

Оригинальная статья

Молекулярно-генетический портрет немелкоклеточного рака легких в Тамбовской области: региональный опыт

Н.А. Огнерубов^{1,2}, В.Д. Сычев², Н.А. Козлова², В.Л. Чанг²¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия✉ ognerubov_n.a@mail.ru**Аннотация**

Рак легкого является наиболее распространенным злокачественным новообразованием и основной причиной смертей во всем мире. Немелкоклеточный рак – самый частый гистологический вариант, на долю которого приходится 80–90%. Идентификация профиля мутаций генов при немелкоклеточном раке позволяет составить молекулярный портрет, который играет решающую роль для назначения таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы.

Цель. Изучить частоту и спектр активирующих мутаций при немелкоклеточном раке легких в Тамбовской области.

Методы. Исследовали наличие мутаций и их профиль в основных генах-драйверах: EGFR, ALK, BRAF, ROS1 и PDL-1 на парафинных срезах операционного и биопсийного материала у 238 больных с помощью полимеразной цепной реакции и иммуногистохимии. Возраст больных колебался от 28 до 82 лет, медиана равна 60,3 года.

Результаты. Аденокарцинома выявлена у 80,3% больных, а плоскоклеточный вариант – в 19,7% наблюдений. Частота активирующих мутаций в генах-драйверах при немелкоклеточном раке легких составила 29%, что превышает частоту в европейской популяции пациентов. Получено достоверное преобладание их у женщин (63,6%) относительно мужчин (36,4%). Частота мутаций с возрастом увеличивается. При этом чаще всего наблюдались мутации в гене EGFR – 22,3%. Этот показатель несколько выше по сравнению с европейской популяцией больных. Отмечено достоверное преобладание его у женщин. Наибольшая частота мутаций фиксировалась в возрасте 65–70 лет (24%). Делеция в 19-м экзоне и однонуклеотидная замена L858R в 21-м экзоне отмечалась в 54,5 и 45,5% соответственно. У мужчин чаще обнаруживалась мутация в 19-м экзоне, в то же время у женщин мутации в 19 и 21-м экзонах наблюдались практически с одинаковой частотой. Максимальная частота мутаций (77,7%) в гене EGFR выявлена при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах. Перестройка в гене ALK обнаружена у 14,6% пациентов, что несколько превышает европейский уровень.

Экспрессия PDL-1 констатируется у 40% больных мужского пола.

Заключение. Полученные результаты исследования позволили выявить некоторые региональные особенности профиля активирующих мутаций при немелкоклеточном раке легких. Эти данные необходимо учитывать при планировании и проведении таргетной терапии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, PDL-1, активирующие мутации, частота.

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Сычев В.Д., Козлова Н.А., Чанг В.Л. Молекулярно-генетический портрет немелкоклеточного рака легких в Тамбовской области: региональный опыт. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 88–93.

DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200393

Original Article

Molecular genetic portrait of non-small cell lung cancer in Tambov region: regional experience

Nikolai A. Ognerubov^{1,2}, Vitalii D. Sychev², Natalia A. Kozlova², Viktor L. Chang²¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia✉ ognerubov_n.a@mail.ru**Abstract**

Lung cancer is the most common advanced malignancy and the leading cause of death worldwide. Non-small cell cancer is the most frequent histological type accounting for 80–90%. The identification of gene mutation profile of non-small cell cancer allows to make a molecular portrait, which plays the crucial role in choosing the targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors.

The aim is to study the frequency and spectrum of activating mutations in non-small cell lung cancer in Tambov region.

The study of the presence of mutations and the main driver gene mutation profile: EGFR, ALK, BRAF, ROS1 and PDL-1 using sections of paraffin-embedded after the surgery and biopsy in 238 patients with the help of polymerase chain reaction and immunohistochemistry. The age of patients ranged from 28 years to 82 years, with a mean age of 60.3 years.

Results. Adenocarcinoma was detected in 80.3% of patients, and squamous cell variant – in 19.7% of cases. The frequency of the driver gene activating mutations in non-small cell lung cancer was 29%, this index exceeded the frequency in the European population. Statistically significant predominance of female (63.6%) vs male (36.4%) was achieved. The mutation frequency increases with age. In this case, EGFR mutations were observed more often – 22.3%. This index was slightly higher than in the European population. Statisti-

cally significant predominance of female was achieved. The highest frequency of mutations was demonstrated in patients 65–70 years of age (24%). The deletion of exon 19 and single-nucleotide replacement L858R of exon 21 were observed in 54.5% and 45.5% of cases, respectively. The mutation of exon 19 was more often detected in male, at the same time the mutations of exons 19 and 21 in female were detected in almost the same frequency. Maximum frequency mutation rate (77.7%) in the EGFR gene was detected free from metastases to the regional lymph nodes. ALK mutations were found in 14.6% of patients, this index was slightly higher than the European level.

PDL-1 expression is found in 40% male patients.

Conclusion. The results of the study revealed some features of the profile of activating mutations in non-small cell lung cancer in the region. This data should be taken into account on planning and applying targeted therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, PDL-1, activating mutations, frequency.

For citation: Ognerubov N.A., Sychev V.D., Kozlova N.A., Chang V.L. Molecular genetic portrait of non-small cell lung cancer in Tambov region: regional experience. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 88–93. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200393

Введение

Рак легких является наиболее распространенным злокачественным новообразованием в мире, составляя 11,6% от общего числа всех случаев, и основной причиной смерти – 18,4% [1].

Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) составляет 80–90% первичного рака легких, причем у большинства больных на момент постановки диагноза имеется распространенный или метастатический опухолевый процесс. При этом аденокарцинома является наиболее частым гистологическим вариантом – 45–50% [2].

За последние десятилетия достижения в области молекулярно-генетических исследований позволили получить новые знания в области онкогенеза, диагностики и лечения рака легких, особенно при распространенном опухолевом процессе и немелкоклеточном варианте [3].

Открытие активирующих мутаций в гене EGFR позволило проводить персонализированное лечение ингибиторами тирозинкиназы [4].

Активирующие мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста встречаются у 10–20% пациентов европеоидной расы и практически у 50% больных в Азии [5, 6].

Однако наблюдаются существенные территориальные, расовые и половые различия в его распространенности. Так, активирующие мутации при аденокарциноме в среднем наблюдались в 15% случаев в Европе, а в Азиатско-Тихоокеанском регионе – почти у 50% больных. Минимальные показатели мутаций гена EGFR выявлены в Австрии и Финляндии, составляя 7 и 10% соответственно. Максимальные показатели частоты встречаемости мутаций получены у пациентов на Тайване и во Вьетнаме, составляя 57 и 64% соответственно [7].

Выявлены также и половые различия. Во всех регионах частота мутаций EGFR у пациентов с аденокарциномой выше у женщин по сравнению с мужчинами – в Европе 22% против 9%, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 60% против 37%, в Африке – 48% против 8%, в Северной Америке – 28% против 19% [7].

Исключение составляет Бангладеш, где частота мутаций, наоборот, выше у мужчин, чем у женщин – 26 и 14% соответственно [7].

H. Yin и соавт. (2017 г.) при НМРЛ обнаружили экспрессию рецептора запрограммированной смерти PD-1 в 63,6% случаев. Ими изучена взаимосвязь с мутациями в гене EGFR, при этом показано наличие зависимости от мутационной нагрузки рецептора эпидермального фактора роста [8].

Anh-Thu Huynh Dang и соавт. (2020 г.) изучили профиль активирующих мутаций у 350 вьетнамских пациентов с НМРЛ. Они показали, что у вьетнамских больных наиболее часто наблюдались мутации в EGFR – 35,4% и KRAS – 22,6% и значительно меньше транслокация ALK – 6,6%, ROS1 – 3,1% и BRAF – 2,3%. Эти данные несколько выше распространенности в когорте европеоидной расы и меньше относительно восточноазиатской [9].

В Тунисе активирующие мутации EGFR обнаружены у 11,5% пациентов с аденокарциномой легких, а положительная экспрессия ALK выявлена в 9,1% случаев [10].

Tze-Kiong Eg и соавт. (2015 г.) при изучении парафиновых образцов опухолей 249 больных с аденокарциномой легких в популяции Южного Тайваня выявили мутации в гене EGFR в 63% случаев. При этом большинство мутаций локализовались в 19 и 21-м экзонах [11].

Вопрос о распределении генетических мутаций при НМРЛ изучены в Турции Neslihan EzHelik и соавт. (2019 г.). С этой целью проведено проспективное перекрестное наблюдательное исследование с участием большого количества центров. В исследование включены 703 пациента в 25 разных центрах. Преобладали мужчины. Медиана возраста составила 63,3 года. Среди мутаций на долю EGFR приходилось 69,9%, ALK – 26,3%, ROS1 – 1,6% и PDL-1 – 2,2%, причем отмечалось их преобладание у женщин и при аденокарциноме. Различий мутаций по возрасту, клинической стадии и местам проживания не получено [12].

Цель – изучить частоту и спектр активирующих мутаций при НМРЛ в Тамбовской области.

Материалы и методы

Исследование проведено у 238 больных с НМРЛ I–IV стадии, получавших комплексное лечение в ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер» в период с 2014 по март 2020 г. в возрасте 28–82 лет, медиана возраста составила 60,3 года.

Мутации в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF оценивали в гистологических образцах опухолевой ткани, полученной при биопсии и интраоперационно на парафиновых блоках, с помощью полимеразной цепной реакции. Экспрессию лиганда программируемой смерти PDL-1 в опухоли определяли иммуногистохимически.

Статистический анализ материала выполняли с помощью программного пакета Statistica 12.

Результаты и обсуждение

Исследование проведено у 238 больных НМРЛ I–IV стадии. Из общего числа обследованных, максимальное количество больных приходилось на возрастную группу 55–60 лет, составляя 32% (табл. 1).

Доля мужчин в исследовании составила 159/66,8%, женщин – 79/33,2%. Медиана возраста у мужчин равна 59,8 года (от 33 до 78 лет), женщин – 61,0 год (от 28 до 82 лет). Распределение по возрасту и полу в целом соответствует популяции больных НМРЛ, по данным литературы.

У большинства пациентов – 191/80,3% опухоль имела железистую дифференцировку, а у 47/19,7% – плоскоклеточный рак (рис. 1).

Известно, что идентификация профиля мутации генов при НМРЛ имеет решающее значение при назначении таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы. Согласно литературным данным до 60% аденокарцином и

Таблица 1. Распределение больных по возрасту (n=238)
Table 1. Distribution of patients according to age (n=238)

Возраст, лет	До 30	30–35	35–40	40–45	45–50	50–55	55–60	60–65	65–70	70–75	75–80	Более 80
%	1	1	1	7	4	13	32	21	16	2	2	1

Рис. 1. Варианты гистологического строения НМРЛ (n=238), %.
Fig. 1. The types of histological structure of non-small cell lung cancer – NSCLC (n=238), %.



Рис. 2. Частота мутаций при НМРЛ в зависимости от пола (%).
Fig. 2. Frequency of mutations in NSCLC depending on gender (%).

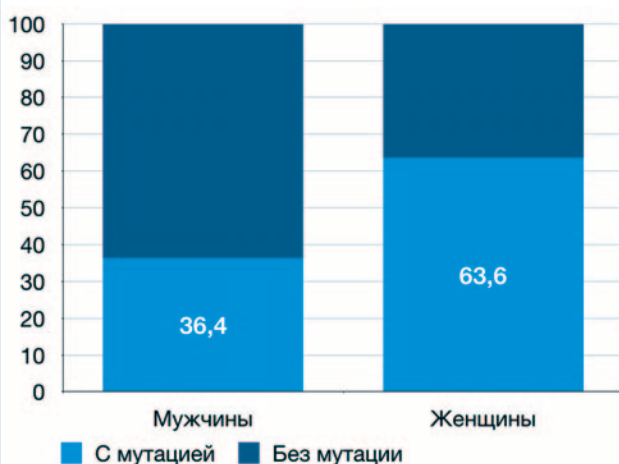


Рис. 3. Частота активирующих мутаций генов при НМРЛ в Тамбовской области (%).
Fig. 3. Frequency of activating mutations in NSCLC in Tambov region (%).

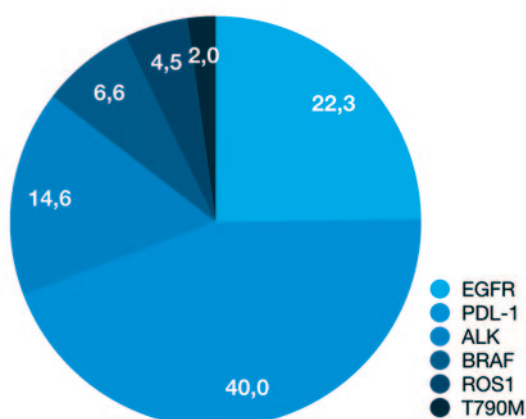


Таблица 2. Молекулярный портрет НМРЛ в Тамбовской области (2014–2020 гг.).
Table 2. Molecular portrait of NSCLC in Tambov region (2014–2020).

Мутация	EGFR		ALK		ROS-1		PDL-1		BRAF		c-MET		ROS1+ALK		T790M	
Абс., %	33	22,3	15	14,6	3	4,5	14	40	2	6,6	1	-	1	-	3	2
Пол	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Абс.	7	26	10	5	1	2	14	-	-	2	-	1	-	1	-	3

50–80% плоскоклеточного рака легких имеют драйверные мутации.

Проведенный нами анализ частоты мутаций позволил установить следующее. Всего мутаций выявлено у 69 пациентов, что составило 29%. Этот показатель превышает таковой у когорты пациентов европеоидной расы.

Гендерный статус выявил наличие мутаций у 35/63,6% женщин и 20/36,4% мужчин. Соотношение между ними составило 1,7 в пользу лиц женского пола. Для оценки связи между полом пациентов и частотой мутаций использовали критерий χ^2 . Обнаружено, что частота встречаемости различных мутаций у женщин достоверно превосходит таковую у мужчин ($p=0,001$); рис. 2.

У пациентов с наличием какой-либо мутации медиана возраста составила 63 года, в то время как у больных при ее отсутствии медиана равна 60 лет, различия статистически недостоверны.

Данные литературы относительно частоты встречаемости мутационной нагрузки и характера мутаций при НМРЛ носят весьма разнообразный характер.

Так, Neslihan EzHelik и соавт. (2019 г.) приводят результаты проспективного наблюдательного исследования по региональному распределению генетических мутаций в Турции. При этом частота мутаций у пациентов с НМРЛ составила 18,9%. Мутации в гене EGFR выявлены в 69,9%, ALK – у 26,3%, ROS1 у 1,6% пациентов, а PDL-1 только в 2,2%. У женщин частота мутаций выше [12].

В настоящее время практическое значение в соответствии с международными и отечественными рекомендациями имеют мутации в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF и PDL-1.

Согласно полученным данным профиль мутаций генов при НМРЛ, выявленных при исследовании, представлен в табл. 2 и на рис. 3.

Среди них самые частые мутации наблюдались в гене EGFR, составляя 33/22,3%. Возраст пациентов колебался от 44 до 80 лет, медиана – 66 лет. При этом оказалось, что максимальная мутационная нагрузка констатирована в возрастном периоде 65–70 лет, составляя 24%, а минимальная – до 45 лет, 6% (табл. 3).

Сравнительный анализ по полу у пациентов с мутациями в гене EGFR позволил выявить наличие его у 26/78,8% женщин и только лишь в 7/21,2% случаев у мужчин. Различия между ними статистически значимые ($p<0,001$); рис. 4. Медиана возраста у мужчин и женщин составила 65 и 66,5 года соответственно.

Спектр драйверных мутаций в гене EGFR представлен делецией в 19-м экзоне и однонуклеотидной заменой L858R в 21-м экзоне и сопоставим с опубликованными в литературе данными. Рамочная делеция в 19-м экзоне выявлена в 18/54,5% случаев, а точечная однонуклеотидная замена L858R в 21-м экзоне – в 15/45,5% наблюдений, т.е. несколько ниже, однако различия между ними недостоверны.

При оценке профиля мутаций EGFR в зависимости от пола получены данные о том, что у мужчин чаще возникает делеция в 19-м экзоне, чем замена L858R, а у женщин практически в равной степени встречаются мутации в 19 и 21-м экзонах (табл. 4).

Сказанное наглядно представлено на рис. 5.

Средний возраст женщин с мутацией L858R недостоверно выше относительно женщин с делецией в 19-м экзоне, составляя 69,5 и 60,7 года соответственно ($p=0,258$). При анализе спектра мутаций генов EGFR в зависимости от возраста у обоих полов установлено, что мутация в 21-м экзоне с заменой лицина на аргинин L858R чаще всего наблюдалась в возрасте 60–75 лет, медиана при этом равна 66,5 года. В то же время делеция в 19-м экзоне выявлялась у более молодых лиц – 55–65 лет (медиана 57 лет). Однако различия между ними недостоверны ($p=0,826$); рис. 6.

Таблица 3. Распределение больных с мутациями в гене EGFR по возрасту (n=33)
Table 3. Distribution of patients with EGFR mutations depending on age (n=33)

Возраст, лет	40–45	45–50	50–55	55–60	60–65	65–70	70–75	75–80
%	6	0	9	18	15	24	12	15

Таблица 4. Спектр активирующих мутаций в гене EGFR в зависимости от пола (%)
Table 4. The spectrum of activating EGFR gene mutations depending on gender (%)

Тип мутации	Число больных		Всего
	муж.	жен.	
Делеция в 19-м экзоне	27,8	72,2	54,5
Замена L858R в 21-м экзоне	13,3	86,7	45,5

Рис. 4. Частота мутаций гена EGFR в зависимости от пола (%).
Fig. 4. Frequency of EGFR mutations depending on gender (%).

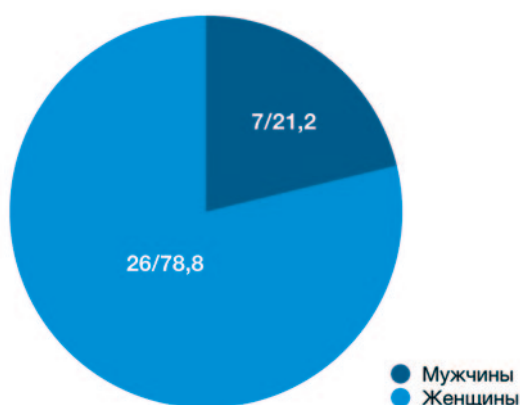
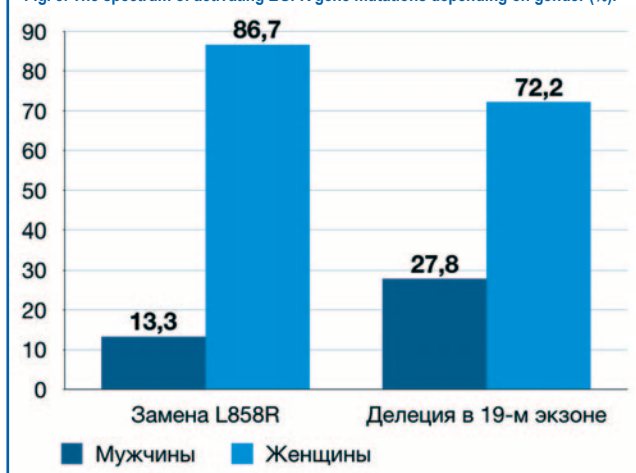


Рис. 5. Спектр активирующих мутаций в гене EGFR в зависимости от пола (%).
Fig. 5. The spectrum of activating EGFR gene mutations depending on gender (%).



Экспрессия в опухоли лиганда рецептора программируемой смерти PDL-1 определяли иммуногистохимическим методом. Она выявлена в 14/40% случаях и только у мужчин. Уровень экспрессии PDL-1 на парафиновых блоках колебался от 2 до 100%. Величина экспрессии его до 50%, наблюдалась у 38,5% пациентов, а более 50% – у 61,5% больных.

При анализе группы с PDL-1-положительной экспрессией достоверной зависимости между его уровнем и возрастом не выявлено. Имеется лишь тенденция к увеличению уровня его экспрессии по мере увеличения возраста при отсутствии достоверных различий ($p=0,87$).

Максимальный пик (31%) частоты выявления PDL-1 в опухоли наблюдается в возрасте 65–70 лет (рис. 7).

Транслокация гена ALK (киназа анапластической лимфомы) при НМРЛ присутствует в 3–7% опухолей. Мутации гена

Рис. 6. Профиль мутаций гена EGFR в зависимости от возраста.
Fig. 6. The profile of EGFR gene mutations depending on age.

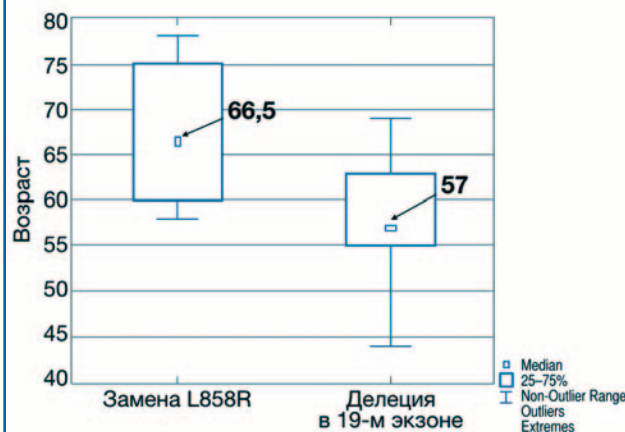
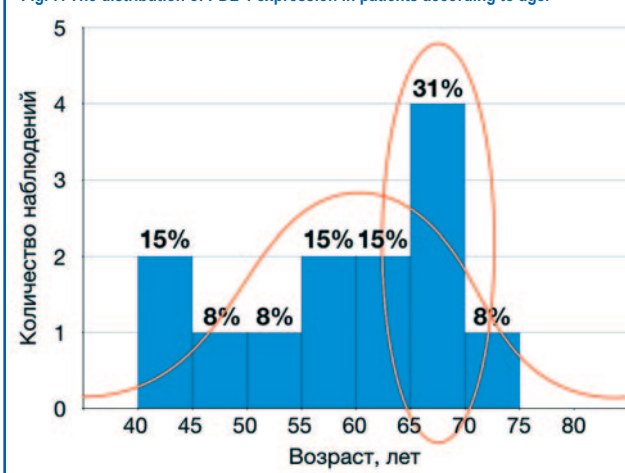


Рис. 7. Распределение больных с экспрессией PDL-1 по возрасту.
Fig. 7. The distribution of PDL-1 expression in patients according to age.



ALK также являются основанием для назначения таргетной терапии. ALK-положительные опухоли выявлены у 15 пациентов из 103 с НМРЛ, что составило 14,6%. При этом среди них на долю мужчин приходилось подавляющее большинство – 10/66,7%, а женщин – 5/33,3%. Подгрупповой анализ по возрасту позволил выявить преобладание лиц моложе 61 года, что составило 53,3%. В 2/13,3% случаях ALK статус был положительным при плоскоклеточном раке и в 13/86,7% – при аденокарциноме.

Данные литературы свидетельствуют о более низкой частоте встречаемости драйверных мутаций в этом гене – 5,5–10% [10, 13].

Полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте генетических перестроек в гене ALK у мужчин и лиц моложе 61 года и несколько превышают европейский уровень (см. табл. 1).

Опухоли, которые, несмотря на наличие активирующих мутаций в гене EGFR, могут не реагировать на применение ингибиторов тирозинкиназы, это так называемая первичная резистентность de novo, которая встречается в 1–3% случаев. Один из механизмов ее развития – это возникновение точечных мутаций в экзоне 20 гена EGFR [14].

Интересно, что S. Maheswaran и соавт. (2008 г.) обнаружили низкие уровни T790M в образцах опухоли при первоначальном лечении у 10 из 26 пациентов. Применение инги-

биторов тирозинкиназы позволило получить у них определенный эффект с более короткой выживаемостью по сравнению с больными без применения ингибиторов тирозинкиназы. Эти данные свидетельствуют о необходимости определения мутации T790M до начала лечения как маркера неэффективности таргетной терапии [15].

Эффективность применения ингибиторов тирозинкиназы ограничено во времени из-за развития устойчивости в процессе лечения – приобретенная резистентность. В настоящее время установлено, что она появляется посредством приобретения мутации в экзоне 20 гена EGFR, кодирующего T790M. Данная мутация обнаруживается примерно в 50% случаев [16, 17].

По данным Anh-Thu Huynh Dang и соавт. (2020) мутации T790M обеспечивают резистентность к проводимой терапии ингибиторами тирозинкиназы, составляя 12,9% [9].

Второй механизм резистентности, который встречается в 5–20% случаев, включает в себя усиление с-MET пути [18, 19].

Мы выявили мутацию T790M одновременно с делецией в 19-м экзоне гена EGFR у 2 пациенток 68 и 54 лет с аденокарциномой, не получавших таргетную терапию. У 3-й больной 60 лет с наличием мутации L858R в 21-м экзоне через 8 мес после таргетной терапии выявлена прогрессия опухолевого процесса. При повторном исследовании в плазме крови у нее обнаружена мутация в 20-м экзоне гена EGFR, кодирующего T790M.

Мутации в гене ROS1 обнаруживаются в 1–2% случаев при НМРЛ. Между генами ROS1 и ALK приблизительно в 1/2 случаев наблюдается гомология последовательностей [20].

Согласно полученным данным транслокации в гене ROS1 выявлены у 4,5% пациенток с аденокарциномой. Эти данные превышают частоту встречаемости мутаций у лиц европейской расы. В одном случае мы наблюдали пациентку 48 лет, у которой выявлены одновременно транслокации в генах ROS1 и ALK – ко-мутация.

Мутации в гене BRAF при НМРЛ встречаются менее чем в 5% случаев. При этом около 1/2 из них имеют специфическую мутацию V600E. В случае их наличия применяют комбинацию ингибиторов BRAF и MEK сигнальных путей. Мы обнаружили BRAF мутации у 2 (6,6%) пациентов из 30 исследованных (см. табл. 2).

Амплификация фактора мезенхимально-эпителиального перехода MET выявляется при аденокарциноме легких около 5% [13]. Мутация с-MET выявлена нами у одной пациентки 62 лет с аденокарциномой.

Полученные региональные данные по идентификации профиля мутационных генов при НМРЛ в Тамбовской области сопоставимы с опубликованными в литературе данными. Тем не менее выявлены определенные особенности молекулярного портрета как по частоте, так и по его структуре, которые в недалеком будущем составят основу персонализированной медицины при лечении пациентов с НМРЛ.

Заключение

Определение молекулярного портрета в генах-драйверах EGFR, ALK, ROS1, BRAF, PDL-1 при НМРЛ является неотъемлемой диагностической опцией на догоспитальном этапе. Такой подход обеспечивает персонализированное лечение больных, тем самым увеличивает общую и безрецидивную продолжительность жизни, а при развитии резистентности – выяснение молекулярной причины с последующей коррекцией терапии.

Проведенное исследование по изучению молекулярного портрета НМРЛ в Тамбовской области позволило выявить некоторые региональные особенности. Так, частота активирующих мутаций составила 29%, что почти в 2 раза превышает аналогичный показатель в европейской популяции пациентов. Частота мутаций достоверно выше у женщин относительно мужчин.

Чаще всего мутации фиксируются в гене EGFR, составляя 22,3% случаев. Наибольшее количество (24%) наблюдается в возрасте 65–70 лет. При этом делеция в 19-м экзоне и однонуклеотидная замена L858R в 21-м экзоне встречаются в подавляющем большинстве случаев, составляя 54,5 и 45,5% соответственно. Мутации в 21-м экзоне возникают чаще у больных в возрасте 60–75 лет, а делеция в 19-м экзоне у более молодых лиц – 55–65 лет. Максимальная мутационная нагрузка в гене EGFR и экспрессия PDL-1 наблюдается в возрасте 65–70 лет.

Частота транслокации в гене ALK выявлена в 14,6% случаев, что несколько превышает европейский уровень пациентов. Экспрессия PDL-1 в опухоли наблюдается в 40% у мужчин.

Полученные данные представляют ценную информацию для планирования и выработки персонализированной тактики лечения в регионе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013; 31 (8): 1039–49. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3753
- Bryan A, Chan, Brett GM. Hughes Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4 (1): 36–54. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01
- Lara-Mejia L, Sánchez-Reyes R, Avilés-Salas A, Arrieta-Rodríguez O. A Patient With Newly Diagnosed, Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2020; 34 (1): 21–7. PMID: 32645202.
- Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF 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): 78985–93. DOI: 10.18632/oncotarget.12587
- Shi Y et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 2014; 9 (2): 154–62.
- Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 2015; 5 (9): 2892–911. PMID: PMC4633915.
- Yin H, Liao CG, Wang YQ et al. The expression of programmed death receptor 1 in non-small cell lung cancer and its clinicopathological features and prognosis showed a connection with epidermal growth factor receptor gene mutations. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2017; 39 (6): 419–23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.06.004
- Anh-Thu Huynh Dang, Vu-Uyen Tran, Thanh-Truong Tran et al. Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population. *Scientific Reports* 2020; 10: 2707. DOI: 10.1038/s41598-020-59744-3
- Arfaoui A, Touni A, Blei R et al. Rammeh Romania Assessment of EGFR mutation status in Tunisian patients with pulmonary adenocarcinoma. *Translat Med* 2018; 66: 65–70. DOI: 10.1016/j.retram.2018.02.004
- Tze-Kiong Er, Chin-Wen Lin, Ta-Chih Liu et al. Increase EGFR Mutations Detection Rate in Lung Adenocarcinoma by Real-Time PCR Screening Followed by Direct Sequencing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015; 23 (5): 343–8. DOI: 10.1097/PDM.0000000000000037
- Neslihan Özpelik, Nimet Aksel, Yılmaz Bülbül. Regional distribution of genetic mutation in lung cancer in Turkey (REDIGMA). *Tuberk Toraks* 2019; 67 (3): 197–204. DOI: 10.5578/rt.68707
- Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561–6. DOI: 10.1038/nature05945
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169–81.
- Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ullus L. Detection of mutations in EGFR in circulating lung cancer cells. *N Engl J Med* 2008; 359: 1–12.
- Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246
- Sun JM, Ahn MJ, Choi YL et al. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2013; 82: 294–8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.08.023
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002003

19. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1169–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2277
20. Ou SH, Tan J, Yen Y et al. ROS1 as a 'druggable' receptor tyrosine kinase: lessons learned from inhibiting the ALK pathway. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 447–56. DOI: 10.1586/era.12.17

Информация об авторах / Information about the authors

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед наук, проф., зав. каф. онкологии с лучевой диагностикой и терапией медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.П. Державина», зам. глав. врача ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ.
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Сычев Виталий Дмитриевич – онколог, ГБУЗ ТООКД. ORCID: 0000-0002-9498-3719

Козлова Наталья Александровна – врач-онколог, ГБУЗ ТООКД

Чанг Виктор Луисович – врач-онколог, ГБУЗ ТООКД. ORCID: 0000-0003-4799-2687

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci (Med.), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Vitalii D. Sychev – oncologist. Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. ORCID: 0000-0002-9498-3719

Natalia A. Kozlova – oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary

Viktor L. Chang – oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. ORCID: 0000-0003-4799-2687

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020