

В.В. Омеляновский^{1, 2, 3, 4},
А.О. Рыжов⁵, Ю.А. Ледовских^{1, 2}



¹Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Российская Федерация

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

³Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Российская Федерация

⁴Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация

⁵Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Анализ рекомендаций по назначению молекулярно-биологических исследований из российских и зарубежных клинических рекомендаций по немелкоклеточному раку легкого

309

Обоснование. Генетические исследования играют важную роль в оказании медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями. Назначение ряда прецизионных лекарственных препаратов требует проведения сопутствующего диагностического тестирования. В свою очередь, клинические рекомендации (КР) позволяют ускорить внедрение доказавших свою эффективность клинических вмешательств, в том числе молекулярно-биологических исследований, в повседневную практику. **Цель исследования** — проведение анализа и сравнение рекомендаций по назначению молекулярно-биологических исследований на примере немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) среди российских и зарубежных КР. **Методы.** В исследование были включены КР, размещенные в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России, Европейского общества медицинской онкологии, Американского общества клинической онкологии, Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений. Из отобранных КР извлекались тезисы о назначении исследований с целью определения сенсбилизирующих мутаций в генах при НМРЛ, а также информация о методах проведения исследований. **Результаты.** В результате был получен перечень генов, рекомендуемых для проведения исследований при НМРЛ: EGFR, BRAF, ALK, ROS1, NTRK, ERBB2, MET, RET, KRAS. Во всех включенных в исследование КР, за исключением Рубрикатора КР Минздрава России, перечень рекомендованных для исследования генов был одинаковым. Рекомендации к назначению исследований для определения вариантов генов в рамках КР одной ассоциации, как правило, имели одинаковый уровень научной обоснованности. При этом для некоторых генов уровень научной обоснованности различался между ассоциациями. Не во всех проанализированных КР были описаны методы проведения исследований. Анализ рекомендуемых методов проведения исследований показал, что значительную долю исследований следует проводить с применением NGS, в том числе с использованием NGS-панелей. **Заключение.** Результаты проведенного анализа демонстрируют разницу в подходах между иностранными и российскими КР к назначению исследований и методам их проведения. В настоящее время основные рекомендуемые к исследованию гены — EGFR, BRAF, ALK, ROS1, ERBB2, MET, RET, а исследования, как правило, проводятся уже при метастатическом НМРЛ. NGS-исследования, в том числе NGS-панели, являются важной технологией при оказании медицинской помощи пациентам с НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, клинические рекомендации, молекулярно-биологические исследования, секвенирование нового поколения

Для цитирования: Омеляновский В.В., Рыжов А.О., Ледовских Ю.А. Анализ рекомендаций по назначению молекулярно-биологических исследований из российских и зарубежных клинических рекомендаций по немелкоклеточному раку легкого. Вестник РАМН. 2024;79(4):309–317. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17892>

Обоснование

Клинические рекомендации (КР) обладают значительным влиянием на повседневную практику врачей во многих странах мира [1], позволяя им получать информацию о научно обоснованных методах диагностики и лечения и упрощая принятие решений при выборе тактики лечения [2]. В зависимости от страны подходы к разработке КР разнятся, что отчасти обусловлено их нормативно-правовым статусом.

В настоящее время онкология — активно развивающееся направление медицины. В последние годы наиболее интенсивно формируется прецизионная медицина, основанная на знаниях о генетическом и белковом профиле

пациентов и их родственников. Назначение ряда прецизионных лекарственных препаратов (таргетной терапии) требует предварительного проведения молекулярно-биологических исследований — сопутствующего диагностического теста (companion diagnostic test), так как наличие патологических вариантов определенных генов выступает предиктором ответа на эту таргетную терапию [2, 3].

Самостоятельное распространение достижений онкологии в повседневную медицину может занять значительное время [4]. КР позволяют ускорить внедрение доказавших свою эффективность клинических вмешательств в повседневную практику [5, 6], а применение генетических исследований — упростить принятие решений о выборе тактики терапии [6].

Накопление значительного количества информации, связанной с прецизионной медициной, создает проблему обоснованности доказательств, полученных из опубликованных научных статей. Кроме того, выбор теста для сопутствующей диагностики обусловлен различными факторами, например наличием рекомендаций об использовании этих тестов либо статуса регистрации как сопутствующего диагностического теста для конкретного лекарственного препарата [7–9]. С учетом роста потребности медицинского сообщества в разработке КР, отвечающих на актуальные вопросы, и значительного количества несистематизированной информации в онкологии многие медицинские сообщества создали стандарты разработки КР, которые зачастую значительно могут различаться между собой [10].

КР по онкологическим заболеваниям активно актуализируются как в Российской Федерации, так и в зарубежных странах. Внедрение тезисов-рекомендаций о молекулярно-генетических исследованиях в КР является важным шагом в направлении улучшения диагностики и лечения злокачественных новообразований [11].

Цель исследования — проанализировать рекомендации по назначению молекулярно-биологических исследований, включенные в российские и зарубежные КР, на примере немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Методы

Для анализа информации о рекомендациях по назначению молекулярно-биологических исследований у па-

циентов с НМРЛ проанализированы следующие электронные ресурсы:

- Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России (Рубрикатор);
- сайт Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO);
- сайт Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO);
- сайт Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN).

Выбор указанных зарубежных онкологических ассоциаций для анализа обусловлен тем, что при разработке российских КР наиболее часто приводятся ссылки на КР именно этих организаций.

На первом этапе исследования был проведен анализ назначения исследований, направленных на выявление сенсбилизирующих мутаций в генах, из тезисов-рекомендаций либо из текста самих КР в случае, если эта информация однозначно интерпретировалась как рекомендация.

При проведении данного исследования анализировались следующие данные:

- перечень генов, рекомендуемых для исследования;
- описание популяции пациентов, для которых рекомендуется определение сенсбилизирующих мутаций генов, и стадия распространенности онкологического заболевания;
- научная обоснованность рекомендации.

На втором этапе исследования проанализирована информация о собственно технологиях, используемых для проведения исследований.

V.V. Omelyanovskiy^{1, 2, 3, 4}, A.O. Ryzhov⁵, Yu.A. Ledovskikh^{1, 2}

¹Center for Expertise and Quality Control of Medical Care, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

³Financial Research Institute, Moscow, Russian Federation

⁴N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

An Analytical Study of the Recommendations for Molecular Genetic Testing in the Russian and Foreign Clinical Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer

Background. Molecular genetic tests play an important role in the care of patients with cancer. Prescribing a number of precision medicines requires concomitant diagnostic testing. Clinical guidelines accelerate implementation of approved clinical interventions, including molecular genetic testing. **Aims** — to analyze and compare recommendations for ordering molecular genetic testing in non-small cell lung cancer (NSCLC) between Russian and foreign guidelines. **Methods.** The study included guidelines published in the Rubricator of Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia, the European Society of Medical Oncology, the American Society of Clinical Oncology and the National Network of Multidisciplinary Oncological Institutions. Recommendations for genetic testing to identify sensitizing mutations in genes in NSCLC and information on study methods were extracted from the selected guidelines. **Results.** This resulted in a list of genes recommended for testing in NSCLC: EGFR, BRAF, ALK, ROS1, NTRK, ERBB2, MET, RET, KRAS. The list of genes recommended for testing was the same in all included guidelines, except the Rubricator guideline. Recommendations for assigning tests to identify gene variants within guidelines for the same association tended to have the same level of evidence. However, for some genes, the level of evidence differed between associations. We found that not all guidelines describe research methods. An analysis of the recommended testing methods has shown that a significant proportion of studies are recommended to be conducted using next-generation sequencing, including using genetic panels. **Conclusions.** The results of the analysis show the differences between foreign and Russian guidelines in the approaches to prescribing molecular genetic testing and methods of performing it. Currently, EGFR, BRAF, ALK, ROS1, ERBB2, MET, RET are the main genes recommended for testing, and studies are usually performed in metastatic NSCLC. A significant proportion of studies are recommended to use NGS, including the use of genetic panels.

Keywords: non-small-cell lung carcinoma, mutation, biomarkers, high-throughput nucleotide sequencing

For citation: Omelyanovskiy VV, Ryzhov AO, Ledovskikh YuA. An Analytical Study of the Recommendations for Molecular Genetic Testing in the Russian and Foreign Clinical Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(4):309–317. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17892>

Дополнительно были проанализированы методические рекомендации по назначению или проведению исследований. Из методических рекомендаций извлечены методы проведения исследований для соответствующих генов.

Результаты

На 25 апреля 2023 г. рекомендации по назначению исследований, направленных на определение вариантов генов у пациентов с НМРЛ, содержали 10 КР, из которых в Рубрикаторе была 1 КР [14], на сайте ESMO — 3 [15–17], на сайте ASCO — 5 [18–22], на сайте NCCN — 1 [23]. При сравнении методических рекомендаций с соответствующими КР были выделены три публикации, позволяющие дополнить пропущенные данные: две для ESMO (методические рекомендации о назначении NGS пациентам с метастатическим раком [5], инструмент для ранжирования сенсibiliзирующих вариантов генов для назначения таргетной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями [12]) и одна для ASCO (рекомендации о назначении исследований с целью отбора пациентов с раком легкого для проведения терапии ингибиторами [13]).

На первом этапе исследования при анализе данных из найденных КР был сформирован перечень рекомендуемых к исследованию генов при НМРЛ, включающий *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *NTRK*, *ERBB2*, *MET*, *RET*, *KRAS*, а также определению одного комплексного молекулярного маркера — мутационной опухолевой нагрузки (tumor mutational burden, TMB) (табл. 1). Как видно из данных табл. 1, перечень рекомендуемых к исследованию генов различается в зависимости от ассоциации разработчиков КР. В частности, в Рубрикаторе отсутствуют рекомендации по назначению исследований для определения вариантов генов *NTRK* и *KRAS* [14]. Однако подобные рекомендации представлены у ассоциаций ASCO, ESMO, NCCN [13, 17, 21–23]. Обратная ситуация имеется с TMB — КР в Рубрикаторе единственная, где имеется рекомендация по назначению этого исследования для его определения [14]. Кроме того, согласно КР NCCN, определение TMB не рекомендуется [23], а в ASCO и ESMO отсутствуют рекомендации за или против проведения исследований для определения TMB.

Анализ описания популяций пациентов, для которых рекомендовано определение сенсibiliзирующих мутаций, показал, что описания в КР различались по ширине популяции, к которой рассматривается вмешательство. В КР, размещенных в Рубрикаторе, популяция, которой рекомендуется назначение исследований по определению вариантов генов, не уточнена в части стадии распространенности опухолевого заболевания (табл. 2) [14]. В КР ESMO и NCCN уточнены стадии, при которых следует назначить исследования. В КР ASCO не представлено прямых рекомендаций о проведении молекулярно-биологических исследований, а данные о проведении исследований были получены косвенно, исходя из рекомендуемой таргетной терапии [21, 22]. Как видно из данных табл. 2, для определения вариантов генов *EGFR*, *ALK*

исследования рекомендуются при IB–IV стадиях НМРЛ, за исключением КР ASCO, где исследование *ALK* рекомендуется только при IV стадии [13, 15–23]. Определение вариантов генов *BRAF*, *ROS1*, *NTRK*, *ERBB2*, *MET*, *RET* и *KRAS* в КР ASCO, ESMO и NCCN рекомендуется при IV стадии [13, 15–23].

Рекомендации по назначению исследования для определения вариантов генов в рамках КР одной ассоциации, как правило, имеют сопоставимый уровень доказательств (см. табл. 2). Однако, если сравнивать уровни научной обоснованности между КР по одной конкретной нозологии среди различных ассоциаций, включенных в анализ, то они будут различаться.

В Рубрикаторе научная обоснованность рекомендаций формируется на основании единой для всех КР шкалы независимо от нозологий. В КР ESMO доказательства о рекомендуемых к определению сенсibiliзирующих мутаций представлены на основании шкалы ESCAT [5, 12]. Шкала представляет собой инструмент для внедрения единой шкалы ранжирования сенсibiliзирующих мутаций для последующего назначения таргетной терапии [12]. В то время как в методических рекомендациях ASCO отсутствовали уровни научной обоснованности [13], а непосредственно в КР ASCO отсутствовали прямые тезисы о проведении исследований с целью последующего назначения таргетной терапии, мы посчитали невозможным извлечь уровни научной обоснованности [21, 22]. Для всех КР NCCN используется единая шкала научной обоснованности, базирующаяся на уровне консенсуса разработчиков [24].

В КР ESMO для определения генов *EGFR*, *ALK* научная обоснованность указана на уровне ESCAT evidence tier 1, А, что означает, что одобрена соответствующая таргетная терапия, направленная на эти молекулярно-биологические маркеры, обладающая клинически значимым эффектом, а данные об эффективности терапии получены из рандомизированных контролируемых исследований [12, 17]. Кроме того, в КР ESMO отдельно указано, что поиск мутаций в гене *EGFR*, отличных от наиболее распространенных (делеции 19-го экзона или замены в 21-м экзоне L858R, за исключением мутации EGFR T790), имеет уровень научной обоснованности ESCAT evidence tier 1, В [12, 17]. Для генов *ROS1*, *BRAF*, *MET* (пропуск 14-го экзона), *KRAS* научная обоснованность указана на уровне ESCAT evidence tier 1, В [17]. ESCAT evidence tier 1, В означает, что таргетная терапия, направленная на эти молекулярно-биологические маркеры, обладает клинически значимым эффектом, а данные об эффективности терапии получены из проспективных рандомизированных контролируемых исследований, куда были включены пациенты с различными гистологическими типами опухолей, в том числе с НМРЛ [12]. Для генов *RET*, *NTRK* научная обоснованность указана как ESCAT evidence tier 1, С [17], это означает, что таргетная терапия, направленная на эти молекулярно-биологические маркеры, обладает клинически значимым эффектом, а данные были получены из исследований с включением различных типов опухолей или из корзинных исследований (basket clinical trials), где эффектив-

Таблица 1. Перечень молекулярно-биологических маркеров, рекомендуемых к определению

Рубрикатор КР	ASCO	ESMO	NCCN
<i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>), <i>MET</i> , <i>RET</i> , TMB	<i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>NTRK</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> , <i>RET</i> , <i>KRAS</i>	<i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>NTRK</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> , <i>RET</i> , <i>KRAS</i>	<i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>NTRK</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> , <i>RET</i> , <i>KRAS</i>

Таблица 2. Сравнительный перечень рекомендаций по назначению исследований генов при немелкоклеточном раке легкого

Перечень генов	Рубрикатор		ESMO		ASCO*		NCCN	
	Стадия	Научная обоснованность рекомендации	Стадия	Научная обоснованность рекомендации	Стадия	Научная обоснованность рекомендации	Стадия	Научная обоснованность рекомендации
<i>EGFR</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IB–IV	ESCAT 1, A**	IB–IV	Н/д	IB–IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>BRAF</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IV	ESCAT 1, В	IV	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>ALK</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IB–IV	ESCAT 1, А	IV	Н/д	IB–IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>ROS1</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IV	ESCAT 1, В	IV	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>NTRK</i>	Н/д	Н/д	IV	ESCAT 1, С	IV	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>HER2 (ERBB2)</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IV	ESCAT 2, В	IV, ранее получавшие системную терапию	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>MET</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IV	ESCAT 1, В***	IV	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>RET</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IV	ESCAT 1, С	IV	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>KRAS</i>	Н/д	Н/д	IV	ESCAT 1, В	IV, ранее получавшие ХТ и иммунотерапию	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
TMB	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Не рекомендуется#

Примечание. Н/д — нет данных; TMB — мутационная опухолевая нагрузка; * — данные были получены косвенно на основании рекомендуемой терапии; ** — для вариантов гена *EGFR*, отличных от делеции 19-го экзона или замены в 21-м экзоне L858R (за исключением мутации *EGFR* T790), уровень ESCAT соответствует 1, В [17]; *** — для амплификации гена *MET* уровень ESCAT соответствует 2, В [17]; # — в КР NCCN указано, что молекулярно-биологический маркер TMB не рекомендуется для определения [23].

ность сопоставима между всеми типами опухолей [12]. Для амплификации генов *MET* и *ERBB2 (HER2)* научная обоснованность указана как ESCAT evidence tier 2, В [17], это означает, что данные о клинической эффективности терапии получены из проспективных клинических исследований. В то же время следует отметить, что эти данные являются суррогатными исходами, говорящими только о наличии чувствительности опухоли к соответствующей терапии [12].

В КР NCCN научная обоснованность указана на уровне 2А для всех генов, т.е. вмешательство целесообразно и разработчики КР пришли к единому консенсусу по данному вопросу [23].

В КР, размещенных в Рубрикаторе, все рекомендации по назначению исследований указаны на уровне достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендации С, что соответствует слабой рекомендации, а доказательства — на уровне мнения эксперта [14].

На втором этапе исследования КР были проанализированы с точки зрения информации о методах проведения исследований, направленных на выявление сенситизирующих мутаций в генах. В анализируемых КР указаны следующие методы: иммуногистохимические исследования (ИГХ); флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH); полимеразная цепная реакция (ПЦР); методы секвенирования, включая секвенирование по Сэнгеру и секвенирование нового поколения (NGS).

В табл. 3 представлены рекомендуемые методы проведения исследований в разрезе конкретных генов. В Рубрикаторе, в отличие от КР других ассоциаций, не представлено точных методов проведения исследований в разрезе конкретных генов [14]. За исключением двух генов — *ALK* и *ROS1*, для которых указано «молекулярно-генетическое исследование транслокации генов *ALK* и *ROS1* (в том числе иммуногистохимическим методом)» [14]. Для остальных генов имеется только общая фраза — «молекулярно-генетическое исследование» (см. табл. 3). В Рубрикаторе

Таблица 3. Рекомендуемые методы для проведения исследований у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

	Ген/биологический маркер								TMB
	EGFR	BRAF	ALK	ROS1	NTRK	HER2 (ERBB2)	MET	RET	KRAS
Рубрикатор									
Метод проведения исследования	Н/д	Н/д	Н/д, в том числе ИГХ	Н/д, в том числе ИГХ	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
ESMO									
Метод проведения исследования	NGS. Возможно секвенирование по Сэнгеру	NGS. Возможно секвенирование по Сэнгеру	ИГХ, FISH, NGS. Возможен ПЦР	ИГХ, FISH, NGS. Возможен ПЦР	ИГХ или NGS. Возможен FISH, ПЦР	NGS	NGS. Возможен ИГХ, гибридизация <i>in situ</i>	NGS. Возможен ИГХ, FISH, ПЦР	NGS. Возможны другие методы секвенирования ДНК, ПЦР
ASCO*									
Метод проведения исследования	Секвенирование с использованием панелей	Секвенирование с использованием панелей	Секвенирование с использованием панелей либо ИГХ, FISH	Секвенирование с использованием панелей или ИГХ	Методы ДНК-секвенирования	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
NCCN**									
Метод проведения исследования	Возможны NGS, ПЦР, секвенирование по Сэнгеру	Возможны ПЦР, секвенирование по Сэнгеру, NGS	Возможны FISH, ИГХ, NGS	Возможны NGS, FISH, ИГХ, ПЦР	Возможны NGS, ИГХ, FISH, ПЦР	Возможны NGS, ПЦР, секвенирование по Сэнгеру	Возможно NGS.	Возможны NGS, FISH, ПЦР	Возможны NGS, ПЦР, секвенирование по Сэнгеру

Примечание. TMB — мутационная опухолевая нагрузка; МГИ — молекулярно-генетические исследования; ИГХ — иммуногистохимические исследования; FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; ПЦР — полимеразная цепная реакция; NGS — секвенирование нового поколения; Н/д — нет данных; * — не рекомендуется проведение ИГХ при исследовании EGFR; ** — технология проведения МГИ указана по снижению их приоритетности, не рекомендуется проведение ИГХ при исследовании EGFR и MET.

указано, что возможно проведение NGS для молекулярного профилирования опухоли, однако нет точных данных, для каких генов и в каких случаях [14].

Разработчики NCCN не дают четких тезисов-рекомендаций об использовании конкретных технологий для проведения исследований и перечисляют возможные методы с указанием приоритетов по отношению к ним [23]. Вся представленная информация о методах проведения исследований представлена в разделе «Обсуждение». В то же время имеются две отрицательные рекомендации о проведении исследований с использованием ИГХ. В частности, разработчики указывают, что не рекомендуется использовать ИГХ при определении молекулярно-биологических маркеров для *EGFR* и *MET* [23].

В ESMO указано, что NGS является предпочтительным рекомендуемым методом проведения исследований для всех рекомендуемых к исследованию генов, за исключением *ALK*, *ROS1* и *NTRK*, для которых другими, не менее предпочтительными опциями являются ИГХ или FISH [5, 17].

В КР ASCO рекомендуется проведение секвенирования с использованием панелей. Разработчики ASCO указывают, что рекомендуется не проводить отдельные исследования для определения мутаций в генах *RET*, *ERBB2*, *KRAS*, *MET*, а объединять их в более крупные панели с включением генов *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1* [13]. Однако нет данных о других методах проведения исследований, а методы проведения секвенирования не уточнены. Кроме того, в КР указано, что возможно проведение исследований для определения сенсibilизирующих мутаций в генах *ALK* и *ROS1* с использованием ИГХ или FISH [13].

Обсуждение

В КР по онкологии появляется все больше данных о различных молекулярно-биологических маркерах. Для НМРЛ в текущей практике рекомендуется исследование девяти основных генов. В данном исследовании был проведен сравнительный анализ целесообразности назначения молекулярно-биологических исследований, включенных в российские и зарубежные КР.

Анализ КР, размещенных в Рубрикаторе и на сайтах ESMO, ASCO, NCCN, демонстрирует значительную согласованность в рекомендуемых к исследованию семи генах — *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *ERBB2*, *MET*, *RET*. Исключением стали гены *KRAS* и *NTRK*, а также молекулярно-биологический маркер ТМВ. В КР Рубрикатора не включено проведение исследования гена *NTRK* [14], что, возможно, связано как с задержкой внедрения новых молекулярно-биологических исследований в повседневную практику, так и с недостаточной частотой обновления российских КР и процессом их одобрения и публикации. В более новых зарубежных КР рекомендуется исследование гена *NTRK* [17, 21, 23]. ТМВ представлена только в российской КР [14], в рекомендациях, размещенных в ASCO, нет информации о необходимости определения данного молекулярно-биологического маркера. ESMO в своих методических рекомендациях о применении NGS ссылаются на публикацию M.D. Hellmann et al. [26], в которой не было получено достаточных доказательств для того, чтобы считать ТМВ предиктором ответа на иммунотерапию при НМРЛ [25]. Однако на основании этой информации разработчики не дают какой-либо четкой рекомендации, поэтому мы посчитали достаточ-

ным ее описание без включения в табл. 2. Разработчики из NCCN указали на то, что в 2020 г. данный молекулярно-биологический маркер был удален из перечня рекомендуемых к проведению исследований в связи с результатами исследований [23]. Как и разработчики из NCCN, такой вывод был сделан из публикации M.D. Hellmann et al. [23, 26]. Как нам кажется, различия между российскими и зарубежными КР по данному вопросу также носят временной характер, поскольку разработчики российской КР ссылаются на версию КР NCCN от 2020 г., где данное исследование все еще присутствовало [14].

Кроме перечня рекомендуемых к исследованию генов, авторы зарубежных КР сходятся во мнении относительно того, на какой стадии заболевания следует проводить молекулярно-биологические исследования с целью определения сенсibilизирующих мутаций (см. табл. 2). В целом большинство исследований проводится уже при метастатическом НМРЛ. Это связано с тем, что большая часть таргетной терапии показана только для метастатической стадии НМРЛ.

В результате анализа КР мы обратили внимание на несогласованность отдельных документов в рамках одной ассоциации, обусловленную сроками обновления информации. Так, в КР ESMO по локализованному и местнораспространенному НМРЛ информация о назначении исследований генов *EGFR* и *ALK* появилась только в онлайн-обновлении от 2022 г. [15]. В КР от 2017 г., которая по-прежнему размещена как актуальная, но с двумя онлайн-обновлениями, указано, что недостаточно доказательств для назначения таргетной терапии, направленной на мутации в генах *EGFR* и *ALK* [16].

Особенностью КР ASCO по локализованному и местнораспространенному НМРЛ являлось отсутствие прямых рекомендаций по назначению исследований [18]. В КР имеются указания на то, какую следует назначить терапию при наличии сенсibilизирующих мутаций в генах *EGFR* и *ALK*. Вследствие этого определить стадию, когда рекомендуется провести исследование, было возможно, только исходя из рекомендуемой к названию лекарственной терапии в КР.

В российской КР представлены отдельные тезисы о рекомендациях по назначению исследований, направленных на выявление молекулярно-биологических маркеров. Таким образом, на основании их формулировок трудно однозначно интерпретировать, для каких стадий сформулированы эти рекомендации, ввиду недостаточно-го описания популяций пациентов [14].

При работе с КР мы столкнулись с неоднородностью представленных в них данных о методах проведения исследований. Анализ показал, что информация в части КР о методах проведения исследований отсутствует и даже дополнительная информация из методических рекомендаций не всегда позволяет ответить на этот вопрос. Таким образом, несмотря на дополнительные данные из методических рекомендаций, остаются проблемы в подходах к выбору методов проведения исследований. В Рубрикаторе только для двух генов представлены варианты проведения исследований [14]. Было указано, что для *ROS1* и *ALK* возможно проведение ИГХ, однако это неединственный возможный метод проведения исследования [14]. В ESMO и NCCN наиболее полно описаны методы проведения исследований. В ASCO в большинстве случаев отсутствовало указание на методы проведения исследований. В методических рекомендациях по назначению исследований с целью отбора пациентов с раком легкого для проведения терапии

ингибиторами были представлены рекомендации о проведении исследований панелями, без указания конкретного метода, например NGS [13, 14].

Для Рубрикатора альтернативой подробному предоставлению информации о выборе методов проведения подобных исследований мог бы являться раздел сайта «Методические руководства» (МР). Подобные МР могли бы стать едиными для всех КР по злокачественным новообразованиям, приведя информацию к однообразию, и, соответственно, повысить качество информации. Однако понятие МР и их статус в России не закреплены в нормативно-правовых актах, как это сделано с КР. Поэтому статус таких МР неясен, а представленная в них информация в настоящее время не может учитываться при формировании стандартов медицинской помощи и программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам.

Исследования с использованием технологий NGS и, в частности, панелей для NGS становятся все более приоритетными. Информация по назначению исследований с использованием NGS однозначно представлена только в ESMO и NCCN. В Рубрикаторе также упоминается NGS, однако исходя из формулировки эту информацию невозможно однозначно интерпретировать [14]. В КР ASCO авторы не упоминали NGS, но в своих методических рекомендациях они предоставляют достаточно подробную информацию, хотя и не всегда ясно, какой метод секвенирования указан [13]. В ESMO нами были дополнительно просмотрены методические рекомендации ESMO, содержащие рекомендации об использовании технологий NGS с учетом шкалы ESCAT [5]. Данная рекомендация говорит о том, что рекомендуемые исследования всех генов при НМРЛ можно проводить при помощи NGS. Разработчики представляют перечень рекомендуемых к исследованию генов с указанием типов мутаций и частотой их встречаемости. Как нам кажется, подход ESMO является наиболее систематическим в этой области. В соответствии с рекомендациями ASCO, такие гены, как *RET*, *ERBB2*, *KRAS*, *MET*, должны быть объединены в панели с такими генами, как *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*. Либо нужно проводить исследование генов *RET*, *ERBB2*, *KRAS*, *MET* в случае отрицательного результата при определении сенсibiliзирующих мутаций в генах *EGFR*, *ALK*, *BRAF* и *ROS1* с использованием рутинных тестов [13]. Учитывая, что в NCCN отсутствуют четкие рекомендации относительно каждого гена, но представлена общая информация о возможности проведения исследований с помощью NGS и генетических панелей, при наличии такой возможности использование генетических панелей является наиболее подходящей опцией в условиях текущей реальности [23].

В 2018 г. разработчики КР ESMO представили специальный инструмент — шкалу ESCAT для ранжирования генов, подходящих для таргетной терапии на основе существующих научных доказательств [16]. Данная шкала является уникальной для КР ESMO и не представлена в КР других ассоциаций. Кроме того, мы не обнаружили, чтобы для молекулярно-биологических маркеров какая-либо из анализируемых ассоциаций разработала альтернативный вариант. Как нам кажется, среди международных ассоциаций подобная шкала является уникальным инструментом для ранжирования мутаций в генах и имеет потенциал для более широкого использования.

Заключение

В данном исследовании представлены результаты анализа места и позиционирования молекулярно-биологических маркеров для назначения таргетной терапии при НМРЛ на основании отечественных и зарубежных КР. Результаты анализа демонстрируют различия в подходах по назначению исследований, а также в методах их проведения. Зарубежные ассоциации имеют сходный перечень генов для исследования. Рубрикатор КР демонстрирует некоторое отставание по актуализации включения новых и важности назначения молекулярно-биологических маркеров.

В настоящее время основными рекомендуемыми к исследованию генами являются *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *ERBB2*, *MET*, *RET*. На базе полученных и систематизированных данных можно говорить, что российские КР по НМРЛ несколько отстают по темпам актуализации представленной информации относительно молекулярно-биологических исследований. Как правило, большая часть данных молекулярно-биологических исследований назначается уже при метастатическом НМРЛ, что связано с показаниями к назначению соответствующей таргетной терапии. В настоящее время в зарубежной литературе появляются специализированные шкалы для оценки научной обоснованности назначения различных исследований генов. Значительную долю молекулярно-биологических исследований рекомендуется проводить с применением NGS, в том числе с использованием панелей, хотя остаются актуальными и такие методы, как ИГХ, ПЦР и др. Вопрос применения тех или иных методов более подробно описан в зарубежных клинических и методических рекомендациях.

Изучаемые в данном исследовании вопросы применения молекулярно-биологических исследований представляют значительный интерес для всей системы здравоохранения. С одной стороны, это связано с необходимостью персонализации лечения больных с НМРЛ для повышения эффективности и снижения риска побочных эффектов. С другой стороны, назначение таргетной терапии пациентам, не имеющим показаний, сопряжено с более высокой частотой развития нежелательных реакций, потерей времени для назначения необходимой терапии и неэффективным расходованием бюджетных средств. В то же время, поскольку КР определяют тактику лечения больных и на их основании формируются критерии качества и стандарты медицинской помощи, вопросы позиционирования и обязательности применения молекулярно-биологических исследований влияют не только на систему экспертизы качества медицинской помощи, но и на ее адекватное финансирование. Таким образом, вопросы разработки и утверждения КР, их своевременное обновление, в том числе для назначения молекулярно-биологических исследований, представляются критически важными с точки зрения как повышения качества медицинской помощи, так и определения необходимых объемов финансирования.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией. А.О. Рыжов — написание текста статьи; Ю.А. Ледовских — написание текста статьи; В.В. Омелянов-

ский — внесение необходимых правок, обеспечение целостности статьи и ее финальное утверждение. Все авторы прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность О.Р. Рыжовой и Э.М. Муртазиной за помощь в первичном сборе данных в рамках предыдущего проекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318(7182):527–530. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7182.527>
2. Schwartzberg L, Kim ES, Liu D, et al. Precision Oncology: Who, How, What, When, and When Not? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:160–169. doi: https://doi.org/10.1200/edbk_174176
3. Companion Diagnostics. FDA. 22.09.2023. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/companion-diagnostics>
4. Schrijvers G, Oudendijk N, de Vries P. In search of the quickest way to disseminate health care innovations. *Int J Integr Care*. 2003;(3):e19.
5. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491–1505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
6. Kirchner JAE, Smith JL, Powell BJ, et al. Getting a clinical innovation into practice: An introduction to implementation strategies. *Psychiatry Res*. 2020;283:112467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.06.042>
7. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools). FDA. 22.09.2023. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>
8. Molecular Testing and Biomarkers. ASCO. 20.09.2023. Available from: <https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines/molecular-testing-and-biomarkers>
9. Precision Medicine and Validated Biomarkers. OncologyPRO. 14.07.2023. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/personalised-medicine/esmo-recommendations-in-precision-medicine>
10. Ковалева М.Ю., Сухоруких О.А. Клинические рекомендации. История создания и развития в Российской Федерации и за рубежом // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. — 2019. — № 1–2. — С. 6–14. [Kovaleva MYu, Suhorukih OA. Clinical guidelines. History of the creation and development in the Russian Federation and abroad. *Remedium Journal about the Russian market of medicines and medical equipment*. 2019;(1–2):6–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-01-02-6-14>
11. Laberge AM, Burke W. Clinical and Public Health Implications of Emerging Genetic Technologies. *Semin Nephrol*. 2010;30(2):185–194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.01.009>
12. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895–1902. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>
13. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of American pathologists/ international association for the study of lung cancer/ association for molecular pathology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):911–919. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.7293>
14. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Рубрикатор КР. 10.05.2023. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/30_4
15. eUpdate — Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. European Society for Medical Oncology. 10.05.2023. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsc-lc-treatment-recommendations2>
16. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv1–iv21. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
17. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339–357. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>
18. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I–IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(10):1127–1129. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00051>
19. Kris MG, Gaspar LE, Chaff JE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2960–2974. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.4401>
20. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1356–1384. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02528>
21. Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer with Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1. *J Clin Oncol*. 2023;41(15):e51–e62. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00282>
22. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer with Driver Alterations Living Guideline. ASCO. 10.05.2023. Available from: <https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines/thoracic-cancer#/150121>
23. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines Version 3.2023. 10.05.2023. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
24. NCCN Development and Update of Guidelines. NCCN Guidelines. 20.09.2023. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines>

25. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491–1505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
26. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020–2031. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>
27. ESCAT: ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets. European Society for Medical Oncology. 15.05.2023. Available from: <https://www.esmo.org/policy/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыжов Андрей Олегович, специалист по оценке технологий здравоохранения, аспирант [*Andrey O. Ryzhov*, MD, Health Technology Assessor, Postgraduate Student]; **адрес:** 119991, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg. 2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** andreyandrey@gmail.com, **SPIN-код:** 7983-4460, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9313-2122>

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор [*Vitaly V. Omelyanovskiy*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vvo@rosmedex.ru, **SPIN-код:** 1776-4270, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

Ледовских Юлия Анатольевна, к.м.н., доцент [*Yulia A. Ledovskih*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** jledovskih@gmail.com, **SPIN-код:** 9131-7256, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7567-6027>