



Регистр молекулярно-генетических исследований как инструмент персонализации лечения немелкоклеточного рака лёгкого

©В.А. Порханов^{1,2}, И.С. Поляков^{1,2}, И.В. Гилевич^{1,2*}, О.Д. Большунова¹, О.Н. Понкина¹,
Д.В. Перунов¹, Э.А. Вартаньянц¹

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* И.В. Гилевич, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1-го Мая, 167, giliv@list.ru

Поступила в редакцию 15 мая 2025 г. Исправлена 21 июня 2025 г. Принята к печати 30 июня 2025 г.

Резюме

Актуальность: В связи с ростом заболеваемости онкологическими заболеваниями, в том числе раком легкого, и достижениями в области молекулярно-генетических исследований, возрастает потребность в современных методах диагностики, основанных на оценке молекулярных нарушений. Исследование молекулярно-генетических альтераций при раке легкого играет важную роль в своевременном назначении таргетной терапии и прогнозировании течения заболевания. Создание регистра молекулярно-генетических исследований позволит систематизировать информацию о геномике немелкоклеточного рака легкого, гистологической структуре опухолей, стадиях заболевания и методах лечения. Это также будет способствовать проведению более точного эпидемиологического анализа, выявлению закономерностей распространения онкологических заболеваний и мониторингу результатов терапии.

Цель: Разработка регистра молекулярно-генетических данных для персонализированного лечения рака лёгкого.

Материалы и методы: Был проведен анализ 128 клинических случаев с диагнозом немелкоклеточного рака легкого с использованием секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) на платформе MiSeqDX (Illumina, США) согласно инструкциям фирм-производителей.

Результаты: В ходе исследования полученные результаты, в том числе генетических исследований, систематизированы с помощью регистра, на основании чего сформированы как популяционные характеристики, так и данные конкретного пациента. Наиболее часто были выявлены мутации в генах *KRAS* и *EGFR*: 28 и 19% соответственно. У некоторых пациентов обнаружены редкие мутации: *ALK* (2%), *BRAF* (1%), *RET* (2%), в связи с чем не исключается применение специфических таргетных препаратов. Из 128 пациентов было выявлено 49 ко-мутаций различного типа, часто влияющие на резистентность к лечению и течение заболевания.

Заключение: Внедрение регистра молекулярно-генетических исследований обеспечило комплексный анализ популяционных характеристик и позволило определить персонализированный подход к лечению заболевания конкретного пациента.

Ключевые слова: рак лёгкого, персонализированная медицина, регистр, таргетная терапия, секвенирование нового поколения

Цитировать: Порханов В.А., Поляков И.С., Гилевич И.В., и др. Регистр молекулярно-генетических исследований как инструмент персонализации лечения немелкоклеточного рака лёгкого. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(3):30–36. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-30-36>

A Molecular Genetic Registry as a Tool for Personalized Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

©Vladimir A. Porhanov^{1,2}, Igor S. Polyakov^{1,2}, Irina V. Gilevich^{1,2*}, Olga D. Bolshunova¹,
Olga N. Ponkina¹, Dmitry V. Perunov¹, Elvira A. Vartanyants¹

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Irina V. Gilevich, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, giliv@list.ru

Received: May 15, 2025. Received in revised form: June 21, 2025. Accepted: June 30, 2025.

Abstract

Background: Given the rising incidence of cancer, particularly lung cancer, along with advancements in molecular genetic research, there is an increasing need to implement modern diagnostic approaches based on the assessment of molecular alterations. The study



of molecular genetic changes in lung cancer is a critical step toward the timely initiation of targeted therapies and the prediction of disease progression. The establishment of molecular genetic study registry will enable the systematic collection and analysis of data on the genomics of non-small cell lung cancer (NSCLC), tumor histology, disease stages, and treatment strategies. Furthermore, such a registry will enhance accurate epidemiological analyses and, in the future, support the identification of cancer distribution patterns as well as monitoring of treatment outcomes.

Objective: Creation of a registry for molecular-genetic data for personalized treatment of lung cancer.

Materials and methods: An analysis of 128 clinical cases diagnosed with NSCLC was conducted using Next-Generation Sequencing (NGS) on the MiSeqDX platform (Illumina, USA) in accordance with the manufacturer's instructions.

Results: In the course of the study, the obtained results, including genetic data, were systematically organized in a registry, on the basis of which both population characteristics and individual patient data were generated. The most frequently identified mutations were in the KRAS and EGFR genes: 28% and 19%, respectively. Some patients were found to have rare mutations in ALK (2%), BRAF (1%), RET (2%), which may require specific targeted therapies. Among the 128 patients, 49 cases of various co-mutations were identified, which may affect treatment resistance and disease progression.

Conclusion: The implementation of a molecular genetic research registry has enabled a comprehensive analysis of population characteristics and personalized treatment strategies for individual patients.

Keywords: lung cancer, personalized medicine, registry, targeted therapy, next-generation sequencing

Cite this article as: Porhanov VA, Polyakov IS, Gilevich IV, et al. A molecular genetic registry as a tool for personalized treatment of non-small cell lung cancer. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(3):30–36. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-30-36>

Введение

В настоящее время вопросы, касающиеся онкологической заболеваемости, остаются актуальными и требуют совершенствования системы медицинской помощи. Меры, направленные на борьбу со злокачественными новообразованиями (ЗНО), должны сочетать организационный и индивидуальный подходы к каждому пациенту. Для реализации данного направления важной задачей является систематизация накопленных данных и оптимизация персонифицированного учета пациентов со злокачественными заболеваниями.

Согласно статистическим данным, уровень онкологической заболеваемости в Краснодарском крае растет так же, как и в целом по Российской Федерации. Рак трахеи, бронхов, лёгкого занимает третью позицию по распространенности (10,2%), уступая злокачественным новообразованиям кожи (16,2%) и молочной железы (10,4%). У мужчин ведущие места занимают злокачественные новообразования трахеи, бронхов, лёгкого (16,3%), предстательной железы (16,3%) и кожи (13,5%) [1]. Тем не менее, в настоящее время наметилась тенденция к снижению онкологической смертности от рака лёгкого, в том числе благодаря эффективному лечению на поздних стадиях заболевания и внедрению новых жизнеспасующих методов терапии. Однако такие методы лечения требуют выявления целевой группы.

Существенным прорывом в лечении ЗНО легких стало появление таргетных препаратов и определение их молекулярных мишеней, что является важным этапом персонализированной терапии. Для эффективного выявления прогностических биомаркеров необходимо применение высокочувствительных и специфичных методов диагностики. Секвенирование нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) – молекулярный метод, позволяющий проанализировать десятки генов и тысячи мутаций одновременно. Получение детальной информации о молекулярном профиле пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) позволяет прогнозировать клиническое

течение заболевания и разрабатывать оптимальную тактику лечения. NGS выступает в качестве навигатора для клинициста, позволяя врачу-онкологу лучше понимать патогенез заболевания, оценивать не только основные генетические альтерации опухоли, но и её ко-мутационный статус, определять потенциальные мишени для терапии, а также предсказывать резистентность к лекарственным препаратам [2].

Учитывая возрастающий объём медицинских данных, возникает острая потребность в создании надежного информационного хранилища, в виде регистра рака, способного интегрировать и объединить как клинические, так и генетические данные пациентов. Создание ракового регистра позволит более глубоко изучить популяционную картину молекулярно-генетических альтераций рака лёгкого, обеспечит систематизированное хранение и управление информацией о геномике рака, гистологической принадлежности опухолей, стадиях заболевания и методах лечения, а также проводить более точный эпидемиологический анализ, и в дальнейшем выявлять закономерности распространения онкологического заболевания и отслеживать результаты терапии. Также онкологический регистр помогает выбрать пациентов для участия в клинических исследованиях, что способствует ускоренному внедрению инновационных методов лечения в клиническую практику. Современные регистры не только облегчают мониторинг тенденций в онкологии, но и способствуют разработке персонализированных стратегий лечения, повышая качество оказания онкологической помощи и эффективность лечения [3, 4].

Цель

Создание регистра молекулярно-генетических данных для персонификации лечения рака лёгкого.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского». Всего было

проанализировано 128 клинических случаев НМРЛ, в том числе у одной пациентки был диагностирован первично-множественный синхронный рак. Диагноз был подтвержден на основании результатов иммуногистохимического исследования, проведенного в соответствии со стандартными протоколами. Сбор биологического материала осуществлялся с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, в соответствии с информированным согласием пациентов и разрешением локального этического комитета на исследование образцов тканей и биологических жидкостей. Для изучения молекулярно-генетических особенностей в исследование были включены образцы тканей (n=121), полученные в ходе оперативного вмешательства или биопсии, а также образцы плазмы крови (n=7).

Секвенирование нового поколения

Подготовка биологического материала включала экстракцию нуклеиновых кислот из ткани с помощью наборов cobas® DNA Sample Preparation Kit (Roche Diagnostics, США) и PureCode DNA/RNA Double Magnetic FFPE (Parseq Lab, Россия). Концентрация измерялась на флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Пробоподготовка исследуемых образцов для анализа осуществлялась при помощи наборов: Соло-тест Атлас 48-а (Atlas, Россия) и OncoScope™ NSCLC Solution (Parseq Lab, Россия). Перечень анализируемых генов набора Соло-тест Атлас 48-а: *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *EGFR*, *KIT*, *PDGFRA*, *ERBB2 (HER2)*, *PIK3CA*, *DPYD*, *UGT1A1*, *TPMT1*, *STK11*, *TP53*, *PTEN*, *FOXL2*, *CTNNB1*. Перечень анализируемых генов набора реагентов OncoScope™ NSCLC Solution (Parseq Lab, Россия): ДНК панель – *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *EGFR*, *ALK*, *TP53*, *PIK3CA*, *ERBB2*, *MET*, *ROS1*. РНК панель: *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *ALK*, *MET*, *ROS1*, *RET*, *ERBB2*. Следующим этапом была создана библиотека и выполнена постановка согласно инструкциям фирм-производителей на приборе MiSeqDX (Illumina, США).

Результаты

Результаты генетических исследований были внесены в регистр, с помощью которого был проведен анализ полученных результатов. Всего в исследовании было протестировано 128 образцов пациентов, из которых 66 мужчин и 62 женщины. Средний возраст пациентов составил 56± лет (от 22 до 86 лет). В исследуемую группу вошли пациенты с диагнозом НМРЛ с разными гистологическими типами по ICD-O классификации: 8310/3 гиалинизирующая светлоклеточная карцинома – 1 человек; 8560/3 железисто-плоскоклеточный рак – 3 человека; 8070/3 плоскоклеточный рак – 8 человек; 8140/3 аденокарцинома – 116 человек (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов, в зависимости от гистологической принадлежности опухоли

Table 1

Distribution of patients by tumor histological type

Гистология	Количество пациентов (n, %)
Аденокарцинома	116 (91%)
Плоскоклеточный	8 (6%)
Железисто-плоскоклеточный	3 (2%)
Гиалинизирующая светлоклеточная карцинома	1 (1%)

Таблица 2

Распределение пациентов, в зависимости от стадии заболевания

Table 2

Distribution of patients by disease stage

Стадия	Количество пациентов (n, %)
I	(23%)
II	14 (11%)
III	27 (23%)
IV	45 (35%)
Не выставлена	13 (10%)

В рассматриваемой выборке большинство пациентов имели IV стадию рака (45 человек 35%), 30 человек имели стадию III стадию (23%) (табл. 2).

У пациентов с НМРЛ были выявлены мутации в следующих генах: *KRAS* – 36 случаев (28%), *EGFR* – 24 случая (19%), *PIK3CA* – 3 случая (2%), *ALK* – 3 случая (2%), *BRAF* – 2 случая (1%), *RET* – 2 случая (2%), *MET* – 1 случай (1%), *ERBB2* – 1 случай (1%) (рис. 1).

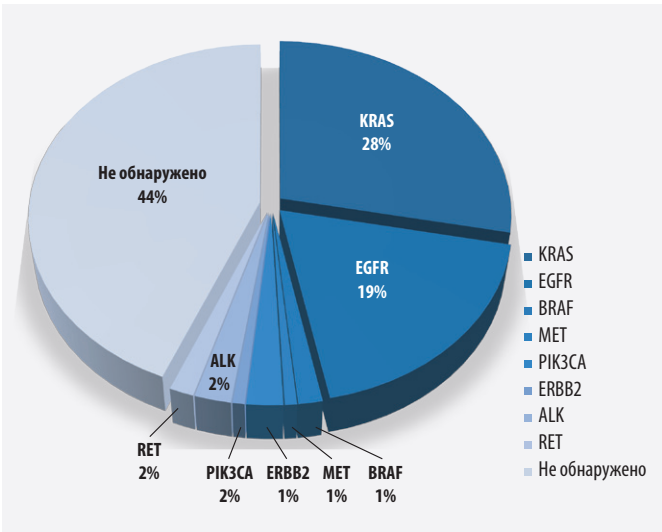


Рисунок 1. Частота встречаемости выявленных мутаций в исследуемой когорте пациентов
Figure 1. Frequency of detected mutations in the studied patient cohort

Наиболее часто мутации были выявлены в генах *KRAS* (23 мужчины и 13 женщин) и *EGFR* (15 мужчин и 9 женщин) (рис. 2). Соматические мутации в гене *KRAS* чаще встречались у курящих мужчин (17 человек) (рис. 3). Среди различных вариантов, наиболее распространенной оказалась активирующая мутация *G12C* (16 человек).

Другим важным предиктивным маркером является мутация в гене *EGFR*, которая была выявлена у 24 пациентов в данной когорте, чаще у некурящих женщин (8 человек) (рис. 3). В рамках нашего исследования преобладали мутации *L858R* (8 человек) и *del19ex* (7 человек). Следующей по частоте встречаемости оказалась мутация вставки в 20 экзоне – *Ins20Ex* (5 человек). Кроме того, у одного пациента была обнаружена мутация резистентности *T790M* в сочетании с *del19ex* (рис. 4).

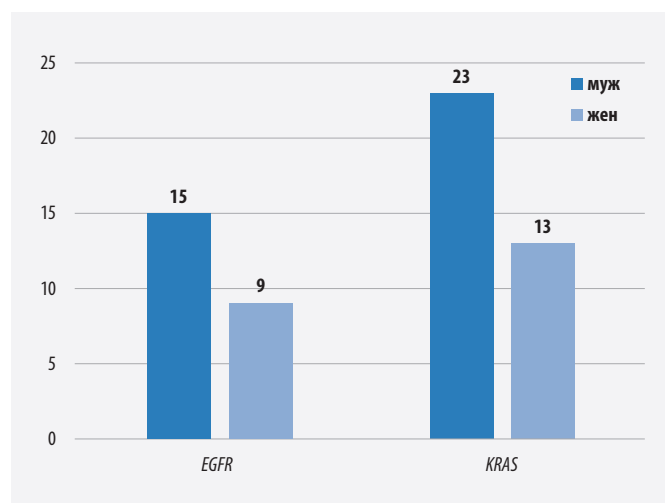


Рисунок 2. Распределение генетических альтераций, в зависимости от пола

Figure 2. Distribution of genetic alterations by gender

Мутации в генах *ALK*, *PIK3CA*, *BRAF*, *RET*, *MET*, *ERBB2* были выявлены значительно реже (рис. 1). В данной работе также был проанализирован ко-мутационный статус онкологических больных. Из 128 пациентов было выявлено 49 ко-мутаций различного типа. Все их можно разделить на 4 группы (рис.5):

Группа 1: Комбинация мутаций в генах *EGFR*+*TP53* была выявлена у 12 человек, что составляет 50% от общего числа пациентов с мутацией *EGFR* в данной выборке.

Группа 2: Мутации *KRAS*+*STK11* (3 человека).

Группа 3: Мутации *KRAS*+*TP53* (14 человек).

Группа 4: Мутации *KRAS*+*TP53*+ *STK11* (2 человека).

Клинический пример №1

Пациент, мужчина, 1975 года рождения, с анамнезом курения 26 лет. Первичный диагноз был установлен в 2022 г. во время госпитализации по поводу

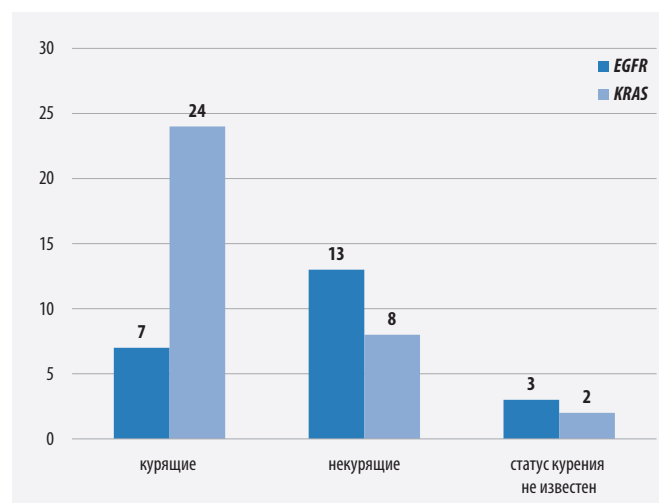


Рисунок 3. Распределение генетических альтераций, в зависимости от статуса курения

Figure 3. Distribution of genetic alterations by smoking status

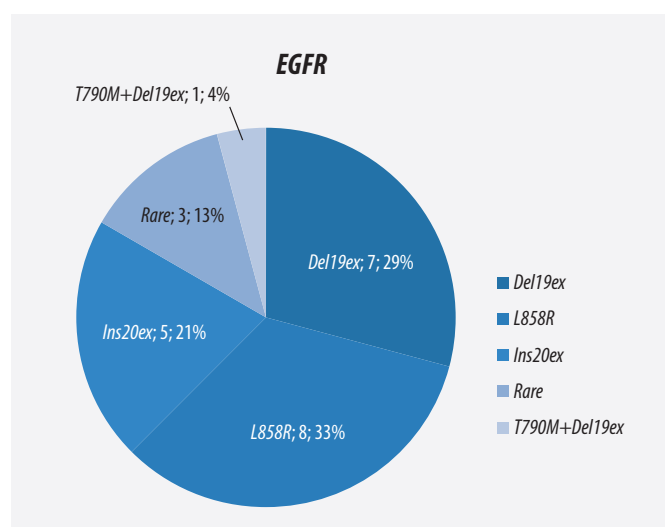


Рисунок 4. Распределение мутаций в гене EGFR, в зависимости от вида

Figure 4. Distribution of EGFR mutation types

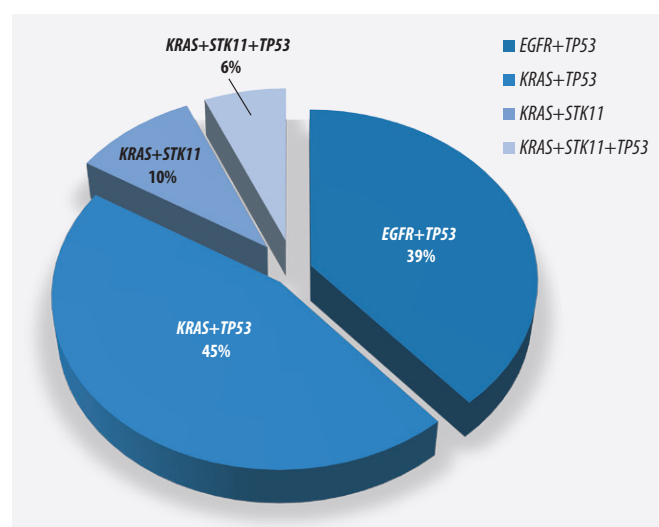


Рисунок 5. Частота встречаемости ко-мутаций в генах EGFR и KRAS

Figure 5. Frequency of co-mutations in EGFR and KRAS genes

внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии. В ходе обследования было обнаружено объёмное образование в верхней доле левого легкого. Пациенту была выполнена видеоассистированная торакоскопия слева, верхняя лобэктомия и лимфодиссекция. Проведённое гистологическое исследование позволило установить диагноз – аденокарцинома. Молекулярно-генетическое исследование (МГИ), проведенное методом ПЦР, не выявило мутаций в генах *EGFR* и *BRAF*.

После проведения 4-х курсов адъювантной химиотерапии (ПХТ) 1-й линии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 6, при контрольном обследовании было выявлено прогрессирование заболевания. Пациенту было проведено 6 курсов ПХТ 2-й линии по схеме: пеметрексед 500 мг/м² + карбоплатин AUC 6, однако при контрольном обследовании вновь было зафиксировано прогрессирование заболевания. Затем была назначена ПХТ 3-й линии по схеме: доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м², но после 2 курсов компьютерная томография показала отрицательную динамику в виде появления новых очаговых образований в легких.

В связи с этим было выполнено МГИ методом NGS, которое выявило генетическую альтерацию в гене *KRAS* G12C и ко-мутацию в гене *STK11*. Назначена таргетная терапия соторасибом в дозе 960 мг 1 раз в сутки ежедневно длительно.

Клинический пример №2

Пациентка, женщина, 1968 года рождения. При обследовании по месту жительства в 2022 г. было обнаружено объёмное образование в нижней доле правого легкого. В стационаре был диагностирован железисто-плоскоклеточный рак. Первым этапом лечения стало хирургическое вмешательство: нижняя билобэктомия с лимфодиссекцией. После этого пациентка получила 4 курса ПХТ по схеме: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5 внутривенно.

Молекулярно-генетическое исследование выявило одну из самых распространенных мутаций в гене *EGFR* – *L858R*. Через год у пациентки было выявлено прогрессирование заболевания – множественные метастазы железисто-плоскоклеточного рака в печень. По этому поводу была выполнена лапаротомия и резекция 2–3-го сегментов печени.

Назначены 2 курса таргетной терапии 1-й линии – гефитиниб. На фоне таргетной терапии через 3 мес. был обнаружен метастаз в головной мозг. Выполнен курс стереотаксической радиотерапии (SBRT) (СОД-24 Гр по состоянию на 18.04.2024 г.). Проведена смена ТТ, назначена 2-я линия – осимертиниб (с марта 2024 по ноябрь 2024 г., с перерывом с ноября 2024 по январь 2025 г.).

Было выполнено секвенирование методом NGS, по результатам которого была подтверждена мутация в гене *EGFR* – *L858R*, а также выявлена мутация в гене *TP53*.

Обсуждение

В нашей работе был сделан акцент на систематизацию полученных данных с помощью регистра, благодаря чему мы смогли оценить не только обобщенные данные, но и определить персонифицированный подход к лечению заболевания конкретного пациента.

В проведенном нами исследовании было продемонстрировано, что молекулярное профилирование с использованием секвенирования нового поколения (NGS) является необходимым этапом для персонализации лечения пациента. NGS – это не просто современный молекулярный тест, а инструмент, меняющий парадигму лечения рака легкого. Применение данного метода позволяет одновременно выявить широкий спектр молекулярных альтераций, имеющих важное клиническое значение, что значительно повышает точность подбора терапии.

Одним из последних важных открытий в лечении НМРЛ стало выявление мутации G12C в гене *KRAS*. Данная генетическая перестройка является ключевой мишенью для новых ингибиторов *KRAS*, таких как соторасиб и адаграсиб [5].

Центральное место занимают вариативные мутации в гене *EGFR*, поскольку они играют ключевую роль в выборе стратегии лечения, особенно в контексте таргетной терапии. Пациенты, имеющие делецию в 19 экзоне (del19ex) и мутацию *L858R* в 21 экзоне, как правило, демонстрируют положительный ответ на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) первой линии, такими как гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб [6]. При выявлении мутации *T790M* на фоне приема первичной терапии и последующем появлении резистентности показано назначение осимертиниба – ИТК третьего поколения, который подавляет данную мутацию и значительно улучшает прогноз [7]. В случае вставочных мутаций в 20 экзоне (Ins20Ex), которые обуславливают устойчивость к ИТК [8], может быть применен новый таргетный препарат – мобоцертиниб [9] и новое биспецифическое моноклональное антитело к *EGFR* и *MET* – амивантамаб [10].

Результаты NGS подтверждают, что НМРЛ представляет собой генетически гетерогенное заболевание с широким спектром молекулярных изменений. Помимо драйверных мутаций, таких как *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* у пациентов могут обнаруживаться ко-мутации, которые играют важную роль в геномном анализе рака лёгких и могут существенно влиять на прогноз и выбор терапии. Включение анализа ко-мутационного статуса в клиническую практику позволяет более точно спрогнозировать ответ на лечение и разработать персонализированные стратегии терапии, а также помогает избежать назначения неэффективных препаратов, тем самым минимизируя побочные эффекты и финансовые затраты.

В ходе проведенного анализа было выделено четыре группы. Комбинация мутаций *EGFR+TP53* встречается у значительной части пациентов (группа 1), что связывают с меньшей эффективностью ИТК и более агрессивным течением заболевания. Таким пациентам необходим более тщательный мониторинг [11, 12]. Сочетание *KRAS+STK11* (группа 2) связано с химиорезистентностью и формированием иммунологически «холодных» опухолей, независимо от PD-L1 статуса, и является предиктором худшего ответа на иммунотерапию (ИТ) ингибиторами контрольных точек иммунитета (checkpoint-inhibitor) [13, 14]. Напротив, наличие сочетания *KRAS+TP53* в группе 3 ассоциировано с лучшим ответом на ИТ [15].

Комбинация мутаций *KRAS*, *TP53* и *STK11* (группа 4) может указывать на более агрессивную биологию опухоли и сложности в ее лечении [16]. Исследования, направленные на понимание взаимодействия этих генов, продолжаются, что в будущем может привести к разработке новых методов терапии.

Таким образом, внедрение анализа ко-мутационного статуса в клиническую практику расширяет понимание молекулярных механизмов опухолевого роста и способствует более обоснованному выбору стратегии терапии, что в перспективе может повысить ее эффективность.

Заключение

Применение NGS в рамках молекулярного профилирования позволяет оптимизировать индивидуальные схемы лечения для каждого пациента и сформировать базу данных. Таким образом, это способствует более глубинному пониманию природы ЗНО. С помощью созданного регистра молекулярно-генетических исследований идет накопление комплексной информации об онкологическом заболевании в целом.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

В.А. Порханов, И.С. Поляков

Сбор, анализ и интерпретация данных: О.Д. Большунова, Э.А. Варганынц

Подготовка и редактирование текста: О.Д. Большунова, И.В. Гилевич, О.Н. Понкина

Проведение статистического анализа: Д.В. Перунов, О.Н. Понкина

Утверждение готовой версии: И.С. Поляков, В.А. Порханов

Author contributions

Concept and design: Porhanov, Polyakov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Bolshunova, Vartanyants

Manuscript drafting and revising: Bolshunova, Gilevich, Ponkina

Statistical analysis: Perunov, Ponkina

Final approval of the version to be published: Polyakov, Porhanov

Литература/References

1. Мурашко Р.А., Шматкова А.М. Динамика онкологической заболеваемости населения Краснодарского края. *Вопросы онкологии*. 2021;67(5):630–634. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-5-630-634>
2. Murashko R., Shmatkova A. Dynamics of oncological morbidity of the population of the Krasnodar Territory. *Voprosy Onkologii*. 2021;67(5):630–634. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-5-630-634>
3. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet*. 2021;398(10299):535–554. PMID: 34273294 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00312-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00312-3)
4. Каприн А.Д., Чиссов В.И., Старинский В.В., и др. Информационно-аналитическая система учета онкологических больных РФ. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(5):40–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20154540-43>
5. Kaprin AD, Chissov VI, Starinsky VV, et al. The information analytical system for registration of cancer patients in the Russian Federation. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2015;4(5):40–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20154540-43>
6. Gebremariam TH, Haisch DA, Fernandes H, et al. Clinical Characteristics and Molecular Profiles of Lung Cancer in Ethiopia. *JTO Clin Res Rep*. 2021;2(7):100196. PMID: 34590041. PMCID: PMC8474241. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100196>
7. Mausey N, Halford Z. Targeted Therapies for Previously “Undruggable” KRAS-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Sotorasib and Adagrasib. *Ann Pharmacother*. 2024;58(6):622–635. PMID: 37700573. <https://doi.org/10.1177/10600280231197459>
8. Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Mol Cancer*. 2018;17(1):38. PMID: 29455650. PMCID: PMC5817870. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0777-1>
9. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113–125. PMID: 29151359. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713137>
10. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e23–e31. PMID: 21764376. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70129-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70129-2)
11. Liu S, Lowder KE. Mobocertinib in non-small cell lung cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2022;58(11):523–530. PMID: 36422513. <https://doi.org/10.1358/dot.2022.58.11.3408816>
12. Brazel D, Nagasaka M. The development of amivantamab for the treatment of non-small cell lung cancer. *Respir Res*. 2023;24(1):256. PMID: 37880647. PMCID: PMC10601226. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02558-4>
13. Wang R, Pan S, Song X. Research Advances of EGFR-TP53 Co-mutation in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *ZhongguoFei Ai Za Zhi*. 2022;25(3):174–182. PMID: 35340160. PMCID: PMC8976205. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2022.101.06>
14. Canale M, Petracci E, Delmonte A, et al. Concomitant TP53 Mutation Confers Worse Prognosis in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with TKIs. *J Clin Med*. 2020;9(4):1047. PMID: 32272775. PMCID: PMC7230306. <https://doi.org/10.3390/jcm9041047>
15. Proulx-Rocray F, Routy B, Nassabein R, et al. The prognostic impact of KRAS, TP53, STK11 and KEAP1 mutations and their influence on the NLR in NSCLC patients treated with immunotherapy. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;37:100767. PMID: 37832364. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100767>
16. Aredo JV, Padda SK, Kunder CA, et al. Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small

cell lung cancer outcomes. *Lung Cancer*. 2019;133:144-150. PMID: 31200821. PMCID: PMC9348589. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.015>

15. Budezies J, Romanovsky E, Kirchner M, et al. KRAS and TP53 co-mutation predicts benefit of immune checkpoint blockade in lung adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2024;131(3):524-533. PMID: 38866964. PMCID: PMC11300455. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02746-z>

16. Bange E, Marmarelis ME, Hwang WT, et al. Impact of KRAS and TP53 Co-Mutations on Outcomes After First-Line Systemic Therapy Among Patients With STK11-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.18.00326. PMID: 31428721. PMCID: PMC6699781. <https://doi.org/10.1200/po.18.00326>

Сведения об авторах

Порханов Владимир Алексеевич, д. м. н., профессор, академик РАН, главный врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Поляков Игорь Станиславович, к. м. н., заведующий отделением онкологии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4572-4750>

Гилевич Ирина Валериевна, к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Большунова Ольга Дмитриевна, научный сотрудник лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, врач-лабораторный генетик, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-6731-5910>

Понкина Ольга Николаевна, к. м. н., заведующая патологоанатомическим отделением, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7866-2288>

Перунов Дмитрий Владимирович, врач-онколог, отделение гематологии и противоопухолевой лекарственной терапии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2796-6270>

Вартаньянц Эльвира Александровна, врач-биолог, патологоанатомическое отделение, НИИ – ККБ № 1 им. проф.

С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-8326-3352>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке проекта в рамках реализации мероприятий программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030»

Author credentials

Vladimir A. Porhanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1. Head of the Oncology Department with Thoracic Surgery a Course, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1. Associate Professor of the Oncology Department with a Thoracic Surgery Course, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4572-4750>

Irina V. Gilevich, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Assistant at the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Olga D. Bolshunova, Research Associate, Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Laboratory Geneticist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-6731-5910>

Olga N. Ponkina, Cand. of Sci. (Med.), Head of Pathology Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7866-2288>

Dmitry V. Perunov, Medical Oncologist, Department of Hematology and Antitumor Drug Therapy, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2796-6270>

Elvira A. Vartanyants, Medical Biologist, Department of Pathology, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-8326-3352>

Conflict of interest: none declared.

Funding:

The study received financial support from the “Priority 2030” strategic academic leadership program.