

Для цитирования: Мордовский А.А., Аксарин А.А., Парсаданян А.М., Троян П.П., Пахтусов А.И. Гистологические тенденции и молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 115–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-115-123
For citation: Mordovskiy A.A., Aksarin A.A., Parsadanyan A.M., Troyan P.P., Pakhtusov A.I. Histological trends and molecular genetic features of non-small cell lung cancer in the Khanty-Mansiysk autonomous district – Ugra. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 115–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-115-123

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ – ЮГРЕ

А.А. Мордовский^{1,2}, А.А. Аксарин^{1,2}, А.М. Парсаданян^{1,2}, П.П. Троян¹,
А.И. Пахтусов²

¹БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница»
Россия, 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24

²БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

Аннотация

Цель исследования – изучить гистологическую структуру рака легкого, молекулярно-генетические, гендерные, демографические и анамнестические характеристики группы больных немелкоклеточным раком легкого в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) – Югре. **Материал и методы.** Материалом для исследования стали 6 725 случаев рака легкого (РЛ), выявленных в 2001–2020 гг., и 266 случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), диагностированных в 2020–2023 гг. Для анализа использовался непараметрический критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Рассчитывался относительный шанс развития события в основной группе по сравнению с группой контроля. **Результаты.** Наиболее частой гистологической формой из числа выявленных опухолей легкого в 2001–2010 и 2011–2020 гг. остается плоскоклеточный рак (40,2 и 38,3 % соответственно). Во 2-м десятилетии исследуемого периода отмечается увеличение (на 9,6 %) удельного веса аденокарциномы легкого, который приближается к показателям плоскоклеточного рака легкого. В структуре всех гистологических подтипов НМРЛ генетические аберрации значительно чаще наблюдаются при аденокарциноме, чем при других гистологических формах РЛ, – 33 vs 6 % соответственно. Проведенный анализ показал, что относительный шанс развития генетических аберраций в онкогенах *EGFR*, *KRAS*, *ALK* был в 21,08; 9,04 и 10,84 раза выше при аденокарциноме легкого и в 15,87; 2,18 и 10,2 раза выше среди никогда не куривших, чем в группах контроля. Частота мутаций в гене *EGFR* была значимо выше у женщин ($p < 0,001$), транслокация в гене *ALK* чаще выявлялась в возрасте ≥ 48 лет ($p = 0,002$) вне зависимости от пола. Удельный вес уровней экспрессии *PD-L1* (низкий – 63,2 %, средний – 16,2 %, высокий – 4,5 %) сопоставим с данными литературы. **Заключение.** Изучение молекулярно-генетических изменений при немелкоклеточном раке легкого в Югре позволяет выработать правильные организационно-методические мероприятия по диагностике и лечению данной группы пациентов.

Ключевые слова: рак легкого, заболеваемость, смертность, молекулярно-генетическая диагностика, табакокурение, онкоген.

HISTOLOGICAL TRENDS AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN THE KHANTY-MANSIYSK AUTONOMOUS DISTRICT–UGRA

A.A. Mordovskiy^{1,2}, A.A. Aksarin^{1,2}, A.M. Parsadanyan^{1,2}, P.P. Troyan¹, A.I. Pakhtusov²

¹Regional Oncology Center
24, Energetikov St., Surgut, 628408, Russia

²Surgut State University
1, Lenin Ave., Surgut, 628412, Russia

Abstract

Objective: to study the histological structure of lung cancer, as well as molecular-genetic, gender, demographic and anamnestic characteristics of patients with non-small cell lung cancer in Khanty-Mansiysk Autonomous district – Ugra. **Material and Methods.** Material for the study consisted of 6725 cases of lung cancer for the period 2001–2020 and 266 cases diagnosed with non-small cell lung cancer for the period 2020–2023. Nonparametric Fisher's criterion and χ^2 test were used to analyze statistical factors. The relative risk of an event in the main group compared to the control group was calculated. **Results.** Squamous cell carcinoma remained the most common histological form among lung cancers detected for the periods 2001–2010 and 2011–2020 (40.2 and 38.3 %, respectively). During the second decade of the study period, the proportion of lung adenocarcinoma increased by 9.6%, approaching the rates of squamous cell lung carcinoma. It should be noted that in the structure of all histologic subtypes of non-small cell lung cancer, genetic aberrations occurred more frequently in adenocarcinoma than in other histologic forms of lung cancer (33 vs 6 %, respectively). The results of the analysis showed that the relative risk of developing genetic aberrations in *EGFR*, *KRAS*, *ALK* oncogenes was respectively 21.08; 9.04 and 10.84 times higher in lung adenocarcinoma and 15.87; 2.18 and 10.2 times higher among never smokers than in the control groups. The incidence of mutations in the *EGFR* gene was statistically more frequent in women ($p < 0.001$), and the incidence of translocation in the *ALK* gene was predominantly diagnosed at age ≥ 48 years ($p = 0.002$) regardless of gender. The specificity of *PD-L1* expression levels (low – 63.2 %, medium – 16.2 %, high – 4.5 %) is consistent with other recent studies. **Conclusion.** The study of molecular-genetic changes observed in patients with non-small-cell lung cancer in Ugra allows the development of organizational and methodological approaches to diagnosis and treatment of these patients.

Key words: lung cancer, morbidity, mortality, molecular genetic diagnosis, tobacco smoking, oncogene.

Введение

Морфологическое разнообразие и механизмы канцерогенеза делают рак легкого (РЛ) одним из самых гетерогенных онкологических заболеваний, ассоциированным с высокой смертностью как среди мужчин, так и среди женщин. По-прежнему чаще всего выявляются местнораспространенные и запущенные формы РЛ, что определяет плохой прогноз и низкие показатели 5-летней выживаемости, которая при РЛ IIIA стадии составляет 36 %, при IIIB – 26 %, при IIIC – 13 %, при IVA – 10 %, при IVB – 0 % [1, 2]. В мире ежегодно растет число умерших от рака легкого, при сохранении текущей тенденции показатели смертности от РЛ могут увеличиться с 1,8 до 3,01 млн человек за период с 2020 по 2024 г. [3]. Наблюдения за динамикой стандартизованного показателя заболеваемости РЛ в ХМАО – Югре показали рост заболеваемости за период 2001–2020 гг., что превышает общероссийские показатели в целом, – 27,5 против 20,3 на 100 тыс. населения в 2020 г. [1, 4].

Рак легкого в клинической практике, в зависимости от гистологической структуры, принято

подразделять на немелкоклеточный (80–85 %) и мелкоклеточный (10–15 %), которые существенно различаются между собой как тактикой лечения, так и показателями безрецидивной и общей выживаемости [5]. Наиболее частыми гистологическими подтипами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) являются аденокарцинома (40 %), плоскоклеточная (20–30 %) и крупноклеточная карцинома легкого (9–19 % всех случаев РЛ). В настоящее время при НМРЛ активно применяется молекулярно-направленная терапия, в связи с чем определение индивидуального молекулярно-генетического портрета НМРЛ дает существенную возможность повлиять на эффективность лечения. Несмотря на то, что генетические aberrации чаще наблюдаются при аденокарциноме легкого, в последние годы растет интерес и к молекулярному профилю других гистологических подтипов НМРЛ [6, 7]. Анализ отечественной литературы, посвященной проблеме РЛ, показал, что доминирующей гистологической формой НМРЛ в регионах Российской Федерации, в том числе и ХМАО – Югре, на протяжении многих лет остается плоскоклеточный рак [8–11].

По данным клинических и рандомизированных исследований, определение наиболее распространенных активирующих мутаций (*EGFR*, *BRAF*, *ex14 MET*, *G12C KRAS*), транслокаций (*ALK*, *ROS1*, *NTRK 1/2/3*, *RET*), амплификаций (*HER2*), уровня экспрессии *PD-L1* и назначение соответствующей молекулярно-направленной терапии обеспечивает увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, по сравнению со стандартными режимами химиотерапии [12–18]. Частота генетических изменений при НМРЛ варьирует от популяционных особенностей (расовая принадлежность, пол), региона проживания, статуса табакокурения, а также от гистотипа и степени дифференцировки опухоли: *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 %) [19–23].

Цель исследования – изучить гистологическую структуру рака легкого, а также молекулярно-генетические, гендерные, демографические и анамнестические характеристики группы больных НМРЛ в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре.

Материал и методы

Материалом для исследования стали 6 725 случаев рака легкого, выявленных в 2001–2020 гг., и 266 случаев НМРЛ, диагностированных в 2020–2023 гг. в Ханты-Мансийском автономном округе Югре. Группе пациентов с НМРЛ проведены молекулярно-генетическое тестирование на наличие генетических aberrаций *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *ERBB2* (*HER2*), *KRAS*, *MET*, *RET*, *NTRK1/2/3* и определение экспрессии *PD-L1*. Все случаи подтверждены при патогистологическом исследовании как НМРЛ, стадия опухоли уста-

новлена в соответствии с 8-м изданием классификации TNM. У 266 пациентов анализировали пол, возраст, анамнез курения, гистологический тип опухоли. Основную группу составили 106 больных со специфическими молекулярно-генетическими изменениями, группу контроля – 160 больных без молекулярно-генетических изменений.

Для статистического анализа использовались непараметрический критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Рассчитывался относительный шанс развития события в основной группе по сравнению с группой контроля. В соответствии с тестом Бонферрони поправка на множественные сравнения для 5 сравниваемых групп имеет значение 0,01. Статистически значимое различие показателей устанавливалось при $p < 0,01$. Для расчета использовались программы STATISTICA 10 и MS EXCEL.

Результаты

Проанализированы 6 725 случаев с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественное новообразование легких за периоды 2001–2010 (n=2 836) и 2011–2020 гг. (n=3 889). Наиболее частой гистологической формой РЛ из числа выявленных опухолей был плоскоклеточный рак (как в первой – 40,2 %, так и во второй – 38,3 % половине исследуемого периода). Отмечается увеличение удельного веса аденокарциномы легкого, приближающегося к показателям плоскоклеточного рака (с 26 до 35,6 %), крупноклеточного рака (с 4,0 до 5,1 %) на фоне снижения удельного веса мелкоклеточного рака (с 13,5 до 10,6 %) и других гистологических подтипов рака легкого, включая БДУ (без дальнейшего уточнения) (с 14,3 до 8,5 %). Другие формы рака встречались гораздо реже (рис. 1).

В течение анализируемых 10-летних периодов наблюдалось увеличение удельного веса аденокарцином легкого, на фоне незначительного снижения

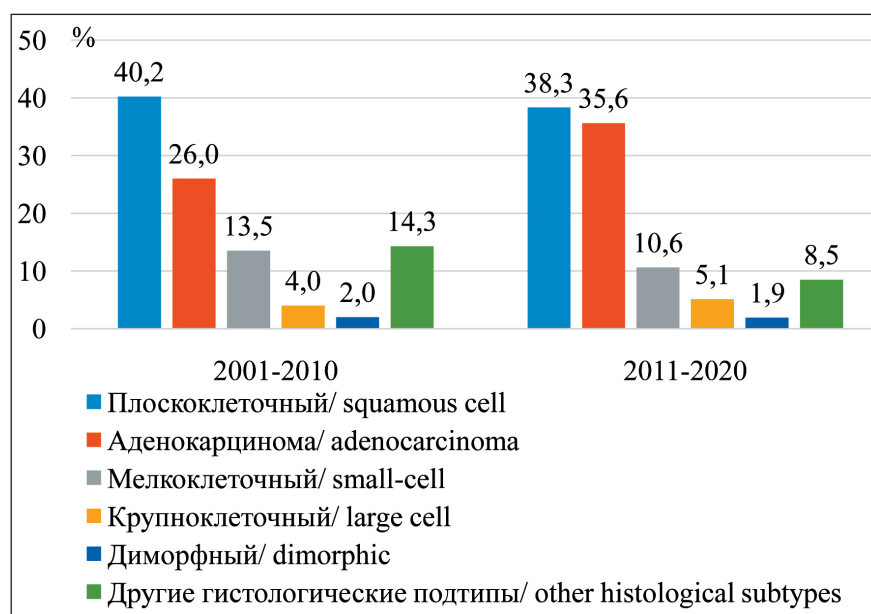


Рис. 1. Удельный вес морфологических типов опухолей рака легкого в Югре в 2001–2010 гг. (n=2 836) и 2011–2020 гг. (n=3 889). Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 1. Percentage of morphological types of lung cancer tumors in Yugra for 2001–2010 years (n=2 836) and for 2011–2020 years (n=3 889).
Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Основная информация о 266 пациентах с НМРЛ
Basic parameters of 266 patients with NSCLC

Клинико-патологические параметры/Clinico-pathological parameters		Число случаев/Number of cases
Пол/Sex	Мужской/Male	198 (74,0 %)
	Женский/Female	68 (26,0 %)
Гистология/ Histology	Аденокарцинома/Adenocarcinoma	144 (54,1 %)
	Плоскоклеточный/Squamous cell	102 (38,4 %)
	Крупноклеточный/Large cell	11 (4,1 %)
	Диморфный/Dimorphic	7 (2,6 %)
	Недифференцированный/Undifferentiated	2 (0,8 %)
Мутация/ Транслокация/ Амплификация/ Mutation/ Translocation/ amplification	<i>EGFR</i> экзон (19, 20, 21)	41 (15,4 %)
	<i>ALK</i>	14 (5,3 %)
	<i>ROS1</i>	4 (1,5 %)
	<i>ERBB2</i> (HER2)	8 (3,0 %)
	<i>BRAF</i>	2 (0,8 %)
	<i>KRAS</i> (codons 12, 13, 61)	36 (13,5 %)
	<i>MET</i> экзон 14	1 (0,4 %)
	<i>RET</i>	–
	<i>NTRK1/2/3</i>	–
Экспрессия/ Expression PD-L1	Отсутствует (группа контроля)/None (control group)	160 (60,1 %)
	Высокая/High: ≥ 50 %	12 (4,5 %)
	Средняя/Medium: 1–49 %	43 (16,2 %)
	Низкая/Low: < 1 %	168 (63,2 %)
Возраст/Age	Не исследовалась/Not investigated	43 (16,2 %)
	≥ 48 лет/years	244 (91,7 %)
Курение в анамнезе/ Smoking anamnesis	< 48 лет/years	22 (8,3 %)
	Никогда не курили/Never smoked	77 (29,0 %)
	Курили ранее/Smoked before	76 (28,6 %)
	Продолжают курить/They keep smoking	113 (42,4 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

удельного веса плоскоклеточного и мелкоклеточного рака, что по большей части можно объяснить снижением распространенности табакокурения среди населения за последние 10 лет. Увеличение числа аденокарцином легкого дает возможность спрогнозировать ожидаемый рост опухолей с наличием специфических генетических изменений.

В группе пациентов с НМРЛ, у которых исследовался молекулярно-генетический профиль, лишь у 106 (39,8 %) имелись специфические генные изменения, а остальные были включены в группу контроля. Чаще всего среди пациентов выявлялись мужчины (74 %), курильщики (бывшие – 28,6 %, продолжающие курить – 42,4 %) и лица, заболевших в возрасте ≥ 48 лет (91,7 %). Удельный вес аденокарцином и плоскоклеточной карциномы равнялся 54,1 и 38,4 % соответственно, крупноклеточный, аденосквамозный и недифференцированный РЛ составил менее 8 % случаев.

В структуре всех случаев НМРЛ наибольший удельный вес наблюдался у пациентов с мутацией в гене *EGFR* (экзон 19, 20, 21) – 15,4 % и в гене *KRAS* (кодоны 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 % слу-

чаев соответственно. Низкий уровень экспрессии гена *PD-L1* (< 1 %) наблюдался значительно чаще (63,2 %) по сравнению со средним (1–49 %) и высоким (≥ 50 %) уровнем его экспрессии – 16,2 и 4,5 % соответственно (табл. 1).

Мутация в гене *EGFR* и транслокация *ROS1* наблюдались преимущественно у женщин в отличие от мужчин, у которых генетические изменения чаще наблюдались в онкогенах *KRAS*, *HER2*, *ALK*, *MET*, *BRAF* (рис. 2). Отличительной особенностью некурящих пациентов с аденокарциномой легкого явилась высокая частота транслокации *ROS1* среди женщин. Мутации в генах *MET* (14 экзон) и *BRAF* наблюдались исключительно у курящих мужчин при плоскоклеточном раке, аденокарциноме и крупноклеточном раке легкого соответственно.

Наибольшее число случаев генетических изменений выявлено в группе больных от 45 лет и старше. Изменения в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *KRAS* наблюдались во всех возрастных группах, начиная с 25 лет. Максимальные значения наблюдались в возрастных группах с 55 до 69 лет. Молекулярно-генетические изменения в генах *ERBB2* (*HER2*), *MET* и *BRAF* наблюдались преимущественно в возрастной группе 45–74 года (рис. 3).

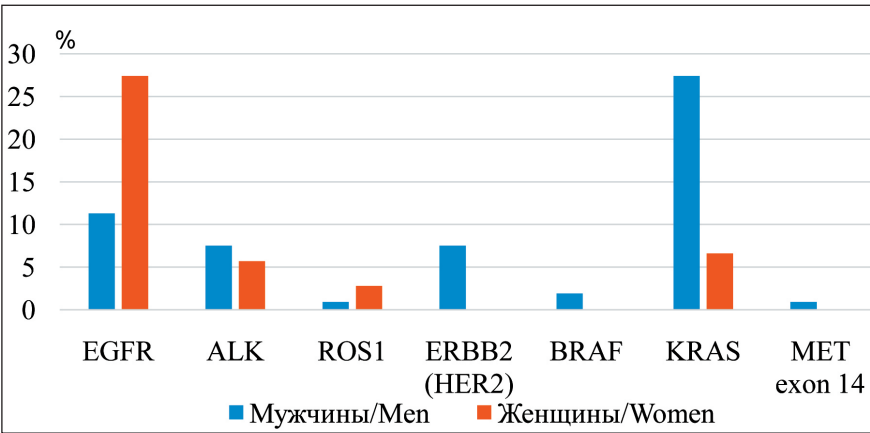


Рис. 2. Гендерные характеристики 106 пациентов с наличием генетических aberrаций. Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 2: Gender characteristics of 106 patients with the presence of genetic aberrations. Note: created by the authors

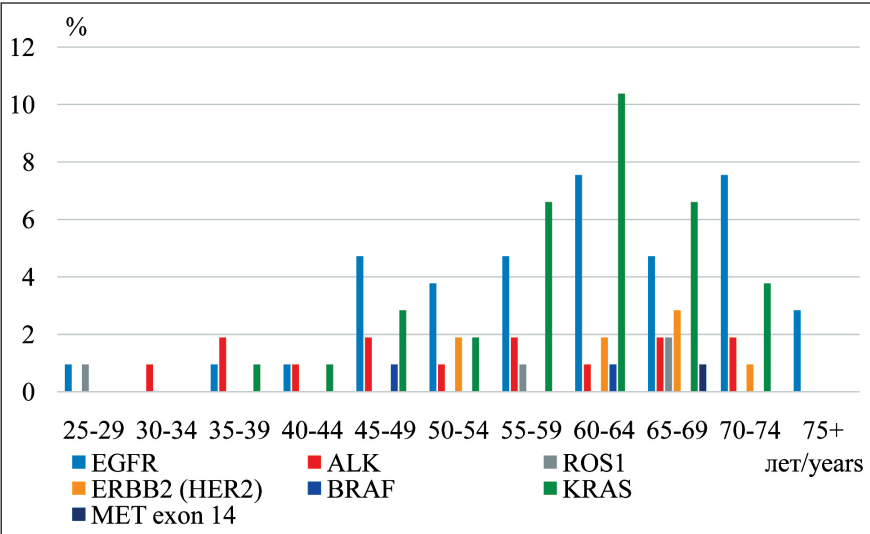


Рис. 3. Повозрастная характеристика 106 пациентов с наличием генетических aberrаций. Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 3: Age-specific characteristics of 106 patients with the presence of genetic aberrations. Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

Характеристика пациентов со специфическими молекулярно-генетическими изменениями по полу, возрасту

Characteristics of patients with specific molecular genetic changes by sex, age

Группы сравнения/ Comparison groups	Пол/Sex		Возраст/Age
	Мужской/Male	Женский/Female	≥48 лет/years
1 Контрольная, нет мутации/ Control, no mutation (n=160)	137 (85,6 %)	23 (14,4 %)	154 (96,2 %)
2 EGFR del19 и L858R (n=39)	11 (28,9 %)	27 (71,1 %)	33 (86,8 %)
3 KRAS (n=36)	29 (80,6 %)	7 (19,4 %)	31 (86,1 %)
4 ALK (n=14)	8 (57,1 %)	6 (42,9 %)	9 (64,3 %)
5 HER2 (n=8)	8 (100,0 %)	0 (0,0 %)	8 (100,0 %)
ОШ/OR (95 % ДИ/CI)	ОШ ¹⁻² =0,07 [0,03–0,16]	ОШ ¹⁻² =14,62 [6,38–33,48]	ОШ ¹⁻² =0,26 [0,07–0,89]
	ОШ ¹⁻³ =0,70 [0,27–1,77]	ОШ ¹⁻³ =1,44 [0,56–3,67]	ОШ ¹⁻³ =0,24 [0,07–0,84]
	ОШ ¹⁻⁴ =0,22 [0,07–0,70]	ОШ ¹⁻⁴ =4,47 [1,42–14,07]	ОШ ¹⁻⁴ =0,07 [0,02–0,27]
χ ² Пирсона, p/Pearson's χ ² , p	p<0,001, при χ ² =221,238		p<0,001, при χ ² =316,298
Критерий Фишера, p/ Fisher's criterion, p	p ¹⁻² <0,001		p ¹⁻² =0,137
	p ¹⁻³ =0,447		p ¹⁻³ =0,354
	p ¹⁻⁴ =0,015		p ¹⁻⁴ =0,002
	p ¹⁻⁵ =0,6		p ¹⁻⁵ =1,0

Примечания: ОШ – относительный шанс; ДИ – доверительный интервал; таблица составлена авторами.

Notes: OR –odds ratio; CI – confidence interval; created by the authors.

Для оценки различий основной и контрольной групп по морфологическим, гендерным, демографическим и анамнестическим характеристикам, а также относительным шансам развития в различных подгруппах мы провели статистический анализ. Пациенты с онкогенами *ROS1*, *BRAF* и *MET* в 14 экзоне не включались в анализ по причине небольшого числа наблюдений. В итоге выявлены значимые различия частоты встречаемости молекулярно-генетических изменений в сравниваемых группах. У женщин значимо чаще выявлялись мутации в гене *EGFR* ($p<0,001$), частота транслокации в гене *ALK* преимущественно диагностировалась в возрасте ≥ 48 лет ($p=0,002$) вне зависимости от пола (табл. 2). Также в контрольной и основной группах получены статистически значимые различия в частоте специфических молекулярно-генетических изменений в зависимости от статуса курения для онкогенов *EGFR* ($p<0,001$) и *ALK* ($p<0,001$) с относительно высоким шансом (ОШ) развития (в 15,87 и 10,2 раза соответственно) среди некурящих (табл. 3).

Частота молекулярно-генетических изменений имела связь с гистотипом опухоли, значимые различия в контрольной и основных группах со специфическими молекулярно-генетическими изменениями в онкогенах *EGFR* ($p<0,001$), *KRAS* ($p<0,001$), *ALK* ($p<0,001$) наблюдались при аденокарциноме легкого с ОШ развития в 21,08; 9,04 и 10,84 раза соответственно, что в десятки раз выше, чем при плоскоклеточном раке.

Обсуждение

Среди гистологических подтипов рака легкого за 20 лет наблюдения (2001–2010 и 2011–2020 гг.) наиболее частыми гистологическими формами были плоскоклеточный рак, аденокарцинома и мелкоклеточный рак. За второй период наблюдения (2011–2020 гг.) удельный вес плоскоклеточного рака снизился на 1,9 % и составил 38,3 %, в то время как удельный вес аденокарциномы легкого за этот же временной отрезок вырос на 9,6 % и составил 35,6 %. Наблюдаемые тенденции в частоте и динамике морфологических форм РЛ соответствуют общемировым. По данным нашего исследования, наибольший удельный вес генетических aberrаций при аденокарциноме легкого составил 33 % (87/266), по сравнению с другими гистологическими подтипами – 6 % (16/266). Увеличение удельного веса аденокарциномы легкого во второй половине исследуемого периода дает возможность прогнозировать увеличение числа пациентов с драйверными мутациями, чувствительными к персонализированному лечению.

Удельный вес молекулярно-генетических изменений онкогенов *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*, *ERBB2* (*HER2*), *BRAF* в целом соответствует среднестатистическим данным в европейской популяции. Частота выявления мутаций в онкогене *EGFR* значительно ниже, чем в азиатской популяции, что обусловлено преобладанием среди населения Югры славян, тюркоязычных и финноугорских народов. Уровень экспрессии *PD-L1* сопоставим с данными

Таблица 3/Table 3

Характеристика пациентов с молекулярно-генетическими изменениями
в зависимости от табакокурения

Characteristics of patients with molecular genetic alterations depending on smoking history

Группы сравнения/ Comparison groups	Статус курения/Smoking status		
	Не курит/Non-smoker	Курил ранее/Smoked before	Продолжает курить/ Keeps smoking
1 Контрольная, нет мутации/ Control, no mutation (n=160)	24 (15,0 %)	55 (34,4 %)	80 (50,0 %)
2 <i>EGFR</i> del19 и L858R (n=39)	28 (73,7 %)	8 (21,1 %)	2 (5,3 %)
3 <i>KRAS</i> (n=36)	10 (27,8 %)	9 (25,0 %)	17 (47,2 %)
4 <i>ALK</i> (n=14)	9 (64,3 %)	2 (14,3 %)	3 (21,4 %)
5 <i>HER2</i> (n=8)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)
ОШ/OR (95 % ДИ/CI)	ОШ ¹⁻² =15,87 [6,83–36,84] ОШ ¹⁻³ =2,18 [0,93–5,09] ОШ ¹⁻⁴ =10,20 [3,15–33,07]	ОШ ¹⁻² =0,51 [0,22–1,19] ОШ ¹⁻³ =0,64 [0,28–1,45] ОШ ¹⁻⁴ =0,32 [0,07–1,47] ОШ ¹⁻⁵ =0,27 [0,03–2,27]	ОШ ¹⁻² =0,06 [0,01–0,24] ОШ ¹⁻³ =0,89 [0,43–1,85] ОШ ¹⁻⁴ =0,27 [0,07–1,01] ОШ ¹⁻⁵ =7,00 [0,84–58,21]
χ^2 Пирсона, p/Pearson's χ^2 , p		$p<0,001$, при $\chi^2=15,817$	
Критерий Фишера, p/ Fisher's criterion, p	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}=0,087$ $p^{1-4}<0,001$ $p^{1-5}=0,603$	$p^{1-2}=0,125$ $p^{1-3}=0,329$ $p^{1-4}=0,149$ $p^{1-5}=0,271$	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}=0,854$ $p^{1-4}=0,051$ $p^{1-5}=0,065$

Примечания: таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

**Характеристика пациентов с молекулярно-генетическими изменениями
в зависимости от гистотипа опухоли**

Characteristics of patients with molecular genetic alterations depending on the histological subtype of tumor

Группы сравнения/ Comparison groups		Гистологический подтип карциномы/Histological subtype of carcinoma				
		Плоскоклеточ- ный/ Squamous cell	Аденокарци- нома/ Adenocarcinoma	Диморфный/ Dimorphic	Крупнокле- точный/ Large cell	Недифферен- цированный/ Undifferentiated
1	Контрольная, нет мутации/ Control, no mutation (n=160)	91 (56,9 %)	57 (35,6 %)	3 (1,9 %)	8 (5,0 %)	1 (0,6 %)
2	<i>EGFR</i> del19 и L858R (n=39)	0 (0,0 %)	35 (92,1 %)	2 (5,3 %)	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)
3	<i>KRAS</i> (n=36)	4 (11,1 %)	30 (83,3 %)	1 (2,8 %)	1 (2,8 %)	0 (0,0 %)
4	<i>ALK</i> (n=14)	2 (14,3 %)	12 (85,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
5	<i>HER2</i> (n=8)	4 (50,0 %)	3 (37,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)
ОШ/OR (95 % ДИ/CI)		ОШ ¹⁻³ =0,09 [0,03–0,28] ОШ ¹⁻⁴ =0,13 [0,03–0,58] ОШ ¹⁻⁵ =0,76 [0,18–3,14]	ОШ ¹⁻² =21,08 [6,21–71,60] ОШ ¹⁻³ =9,04 [3,55–23,00] ОШ ¹⁻⁴ =10,84 [2,34–50,15] ОШ ¹⁻⁵ =1,08 [0,25–4,70]	ОШ ¹⁻² =2,91 [0,47–18,04] ОШ ¹⁻³ =1,50 [0,15–14,80]	ОШ ¹⁻² =0,51 [0,06–4,23] ОШ ¹⁻³ =0,54 [0,07–4,48]	ОШ ¹⁻⁵ =22,71 [1,28–401,96]
χ^2 Пирсона, p/ Pearson's χ^2 , p		p<0,001, при $\chi^2=146,515$;	p<0,001, при $\chi^2=146,990$;	p<0,001, при $\chi^2=228,386$;	p<0,001, при $\chi^2=146,515$;	p<0,001, при $\chi^2=78,426$;
Критерий Фишера, p/ Fisher's criterion, 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

Примечания: ДИ – доверительный интервал; таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

литературы. Относительный шанс развития драйверных мутаций в онкогенах *EGFR*, *KRAS*, *ALK* был в 21,08; 9,04 и 10,84 раза выше при аденокарциноме легкого и, соответственно, в 15,87; 2,18 10,2 раза выше среди никогда не куривших, чем в группе контроля и других гистологических подтипах.

Полученные результаты позволяют рационально использовать имеющиеся ресурсы здравоохранения в лечении НМРЛ в Югре, применяя в первую очередь молекулярно-генетические исследования у больных аденокарциномой легкого для диагностики мутаций *EGFR*, *BRAF*, транслокации *ALK* во всех возрастных группах, транслокации *ROS1* и амплификации *ERBB* (*Her2*) в возрастных группах старше 50 лет. При появлении в клинической практике новых таргетных препаратов при других активирующих мутациях возможна коррекция приоритетов в молекулярно-

генетических исследованиях у больных НМРЛ в Югре, а также применение секвенирования нового типа (NGS).

Закключение

Изучение молекулярно-генетических изменений у больных немелкоклеточным раком легкого в Югре позволяет выработать оптимальные организационно-методические мероприятия по диагностике и лечению данной группы пациентов. Правильно организованное молекулярно-генетическое тестирование позволит сократить сроки диагностических мероприятий, произвести верные расчеты лекарственного обеспечения, применить персонализированные подходы и улучшить результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 239 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2020*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 239 p. (in Russian)].
2. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E., Nicholson A.G., Groome P., Mitchell A., Bolejack V.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. 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; 11(1): 39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.

3. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2018. [cited 2024 Apr 1]. URL: <http://globocan.iarc.fr/>.

4. Мордовский А.А., Аксарин А.А., Парсаданян А.М., Тер-Ованесов М.Д., Троян П.П. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости и смертности от рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 30–8. [Mordovskii A.A., Aksarin A.A., Parsadanyan A.M., Ter-Ovanesov M.D., Troyan P.P. Epidemiologic characteristics of morbidity and mortality from lung cancer in Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra. Siberian Journal

of Oncology. 2021; 20(4): 30–8. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-30-38.

5. *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; 8(2).

6. *Смирнова Е.А., Павловская А.И., Райхлин Н.Т., Полоцкий Б.Е., Свиридов С.В., Лактионов К.К., Герасимов С.С.* Морфологические критерии крупноклеточного рака легкого: диагностика и прогноз. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008; 19(3): 57–63. [Smirnova E.A., Pavlovskaya A.I., Raikhlin N.T., Polotskii B.E., Sviridov S.V., Laktionov K.K., Gerasimov S.S. Morphologic criteria of large cell lung cancer: diagnosis and prognosis. Herald RONC named after N.N. Blokhin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2008; 19(3): 57–63. (in Russian)].

7. *Zheng M.* Classification and Pathology of Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2016; 25(3): 447–68. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.003.

8. *Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Мордовский А.А.* Аспекты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. Хирург. 2014; 7: 20–7. [Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Mordovskiy A.A. Aspects of surgical treatment of non-small cell lung cancer. Surgeon. 2014; 7: 20–7. (in Russian)].

9. *Аксенова И.А., Доможирова А.С., Новикова Т.С.* Анализ выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями легких в Челябинской области. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(3): 18–22. [Aksyonova I.A., Domozhirova A.S., Novikova T.S. Analysis of survival of patients with lung cancer in the Chelyabinsk region. Effective Pharmacotherapy. 2019; 15(3): 18–22. (in Russian)].

10. *Ильянчиков Е.Н., Хансон К.П.* Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб., 2007. 213 с. [Ilyanichikov E.N., Khanson K.P. Molecular Oncology: Clinical Aspects. St. Petersburg, 2007. 213 p. (in Russian)].

11. *Мерабишвили В.М., Барчук А.С., Барчук А.А., Атрощенко А.В., Щербakov А.М., Тарков С.А., Арсеньев А.И., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н., Преис В.Г., Харитонов М.В., Чепик О.Ф.* Заболеваемость, диагностика, динамика гистологической структуры, эффективность лечения больных раком легкого различных возрастно-половых групп на современном этапе. Профилактическая и клиническая медицина. 2015; 3(56): 88–97. [Merabishvili V.M., Barchuk A.S., Barchuk A.A., Atroshchenko A.V., Shcherbakov A.M., Tarkov S.A., Arsen'ev A.I., Demin E.V., Merabishvili E.N., Preis V.G., Kharitonov M.V., Chepik O.F. Morbidity, diagnosis, dynamics of the histological structure, the effectiveness of lung cancer treatment of patients in different age and gender groups at the present stage. Preventive and Clinical Medicine. 2015; 3(56): 88–97. (in Russian)].

12. *Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., Akerley W., Bauman J., Chirieac L.R., D'Amico T.A., DeCamp M.M., Dilling T.J., Dobelbower M., Doebele R.C., Govindan R., Gubens M.A., Hennon M., Horn L., Komaki R., Lackner R.P., Lanuti M., Leal T.A., Leisch L.J., Lilenbaum R., Lin J., Loo B.W.Jr, Martins R., Otterson G.A., Reckamp K., Riely G.J., Schild S.E., Shapiro T.A., Stevenson J., Swanson S.J., Tauer K., Yang S.C., Gregory K., Hughes M.* Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15(4): 504–35. doi: 10.6004/jncn.2017.0050.

13. *Friedlaender A., Banna G., Patel S., Addeo A.* Diagnosis and Treatment of ALK Aberrations in Metastatic NSCLC. Curr Treat Options Oncol. 2019; 20(10): 79. doi: 10.1007/s11864-019-0675-9.

14. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary

adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361(10): 947–57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.

15. *Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., Hashemi S.M.S., Mazieres J., Kim T.M., Quoix E., Souquet P.J., Barlesi F., Baik C., Villaruz L.C., Kelly R.J., Zhang S., Tan M., Gasal E., Santarpia L., Johnson B.E.* Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. J Thorac Oncol. 2022; 17(1): 103–15. doi: 10.1016/j.jtho.2021.08.011.

16. *Wakelee H.A., Altorki N.K., Zhou C., Csösz T., Wynnchenko I.O., Goloborodko O., Luft A., Akopov A., Martinez-Marti A., Kenmotsu H., Chen Y.M., Chella A., Sugawara S., Gitlitz B.J., Bennett E., Wu F., Yi J., Deng Y., McClelland M., Felip E.* 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). J Clin Oncol. 2021; 39(15s1). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8500.

17. *Wu Y.L., Tsuboi M., He J., John T., Grohe C., Majem M., Goldman J.W., Laktionov K., Kim S.W., Kato T., Vu H.V., Lu S., Lee K.Y., Ake- wanlop C., Yu C.J., de Marinis F., Bonanno L., Domine M., Shepherd F.A., Zeng L., Hodge R., Atasoy A., Rukazekov Y., Herbst R.S.; ADAURA Investigators.* Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020; 383(18): 1711–23. doi: 10.1056/NEJMoa2027071.

18. *Zappa C., Mousa S.A.* Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res. 2016; 5(3): 288–300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07.

19. *Шнейдер О.В., Камилова Т.А., Голота А.С., Сарана А.М., Щербак С.Г.* Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021; 3(1): 74–94. [Shneider O.V., Kamilova T.A., Golota A.S., Sarana A.M., Shcherbak S.G. Biomarkers and targeting therapy in lung cancer. Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. 2021; 3(1): 74–94. (in Russian)].

20. *Han B., Tjulandin S., Hagiwara K., Normanno N., Wulandari L., Laktionov K., Hudoyo A., He Y., Zhang Y.P., Wang M.Z., Liu C.Y., Ratcliffe M., McCormack R., Reck M.* EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. Lung Cancer. 2017; 113: 37–44. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.021.

21. *Harrison P.T., Vyse S., Huang P.H.* Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. Semin Cancer Biol. 2020; 61: 167–79. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.015.

22. *Имьянчиков Е.Н., Демидова А.Г., Гордиев М.Г., Филипенко М.Л., Кекейева Т.В., Молиаки Я.К., Гervas П.А., Коземыако В.В., Володзешский Д.И., Сергеева Л.А., Фаттахова Д.У., Иевлева А.Г., Митишкина Н.В., Кулигина Е.Ш., Баринов А.А., Моммаева М.С., Алексакхина С.Н., Тсимафеев И.В., Тjulandin S.A.* Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. Mol Diagn Ther. 2016; 20(4): 401–6. doi: 10.1007/s40291-016-0213-4.

23. *Pawelczyk K., Piotrowska A., Ciesielska U., Jablonska K., Gletzel-Plucinska N., Grzegorzka J., Podhorska-Okolow M., Dziegiel P., Nowinska K.* Role of PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Significance according to Clinicopathological Factors and Diagnostic Markers. Int J Mol Sci. 2019; 20(4): 824. doi: 10.3390/ijms20040824.

Поступила/Received 24.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 14.06.2024

Принята к публикации/Accepted 18.06.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мордовский Алексей Александрович, онколог клинико-диагностического центра онкологии, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница»; преподаватель кафедры хирургических болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 1399-7989.

Аксарин Алексей Александрович, доктор медицинских наук, руководитель окружного онкологического центра, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница»; преподаватель кафедры хирургических болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 3942-3223.

Парсаданян Арагат Микичевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»; онколог, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 3997-9017.

Троян Павел Петрович, заведующий отделением клинико-диагностического центра онкологии, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 6379-2510.

Пахтусов Алексей Иванович, аспирант, кафедра автоматизированных систем обработки информации и управления, политехнический институт, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 7782-4427.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мордовский Алексей Александрович: разработка концепции научной работы, анализ материала, статистическая обработка, написание черновика статьи.

Аксарин Алексей Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Парсаданян Арарат Микичович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Троян Павел Петрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы.

Пахтусов Алексей Иванович: анализ материала, статистическая обработка.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Сургутского государственного университета (Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1), протокол № 285 от 04.03.2024.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksei A. Mordovskiy, MD, Oncologist, Regional Oncology Center; Lecturer, Department of Surgical Diseases, Surgut State University (Surgut, Russia).

Aleksei A. Aksarin, MD, DSc, Head of the Clinical Diagnostic Center of Oncology, Regional Oncology Center; Lecturer, Department of Surgical Diseases, Surgut State University (Surgut, Russia).

Ararat M. Parsadanyan, MD, Professor, Department of Surgical Diseases, Surgut State University; Oncologist, Regional Oncology Center (Surgut, Russia).

Pavel P. Troyan, MD, Head of the Department of the Clinical Diagnostic Center of Oncology, Regional Oncology Center (Surgut, Russia).

Aleksei I. Pakhtusov, Postgraduate, Department of Automated Information Processing and Control Systems, Polytechnic Institute, Surgut State University (Surgut, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aleksei A. Mordovskiy: material analysis, statistical processing, and drafting of the manuscript.

Aleksei A. Aksarin: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ararat M. Parsadanyan: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work.

Pavel P. Troyan: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work.

Aleksei I. Pakhtusov: material analysis, statistical processing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Surgut State University (1, Lenin Ave., Surgut, 628412, Russia), protocol No. 285 dated March 4, 2024.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.