

УДК 616.24-006

***АНАЛИЗ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИХ
ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
ОПЕРАБЕЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА
ЛЕГКОГО***

Трефилова Ю.В.

к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии

Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е.А. Вагнера

г. Пермь, Россия

Стуков А.И.

Студент,

Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е.А. Вагнера

г. Пермь, Россия

Булдакова А.А.

Студент,

Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е.А. Вагнера

г. Пермь, Россия

Сараев Я.И.

Студент,

Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е.А. Вагнера

г. Пермь, Россия

Аннотация. В данной статье представлен ретроспективный анализ 150 историй болезни пациентов, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение по поводу немелкоклеточного рака легкого с детальной характеристикой гистологических типов опухоли согласно гистологической классификации ВОЗ 2021 года, стадиям заболевания на момент установления диагноза согласно Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание), а также выявленных в результате молекулярно – генетических исследований мутаций в опухолях. Проведена также оценка отдаленных результатов лечения пациентов с различными стадиями заболевания на момент установления диагноза и прогностического значения определяемых в опухолевой ткани мутаций. Цель работы была оценить риск прогрессирования заболевания у пациентов с НМРЛ в зависимости от стадии, проведенного послеоперационного лечения и выявленных мутаций у пациентов с аденокарциномой легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, молекулярно-генетическое исследование, радикальное хирургическое вмешательство, химиотерапия.

***ANALYSIS OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR
GENETIC CHARACTERISTICS AND DETERMINATION OF THEIR
PROGNOSTIC EFFECT IN PATIENTS WITH OPERABLE STAGES OF
NON-SMALL CELL LUNG CANCER***

Trefilova Yu.V.

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital
Surgery*

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

Perm, Russia

Stukov A.I.

Student,

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

Perm, Russia

Buldakova A.A.

Student,

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

Perm, Russia

Saraev Ya.I.

Student,

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

Perm, Russia

Abstract. This article presents a retrospective analysis of 150 case histories of patients who underwent radical surgical treatment for non-small cell lung cancer with a detailed description of histological tumor types according to the WHO histological classification of 2021, stages of the disease at the time of diagnosis according to the International Classification of Stages of Malignant Neoplasms TNM (8th edition), as well as identified as a result of molecular genetic studies of mutations in tumors. The evaluation of the long-term results of treatment of patients with various stages of the disease at the time of diagnosis and the prognostic value of the mutations detected in the tumor tissue was also carried out. The aim of the study was to assess the risk of disease progression in patients with NSCLC, depending on the stage of postoperative treatment and identified mutations in patients with lung adenocarcinoma.

Key words: non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, molecular genetic research, radical surgery, chemotherapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ.

Рак легкого остается наиболее распространенным в мире злокачественным новообразованием. С начала 20 века заболеваемость РЛ выросла в десятки раз и на сегодняшний день основной причиной летальности, связанной с онкологическими заболеваниями [1, 2, 5] По данным ВОЗ в 2020 году рак легкого в мире был выявлен у 2,21 млн человек и стал причиной смерти у 1,8 млн человек [5]. В России численность злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легкого на 100 тыс. населения в 2021 г. составило 94,8 [1, 2].

Прогноз при раке зависит не только от стадии заболевания на момент установления диагноза, но и от гистологического типа опухоли и наличия в ней активирующих мутаций [3, 4]. В основе канцерогенеза лежит многоступенчатый процесс накопления мутаций и эпигенетических изменений, приводящих к нарушению экспрессии множества генов и в конечном итоге к злокачественной трансформации [3, 4].

В последние годы активно изучаются генетические изменения, которые приводят к НМРЛ, частота их встречаемости в различных этнических, возрастных и гендерных группах [2]. Эта информация является ключевой для правильного принятия решения о тактики лечения пациента, но также, в ряде случаев, имеет прогностическое значение при наблюдении за пациентом в последующем, что может улучшить показатели выживаемости пациентов.

Цель исследования. Проанализировать клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с операбельными стадиями немелкоклеточного рака легкого и определить их прогностическое значение.

Материалы и методы исследования.

Ретроспективный анализ историй болезни проведен на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края

«Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница. Было проанализировано 150 историй болезни пациентов, которым была выполнено радикальное хирургическое лечение по поводу НМРЛ в период с января 2021 – октябрь 2022 года. Возрастной диапазон пациентов на момент постановки диагноза и оперативного лечения составил 42-77 лет. Средний возраст больных – 64,5 лет. 65% (n=97) пациентов составили мужчины и 35% (n=53) – женщины.

Результаты и их обсуждение.

Всем пациентам было проведено радикальное хирургическое лечение: расширенная лобэктомия – 81 % (n=122), расширенная пульмонэктомия – 14% (n=20), расширенная билобэктомия – 4% (n=8). Адьювантная полихимиотерапия (АПХТ) была проведена у 53 пациентов (35,3%,) из них у 3 пациентов (2%) была выполнена также неоадьювантная полихимиотерапия, дистанционная лучевая терапия в режиме адьювантного лечения у 15 пациентов – 10%.

По результатам патоморфологического исследования были выявлены следующие типы опухолей: аденокарцинома в 61% (n=92) случаев, плоскоклеточный рак в 37% (n=56) случаев, в 2% (n=2) случаев была выявлена плеоморфная карцинома.

Для определения стадии РЛ использовалась Международная классификация стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание). I стадия была установлена в 49% всех случаев (n=73), среди которых IA1 – 12% (n=9), IA2 - 34% (n=25), IA3 – 29% (n=21), IB – 25% (n=18). II стадия РЛ была диагностирована в 27% случаев (n=40): ПА – 38% (n=15), ПВ – 62% (n=25). У 24% (n=37) больных была выявлена III стадия НМРЛ: IIIA - 81% (n=30), IIIB – 19% (n=7).

Из всех наблюдаемых пациентов прогрессирование заболевания выявлено в 13,3% (n=20) в период от 3 месяцев до 1,5 лет после операции. В

группу «спрогрессировавших» были отнесены пациенты, у которых при проведении плановых обследований, было обнаружено: рецидив рака в легочной ткани или культе бронхов и/или метастатическое поражение лимфатических узлов средостения, и/или метастатическое поражение легочной ткани, и/или диссеминация опухолевого процесса. Структура пациентов с прогрессирующим раком легкого в зависимости от стадии представлена в Таблице 1.

Табл. 1. Распределение пациентов с прогрессированием рака легкого в зависимости от стадии

Стадия	Количество пациентов, с выявленным прогрессированием заболеванием, <i>n</i> (%)	Общее количество прооперированных пациентов, <i>n</i>
I	9 (12,3)	73
IA1	-	7
IA2	2 (8)	25
IA3	1 (4,8)	21
IB	6 (33,3)	18
II	6 (15)	40
IIA	3 (20)	15
IIB	3 (12)	25
III	5 (13,5)	37
IIIA	5 (16,7)	30
IIIB	0	7

50% (*n*=10) пациентам, у которых было выявлено прогрессирование заболевания при дальнейшем наблюдении, ранее было выполнено только радикальное хирургическое вмешательство, радикальное хирургическое

вмешательство и адъювантная химиотерапия у 20% (n=4) пациентов, у 20% (n=4) – радикальное хирургическое вмешательство, адъювантная химиотерапия и лучевая терапия, у 5% (n=1) пациентов была выполнена неoadъювантная химиотерапия и оперативное лечение.

За время наблюдения умерли 10% (n=15) пациентов. Средний возраст умерших составил 63,4 года. У 26,7% пациентов на момент начала лечения установлена I стадия, II стадия - 33,3% пациентов и 40% с III стадией. Во всех случаях причиной смерти являлось прогрессирование заболевания.

Молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани было выполнено у 47 пациентов с аденокарциномой легкого. Мутации были выявлены в 80% (n=38) случаев: мутации в гене EGFR у 57,9% (n=22) исследуемых, KRAS – 28,9% (n=11), транслокации в гене ALK – 7,9 % (n=3), ROS – 5,3 % (n=2). У 1 пациента с выявленной мутацией ALK также определялась экспрессия HER2.

Структура мутаций гена EGFR (n=22) представлена ex19del – 72,7% (n=16), L858R – 22,7 % (n=5), ex20ins – 4,6% (n=1). Структура мутации гена KRAS (n=11) также отличалась полиморфизмом: G12V – 9,1% (n=1), G12C – 63,6% (n=7), G12D – 9,1% (n=1), G12S – 9,1% (n=1), Q61L – 9,1% (n=1). Транслокация в гене ALK (n=3) – EML4ex6/ALKex20 в 100% случаев, транслокация в гене ROS (n=2): SLC34A2ex13/ROS1ex32 – 50% (n=1), SDC4ex2/ROS1ex32 – 50% (n=1).

Адъювантная комбинированная терапия была проведена у 63,2% (n=24) пациентов с выявленными мутациями. Двое пациентов в настоящее время продолжают получать таргетную адъювантную терапию ингибиторами тирозинкиназы.

Среди пациентов, у которых были выявлены активирующие мутации, прогрессирование наблюдалось в 10,5% (n=4) случаев (Табл. 2).

Табл. 2. Структура прогрессирующих пациентов с выявленными мутациями

Обнаруженные мутации	Пациенты, у которых выявлено прогрессирование заболевания, <i>n</i> (%)	Общее количество пациентов с выявленными мутациями, <i>n</i>
Ген KRAS, G12S	1 (100)	1
EGFR, ex19del	3 (18,75)	16

Выводы.

Таким образом, наиболее распространенным гистологическим типом НМРЛ является аденокарцинома легкого. Более половины пациентов, которым была выполнено радикальное оперативное лечение ($n=73$) имели I стадию. Большинство пациентов ($n=9$), которые спрессиоровали в первый год после оперативного лечения были исходно с I стадией заболевания. Наибольший процент (50%) прогрессирования заболевания был отмечен среди пациентов, которым выполнено только радикальное хирургическое лечение, наименьший (5%) – у пациентов с комбинированным лечением (радикальное хирургическое вмешательство и до- и послеоперационная терапия). Пациенты с III стадией НМРЛ легкого имели самый высокий процент неблагоприятного исхода. Наибольшее число пациентов с прогрессированием заболевания отмечалось при выявленных мутациях гена EGFR, ex19del

Таким образом, только комплексный и персонифицированный подход к выбору лечения каждого пациента с учетом клинико–морфологического типа опухоли легкого, стадии заболевания и результатов молекулярно–генетического исследования может обеспечить наибольший процент общей

выживаемости пациентов и увеличить время до прогрессирования, тем самым значительно улучшить результаты лечения пациентов с НМРЛ.

Библиографический список

1. Лактионов К.К. [и др.]. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование бронхов и легкого – 2022-2024. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf?ysclid=lcn60zpj2q488909514> (дата обращения 08.01.2023)
2. Shutich M., Vukic A., Baranasic J., Fursti A., Jubur F., Samarjija M., Jakopovic M., Brcic L., Knezevic J. Diagnostic, Predictive, and Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Management. J Pers Med. 2021 Oct 27;11(11):1102. doi: 10.3390/jpm11111102. PMID: 34834454; PMCID: PMC8624402.
3. Weinstein I.B. Disorders in cell circuitry during multistage carcinogenesis: the role of homeostasis // Carcinogenesis. 2000. Vol. 21, N 5. P. 857-864.
4. Weinstein I.B., Begemann M., Zhou P., Han E.K. et al. Disorders in cell circuitry associated with multistage carcinogenesis: exploitable targets for cancer prevention and therapy // Clin. Cancer Res. 1997. Vol. 3, N 12. Pt 2. P. 2696-2702
5. World Health Organization. Cancer Dashboard. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed May 05, 2022.

© Трефилова Ю.В., Стуков А.И., Булдакова А.А., Сараев Я.И., 2022.

Оригинальность 92%