

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НМРЛ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ — ЮГРА

INDIVIDUALIZATION OF SPECIFIC MOLECULAR AND GENETIC CHANGES OF NSCLC PATIENTS WITH MOLECULAR GENETIC MUTATIONS IN THE KHANTY- MANSIYSK AUTONOMOUS DISTRICT — UGRA

A. Mordovskii
A. Aksarin
P. Troyan
S. Kopeyka
J. Karabaev
A. Pakhtusov

Summary. The article presents clinicopathologic, gender, demographic and anamnestic characteristics of NSCLC patients with molecular genetic changes in Khanty-Mansiysk autonomous district-Ugra. The clinical material for the study consisted of 266 NSCLC patients. The characterization of mutations in EGFR, ALK, ROS1, BRAF, ERBB2 (HER2), KRAS, MET oncogenes, as well as PD-L1 expression level is presented. Lung adenocarcinoma showed the highest proportion of genetic aberrations — 33 % (87/266), in comparison with other histologic subtypes — 6 % (16/266). The relative chance of developing genetic aberrations in EGFR, KRAS, ALK oncogenes was 21.08; 9.04 and 10.84 times higher in lung adenocarcinomas; 15.87, 2.18 10.2 times higher among never smokers than in control groups, respectively. The relative chance of developing genetic alterations in EGFR and ALK oncogenes among those living in Yugra at the time of diagnosis ≥ 30 years was 0.42 and 0.31 times higher, than in the control group. PD-L1 expression status did not affect the frequency of genetic changes in EGFR, ALK, KRAS, and HER2 oncogenes.

Keywords: lung cancer, morbidity, mortality, adenocarcinoma, squamous cell cancer, biological marker, oncogene, molecular genetic diagnosis, target therapy.

Мордовский Алексей Александрович
Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского
автономного округа — Югры
«Сургутская окружная клиническая больница»
a-mordovskiy@mail.ru

Аксарин Алексей Александрович
Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского
автономного округа-Югры
«Сургутская окружная клиническая больница»;
Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-
Мансийского автономного округа — Югры
«Сургутский государственный университет»
aksarinaa@surgutokb.ru

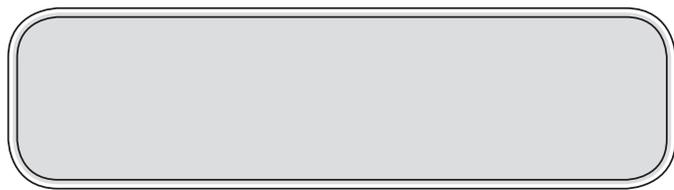
Троян Павел Петрович
Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского
автономного округа-Югры
«Сургутская окружная клиническая больница»
troyanpp@surgutokb.ru

Копейка Сергей Михайлович
Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского
автономного округа-Югры
«Сургутская окружная клиническая больница»
KopeykaSM@surgutokb.ru

Карабаев Жамшид Бахадырович
Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского
автономного округа-Югры
«Сургутская окружная клиническая больница»
zkarabaev94@gmail.com

Пахтусов Алексей Иванович
Бюджетное учреждение высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа-Югры
«Сургутский государственный университет»,
pahтусov@bk.ru

Аннотация. В статье представлены клинико-патологические, гендерные, демографические и анамнестические характеристики больных НМРЛ с молекулярно-генетическими изменениями в Ханты-Мансийском автономном округе — Югра. Клинический материал для исследования составили 266 больных НМРЛ. Представлена характеристика мутаций в онкогенах EGFR, ALK, ROS1, BRAF, ERBB2 (HER2), KRAS, MET, а также уровень экспрессии PD-L1. При аденокарциноме лёгкого наблюдался наибольший удельный вес генетических aberrаций — 33 % (87/266), в сравнении с другими гистологическими подтипами — 6 % (16/266). Относительный шанс развития генетических aberrаций в онкогенах EGFR, KRAS, ALK был в 21,08; 9,04 и 10,84 раза выше при аденокарциноме лёгкого; в 15,87, 2,18 10,2 раза соответственно выше среди никогда не куривших, чем в группах контроля. Относительный шанс развития генетических изменений онкогенов EGFR и ALK среди лиц, проживающих в Югре на момент постановки диагноза ≥ 30 лет был в 0,42 и 0,31 раза выше, чем в группе контроля. Статус экспрессии PD-L1



Введение

Рак лёгкого (РЛ) относится к числу самых гетерогенных по механизму канцерогенеза и одним из сложных по молекулярной основе заболевания среди злокачественных новообразований, характеризующийся высокой смертностью как среди мужчин, так и женщин. Высокая одногодичная летальность (48,8 %) и низкие показатели пятилетней выживаемости при раке лёгкого особенно при IIIA — 36 %, IIIB — 26 %, IIIC — 13 %, IVA — 10 %, и IVB — 0 % стадиях, объясняются, как правило, большим числом местно-распространённых и запущенных форм заболевания, на которых был диагностирован процесс [4, 16].

По мировым данным, только от рака лёгкого в 2020 году умерло около 1,8 млн человек, с прогностическим ростом смертности до 3,01 млн человек через 20 лет [12].

Рост стандартизованного показателя заболеваемости РЛ в динамике за 2001–2020 гг. наблюдается и в ХМАО–Югре, превышая показатели по Российской Федерации в целом (27,5 против 20,3 на 100 тыс. населения — 2020 год) [4, 7].

Рак лёгких принято делить на две большие группы: немелкоклеточный и мелкоклеточный (НМРЛ — 80–85 % и МРЛ — 10–15 % соответственно) [19].

Немелкоклеточный рак лёгкого, так же подразделяется на три основных гистологических подтипа: аденокарциному — 40 %, плоскоклеточный рак — 20–30 % и крупноклеточную карциному (от 9 до 19 % всех случаев РЛ) [9, 30]. Другие, гистологические подтипы рака лёгкого, такие как аденосквамозная, саркоматоидная, плеоморфные (включая веретенчатые и гигантские) карциномы лёгкого встречаются значительно реже [30].

В настоящее время достижения в области молекулярной биологии и генетики повышают шансы по выявлению молекулярных маркеров рака лёгкого, которые зачастую и обеспечивают возможные мишени для лекарственной терапии [13].

Генетические аберрации лучше изучены и чаще наблюдаются при аденокарциноме лёгкого, но в последние годы растёт интерес и к молекулярной панели других гистологических подтипов, предлагая все новые

не повлиял на частоту встречаемости генетических изменений в онкогенах EGFR, ALK, KRAS, HER2.

Ключевые слова: рак лёгкого, заболеваемость, смертность, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, биологический маркер, онкоген, молекулярно-генетическая диагностика, таргетная терапия.

потенциальные терапевтические мишени и опции для терапии НМРЛ.

Если в мире наблюдается рост числа аденокарциномы лёгкого, то в ряде работ российских авторов доминирующей гистологической формой НМРЛ в регионах Российской Федерации, в том числе и ХМАО–Югре остаётся плоскоклеточный рак [1, 2, 3, 6].

Ряд исследований показал, что пациенты с НМРЛ, несущие активирующие мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR), демонстрировали более длительную общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования при лечении ингибиторами тирозинкиназы (ИТК), в том числе при проведении адъювантной терапии по сравнению с пациентами, получавшими только стандартные режимы химиотерапевтического лечения [22, 28].

Пациенты с транслокацией онкогена ALK или ROS1 хорошо реагируют на терапию селективным низкомолекулярным ингибитором рецепторов тирозинкиназы (Кризотиниб), селективными ингибиторами протеинкиназы ALK (Алектиниб, Лорлатиниб), в том числе эффективность Кризотиниба наблюдалась и при утрате 14-го экзона гена MET, а у пациентов с мутацией гомолога в гене BRAF возможна терапия комбинацией ингибиторов BRAF и MEK [15, 25]. Существует ещё ряд известных специфических генетических изменений, в частности в генах HER2, NTRK, KRAS (G12C) для которых уже существует целевая (таргетная) терапия, результаты которой, так же показывают неплохие отдалённые результаты в клинических исследованиях [23, 26].

В последние годы, значимая роль отводится и группе иммунотерапевтических препаратов, направленных против лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) и его рецептора (PD-1), которые улучшили общую выживаемость у пациентов как с локальными, так и распространёнными формами рака лёгкого. Экспрессия белка PD-L1 стала биомаркером, предсказывающим, какие пациенты с большей вероятностью ответят на данный вид лечения [14, 27, 29]. Уровень экспрессии белка PD-L1 может быть различным в зависимости от статуса табакокурения, гистологического типа, степени дифференцировки и других патогистологических особенностей опухоли.

Удельный вес геномных биомаркеров варьирует в зависимости от расовой принадлежности, пола, статуса та-

бакокурения, гистологического подтипа, степени дифференцировки и региона проживания: EGFR (10–30 %), ALK (3–7 %), ROS1 (1–2 %), BRAF (1–3 %), ERBB2 (1–4 %), KRAS (25–30 %), MET (2–4 %), RET (1–2 %), NTRK1/2/3 (<1 %), PD-L1 (<1 % до 67 %, 1–49 % до 22%, ≥50 % до 10 %) [10, 11, 17, 18, 20, 24].

Клиническая значимость биомаркеров опухоли может влиять непосредственно как на эффективность лечения, в том числе и выборе последующих линий лекарственной терапии при развитии резистентности, так и судить о прогнозе заболевания при их наличии. Одним из таких распространенных примеров генетических изменений, можно считать приобретение мутации T790M гена EGFR при терапии ИТК 1 и 2 поколения и как следствие показанием к терапии ИТК 3 поколения, а также наличие мутации гена KRAS являющийся прогностическим маркером для низкой общей выживаемости у пациентов с НМРЛ [5, 21].

Цель работы: изучить клинико-патологические, гендерные, демографические и анамнестические особенности больных НМРЛ с молекулярно-генетическими изменениями, а также различия с группой контроля, не имеющей драйверных мутаций в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре.

Материалы: клинический материал для исследования составили 266 больных с диагнозом НМРЛ, проходивших лечение в окружном онкологическом центре БУ «Сургутская окружная клиническая больница», ХМАО–Югры за период 2020–2023 гг. Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое тестирование на наличие генетических aberrаций: EGFR, ALK, ROS1, BRAF, ERBB2 (HER2), KRAS, MET, RET, NTRK1/2/3, экспрессия PD-L1. Все случаи были подтверждены при патогистологическом исследовании как НМРЛ, а стадия опухоли установлена по восьмому изданию классификации TNM. У всех пациентов анализировали пол, возраст, анамнез курения, стадия заболевания, локализация опухолевого процесса, гистологический тип опухоли, экспрессия PD-L1 и количество лет, прожитых в ХМАО–Югре на момент постановки диагноза. Основная группа — 106 больных с наличием специфических молекулярно генетических изменений. Контрольная группа — 160 больных без наличия специфических молекулярно генетических изменений.

Методы: для анализа статистических факторов использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни и критерий Фишера. Рассчитывался относительный шанс развития события в основной группе по сравнению с группой контроля. Статистически значимое различие показателей устанавливалась при $p < 0,05$ — обычный уровень, т.е. получен статистически значимый результат и при $p \leq 0,01$ — высокий уровень,

т.е. выявлена выраженная закономерность. Для расчета использовались программы STATISTICA 10 и MS EXCEL.

Результаты и обсуждение

Из всех обследованных больных, у 39,8 % (106/266) имелись специфические генные изменения. Эти больные составили основную группу. У 160 больных (60,2 %) драйверных мутаций не было выявлено, и они составили группу контроля. Количество мужчин в 2 раза преобладало над количеством женщин (74 % и 26 % соответственно). Среди всех исследуемых, 31,2% случаев составили пациенты с I–II стадией заболевания и 68,8 % с III–IV стадией заболевания. Периферическая локализация опухолей лёгкого встречалась в 2,6 раза чаще, чем центральная (72,2 % и 27,8 % соответственно). Большое количество пациентов (71 %) имело в анамнезе табакокурение, из которых 28,6 % — бывшие курильщики, а 42,4 % продолжали курить. Наибольшее число случаев пришлось на возрастную группу заболевших в возрасте ≥ 48 лет — 91,7 % и только 8,3 % были моложе 48 лет. Из них, на момент начала заболевания количество лет прожитых в Югре составляло в группе ≥ 30 лет — 42,5 % и в группе <30 лет — 57,5 %.

Среди гистологических подтипов рака лёгкого наиболее частыми являлись аденокарцинома — 54,1 % и плоскоклеточная карцинома — 38,4 %. Крупноклеточный, аденосквамозный и недифференцированный рак составили менее 8 % случаев. В структуре всех случаев НМРЛ, имеющих разные гистологические подтипы, наибольший удельный вес наблюдался у пациентов с мутацией в гене EGFR (exon 19, 20, 21) — 15,4 % и в гене KRAS (кодны 12, 13, 61) — 13,5 %. Генетические aberrации в генах ALK, ROS-1 HER2, BRAF и MET в 14 экзоне составили 5,3 %, 1,5 %, 3,0 %, 0,8 % и 0,4 % случаев соответственно. Высокая (≥50 %) и средняя (1–49 %) экспрессия гена PD-L1 наблюдалась лишь в 4,5% и 16,2 % случаев, в то время как основной удельный вес пришелся на группу с низким уровнем (<1 %) экспрессии гена PD-L1 — 63,2 %. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Основная информация 266 пациентов с НМРЛ

Клинико-патологические параметры		Число случаев	Удельный вес (%)
Пол	Мужской	198	74,0
	Женский	68	26,0
Стадия TNM	I	65	24,4
	II	18	6,8
	III	92	34,6
	IV	91	34,2

Клинико-патологические параметры		Число случаев	Удельный вес (%)
Локализация опухоли	Периферический	192	72,2
	Центральный	74	27,8
Курение в анамнезе	Никогда не курили	77	29,0
	Курили ранее	76	28,6
	Продолжают курить	113	42,4
Гистология	Аденокарцинома	144	54,1
	Плоскоклеточный	102	38,4
	Крупноклеточный	11	4,1
	Аденосквамозный	7	2,6
	Недифференцированный	2	0,8
Мутация/ Транслокация/ Амплификация	EGFR экзон (19, 20, 21)	41	15,4
	ALK	14	5,3
	ROS1	4	1,5
	ERBB2 (HER2)	8	3,0
	BRAF	2	0,8
	KRAS (кодоны 12, 13, 61)	36	13,5
	MET в 14 экзоне	1	0,4
	RET	0	0
	NTRK1/2/3	0	0
	Отсутствует (группа контроля)	160	60,1
Экспрессия PD-L1	Высокая: $\geq 50\%$	12	4,5
	Средняя: 1–49 %	43	16,2
	Низкая: $< 1\%$	168	63,2
	Не исследовался	43	16,2
Возраст (лет)	≥ 48 лет	244	91,7
	< 48 лет	22	8,3
Прожито в Югре (лет)	≥ 30 лет	113	42,5
	< 30 лет	153	57,5

Основными генетическими абберациями среди аденокарцином лёгкого по частоте выявляемости наблюдались в генах EGFR (19, 20, 21 экзоны) — 25,7 % (37/144), KRAS — 20,8 % (30/144), ALK — 8,3 % (12/144), ROS1 — 2,8 % (4/144), ERBB2 (HER2) — 2,1 % (3/144), BRAF — 0,7 % (1/144) случаев. Единичный случай мутации гена MET в 14 экзоне наблюдался лишь при плоскоклеточной карциноме лёгкого.

Удельный вес мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) в структуре аденокарциномы лёгкого всех исследуемых больных составил — 25,0 % (36/144), что в целом выше, чем по данным исследований в Российской Федера-

ции — 18–20,2 % [17, 20]. Доля случаев с генетическими изменениями в генах ALK, ROS-1, ERBB2(HER2), BRAF и KRAS при аденокарциноме лёгкого, в целом, соответствует среднестатистическим данным мировой литературы. Удельный вес уровней экспрессии PD-L1 (низкий, средний, высокий), так же сопоставимы с данными научной литературы других авторов.

Мутации гена EGFR в 19 экзоне наблюдались в 2,3 и 13,5 раза чаще (27 случаев), чем в 21 и 20 экзонах соответственно, и на практике характеризуется более благоприятным ответом на терапию ИТК 1–3 поколения

Генетические абберации в гене EGFR, ROS1 наблюдались преимущественно у женщин в отличии от гендерных особенностей при генетических изменениях в онкогенах KRAS, HER2, ALK, MET, BRAF, где основную долю составили мужчины.

Транслокации ROS1 наблюдались исключительно среди некурящих, при аденокарциноме лёгкого и в 3 раза чаще среди женщин, чем мужчин (3 и 1 случай соответственно). Мутации в генах MET (14 экзон) и BRAF наблюдались исключительно у курящих мужчин при плоскоклеточном, аденокарциноме и крупноклеточном раке лёгкого соответственно.

В по возрастной структуре наибольшее число случаев среди всех пациентов с генетическими изменениями приходится на группу 45 лет и старше. Частота случаев генетических изменений в генах EGFR, ALK, ROS1, KRAS встречается практически во всех возрастных группах начиная с 25–29 лет с максимальными значениями в более старших возрастных группах (45 и старше лет). Генетические изменения в генах ERBB2(HER2), MET и BRAF наблюдались преимущественно в возрастной группе 45–74 лет.

Для оценки различий среди групп пациентов с наличием и без молекулярно-генетических изменений по различным клинико-патологическим, гендерным и анамнестическим данным, а также относительным шансом развития в различных подгруппах мы провели статистический анализ, результаты которого представлены в таблицах 2–5. Генетические изменения в онкогенах ROS1, BRAF и MET в 14 экзоне не были включены в расчёты в связи с небольшим числом случаев.

По результату анализа были получены статистически значимые различия в контрольной и основных подгруппах со специфическими молекулярными генетическими изменениями по полу для онкогенов EGFR (преимущественно у женщин) $p < 0,001$ и ALK (преимущественно у мужчин) $p = 0,015$, возрасту ≥ 48 лет $p = 0,002$ и стадии заболевания ($\leq III$) $p = 0,012$ для онкогена ALK, локализации опухолевого процесса (преимущественно периферическое) для онкогенов EGFR $p < 0,001$ и KRAS $p = 0,019$

Таблица 2.

Характеристика пациентов с наличием и отсутствием специфических молекулярно-генетических изменений по полу, возрасту и стадии заболевания

Группы сравнения:	Пол: Мужчины Женщины	Возраст: ≥ 48 лет	Стадия: I–IV	Стадия: ≤ III	Локализация: Периферический Центральный
1 — Контрольная (нет мутации) n=160 ¹	137 (85.6 %)	137 (85.6 %)	137 (85.6 %)	137 (85.6 %)	137 (85.6 %)
2 — (EGFR del19 и L858R) n=39 ²	11 (28.9 %)	11 (28.9 %)	11 (28.9 %)	11 (28.9 %)	11 (28.9 %)
3 — (KRAS) n=36 ³	29 (80.6 %)	29 (80.6 %)	29 (80.6 %)	29 (80.6 %)	29 (80.6 %)
4 — (ALK) n=14 ⁴	8 (57.1 %)	8 (57.1 %)	8 (57.1 %)	8 (57.1 %)	8 (57.1 %)
5 — (HER2) n=8 ⁵	8 (100.0 %)	8 (100.0 %)	8 (100.0 %)	8 (100.0 %)	8 (100.0 %)
p-value ОШ (95 % ДИ)	p ¹⁻² =0.07 [0.03–0.16] p ¹⁻³ =0.70 [0.27–1.77] p ¹⁻⁴ =0.22 [0.07–0.70]	p ¹⁻² =0.26 [0.07–0.89] p ¹⁻³ =0.24 [0.07–0.84] p ¹⁻⁴ =0.07 [0.02–0.27]	p ¹⁻² =0.07 [0.03–0.16] p ¹⁻³ =0.70 [0.27–1.77] p ¹⁻⁴ =0.22 [0.07–0.70]	p ¹⁻² =0.07 [0.03–0.16] p ¹⁻³ =0.70 [0.27–1.77] p ¹⁻⁴ =0.22 [0.07–0.70]	p ¹⁻² =0.07 [0.03–0.16] p ¹⁻³ =0.70 [0.27–1.77] p ¹⁻⁴ =0.22 [0.07–0.70]
По критерию Фишера, p; По критерию Манна-Уитни, p	p ¹⁻² <0.001 p ¹⁻³ =0.447 p ¹⁻⁴ =0.015 p ¹⁻⁵ =0.6	p ¹⁻² =0.137 p ¹⁻³ =0.354 p ¹⁻⁴ =0.002 p ¹⁻⁵ =1.0	p ¹⁻² =0.251 p ¹⁻³ =0.664 p ¹⁻⁴ =0.008 p ¹⁻⁵ =0.422	p ¹⁻² =0.175 p ¹⁻³ =0.23 p ¹⁻⁴ =0.012 p ¹⁻⁵ =0.233	p ¹⁻² <0.001 p ¹⁻³ =0.019 p ¹⁻⁴ =0.143 p ¹⁻⁵ =0.712

Таблица 3.

Характеристика пациентов с наличием и отсутствием специфических молекулярно-генетических изменений в зависимости от анамнеза табакокурения и количества лет прожитых в Югре

Группы сравнения	Статус курения			Кол-во лет прожито в Югре	Кол-во лет прожито в Югре: ≥ 30
	не курит	курил ранее	продолжает курить		
1 — Контрольная (нет мутации) n=160 ¹	24 (15.0 %)	55 (34.4 %)	80 (50.0 %)	35.1 (26.0–46.0)	113 (70.6 %)
2 — (EGFR del19 и L858R) n=39 ²	28 (73.7 %)	8 (21.1 %)	2 (5.3 %)	30.6 (24.0–40.0)	19 (50.0 %)
3 — (KRAS) n=36 ³	10 (27.8 %)	9 (25.0 %)	17 (47.2 %)	34.1 (29.0–43.0)	25 (69.4 %)
4 — (ALK) n=14 ⁴	9 (64.3 %)	2 (14.3 %)	3 (21.4 %)	24.6 (15.0–38.0)	6 (42.9 %)
5 — (HER2) n=8 ⁵	0 (0.0 %)	1 (12.5 %)	7 (87.5 %)	35.1 (30.0–40.0)	6 (75.0 %)
p-value ОШ (95 % ДИ)	p ¹⁻² =15.87 [6.83–36.84] p ¹⁻³ =2.18 [0.93–5.09] p ¹⁻⁴ =10.20 [3.15–33.07]	p ¹⁻² =0.51 [0.22–1.19] p ¹⁻³ =0.64 [0.28–1.45] p ¹⁻⁴ =0.32 [0.07–1.47] p ¹⁻⁵ =0.27 [0.03–2.27]	p ¹⁻² =0.06 [0.01–0.24] p ¹⁻³ =0.89 [0.43–1.85] p ¹⁻⁴ =0.27 [0.07–1.01] p ¹⁻⁵ =7.00 [0.84–58.21]		p ¹⁻² =0.42 [0.20–0.86] p ¹⁻³ =0.95 [0.43–2.08] p ¹⁻⁴ =0.31 [0.10–0.95] p ¹⁻⁵ =1.25 [0.24–6.41]
По критерию Фишера, p; По критерию Манна-Уитни, p	p ¹⁻² <0.001 p ¹⁻³ =0.087 p ¹⁻⁴ <0.001 p ¹⁻⁵ =0.603	p ¹⁻² =0.125 p ¹⁻³ =0.329 p ¹⁻⁴ =0.149 p ¹⁻⁵ =0.271	p ¹⁻² <0.001 p ¹⁻³ =0.854 p ¹⁻⁴ =0.051 p ¹⁻⁵ =0.065	p ¹⁻² =0.053 p ¹⁻³ =0.482 p ¹⁻⁴ =0.013 p ¹⁻⁵ =0.657	p ¹⁻² =0.021 p ¹⁻³ =1.0 p ¹⁻⁴ =0.04 p ¹⁻⁵ =1.0

с относительным шансом развития в 0,07 и 0,7 раз соответственно.

По результату анализа были получены статистически значимые различия в контрольной и основных подгруппах со специфическими молекулярными генетическими изменениями по статусу курения для онкогенов EGFR p<0,001 и ALK p<0,001 с высоким ОШ развития в 15,87 и 10,2 раз соответственно среди не курящих. Так же на-

блюдались статистически значимые различия в исследуемых подгруппах среди лиц, проживающих в Югре на момент постановки диагноза ≥ 30 лет: в онкогенах EGFR p=0,021 и ALK p=0,04 с ОШ развития в 0,42 и 0,31 раза соответственно.

По результату анализа были получены статистически значимые различия в контрольной и основных подгруп-

Таблица 4.

Характеристика пациентов с наличием и отсутствием специфических молекулярно-генетических изменений в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Группы сравнения	Гистологический подтип карциномы				
	плоскоклеточный	аденокарцинома	аденосквамозный	крупноклеточный	недифференцированный
1 — Контрольная (нет мутации) n=160 ¹	91 (56.9 %)	57 (35.6 %)	3 (1.9 %)	8 (5.0 %)	1 (0.6 %)
2 — (EGFR del19 и L858R) n=39 ²	0 (0.0 %)	35 (92.1 %)	2 (5.3 %)	1 (2.6 %)	0 (0.0 %)
3 — (KRAS) n=36 ³	4 (11.1 %)	30 (83.3 %)	1 (2.8 %)	1 (2.8 %)	0 (0.0 %)
4 — (ALK) n=14 ⁴	2 (14.3 %)	12 (85.7 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
5 — (HER2) n=8 ⁵	4 (50.0 %)	3 (37.5 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	1 (12.5 %)
p-value ОШ (95 % ДИ)	p ¹⁻³ =0.09 [0.03–0.28] p ¹⁻⁴ =0.13 [0.03–0.58] p ¹⁻⁵ =0.76 [0.18–3.14]	p ¹⁻² =21.08 [6.21–71.60] p ¹⁻³ =9.04 [3.55–23.00] p ¹⁻⁴ =10.84 [2.34–50.15] p ¹⁻⁵ =1.08 [0.25–4.70]	p ¹⁻² =2.91 [0.47–18.04] p ¹⁻³ =1.50 [0.15–14.80]	p ¹⁻² =0.51 [0.06–4.23] p ¹⁻³ =0.54 [0.07–4.48]	p ¹⁻⁵ =22.71 [1.28–401.96]
По критерию Фишера, p; По критерию Манна-Уитни, p	p ¹⁻² <0.001 p ¹⁻³ <0.001 p ¹⁻⁴ =0.004 p ¹⁻⁵ =0.729	p ¹⁻² <0.001 p ¹⁻³ <0.001 p ¹⁻⁴ <0.001 p ¹⁻⁵ =1.0	p ¹⁻² =0.245 p ¹⁻³ =0.559 p ¹⁻⁴ =1.0 p ¹⁻⁵ =1.0	p ¹⁻² =1.0 p ¹⁻³ =1.0 p ¹⁻⁴ =1.0 p ¹⁻⁵ =1.0	p ¹⁻² =1.0 p ¹⁻³ =1.0 p ¹⁻⁴ =1.0 p ¹⁻⁵ =0.093

Таблица 5.

Характеристика пациентов с наличием и отсутствием специфических молекулярно-генетических изменений в зависимости от уровня экспрессии PD-L1

Группы сравнения	Уровень экспрессии PD-L1		
	низкий	средний	высокий
1-Контрольная (нет мутации) n=160 ¹	87 (54.4 %)	29 (18.1 %)	9 (5.6 %)
2 — (EGFR del19 и L858R) n=39 ²	19 (50.0 %)	4 (10.5 %)	0 (0.0 %)
3 — (KRAS) n=36 ³	24 (66.7 %)	6 (16.7 %)	2 (5.6 %)
4 — (ALK) n=14 ⁴	5 (35.7 %)	3 (21.4 %)	0 (0.0 %)
5 — (HER2) n=8 ⁵	7 (87.5 %)	0 (0.0 %)	1 (12.5 %)
p-value ОШ (95 % ДИ)	p ¹⁻² =0.84 [0.41–1.70] p ¹⁻³ =1.68 [0.79–3.59] p ¹⁻⁴ =0.47 [0.15–1.45] p ¹⁻⁵ =5.87 [0.71–48.85]	p ¹⁻² =0.53 [0.17–1.61] p ¹⁻³ =0.90 [0.34–2.37] p ¹⁻⁴ =1.23 [0.32–4.70]	p ¹⁻³ =0.99 [0.20–4.78] p ¹⁻⁵ =2.40 [0.27–21.64]
По критерию Фишера, p; По критерию Манна-Уитни, p	p ¹⁻² =0.718 p ¹⁻³ =0.197 p ¹⁻⁴ =0.264 p ¹⁻⁵ =0.079	p ¹⁻² =0.337 p ¹⁻³ =1.0 p ¹⁻⁴ =0.724 p ¹⁻⁵ =0.353	p ¹⁻² =0.211 p ¹⁻³ =1.0 p ¹⁻⁴ =1.0 p ¹⁻⁵ =0.395

пах со специфическими молекулярными генетическими изменениями в онкогенах EGFR p<0,001, KRAS p<0,001, ALK p<0,001, при аденокарциноме легкого с ОШ развития в 21,08; 9,04 и 10,84 раза соответственно, что в десять раз выше, чем при плоскоклеточном раке.

По результату анализа статистически значимых различий в контрольной и основных подгруппах со специфическими молекулярными генетическими изменениями

(EGFR, ALK, KRAS, HER2) по уровню экспрессии PD-L1 не выявлено.

Заключение

Среди гистологических подтипов рака лёгкого наиболее частыми являлись аденокарцинома и плоскоклеточная карцинома в 54,1 % и 38,4 % случаях соответственно. При аденокарциноме лёгкого наблюдался наибольший

удельный вес генетических аберраций — 33 % (87/266), в сравнении с другими гистологическими подтипами — 6 % (16/266).

Удельный вес молекулярно-генетических изменений онкогенов EGFR, KRAS, ALK, ROS1, ERBB2(HER2), BRAF при аденокарциноме лёгкого, в целом, соответствует среднестатистическим данным мировой литературы. Транслокации ROS1 наблюдались исключительно среди некурящих, при аденокарциноме лёгкого и в 3 раза чаще среди женщин, чем мужчин (3 и 1 случай соответственно). Мутации в генах MET (14 экзон) и BRAF наблюдались исключительно у курящих мужчин при плоскоклеточном, аденокарциноме и крупноклеточном раке лёгкого соответственно.

Отмечаются более высокие показатели встречаемости мутаций в онкогенах EGFR в Югре, превышающие данные по Российской Федерации (25,7 % против 20,2 %). Удельный вес уровней экспрессии PD-L1 (низкий, средний, высокий), сопоставимы с данными научной литературы других авторов. В по возрастной структуре наибольшее число случаев среди всех пациентов

с генетическими изменениями приходится на группу 45 лет и старше.

Относительный шанс развития генетических аберраций в онкогенах EGFR, KRAS, ALK был в 21,08; 9,04 и 10,84 раза выше при аденокарциномах лёгкого; в 15,87, 2,18 10,2 раза соответственно выше среди никогда не куривших, чем в группах контроля и других гистологических подтипах.

Относительный шанс развития генетических изменений онкогенов EGFR и ALK среди лиц, проживающих в Югре на момент постановки диагноза ≥ 30 лет в 0,42 и 0,31 раза, соответственно выше, чем в группе контроля. Статус экспрессии PD-L1 не повлиял на частоту встречаемости генетических изменений в онкогенах EGFR, ALK, KRAS, HER2.

Таким образом, изучение молекулярно-генетических изменений НМРЛ в Югре позволяет разработать правильные организационные мероприятия по лекарственному обеспечению, выбрать индивидуальную тактику лечения и дать оценку прогноза на любом этапе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксарин, А.А. Аспекты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, А.А. Мордовский // Хирург. — 2014. — № 7. — С. 20–27.
2. Аксенова, И.А. Анализ выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями лёгких в Челябинской области / И.А. Аксенова, А.С. Доможирова, Т.С. Новикова // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15. — № 3. — С. 18–22.
3. Имянитов Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон. — Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2007. — 213 с.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению в России в 2020 году. М., 2021. 222 с.
5. Лясников К.А., Шляхтунов Е.А. Клиническая значимость молекулярно-генетических маркеров при диагностике и персонализации терапии рака легкого // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 7–18
6. Мерабишвили В.М, Барчук А.С., Барчук А.А., и др. Заболеваемость, диагностика, динамика гистологической структуры, эффективность лечения больных раком легкого различных возрастно-половых групп на современном этапе // Профилактическая и клиническая медицина. — 2015. — № 3(56). — С. 88–97.
7. Мордовский А.А. и др. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости и смертности от рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре // Сибирский онкологический журнал. — 2021. — Т. 20. — № 4. — С. 30–38.
8. Поляков И.С., Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака лёгкого: клинические аспекты // Сибирский онкологический журнал. — 2013. — № 6 (60).
9. Смирнова Е.А. и др. Морфологические критерии крупноклеточного рака легкого: диагностика и прогноз // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19. — № 3. — С. 57–63.
10. Троян П.П. и др. Клинические, патологические, гендерные и демографические особенности больных НМРЛ с молекулярно-генетическими мутациями в Ханты-Мансийском автономном округе — Югра // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. — 2022. — № 2-2. — С. 203–210.
11. Шнейдер О.В. и др. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2021. — Т. 3. — №1. — С. 74–94.
12. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020 worldwide, both sexes, all ages [Internet]. URL: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group\[\]=0&ages_group\[\]=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group[]=0&ages_group[]=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1) (cited 18.08.2023).
13. Cooper W.A. et al. Molecular biology of lung cancer // Journal of thoracic disease. — 2013. — Т. 5. — №. Suppl 5. — С. S479
14. Ettinger D.S., et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J. Natl. Compr. Canc. Netw. Harborside Press, LLC, 2017. Vol.15, №4, P. 504–535

15. Friedlaender A. et al. Diagnosis and treatment of ALK aberrations in metastatic NSCLC // *Current treatment options in oncology*. — 2019. — Т. 20. — P. 1–17.
16. Goldstraw P., et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2016. Vol.11, №1, P. 39–51
17. Han B. et al. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study // *Lung Cancer*. — 2017. — Т. 113. — P. 37–44.
18. Harrison P.T., Vyse S., Huang P.H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer // *Seminars in cancer biology*. — Academic Press, 2020. — Т. 61. — P. 167–179.
19. Heighway J., Betticher D.C. Solid Tumour Section Mini Review Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology Lung tumors: an overview. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2004. Vol.8, №2
20. Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *Mol Diagn Ther.* 2016 Aug; 20 (4): 401-6.
21. Kosaka T. et al. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma // *Journal of thoracic oncology*. — 2009. — Т. 4. — №. 1. — С. 22–29.
22. Mok T.S. et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — Т. 361. — №. 10. — P. 947–957.
23. Oberndorfer F., Müllauer L. Molecular pathology of lung cancer: current status and perspectives // *Current opinion in oncology*. — 2018. — Т. 30. — №. 2. — P. 69–76.
24. Pawelczyk K. et al. Role of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer and their prognostic significance according to clinicopathological factors and diagnostic markers // *International journal of molecular sciences*. — 2019. — Т. 20. — №. 4. — P. 824.
25. Planchard D. et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis // *Journal of Thoracic Oncology*. — 2022. — Т. 17. — №. 1. — P. 103–115
26. Ricciuti B. et al. How to manage KRAS G12C-mutated advanced non-small-cell lung cancer // *Drugs in Context*. — 2022. — Т. 11.
27. Wakelee H.A. et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). — 2021
28. Wu Y.L. et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer // *New England journal of medicine*. — 2020. — Т. 383. — №. 18. — P. 1711–1723
29. Zappa C., Mousa S.A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances // *Translational lung cancer research*. — 2016. — Т. 5. — №. 3. — P. 288.
30. Zheng M. Classification and pathology of lung cancer // *Surgical Oncology Clinics*. — 2016. — Т. 25. — №. 3. — P. 447–468.

© Мордовский Алексей Александрович (a-mordovskiy@mail.ru); Аксарин Алексей Александрович (aksarinaa@surgutokb.ru);
Троян Павел Петрович (trojanpp@surgutokb.ru); Копейка Сергей Михайлович (KopeykaSM@surgutokb.ru);
Карабаев Жамшид Бахадурович (zkarabaev94@gmail.com); Пахтусов Алексей Иванович (pahtusov@bk.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»