

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2025.4.009>**AĞCIYƏR ADENOKARSİNOMASI HÜCEYRƏLƏRİNDƏ GENETİK
DƏYİŞİKLİKLƏRİN KLİNİK VƏ DEMOQRAFİK XÜSUSİYYƏTLƏRİ****S.Q.Mehdizadə***Azərbaycan Tibb Universitetinin Epidemiologiya və Biostatistika kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Xülasə. Məqalədə ağciyər adenokarsinoması xəstəliyi olan pasientlərdə epidermal böyümə faktoru reseptoru (EGFR–Epidermal Growth Factor Receptor) kodlayan genin aktivləşdirici somatik mutasiyalarının tezliyinə və onların demoqrafik göstəricilərlə əlaqəsinə dair tədqiqatın nəticələri təqdim edilmişdir. Tədqiqata 2014-2024-cü illər ərzində Milli Onkologiya Mərkəzinin Molekulyar Onkologiya laboratoriyasına müraciət edən və parafinə fiksə edilən şiş toxuması materialında EGFR testi aparılmış ümumi 507 pasientdən yalnız mutasiya aşkar edilmiş 120 nəfər cəlb edilmişdir.

Araşdırmaya daxil edilmiş 120 pasientdən 57,5%-ni qadınlar (n=69), 42,5%-ni isə kişilər (n=51) təşkil etmişdir. Eyni zamanda onlardan 66,7%-i siqaretçəkmə adəti olmayanlar (n=80), 33,3%-i isə siqaretçəkmə adəti olanlar (n=40) idi. Aşkarlanan mutasiyaların 69,2%-i klassik (Del19 və L858R), 30,8%-i isə nadir növlər olmuşdur. Klassik mutasiyaya malik pasientlərin median sağqalma göstəricisi 27,8 ay, nadir mutasiyalı qrupda isə 21,2 ay olmuşdur. Nəticələr göstərmişdir ki, Azərbaycan populyasiyasında EGFR mutasiyaları daha çox qadınlarda və siqaretçəkmə adəti olmayanlarda müşahidə edilir və bu meyillər Asiya populyasiyalarında qeyd edilən tendensiyalara uyğun gəlir.

Açar sözlər: ağciyər adenokarsinoması, EGFR, mutasiya

Ключевые слова: аденокарцинома лёгкого, EGFR, мутация

Keywords: lung adenocarcinoma, EGFR, mutation

Ağciyər xərçəngi qlobal miqyasda xərçəngdən ölüm hallarının aparıcı səbəblərindən biri olaraq qalır və dünya üzrə onkoloji xəstəliklər arasında ən yüksək letallığa malikdir [1]. İri hüceyrəli ağciyər xərçəngi (İHAX) bütün ağciyər xərçəngi hallarının təxminən 85%-ni təşkil edir, bunların arasında adenokarsinoma əsas histoloji alt tip hesab edilir [2]. Ağciyər adenokarsinomasının molekulyar heterogenliyi EGFR və digər hədəflənə bilən dəyişikliklərin identifikasiyasını zəruri edir və bu istiqamətdə aparılan tədqiqatlar xəstəliyin klinik idarə olunmasına mühüm təsir göstərir [3]. Ağciyər xərçənginin nadir histoloji formalarının klinik gedişi və diaqnostik çətinlikləri barədə aparılan əvvəlki araşdırmalar da xəstəliyin yüksək dərəcədə heterogen olduğunu göstərir [4]. Molekulyar səviyyədə aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, EGFR geninin aktivləşdirici somatik mutasiyaları (əsasən ekson 18-21 aralığında) hüceyrə proliferasiyası, invaziyası və sağqalma siqallarını stimullaşdırır və reseptorun konstitutiv aktivləşməsinə səbəb olur [5].

Klinik praktikada EGFR (EGFR–Epidermal

Growth Factor Receptor) geninin somatik mutasiyalarının iki əsas qrupu – ekson 19 delesiyaları və ekson 21 L858R nöqtəvi mutasiya – “klassik həssaslıq yaradan” dəyişikliklər kimi qəbul edilir. Bu mutasiyalar EGFR tirozinkinaza inhibitorlarına (TKİ) yüksək cavabla əlaqələndirilir və hədəfli terapiyaların klinik effektivliyinin əsas biomarkerləridir [6]. Eyni zamanda, L861Q, S768I, ekson 20 insersiyaları və T790M kimi “nadir” və ya rezistentliklə əlaqəli somatik mutasiyalar da terapevtik cavab və proqnoz baxımından xüsusi əhəmiyyət daşıyır [7]. Ədəbiyyat məlumatlarına görə, EGFR somatik mutasiyalarının yayılma tezliyi populyasiyalar arasında əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənir. Asiya ölkələrində bu göstərici 40-60% arasında olduğu halda [8,9], Qərbi populyasiyalarında cəmi 10-20% təşkil edir [10,11]. Ən mühüm fərqləndirici cəhət isə qadınlarda və siqaretçəkmə adəti olmayanlarda mutasiyaların daha yüksək rastgəlmə tezliyidir [12,13]. Bu, epidemioloji fərqlər genetik meyillər, həyat tərzı amilləri və ətraf-mühit faktorlarının təsiri ilə izah olunur.

Tədqiqat işi 2014-2024-cü illər arasında toplanmış retrospektiv məlumatlar əsasında EGFR mutasiyalarının spektrini, qadınlarda və siqaretçəkmə adəti olmayanlarda paylanma xüsusiyyətlərini və bu göstəricilərin Asiya və Qərbi populyasiyaları ilə müqayisə etmək məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqatın materialı və metodları. Bu retrospektiv tədqiqat Milli Onkologiya Mərkəzinin Molekulyar Onkologiya laboratoriyasının 2014-2024-cü illər üzrə arxiv məlumatları əsasında aparılmışdır. Tədqiqat üçün etik təsdiq Azərbaycan Tibb Universitetinin Etik Komitəsi tərəfindən verilmişdir (Protokol №36, 2024-cü il).

Laboratoriyaya müraciət edən və EGFR mutasiya testi aparılmış ümumi 507 pasiyentdən, yalnız histoloji olaraq ağciyər adenokarsinoması diaqnozu təsdiqlənmiş və EGFR mutasiyası aşkarlanmış (EGFR-pozitiv) 120 pasient yekun analizə daxil edilmişdir. Nümunələr formalinlə fiksə edilmiş parafin bloklarından (FFPE-Formalin-fixed paraffin-embedded) əldə edilmişdir. FFPE bloklarından 5-8 µm qalınlığında kəsiklər hazırlanmışdır. İzolyasiya prosesi zamanı "EntroGen EGFR Mutation Analysis Kit" (EntroGen, ABŞ) istifadə edilmişdir. DNT-nin konsentrasiyası və keyfiyyəti NanoDrop 2000 spektrofotometri ilə qiymətləndirilmiş, yalnız A260/A280 nisbəti 1,8-2,0 intervalında olan nümunələr tədqiqata daxil edilmişdir. Mutasiya təhlili Real-time PCR (RT-PCR) üsulu ilə aparılmışdır. Analizlərdə EGFR geninin ekson 18, 19, 20 və 21 bölgələri edilmişdir. Analizdə əldə edilən somatik mutasiyalar iki əsas kateqoriyaya ayrılmışdır:

1. Klassik mutasiyalar: Ekson 19 delesiyaları və ekson 21 L858R nöqtə mutasiyaları.

2. Nadir mutasiyalar: L861Q, S768I, ekson 20 insersiyaları, T790M və digər qeyri-tipik dəyişikliklər.

Əldə olunmuş nəticələr qeyri-parametrik üsulların köməyi ilə riyazi statistik işlənmişdir. Yaşama göstəriciləri (Overall survival – OS) Kaplan-Meier üsulu ilə hesablanmış və log-rank testi ilə qruplar arasında müqayisə aparılmışdır.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Tədqiqata daxil edilmiş 120 pasiyentdən 69-u qadın (57,5%), 51-i kişi (42,5%) idi. Siqaretçəkmə adəti olmayanların payı 66,7% (n=80), siqaretçəkmə adəti olanların payı isə 33,3% (n=40) olmuşdur.

Xəstələrin əksəriyyətinin yaşı 46-64 (96,7%, n=116) intervalında olmuşdur, 45 və daha az olanlar 3 (2,5%) nəfər olmuş, 1 xəstənin yaşı isə 65 olmuşdur (0,8%). Bu göstəricilər Azərbaycan populyasiyasında ağciyər adenokarsi-

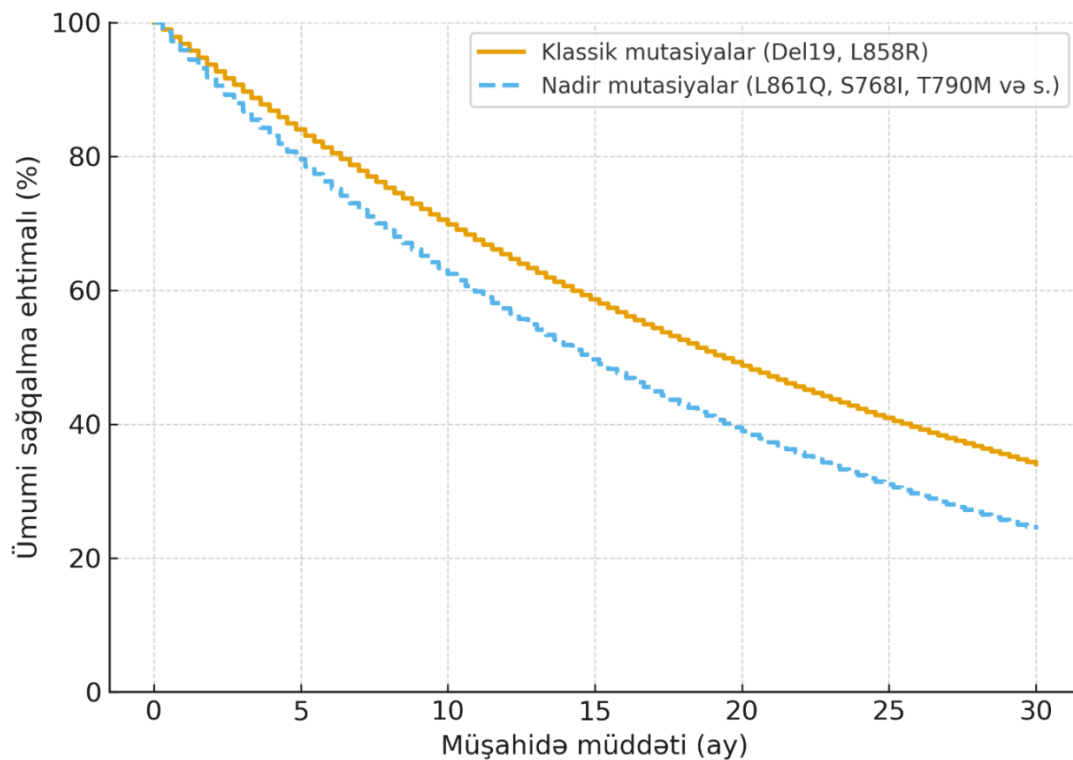
nomasının nisbətən gənc yaşda təzahür etmə meylini göstərir. Molekulyar analiz nəticəsində aşkarlanan 120 nümunədən 69,2%-ni (n=83) klassik mutasiyalar (ekson 19 delesiyaları və ekson 21 L858R), 30,8%-ni (n=37) isə nadir mutasiyalar (L861Q, S768I, ekson 20 insersiyaları, T790M və s.) təşkil etmişdir.

Klassik dəyişikliklərin üstünlük təşkil etməsi EGFR-TKI-lara (Tyrosine Kinase İnhibitor) cavab potensialının yüksək olduğunu göstərir. Nadir mutasiyaların 30,8% paya malik olması isə regionda genetik müxtəlifliyin və spesifik mutasiya meyllərinin mövcudluğunu göstərə bilər. Bu nəticə beynəlxalq ədəbiyyatla müqayisədə diqqətəlayiqdir. Ədəbiyyat məlumatlarına görə, Asiya populyasiyalarında EGFR mutasiyasının tezliyi 45-60% , Qərbi ölkələrində isə 10-20% səviyyəsindədir [14]. Azərbaycan populyasiyasında müşahidə olunan 69,2%-lik ümumi mutasiya tezliyi Asiya göstəricilərindən bir qədər yüksək, Qərbi ölkələrinin məlumatlarından isə əhəmiyyətli dərəcədə çoxdur.

Tədqiqat göstərmişdir ki, qadın xəstələrdə EGFR mutasiyasının aşkarlanma tezliyi kişilərlə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir ($p<0,05$). Siqaret çəkməyənlərdə mutasiya tezliyi 74%, siqaret çəkənlərdə isə 52% olmuşdur. Bu nəticələr göstərir ki, Azərbaycan populyasiyasında da EGFR mutasiyası üçün əsas risk qrupları qadın cinsi və siqaretçəkmə adəti olmayanlardır. Bu müşahidə Asiya ölkələrində aparılan tədqiqatlarda təsdiqlənmiş tendensiyalarla uyğun gəlir, – həmin tədqiqatlarda da qadınlarda və siqaretçəkmə adəti olmayan pasientlərdə EGFR mutasiyaları daha yüksək tezlikdə müşahidə edilir [15].

Ədəbiyyat məlumatlarına görə, ağciyər adenokarsinoması diaqnozu Qərbi ölkələrində təxminən 68-70, Asiya populyasiyalarında isə 60-65 yaşlar qoyulur [16]. Azərbaycan nümunəsində yaş həddinin nisbətən aşağı olması (46–64 yaş) həm mühit faktorlarına, həm də tədqiqatda yer alan pasientlərin yaş quruluşunun xüsusiyyətlərinə bağlı ola bilər.

Klassik mutasiyalı pasientlərdə TKİ (Tyrosine Kinase İnhibitor) müalicəsinə daha uzunmüddətli cavab müşahidə edilir ki, bu da beynəlxalq tədqiqatların nəticələri ilə uyğunluq təşkil edir [16]. Şəkildə klassik və nadir mutasiyalı pasientlər üçün sağqalma əyriləri təqdim olunur. Bu nəticələr göstərir ki, mutasiya tipi ümumi sağqalma baxımından müstəqil



Şəkil. EGFR mutasiyalarının Kaplan-Meier yaşama müddəti göstəricisi ayrılırları

proqnostik göstəricidir. Kaplan-Meier analizinə əsasən, klassik mutasiyalı pasientlərdə ümumi yaşama göstəricisinin medianı 27,8 ay, nadir mutasiyalı qrupda isə 21,2 ay olmuşdur. Qruplar arasında fərq statistik olaraq əhəmiyyətli hesab edilmişdir (log-rank $p=0,038$).

Bu tədqiqat Azərbaycan populyasiyasında EGFR somatik mutasiyalarının paylanması və onların demoqrafik xüsusiyyətlərlə əlaqəsini qiymətləndirən ilk sistemli araşdırmalardan biridir. Nəticələr göstərir ki, qadınlar və siqaretçəkmə adəti olmayanlarda mutasiya tezliyi daha yüksəkdir, həmçinin nadir mutasiyaların payı nisbətən çoxdur. Bu nəticələr Azərbaycan populyasiyasının molekulyar profilinin Asiya ölkələrində (xüsusilə Çin, Yaponiya və Koreyada) aparılan tədqiqatlarla oxşarlıq olduğunu, lakin Qərbi populyasiyalarından fərqləndiyini nümayiş etdirir [12–14].

Nadir mutasiyalı pasiyentlərdə yaşama

müddəti göstəricilərinin aşağı olması beynəlxalq tədqiqatlarda qeyd olunan nəticələrlə uyğun gəlir [15]. Bu alt-tip pasientlər üçün üçüncü nəsil tirozinkinaza inhibitorlarının (məsələn, osimertinib, mobocertinib) tətbiqi yaşama müddətini uzada bildiyindən, fərdiləşdirilmiş müalicə strategiyalarının inkişafı böyük əhəmiyyət kəsb edir [16].

Beləliklə, əldə olunan nəticələr göstərir ki, qadınlarda və siqaret çəkməyən pasientlərdə EGFR mutasiyalarına meyllilik daha yüksəkdir, bu da Asiya populyasiyalarında müşahidə olunan tendensiyalarla paralellik təşkil edir.

Azərbaycan populyasiyasında aparılacaq bu kimi molekulyar profil tədqiqatları gələcəkdə genetik məlumat bazasının yaradılmasına, hədəfli terapiya yanaşmalarının təkmilləşdirilməsinə və regional klinik protokolların inkişafına mühüm töhfə verə bilər.

ƏDƏBİYYAT

1. Thandra K. C., Barsouk A., Saginala K. et.al. Epidemiology of lung cancer // *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021; 25(1), 45–52. doi:10.5114/wo.2021.103829.
2. Tseng C. H., Chiang C. J., Chen K. C. et al. EGFR mutation, smoking, and gender in advanced lung cancer: analysis of a Taiwanese cohort // *Oncotarget*. 2017; 8(58), 98384–98393. doi:10.18632/oncotarget.21842.

3. Mehdizadeh S.G. A retrospective molecular epidemiological analysis of EML4-ALK gene fusions in non-small cell lung cancer patients in the Azerbaijani population (2014–2024) // Egypt J Med Hum Genet. 2025; 180 (26). doi.org/10.1186/s43042-025-00808-2
4. Melikova, L.A., Clemente C., Mehdizadeh S.G. et al. Exceptionally Long-Term Survival in Non-Small Cell Lung Cancer with Dual EGFR Mutations: Exon 19 Deletion and G719X – A Case Report // Medical Research Archives, 2025; 13(6). <https://doi.org/10.18103/mra.v13i6.6681>
5. Filenko B. M., Royko N. V., Starchenko I. I., Starçenko O.V., Horodinska O.Yu., Proskurnya S.A. et al. A rare Case Of Unclassified Carcinoma Of The Lung Diagnostic Challenges // Azerbaijan Medical Journal, 2024; (N4), 182–189. <https://doi.org/10.34921/amj.2024.4.029>
6. Clemente C., Madalena S. et al. Rapid Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) test for the detection of somatic variants, p.L858R and p.E746_A750del, in non-small cell lung cancer patients: comparison with real-time PCR and NGS // The Journal of Precision Medicine: Health and Disease, 2025; V2. doi.org/10.1016/j.premed.2025.100005
7. Koyama N., Watanabe K., Sugimoto A. et al. Distinct benefit of overall survival between patients with EGFR exon 19 deletion and L858R treated with EGFR-TKIs // Chemotherapy. 2017; 62(3), 151–158. doi: 10.1159/ 000454944.
8. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. HER2 gene mutations and matrix biomarkers in breast cancer. Clin Biochem. 2025, 140:e111007. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2025.111007.
9. Gijtenbeek R. G. P., Heuvel M., Fennell D. A. et al. Overall survival in advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer using different tyrosine kinase inhibitors in The Netherlands: a retrospective, nationwide registry study // Lancet Reg Health Eur. 2023; 27, 100592. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100592.
10. Zhuo M., Zhang Y., Wang Y. et al. Survival differences between EGFR exon 19 deletions and L858R mutations in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis // Chin J Cancer Res. 2017; 29(6), 553–560. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.06.10.
11. Soria J. C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // N Engl J Med. 2018; 378 (2), 113–125. doi:10.1056/NEJMoa1713137.
12. Park K., Tan E. H., O'Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial // Lancet Oncol. 2016; 17(5), 577–589. doi:10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
13. Mok T. S., Wu Y. L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma / N Engl J Med. 2009; 361(10), 947–957. doi:10.1056/NEJMoa0810699.
14. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. Investigation of HER-2 gene mutations and changes in some biochemical markers in breast cancer // Azerbaijan Medical Journal, 2025, (3), 26–30. <https://doi.org/10.34921/amj.2025.3.05>
15. Chiu C. H., Yang C. T., Shih J. Y. et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for non-small-cell lung cancer patients with uncommon mutations: a multicenter study in Taiwan // J Thorac Oncol. 2023; 14(1), 12–23. doi:10.1111/1759-7714.14537.
16. Kobayashi Y., Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy // Cancer Sci. 2016; 107(9), 1179–1186. doi: 10.1111/ cas.12996.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЁГКОГО И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

С.К.Мехтизаде

*Кафедра эпидемиологии и биостатистики Азербайджанского Медицинского Университета,
Баку, Азербайджан*

Резюме. В статье представлены результаты исследования частоты активирующих соматических мутаций в гене, кодирующем рецептор эпидермального фактора роста (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor), у пациентов с диагнозом аденокарциномы, а также их связи с демографическими характеристиками. В исследование были включены 120 пациентов с выявленной мутацией EGFR из общей группы 507 пациентов, направленных в 2014–2024 гг. в лабораторию молекулярной онкологии Национального онкологического центра, где проводилось исследование парафинфиксированных образцов опухолевой ткани.

Среди 120 включённых к исследованию пациентов 57,5% составили женщины (n=69), а 42,5% – мужчины (n=51). Кроме того, 66,7% были некурящими (n=80), тогда как 33,3% имели привычку курения (n=40). Из выявленных мутаций 69,2% составили классические варианты (Del19 и L858R), а 30,8% – редкие типы. Медиана выживаемости пациентов с классическими мутациями составила 27,8 месяца, а в группе с редкими мутациями – 21,2 месяца. Полученные результаты показывают, что в азербайджанской популяции мутации EGFR чаще наблюдаются среди женщин и некурящих, что соответствует тенденциям, описанным для азиатских популяций.

GENETIC ALTERATIONS IN LUNG ADENOCARCINOMA CELLS AND THEIR CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS

S.G.Mehdizadeh

Department of Epidemiology and Biostatistics, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Summary. This paper presents the findings of a study assessing the frequency of activating somatic mutations in the gene encoding the epidermal growth factor receptor (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor) gene) among patients diagnosed with adenocarcinoma, as well as their association with demographic characteristics. The study included 120 patients with identified EGFR mutations out of a total of 507 patients who were referred to the Molecular Oncology Laboratory of the National Oncology Center between 2014 and 2024, where EGFR testing was performed on paraffin-embedded tumor tissue samples. Among the 120 included patients, 57.5% were female (n=69) and 42.5% were male (n=51). Additionally, 66.7% were non-smokers (n=80), while 33.3% were smokers (n=40). Of the detected mutations, 69.2% were classical (Del19 and L858R), whereas 30.8% were rare variants. The median survival was 27.8 months for patients with classical mutations and 21.2 months for those with rare mutations. The results indicate that EGFR mutations in the Azerbaijani population are more frequently observed among women and non-smokers, consistent with trends reported in Asian populations.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Səbinə Qənbər qızı Mehdizadə, Azərbaycan Tibb Universitetinin Epidemiologiya və Biostatistika kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: sqanbar@mail.ru

Təqdim edilmişdir: 11.06.2025

Qəbul edilmişdir: 15.10.2025