

УДК: 616-006.6:575.224.22:577.21

**Д.Р. КАЙДАРОВА<sup>1</sup>, З.Д. ДУШИМОВА<sup>1</sup>, М.Г. ОРАЗГАЛИЕВА<sup>1</sup>,  
О.В. ШАТКОВСКАЯ<sup>1</sup>, Э.Б. САТБАЕВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан

## **Алгоритм молекулярно-генетического тестирования рака легкого в Республике Казахстан**

*Актуальность: По данным Globocan 2018, рак легкого (РЛ) занимает первое место по смертности во всем мире. В 2018 году было зафиксировано 2,1 млн новых случаев заболевания РЛ (11,6% среди всех онкологических заболеваний), при этом смертность составила 1,8 млн случаев (18,4% из общего количество смертей). В основе патогенеза опухоли лежит ряд генетических изменений, обуславливающих течение заболевания, зачастую – ответ на терапию и определение прогноза заболевания. Молекулярно-генетическое тестирование (МГТ) позволяет определить наличие в опухоли активирующих мутаций, а также мутаций первичной и приобретенной резистентности, что позволяет обеспечить персонализированный подход к пациентам.*

*Цель исследования: Разработать оптимальный алгоритм МГТ пациентов с РЛ в Республике Казахстан для обеспечения наиболее полного и всестороннего охвата пациентов таргетной терапией.*

*Результаты: Предложенный алгоритм МГТ немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) разработан на основании международных рекомендаций и обеспечивает рационализацию маршрута пациента, укорочение сроков принятия решения для врача онколога и сокращения времени до начала лечения.*

*Заключение: МГТ при НМРЛ является неотъемлемым этапом диагностики и подбора адекватной терапии с целью персонализации лечения онкологических пациентов. Внедрение МГТ злокачественных новообразований в рамках Комплексного Плана послужит основой для широкого и повсеместного использования молекулярно-генетических методов в Республике Казахстан.*

**Ключевые слова:** рак лёгкого (РЛ), немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ), молекулярно-генетическое тестирование (МГТ), персонализированный подход, таргетная терапия.

**Введение:** По данным Globocan 2018, рак легкого (РЛ) занимает первое место по смертности во всем мире. В 2018 году было зафиксировано 2 094 млн новых случаев заболевания РЛ (11,6% среди всех онкологических заболеваний), при этом смертность составила 1,8 млн случаев (18,4% из общего количество смертей). В основе патогенеза опухоли лежит ряд генетических изменений, обуславливающих течение заболевания, зачастую – ответ на терапию и определение прогноза заболевания. Молекулярно-генетическое тестирование позволяет определить наличие в опухоли активирующих мутаций, а также мутаций первичной и приобретенной резистентности, что позволяет обеспечить персонализированный подход к пациентам.

Развитие современной онкологии подразумевает внедрение новейших технологий диагностики и лечения злокачественных новообразований (ЗН) в ежедневную практику врача-онколога. Прецизионный подход к онкологическим заболеваниям предполагает подбор адекватной тактики лечения на основании совокупности биологических факторов опухоли, с учетом индивидуальных особенностей организма и имеющихся терапевтических опций.

В последние годы в комплексе диагностических мероприятий при ЗН все большее место занимают молекулярно-генетические методы исследования. Определение драйверных мутаций, ведущих к развитию и пролиферации опухолевых клеток того или иного вида, является необходимым условием подбора таргетной и химиотера-

пии, важным прогностическими фактором и, зачастую, критерием контроля заболевания и излеченности.

Все современные рекомендации и протоколы диагностики и лечения ЗН, наряду с другими диагностическими методами, требуют обязательного проведения молекулярно-генетического исследования как при первичной постановке диагноза, так и в случае прогрессирования заболевания [1]. Наибольшее значение определение биомаркеров опухоли и генетической стабильности организма приобретает в свете тактики назначения таргетных препаратов, в связи с постоянным внедрением новых молекул для лечения ЗН, а также широким распространением так называемого tissue agnostic подхода, когда при назначении определенной группы препаратов в расчет принимается не только и не столько локализация и тип опухоли, сколько выявление клинически значимых мутаций и биомаркеров. Кроме того, для интерпретации комбинаций обнаруженных драйверных мутаций и биомаркеров необходим биоинформационный анализ, учитывающий удельный вес злокачественности обнаруженных изменений, встречаемость и множество других факторов, что влечет за собой изменение парадигмы лекарственного лечения онкологических заболеваний [2].

С 2018 года в Республике Казахстан (РК) реализуется Комплексный План по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2018-2022 годы, принятый постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 июня 2018 г №395 «Об утверждении Комплексного плана по борьбе

с онкологическими заболеваниями в РК на 2018 - 2022 годы». Одним из важных пунктов Плана является обеспечение молекулярно-генетического тестирования опухолей различной локализации: РЛ, колоректального рака и меланомы кожи. В рамках выделенного финансирования всем пациентам с установленным диагнозом 3Н указанных локализаций молекулярно-генетические исследования проводятся бесплатно. Спектр исследуемых мутаций включает активирующие мутации гена EGFR (18, 19, 20 и 21 экзоны), транслокации ALK/ROS1, мутации BRAF, KRAS и определение PD-L1 статуса. В качестве референс-центров определены лаборатории КазНИИОиР (г. Алматы), Многопрофильного медицинского центра (г. Нур-Султан) и Областного онкологического диспансера (г. Караганда). Выбор референсных центров определялся наличием специализированных лабораторий, проводящих патоморфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические методы исследования, а также обученных специалистов. В последующие годы планируется расширение списка лабораторий с целью упрощения логистической схемы и ускорения получения результата.

**Цель исследования:** Разработать оптимальный алгоритм молекулярно-генетического тестирования пациентов с РЛ в Республике Казахстан для обеспечения наиболее полного и всестороннего охвата пациентов таргетной терапией.

**Материалы и методы:** Были использованы статистические данные о заболеваемости РЛ в Республике Казахстан, полученные КазНИИОиР. Общее количество первично выявленных пациентов с РЛ в РК в 2018г составило 3,741 человека. Из них, у 85% пациентов был зарегистрирован немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Половину (50%) всех пациентов НМРЛ составили пациенты с III-IV стадией, то есть пациенты, подлежащие МГТ.

**Результаты:** С целью стратификации пациентов с РЛ, КазНИИОиР был предложен следующий алгоритм молекулярно-генетического тестирования (МГТ), основанный на международных рекомендациях. Все пациенты с установленным диагнозом РЛ (неплоскоклеточного, в том числе диморфного) и при прогрессировании заболевания подлежат обязательному МГТ [1, 3]. Количество пациентов рассматривалось на основании данных информационной системы регистрации онкологических пациентов (ИС ЭРОБ) и в соответствии со статистическими данными показателей онкологической службы Республики Казахстан, с поправкой на доступность биологического материала при проведении диагностических процедур или операционного вмешательства, а также невозможность забора материала по тяжести состояния пациента [4-5].

Материалом для молекулярно-генетического исследования служат парафиновые блоки всех пациентов с НМРЛ (в первую очередь с распространенным или метастатическим). После гистологического исследования **первым этапом** проводится определение мутаций гена EGFR с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Ген EGFR кодирует рецептор эпидермального фактора роста (EGF) – трансмембранный белок из семейства рецепторных тирозинкиназ. EGFR оказывает влияние на пролиферацию, ангиогенез и увеличение метастатической активности клеток [6, 7]. Выявление мутаций гена EGFR в 19 и 21 экзонах связано с чувствительностью к

ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) EGFR и является основанием для назначения таргетной терапии в первой линии (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб и др.). Обнаружение делеции в экзоне 19 (del19) [8], требует назначения афатиниба, что увеличивает общую выживаемость по сравнению с химиотерапией. Кроме того, в гене EGFR можно также выявить мутации, связанные с устойчивостью к ИТК, например, мутацию Т790М в экзоне 20 [9, 10]. При обнаружении данной мутации необходима смена терапии. В КазНИИОиР, обнаружение Т790М осуществляется в рамках исследовательского проекта с введением в широкую практику в 2020 г.

В случае **положительного** результата EGFR-тестирования дальнейшее тестирование не проводится, пациентам с выявленной мутацией гена EGFR назначается соответствующая таргетная терапия ИТК (приблизительно 30%).

Материал **EGFR-отрицательных** пациентов (70%) направляется на определение транслокации **ALK, ROS1** методами флуоресцентной in situ гибридизации (FISH), иммуногистохимическим методом ИГХ. Выбор метода определяется возможностями лаборатории, доступностью того или иного методов. В результате транслокации образуется химерный ген EML4-ALK стимулирующий опухолевые клетки и размножению и росту. Важность обнаружения транслокации ALK обусловлена назначением ИТК (кризотиниба, церитиниба, алектиниба) в первой линии при положительном тесте на ALK и кризотиниба при выявлении ROS1. Встречаемость данных мутаций у пациентов с НМРЛ достаточно низка: 3.8% ALK и 1.7% ROS1, однако высокая чувствительность к ИТК диктует тестирование на вышеуказанные мутации обязательным при отрицательном EGFR.

Одновременно с проводимым тестированием мутации EGFR и транслокаций ALK, ROS1, все пациенты с распространенным НМРЛ направляются на **определение уровня экспрессии PD-L1**. PD-L1 является лигандом мембранного белка PD1, играющего роль в клеточной дифференцировке. PD1 обладает ингибиторным эффектом на иммунную систему, путем двойной стимуляции апоптоза антигенспецифических Т-лимфоцитов. PD1 и его лиганды PD-L1 и PD-L2 являются частью системы контрольных точек иммунной системы. Экспрессия PD-L1 определяется методом иммуногистохимии. При этом, при НМРЛ оценивается уровень экспрессии по шкале Tumor Proportion Score (TPS), в которой учитывается доля экспрессирующих PD-L1 жизнеспособных опухолевых клеток (с полным или частичным мембранным окрашиванием любой интенсивности) среди общего количества опухолевых клеток. Определение уровня экспрессии PD-L1 (процентного соотношения экспрессирующих PD-L1 клеток) на опухолевых клетках является показанием для назначения иммунотерапии пембролизумабом [11].

Следует отметить, что при прогрессировании заболевания в некоторых случаях возникает необходимость повторного молекулярно-генетического исследования на выявление мутаций резистентности, возможного появления новых клинически значимых мутаций с целью адекватного подбора терапии.

**Заключение:** Таким образом, молекулярно-генетическое тестирование при НМРЛ является неотъемлемым этапом диагностики и подбора адекватной терапии с целью персонализации лечения онкологических паци-

ентов. Предложенный алгоритм МГТ НМРЛ разработан на основании международных рекомендаций и обеспечивает рационализацию маршрута пациента, укорочение сроков принятия решения для врача онколога и сокращения времени до начала лечения. Внедрение МГТ ЗН в рамках Комплексного Плана послужит основой для широкого и повсеместного использования молекулярно-генетических методов в Республике Казахстан.

**Список использованных источников:**

1. Non-Small Cell Lung cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2020 // [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl\\_blocks.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf). 06.11.2019;
2. Chakravarty D., Gao J., Phillips S.M. et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base // JCO Precis Oncol. – 2017. – Epub 2017 May 16;
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. RUSSCO, 2017 // [rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-01.pdf](http://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-01.pdf);
4. Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Zholdybay Zh.Zh., Panina A.S. Lung cancer epidemiology in the Republic of Kazakhstan // Онкология и радиология Казахстана. – 2019. – №2 (52). – С. 10–16;
5. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2013–2018 годы (статистические материалы). – Алматы, КазНИИОур, 2019;

6. Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Cappuzzo F., McCoy J., Bemis L., Xavier A.C., Dziadziuszko R., Gumerlock P., Chansky K., West H., Gazdar A.F., Crino L., Gandara D.R., Franklin W.A., Bunn Jr. P.A. Combination of EGFR gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib // Ann Oncol. – 2007. – Vol. 18(4). – P. 752–760;

7. Tomizawa Y., Iijima H., Sunaga N. et al. Clinicopathologic significance of the mutations of the epidermal growth factor receptor gene in patients with non-small cell lung cancer // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11. – P. 6816–6822;

8. Емельянова М.А., Амосенко Ф.А., Семьянихина А.В. и др. Выявление соматических мутаций в генах KRAS, BRAF, PIK3CA у больных колоректальным раком с помощью биологических микрочипов // Мол. Биология. – 2015. – Т. 49, №4. – С. 617–627;

9. Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Riely G.J. 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. – Vol. 19(8). – P. 2240–2247;

10. Langer C.J. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? // J Clin Oncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 3303–3306;

11. Baron E.B., Rizvi N.A., Hui Ret al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 2018–2028.

**ТҰЖЫРЫМ**

**Д.Р. Кайдарова<sup>1</sup>, З.Д. Душимова<sup>1</sup>, М.Г. Оразгалиева<sup>1</sup>,  
О.В. Шатковская<sup>1</sup>, Э.Б. Сатбаева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>«Қазақ Онкология және Радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**Қазақстан Республикасында  
өкпе обырын молекулалық-генетикалық  
тестілеу алгоритмі**

Кіріспе. Өкпе обыры бүкіл әлемде (Globocan 2018) өлім-жітім көрсеткіші бойынша бірінші орында тұр, 2018 жылы өкпе обырымен сырқаттанудың 2 094 млн жаңа жағдайы тіркелді (барлық онкологиялық аурулар арасында 11,6%), бұл ретте өлім-жітім 1,8 млн жағдайды құрады (жалпы өлім-жітім санының 18,4%). Ісік патогенезінің негізінде аурудың ағымына себепші болатын бірқатар генетикалық өзгерістер, әсіресе, терапияға жауап беру және аурудың болжамын анықтау жатады. Молекулалық-генетикалық тестілеу ісікке белсенді мутациялар, сондай-ақ бастапқы және жүре пайда болған резистенттілік мутациялар болуын анықтауға және пациенттерге дербестендірілген көзқарасты қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

Зерттеу мақсаты: Пациенттерді таргеттік терапиямен барынша толық және жан-жақты қамтуды қамтамасыз ету үшін Қазақстан Республикасында өкпе обыры бар пациенттердің МГТ оңтайлы алгоритмін әзірлеу.

Нәтижелер. Ұсақ жасушалы емес өкпе обырының МГТ ұсынылған алгоритмі халықаралық ұсыныстар негізінде әзірленген және пациенттің бағытын оңтайландыруды, онколог дәрігеріне шешім қабылдау мерзімін қысқартуды және емдеуді бастағанға дейін уақытты қысқартуды қамтамасыз етеді.

Қорытынды. Ұсақ жасушалы емес өкпе обыры кезінде менопаузалды гормонотерапия онкологиялық пациенттерді емдеуді дербестендіру мақсатында диагностиканың және барабар терапияны таңдаудың ажырамас кезеңі болып табылады. Кешенді жоспар шеңберінде қатерлі ісіктердің менопаузалды гормонотерапиясын енгізу Қазақстан Республикасында молекулалық-генетикалық әдістерді кеңінен және жаппай пайдалану үшін негіз болады.

**Түйінді сөздер:** өкпе обыры, ұсақ жасушалы емес өкпе обыры, молекулалық-генетикалық тестілеу, дербестендірілген тәсіл, таргетті терапия.

**ABSTRACT**

**D.R. Kaidarova<sup>1</sup>, Z.D. Dushimova<sup>1</sup>,  
M.G. Orzagalieva<sup>1</sup>, O.V. Shatkovskaya<sup>1</sup>,  
E.B. Satbaeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kazakh Institute of Oncology and Radiology,  
Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Algorithm of molecular genetic testing  
for lung cancer  
in the Republic of Kazakhstan**

Relevance: According to Globocan 2018, lung cancer ranks first in terms of mortality worldwide. In 2018, 2.1 million new cases of lung cancer were recorded (11.6% of all oncological diseases), with a mortality of 1.8 million cases. The tumor pathogenesis is based on a number of genetic changes that determine the course of the diseases, predict the response to therapy and prognosis of the disease.

Molecular genetics testing (MGT) allows determining the presence of activation mutations and mutations of primary and acquired resistance to ensure personalized approach to patients.

The purpose of the study was to develop an optimal MGT algorithm for lung cancer in the Republic of Kazakhstan to ensure comprehensive and complete coverage of patients with target therapy.

Results: The proposed MGT algorithm in non-small cells lung cancer (NSCLC) was developed based on international recommendations. This algorithm streamlines the patient's route, shortens the decision-making time for the oncologist and reduces the time before treatment.

Conclusion: MGT in NSCLC is an integral step in diagnostics and selection of adequate therapy for the personalization of treatment of cancer patients. The introduction of MGT for malignant neoplasms in the framework of the Comprehensive Plan will ensure the widespread use of molecular genetic methods in the Republic of Kazakhstan.

**Keywords:** lung cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), molecular genetic testing (MGT), personalized approach, targeted therapy