

**МОЛЕКУЛЯРНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКІВ ЛЕГЕНЬ ТА СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ
ЩОДО ЇХ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ**¹Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)²Луганський державний медичний університет (м. Рубіжне)

taisiachertenko@gmail.com

patomorf.idmu@ukr.net

docpathomorph@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Ця публікація є частиною науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти: «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика і прогноз злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу» (№ державної реєстрації 0117U000594).

Вступ. Рак легень є однією з найбільш розповсюджених причин смерті серед онкологічних захворювань в світі [1,2]. Сучасна класифікація ВООЗ пухлин легень 2015 року враховує останні відкриття в молекулярній структурі цих пухлин та їх генетичні особливості [3,4]. В минулих класифікаціях ВООЗ діагноз раку легень засновувався переважно на світловій мікроскопії з рутинним забарвленням гематоксиліном та еозином, та подекуди з використанням забарвлення на муцин. Імуногістохімічний метод, як важлива частина діагностичного алгоритму, був вперше згаданий в класифікації 1999 року і навіть в класифікації 2004 року його роль була обмежена лише застосуванням для підтвердження діагнозів крупноклітинної нейроендокринної та саркоматоїдної карциноми, а також випадками диференційної діагностики між раком легень та злоякісною мезателіомою. В сучасній класифікації 2015 року імуногістохімічний метод нарешті набув широкого вживання. Наразі він рекомендований для використання не тільки в випадках біопсії з малою кількістю матеріалу та при цитологічному дослідженні, але й при дослідженні післяопераційного матеріалу таких гістологічних підтипів раку легень як: солідна аденокарцинома, неороговіваючий плоскоклітинний рак легень, крупноклітинний рак легень, усі нейроендокринні та саркоматоїдні пухлини. Впровадження концепту щодо індивідуалізованого підходу в терапії раку легень, що засновується на відкритті великого спектру молекулярно-біологічних особливостей цих пухлин, зробило особливо важливим точну класифікацію та діагностику. Наразі сучасний лікар-патолог усвідомлює важливість молекулярного типування раків легень, бо мутації в EGFR та перебудови в генах ALK та ROS1, що характерні для аденокарцином, свідчать про ефективність пеметрексу, в той час, як моноклональне антитіло до VEGF-A (бевацизумаб) є ефективним переважно у пацієнтів з плоскоклітинним раком легень, так само як і антитіло проти PDL (ніволумаб), яке відібране для таргетної терапії пацієнтів з пізньою стадією плоскоклітинного раку [3,4]. Все вище згадане відкриває нові можливості в роботі лікаря-патологоанатома і потребує від нього доброго знання молекулярних характеристик раків легень та

володіння низкою сучасних методів їх молекулярно-біологічної діагностики.

Мета дослідження: проаналізувати сучасні уявлення про молекулярні характеристики раків легень та їх вплив на молекулярно-біологічну діагностику пухлин цієї нозології.

Об'єкт і методи дослідження. Для пошуку інформації були використані контент-аналіз та бібліосемантичний метод вивчення сучасних наукових даних щодо молекулярних характеристик та методів молекулярно-біологічної діагностики раків легень. Авторами була опрацьована інформація, яка була наявна в таких базах як: Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, MEDLINE, Medscape.

Результати дослідження та їх обговорення. Молекулярні характеристики. Докладний аналіз молекулярних характеристик різних гістотипів раків легень був наданий в атласах геному пухлинних клітин 2012 та 2014 років [5,6].

Для аденокарцином легень виділено 18 статистично значущих мутацій: TP53 (46%), KRAS (33%), KEAP1 (17%), STK11 (17%), EGFR (14%), NF1 (11%), BRAF (10%), SETD2 (9%), RBM10 (8%), MGA (8%), MET (7%), ARID1A (7%), PIK3CA (7%), SMARCA4 (6%), RB1 (4%), CDKN2A (4%), U2AF1 (3%), RIT1 (2%) [6,7]. Також приблизно 75% аденокарцином легень мають генетичні зміни, що активують RTK/RAS/RAF сигнальний шлях онтогенезу, визначення таких змін надає можливість лікарям-онкологам призначати ефективну таргетну терапію інгібіторами тірозинкінази. З вищезгаданих 75% пухлин, 62% складають зміни в пускових молекулах, а саме мутації KRAS (32%), EGFR (11%) та BRAF (7%). До інших генетичних змін, що активували RTK/RAS/RAF сигнальний шлях належали втрата 14 екзону MET (4,3%), ERBB2 (або HER2) мутація (1,7%), ROS1 з'єднання (1,7%), ALK з'єднання (1,3%), MAP2K1 мутація (0,9%), RET з'єднання (0,9%), NRAS мутація (0,4%) та HRAS мутація (0,4%). Дослідження ДНК залишившихся 38% пухлин, які не мали змін в генах, що стимулювали активацію RTK/RAS/RAF сигнального шляху, виявило зміни в онкогенах самого RTK/RAS/RAF сигнального шляху: ERBB2 ампліфікація (0,9%) та MET ампліфікація (2,2%). Були також виявлені нові генетичні зміни в цьому сигнальному шляху: мутації NF1 та RIT1. NF1 – це пухлиносупресуючий ген що регулює RTK/RAS/RAF сигнальний шлях, частота мутацій в NF1 дорівнювала 8,3%. Частота RIT1 мутацій складала 2,2% [6,7].

Для плоскоклітинного раку легень встановлено 11 значущих мутацій: TP53 (90% всіх мутацій), CDKN2A, PTEN, PIK3CA, KEAP1, MLL2, HLA-A, NFE2L2, NOTCH1, RB1 та PDYN [5]. Мутація в гені гістосумісності HLA-A клас I, що призводила до втрати функції цього гену

також була типова тільки для плоскоклітинного раку легень. Аналіз шляхів онкогенезу виявив мутації в шляхах, що були пов'язані з кисневим ушкодженням (до них відносились мутації KEAP1 та NFE2L2) – 34%, та мутації в шляхах, що пов'язані з плоскоклітинним диференціюванням: гіперекспресія SOX2 та TP63 (44%), активацію PI3K/AKT шляху (47%), інактивацію CDKN2A в 72% плоскоклітинних раків легень [5,7].

Найбільш злоякісний гістотип як серед нейроендокринних, так і серед усіх раків легень – дрібноклітинний рак легень (ДКРЛ), характеризувався значущою мінливістю в гені SOX2 [5]. Також було виявлене возвратне з'єднання RLF-MYCL1 в ДКРЛ завдяки проведеному секвенируванню РНК. В експерименті мовчання MYCL1 в лініях ДКРЛ з RLF-MYCL1 з'єднанням знижувало клітинну проліферацію. Також були виявлені мутації в генах, що кодували модифікацію гістонних білків, а саме мутації генів CREBBP, EP300 та MLL. Вірогідно, що модифікація гістонних білків є однією з головних рис ДКРЛ [5,7]. Важливу роль в проліферації та метастазуванні ДКРЛ відіграє NOTCH шлях. Порушення функціонування цього сигнального шляху є ключовою подією в пухлинній прогресії ДКРЛ та в розвитку хіміорезистентності. Зокрема, дельта-подібний протеїн-3 (DLL3), ліганд, що інгібує NOTCH шлях та чия експресія пов'язана з транскрипційним фактором ASCL1 експресується в 85% ДКРЛ, хоча в нормальній тканині легень він демонструє мінімальну чи негативну мембранну експресію. Це робить DLL3 потенційно цікавим біомаркером для розробки таргетної терапії ДКРЛ. На теперішній час вже проводилися клінічні дослідження з використанням таргетної анти-DLL3 терапії ровалпитузабом, однак отримані результати потребують подальшої доробки схем терапії, бо незважаючи на дуже добрі результати в першій фазі клінічних досліджень, препарат показав суперечливі результати на подальших етапах [8].

Застосування молекулярних особливостей раків легень в сучасній патоморфологічній діагностиці. Володіння знаннями щодо молекулярних характеристик раків легень дозволило науковцям розробити нові методи діагностики за допомогою рідинної біопсії. На сьогоднішній день рідинна біопсія раків легень, особливо їх недрібноклітинних варіантів не обмежується лише виявленням циркулюючих пухлинних клітин (ЦПК) в периферійній крові, але й дозволяє визначати молекулярні зміни в ЦПК, виявляти циркулюючі пухлинні ДНК з аналізом мутацій в них, а також аналізувати мікроРНК та тромбоцити, що оточують пухлинне РНК в крові [9]. Більш детальна інформація щодо цих методів діагностики надана в таблиці та в нижченаведених даних наукової літератури.

Визначення мутації EGFR в ЦПК має дещо суперечливі дані. За даними Maheswaran та співавторів виявлення EGFR в ЦПК є дуже чутливим методом, та точно співпадає з даними EGFR-статусу біопсій пацієнтів [10]. За даними ж Punnoose, який визначав EGFR статус ЦПК за допомогою FISH методу, отримані результати погано корелювали з результатами тканинної біопсії хворих [11]. Тим не менш, ЦПК можуть бути корисними для моніторингу протікання захворювання у пацієнтів, бо дають можливість оцінювати зміни як в EGFR так і в ALK-EML4, що дозволяє швидко ідентифікувати резистентні до терапії мутації [9].

Таблиця – Найбільш корисні показники, що варто використовувати при рідинній біопсії недрібноклітинного раку легень

Компонент рідинної біопсії	Виявлення	Використання в практиці
Циркулюючі пухлинні клітини	Підрахунок пухлинних клітин	Слабке прогностичне значення
	EGFR	Діагностика/рецидиви
	ALK-EML4	Діагностика
Циркулюючі пухлинні ДНК	EGFR	Діагностика/рецидиви
	TP53	Діагностика
	KRAS	Діагностика
	T790M	Високе прогностичне значення
	[цп ДНК] нг/мл	Низьке прогностичне значення
	T790M	Спостереження за пацієнтом
Екзосоми	мікроРНК-373, -512	Високе прогностичне значення
	мікроРНК-208а, -2223р	Низьке прогностичне значення
	мікроРНК-221-3р, -223-3р	Високе прогностичне значення
	EGFR	Діагностика
	EML4-ALK	Діагностика
	CD171	Високе прогностичне значення
	FAM3C	Високе прогностичне значення
Тромбоцити	EML4-ALK	Діагностика

Визначення цпДНК є дуже чутливим методом рідинної біопсії і показує дуже гарну кореляцію з даними, що отримані під час тканиною біопсії. Завдяки такій чутливості цей метод може бути рекомендований в випадках, коли проведення тканинної біопсії не можливо або ускладнено з якихось причин, а також для моніторингу розвитку рецидиву пухлини. Так визначення активації мутації EGFR del19/L858R у пацієнтів на пізніх стадіях недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) мала специфічність 100% та чутливість 74-82%. За даними низки досліджень у 80% пацієнтів з НДКРЛ можна визначити цпДНК. Найбільш часті мутації спостерігаються в генах TP53, KRAS, та EGFR. Також використання секвенирування цпДНК дозволяють виявляти резистентні до хіміотерапії мутації та прогнозувати розвиток рецидиву [9]. Chen та співавтори в своїй роботі визначали мутації цпДНК на ранніх стадіях (IA, IB, and IIA) НДКРЛ та порівнювали отримані результати зі зразками тканинної біопсії від пацієнтів. Вони визначили значущу концентрацію цпДНК в плазмі у 52 з 58 пацієнтів, що може вказувати на зв'язок цпДНК з розростанням пухлини та метастазуванням. Мутації цпДНК були визначені у 35 пацієнтів з 58, що становило 50% співпадіння з виявленням аналогічних мутацій в тканинних біоптатах [12]. Визначення цпДНК з прогностичною метою також довело свою ефективність. Так пацієнти, у яких зростала кількість циркулюючих T790M під час проведення терапії EGFR-TKI, мали кращі показники безрецидивної та загальної виживаності. Також було доведено, що пацієнти у яких в плазмі виявляли циркулюючі T790M мали кращий прогноз ніж пацієнти без наявності T790M в плазмі крові [13,14].

Не дивлячись на той факт, що досі ще не зрозуміла точна структура та функції екзосом, їх вивчення є найбільш перспективним для подальшого розвитку рідинної біопсії. Це зумовлено тим, що екзосоми містять велику кількість матеріалу, такого як мікроРНК, білки, та матрична (інформаційна) РНК, яка оточена подвійним шаром ліпідів. Екзосоми відрізняються від інших структур, що можливо виявити завдяки рідинній біопсії тим, що вони безпосередньо виділяються клітинами, що грають важливу роль в пухлинній прогресії. Визначення типу мікроРНК може бути корисним не тільки в діагностиці пухлин, але й під час їх моніторингу. Наприклад мікроРНК-373 та 512 обмежують можливість пухлини до росту та інвазії. Однак у пацієнтів з раком ці РНК часто знаходяться в неактивному мовчазному виді, що свідчить про поганий прогноз, однак якщо ці РНК активувати тоді відновлена експресія мікроРНК пригнічує міграцію пухлинних клітин. Гіперекспресія мікроРНК-208а та 1246 вказує на резистентність до хіміотерапії у пацієнтів з НДКРЛ. Гіперекспресія мікроРНК-221-3р та -222-3р у пацієнтів, що проходили лікування інгібітором тіразинкінази третього покоління (озімертиніб), асоціюється з кращим прогнозом [15]. Також завдяки розвитку сучасних систем детекції стало можливим визначення EGFR та EML4-ALK в екзосомах. Рівень EGFR на мембранах екзосом виділених від пацієнтів з НДКРЛ був достовірно вищим ніж рівень цього білку у здорових донорів [16]. Sandfeld-Paulsen також описує, що визначення CD171 на мембрані екзосом є маркером більш сприятливого прогнозу виживаності для пацієнтів з НДКРЛ [17]. Сприятливим прогностичним фактором для пацієнтів з плоскоклітинним раком легень є визначення FAM3C в екзосомах [9].

Дослідження останніх років довели, що тромбоцити мають властивість оточувати пухлинні РНК, таким чином захищаючи їх від руйнування. Цей факт робить багатообіцяючою перспективу визначення типу пухлини у великій кількості складних випадків, а також точно відповісти на питання чи ця пухлина вже метастазує чи ні [9]. В 2016 році Nilsson та співавтори першими виявили транслокацію EML4-ALK в РНК, що була пов'язана з тромбоцитами завдяки методу ПЛР зі зворотною транскрипцією. Цей метод показав 65% чутливість та 100% специфічність [18].

В діагностиці дрібноклітинних раків легень методи рідинної біопсії є менш уживаними та зазвичай обмежуються визначенням ЦПК. Кількість ЦПК в 7,5 мл крові зазвичай складає від 20 до 20000. За даними низки наукових досліджень кількість ЦПК більше 50 асоціюється з загальною виживаністю 4-5 місяців, в той час як пацієнти з кількістю клітин менше 50 живуть 5-11 місяців. Кількість ЦПК різко падає після першого курсу хіміотерапії у пацієнтів з доброю відповіддю. Гірша виживаність спостерігається серед пацієнтів у яких не відмічається зниження кількості ЦПК після хіміотерапії. Якщо у пацієнтів на ранніх стадіях ДКРЛ (уражена тільки одна легеня, може бути уражений регіональний лімфовузол) нижня межа ЦПК складає більше ніж 15 клітин на 7,5 мл крові, то це свідчить, що пацієнт буде мати прогресію пухлини та помре протягом 2-х років після виявлення перших симптомів. Виживаність більше 2-х років була характерна для пацієнтів кількість ЦПК у яких складало менше 15 клітин на 7,5 мл крові [19]. Цікавим може бути також визна-

чення деяких біомаркерів в ЦПК для оцінки ефективності хіміотерапії. Так наприклад, визначення високої експресії SLFN11 корелює з відповіддю пацієнтів з ДКРЛ на лікування інгібіторами PARP [20,21].

Порівняно з рідинною біопсією, імуногістохімічний метод діагностики є більш уживаним і розповсюдженим не тільки закордоном, але й в практиці українських лікарів-патологоанатомів. Так для аденокарцином легень зазвичай використовується така панель маркерів як: TTF1 (маркер пневмоцитів), AE1/AE3, CK7, Beta catenin, Napsin A [22]. Для особливого типу інвазивної аденокарциноми легень – кишкової аденокарциноми (аденокарцинома з превалюванням компоненту, який нагадує аденокарциному, що походить з колоректального епітелію) використовують імуногістохімічний маркер CDX2, з яким вона часто показує позитивну реакцію [23]. Також не слід забувати про визначення експресії таких маркерів, як EGFR та ALK, бо це є необхідним для вірного призначення таргетної терапії пацієнтам [4].

Для плоскоклітинних раків легень використовують таку панель маркерів як: p63 (позитивна експресія майже в усіх випадках), CK 5/6 (87-100% випадків), EMA, thrombomodulin (87-100%). Варіабельною буде експресія таких маркерів як: CD15, CEA, HPV, mesothelin (16-31%), p53, p40, S100. Негативною буде реакція на Vimentin, TTF-1 та Napsin A [22]. А також визначення експресії VEGF та PD-L1 для призначення таргетної терапії [3,4].

Імуногістохімічна діагностика ДКРЛ може бути використана в випадках з великою кількістю некрозів та при невеликій кількості біопсійного матеріалу, коли постановка діагнозу з використанням лише забарвлення гематоксилином та еозином може викликати труднощі. ДКРЛ демонструє позитивну експресію таких маркерів як: SOX2, Synaptophysin, chromogranin A, INSM1 (90-100% специфічність, але низька чутливість), CD56, TTF1 (негативна реакція тільки в 15-20% пухлин), napsin (перінуклеарна точкова реакція), p16, CD117, PAX5, p53, calretinin (48%), CK8, CK7 (точкова слабка чи дифузна). Негативна реакція на CD138, CD57, p63, PAX8, CK20 [22]. Досі актуальною проблемою залишається визначення специфічних мутацій в ДКРЛ та розробка біомаркерів, які б дозволяли ці мутації виявляти. Не дивлячись на великий обсяг накопичених знань щодо молекулярних особливостей раків легень, розуміння онкогенезу та тригерних факторів, що сприяють метастазуванню та прогресії дрібноклітинного раку досі не є повним. Всі існуючі методи хіміотерапії дрібноклітинного раку є малоефективними, бо пухлина розвиває резистентність до них за короткий проміжок часу [8,24].

Висновки. Сучасна патоморфологічна діагностика раків легень неможлива без визначення їх молекулярних особливостей, бо це є важливою складовою як в постановці точного гістологічного діагнозу так і в подальшому лікуванні хворих за допомогою таргетної хіміотерапії. До арсеналу сучасних методів молекулярно-біологічної діагностики входять такі методи як: імуногістохімічний, цитогенетичний та метод рідинної біопсії. Найбільшими викликами сучасної онкоморфології є визначенням тригерних факторів агресивної поведінки ДКРЛ та визначення таких молекулярно-генетичних змін в них, вплив на які дозволить уникнути розвитку хіміорезистентності.

Література

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. DOI: 10.3322/caac.21262
3. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon: IARC (2015).
4. Travis W, Brambilla E, Nicholson A, Yatabe Y, Austin J, Beasley M, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1243-60.
5. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012;489(7417):519-25. DOI: 10.1038/nature11404
6. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014;511(7511):543-50. DOI: 10.1038/nature13385
7. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Frontiers in Oncology*. 2017;7.
8. Leonetti A, Facchinetti F, Minari R, Cortellini A, Rolfo C, Giovannetti E, et al. Notch pathway in small-cell lung cancer: from preclinical evidence to therapeutic challenges. *Cellular Oncology*. 2019;42(3):261-73.
9. Rolfo C, Castiglia M, Perez A, Reclusa P, Pauwels P, Sober L, et al. Liquid Biopsy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Current Clinical Pathology*. 2017:103-15.
10. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ullus L, Brannigan B, Collura CV, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med [Internet]*. Massachusetts Medical Society. 2008;359(4):366-77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0800668>
11. Punnoose EA, Atwal S, Liu W, Raja R, Fine BM, Hughes BGM, et al. Evaluation of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer: association with clinical endpoints in a phase II clinical trial of pertuzumab and erlotinib. *Clin Cancer Res*. United States. 2012;18(8):2391-401.
12. Chen K-Z, Lou F, Yang F, Zhang J-B, Ye H, Chen W, et al. Circulating tumor DNA detection in early-stage non-small cell lung cancer patients by targeted sequencing. *Sci Rep*. England. 2016;6:31985.
13. Dietz S, Schirmer U, Merce C, von Bubnoff N, Dahl E, Meister M, et al. Low input whole-exome sequencing to determine the representation of the tumor exome in circulating DNA of non-small cell lung cancer patients. *PLoS One*. United States. 2016;11(8):e0161012.
14. Wang W, Song Z, Zhang Y. A comparison of ddPCR and ARMS for detecting EGFR T790M status in ctDNA from advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance. *Cancer Med*. 2017 Jan;6(1):154-62.
15. Giallombardo M, Chacón-Borrás J, Castiglia M, Van Der Steen N, Mertens I, Pauwels P, et al. Exosomal miRNA analysis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients' plasma through qPCR: a feasible liquid biopsy tool. *JVisExp*. 2016;111:e53900. Available from: <http://www.jove.com/video/53900>
16. Reclusa P, Sirera R, Araujo A, Giallombardo M, Valentino A, Sorber L, et al. Exosomes genetic cargo in lung cancer: a truly Pandora's box. *Transl lung cancer Res*. China. 2016;5(5):483-9.
17. Sandfeld-Paulsen B, Aggerholm-Pedersen N, Væk R, Jakobsen KR, Meldgaard P, Folkersen BH, et al. Exosomal proteins as prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer. *Mol Oncol [Internet]*. 2016;10(10):1595-602. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1574789116301235>
18. Nilsson RJA, Karachaliou N, Berenguer J, Gimenez-Capitan A, Schellen P, Teixido C, et al. Rearranged EML4-ALK fusion transcripts sequester in circulating blood platelets and enable blood-based crizotinib response monitoring in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. United States. 2016;7(1):1066-75.
19. Tamminga M, Groen H, Hiltermann T. Circulating tumor cells as a liquid biopsy in small cell lung cancer, a future editorial. *Translational Cancer Research*. 2017;6(52):353-6.
20. Lok BH, Gardner EE, Schneeberger VE. PARP inhibitor activity correlates with SLFN11 expression and demonstrates synergy with temozolomide in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:523-35.
21. Allison Stewart C, Tong P, Cardnell RJ, Sen T, Li L, Gay CM, et al. Dynamic variations in epithelial-to mesenchymal transition (EMT), ATM, and SLFN11 govern response to PARP inhibitors and cisplatin in small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8:28575-87.
22. Carolyn Glass, Philippe Joubert, Paul JL Zhang. Lung tumor [Internet]. *PathologyOutlines.com*. 2019 [cited 17 June 2019]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/lungtumor.html>
23. Inamura K, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Tsuchiya E, Fukayama M, et al. Pulmonary adenocarcinomas with enteric differentiation: histologic and immunohistochemical characteristics compared with metastatic colorectal cancers and usual pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(5):660-5. DOI: 10.1097/01.pas.0000160438.00652.8b
24. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:549-61.

МОЛЕКУЛЯРНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКІВ ЛЕГЕНЬ ТА СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ЇХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Яковцова І. І., Янчевський О. В., Чертенко Т. М., Долгая О. В., Олійник А. Є.

Резюме. Раки легень є однією з найбільш розповсюджених причин смерті серед онкологічних захворювань в світі. Згідно вимогам сучасної класифікації пухлин легень ВООЗ (2015), визначення молекулярних характеристик пухлин легень є необхідним не тільки для точного їх фенотипування, але й для призначення таргетної терапії. Для онкоморфолога важливим є розуміння молекулярно-генетичних особливостей різних гістотипів раків легень, а також методик, завдяки яким ці особливості можна визначити. Наразі багато наробок в сфері типування раків легень зроблено для їх не дрібноклітинних варіантів. Ключові молекулярні мішені, які б дозволяли ефективно лікувати дрібноклітинний рак легень, без розвитку швидкої хіміорезистентності, досі не знайдені.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легень, дрібноклітинний рак легень, молекулярні особливості, імуногістохімічна діагностика, рідинна біопсія.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКОВ ЛЕГКИХ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ИХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Яковцова И. И., Янчевский А. В., Чертенко Т. Н., Долгая О. В., Олейник А. Е.

Резюме. Раки легких являются одной из самых распространенных причин смерти среди онкологических заболеваний в мире. Согласно требованиям современной классификации опухолей легких ВОЗ (2015), опре-

деление молекулярных характеристик опухолей легких необходимо не только для точного их фенотипирования, но и для назначения таргетной терапии. Для онкоморфолога важным является понимание молекулярно-генетических особенностей разных гистотипов раков легких, а также знание методик, благодаря которым эти особенности можно выявить. На сегодняшний день большинство работ в сфере типирования раков легких сделано для их немелкоклеточных вариантов. Ключевые молекулярные мишени, которые позволяли бы эффективно лечить мелкоклеточный рак легких, без развития быстрой химиорезистентности, все еще не установлены.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, молекулярные особенности, иммуногистохимическая диагностика, жидкостная биопсия.

MOLECULAR FEATURES OF LUNG CANCERS AND MODERN CONCEPTS OF THEIR MOLECULOBIOLOGICAL TESTING

Yakovtsova I., Yanchevskiy O., Chertenko T., Dolgaia O., Oliynyk A.

Abstract. Lung cancer is the most common cause of cancer-related deaths worldwide in adults. It is divided into two big histological groups: small cell lung cancer (SCLC) and non-SCLC (NSCLC). The updated 2015 WHO classification of lung tumors focuses on molecular profiles of different types of lung cancers and usage of this data not only for differential diagnosis, but also for molecular-targeted therapy. Nowadays, the main goal for pathologists is the good understanding of molecular and genetic features of all histological types of lung cancers. Moreover, they should navigate freely through the wide spectrum of diagnostic methods, those give a possibility to find these molecular and genetic features.

The aim of our study to analyze the modern concepts about molecular features of lung cancers and their influence on the molculobiological testing of this group of tumors.

Object and methods. The information was collected from different scientific databases such as: Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, MEDLINE, Medscape. Bibliosemantic method and content analysis were used for information searching. The points of our interest were data about molecular features of different types of lung tumors and novel data about methods of molecular and biological diagnostics of these tumors, such as molecular testing, immunohistochemical analysis and liquid biopsy.

Results. In our study we described 18 significant mutations for lung adenocarcinomas, 11 significant mutations for squamous cell carcinomas and some molecular pathways that are able to play an important role in tumor growth of SCLC and development of chemoresistance. In this article we also describe all methods of liquid biopsy that can be used in diagnostic and prognostic schemes for lung cancers. These methods include not only finding the circulating tumor cells, but also detection such tumor components as circulating tumor DNA, microRNA in exosomes and usage of platelets as the source of tumor-RNA.

Conclusion. The modern pathomorphological examination of lung cancers are not able without evaluation of their molecular features, because it is an important part not only for the accurate histological diagnosis, but also for the choice of correct treatment. The modern pathomorphological methods include molecular testing, immunohistochemical analysis and liquid biopsy. The most prominent breakthrough was made in the field of NSCLC. Due to novel molecular data testing for *EGFR* mutation and *ALK* rearrangement is recommended in lung tumors classified as adenocarcinoma and in cases where an adenocarcinoma component cannot be excluded. The key molecular targets for SCLC, the influence on that would allow to treat this type of tumor effectively, still are not found.

Key words: non-small cell lung carcinoma, small cell lung carcinoma, molecular features, immunohistochemical testing, liquid biopsy.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 26.08.2019 року