

А.О. Нефёдов<sup>1</sup>, В.И. Тюрин<sup>2,3</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>2,3,4</sup>, Н.В. Митюшкина<sup>3</sup>

## Использование молекулярно-генетического тестирования для подтверждения диагноза первично-множественного рака лёгкого (ПМРЛ): описание клинического случая

<sup>1</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

<sup>3</sup>ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В статье представлен случай первично-множественного синхронного билатерального рака лёгкого, в диагностике которого был использован результат молекулярно-генетического анализа. Различные мутации гена KRAS, обнаруженные в опухолях левого и правого лёгкого, подтвердили независимое развитие этих двух новообразований.

**Ключевые слова:** рак лёгкого, первично-множественный рак, KRAS

Первично-множественный рак лёгкого (ПМРЛ) может составлять от 3% до 8% всех случаев рака этой локализации [7]. Постановка диагноза ПМРЛ обычно основывается на клинических и патоморфологических критериях, таких как различающееся гистологическое строение опухолей или их отдалённое расположение [7]. Очень часто в таких случаях возникает необходимость удостовериться в том, что множественные опухоли не являются результатом метастатического процесса, особенно если опухоли принадлежат к одному гистологическому типу. От того, является ли онкологический процесс первично-множественным или распространённым, зависит ста-

дирование, выбор стратегии лечения и прогноз заболевания. Если опухоль относится к категории аденокарцином, то правильная постановка диагноза может быть основана на результатах молекулярно-генетического тестирования известных «драйверных» мутаций в онкогенах KRAS и EGFR, а также транслокаций с участием генов ALK, RET и ROS1. В данной статье рассмотрен случай синхронного билатерального рака лёгких, при котором в опухолях были обнаружены различные мутации в гене KRAS.

Больной К., мужчина 59 лет, стаж курения 40 лет. В ноябре 2014 г. при выполнении профилактической флюорографии органов грудной клетки были выявлены патологические очаги. В январе 2015 была выполнена компьютерная томография (КТ), рентгеноморфологические данные которой укладывались в картину синхронно развивающихся периферических опухолей нижних долей легких. Были выявлены два образования: 13 x 20 мм в нижней доле (С8) правого легкого и 16 x 15 мм в нижней доле (С6) левого легкого (рис. 1). В феврале 2015 было принято решение о госпитализации пациента на отделение торакальной хирургии СПб КНПЦСВМП (о). 17 февраля 2015

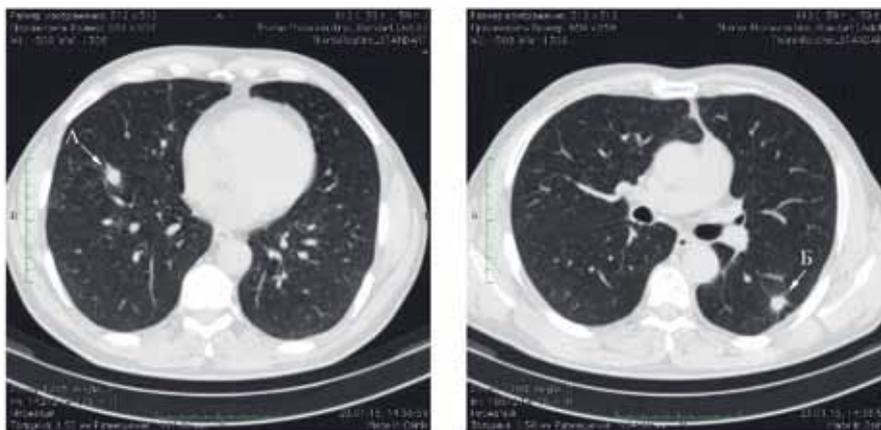


Рис. 1. Результаты компьютерной томографии. Стрелками обозначены: А – новообразование 13 x 20 мм нижней доли (С8) правого легкого, Б – новообразование 16 x 15 мм нижней доли (С6) левого легкого

были проведены следующие хирургические мероприятия: диагностическая видеоторакоскопия слева, миниторакотомия, резекция С6 левого легкого, резекция булл верхней доли правого легкого. Гистологическое исследование показало наличие аденокарциномы, преимущественно ацинарного типа, G2, без лимфоваскулярной инвазии; край резекции негативный. Данный материал был подвергнут молекулярно-генетическому тестированию, в результате которого была выявлена мутация KRAS G12D. Операция на правом легком проводилась 5 марта 2015: была выполнена торакотомия и нижняя лобэктомия с медиастинальной лимфаденэктомией. Полученный материал был определён как инвазивная аденокарцинома диаметром 15 мм, G1. В данном образце был обнаружен другой вариант мутации KRAS – G12C, что позволило сделать вывод о независимом происхождении опухолей левого и правого легкого. Позднее было произведено контрольное обследование КТ, в результате которого был заподозрен процесс в области резекции нижней доли левого легкого. В связи с этим было принято решение о назначении пациенту ПХТ по схеме пеметрексед + карбоплатин. В период до конца февраля 2016 года были проведены 6 курсов ПХТ. Последующее контрольное обследование не обнаружило никаких признаков прогрессирования. На начало 2017 года пациент жив, чувствует себя хорошо, жалоб не предъявляет.

Представленный случай показывает, что молекулярно-генетические характеристики опухоли могут быть использованы наряду с клиническими и патоморфологическими критериями в дифференциальной диагностике ПМРЛ и метастатического рака лёгкого. Для аденокарцином лёгкого характерно наличие так называемых «драйверных» генетических изменений, выявляемых в значительной (до 60%) доле случаев [3, 4]. С наличием некоторых таких изменений связана чувствительность опухолей к таргетным препаратам, в связи с чем эти мутации рутинно тестируются многими лабораториями. Наиболее известны мутации гена EGFR в аденокарциномах лёгкого, которые у Российских больных выявляются в 20% случаев [1, 2]; они определяют чувствительность новообразования к препаратам гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб. Ещё 25% аденокарцином лёгкого содержат мутации гена KRAS [3, 4]. Более редкие генетические изменения – транслокации с участием генов ALK, RET и ROS1, мутации в гене BRAF, амплификации гена HER2 и некоторые другие – могут быть найдены ещё в 15% случаев. Несмотря на то, что множественные опухоли, развивающиеся у одного и того же больного, могут иметь сходную этиологию, мутационный паттерн, наблюдаемый в мультифокальных и билатеральных опухолях, по-видимому, достаточно случаен [5, 6]. Существенно, что для

определения клональной принадлежности опухоли необходимо, чтобы результат генетического анализа содержал не только информацию о наличии/отсутствии мутации в том или ином гене, но и конкретный тип генетического изменения.

#### Благодарности

*Работа поддержана Российским научным фондом (номер проекта 16-15-10396)*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М., Проценко С.А., Семенов И.И. и др. Применение Ирессы (гефитиниба) в качестве терапии первой линии для лечения неоперабельных аденокарцином лёгкого, содержащих мутацию в гене EGFR // Современная онкология. – 2010. – Т. 12. – № 1. – С. 74-80.
2. Imyanitev E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G. et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer // Mol. Diagn. Ther. – 2016. – Vol. 20 (4). – P. 401-406.
3. Korpanty G.J., Graham D.M., Vincent M.D., Leigh N.B. Biomarkers that currently affect clinical practice in lung cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS // Front. Oncol. – 2014. – Vol. 4. – P. 204.
4. Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs // JAMA. – 2014. – Vol. 311 (19). – P. 1998-2006.
5. Nakano H., Soda H., Nakamura Y. et al. Different epidermal growth factor receptor gene mutations in a patient with 2 synchronous lung cancers // Clin. Lung Cancer. – 2007. – Vol. 8 (9). – P. 562-564.
6. Takamochi K., Oh S., Matsuoka J., Suzuki K. Clonality status of multifocal lung adenocarcinomas based on the mutation patterns of EGFR and K-ras // Lung Cancer. – 2012. – Vol. 75 (3). – P. 313-320.
7. Xue X., Liu Y., Pan L. et al. Diagnosis of multiple primary lung cancer: a systematic review // J. Int. Med. Res. – 2013. – Vol. 41 (6). – P. 1779-1787.

Поступила в редакцию 03.04.2017 г.

*A.O. Nefedov<sup>1</sup>, V.I. Tyurin<sup>2,3</sup>, E.N. Imyanitev<sup>2,3,4</sup>,  
N.V. Mityushkina<sup>3</sup>*

#### **The use of molecular-genetic testing to confirm the diagnosis of primary-multiple lung cancer (PMLC): a description of the clinical case**

<sup>1</sup>St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological)

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>3</sup>N.N. Petrov Research Institute of Oncology

<sup>4</sup>I.I. Mechnikov North-West State Medical University  
St. Petersburg

This article describes a case of synchronous bilateral lung cancer, which was diagnosed with the use of molecular-genetics testing. Identification of two distinct KRAS mutations in tumors of right and left lungs supported independent origin of these neoplasms.

Key words: lung cancer, primary-multiple cancer, KRAS