

К. Н. Тимошенко, П. О. Денис
**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ
ЛЕГКОГО С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ ALK И EGFR**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. П. Г. Киселев

Кафедра патологической анатомии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, г. Минск

***Резюме.** Представлены результаты анализа клинико-морфологических данных и результатов молекулярно-генетического тестирования 107 пациентов с диагнозом аденокарцинома легкого. Выявлена встречаемость мутаций ALK и EGFR. Проведено сопоставление морфологических и молекулярно-генетических признаков опухолей.*

***Ключевые слова:** аденокарцинома легкого, ALK, EGFR.*

***Resume.** There are results of the analysis of clinico-morphological data and molecular genetic tests of 107 patients with lung adenocarcinoma. The occurrence of ALK and EGFR mutations was determined. Matching morphological and molecular genetic features of tumors.*

***Keywords:** lung adenocarcinoma, ALK, EGFR.*

Актуальность. Рак легкого является одним из наиболее частых онкологических заболеваний человека и занимает первое место по причинам смерти среди пациентов со злокачественными новообразованиями. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется более 4000 вновь выявленных случаев рака легкого. Общая пятилетняя выживаемость пациентов, страдающих раком легкого не превышает 20%. Особо опасна данная опухоль тем, что у более 2/3 пациентов рак легкого выявляют уже на 3-4 стадии, а одногодичная летальность при данном злокачественном новообразовании составляет около 50% [1]. Аденокарцинома является одной из форм немелкоклеточного рака легкого, занимая от 30 до 40% в структуре его заболеваемости в различных странах. Успехи современной медицинской науки позволили установить ряд мутаций в трансформированных клетках опухоли, такие как ALK и EGFR, которые являются мишенями для современных лекарственных средств используемых при химиотерапии рака легкого.

Цель: установить морфологические особенности аденокарциномы легкого в зависимости от наличия мутаций в генах ALK и EGFR.

Задачи:

1. Выявить встречаемость мутаций ALK и EGFR у пациентов с аденокарциномой легкого посредством молекулярно-генетического тестирования.
2. Сопоставить, в каких формах аденокарцином ALK-мутации встречаются чаще.
3. Оценить применение иммуногистохимического исследования для дифференциальной диагностики между различными гистологическими формами аденокарциномы легкого и метастатическим поражением.

Материал и методы. Был проведен анализ клинико-морфологических данных и результатов молекулярно-генетического тестирования 107 пациентов с диагнозом аденокарциномы легкого, проходивших лечение в РНПЦ ОМР имени Н.Н. Александрова в 2017 году.

Результаты и их обсуждение. Рак лёгкого — злокачественное новообразование, происходящее из эпителиальной ткани бронхов или альвеол.

Современная классификация рака легкого подразделяет его на две большие группы: немелкоклеточный и мелкоклеточный рак. Последний протекает крайне агрессивно, рано метастазирует, но лучше поддается химиотерапии. Немелкоклеточный рак легкого встречается в 5-6 раз чаще, чем мелкоклеточный и также делится на подтипы, из которых наиболее распространены плоскоклеточный рак и аденокарцинома, реже встречается крупноклеточный и недифференцированный рак.

В 2015 году под эгидой ВОЗ была предложена новая классификация рака легкого, в которой основные изменения затронули аденокарциному легкого (таблица 1).

Таблица 1. Гистологическая классификация аденокарциномы легкого 8140/3 (ВОЗ, 2015 г.) [1].

Лепидик	8250/3
Ацинарная	8551/3
Папиллярная	8260/3
Микропапиллярная	8265/3
Солидная	8230/3
Инвазивная муцинозная	8253/3
Смешанная инвазивная и неинвазивная муцинозная	8254/3
Коллоидная	8480/3
Фетальная	8333/3
Кишечного типа	8144/3
Минимально инвазивная аденокарцинома	
Немуцинозная	8256/3
Муцинозная	8257/3
Прединвазивные поражения	
Атипическая аденоматозная гиперплазия	8250/0
Аденокарцинома in situ	
Немуцинозная	8250/2
Муцинозная	8253/2

Если ранее аденокарцинома классифицировалась по степени дифференцировки, то теперь по морфологическим элементам, которые образуют мутировавшие клетки. Новая классификация, в отличие от старой, имеет прогностическое значение, так как выявлена связь со степенью

злокачественности опухоли, ее «агрессивностью» и ответом на химиотерапию. Наиболее распространенными являются ацинарная, муцинозная, солидная, лепидик, папиллярная и микропапиллярная формы.

С развитием иммуногистохимии улучшилась дифференциальная диагностика рака легкого. Экспрессия белка ТТФ1 в ядрах клеток (рисунок 1) и СК7 в цитоплазме клеток (рисунок 2) аденокарциномы легкого служит маркером для выделения ее среди других форм рака легкого и метастазов.

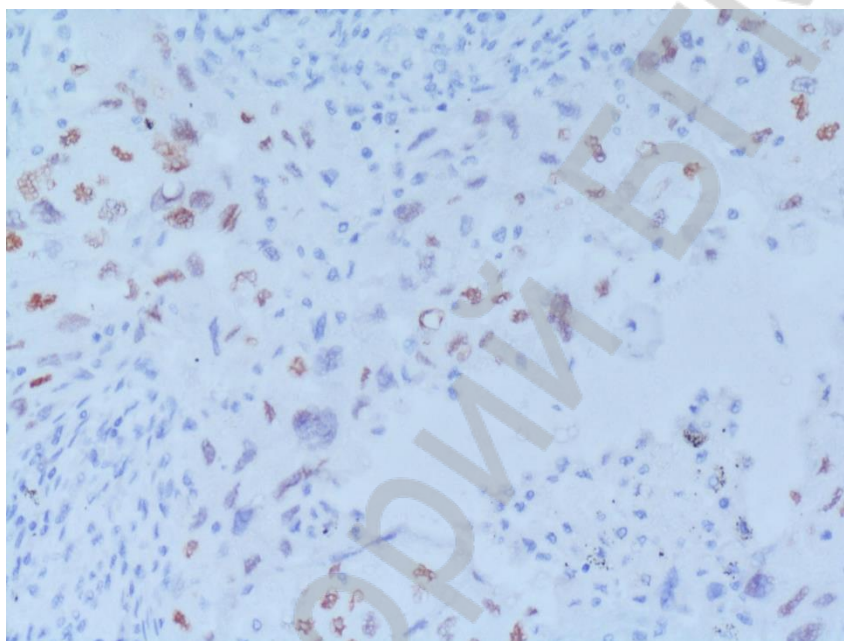


Рисунок 1 – Экспрессия белка ТТФ1 в ядрах клеток аденокарциномы легкого

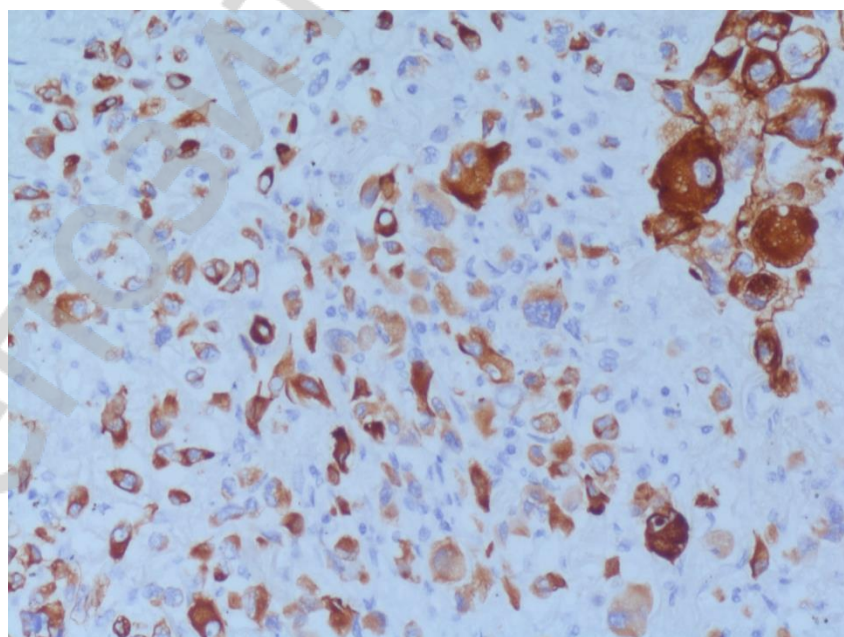


Рисунок 2 – Экспрессия белка СК7 в цитоплазме клеток аденокарциномы легкого

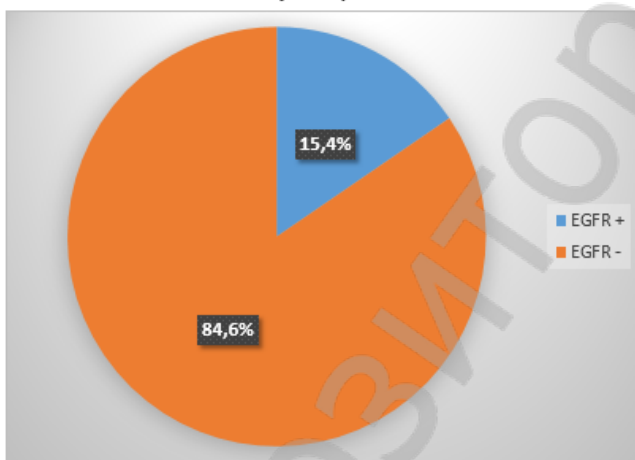
Новым направлением химиотерапевтического лечения рака легкого является мишень направленная (таргетная) терапия. Преимуществом «таргетной терапии» над классической химиотерапией является воздействие препарата на конкретные клетки опухоли с определенными в ней мутациями, которые и являются своеобразным «таргетом» (целью).

Классическая химиотерапия же в разной степени оказывает влияние на все клетки организма, терапевтический эффект ее ниже, а побочных эффектов больше.

Внедрение в клиническую практику методов молекулярно-генетического тестирования позволило выявить в трансформированных клетках ряд определенных мутаций. На данный момент высокое прогностическое значение имеет выявление в клетках аденокарциномы легкого EGFR и ALK мутаций.

Молекулярно-генетическое тестирование гена ALK было выполнено у 107 пациентов, гена EGFR у 32 пациентов. Мутации в гене EGFR обнаружены в 15,6% исследованных случаев. Мутации в гене ALK – в 4,7% случаев (рисунок 3).

32 пациента прошли тестирование на наличие EGFR-мутации



107 пациентов прошли тестирование на наличие ALK-мутации

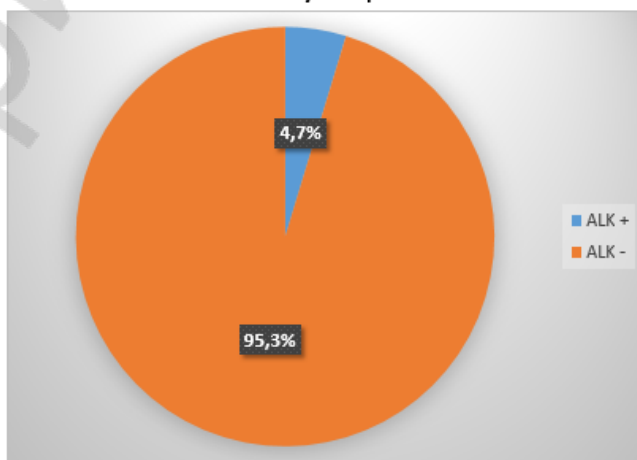


Рисунок 3 – Встречаемость мутаций EGFR и ALK аденокарциномы легкого

По результатам проведенного сопоставления морфологических и молекулярно-генетических признаков установлено, что среди ALK-позитивных случаев аденокарциномы легкого достоверно чаще наблюдались варианты ацинарного, лепидик (рисунок 4,5) и муцинозного строения ($p < 0,05$) (рисунок 6).

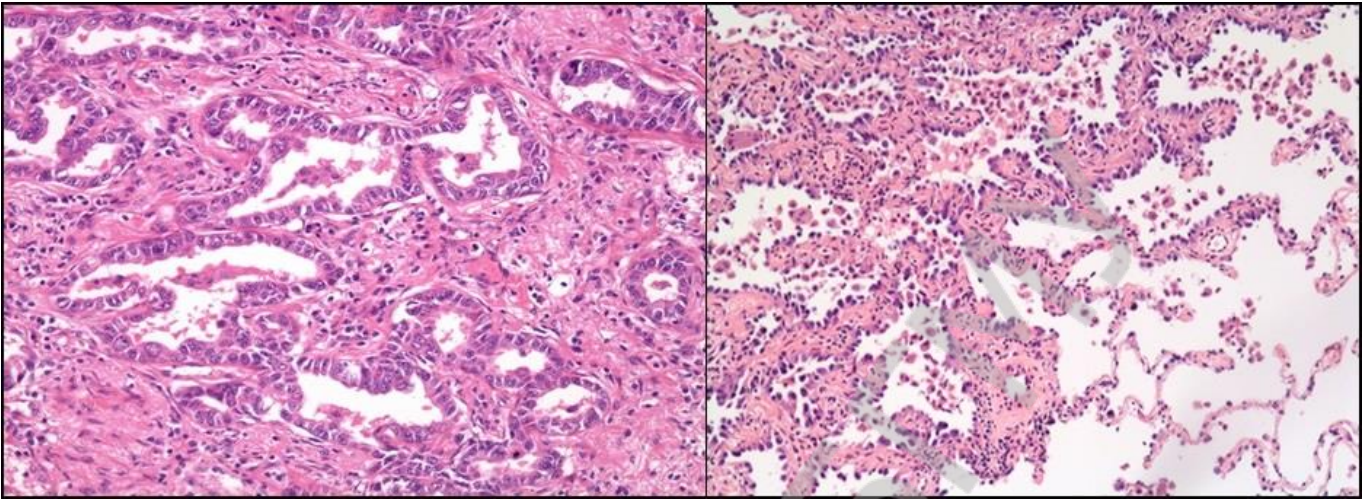


Рисунок 4 – Ацинарная аденокарцинома

Рисунок 5 – Лепидик аденокарцинома

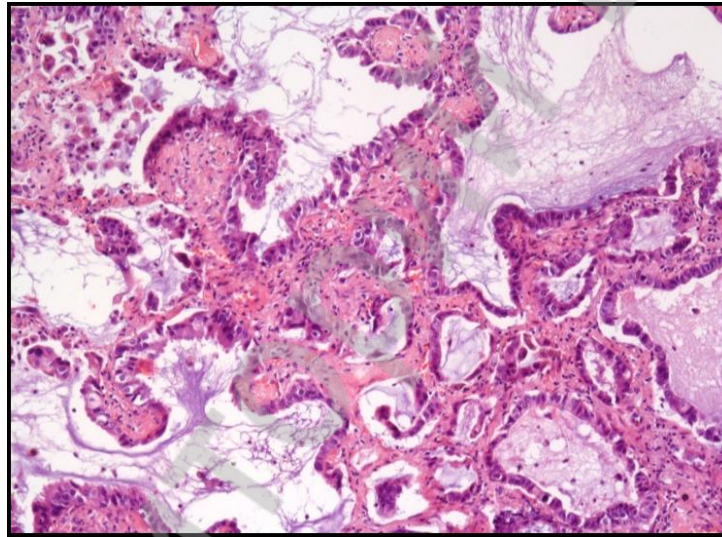


Рисунок 6 – Муцинозная аденокарцинома

Выводы:

1. Внедрение в клиническую практику методов молекулярно-генетического тестирования опухолевой ткани позволяет выявить группу пациентов, которые подходят для проведения мишень направленной (таргетной) терапии, эффективность которой выше, чем классической химиотерапии.
2. Мутации в гене EGFR обнаружены в 15,6% исследованных случаев. Мутации в гене ALK – в 4,7% случаев.
3. Мутации в гене ALK чаще наблюдаются при ацинарном, лепидик и муцинозном гистологических типах аденокарциномы легкого.
4. Применение иммуногистохимического исследования позволяет проводить дифференциальную диагностику между различными гистологическими формами рака легкого и метастатическим поражением.

K. N. Timoshenko, P. O. Deninis

**PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF LUNG ADENOCARCINOMA
WITH ALK AND EGFR MUTATIONS**

Tutor: associate professor P. G. Kiselev

Department of Pathology,

Belarusian State Medical University, Minsk

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk

Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Ю.И. Аверкин, Н.Н. Антоненкова, Н.А. Артемова [и др.]; под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. - М.: Профессиональные издания, 2012. – 508 с.

2. ALK rearrangement in specific subtypes of lung adenocarcinoma: immunophenotypic and morphological features / Possidente, L., Landriscina, M., Patitucci, G. et al. // Medical Oncology. – 2017. – № 5.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ