

Для цитирования: Лактионов К.К., Саранцева К.А., Нелюбина Л.А., Гамаюнов С.В., Колесникова Е.А., Гордиев М.Г. KRAS-мутированный немелкоклеточный рак легкого: новые стратегии терапии. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 72–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-72-81

For citation: Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Nelyubina L.A., Gamayunov S.V., Kolesnikova E.A., Gordiev M.G. KRAS-mutated non-small cell lung cancer: new therapy strategies. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 72–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-72-81

KRAS-МУТИРОВАННЫЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО: НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ

К.К. Лактионов^{1,2}, К.А. Саранцева^{1,2}, Л.А. Нелюбина¹, С.В. Гамаюнов³,
Е.А. Колесникова³, М.Г. Гордиев⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 12

³ГАУЗ НО НИИ КО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Россия, 603163, г. Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1

⁴ГБУЗ «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) ДЗМ» Россия, 115580, г. Москва, Ореховый бульвар, 49, корп. 1

Аннотация

Рак легкого остается одним из наиболее опасных и распространенных видов онкологических заболеваний, требующих постоянного совершенствования методов диагностики и лечения. В попытке добиться большей эффективности для отдельных групп пациентов генетическая неоднородность рака заставляет искать новые терапевтические мишени. **Цель исследования** – обновление текущих знаний об аденокарциноме легкого с мутацией в гене KRAS, рассмотрение новых возможностей персонализированного лечения KRAS-мутированного НМРЛ и формирование образа российского пациента, которому потенциально показана таргетная терапия. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базе данных Pubmed, Cochrane Library, Elibrary, включались публикации, относящиеся к 2008–2023 гг. **Результаты.** В статье рассматриваются молекулярно-генетическое тестирование, в том числе секвенирование следующего поколения NGS, и его роль в определении наличия мутации гена KRAS у пациентов с раком легкого. Также обсуждается эффективность таргетных препаратов: Соторасиб и Адаграсиб, показанная в клинических исследованиях. Механизм их действия направлен на подавление активности мутантного белка KRAS G12C, что позволяет значительно улучшить прогнозы выживаемости пациентов. Нами были получены данные о результатах тестирования 935 пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого из различных медицинских центров России, полученные в результате действующих научных программ. У 160 (17,1 %) пациентов была выявлена мутация гена KRAS, из них у 96 (10,3 %) вариант KRAS G12C. Методом ПЦП мутация KRAS была определена у 44 пациентов, NGS (в том числе на платформе FoundationOne) – в 111 случаях. По большинству клинических характеристик, таких как пол, возраст, статус курения, уровень экспрессии PD-L1, наличие ко-мутаций (TP53, STK11, KEAP1), пациенты из реальной практики в значительной мере соответствуют клиническим характеристикам пациентов, включенных в исследование CodeBreak100. **Заключение.** Результаты исследований подтверждают высокую эффективность Соторасиба и Адаграсиба для пациентов с мутацией KRAS G12C, открывают новые перспективы в лечении рака легкого. Полученные клинические данные российских пациентов демонстрируют соответствие портрету пациента из регистрационных исследований данных препаратов.

Это еще раз подчеркивает необходимость расширения спектра молекулярно-генетического тестирования для своевременного выявления данной группы и назначения им максимально эффективного лечения.

Ключевые слова: НМРЛ, молекулярно-генетическое тестирование, KRAS, KRAS G12C, соторасиб, NGS.

KRAS-MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER: NEW THERAPY STRATEGIES

K.K. Laktionov^{1,2}, K.A. Sarantseva^{1,2}, L.A. Nelyubina¹, S.V. Gamayunov³, E.A. Kolesnikova³, M.G. Gordiev⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

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

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center
11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia

⁴Diagnostic Center (Center for Laboratory Research) of the Moscow Department of Health
49, build. 1, Orekhovy Blvd, Moscow, 115580, Russia

Abstract

Lung cancer remains one of the most dangerous and most common cancers, requiring constant improvement of diagnostic and treatment methods. The genetic heterogeneity of lung cancer forces us to search for new therapeutic targets in an attempt to achieve greater effectiveness for certain groups of patients. **The purpose of the study** was to update current knowledge about lung adenocarcinoma with a mutation in the KRAS gene, to consider new opportunities for personalized treatment of KRAS-mutated NSCLC and to form an image of a Russian patient who is potentially indicated for targeted therapy. **Material and Methods.** A search of available literature sources published in the Pubmed, Cochrane Library, Elibrary database was carried out, publications covering the period from 2008 to 2023 were included. **Results.** The article discussed molecular genetic testing, including NGS next generation sequencing, and its role in determining the presence of KRAS gene mutations in patients with lung cancer. The effectiveness of targeted drugs, such as Sotorasib and Adagrasib was also discussed. The mechanism of action is aimed at suppressing the activity of the mutant KRAS G12C protein, which can significantly improve patient survival prognosis. We obtained data on the results of testing 935 patients with non-squamous non-small cell lung cancer from various medical centers in Russia. The KRAS gene mutation was identified in 160 (17.1 %) patients, of whom 96 (10.3 %) had KRAS G12C variant. The KRAS mutation was determined by PCR in 44 patients and by NGS (including on the FoundationOne platform) in 111 patients. Clinical characteristics, such as gender, age, smoking status, PD-L1 expression level, presence of co-mutations (TP53, STK11, KEAP1), were largely similar between patients from real-world clinical practice and patients included in the CodeBreak100 study. **Conclusion.** The research results confirm the high effectiveness of Sotorasib and Adagrasib for patients with the KRAS G12C mutation and open up new prospects in the treatment of lung cancer. The clinical data obtained from Russian patients demonstrate consistency with the patient profile from registration studies of these drugs. This once again demonstrates the need to expand the range of molecular genetic testing for timely identification of this group of patients and prescribing the most effective treatment for them.

Key words: NSCLC, molecular genetic testing, KRAS, KRAS G12C, sotorasib, NGS.

Введение

Генетическая природа рака является обоснованием необходимости геномного профилирования опухоли с последующим отбором пациентов для индивидуального противоопухолевого лечения, оптимального как по эффективности, так и по переносимости для каждого пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Более глубокое понимание биологии заболевания и идентификация терапевтически нацеленных изменений онкогенных факторов значительно улучшили результаты лечения метастатического рака

легкого в последнее десятилетие. Рак легкого все больше представляется не отдельным заболеванием, а группой гетерогенных опухолей, различных по своему генетическому составу. Существует расширяющийся список одобренных таргетных методов лечения, недавно дополненный новыми данными об эффективности ингибиторов мутации онкогенного драйвера KRAS при НМРЛ.

Цель исследования – обновление текущих знаний об аденокарциноме легкого с мутацией KRAS с рассмотрением новых возможностей персонализированного лечения KRAS-мутированного НМРЛ.

Данная мутация идентифицирована десятилетия назад, но попытки разработки таргетной терапии ранее не имели успеха. Мы также обсуждаем важность диагностического молекулярного тестирования, учитывая постепенное внедрение секвенирования следующего поколения (NGS) и секвенирования РНК в обычную клиническую практику. В работе представлен обзор литературы с включением результатов собственных исследований.

Рекомендации по молекулярному тестированию НМРЛ

Лечение пациентов с метастатическим НМРЛ в последние годы существенно изменилось благодаря внедрению новых таргетных препаратов и иммунотерапии, а также лучшей интеграции доступных методов лечения. Новые подходы к терапии привели к увеличению объективных ответов, общей выживаемости и улучшению качества жизни пациентов, что сделало НМРЛ лидером в отношении недавнего улучшения ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с другими распространенными видами опухолей [1]. При этом прогресс в молекулярно-ориентированном лечении относится преимущественно к аденокарциноме легкого. Основу выбора оптимальной терапии для каждого пациента составляют точный гистологический диагноз опухоли и ее молекулярно-генетическая характеристика. Молекулярное профилирование при постановке диагноза имеет первостепенное значение и стало обязательным компонентом ведения пациентов с НМРЛ.

В соответствии с международными руководящими принципами, основанными на фактических данных, все пациенты с аденокарциномой легкого должны пройти тестирование на генетические отклонения, которые указывают на пригодность для лечения таргетными препаратами, независимо от клинических параметров, таких как пол, этническая принадлежность или статус курения [2]. Согласно рекомендациям NCCN (версия 3.2024), молекулярное тестирование показано при местнораспространенной или метастатической аденокарциноме, при крупноклеточном раке и неустановленном гистологическом варианте (НМРЛ БДУ) [3].

В Российской Федерации обязательный объем тестирования включает определение мутаций в гене EGFR (18–21-й экзоны), BRAF V600E, транслокации генов ALK, ROS1 и экспрессию PD-L1 [4]. Возможный объем тестирования включает следующие биомаркеры: KRAS, NTRK1/2/3, MET ex14, ERBB2 и RET. Тестирование опухолевого материала на EGFR, ALK и PD-L1 также рекомендуется пациентам с резектабельным ранним НМРЛ.

Одна из основных проблем, связанных с молекулярно-генетическим анализом при НМРЛ, состоит в малом объеме доступного опухолевого

материала, получаемого, как правило, минимально инвазивными методами. Нехватка количества опухолевого материала более характерна для тестирования при раке легкого, чем для многих других типов рака [1]. Это ограничивает потенциал для полного молекулярного анализа. При невозможности молекулярно-генетического исследования по тканевому образцу из-за его низкого качества или количества по возможности следует провести повторную биопсию. В соответствии с Клиническими рекомендациями NCCN (версия 1.2024) [5], исследование плазмы крови может предоставить альтернативный образец для оценки ДНК из свободно циркулирующих опухолевых клеток. Если стратегии повторного тестирования не осуществимы или молекулярный статус неизвестен, лечение пациентов проводят, как при отсутствии мутаций-драйверов в опухоли.

Стратегии молекулярного тестирования

Современные методы тестирования НМРЛ на наличие прогностических молекулярных маркеров требуют анализа различных биологических молекул (ДНК, РНК, белков) и, следовательно, привлечения различных аналитических платформ (ПЦР, секвенирование ДНК, иммуногистохимия, FISH). Методики скрининга постоянно совершенствуются, и в настоящее время не существует единых стандартов их выполнения. При этом решение о тестировании на генетические мутации должно приниматься индивидуально с учетом времени его выполнения, доступной стоимости, относительной токсичности альтернативных вариантов терапии у конкретного пациента, а также доступности и качества клинической лаборатории, которая будет проводить тест.

Секвенирование следующего поколения NGS (Next Generation Sequencing) обеспечивает широкий панельный подход и уже используется для диагностики НМРЛ во многих клиниках. Мультиплексные панели могут охватывать одновременно несколько генов и различные мутации в этих генах, предоставляя информацию, превосходящую по объему и точности текущие стандартные методы молекулярного тестирования. При этом важно понимать, что не все типы молекулярных изменений обнаруживаются всеми панелями NGS, и знать, какие типы изменений идентифицируются с помощью каких анализов. Кроме того, следует рассмотреть возможность проведения NGS-анализов на основе РНК для улучшения выявления слияния генов (транслокаций ALK, ROS1, NTRK). Этот подход, называемый РНК-секвенированием (RNA-seq), рассматривают у пациентов, когда не обнаружены онкогены-драйверы во время широкого панельного тестирования, и особенно у никогда не куривших.

Имуногистохимический метод (ИГХ) позволяет проводить тестирование на уровне экс-

прессии белка; в настоящее время данный метод требуется для анализа транслокаций ALK и ROS1 (из-за большого количества ложноположительных тестов ROS1 требует подтверждения методом FISH или NGS), а также оценки уровня экспрессии PD-L1, который не может быть выполнен с помощью NGS. При этом определение PD-L1 проводится как для неплоскоклеточного, так и плоскоклеточного НМРЛ с использованием только гистологического материала.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) может быть использован для целенаправленного выявления специфических мутаций, например мутаций в генах EGFR, BRAF и KRAS. Выявление же перестроек и слияния генов с помощью ПЦР является проблематичным: пропускаются редкие типы слияний. Для определения количества копий и амплификации генов, а также перестроек генов ценен метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), который является классическим методом выявления мутации ALK.

При необходимости оценки расширяющегося списка отдельных терапевтически значимых биомаркеров все более распространенной проблемой становится истощение тканей в небольших биоптатах при НМРЛ [6]. Оптимальный подход к молекулярному тестированию при неплоскоклеточном НМРЛ остается предметом дискуссий, при этом последовательное, малопанельное или более крупнопанельное NGS-тестирование остаются потенциальными методами выбора.

Метод NGS требует применения дорогого высокотехнологичного оборудования и сложных вычислительных систем и пока недоступен для всех онкологических центров. Кроме того, выполнение NGS может потребовать больше времени, чем обычные тесты, поскольку обрабатывается значительный объем данных и проводится, как правило, в централизованных лабораториях, что требует накопления ряда образцов для одного запуска секвенатора [1].

Драйверные мутации при НМРЛ в подавляющем большинстве случаев являются взаимоисключающими, и возможно начинать тестирование с наиболее часто встречающейся мутации EGFR, используя относительно простой и недорогой ПЦР-метод, и далее искать другие молекулярные мишени у пациентов с отрицательным результатом теста [3, 5, 7]. Последовательное тестирование остается экономически эффективным, ряд исследований подтверждает преимущества и экономическую эффективность NGS по сравнению с анализами, нацеленными на один ген [6].

К числу биомаркеров, используемых в настоящее время в клинической практике в качестве мишеней для таргетной терапии, относится и мутация гена KRAS (ген саркомы крысы Кирстена). KRAS-ассоциированный НМРЛ встречается примерно у трети пациентов с аденокарциномой

легкого, составляющей самую большую подгруппу НМРЛ. При этом мутации KRAS являются наиболее частым онкогенным фактором при НМРЛ и ключевым онкогенным фактором при солидных опухолях в целом.

Наибольшая частота мутаций KRAS наблюдается при трех видах рака: раке поджелудочной железы (88 %), колоректальном раке (45–50 %) и раке легкого (31–35 %) [1, 2]. Онкоген KRAS представляет собой связанный с клеточной мембраной G-белок из семейства GTPases (гуанозинтрифосфатаз), участвующих в передаче внутриклеточного сигнала посредством переключения из активного состояния в неактивное за счет связывания с GTP [6, 7]. В GDP-связывающей форме (KRAS-GDP) белок не активен, в то время как активная форма белка представлена GTP-связывающей формой (KRAS-GTP) [5]. В ответ на включение внеклеточными стимулами, такими как факторы роста, комплекс KRAS-GTP запускает контролируруемую активацию трех внутриклеточных путей пролиферации и роста. К ним относится путь MAPK – важнейший сигнальный путь для образования и поддержания опухоли, в котором участвуют белки RAF/MEK/ERK, – он контролирует пролиферацию клеток посредством регуляции клеточного цикла, путь PI3K/AKT/mTOR – способствует выживанию клеток, а также путь RalGDS-RalA/B, который регулирует миграцию, выживание и дифференцировку [7–9]. Активирующие мутации KRAS вызывают общую дестабилизацию в гене, предотвращая его инактивацию и удерживая в постоянно активном GDP-связанном состоянии, что приводит к нерегулируемой передаче сигналов и онкогенезу [10–12].

Мутации KRAS гетерогенны и могут приводить к нуклеотидным заменам в кодонах 12, 13 или 61 [13]. При этом трансверсия с заменой аминокислоты глицина на цистеин в кодоне 12, приводящая к мутации KRAS G12C, является наиболее распространенной при аденокарциноме легкого и встречается у 13–14 % пациентов [14]. Как показано, эта мутация связана с воздействием канцерогенных полициклических ароматических углеводородов, обнаруженных в сигаретном дыме, и обычно выявляется у пациентов с длительным курением в анамнезе [2, 14], в отличие от мутаций EGFR, BRAF, ROS1 и ALK, которые свойственны некурящим. При этом мутации KRAS чаще встречаются в западных популяциях, по сравнению с азиатскими (26 vs 11 %) [15].

На протяжении почти четырех десятилетий KRAS считался неуловимой, «не поддающейся лечению» мишенью [16, 17]. Разработка специфических ингибиторов против мутировавшего KRAS была затруднена, в том числе из-за сложности его биохимии и высокого сродства молекулы GTP к KRAS, что не позволяло синтетическим соединениям эффективно конкурировать с GTP за

связывание. Научные разработки последних лет в области молекулярного моделирования улучшили понимание структуры молекулы мутантного белка KRAS G12C и способствовали открытию прямых ингибиторов KRAS нового поколения.

Клиническое значение мутации KRAS G12C

Долгое время специфическое связывание мутантного белка KRAS G12C считали «неизлечимым». Но недавняя серия клинических исследований препаратов, которые напрямую ингибируют онкогенный RAS, продемонстрировала многообещающие результаты. Первыми ингибиторами KRAS G12C, продемонстрировавшими эффективность в клинических условиях, стали соторасиб и адаграсиб.

Соторасиб

В 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) ускорило одобрение Соторасиба как первого препарата, блокирующего KRAS G12C, для лечения взрослых пациентов с НМРЛ. Одобрение основано на клиническом исследовании II фазы, в котором приняли участие 124 пациента с НМРЛ с мутациями KRAS G12C, которые ранее получали другое лечение (химиотерапию или иммунотерапию) [18–22].

В 2023 г. в JCO опубликованы 2-летние результаты исследования CodeBreak100 (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03600883) по изучению эффективности и безопасности Соторасиба [23]. В это многоцентровое одностороннее открытое исследование фазы I/II были включены 174 пациента с KRAS G12C-мутацией, местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после прогрессирования на предшествующей терапии. Пациенты (n=174) получали Соторасиб в дозе 960 мг 1 раз в день с первичными конечными точками для фазы I безопасности и переносимости и для фазы II частоты объективного ответа (ЧОО).

По результатам фазы II исследования CodeBreak100 частота объективного ответа (ЧОО) у пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией KRAS G12C на монотерапии Соторасибом составила 37 %, медиана продолжительности ответа (ПО) – 11,1 мес, медиана ВБП – 6,8 мес, медиана ОБ – 12,5 мес. При этом препарат характеризовался контролируемым профилем безопасности [24].

По результатам объединенного анализа данных, полученных в ходе 2-летнего последующего наблюдения фаз I/II исследования CodeBreak100 (наиболее масштабного исследования, которое, насколько нам известно, имеет самый длительный период последующего наблюдения среди всех исследований по изучению ингибиторов KRAS G12C), было установлено, что соторасиб характеризуется долгосрочной эффективностью и хорошей переносимостью. Соторасиб проде-

монстрировал ЧОО 41 %, медиану длительности ответа (МДО) – 12,3 мес, выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 6,3 мес, общую выживаемость (ОБ) – 12,5 мес и двухлетнюю общую выживаемость – 33 %. Долгосрочная клиническая польза (ВБП \geq 12 мес) наблюдалась у 40 (23 %) пациентов с любыми уровнями экспрессии PD-L1, у части пациентов с соматическими мутациями *STK11* и/или *KEAP1*, что было связано с более низкими исходными уровнями циркулирующей опухолевой ДНК. Соторасиб хорошо переносился, с небольшим количеством поздних проявлений токсичности, связанных с лечением, ни одно из которых не привело к прекращению лечения. Эти результаты демонстрируют долгосрочную пользу Соторасиба, в том числе в подгруппах с плохим прогнозом. Полученные данные подтверждены результатами дополнительных исследований по изучению терапевтической эффективности препарата в более ранних линиях терапии [24].

Адаграсиб

Адаграсиб является вторым пероральным селективным ингибитором KRAS G12C и имеет общий с Соторасибом механизм действия. Ковалентно и необратимо связываясь с уникальным остатком цистеина в кодоне 12, он также блокирует KRAS G12C в неактивном, GDP-связанном состоянии [25]. При этом Адаграсиб имеет несколько ключевых отличительных фармакокинетических свойств, включая длительный период полувыведения, – 23 ч (у Соторасиба – примерно 5,5 ч), и прогнозируемое обширное распространение в тканях, включая проникновение в центральную нервную систему (ЦНС) [26].

Адаграсиб продемонстрировал клиническую эффективность и имел приемлемый профиль нежелательных явлений в фазе I–Ib исследования KRYSTAL-1 фазы 1/2 [27] и также получил ускоренное одобрение FDA в декабре 2022 г. в качестве последующей терапии ранее леченных пациентов с прогрессирующим НМРЛ и мутацией KRAS G12C.

В исследовании KRYSTAL-1 фазы 2 Адаграсиб (600 мг перорально 2 раза в день) оценен у 116 пациентов, ранее получавших химиотерапию на основе платины \pm иммунотерапию. У 89 % пациентов был метастатический, у 11 % – местнораспространенный НМРЛ KRAS G12C+. Большинство пациентов были курильщиками (95,7 %) и имели аденокарциномы (97 %). Средний возраст пациентов – 64 года. Медиана общей выживаемости составила 12,6 мес (при медиане наблюдения 15,6 мес). Из 112 пациентов с измеримым заболеванием подтвержденный объективный ответ наблюдался у 48 (42,9 %) пациентов. Уменьшение опухоли любой величины наблюдалось у 89 (79,5 %) больных. У 1 (0,9 %) пациента наблюдался полный ответ, у 47 (42,0 %) – частичный ответ, у 41 (36,6 %) – стаби-

лизация заболевания в течение как минимум 6 нед. Медиана продолжительности ответа составила 8,5 мес, а средняя выживаемость без прогрессирования – 6,5 мес [26, 27].

Кроме того, Адаграсиб продемонстрировал клиническую эффективность у 33 пациентов со стабильными метастазами в ЦНС, получавших ранее лечение. Частота внутрочерепного подтвержденного объективного ответа составила 33,3 % со средней продолжительностью ответа 11,2 мес. Связанные с лечением нежелательные явления возникли у 97,4 % пациентов, из них I или II степени – у 52,6 %, III степени и выше – у 44,8 %, у 6,9 % пациентов они привели к отмене препарата [26, 27].

Мутация KRAS G12C в клинической практике

Летом 2023 г. Соторасиб зарегистрирован для применения в Российской Федерации. Используя имеющиеся в нашем распоряжении базы данных, мы попытались оценить потенциальную востребованность и эффективность данного препарата для применения в клинической практике, взяв за

основу клинический портрет пациента в исследовании CodeBreak100.

По результатам анализа баз данных ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Медицинского института им. Сергея Березина (МИБС), ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» были получены данные о результатах тестирования 935 пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. У 160 (17,1 %) была выявлена мутация гена KRAS, из них у 96 (10,3 %) определена мутация KRAS G12C. Методом ПЦР мутация KRAS была определена у 44 пациентов, NGS (в том числе на платформе FoundationOne) в 111 случаях. Еще 5 пациентам выполнялось тестирование плазмы крови методом жидкостной биопсии РНК. Сравнительные характеристики пациентов представлены в таблице.

В реальной клинической практике медиана возраста в группе больных с выявленной мутацией KRAS G12C составила 61,4 года (диапазон от 40 до 86 лет), 63 (65,7 %) были или остаются курильщиками. Подавляющее большинство пациентов составили мужчины – 82 (85,4 %). Средний возраст

Таблица / Table

Сравнение клинических характеристик пациентов с мутацией KRAS G12C в исследовании CodeBreak100 и реальной клинической практике [23, 24]

Comparison of clinical characteristics of patients with KRAS-G12C mutation in the CodeBreak100 study and real-world clinical practice [23, 24]

Характеристики/Characteristics	CodeBreak100 II фаза/ CodeBreak100 II phase (n=126)	CodeBreak100 ИТТ (n=174)	Реальная практика/ Real-world practice (n=96)
Медиана возраста, лет/Mean age, age	62,2	65,0	61,4
Мужской пол/Male	63 (50 %)	83 (48 %)	82 (85,4 %)
Статус курения/Smoking status			
Никогда не курил/Never	6 (4,8 %)	11 (6,3 %)	15 (15,6 %)
Курильщик/Current	15 (11,9 %)	18 (10,3 %)	57 (59,4 %)
Бывший курильщик/Former	102 (81,0 %)	142 (81,6 %)	6 (6,3 %)
Неизвестно/Unknown	3 (2,4 %)	–	17 (17,7 %)
Стадия/Stage			
I–II	–	–	12 (12,5 %)
III	5 (4 %)	6 (3 %)	29 (30,2 %)
IV	121 (96 %)	168 (97 %)	55 (57,3 %)
Уровень PD–L1/PD–L1 Expression			
<1 %	33 (26 %)	46 (26 %)	10 (10 %)
≥1 до 49 %	30 (24 %)	42 (24 %)	18 (19 %)
≥ 50 %	35 (28 %)	44 (25 %)	1 (1 %)
Неизвестно/Unknown	28 (22 %)	42 (24 %)	67 (70 %)
Метастазы в головной мозг/ Brain metastases	26(21 %)	40 (23 %)	20 (21 %)
Мутации/Mutation			
TP53	81 %	46 %	15 (16 %)
LRP1B	–	36 %	–
KDM6A	–	32 %	–
STK11	34 %	32 %	9 (9 %)
KEAP1	19 %	24 %	5 (5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

больных из исследования CodeBreak100 оказался несколько большим и составил 65 лет (диапазон от 36 до 76 лет), а 117 (92,9 %) были нынешними или бывшими курильщиками, что тоже оказалось больше, чем в клинической практике [23, 24, 28, 29].

Необходимо отметить, что в реальной клинической практике пациенты с мутацией гена KRAS G12C встречаются не только на распространенной стадии заболевания (III–IV), но и на ранних стадиях. Особенности клинического течения заболевания и эффективность таргетной терапии у данной группы пациентов представляет особый интерес.

В исследованных базах данных до 13 % составляли пациенты с ранними стадиями, которые не вошли в исследование CodeBreak100. Также выше оказалось число пациентов с IIIA–IIIB стадией. В настоящий момент нет убедительных данных о том, что эти различия могли бы повлиять на потенциальную эффективность Соторасиба.

Частота возникновения метастазов в головном мозге сравнима с данными исследования CodeBreak100 и достигает 21 %. Обращает на себя внимание недостаточный объем тестирования на уровень экспрессии PD-L1. У 70 % пациентов результаты оценить не удалось. В то же время имеются данные о значительном количестве гиперэкспрессоров (до 28 %) в данной подгруппе.

Большой интерес представляет связь мутации KRAS G12C с ко-мутациями. В этой подгруппе ожидаются наиболее длительные и устойчивые ответы. К сожалению, получить информацию о полном генетическом ландшафте опухоли возможно только при использовании панелей NGS, недоступных для НМПЛ в системе ОМС.

В реальной клинической практике мы получили данные о наличии ко-мутаций KRAS G12C с TP53 у 15 (16 %) пациентов, STK11 – у 9 (9 %) больных, KEAP1 – у 5 человек (5 %). В 5 (5 %) случаях одновременно наблюдались все 3 ко-мутации [30].

Таким образом, по большинству клинических характеристик пациенты из проанализированных баз данных в значительной мере соответствуют клиническим характеристикам пациентов, включенных в исследование CodeBreak100. Вариант мутации KRAS G12C встречается в 10 % случаев, что ставит необходимость его тестирования на 2-е место, после определения мутации в гене EGFR. Потребность российских пациентов в современных ингибиторах KRAS G12C и его потенциальная эффективность представляются очень высокими.

Оценивая потенциальную эффективность лечения пациентов в Российской Федерации, необходимо отметить, что в исследовании CodeBreak100, по состоянию на 22 февраля 2022 г., 174 пациента (I фаза, n=48; II фаза, n=126) получали Соторасиб в дозе 960 мг 1 раз в сутки. Медиана продолжительности лечения составила 5,6 мес (диапазон 0,2–35,9) [24]. На момент прекращения исследования 13 пациентов продолжали получать лечение.

Медиана количества предшествующих линий терапии составляла 2,0 (диапазон от 0 до 4+). Предшествующая терапия включала ингибиторы PD-L1 (157 [90 %]) и химиотерапию препаратами платины в комбинации с ингибиторами PD-L1 (144 [83 %]) [24].

Анализ данных демонстрирует высокую эффективность данного подхода к лечению у предлеченных пациентов, что выражается в медиане ВВП 6,3 мес и МОВ 12,5 мес. Представленные данные напрямую коррелируют с результативностью стандартной ПХТ в первой линии терапии у пациентов с метастатическим НМПЛ.

Обсуждение

Исследования последних лет в области лечения рака легкого показывают, что два ковалентных ингибитора KRAS G12C – Соторасиб и Адаграсиб – продемонстрировали длительный клинический эффект у пациентов с ранее леченным распространенным НМПЛ [24]. Это открывает новые перспективы в лечении данного заболевания, которое является одним из самых распространенных и смертельных видов рака. Роль этих ингибиторов в алгоритме стратегии лечения НМПЛ находится в стадии развития. В настоящее время ведутся разработки новых ковалентных ингибиторов KRAS G12C (таких как ARS-1620, GDC-6036, D-1553, 1_AM и ARS-853), которые также могут предоставить беспрецедентные возможности для таргетного воздействия на различные солидные опухоли [29].

Ключевым фактором успеха является развитие молекулярно-генетического тестирования, которое позволяет определить характеристики опухоли и выбрать оптимальный метод лечения. Однако необходимо учитывать, что каждый случай рака уникален и требует индивидуального подхода, который позволит обеспечить расширение арсенала методов тестирования для рутинного использования. Появляющиеся доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что прогресс таргетной терапии ингибиторами KRAS G12C может оказаться под угрозой из-за неизбежного развития резистентности, вызванной широким спектром геномных и гистологических механизмов [31].

Как показали клинические исследования, ингибиторы KRAS G12C не вызывали значительного уменьшения опухоли примерно у половины включенных пациентов. Кроме того, прогрессирование заболевания отмечено примерно у 10 % пациентов. При таргетной терапии появление механизмов резистентности в опухолевых клетках может определять прогрессирование заболевания после первоначального ответа или стабилизации заболевания. Межклеточная изменчивость и внутриопухолевая гетерогенность считаются наиболее важными причинами резистентности к ингибиторам KRAS G12C [31]. При этом описаны множественные механизмы резистентности, и результаты

различных исследований подчеркивают необходимость разработки эффективных комбинированных стратегий, включая иммунотерапию, в сочетании с ингибиторами KRAS G12C для преодоления резистентности. Подобные исследования уже

проводятся, и они необходимы для оптимизации терапии в клинических условиях, однако недавние результаты в лечении KRAS-мутированного НМРЛ обнадеживают и демонстрируют потенциал адекватного лечения данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prior I.A., Hood F.E., Hartley J.L. The Frequency of Ras Mutations in Cancer. *Cancer Res.* 2020; 80(14): 2969–74. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3682.
2. Biernacka A., Tsongalis P.D., Peterson J.D., de Abreu F.B., Black C.C., Gutmann E.J., Liu X., Tafé L.J., Amos C.I., Tsongalis G.J. The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet.* 2016; 209(5): 195–8. doi: 10.1016/j.cancergen.2016.03.001.
3. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., Akerley W., Bauman J.R., Bharat A., Bruno D.S., Chang J.Y., Chirieac L.R., D'Amico T.A., DeCamp M., Dilling T.J., Dowell J., Gettinger S., Grotz T.E., Gubens M.A., Hegde A., Lackner R.P., Lamuti M., Lin J., Loo B.W., Lovly C.M., Maldonado F., Masarelli E., Morgensztern D., Ng T., Otterson G.A., Pacheco J.M., Patel S.P., Riely G.J., Riess J., Schild S.E., Shapiro T.A., Singh A.P., Stevenson J., Tam A., Tanniryanon T., Yanagawa J., Yang S.C., Yau E., Gregory K., Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(5): 497–530. doi: 10.6004/jnccn.2022.0025.
4. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. [Maligant neoplasm of the bronchi and lung. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (in Russian)].
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2024.
6. Kessler D., Gmachl M., Mantoulidis A., Martin L.J., Zoephel A., Mayer M., Gollner A., Covini D., Fischer S., Gerstberger T., Gmaschitz T., Goodwin C., Greb P., Häring D., Hela W., Hoffmann J., Karolyi-Oezguer J., Knesl P., Kornigg S., Koegl M., Kousek R., Lamarre L., Moser F., Munico-Martinez S., Peinsipp C., Phan J., Rintenthal J., Sai J., Salamon C., Scherbantian Y., Schipany K., Schnitzer R., Schrenk A., Sharps B., Sisler G., Sun Q., Waterson A., Wolkerstorfer B., Zeeb M., Pearson M., Fesik S.W., McConnell D.B. Drugging an undruggable pocket on KRAS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116(32): 15823–9. doi: 10.1073/pnas.1904529116.
7. Malumbres M., Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(6): 459–65. doi: 10.1038/nrc1097. Erratum in: *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(9): 708.
8. Friedlaender A., Drilon A., Weiss G.J., Banna G.L., Addeo A. KRAS as a druggable target in NSCLC: Rising like a phoenix after decades of development failures. *Cancer Treat Rev.* 2020; 85. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.101978.
9. Ferrer I., Zugazagoitia J., Herbertz S., John W., Paz-Ares L., Schmid-Bindert G. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer.* 2018; 124: 53–64. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.013.
10. Román M., Baraibar I., López I., Nadal E., Rolfó C., Vicent S., Gil-Bazo I. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer.* 2018; 17(1): 33. doi: 10.1186/s12943-018-0789-x.
11. Poulin E.J., Bera A.K., Lu J., Lin Y.J., Strasser S.D., Paulo J.A., Huang T.Q., Morales C., Yan W., Cook J., Nowak J.A., Brubaker D.K., Joughin B.A., Johnson C.W., DeStefanis R.A., Ghazi P.C., Gondi S., Wales T.E., Jacob R.E., Bogdanova L., Gierut J.J., Li Y., Engen J.R., Perez-Mancera P.A., Braun B.S., Gygi S.P., Lauffenburger D.A., Westover K.D., Haigis K.M. Tissue-Specific Oncogenic Activity of KRASA146T. *Cancer Discov.* 2019; 9(6): 738–55. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1220.
12. Yuan T.L., Amzallag A., Bagni R., Yi M., Afghani S., Burgan W., Fer N., Strathern L.A., Powell K., Smith B., Waters A.M., Drubin D., Thomson T., Liao R., Greninger P., Stein G.T., Murchie E., Cortez E., Egan R.K., Procter L., Bess M., Cheng K.T., Lee C.S., Lee L.C., Fellmann C., Stephens R., Luo J., Lowe S.W., Benes C.H., McCormick F. Differential Effector Engagement by Oncogenic KRAS. *Cell Rep.* 2018; 22(7): 1889–902. doi: 10.1016/j.celrep.2018.01.051.
13. Muñoz-Maldonado C., Zimmer Y., Medová M. A Comparative Analysis of Individual RAS Mutations in Cancer Biology. *Front Oncol.* 2019; 9: 1088. doi: 10.3389/fonc.2019.01088.
14. Riely G.J., Kris M.G., Rosenbaum D., Marks J., Li A., Chitale D.A., Nafa K., Riedel E.R., Hsu M., Pao W., Miller V.A., Ladanyi M. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(18): 5731–4. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0646.
15. Slebos R.J., Hruban R.H., Dalesio O., Mooi W.J., Offerhaus G.J., Rodenhuis S. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83(14): 1024–7. doi: 10.1093/jnci/83.14.1024.
16. Cox A.D., Fesik S.W., Kimmelman A.C., Luo J., Der C.J. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 13(11): 828–51. doi: 10.1038/nrd4389.
17. Ryan M.B., Corcoran R.B. Therapeutic strategies to target RAS-mutant cancers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(11): 709–20. doi: 10.1038/s41571-018-0105-0.
18. Awad M.M., Gadgeel S.M., Borghaei H., Patnaik A., Yang J.C., Powell S.F., Gentzler R.D., Martins R.G., Stevenson J.P., Altan M., Jalal S.I., Panwalkar A., Gubens M., Sequist L.V., Saraf S., Zhao B., Piperdi B., Langer C.J. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(1): 162–8. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.015.
19. Ostrem J.M., Peters U., Sos M.L., Wells J.A., Shokat K.M. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature.* 2013; 503(7477): 548–51. doi: 10.1038/nature12796.
20. Lito P., Solomon M., Li L.S., Hansen R., Rosen N. Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism. *Science.* 2016; 351(6273): 604–8. doi: 10.1126/science.aad6204.
21. Janes M.R., Zhang J., Li L.S., Hansen R., Peters U., Guo X., Chen Y., Babbar A., Firdaus S.J., Darjanian L., Feng J., Chen J.H., Li S., Li S., Long Y.O., Thach C., Liu Y., Zariwala A., Ely T., Kucharski J.M., Kessler L.V., Wu T., Yu K., Wang Y., Yao Y., Deng X., Zarrinkar P.P., Brehmer D., Dhanak D., Lorenzi M.V., Hu-Lowe D., Patricelli M.P., Ren P., Liu Y. Targeting KRAS Mutant Cancers with a Covalent G12C-Specific Inhibitor. *Cell.* 2018; 172(3): 578–89. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.006.
22. Zeng M., Lu J., Li L., Feru F., Quan C., Gero T.W., Ficarro S.B., Xiong Y., Ambrogio C., Paranal R.M., Catalano M., Shao J., Wong K.K., Marto J.A., Fischer E.S., Jänne P.A., Scott D.A., Westover K.D., Gray N.S. Potent and Selective Covalent Quinazoline Inhibitors of KRAS G12C. *Cell Chem Biol.* 2017; 24(8): 1005–16. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.06.017.
23. Liu J., Kang R., Tang D. The KRAS-G12C inhibitor: activity and resistance. *Cancer Gene Therapy.* 2022; 29: 875–8. doi: 10.1038/s41417-021-00383-9.
24. Dy G.K., Govindan R., Velcheti V., Falchook G.S., Italiano A., Wolf J., Sacher A.G., Takahashi T., Ramalingam S.S., Doms C., Kim D.W., Addeo A., Desai J., Schuler M., Tomasini P., Hong D.S., Lito P., Tran Q., Jones S., Anderson A., Hindoyan A., Snyder W., Skoulidis F., Li B.T. Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreaK 100. *J Clin Oncol.* 2023; 41(18): 3311–7. doi: 10.1200/JCO.22.02524.
25. Canon J., Rex K., Saiki A.Y., Mohr C., Cooke K., Bagal D., Gaida K., Holt T., Knutson C.G., Koppada N., Lanman B.A., Werner J., Rapaport A.S., San Miguel T., Ortiz R., Osgood T., Sun J.R., Zhu X., McCarter J.D., Volak L.P., Houk B.E., Fakhri M.G., O'Neil B.H., Price T.J., Falchook G.S., Desai J., Kuo J., Govindan R., Hong D.S., Ouyang W., Henary H., Arvedson T., Cee V.J., Lipford J.R. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature.* 2019; 575(7781): 217–23. doi: 10.1038/s41586-019-1694-1.
26. Jänne P.A., Riely G.J., Gadgeel S.M., Heist R.S., Ou S.I., Pache-co J.M., Johnson M.L., Sabari J.K., Leventakos K., Yau E., Bazhenova L., Negrao M.V., Pennell N.A., Zhang J., Anderes K., Der-Torossian H., Kheoh T., Velastegui K., Yan X., Christensen J.G., Chao R.C., Spira A.I. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med.* 2022; 387(2): 120–31. doi: 10.1056/NEJMoa2204619.
27. Ou S.I., Jänne P.A., Leal T.A., Rybkin I.I., Sabari J.K., Barve M.A., Bazhenova L., Johnson M.L., Velastegui K.L., Cilliers C., Christensen J.G., Yan X., Chao R.C., Papadopoulos K.P. First-in-Human Phase I/IB Dose-Finding Study of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced KRASG12C Solid Tumors (KRYSAL-1). *J Clin Oncol.* 2022; 40(23): 2530–8. doi: 10.1200/JCO.21.02752.
28. Skoulidis F., Li B.T., Dy G.K., Price T.J., Falchook G.S., Wolf J., Italiano A., Schuler M., Borghaei H., Barlesi F., Kato T., Curioni-Fontecedro A., Sacher A., Spira A., Ramalingam S.S., Takahashi T., Besse B., Anderson A., Ang A., Tran Q., Mather O., Henary H., Ngarmchannarith G., Friberg G., Velcheti V., Govindan R. Sotorasib for Lung Cancers with

KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2021; 384(25): 2371–81. doi: 10.1056/NEJMoa2103695.

29. Hong D.S., Fakih M.G., Strickler J.H., Desai J., Durm G.A., Shapiro G.I., Falchook G.S., Price T.J., Sacher A., Denlinger C.S., Bang Y.J., Dy G.K., Krauss J.C., Kuboki Y., Kuo J.C., Coveler A.L., Park K., Kim T.W., Barlesi F., Munster P.N., Ramalingam S.S., Burns T.F., Meric-Bernstam F., Henary H., Ngang J., Ngarmchamnanrith G., Kim J., Houk B.E., Canon J., Lipford J.R., Friberg G., Lito P., Govindan R., Li B.T. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 2020; 383(13): 1207–17. doi: 10.1056/NEJMoa1917239.

30. Scheffler M., Ihle M.A., Hein R., Merkelbach-Bruse S., Scheel A.H., Siemanowski J., Brägelmann J., Kron A., Abedpour N., Ueckerth F., Schüller M., Koleczko S., Michels S., Fassunke J., Pasternack H., Heydt C.,

Serke M., Fischer R., Schulte W., Gerigk U., Nogova L., Ko Y.D., Abdulla D.S.Y., Riedel R., Kambartel K.O., Lorenz J., Sauerland I., Randerath W., Kaminsky B., Hagmeyer L., Grohé C., Eisert A., Frank R., Gogl L., Schaeppers C., Holzem A., Hellmich M., Thomas R.K., Peifer M., Sos M.L., Büttner R., Wolf J. K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(4): 606–16. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.013.

31. Dunnett-Kane V., Nicola P., Blackhall F., Lindsay C. Mechanisms of resistance to KRAS(G12C) inhibitors. *Cancers.* 2021; 13: 151.

Поступила/Received 26.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 09.04.2024

Принята к публикации/Accepted 19.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лактионов Константин Константинович, доктор медицинских наук, первый заместитель директора, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7404-5133. ORCID: 0000-0003-4469-502x.

Саранцева Ксения Андреевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5275-1127. ORCID: 0000-0002-7817-8429.

Нелюбина Лидия Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0006-0796-6993.

Гамаюнов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, главный врач, ГАУЗ НО НИИ КО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Колесникова Елена Александровна, кандидат биологических наук, заведующая молекулярно-генетической лабораторией объединенного патологоанатомического отделения, ГАУЗ НО НИИ КО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). ORCID: 0000-0002-0859-4339.

Гордиев Марат Гордиевич, врач КДЛ, ГБУЗ «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-3848-865X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лактионов Константин Константинович: концепция и дизайн исследования, сбор, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Саранцева Ксения Андреевна: концепция и дизайн исследования, сбор, обработка материала и написание текста, редактирование, статистическая обработка.

Нелюбина Лидия Александровна: сбор, обработка материала и написание текста, редактирование.

Гамаюнов Сергей Викторович: сбор, обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Колесникова Елена Александровна: сбор, обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Гордиев Марат Гордиевич: сбор, обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin K. Laktionov, MD, DSc, First Deputy Director, Head of Chemotherapy Department No. 3, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4469-502X.

Ksenia A. Sarantseva, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department No. 3, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Assistant Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7817-8429.

Lydia A. Nelyubina, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department No. 3, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) ORCID: 0009-0006-0796-6993.

Sergey V. Gamayunov, MD, DSc, Chief Physician, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Elena A. Kolesnikova, PhD, Head of Molecular Genetics Laboratories, Joint Pathoanatomical Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-0859-4339.

Marat G. Gordiev, MD, Diagnostic Center (Center for Laboratory Research) of the Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3848-865X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Konstantin K. Laktionov: study concept and design, data collection, writing of the manuscript, editing.

Ksenia A. Sarantseva: study concept and design, data collection, statistical analysis, writing of the manuscript, editing.

Lydia A. Nelyubina: data collection, writing of the manuscript, editing.

Sergey V. Gamayunov: data collection, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Elena A. Kolesnikova: data collection, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Marat G. Gordiev: data collection, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.