

Геномные характеристики российских пациентов с немелкоклеточным раком легкого: результаты тестирования методом секвенирования нового поколения

К.К. Лактионов^{1,2}, М.Г. Гордиев³, К.А. Саранцева^{1,2,✉}, sarantsevaka@gmail.com, И.А. Демидова⁴, А.М. Строгонова¹, М.Л. Филипенко⁵, Ю.Г. Жусина⁶, В.В. Карасева^{2,7}, Е.Б. Кутырина⁸, А.М. Казаков¹, М.В. Соловьева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Центр лабораторных исследований; 115580, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 49, корп. 1

⁴ Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., Красногорск, пос. Истра, д. 27

⁵ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8

⁶ Многопрофильная клиника «Геномед»; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 28

⁷ Российское общество клинической онкологии; 127051, Москва, ул. Трубная, д. 25, корп. 1

⁸ Национальное общество онкопульмонологов; 127006, Россия, Москва, ул. Долгорудковская д. 17, стр. 1

Резюме

Введение. Секвенирование нового поколения (NGS) – это молекулярный подход, способный обеспечить клинициста комплексной информацией о молекулярном профиле пациента, что является важной частью эффективного применения таргетной терапии.

Цель. Оценить частоту встречаемости опухолевых соматических мутаций при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в выборке российских пациентов с НМРЛ для последующей оптимизации диагностики и персонализации тактики лечения.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты тестирования методом NGS когорты из 1 400 пациентов с НМРЛ в период с 17.03.2023 по 22.07.2024. В реализации многоцентрового исследования приняли участие ряд других клиник страны. Использовались панели с различными вариантами определения возможных генетических нарушений. Проведен анализ частоты встречаемости различных нарушений в зависимости от панели, клинических характеристик пациентов с учетом географического и этнографического разнообразия регионов страны.

Результаты. Наиболее часто мутации обнаруживались в генах *KRAS* (17,9%), *EGFR* (15,8%) и среди никогда не куривших женщин. Частота выявленных редких мутаций, таких как *RET*, *MET* и *NTRK*, соответствует литературным данным и свидетельствует в пользу необходимости расширения группы пациентов, тестируемых на данные нарушения. Но и среди курильщиков встречались делеция 19-го экзона *EGFR* (12,7%) и *KRAS G12C* (16,4%). Полученные результаты подчеркивают недостаточный объем существующего объема тестирования, в т. ч. из-за отсутствия определения ко-мутаций и первично-резистентных мутаций, но в то же время демонстрируют возможные различия при использовании различных диагностических панелей.

Выводы. Внедрение NGS в систему общественного здравоохранения позволяет более персонализировано подойти к выбору тактики лечения пациентов. Полученные данные могут быть использованы в предсказательных моделях по оптимизации распределения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, молекулярная диагностика, секвенирование нового поколения, NGS, реальная клиническая практика, система управления качеством

Для цитирования: Лактионов КК, Гордиев МГ, Саранцева КА, Демидова ИА, Строгонова АМ, Филипенко МЛ, Жусина ЮГ, Карасева ВВ, Кутырина ЕБ, Казаков АМ, Соловьева МВ. Геномные характеристики российских пациентов с немелкоклеточным раком легкого: результаты тестирования методом секвенирования нового поколения. *Медицинский совет*. 2024;18(21):104–112. <https://doi.org/10.21518/ms2024-541>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genomic characteristics of russian patients with non-small cell lung cancer: Results of next-generation sequencing testing

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Marat G. Gordiev³, Ksenia A. Sarantseva^{1,2,✉}, sarantsevaka@gmail.com, Irina A. Demidova⁴, Anna M. Stroganova¹, Maxim L. Filipenko⁵, Yulia G. Zhusina⁶, Vera V. Karaseva^{2,7}, Elena B. Kutirina⁸, Aleksey M. Kazakov¹, Mariia V. Soloveva¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Center for Laboratory Research; 49, Bldg. 1, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia

⁴ Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Village Istra, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russia

⁵ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine; 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

⁶ Multidisciplinary Clinic "Genomed"; 28, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia

⁷ Russian Society of Clinical Oncology; 25, Bldg. 1, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia

⁸ National Society of Oncopulmonologists; 17, Bldg. 1, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Abstract

Introduction. Next-generation sequencing (NGS) is a molecular approach that can provide clinicians with comprehensive information about a patient's molecular profile, which is an important aspect of the effective application of targeted therapy.

Aim. To assess the frequency of tumor somatic mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) in a cohort of Russian patients to subsequently optimize diagnostics and personalize treatment strategies.

Materials and methods. The study included the results of NGS testing from a cohort of 1.400 NSCLC patients between March 17, 2023, and July 22, 2024. Several other clinics across the country participated in this multicenter study. Panels with various options for identifying potential genetic alterations were used. An analysis of the frequency of various alterations was conducted based on the panel used, clinical characteristics of the patients, considering the geographical and ethnographic diversity of the regions in the country.

Results. Mutations were most frequently found in the *KRAS* (17.9%) and *EGFR* (15.8%) genes, particularly among never-smoker women. The frequency of rare mutations such as *RET*, *MET*, and *NTRK* corresponds to literature data and underscores the need to expand the group of patients being tested for these alterations. However, deletions in exon 19 of *EGFR* (12.7%) and *KRAS* G12C (16.4%) were also found among smokers. The results highlight the inadequate scope of existing testing, partly due to the lack of co-mutation assessment and primary resistance mutations, while also demonstrating possible differences when using various diagnostic panels.

Conclusion. The implementation of NGS in public health systems allows for a more personalized approach to selecting treatment strategies for patients. The data obtained can be used in predictive models to optimize drug distribution.

Keywords: non-small cell lung cancer, molecular diagnostics, next-generation sequencing, NGS, real clinical practice, quality management system

For citation: Laktionov KK, Gordiev MG, Sarantseva KA, Demidova IA, Stroganova AM, Filipenko ML, Zhusina YuG, Karaseva VV, Kutirina EB, Kazakov AM, Soloveva MV. Genomic characteristics of Russian patients with non-small cell lung cancer: Results of next-generation sequencing testing. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-541>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Открытие прогностических биомаркеров, определяющих прогноз заболевания и тактику лечения, произвело революцию в лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Исчерпывающая молекулярная характеристика заболевания позволяет выстроить правильную тактику лечения пациента, предсказывать клиническое течение, влиять на исход заболевания и более эффективно использовать ресурсы системы здравоохранения. Важность этого знания нашла отражение в современных клинических рекомендациях всех ведущих международных сообществ [1–5]. Стандартная молекулярная диагностика для пациентов с диссеминированным НМРЛ в России включает в себя возмещаемые государством в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) тесты на изменения в генах *EGFR*, *ALK*, *BRAF* и *ROS-1* [5, 6]. Выявление генетических сигнатур вне представленного списка связано с целым рядом нерешенных вопросов, но является важным для целого ряда пациентов. Внедрение расширенного молекулярного тестирования может значительно увеличить возможности лечения и рационального использования лекарственных препаратов для пациентов в условиях ограниченного финансирования.

Секвенирование нового поколения (NGS) – это молекулярный подход, способный обеспечить клинициста

комплексной информацией о молекулярном профиле пациента. Данный подход с успехом применяется в ряде нозологий, таких как рак молочной железы, рак эндометрия, колоректальный рак. Тщательно отобранные короткие панели входят в систему ОМС. Для НМРЛ актуальность разработки такой панели представляется крайне важной. Увеличение количества данных о редких мутациях и ко-мутациях, новые опции лечения увеличивают потребность в более глубоком понимании биологии опухоли каждого пациента. В этом контексте возникает потребность в переоценке минимальной панели генов, подлежащих обязательному тестированию [7]. Недавно списки этих обязательных генов были составлены различными ассоциациями [8–11].

Кроме того, в 2023 г. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) представило Шкалу возможности клинического применения молекулярных мишеней (ESCAT), которая представляет собой структуру классификации молекулярных мишеней в соответствии с их значимостью в качестве маркеров для отбора пациентов для таргетной терапии, основанной на клинических данных [12–14]. Например, наивысшим уровнем доказательности, уровнем IA, было бы проведение проспективных рандомизированных исследований, показывающих, что у пациентов с этой конкретной действенной мутацией лечение препаратом X приведет к улучшению

выживаемости. В свою очередь, уровень IV свидетельствует о недостаточном количестве данных для принятия клинического решения. Результаты клинических исследований, таких как ADAURA и KEYNOTE-799, расширили потребность в молекулярно-генетическом тестировании EGFR и ALK с поздних до ранних стадий НМРЛ [15, 16].

В этом исследовании мы стремимся оценить потенциальную потребность и эффективность внедрения секвенирования следующего поколения (NGS) в рутинную диагностику в рамках системы обязательного медицинского страхования. Национальное общество онкопульмонологов (НООП) совместно с Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) провели исследование образцов пациентов НМРЛ в рутинной практике. Помощь в организации и проведении данного исследования осуществляли компании AstraZeneca, Pfizer, Roche, Novartis и Johnson & Johnson.

В исследованной когорте из 1 400 пациентов удалось сформировать молекулярный профиль заболевания, характерный для жителей РФ, в зависимости от пола и статуса курения, а также выявить наиболее характерные варианты молекулярных изменений. Наши результаты подтверждают необходимость использования NGS в качестве молекулярного диагностического инструмента в клинической рутине государственной модели здравоохранения для улучшения результатов лечения пациентов с НМРЛ и оптимизации распределения лекарственных средств.

Цель – оценить частоту встречаемости опухолевых соматических мутаций при НМРЛ в выборке российских пациентов с НМРЛ для последующей оптимизации диагностики и персонализации тактики лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика группы

В ходе исследования было выполнено тестирование парафиновых блоков 1 400 пациентов с диагнозом «НМРЛ». Для участия в программе в качестве референсных центров было выбрано 5 диагностических лабораторий в различных регионах страны. В число центров вошли: ФГБУ НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ГБУЗ «МГОД 62 ДЗМ», ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН, ГБУЗ «МНПЦЛИ ДЗМ», многопрофильная клиника «Геномед». Образцы для исследования предоставили 111 центров из 8 федеральных округов. Таким образом, удалось составить представление о молекулярно-генетическом статусе пациентов с учетом географического и этнографического разнообразия регионов. Эпидемиологические и клинико-патологические характеристики всех пациентов представлены в *табл. 1*. Образцы, содержащие не менее 150 опухолевых клеток и 10% опухоли, считались пригодными для молекулярного анализа. Настоящее исследование было одобрено Министерством здравоохранения России, от всех пациентов было получено письменное информированное согласие на сбор и обработку данных. Исследование проводилось в соответствии с Декларацией прав человека и Хельсинской конференцией.

За период с 17.03.2023 по 22.07.2024 были собраны данные о результатах тестирования 1 400 пациентов. В случае если материал не подходил для тестирования, тест исключался из базы данных.

● **Таблица 1.** Эпидемиологическая и клинико-патологическая характеристика отобранных пациентов (n = 1400)

● **Table 1.** Epidemiological and clinical-pathological characteristics of the selected patients (n = 1400)

Характеристика	Пациенты
Возраст, медиана (диапазон)	66 (24–95)
Пол, n (%)	
Мужской	784 (56,0)
Женский	616 (44,0)
История курения, n (%)	
Никогда	581 (41,5)
Бывший курильщик	141 (10,1)
Текущий курильщик	290 (20,7)
Статус курения неизвестен	388 (27,7)
Гистологический вариант, n (%)	
Аденокарцинома	1302 (93,0)
Плоскоклеточный	51 (3,6)
Неплоскоклеточный, отличный от аденокарциномы	17 (1,2)
НМРЛ без уточнения	12 (0,9)
Смешанный	9 (0,6)
Неизвестно	5 (0,4)
Крупноклеточный	4 (0,3)
Стадия, n (%)	
IV	811 (57,9)
III	541 (38,6)
II	29 (2,1)
I	19 (1,4)
Распространенность процесса, n (%)	
Метастатический	808 (57,7)
Нерезектабельный	308 (22,0)
Резектабельный	128 (9,1)
Метастатический после проведенного лечения	110 (7,9)
Неизвестно	46 (3,3)
Вид исследуемого материала, n (%)	
Операционный материал	706 (50,4)
Биопсийный материал	680 (48,6)
Неизвестно	14 (1,0)

Использование панелей тестирования

Наиболее часто, в 49,6% случаев, тестирование выполнялось с использованием панели ДНК/РНК Parseq OncoScope NSCLC Solution. Реже использовались панели KAPA HyperPETE LC Fusion Panel/KAPA HyperChoice (Roche Diagnostic) (21,6%), MiniSeq Mid Output Kit (300-cycles) FC-420-1004 (10,7%), Invitae/Archer (FusionPlex Lung v2 panel) (9,3%).

В представленных лабораториях использовались панели с различными вариантами определения возможных генетических нарушений. Данные различия послужили основанием для изолированного подсчета выявленных нарушений. Краткие характеристики каждой из генетических панелей представлены в *табл. 2*.

Все ДНК-панели включали возможность определения мутаций в генах *EGFR*, *BRAF*, *ERBB2 (HER2)*, *KRAS*. Мутации в генах *NRAS*, *MET*, *PIK3CA* входили в панели трех лабораторий из пяти представленных.

Для РНК-панелей обязательный набор включал выявление транслокаций и перестроек в генах *ALK*, *MET*, *NRG1*, *NTRK 1-3*, *RET*, *ROS1*.

Таким образом, все панели позволяли в полном объеме получить информацию о наиболее востребованных генетических сигнатурах с точки зрения их клинического применения.

Три из пяти использованных панелей позволяли уточнить статус ко-мутаций, таких как TP53, STK11. С учетом их возрастающей клинической значимости этим данным будет посвящен отдельный обзор и обсуждение. В данном обзоре мы коснемся лишь общих данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Молекулярные изменения, обнаруженные с помощью секвенирования следующего поколения

По состоянию на 22.07.2024 успешно выполнено тестирование 1 400 образцов. У 665 (47,5%) пациентов по результатам тестирования выявлено генетическое событие, а у 735 (52,5%) таких событий не выявлено (*рис. 1*). У четверти пациентов выявлены генетические нарушения 1-й категории значимости по шкале ESCAT [14].

Наиболее часто мутации происходили в генах *KRAS* (17,9%), за ним следовали *EGFR* (15,8%), *ERBB2* (2,2%) и *BRAF* (1,9%). Наиболее распространенными обнаруженными транскриптами слияния были слияния генов с участием *MET* (3,4%), *ALK* (2,2%), *RET* (1,4%) и *ROS1* (1,2%).

Полученные данные подчеркивают важность тестирования пациентом с НМРЛ в объеме, предписанном существующими клиническими рекомендациями. В то же время стандартный объем тестирования является недостаточным, упуская из вида такие важные генетические события, как мутации в гене *KRAS*.

Частота выявления TP53 и STK11 оказалась ниже ожидаемого, что связано с ограничением на определение ко-мутаций в большинстве панелей. Тем не менее до 21% мутаций в гене *EGFR* сопровождалась мутацией гена *TP53*. В сочетании с геном *KRAS* этот показатель возрастал до 31%. Сочетание 3 мутаций, таких как

KRAS + *STK11* + *KEAP*, отмечено в 7% случаев, а *KRAS* + *TP53* + *STK11* – в 3,5% случаев.

Мутация в гене *EGFR* является одним из наиболее изученных вариантов нарушений. В последние годы все больший интерес у клиницистов вызывают редкие варианты данной мутации, первичная резистентность к таргетной терапии и возможность рационального подбора препаратов [17]. В исследованной подгруппе частота встречаемости коррелировала с литературными данными для европейской популяции, но варьировала в зависимости от лаборатории (*рис. 2*).

Наиболее часто встречались делеции 19-го экзона (97 пациентов, 44%) и мутации 21-го экзона (81 пациент; 36%). Стоит отметить, что мутация в 20-м экзоне гена *EGFR* достигала 13,7%. Данный вариант генетического нарушения представляет серьезный интерес для клиницистов и исследователей.

Отдельные интересные подгруппы составляют пациенты с сочетанием нескольких мутаций в различных экзонах гена *EGFR* и сочетанием *EGFR* + *TP53*. Вторичные мутации отмечены у 13 пациентов (5,8%).

Сочетание *EGFR* + *TP53* достигает 21% среди всех нарушений в гене *EGFR*. Варианты сочетания с различными экзонами представлены на *рис. 3*.

Наличие мутации в гене *KRAS* не только позволяет остановить диагностический поиск на ранних этапах тестирования, но имеет невероятный клинический потенциал.

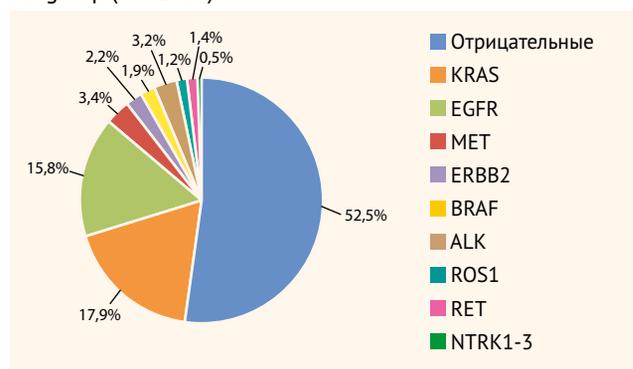
● **Таблица 2.** Сравнительные характеристики и количество выполненных тестов в референсных лабораториях

● **Table 2.** Comparative characteristics and number of tests performed in the reference laboratories

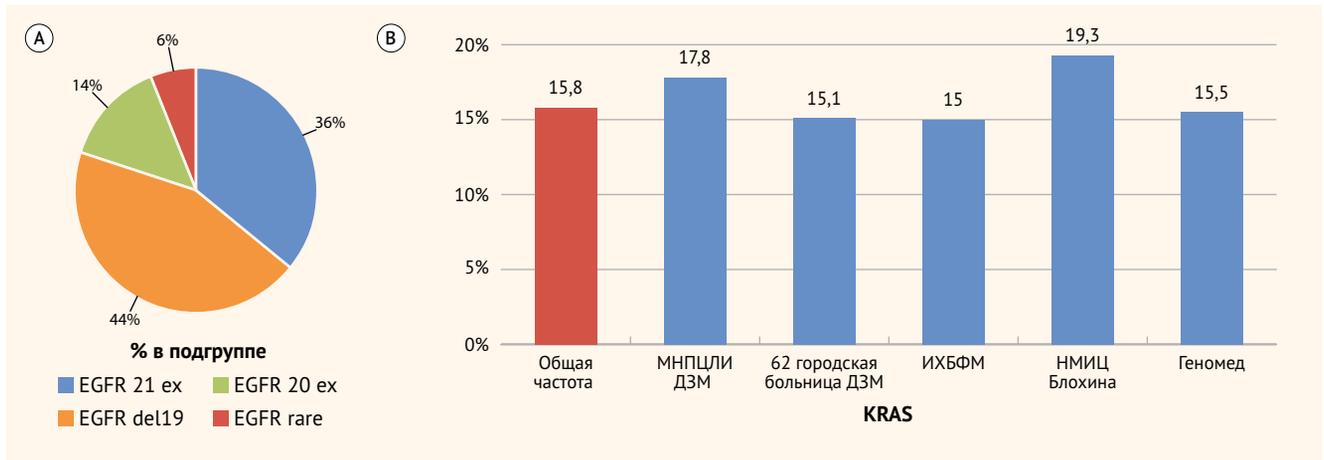
Лаборатория	Количество генов (ДНК)	Количество генов (РНК)	Выполнено тестов	TP53	STK11
МНПЦЛИ ДЗМ	34	17	319 (24,1%)	да	да
МГОД 62 ДЗМ	8	12	578 (43,6%)	да	нет
НМИЦ Блохина	8	12	137 (10,3%)	да	нет
ИХБФМ	6	8	156 (11,8%)	да	нет
Геномед	5	12	136 (10,3%)	нет	нет

● **Рисунок 1.** Распределение генетических нарушений в исследованной подгруппе (n = 1400)

● **Figure 1.** Distribution of genetic disorders in the examined subgroup (n = 1400)

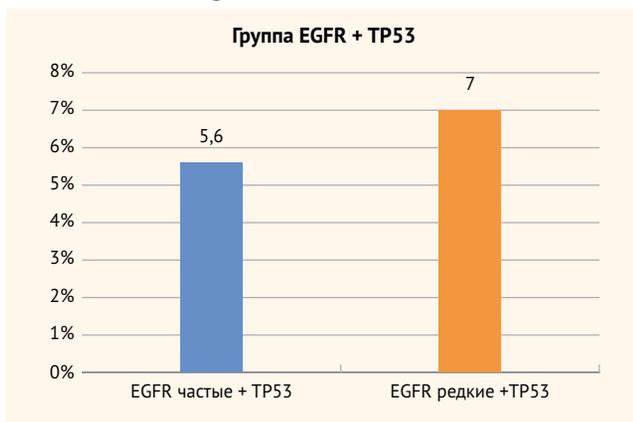


● **Рисунок 2.** Частота встречаемости мутации в гене *EGFR*
 ● **Figure 2.** Frequency of *EGFR* mutation



A – частота встречаемости в различных экзонах; B – изменение частоты встречаемости в зависимости от лаборатории.

● **Рисунок 3.** Распределение *EGFR* + *TP53* между частыми и редкими вариантами генетических нарушений
 ● **Figure 3.** Distribution of *EGFR* + *TP53* between common and rare variants of genetic disorders



Возможность предсказания потенциального ответа на иммунотерапию как на одну из самых дорогостоящих опций лечения нашла свое отражение практически во всех современных клинических исследованиях [18]. Влияние ко-мутаций, таких как *STK11*, *KEAP1*, распространяется не только на потенциальную эффективность лечения, но и во многом предопределяет прогноз жизни пациентов [19].

В исследованной подгруппе мутация в гене *KRAS* встретилась у 250 пациентов (17,9%). Вариант *KRAS* G12C встречался в 33% случаев, что подчеркивает его распространенность и потенциальное влияние на выбор терапевтических стратегий. Эти результаты отражают необходимость регулярного тестирования на мутации *KRAS* для оптимизации лечения и улучшения прогноза пациентов. Распределение частоты выявления в зависимости от лаборатории представлены на рис. 4. Как видно из представленного графика, в зависимости от используемой панели и других особенностей лаборатории частота может варьироваться от 16 до 21%. Это важно учитывать при принятии клинических решений.

Выявление транслокаций в генах *ALK* и *ROS1* соответствовало литературным данным. На наш взгляд,

отдельный интерес представляет выявление редких перестроек, таких как *RET*, *MET*, *NTRK*. Именно эти варианты нарушений имеют чрезвычайное влияние на прогноз жизни пациента, но не входят в стандартные панели тестирования. Нам удалось выявить 20 пациентов (1,4%) с изменением в гене *RET* и 5 пациентов – в *NTRK*. Знания о данных сигнатурах на момент начала лечения позволило бы избежать неэффективных и дорогостоящих опций лечения, таких как иммунотерапия, и значительно улучшить результаты лечения.

Клинико-патологические взаимосвязи с молекулярными изменениями

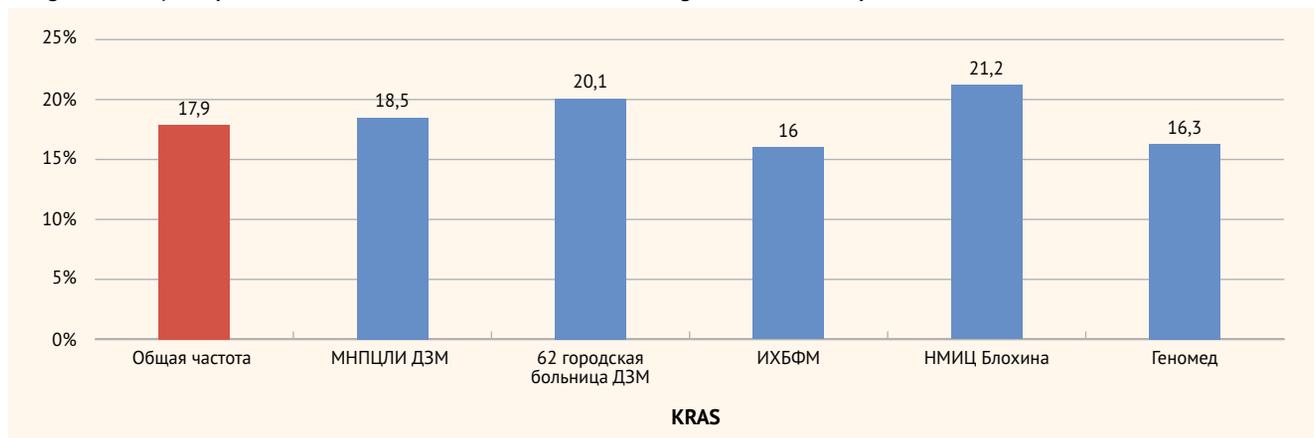
Как и ожидалось, наиболее характерными ассоциациями молекулярных изменений с клинико-патологическими признаками оказались пол и статус курения. Мутации в гене *EGFR*, мутации *ERBB2*, слияния *ALK* и *RET* в 3 раза чаще ассоциировались с женским полом, тогда как мутации гена *KRAS* и *NTRK* преобладали у мужчин. Более того, мутации в гене *KRAS* в 2 раза чаще встречались у бывших или нынешних курильщиков, тогда как мутации *EGFR*, *ERBB2*, транслокация *ALK*, слияния *ROS1*, *RET* и *MET* преобладали у никогда не куривших пациентов (рис. 5).

Среди курильщиков чаще встречались делеция 19-го экзона *EGFR* (12,7%) и *KRAS* G12C (16,4%).

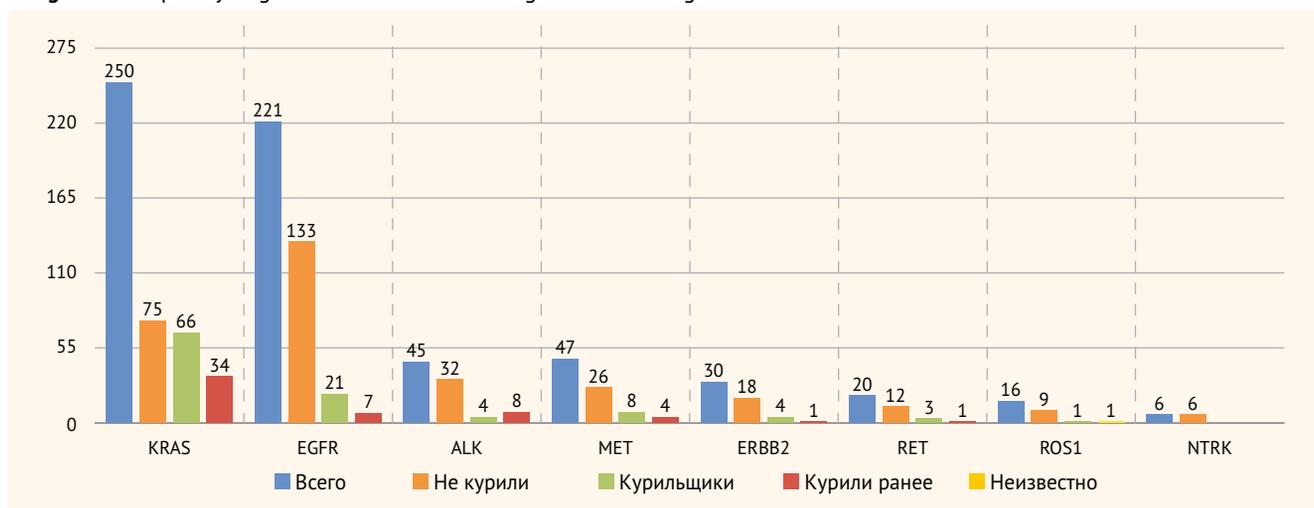
Что касается возраста на момент постановки диагноза, пациенты с *METEX14* были значительно старше (в среднем 74,5 года), чем те, у кого не было этого молекулярного изменения (в среднем 62,6 года) (табл. 3). Наименьший возраст, в среднем 56,5 года, демонстрировали пациенты с транслокациями *ALK* и *NTRK*. По данным гистологии существенных различий не наблюдалось.

Все таргетируемые мутации и транслокации наиболее часто выявлялись у пациентов с распространенной стадией болезни. Следует отметить, что к участию в тестировании допускались пациенты с распространенной стадией болезни, что нашло свое отражение в полученных результатах. Но уже при I–II у 5–6% пациентов выявлялись клинически значимые мутации. У пациентов с *NTRK*, *ROS1*, *EGFR* и *MET* наблюдалась тенденция к большей частоте встречаемости при III стадии.

- **Рисунок 4.** Частота выявления мутаций в гене *KRAS* в зависимости от лаборатории
 ● **Figure 4.** Frequency of identification of *KRAS* mutations according to the laboratory



- **Рисунок 5.** Частота встречаемости генетических нарушений в зависимости от статуса курения
 ● **Figure 5.** Frequency of genetic disorders according to the smoking status



- **Таблица 3.** Распределение по возрасту, гистологическому подтипу и стадии заболевания
 ● **Table 3.** Distribution by age, histological subtype and disease stage

Мутация	Возраст, медиана (диапазон)	Гистология, л (%)	Ранний рак	Диссеминированный
KRAS (n = 250)	66 (40–90)	Аденокарцинома, 240 (96,0)	6 (2,4)	244 (97,6)
EGFR (n = 221)	66 (31–87)	Аденокарцинома, 219 (99,1)	11 (5,0)	210 (95,0)
MET (n = 47)	74,5 (59–90)	Аденокарцинома, 46 (99,0)	3 (6,4)	45 (95,7)
ALK (n = 45)	56 (31–82)	Аденокарцинома, 45 (100,0)	1 (2,2)	44 (97,8)
ERBB2 (n = 30)	66,5 (48–85)	Аденокарцинома, 30 (100,0)	3 (10,0)	27 (90,0)
BRAF (n = 28)	67,5 (52–75)	Аденокарцинома, 26 (92,9)	2 (7,1)	26 (92,9)
RET (n = 20)	64 (39–80)	Аденокарцинома, 19 (99,0)	-	20 (100,0)
ROS1 (n = 16)	62 (38–79)	Аденокарцинома, 16 (100,0)	-	16 (100,0)
NTRK (n = 6)	57 (54–64)	Аденокарцинома, 3 (50,0)	-	6 (100,0)

ОБСУЖДЕНИЕ

С каждым годом появляется все больше данных о результатах исследований, демонстрирующих результаты тестирования методом секвенирования нового поколения (NGS) пациентов с НМРЛ в различных странах.

NGS быстро зарекомендовал себя как основную стратегию молекулярного тестирования для поздних стадий НМРЛ благодаря своей способности оценивать различные молекулярные изменения при минимальных требованиях к образцу. Однако внедрение NGS в рутинную молекулярную диагностику в системе общественного здравоохранения все еще остается нерешенной проблемой [20, 21]. В этой статье мы показываем роль NGS, а также его влияние на клиническое ведение пациентов в рамках программы обязательного медицинского страхования. Определение оптимальной панели NGS для НМРЛ является важной проблемой с учетом клинических особенностей нозологии.

Клинико-патологические характеристики вошедших в анализ пациентов показывают, что наша работа является репрезентативной для реальной клинической практики, отражает реальную потребность

в молекулярно-генетическом тестировании. Частота молекулярных изменений в нашей когорте согласуется с таковой в ранее опубликованных исследованиях [21–24]. Мы также обнаружили значительные различия в молекулярном профиле в зависимости от пола и статуса курения. Вместе с тем расширение тестирования позволит лучше понимать портрет пациента, т. к. существующие знания, например о статусе курения, могут быть неполными либо искаженными. Понимание генетических различий аденокарциномы у мужчин и женщин позволяет более прицельно подходить к выбору тактики лечения, планированию объема необходимых лекарственных препаратов с учетом соотношения мужчин и женщин в популяции. Как сообщалось ранее, мутации EGFR и транскрипты слияния ALK преобладали у женщин [25, 26], в то время как мутации NTRK, KRAS были значительно связаны с пациентами мужского пола [27]. Важным аспектом является стадия заболевания.

Анализ данных выявил значительное разнообразие генетических мутаций, включая как распространенные, так и редкие варианты. Учитывая, что редкие мутации могут быть связаны с резистентностью к стандартным

методам лечения, их идентификация становится критически важной для персонализированного подхода к терапии НМРЛ.

Выводы

Формирование портрета пациента, его клинико-патологических характеристик становится важным звеном для понимания перспектив применения новых молекул в различных подгруппах пациентов.

Одним из ключевых выводов является необходимость расширения панелей тестирования для более точного определения редких мутаций и ко-мутаций, которые могут оказывать влияние на выбор терапии и прогноз заболевания.

Расширение панелей тестирования позволит не только улучшить диагностику, но и повысить эффективность лечения, что подтверждается рядом исследований, подчеркивающих важность учета редких мутаций в клинической практике [28–30].



Поступила / Received 15.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2024

Принята в печать / Accepted 14.11.2024

Список литературы / References

- Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2024;35(7):588–606. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005>.
- van de Haar J, Roepman P, Andre F, Balmaña J, Castro E, Chakravarty D et al. ESMO Recommendations on clinical reporting of genomic test results for solid cancers. *Ann Oncol.* 2024;35(11):954–967. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.06.018>.
- Penault-Llorca F, Kerr KM, Garrido P, Thunnissen E, Dequeker E, Normanno N et al. Expert Opinion on NSCLC Small Specimen Biomarker Testing-Part 2: Analysis, Reporting, and Quality Assessment. *Virchows Arch.* 2022;481:351–366. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03344-1>.
- Хатьков ИЕ, Жукова ЛГ, Данишевский АМ, Бодунова НА, Воронцова МВ, Макарова МВ и др. Рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний. М.: ООО «Эвоген», ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; 2022. 27 с. Режим доступа: <https://mosgenetics.ru/рекомендации-по-медицинскому-сопров-2/>.
- Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ и др. Немелкоклеточный рак легкого. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2):42–65. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65>.
- Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Demidova IA, Dengina NV et al. Non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors.* 2023;13(3s2):42–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65>.
- Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Борисова ТН, Бычков МБ, Владимиров ЛЮ и др. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации.* 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_3.
- Pisapia P, Pepe F, Baggi A, Barberis M, Galvano A, Gristina V et al. Next generation diagnostic algorithm in non-small cell lung cancer predictive molecular pathology: The KWAY Italian multicenter cost evaluation study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;169:103525. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103525>.
- Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2022;40(11):1231–1258. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02767>.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(4):340–350. <https://doi.org/10.6004/jccn.2023.0020>.
- Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(4):249–274. <https://doi.org/10.6004/jccn.2204.0023>.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018;13(3):323–358. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.12.001>.
- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):339–357. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>.
- Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1637–1642. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1994>.
- Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018;29(9):1895–1902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>.
- Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1830–1840. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02186>.
- Jabbour SK, Lee KH, Frost N, Breder V, Kowalski DM, Pollock T et al. Embrolizumab Plus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 KEYNOTE-799 Nonrandomized Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(9):1–9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2301>.
- Iyer RS, Needham SR, Galdadas I, Davis BM, Roberts SK, Man RCH et al. Drug-resistant EGFR mutations promote lung cancer by stabilizing interfaces in ligand-free kinase-active EGFR oligomers. *Nat Commun.* 2024;15(1):2130. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46284-x>.
- Goulding RE, Chenoweth M, Carter GC, Boye ME, Sheffield KM, John WJ et al. KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;24:100200. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100200>.
- Liang Y, Maeda O, Kondo C, Nishida K, Ando Y. Effects of KRAS, STK11, KEAP1, and TP53 mutations on the clinical outcomes of immune check-

- point inhibitors among patients with lung adenocarcinoma. *PLoS ONE*. 2024;19(7):e0307580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307580>.
20. Seminati D, L'Imperio V, Casati G, Ceku J, Pilla D, Scalia CR et al. Economic assessment of NGS testing workflow for NSCLC in a healthcare setting. *Heliyon*. 2024;10(7):e29272. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29272>.
 21. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, López-Castro R, Guirado M, Camps C et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):461–475. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.08.05>.
 22. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415–1426. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00004-0).
 23. Tsoulos N, Papadopoulou E, Metaxa-Mariatou V, Tsaousis G, Efstathiadou C, Tounta G et al. Tumor molecular profiling of NSCLC patients using next generation sequencing. *Oncol Rep*. 2017;38(6):3419–3429. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6051>.
 24. Simarro J, Pérez-Simó G, Mancheño N, Ansotegui E, Muñoz-Núñez CF, Gómez-Codina J et al. Impact of Molecular Testing Using Next-Generation Sequencing in the Clinical Management of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in a Public Healthcare Hospital. *Cancers*. 2023;15(6):1705. <https://doi.org/10.3390/cancers15061705>.
 25. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(48):78985–78993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>.
 26. Fan L, Feng Y, Wan H, Shi G, Niu W. Clinicopathological and Demographical Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Patients with ALK Rearrangements: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e100866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100866>.
 27. Vasudevan S, Krishna V, Mehta A. Lung Cancer in Non-Smokers: Clinicopathological and Survival Differences from Smokers. *Cureus*. 2022;14(12):e32417. <https://doi.org/10.7759/cureus.32417>.
 28. Lim SM, Kim EY, Kim HR, Ali SM, Greenbowe JR, Shim HS et al. Genomic profiling of lung adenocarcinoma patients reveals therapeutic targets and confers clinical benefit when standard molecular testing is negative. *Oncotarget*. 2016;7(17):24172–24178. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8138>.
 29. Wang Y, Liu H, Yu N, Xiang X. Concordance of Abundance for Mutational EGFR and Co-Mutational TP53 with Efficacy of EGFR-TKI Treatment in Metastatic Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Curr Oncol*. 2023;30(9):8464–8476. <https://doi.org/10.3390/curroncol30090616>.
 30. Tu T, Chen D, Jiang H, Ma J, Wang H, Chen C. The Prognosis of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Precision-Targeted Therapy Guided by NGS Testing or Routine Testing. *Cancer Manag Res*. 2023;15:1307–1318. <https://doi.org/10.2147/cmar.s436808>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев, Е.Б. Кутырина

Написание текста – К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев, К.А. Саранцева

Сбор и обработка материала – М.Г. Гордиев, К.А. Саранцева, И.А. Демидова, А.М., Строгонова, М.Л. Филипенко, Ю.Г. Жусина, В.В. Карасева, А.М. Казаков, М.В. Соловьева

Статистическая обработка – М.Г. Гордиев, К.А. Саранцева

Редактирование – К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев, К.А. Саранцева

Contribution of authors:

Study concept and design – Konstantin K. Laktionov, Marat G. Gordiev, Elena B. Kutyryna

Text development – Konstantin K. Laktionov, Marat G. Gordiev, Ksenia A. Sarantseva

Collection and processing of material – Marat G. Gordiev, Ksenia A. Sarantseva, Irina A. Demidova, Anna M. Stroganova, Maxim L. Filipenko,

Yulia G. Zhusina, Aleksey M. Kazakov, Mariia V. Soloveva

Statistical processing – Marat G. Gordiev, Ksenia A. Sarantseva

Editing – Konstantin K. Laktionov, Marat G. Gordiev, Ksenia A. Sarantseva

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Гордиев Марат Гордиевич, врач – лабораторный генетик, Центр лабораторных исследований; 115580, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 49, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>; marat7925@gmail.com

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственных методов лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>; sarantsevaka@gmail.com

Демидова Ирина Анатольевна, к.м.н., врач – лабораторный генетик, заведующая молекулярно-биологической лабораторией, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., Красногорск, пос. Истра, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>; dema-80@yandex.ru

Строгонова Анна Михайловна, к.м.н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>; stroganova_am@mail.ru

Филипенко Максим Леонидович, д.б.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>; mlfilipenko@gmail.com

Жусина Юлия Геннадьевна, врач-генетик, руководитель направления «онкогенетика», Многопрофильная клиника «Геномед»; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-6809-9743>; amtidu@mail.ru

Карасева Вера Витальевна, д.м.н., профессор, исполнительный директор, Российское общество клинической онкологии; 127051, Москва, ул. Трубная, д. 25, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3723-528X>; karaseva@russco.org

Кутырина Елена Борисовна, исполнительный директор, Национальное общество онкопульмонологов; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 17, стр. 1; qaronc@mail.ru

Казаков Алексей Михайлович, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственных методов лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>; Kazakovich873@gmail.com

Соловьева Мария Владимировна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-7604-6396>; solo_mariyka@mail.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Marat G. Gordiev, Laboratory Geneticist (Physician), Center for Laboratory Research; 49, Bldg. 1, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>; marat7925@gmail.com

Ksenia A. Sarantseva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Researcher of Chemotherapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Assistant Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>; sarantsevaka@gmail.com

Irina A. Demidova, Cand. Sci. (Med.), Laboratory Geneticist (Physician), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Village Istra, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>; dema-80@yandex.ru

Anna M. Stroganova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics (Consultation and Diagnostic Center), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>; stroganova_am@mail.ru

Maxim L. Filipenko, Cand. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Head of the Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine; 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>; mlfilipenko@gmail.com

Yulia G. Zhusina, Geneticist, Head of the Oncogenetics Department, Multidisciplinary Clinic "Genomed"; 28, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6809-9743>; amtidu@mail.ru

Vera V. Karaseva, Cand. Sci. (Med.), Professor, Executive Director, Russian Society of Clinical Oncology; 25, Bldg. 1, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3723-528X>; karaseva@russco.org

Elena B. Kutyrina, Executive Director, National Society of Oncopulmonologists; 17, Bldg. 1, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; qaronc@mail.ru

Aleksey M. Kazakov, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment Methods, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>; Kazakovich873@gmail.com

Mariia V. Soloveva, Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7604-6396>; solo_mariyka@mail.ru