспрессии ERCC1 и ответом на проведение химиотерапии. Опухолевые клетки пациентов с низким уровнем экспрессии ERCC1 являются химиочувствительными в ответ на проведение специального лечения ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов с высоким уровнем экспрессии не наблюдается ответа на проведение химиотерапии. Определение высоких значений уровня экспрессии ERCC1 (более 160 отн. ед.) может служить предиктивным маркером резистентности опухолевых клеток и неблагоприятного прогноза заболевания.

### **Список литературы**

1. Pao, W. New driver mutations in non-small-cell lung cancer / W. Pao, N. Girard // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12. – Pp. 175–180.
2. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell.* – 2011. – Vol. 144. – Pp. 646–674.
3. Varella-Garcia, M. Chromosomal and genomic changes in lung cancer / M. Varella-Garcia // *Cell Adh. Migr.* – 2010. – Vol. 4. – Pp. 100–106.
4. Rooney, M. Genomics of Squamous Cell Lung Cancer / M. Rooney, S. Devarakonda, R. Govindan // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18. – Pp. 707–716.
5. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities / P. Perez-Moreno [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18. – Pp. 2443–2451.
6. Sex Determining Region Y-Box 2 (SOX2) Is a Potential Cell-Lineage Gene Highly Expressed in the Pathogenesis of Squamous Cell Carcinomas of the Lung / P.Yuan [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5. – Pp. 9112.
7. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer / J. Weiss [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2010. – Vol. 2. – Pp. 62–93.
8. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer / P. S. Hammerman [et al.] // *Cancer. Discov.* – 2011. – Vol. 1. – Pp. 78–89
9. PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers / H. Yamamoto [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – Pp. 6913–6921.
10. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations / N. Rekhtman [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18. – Pp. 1167–1176.
11. Activating E17K mutation in the gene encoding the protein kinase AKT1 in a subset of squamous cell carcinoma of the lung / D. Malanga [et al.] // *Cell Cycle.* – 2008. – Vol. 7. – Pp. 665–669.
12. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers // *Nature.* – 2012. – Vol. 489. – Pp. 519–525.
13. PTEN mutations and relationship to EGFR, ERBB2, KRAS, and TP53 mutations in non-small cell lung cancers / G. Jin [et al.] // *Lung Cancer.* – 2010. – Vol. 69. – Pp. 279–283.
14. Dysfunctional KEAP1–NRF2 Interaction in Non-Small-Cell Lung Cancer / A. Singh [et al.] // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3. – Pp. 420.
15. Keap1–Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer / E. Kansanen [et al.] // *Redox Biology.* – 2013. – Vol. 1. – Pp. 45–49.
16. Nrf2 and Keap1 Abnormalities in Non-Small Cell Lung Carcinoma and Association with Clinicopathologic Features / L.M. Solis [et al.] // *Clin.Cancer.Res.* – 2010. – Vol. 16. – Pp. 3743–3753.
17. EGFRvIII mutation in lung cancer correlates with increased EGFR copy number / H. Sasaki [et al.] // *Oncol.Rep.* – 2007. – Vol. 17. – Pp. 319–323.
18. Epidermal growth factor receptor variant III mutations in lung tumorigenesis and sensitivity to tyrosine kinase inhibitors / H. Ji [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103. – Pp. 7817–7822.
19. Therapeutic anti-EGFR antibody 806 generates responses in murine de novo EGFR mutant-dependent lung carcinomas / D. Li [et al.] // *J.Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – Pp. 346–352.

20. Leong, K. G. Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis / K. G. Leong, A. Karsan // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – Pp. 2223–2233.
21. Lobry, C. Oncogenic and tumor suppressor functions of Notch in cancer: it's NOTCH what you think / C. Lobry, P. Oh, I. Aifantis // *JEM*. – 2011. – Vol. 208. – Pp. 1931–1935.
22. Haber, D. A. Splicing into senescence: the curious case of p16 and p19ARF / D. A. Haber // *Cell*. – 1997. – Vol. 28. – Pp. 555–558.
23. Promoter Hypermethylation and Quantitative Expression Analysis of CDKN2A (p14ARF and p16INK4a) Gene in Esophageal Squamous Cell Carcinoma / S. Ito [et al.] // *Anticancer research*. – 2007. – Vol. 27. – Pp. 3345–3354.
24. Prognostic value of TP53, KRAS and EGFR mutations in nonsmall cell lung cancer: the EUELC cohort / C. Scoccianti [et al.] // *E. R. J.* – 2012. – Vol. 40. – P. 177–184.
25. Bullock, A. N. Rescuing the function of mutant p53 / A. N. Bullock, A. R. Fersht // *Nat. Rev. Cancer*. – 2001. – Vol. 1. – Pp. 68–76.
26. Sigal, A. Oncogenic mutations of the p53 tumor suppressor: the demons of the guardian of the genome / A. Sigal, V. Rotter // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – Pp. 6788–6793.
27. P63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities / A. Yang [et al.] // *Mol. Cell*. – 1998. – Vol. 2. – Pp. 305–316.
28. AIS is an oncogene amplified in squamous cell carcinoma / K. Hibi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97. – Pp. 5462–5467.
29. Sekido, Y. Molecular Genetics of Lung Cancer / Y. Sekido, K. M. Fong, J. D. Minna // *Annu. Rev. Med.* – 2003. – Vol. 54. – Pp. 73–87.
30. Delves, P. J. The immune system. First of two parts / P. J. Delves, I. M. Roitt // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – Pp. 37–49.
31. Rothenberg, S. M. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma / S. M. Rothenberg, L. W. Ellisen // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122. – Pp. 1951–1957.

**V. P. Kurchyn, R. M. Smolyakova, A. V. Bambiza, V. A. Matusevich**

### **MOLECULAR GENETIC PROFILING SQUAMOUS LUNG CANCER**

*In the article we analyzed the molecular genetic profile of squamous cell lung cancer. It is noted that amplification, mutation and expression of oncogenes and tumor suppressor genes can be used for the diagnosis, stratification risk and prognosis of the disease.*