

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-1-42-48>

Генетический профиль пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIA стадий

А.М. Казаков¹, К.К. Лактионов^{1,2}, К.А. Саранцева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Алексей Михайлович Казаков kazakovich873@gmail.com

Введение. В статье представлены данные о соматических мутациях, встречающихся у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), их частоте, распределении в зависимости от гистологического типа опухоли.

Цель исследования – изучить молекулярно-генетический профиль пациентов с локализованным НМРЛ I–IIIA стадий, частоту встречаемости различных соматических мутаций, варианты комутационного статуса.

Материалы и методы. Проведено генетическое тестирование на панель из 78 генов при помощи метода NGS (next generation sequencing) опухолевого материала, полученного после оперативного лечения 65 пациентов с локализованным НМРЛ I–IIIA стадий. Обработка полученных данных осуществлялась с помощью методов описательной статистики.

Результаты. Мутации в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *BRAF*, *KRAS*, *MET*, *HER2* встречались только при аденокарциноме. Среди нетаргетных мутаций при аденокарциноме чаще всего встречались мутации *TP53*, *STK11*, *FGFR3*, *EML4*, *NF1*, *RB1*, *KMT2C*. При плоскоклеточном раке легкого чаще всего встречались мутации *TP53*, *KMT2C*, *TSC1*, *EML4*, *PTEN*, *NF1*, *COL22A1*, *CDKN2A*, *RB1*, *BRCA1*. Мутация в гене *EGFR* наиболее часто сочеталась с мутациями *TP53* (30 % случаев), *RB1* (15 % случаев), *COL22A1* (15 % случаев); мутация *ALK* сочеталась с мутациями *TP53*, *NF1*, *WT1* – по 33 % случаев; *ROS1* – с *DDR2* (33 % случаев); мутация *ERBB2* – с мутациями *NTRK1*, *GPC3*, *HIP1*, *KIF5B*, *TP53*, *XPC*, *COL22A1* – по 14 % случаев; мутация *BRAF* чаще всего ассоциировалась с мутациями в генах *TP53* (14 %) и *COL22A1* (13,8 %); мутация в гене *RET* ассоциировалась с мутацией *TP53*; транслокация *ROS1* в 50 % случаев ассоциировалась с мутациями в генах *TRIM33* и *TP53*.

Заключение. Полученные данные дают представление о частоте встречаемости соматических мутаций у пациентов с НМРЛ, что является важным результатом для подбора диагностических панелей, интерпретации их результатов и потенциально для выработки оригинальных кастомных панелей NGS-тестирования.

Ключевые слова: секвенирование нового поколения, соматические мутации, немелкоклеточный рак легкого

Для цитирования: Казаков А.М., Лактионов К.К., Саранцева К.А. Генетический профиль пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIA стадий. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(1):42–8. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-42-48

Genetic profile of patients with stage I–IIIA non-small cell lung cancer

Alexey M. Kazakov¹, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Ksenia A. Sarantseva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 1154522, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Alexey Mikhailovich Kazakov kazakovich873@gmail.com

Background. The article presents data on somatic mutations found in the Russian population of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), their frequency, distribution depending on the histological type of tumor.

Aim. To study the molecular genetic profile of Russian patients with stage I–IIIA localized NSCLC, the frequency of occurrence of various somatic mutations, variants of the switching status.

Materials and methods. Genetic testing for a panel of 78 genes using the Next Generation Sequencing method of tumor material obtained after surgical treatment of 65 patients with localized stage I–IIIA NSCLC. Processing of the received data was carried out by methods of descriptive statistics.

Results. Mutations in the *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *BRAF*, *KRAS*, *MET*, *HER2* genes were found only in adenocarcinoma. Among non-targeted mutations in adenocarcinoma, *TP53*, *STK11*, *FGFR3*, *EML4*, *NF1*, *RB1*, and *KMT2C* mutations were the most common. In squamous cell lung cancer, *TP53*, *KMT2C*, *TSC1*, *EML4*, *PTEN*, *NF1*, *COL22A1*, *CDKN2A*, *RB1*, *BRCA1* were the most common. Mutations in the *EGFR* gene were most often associated with mutations in *TP53* (30 % of cases), *RB1* (15 % of cases), *COL22A1* (15 % of cases); *ALK* was combined with *TP53*, *NF1*, *WT1* – in 33 % of cases, *ROS1* with *DDR2* (33 % of cases), *ERBB2* was combined with *NTRK1*, *GPC3*, *HIP1*, *KIF5B*, *TP53*, *XPC*, *COL22A1* – in 14 % of cases, *BRAF* was most often associated with mutations in the *TP53* gene (14 %) and *COL22A1* (13.8 %); a mutation in the *RET* gene was associated with a *TP53* mutation; *ROS1* translocation in 50 % of cases was associated with mutations in the *TRIM33* and *TP53* genes.

Conclusion. The data obtained give an idea of the frequency of occurrence of somatic mutations among Russian patients with NSCLC, which is important for the selection of diagnostic panels, interpretation of their results, and also potentially for the development of original custom Next Generation Sequencing testing panels.

Keywords: next generation sequencing, somatic mutations, non-small cell lung cancer

For citation: Kazakov A.M., Laktionov K.K., Sarantseva K.A. Genetic profile of patients with stage I–IIIA non-small cell lung cancer. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(1):42–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-42-48

Введение

Рак легкого — одно из самых распространенных злокачественных заболеваний как в России, так и в других странах. Наибольшая доля первично выявленных случаев данного заболевания приходится на немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — около 70–80 %, а 20 % составляют мелкоклеточный рак легкого и другие, более редкие подтипы [1]. При НМРЛ, особенно при аденокарциноме легкого, очень важной частью диагностики является определение генетического профиля опухоли, поскольку выявление некоторых соматических мутаций предполагает назначение очень эффективной таргетной терапии [2]. Как правило, генетическое тестирование проводится на наиболее часто встречающиеся мутации, для которых существует терапия, — *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* (это обязательный объем генетического тестирования) [3]. Также генетическое тестирование может осуществляться и на более редкие варианты соматических мутаций — *RET*, *cMET*, *KRAS*, *HER2*. Достаточно долгое время таргетная терапия при НМРЛ применялась только при диссеминированных формах заболевания. Однако исследование ADAURA показало значительный выигрыш в безрецидивной выживаемости у *EGFR*-мутированных пациентов с локализованным НМРЛ после хирургического лечения при назначении ингибитора *EGFR* III поколения осимертиниба в адьювантном режиме по сравнению с плацебо. По окончании периода наблюдения в 24 мес 90 % пациентов в группе осимертиниба были живы и не имели признаков прогрессирования заболевания, тогда как аналогичный показатель в группе плацебо составил 44 % [4]. Это исследование продемонстрировало, что определение генетического статуса очень важно и у пациентов с локализованным НМРЛ. Однако мутации, для которых на данный момент существует таргетная терапия, составляют лишь очень малую часть всех соматических мутаций,

встречающихся при НМРЛ, как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке [5]. Их изучение также может внести большой вклад в улучшение диагностики и лечения НМРЛ, поскольку многие из них являются важными факторами прогноза заболевания, для некоторых в скором времени будут зарегистрированы таргетные препараты, а клиническое значение других только начинает изучаться. Активное внедрение и совершенствование методов секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) способствует укреплению тенденции к более углубленному изучению генетического профиля, поскольку делает возможным проведение одновременного и высокоточного тестирования опухолевого материала на широкие панели мутаций [6].

Цель исследования — изучить молекулярно-генетический профиль пациентов с локализованным НМРЛ I–IIIA стадий, частоту встречаемости различных соматических мутаций, варианты комутационного статуса.

В данной работе впервые в России изучены молекулярно-генетический профиль 65 пациентов с локализованным НМРЛ I–IIIA стадий, частота встречаемости обнаруженных соматических мутаций, варианты комутационного статуса (одновременное определение нескольких соматических мутаций у 1 пациента).

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 65 пациентов с локализованным НМРЛ I–IIIA стадий, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2020 по 2021 г. Для генетического тестирования использовали послеоперационный опухолевый материал (FFPE-блоки, $n = 65$), который сравнивали с результатами генетического тестирования нормальной ткани легкого для выявления истинных соматических мутаций (исключения полиморфизмов). ДНК из

образцов ткани выделяли с помощью набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN, Польша). Генетическое тестирование проводили при помощи таргетного секвенирования методом NGS на панель из 78 генов: *KMT2C*, *STK11*, *KRAS*, *TP53*, *ALK*, *EML4*, *ITGA9*, *FGFR1,2,3*, *SYNE1*, *MLLT10*, *WT1*, *ATM*, *ERBB2,3*, *LTK*, *NF1*, *BRCA1,2*, *AKT1,2,3*, *CHEK2*, *KDM5C*, *TAF1*, *TRIM33*, *IKBKE*, *TCF7L1*, *LRP1B*, *PMS1*, *PIK3CB*, *PIK3CA*, *KIT*, *ADAMTS2*, *NOTCH4*, *ROS1*, *ETV1*, *ADGRA2*, *KAT6A*, *NBN*, *TSC1*, *RB1*, *CDH5*, *CDK12*, *CIC*, *DDR2*, *BRAF*, *PTEN*, *NTRK1,2,3*, *COL1A1*, *COL22A1*, *MPL*, *PTGS2*, *MSH2,6*, *PDGFRA*, *EGFR*, *GPC3*, *XPC*, *SLC34A2*, *NCOA4*, *HIP1*, *KIF5B*, *CDKN2A*, *NRAS*, *MET*, *FYCO1*, *NBPF20*, *PBX1*, *ABL2*, *RNF2*, *PARP1*, *GOPC*, *SLC39A8*, *RET*. Далее проводили биоинформатический анализ полученных данных — файлы FASTQ обрабатывали для удаления адаптеров, с 3'-конца удаляли все N и буквы с качеством <15 методом «скользящего окна» (размер окна — 6 нуклеотидов). Полностью удаляли все прочтения, содержащие более 40 % букв с качеством <15, и прочтения длиной <36. Затем выполняли картирование на геном с помощью алгоритма BWA-MEM и последующее удаление дубликатов. Проводили рекалибровку значений качества с помощью инструмента BaseRecalibrator, затем поиск вариантов с помощью алгоритмов DRAGEN, Strelka2 и HaplotypeCaller/Mutect2 из GATK4. Получившиеся VCF-файлы объединяли с удалением дублирующихся строк. Постобработка вариантов проводилась с помощью предобученной нейронной сети (CNNScoreVariants, модель 2D) и индивидуальных фильтров по качеству. Варианты аннотировались по следующим источникам данных: RefSeq, LRG/MANE, dbSNP, gnomAD, OMIM, ClinVar, HGMD (публичная), алгоритмы предсказания патогенности SIFT, PolyPhen HDIV/HVAR, Mutation Taster, FATHMM, CADD, DANN, M-CAP, REVEL, BayesDel, ClinPred, LIST-S2. Также выполняли рутинное гистологическое исследование для определения морфологического типа опухоли (иммуногистохимическое исследование при необходимости). Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы — электронных таблиц Microsoft Excel.

Результаты

По данным морфологического исследования операционного материала исследуемая группа пациентов включала 25 (38,4 %) случаев плоскоклеточного рака легкого и 40 (61,6 %) случаев аденокарциномы легкого. Соотношение стадий заболевания, установленных по данным послеоперационного морфологического исследования, составило: IA1 — 1 (1,5 %), IA2 — 9 (13,8 %), IA3 — 5 (7,7 %), IB — 10 (15 %), IIA — 5 (7,7 %), IIB — 21 (32,3 %), IIIA — 14 (21,5 %) (рис. 1).

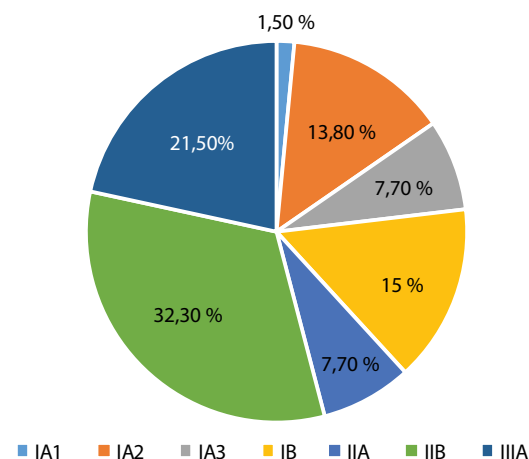


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания

Fig. 1. Distribution of patients depending on stages of disease

Из 78 соматических мутаций, представленных в используемой панели NGS, 75 генов было идентифицировано у исследуемой группы пациентов (мутаций в генах *AKT2,3* и *NBPF20* выявлено не было).

Данные о выявленных соматических мутациях методом NGS, а также о частоте встречаемости мутаций в исследуемой популяции представлены на рис. 2.

В табл. 1 мутации разделены на 3 группы в зависимости от частоты встречаемости при НМРЛ (обоих гистологических подтипов).

Далее представлены частоты встречаемости соматических мутаций при плоскоклеточном раке легкого (рис. 3, табл. 2) и аденокарциноме (рис. 4, табл. 3).

У 1 пациента в среднем было обнаружено 5 соматических мутаций. Если разделить пациентов по группам, основываясь на различных морфологических типах, то при аденокарциноме среднее количество мутаций у пациента составило 4,5, при плоскоклеточном раке легкого — 5, что говорит о практически одинаковом количестве соматических мутаций из изучаемой панели как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке легкого.

Только при аденокарциноме ожидаемо встречались мутации в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *BRAF*, *KRAS*, *MET*, *HER2*. Среди нетаргетных мутаций при аденокарциноме чаще всего встречались мутации *TP53*, *STK11*, *FGFR3*, *EML4*, *NF1*, *RB1*, *KMT2C*. При плоскоклеточном раке легкого чаще всего встречались мутации *TP53*, *KMT2C*, *TSC1*, *EML4*, *PTEN*, *NF1*, *COL22A1*, *CDKN2A*, *RB1*, *BRCA1*.

Наиболее клинически значимые соматические мутации, такие как *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET*, имели следующие комутации, встречающиеся одновременно с ними: мутация в гене *EGFR* наиболее часто сочеталась с мутациями *TP53* (30 % случаев), *RB1* (15 % случаев), *COL22A1* (15 % случаев); мутация *ALK*

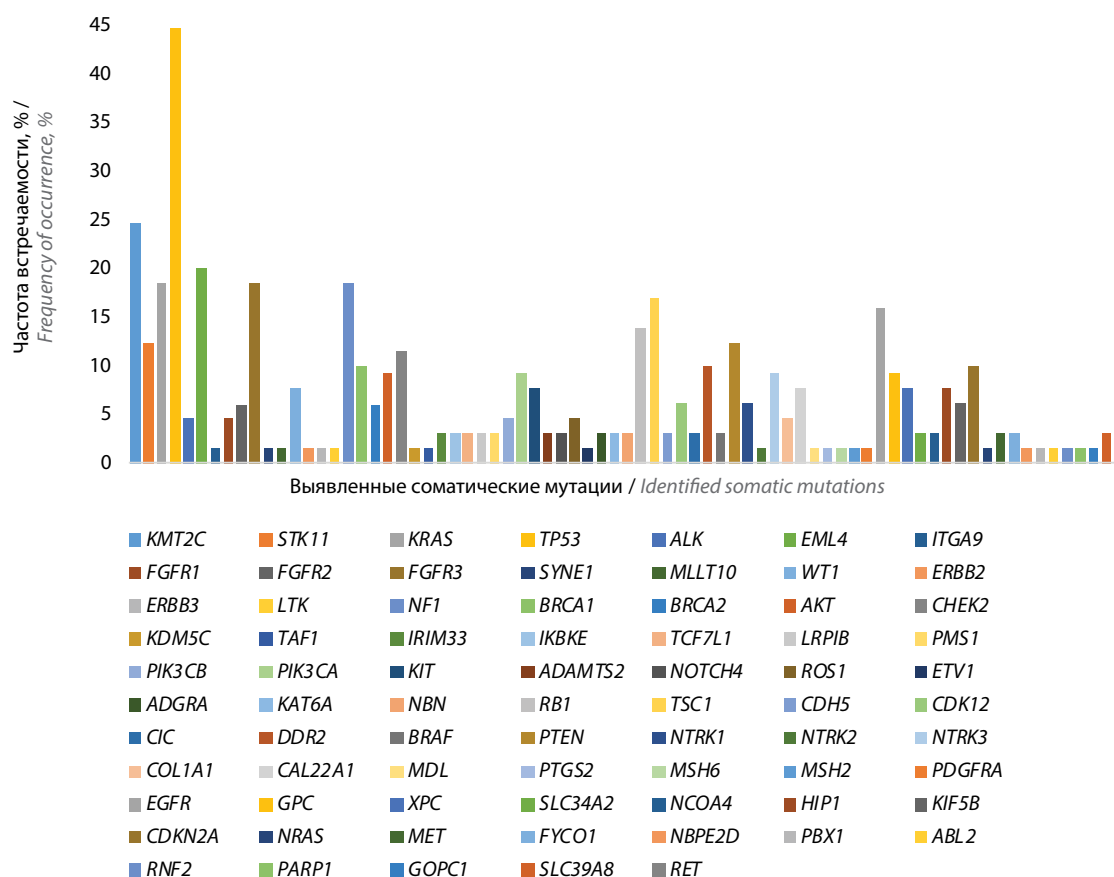


Рис. 2. Частота встречаемости соматических мутаций в исследуемой группе пациентов

Fig. 2. The frequency of occurrence of somatic mutations in the study group of patients

Таблица 1. Группировка мутаций по частоте встречаемости при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)

Table 1. Grouping mutations by frequency of occurrence in non-small cell lung cancer (NSCLC)

Частота встречаемости мутаций при НМРЛ, % Mutation frequency in NSCLC, %	Соматические мутации Somatic mutations
1–5	ALK, ITGA9, FGFR1, SYNE1, MLLT10, CHEK2, ATM, ERBB3, LTK, KDM5C, TAF1, IRIM33, IKBKE, TCF7L1, LRP1B, PMS1, PIK3CB, ADAMTS2, NOTCH4, ROS1, ETV1, ADGRA, KAT6A, NBN, CDH5, CIC, NTRK2, COL1A1, MDL, PTGS2, MSH6, MSH2, PDGFRA, SLC34A2, NCOA4, NRAS, MET, FYCO1, NBPE2D, PBX1, ABL2, RNF2, PARP1, GPC1, SLC39A8, RET, BRAF
5,1–10	WT1, ERBB2, BRCA1, BRCA2, AKT, PIK3CA, KIT, CDK12, DDR2, NTRK1,3, COL22A1, GPC, SPC, HIP1, KIF5B, CDKN2A
>10	KMT2C, TP53, STK11, KRAS, EML4, FGFR3, NF1, TSC1, PTEN, EGFR

сочеталась с мутациями *TP53*, *NF1*, *WT1* – по 33 % случаев; *ROS1* – с *DDR2* (33 % случаев); мутация *ERBB2* сочеталась с мутациями *NTRK1*, *GPC3*, *HIP1*, *KIF5B*, *TP53*, *XPC*, *COL22A1* – по 14 % случаев; мутация *BRAF* чаще всего ассоциировалась с мутациями в генах *TP53* (14 %) и *COL22A1* (13,8 %); мутация в гене *RET* ассоциировалась с мутацией в экзоне 8 гена *TP53*; транслокация *ROS1* в 50 % случаев ассоциировалась с мутациями в генах *TRIM33* и *TP53*.

Обсуждение

При сравнении полученных данных о частоте соматических мутаций в исследуемой группе пациентов с общемировыми данными было выявлено, что частота встречаемости основных клинически значимых мутаций в генах *EGFR* (16 % в данном исследовании против 12,8 % по общемировым данным), *ALK* (соответственно 4,6 % против ~5 %), *ROS1* (соответственно 4,6 % против 2–3 %), *BRAF* (соответственно 3 % против 1–5 %) в целом соответствовала общемировым данным [7–9]. Анализ наиболее частых соматических мутаций, выявленных в данном исследовании, показал следующие результаты. Мутации в гене *TP53* в нашем исследовании были обнаружены

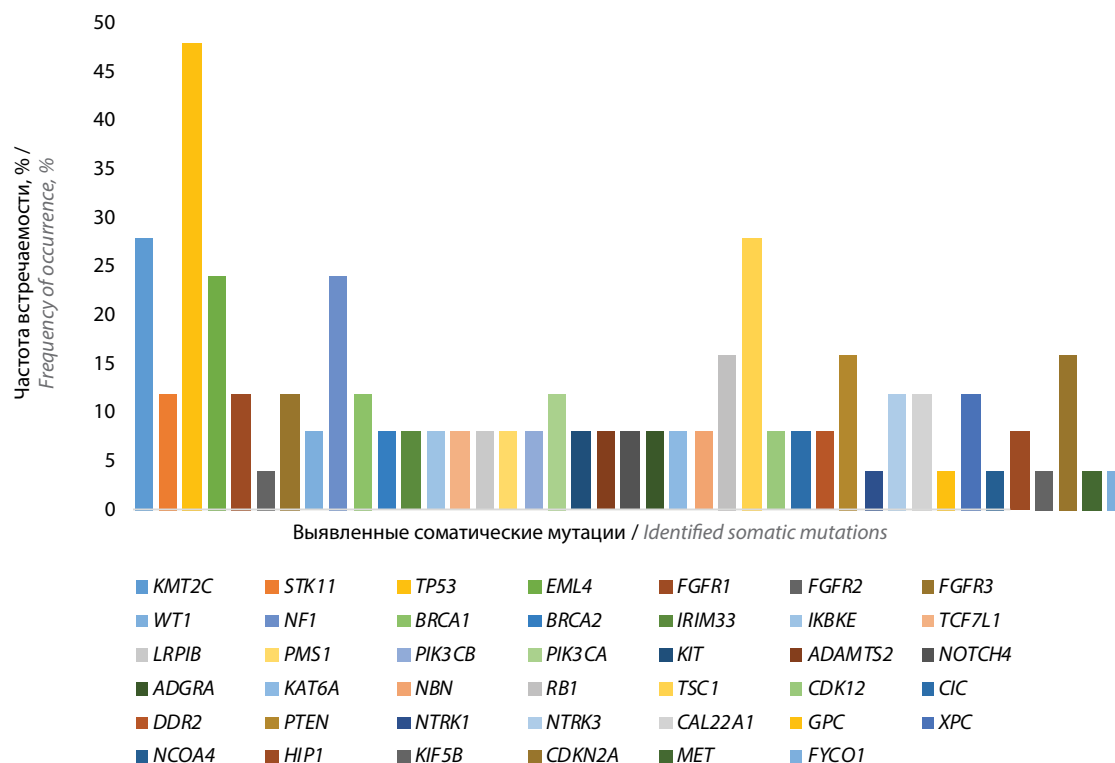


Рис. 3. Частота встречаемости соматических мутаций в исследуемой группе пациентов при плоскоклеточном раке легкого

Fig. 3. The frequency of occurring mutations in squamous cell lung cancer

Таблица 2. Группировка мутаций по частоте встречаемости при плоскоклеточном раке легкого

Table 2. Grouping mutations by frequency of occurrence in squamous cell lung cancer

Частота встречаемости мутаций при плоскоклеточном раке легкого, % Mutation frequency in squamous cell lung cancer, %	Соматические мутации Somatic mutations
1–10	FGFR2, WT1, IRIM33, BRCA2, IKBKE, TCF7L1, LRP1B, PMS1, PIK3CB, KIT, ADAMTS2, NOTCH4, ADGRA, KAT6A, NBN, CDK12, CIC, DDR2, NTRK1, GPC, NCOA4, HIP1, KIF5B, MET, FYCO1
>10	KMT2C, STK11, TP53, EML4, FGFR1, NF1, BRCA1, PIK3CA, RB1, TSC1, PTEN, NTRK3, CAL22A1, XPC, CDKN2A

в 45 % случаев, что полностью соответствует общемировым данным – ~50 % случаев НМРЛ [10]. Мутации в генах *KMT2C* и *NF1* в данной работе встречались в 24 и 18,4 % случаев соответственно, эти показатели значительно выше, чем представленные, например, в базе данных My Cancer Genome – 13,7

и 6,13 % соответственно. Напротив, мутации в гене *KRAS* в настоящем исследовании встретились в 18,4 % случаев, тогда как по мировым данным частота их встречаемости – 20–40 % [11]. Мутация в гене *STK11* в исследуемой группе пациентов встречалась практически с той же частотой, что и в Европейской и Американской популяциях пациентов с НМРЛ – 12,3 % против ~11 % (США и Европа) [12]. Мутация в гене *TSC1* также встречалась чаще, чем в Европейской популяции пациентов – 16,9 % против 2–7 % [13]. Мутации в гене *PTEN* в нашей работе обнаружены в 8,9 % случаев против 3,33 % по мировым данным, мутации в гене *FGFR3* – в 18,6 % случаев против 1,11 % согласно мировым данным (My Cancer Genome). Сравнить частоту встречаемости соматических мутаций в гене *EML4*, выявленную в настоящем исследовании, с общемировыми данными не представляется возможным ввиду отсутствия соответствующей информации в мировой литературе. По результатам сравнения полученных данных по наиболее частым соматическим мутациям можно отметить, что исследуемая группа пациентов имела как схожую с общемировыми показателями частоту встречаемости некоторых соматических мутаций (*TP53*, *STK11*), так и отличающуюся от них в большую (*KMT2C*, *NF1*, *TSC1*, *PTEN*, *FGFR3*) или меньшую сторону (*KRAS*). Частоту более редких мутаций, выявленных в данной

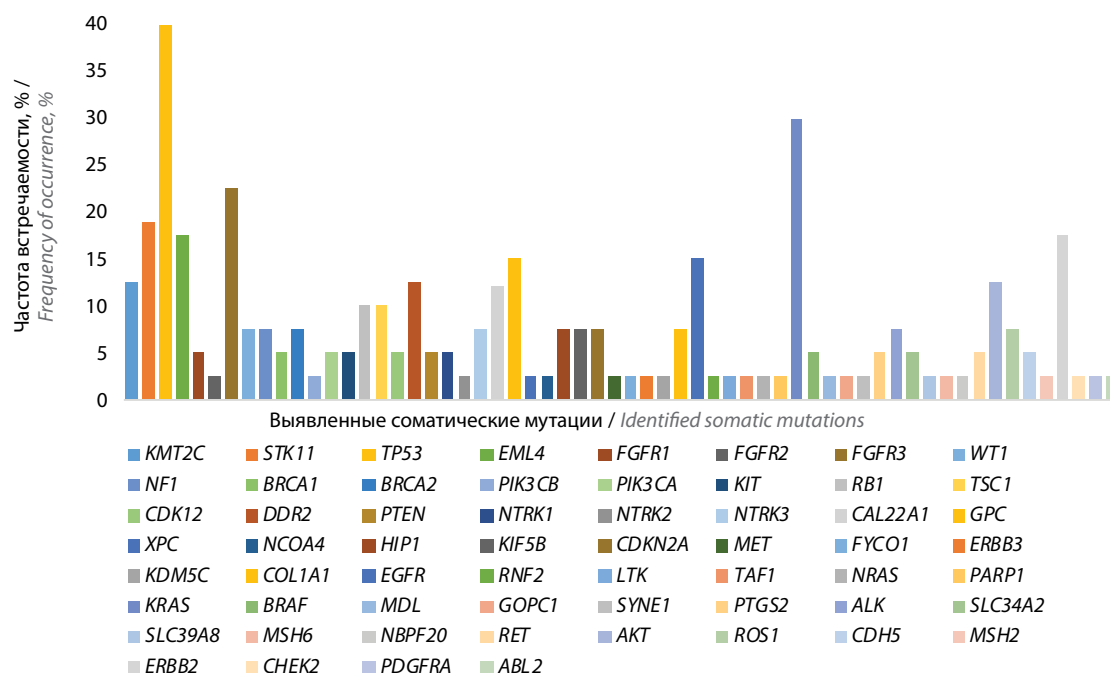


Рис. 4. Частота встречаемости соматических мутаций в исследуемой группе пациентов при аденокарциноме

Fig. 4. The frequency of occurrence of somatic mutations in the study group of patients with adenocarcinoma

Таблица 3. Группировка мутаций по частоте встречаемости при аденокарциноме легкого

Table 3. Grouping of mutations by frequency of occurrence in lung adenocarcinoma

Частота встречаемости мутаций при аденокарциноме, % Mutation frequency in adenocarcinoma, %	Соматические мутации Somatic mutations
0,1–5	FGFR1, BRCA1, PIK3CB, PIK3CA, KIT, CDK12, PTEN, NTRK1,2, XPC, NCOA4, MET, FYCO1, ERBB3, KDM5C, RNF2, LTK, TAF1, NRAS, PARP1, BRAF, MDL, GOPC1, SYNE1, MSH2,6, NBP20, BRAF, PDGFRA, ABL2, RET, PTGS2
>5	KMT2C, STK11, EML4, TP53, FGFR3, WT1, NF1, BRCA2, RB1, DDR2, NTRK3, GPC, CAL22A1, HIP1, KIF5B, CDKN2A, COL1A1, EGFR, KRAS, ALK, AKT, ROS1, ERBB2

работе (1–5 % и 5,1–10 %), сложно достоверно сравнить с мировыми данными в связи с их менее частой встречаемостью и малым количеством информации об их частоте в зарубежной литературе.

Заключение

Полученные данные показывают реальное распределение соматических мутаций в исследуемой группе пациентов с локализованным НМРЛ. Это дает представление о частоте их встречаемости в общей популяции и при отдельных гистологических подтипах НМРЛ, что является важным для подбора диагностических панелей, интерпретации их результатов, а также потенциально для выработки оригинальных кастомных панелей NGS-тестирования.

В перспективе углубленные знания о частоте встречаемости более редких соматических мутаций при локализованном НМРЛ и их связи с клинико-морфологическими параметрами опухоли и прогнозом заболевания позволят улучшить его диагностику, прогнозирование и сделать послеоперационное ведение пациентов с НМРЛ более прецизионным.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Noor Z.S., Cummings A.L., Johnson M.M. et al. Targeted therapy for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41(3):409–34. DOI: 10.1055/s-0039-1700994
3. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12:41–59. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-02
Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of non-small cell lung cancer. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: RUSSCO Practical Guidelines* 2022;12:41–59. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-02
4. Wu Y.-L., Tsuboi M., He J. et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(18):1711–23. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071
5. Chu Q.S. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835919895756. DOI: 10.1177/1758835919895756
6. Vnencak-Jones C., Berger M., Pao W. Types of molecular tumor testing. *My Cancer Genome* 2016. Available at: <https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/types-of-molecular-tumor-testing>
7. Melosky B., Kambartel K., Häntschel M. et al. Worldwide prevalence of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Mol Diagn Ther* 2022;26(1):7–18. DOI: 10.1007/s40291-021-00563-1
8. Jazieh A.R., Gaafar R., Errihani H. et al. Real-world data on the prevalence of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer in the Middle East and North Africa. *JCO Glob Oncol* 2021;7:1556–63. DOI: 10.1200/GO.21.00067
9. O'Leary C.G., Andelkovic V., Ladwa R. et al. Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(6):1119–24. DOI: 10.21037/tlcr.2019.10.22
10. Liu S., Yu J., Zhang H., Liu J. TP53 co-mutations in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: prognosis and therapeutic strategy for cancer therapy. *Front Oncol* 2022;12:860563. DOI: 10.3389/fonc.2022.860563
11. Adderley H., Blackhall F.H., Lindsay C.R. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine* 2019;41:711–16. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.049
12. Shire N.J., Klein A.B., Golozar A. et al. *STK11* (LKB1) mutations in metastatic NSCLC: prognostic value in the real world. *PLoS One* 2020;15(9):e0238358. DOI: 10.1371/journal.pone.0238358
13. Huang Q., Li F., Hu H. et al. Loss of *TSC1/TSC2* sensitizes immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Sci Adv* 2022;8(5):eabi9533. DOI: 10.1126/sciadv.abi9533

Вклад авторов

А.М. Казаков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
К.К. Лактионов: проверка результатов, редактирование статьи;
К.А. Саранцева: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.M. Kazakov: study design development, data acquisition for analysis, data analysis, article writing;
K.K. Laktionov: checking the results, editing the article;
K.A. Sarantseva: a review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Казаков / A.M. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>
К.К. Лактионов / K.K. Laktionov: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>
К.А. Саранцева / K.A. Sarantseva: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.01.2023. **Принята к публикации:** 20.02.2023.

Article received: 09.01.2023. **Accepted for publication:** 20.02.2023.