

судистой вегетативной дисфункцией. Учитывая тесную взаимосвязь ССВД, микрососудистой дисфункции и ИБС [5], в то же время невозможность модуляции ритма сердца при наличии СССУ и установленного пейсмекера, можно предположить, что вегетативная дисфункция у постковидных пациентов с СССУ и имплантированным ЭКС вызывает миокардиальную ишемию и, как следствие, увеличение вероятности наступления инфаркта миокарда. Доступных данных в литературных источниках о долгосрочном влиянии COVID-19 на неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов СССУ в настоящее время нет.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 22-18-20123).

Литература

1. Анализ отдалённых сердечно-сосудистых событий у пациентов с дисфункцией синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором / Е.А. Бадыхова [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2019;(2):53-57. doi:10.15829/1560-4071-2019-2-53-57.
2. Cardiovascular events follow-up analysis in patients with sinus node dysfunction and implanted pacemaker / E.A. Badykova [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2019;(2):53-57. doi: 10.15829/1560-4071-2019-2-53-57.
3. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020 / А.Ш. Ревизишвили [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2021;(4):203-245. doi:10.15829/1560-4071-2021-4448.
4. Bradyarrhythmia and conduction disorders. Clinical recommendations 2020 / A.S. Revishvili [et al.] // Russian Cardiac Journal. 2021;(4):203-245. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4448.
5. Bradyarrhythmias in patients with COVID-19: marker of poor prognosis? / JS Chinitz [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. 2020;43:1199-1204. doi:10.1111/pace.14042.
6. Cardiac complications in patients with COVID-19: A systematic review / E Brogi [et al.] // J Anesth Analg Crit Care. 2022;2:18. doi:10.1186/s44158-022-00046-7.
7. Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden / A. Fedorowski [et al.] // Nat Rev Cardiol. 2024 Jun;21(6):379-395. doi: 10.1038/s41569-023-00962-3.
8. Characteristics of bradyarrhythmia in patients with COVID-19: Systematic scoping review / T Nagamine [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. 2022;45(4):556-566. doi: 10.1111/pace.14466.
9. Characterization of Cardiac Autonomic Function in COVID-19 Using Heart Rate Variability: A Hospital Based Preliminary Observational Study / D Kaliyaperumal [et al.] // J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2021;32:247-253. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0378.
10. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies / R Gopinathannair [et al.] // J Interv Card Electrophysiol. 2020; 59: 329-336. doi: 10.1007/s10840-020-00789-9.
11. Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Functions in Post-COVID / LD Asarcikli, [et al.] // Period J Interv Card Electrophysiol. 2022;63:715-721. doi: 10.1007/s10840-022-01138-8.
12. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y Xie [et al.] // Nat Med. 2022;28(3):583-590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3.
13. Novel coronavirus 19 (COVID-19) associated sinus node dysfunction: a case series / G Peigh [et al.] // Eur Heart J Case Rep. 2020 May 8;4(F1):1-6. doi: 10.1093/ehjcr/yttaa132.
14. Reversible sinus node dysfunction in novel COVID-19 infection: two years of follow-up / Ch. Sundaram [et al.] // IHJ Cardiovascular Case Reports (CVCr). 2023;7(3-4):89-91. doi:10.1016/j.ihjccr.2023.11.001.
15. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19 / JA Fried [et al.] // Circulation. 2020;141(23):1930-1936. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.

Ю.Н. Михайлов, Э.В. Филиппов, Г.В. Филиппова,
Ф.Г. Иванова, Т.И. Николаева, П.В. Никифоров,
Л.Н. Афанасьева

МУТАЦИИ ГЕНА *EGFR* (DEL19/L858R) ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО У ПАЦИЕНТОВ ЯКУТСКОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер»: **МИХАЙЛОВ Юрий Николаевич** – химик-эксперт, ORCID ID: 0009-0009-7646-6433, mikhaiylovyn@mail.ru, **ФИЛИППОВ Эдуард Васильевич** – к.б.н., зав. лаб., ORCID ID: 0000-0003-0269-8943, Edy73@mail.ru, **ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна** – руковод. отд., ORCID ID: 0000-0001-7661-1279, feodossiaiv@inbox.ru, **ФИЛИППОВА Галина Валерьевна** – к.б.н., биолог ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», с.н.с. Ин-та биологич. проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН, ORCID ID: 0000-0002-2024-6062, pureeva@mail.ru; **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., гл. врач ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID ID: 0000-0002-1099-573X, nti_nika@mail.ru; **НИКИФОРОВ Петр Владимирович** – директор ЯРМИАЦ, доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID ID: 0000-0002-2758-155X, nicciforof@mail.ru; **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – д.м.н., доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID ID: 0000-0003-2592-5125, lenanik2007@mail.ru.

Исследована частота встречаемости мутаций Del 19 и L858R гена *EGFR* у пациентов Якутского республиканского онкологического диспансера с аденокарциномой легкого. У женщин мутации встречались в 3,8 раза чаще, чем у мужчин. У пациентов с I и II стадиями заболевания мутации выявлялись в 2,8 раза чаще, чем у пациентов с III и IV стадиями. У пациентов саха (якуты) частота мутаций в 3,4 раза выше, чем в этнической группе русские. У мужчин саха (якуты) частота мутаций гена *EGFR* в 9,6 раза выше, чем у мужчин в этнической группе русские. Показано, что при положительном статусе мутаций *EGFR* общая 36-месячная выживаемость пациентов увеличивается в 2,5 раза. Из них у пациентов с I и II стадиями заболевания выживаемость выше в 1,4, у пациентов до 65 лет в 2,9, у женщин - в 2,4 раза.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, мутации гена *EGFR*, выживаемость.

The frequency of Del 19 and L858R mutations of the *EGFR* gene was studied among patients of the Yakut Republican Oncology Dispensary with lung adenocarcinoma (n=177). Mutations were found 3.8 times more commonly in female population than in male. Mutations were detected 2.8 times more regularly among patients with stages I and II of the disease in compare with stages III and IV. The mutation frequency was 3.4 times over in the Sakha (Yakut) ethnic group patients as opposed to Russian ethnic group. In addition the mutation frequency was 9.6 times over in the Sakha (Yakut) ethnic group male patients as opposed to Russian ethnic

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.17

УДК 577.25:616.006.66

group. It was shown that the overall 36-month survival of patients with a positive status of *EGFR* mutations increases by 2.5 times (from 29.3% to 74.1%). Moreover in patients with stages I and II of the disease, survival rate increases by 1.4 times, in patients over 65 years old in 2.9 times, in female patients in 2.4 times.

Keywords: non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, *EGFR* gene mutations, survival.

Введение. Рак легких является одним из наиболее часто встречающихся видов злокачественных новообразований (ЗНО) в мире [10]. В структуре смертности населения от ЗНО в России он составляет 16,8%, в Республике Саха (Якутия) достигает 18,5% [4]. Для рака легкого характерны поздняя выявляемость, быстрое и агрессивное течение и высокая смертность [16, 18]. Региональной особенностью нозологии является то, что среди женского населения Якутии показатели первичной заболеваемости ЗНО трахеи, бронхов, легкого (С33, 34) выше среднероссийских в 1,9 раза [1].

Наиболее распространенной формой (80-85%) является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) [16]. Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям было установлено, что в 60-70% случаев (30-45% из которых – аденокарциномы) в опухолевых клетках выявляется гиперэкспрессия гена *EGFR*, обусловленная наличием активирующих мутаций [13, 15]. Это открытие явилось ключевым моментом в разработке эффективной стратегии лечения НМРЛ и привело к появлению нового молекулярного показателя чувствительности опухоли легкого к низкомолекулярным ингибиторам тирозинкиназы *EGFR* (ИТК).

В настоящее время исследование мутаций гена *EGFR* в опухолях является стандартным в диагностике пациентов с НМРЛ и включено в Клинические рекомендации для определения показаний к таргетной терапии. Пациентам с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутациями гена *EGFR* в 19-м или 21-м экзоне в качестве терапии 1-й линии рекомендуются ингибиторы тирозинкиназы *EGFR*: gefitinib, erlotinib, afatinib, или osimertinib [5].

Поскольку ИТК вошли в практику лечения НМРЛ в России, представляется важной информация о частоте встречаемости мутаций *EGFR*. Известно, что частота мутаций *EGFR* у пациентов с аденокарциномой легкого может зависеть от расовой принадлежности, статуса курения и пола пациента [9, 11, 14].

Так, мутации *EGFR* обнаруживают в 35-62 % случаев НМРЛ у жителей Восточной Азии и лишь в 10% НМРЛ

у европейцев и в Северной Америке [12]. В России мутации гена *EGFR* встречаются у 13-29% больных аденокарциномой НМРЛ [2, 7]. Данные о частоте встречаемости мутаций онкогена *EGFR* у больных НМРЛ в Республике Саха (Якутия), где преобладающая часть населения – коренные жители – саха (якуты), имеющие тюрко-монгольское (азиатское) происхождение с высокой генетической гомогенностью [17, 19], отсутствуют. Вместе с тем, эти данные имеют значение при определении показаний к таргетной терапии, прогнозе лечения и планировании, а также в получении новых сведений в онкологических исследованиях частоты встречаемости драйверных мутаций в России.

Целью данной работы является исследование частоты встречаемости мутаций Del 19 и L858R гена *EGFR* и оценка прогностической значимости ее диагностики у пациентов Якутского республиканского онкологического диспансера с аденокарциномой легкого.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациенты, опухолевый материал которых был тестирован на наличие мутаций в гене *EGFR* (Del 19 и L858R) и получившие лечение на базе Якутского республиканского онкологического диспансера (ЯРОД) с 2018 по 2020 г. Данные за больший период времени отсутствовали в связи с началом использования в диспансере данных исследований с соответствующей терапией с 2018 г. В исследование вошли 177 пациентов с верифицированным диагнозом немелкоклеточный рак легкого, с гистологическим типом опухоли аденокарцинома.

Клиническая часть исследования была проведена на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии, а исследования на наличие мутаций – в молекулярно-биологической лаборатории диспансера. Пациенты с положительным статусом мутаций гена *EGFR* получали лечебную таргетную терапию с применением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) первого и третьего поколений (эрлотиниб, gefitinib, осимертиниб). Пациенты, у которых мутации *EGFR* не были выявлены, получали иные виды терапии,

назначаемые индивидуально по схемам лечения, согласно Клиническим рекомендациям [5].

ДНК выделяли из опухолевых клеток срезов парафиновых блоков, содержащих фиксированный в формалине послеоперационный или биопсийный материал. Выделение ДНК проводилось после депарафинизации, с использованием наборов реагентов QIAmp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколом, по принципу протеиназной обработки с регидратацией и сорбцией на мембране с последующей элюцией. Для определения мутаций в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR* (Del 19 и L858R) проводили амплификацию ДНК с детекцией в режиме «Real-Time», на приборах BioRad CFX 96 («BioRad», США).

Сведения о статусе курения у большинства пациентов отсутствовали, в связи с чем в работе не учитывались.

В исследование вошли 177 пациентов в возрасте от 42 до 83 лет. Средний возраст пациентов составил 62,8±9,1 года (рис. 1).

Учитывая влияние возраста на развитие клинических изменений, пациенты были разделены на две возрастные группы: до 65 лет и 65 лет и старше. Возрастная категория «65 лет и старше» выделяется в клинических исследованиях в связи с прогрессивным нарастанием в организме биологических изменений [3, 6, 8]. Дробление на более мелкие возрастные группы не обрзовывало репрезентативной выборки. По этой же причине при разделении пациентов по стадиям заболевания

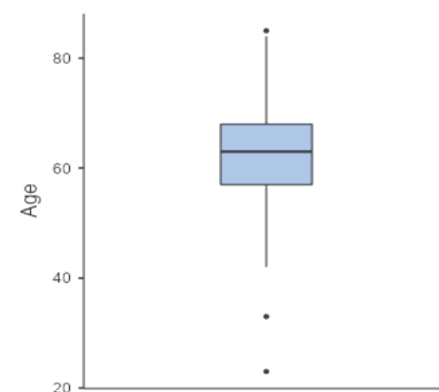


Рис. 1. Средний возраст обследованных пациентов (лет)

выделили 2 объединенные группы: I, II стадии и III, IV стадии.

Большую часть обследованных пациентов (68,9%) составили мужчины, женщины - 31,1% (таблица). Доля пациентов в возрасте до 65 лет составила 57,1%, 65 лет и старше - 42,9%. По стадии заболевания преобладающая часть (71,8%) - пациенты с III, IV стадиями, и 28,2% - с I, II стадиями заболевания. При анализе по этническому признаку выделены 2 основные группы: саха (якуты) – 92 обследованных (52,0%) и русские – 74 пациента (41,8%). Результаты анализов пациентов других национальностей (n=11): армяне (1), грузины (1), киргизы (1), татары (4), украинцы (1), эвенки (2) и эвены (1), совокупная доля которых составила 6,2% от всех обследованных ввиду нерепрезентативности выборки, в анализе по этническому признаку не использовались. Объединение национальностей в группы по расовой классификации не проводилось по той же причине, а также для исключения спорных вопросов этногенеза.

Полученные в ходе исследования данные подвергались статистическому анализу с использованием программы свободной среды разработки RStudio и статистического пакета Jamovi (критерий χ^2 , точный критерий Фишера, выживаемость по методу Каплана-Мейера, медиана выживаемости, общая выживаемость, логранговый критерий).

Результаты и обсуждение. Данные о наличии и видах мутаций были проанализированы в соответствии с полом, возрастом, национальностью и стадией заболевания пациентов (таблица). Суммарная частота мутаций в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR* при НМРЛ (аденокарцинома) в общей выборке пациентов составила 15,2% (27/177). Полученное значение соответствует диапазону частот встречаемости данных мутаций в российской популяции (13-29%) [4, 7]. При этом исследованные мутации распределились равномерно: у 13 пациентов (7,3%) были выявлены делеции в 19-м экзоне, у 14 обследованных (7,9%) – замена L858R в 21-м экзоне. У женщин мутации встречались статистически значимо чаще в 3,8 раза (30,9%, 17/55), чем у мужчин (8,2%, 10/122) ($p < 0,001$).

Оценка распределения частоты мутаций по возрастным группам пациентов не показала значимых различий: в группе до 65 лет мутации выявлены у 14,8% пациентов (15/101), в группе 65 лет и старше – у 15,8% пациентов

Распределение выявленных мутаций в группах по полу, возрасту, стадиям заболевания, этносу пациентов

Группа	Обследовано, абс. (%)	Выявлено мутаций <i>EGFR</i> , абс. (%)		
		Делеции (del 19)	Точечная замена (L858R)	Всего
Всего пациентов	177 (100,0)	13 (7,3)	14 (7,9)	27 (15,2)
Пол				
мужчины	122 (68,9)	3 (2,5)	7 (5,7)	10 (8,2)
женщины	55 (31,1)	10 (18,2)	7 (12,7)	17 (30,9)
Возраст				
до 65 лет	101 (57,1)	9 (8,9)	6 (5,9)	15 (14,8)
65 лет и старше	76 (42,9)	4 (5,3)	8 (10,5)	12 (15,8)
Стадия заболевания				
I и II	50 (28,2)	8 (16,0)	6 (12,0)	14 (28,0)
III и IV	127 (71,8)	5 (3,9)	8 (6,3)	13 (10,2)
Национальность				
русские	74 (41,8)	4 (5,4)	1 (1,4)	5 (6,8)
саха (якуты)	92 (52,0)	9 (10,9)	11 (11,9)	21 (22,8)
другие	11 (6,2)	0	1 (9,1)	1 (9,1)
Мужчины				
русские	59 (48,4)	1 (1,7)	0	1 (1,7)
саха (якуты)	55 (45,1)	2 (3,6)	7 (12,7)	9 (16,3)
Женщины				
русские	15 (27,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	4 (26,7)
саха (якуты)	37 (67,3)	7 (18,9)	5 (13,5)	12 (32,4)

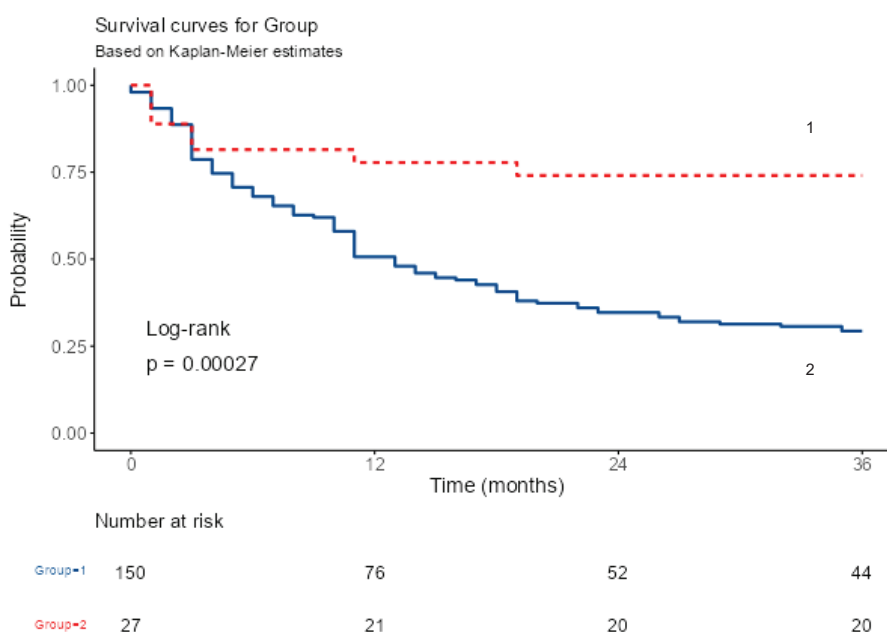


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов (кривая Каплана-Мейера) в зависимости от статуса мутаций *EGFR*: 1 – есть, 2 – нет

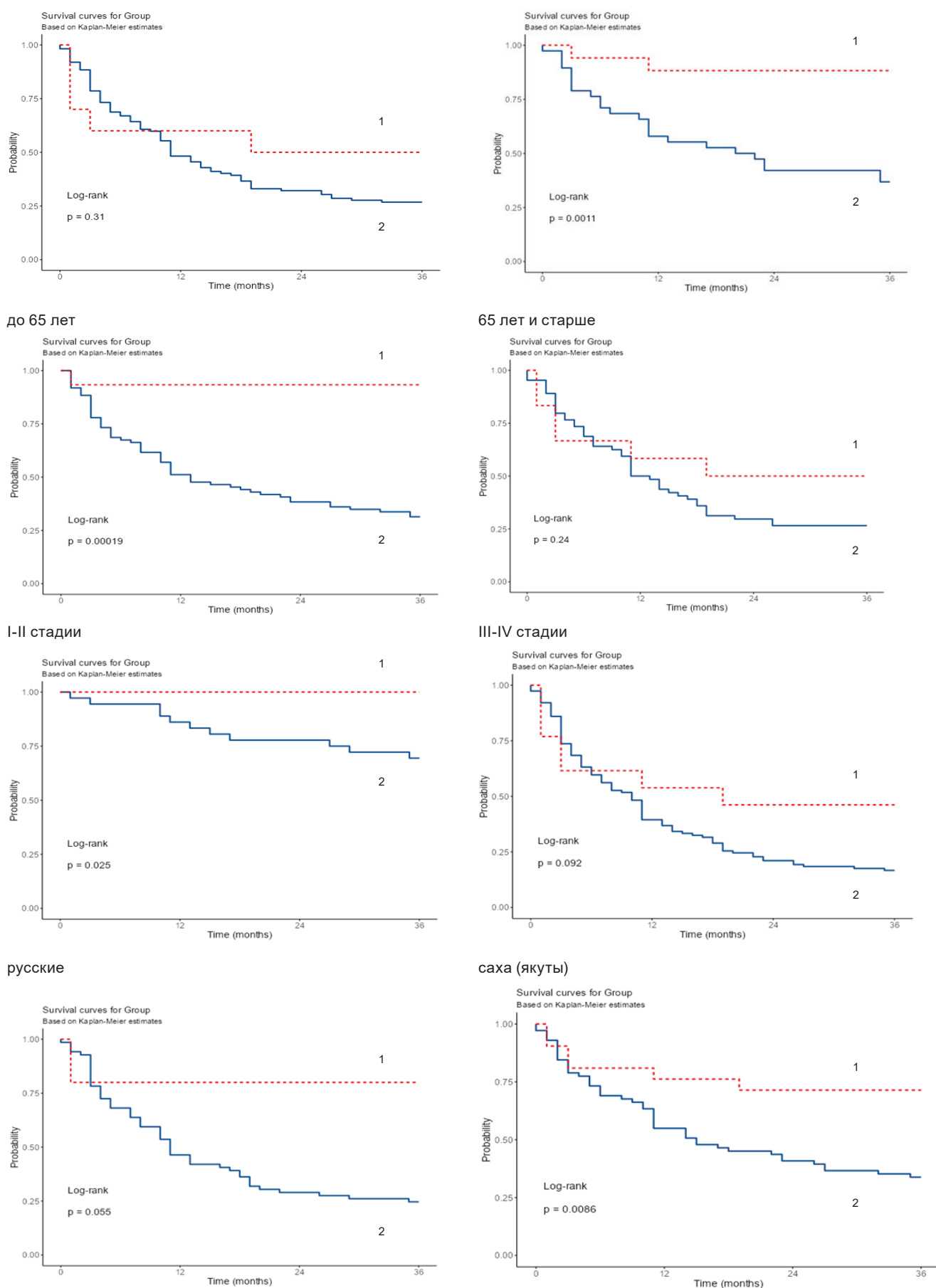


Рис. 3. Подгрупповой анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от статуса мутаций *EGFR*: 1 – есть, 2 – нет

(12/76) ($p = 0,864$). Различия в частоте мутаций Del 19 и L858R не показали статистической значимости.

У пациентов с I и II стадиями заболевания мутации выявлялись в 2,8 раза чаще (28,0%, 14/50), чем у пациентов с III и IV стадиями (10,2%, 13/127) ($p = 0,003$). Различия в частоте мутаций Del 19 и L858R не показали статистической значимости.

У пациентов группы саха (якуты) встречаемость мутаций составила 22,8% (21/92), что статистически значимо выше в 3,4 раза, чем в группе русские (6,8%, 5/74) ($p=0,005$). Необходимо отметить, что полученная частота для группы саха (якуты) значительно ниже, чем для жителей стран Восточной Азии (35-62%), и сопоставима со средним значением в российской популяции (13-29%). В группе русских также было получено значение вдвое ниже ожидаемого (6,8%). Здесь можно отметить, что в группе русские чаще встречались делеции (del 19) – 5,4% и реже точечные замены (L858R) – 1,4%, в то время как в группе саха (якуты) они были распределены примерно поровну (10,9/11,9%).

Для мужчин саха (якуты) встречаемость мутаций гена *EGFR* составляла 16,3% (9/55), что в 9,6 раза выше, чем у мужчин группы русские (1,7%, 1/59) ($p=0,006$). У женщин в этнических группах саха (якуты) и русские мутации были выявлены у 32,4% (12/37) и 26,7% (4/15) соответственно, различия не значимы ($p=0,683$). Таким образом, в отличие от мужчин, у женщин статистически значимых отличий частоты исследованных *EGFR*-мутаций в группах саха (якуты) и русские не выявлено.

Общая выживаемость во всей выборке пациентов по истечении 36 месяцев наблюдения составила 36,2% (64/177), с медианой выживаемости – 16 месяцев. У пациентов с НМРЛ при положительном статусе мутаций *EGFR* 36-месячная выживаемость выше в 2,5 раза (рис. 2). Так, у прошедших лечение пациентов с диким типом *EGFR* (wt) общая выживаемость составила 29,3% (44/150), с мутантным типом (mt) гена – 74,1% (20/27) соответственно. Различия в выживаемости между больными *EGFR*-wt и пациентами с mt-*EGFR* НМРЛ статистически значимы ($p=0,0003$). Медиана выживаемости для пациентов без мутаций составила 13 месяцев, у пациентов с *EGFR*-мутантным типом медиана более 36 месяцев событие, соответствующее медианному значению, не наступило.

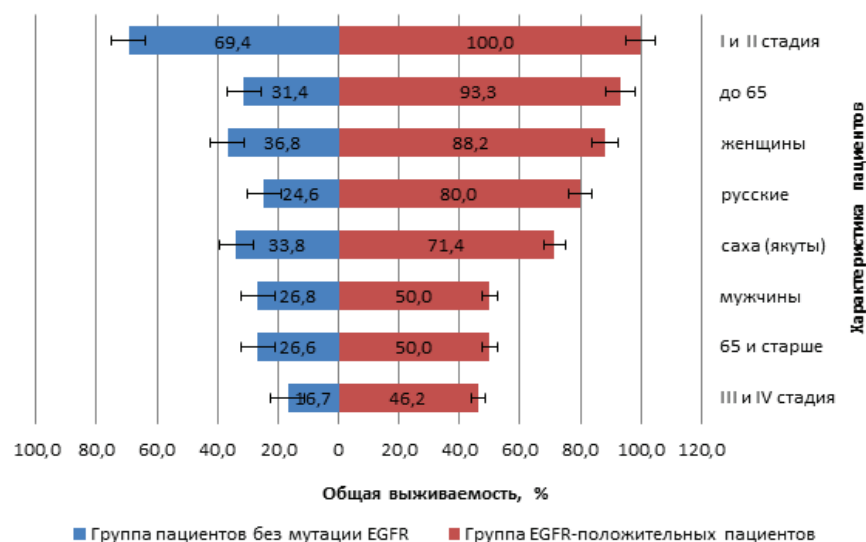


Рис. 4. 3-летняя выживаемость, подгрупповой анализ (время наблюдения 36 месяцев)

Полученные данные подтверждают факт того, что наличие мутации гена *EGFR* является статистически значимым положительным прогностическим фактором увеличения выживаемости.

В группах пациентов по гендерному признаку выживаемость у мужчин и женщин отличалась (рис. 3 и 4). Так, у мужчин с диким типом *EGFR* общая выживаемость составляла 26,8% (30/112), с мутантным типом гена 50,0% (5/10), различия были статистически не значимы ($p=0,31$). Медиана выживаемости при этом составила 11 и 19 месяцев соответственно. У женщин при наличии мутаций общая выживаемость статистически значимо увеличивалась в 2,4 раза. Так, при отрицательном статусе гена *EGFR* выживаемость составляла 36,8% (14/38), при положительном – 88,2% (15/17), ($p=0,001$). Медиана выживаемости при отсутствии мутаций 11 месяцев. У пациенток с мутантным типом гена *EGFR* событие, соответствующее медианному значению трехлетней общей выживаемости, не наступило.

В когорте пациентов, разделенных по возрасту, выживаемость также отличалась. В группе до 65 лет трехлетняя общая выживаемость, при наличии мутаций, статистически значимо выше в 3 раза. Так, в группе пациентов без мутаций она составляла 31,4% (27/86), у пациентов с мутацией – 93,3% (14/15), различия статистически не значимы ($p=0,0002$). Медиана выживаемости при отсутствии мутаций 13 месяцев. У пациентов до 65 лет с мутантным типом гена *EGFR* событие, соответствующее медианному значению, не наступило.

Полученные данные подтверждают факт того, что наличие мутации гена *EGFR* является статистически значимым положительным прогностическим фактором увеличения выживаемости. В группе пациентов 65 лет и старше *EGFR*-wt статус соответствовал выживаемости 26,6% (17/64), *EGFR*-mt – 50,0% (6/12), различия статистически незначимы ($p=0,24$). Медиана выживаемости 12 и 19 месяцев соответственно.

Выживаемость больных также отличалась в зависимости от стадий заболевания. Так, в группе с I и II стадиями при отсутствии мутаций выживаемость составляла 69,4% (25/36), при мутантном типе – все 14 пациентов на момент наблюдения были живы ($p=0,025$). У пациентов с I и II стадиями заболевания при обоих типах гена *EGFR* событие, соответствующее медианному значению трехлетней общей выживаемости, не наступило. В группе пациентов с III и IV стадиями заболевания выживаемость ниже. У пациентов без мутаций выживаемость 16,7% (19/114), с мутацией выше в 2,8 раза – 46,2% (6/13), различия статистически не значимы ($p=0,09$). Медиана выживаемости составила 10 и 19 месяцев соответственно.

Выживаемость пациентов в зависимости от этнической принадлежности не показала значимых отличий, наличие мутации увеличивало выживаемость в обеих национальных группах. Так, в группе русские выживаемость увеличилась в 3,2 раза с 24,6% (17/69) до 80% (4/5) ($p=0,055$) и в 2,1 раза в группе саха (якуты), с 33,8% (24/84) до 71,4% (15/21) ($p=0,009$). Медиана выживаемости при отсутствии мутаций составляла 11 и 15 месяцев соответственно. При мутантном типе гена в обеих национальных группах событие,

соответствующее медианному значению трехлетней общей выживаемости, не наступило.

В результате подгруппового анализа данных по общей выживаемости был выстроен ряд прогностических факторов выживаемости пациентов с аденокарциномой НМРЛ (рис. 4). Во всех изученных группах пациентов факт наличия мутаций *EGFR* приводил к увеличению общей выживаемости. С учетом статистической значимости можно выделить, расположив в порядке убывания значимости, следующие: ранняя стадия заболевания (I и II), возраст пациента до 65 лет, женский пол. У пациентов без мутаций *EGFR* статистически значимо в качестве положительного прогностического фактора выделяется ранняя стадия заболевания (I и II стадии).

Заключение. Суммарная частота мутаций Del 19 и L858R гена *EGFR* в общей выборке обследованных пациентов (15,2%) в целом соответствует диапазону частот встречаемости данных мутаций в российской популяции (13-29%). У женщин мутации встречались статистически значимо чаще в 3,8 раза (30,9%), чем у мужчин (8,2%). У пациентов с I и II стадиями заболевания мутации выявлялись в 2,8 раза чаще (28,0%), чем у пациентов с III и IV стадиями (10,2%). У пациентов в группе саха (якуты) частота встречаемости мутаций в 3,4 раза выше, чем в группе русские (22,8/6,8%). В группе русские чаще встречались делеции (del 19) – 5,4% и реже точечные замены (L858R) – 1,4%, в то время как в группе саха (якуты) они были распределены примерно поровну. У мужчин саха (якуты) встречаемость мутаций гена *EGFR* в 9,6 раза выше, чем у мужчин группы русские (16,3/1,7 %). У женщин в этнических группах саха (якуты) и русские частота мутаций статистически значимо не отличалась. Оценка по возрастным группам пациентов не показала значимых различий в частоте мутаций гена *EGFR*.

При положительном статусе мутаций *EGFR* у пациентов с аденокарциномой НМРЛ 36-месячная выживаемость увеличивается в 2,5 раза с 29,3% до 74,1%. Подгрупповой анализ позволил дополнительно выделить I и II стадии заболевания, возраст до 65 лет и женский пол в качестве положительных прогностических факторов, при ко-

торых выживаемость пациентов выше в 1,4/2,9/2,4 раза соответственно.

Данные о частоте мутаций гена *EGFR* у пациентов с аденокарциномой НМРЛ в Якутском республиканском онкологическом диспансере получены впервые и могут иметь значение для заполнения «белых пятен» карты частот встречаемости драйверных онкомутаций в России и мире. Анализ результатов работы показал, что наличие мутации гена *EGFR* является значимым положительным прогностическим фактором диагностики, а полученные данные имеют значение в определении тактики лечения и планировании медицинской помощи в онкологии.

Литература

- Афанасьева Л. Н. Научное обоснование медико-организационных мероприятий по совершенствованию медицинской помощи при злокачественных новообразованиях в регионе Арктической зоны Российской Федерации: дис. ... д.м.н. М.: ФГБНУ «НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», 2023. 371 с.
- Afanasyeva L.N. Scientific justification of the medical-organizational measures for improvement of medical care in malignant neoplasms in the region of the Arctic zone of the Russian Federation: dis. ... MD. M.: FSBSI «N.A. Semashko Scientific Institute of public health», 2023. 371 p.
- Возраст // Малая медицинская энциклопедия. М.: Медицинская энциклопедия, 1991. С. 96.
- Age // Minor medical encyclopedia. M.: Medical encyclopedia, 1991. P. 96.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). M.: P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute - branch of FSBI «NMRC of Radiology» Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Злокачественные новообразования бронхов и легкого». 2022. Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4 (дата обращения: 20.05.2024).
- Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Malignant neoplasms of bronchi and lung». 2022. Text: electronic // Clinical Recommendations Rubricator: website. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4 (date of application: 20.05.2024).
- Милуков В.Е., Жарикова Т.С. Критерий формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях // Клиническая медицина. 2015; 93 (11): 5-11.
- Milyukov V.E., Zharikova T.S.. Criteria for the formation of age groups of patients in medical studies // Clinical medicine. 2015; 93 (11): 5-11.
- 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.
- 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
- Погодина А.Б., Газимов А.Х. Основы геронтологии и гериатрии. Ростов н/Д: Феникс, 2007.
- Pogodina A.B., Gazimov A.KH. Basic gerontology and geriatrics. Rostov na Donu: Feniks; 2007.
- Elez-Burnjakovic N., Ugrin N., Obradovic J. et al., "Distribution of EGFR SNPs -191C/A and 181946G/A in patients with lung cancer depending on smoking status in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina," Journal of BU ON. Vol. 23. No. 2. P. 384–390, 2018
- Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018. Vol. 68. No. 6. P. 394-424.
- Jurišić V., Obradovic J., et al., "Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer: The Importance of Promoter Polymorphism Investigation", Analytical Cellular Pathology, vol. 2018, Article ID 6192187, 9 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6192187>
- Liang H, Li C, Zhao Y, et al. / Concomitant Mutations in EGFR 19Del/L858R Mutation and Their Association with Response to EGFR-TKIs in NSCLC Patients. Cancer Manag Res. 2020 Sep 18;12:8653-8662. doi: 10.2147/CMAR.S255967. PMID: 32982456; PMCID: PMC7509478.
- Lynch T, Bell DW. Sordella Retal. N Engl J Med. 2004 May 20; 350(21): 2129-3.
- Seow W. J., Matsuo K., Hsiung C. A. et al., "Association between GWAS-identified lung adenocarcinoma susceptibility loci and EGFR mutations in never-smoking Asian women, and comparison with findings from Western populations," Human Molecular Genetics. Vol. 26. No. 2. P. 454–465, 2016.
- Sequist L, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 3327-3334.
- Small Cell Lung Carcinoma: Staging, Imaging, and Treatment Considerations / B.W. Carter [et al.] // RadioGraphics. 2014. Vol. 34. No. 6. P. 1707-1721.
- Stepanov V.A. «Origin of Sakha: Analysis of Y-chromosome Haplotypes». Molecular Biology. 2008. Vol. 42, No 2. P. 226—237, 2008.
- Thatcher N. First- and second-line treatment of advanced metastatic non-small-cell lung cancer: a global view / N. Thatcher // BMC Proceedings. 2008. Vol. 2. No. (Suppl 2):S3. P. S3.
- Tikhonov D.G., Gurkan C., Demirdov K. D., et al. On the origins of the Sakhas' paternal lineages: Reconciliation of population genetic / ancient DNA data, archaeological findings and historical narratives // Siberian Research. 2019. 1(1). P. 91 -111. <http://doi.org/10.33384/26587270.2019.01.004e>.