

ДИСКУССИЯ

*Алентина Ивановна Павловская¹, Татьяна Тихоновна Кондратьева²,
Надежда Павловна Велижева³, Семен Венедиктович Петров⁴,
Надежда Васильевна Балатенко⁵, Сомасунгарам Субраманиан⁶*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО НА МАЛОМ БИОПСИЙНОМ И ЦИТОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

¹ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической цитологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., лаборатория клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Профессор, г. м. н., руководитель, отдел молекулярной патологии, Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан
(420029, РФ, г. Казань, ул. Сибирский Тракт, г. 29)

⁵ Заведующая, патологоанатомическое отделение, Республиканский клинический онкологический диспансер
Министерства здравоохранения Республики Татарстан (420029, РФ, г. Казань, ул. Сибирский Тракт, г. 29)
⁶ Директор, Евразийская федерация онкологии; старший научный сотрудник, отделение биотерапии опухолей
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ экспериментальной диагностики и
терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, лаборатория клеточного иммунитета,
Велижева Надежда Павловна; e-mail: nadezhda.velizheva@gmail.com

Морфологическая диагностика немелкоклеточного рака легкого с определением гистологического типа и подтипа опухоли позволяет определять оптимальную тактику лечения больных. Представлены обоснование необходимости субклассифицирования и алгоритм диагностики рака легкого на малом биопсийном и цитологическом материале с применением в трудных случаях гистохимических и иммуногистохимических методов исследования с целью достижения максимальной точности морфологического диагноза.

Ключевые слова: рак легкого, алгоритм диагностики, TTF-1 / p63, аденокарцинома, плоскоклеточный рак.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — гетерогенная группа опухолей, составляющая 80% злокачественных новообразований данной локализации. К этой группе относятся аденокарцинома, плоскоклеточный рак, крупноклеточный рак и их многочисленные подтипы [1]. Во многих странах мира самым частым гистологическим типом рака легкого является аденокарцинома [2—5].

© Павловская А. И., Кондратьева Т. Т., Велижева Н. П.,
Петров С. В., Балатенко Н. В., Субраманиан С., 2012
УДК 616.24-006.522-076:576.31

Успешное применение таргетной терапии при аденокарциноме легкого принципиально изменило подход к морфологической диагностике НМРЛ [6—10]. Особую актуальность приобрела дифференциальная диагностика аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого [7; 11—14]. Она имеет огромное практическое значение, поскольку антиангиогенная терапия бевацизумабом (моноклональные антитела против фактора роста эндотелия, VEGF) при плоскоклеточном раке легкого сопряжена с риском потенциально смертельного кровотечения [15; 16].

В ряде исследований показано, что некоторые генетические повреждения, в частности мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или в гене киназы анапластической лимфомы (EML4-ALK), встречаются преимущественно при аденокарциноме легкого [6; 17—20] и являются важными предиктивными и прогностическими факторами, определяющими эффективность лекарственной противоопухолевой терапии [9; 10; 21—23].

Известно, что у большинства больных раком легкого (70—80%) на момент обращения к онкологу диагностируются местнораспространенный процесс или отдаленные метастазы, что делает опухоль нерезектабельной, но оставляет возможности для химиотерапевтического лечения [15]. В таких случаях морфологическая верификация гистологического типа рака легкого возможна зачастую только на малом биопсийном или цитологическом материале [12; 24].

Результативность морфологического исследования с рутинной окраской срезов опухоли гематоксилином и эозином (азур-эозиновыми смесями для цитологического исследования) находится в прямой зависимости от качества материала. На достаточном по объему сохранном (недеформированном) материале диагностика не вызывает затруднений. Однако присущая раку легкого гистологическая гетерогенность, низкая степень дифференцировки, механическая деформация материала при его получении снижают информативность биопсийного и цитологического материала. Примерно в 25% случаев субклассифицирование рака легкого на основании рутинного морфологического исследования оказывается невозможным [15]. Морфологический диагноз в подобных случаях сводится к формальному заключению «НМРЛ без дополнительных характеристик» [25]. Очевидно, что такое заключение не отвечает современной терапевтической стратегии.

В связи с необходимостью точной субклассификации рака легкого, и в частности дифференциальной диагностики аденокарциномы и плоскоклеточного рака, разработана стандартизованная схема морфологической диагностики по малому биопсийному и цитологическому материалу с применением при необходимости дополнительных исследований: гистохимического (окраска на слизь), иммуногистохимического и молекулярно-генетического. Данная схема рекомендована группой по изучению рака легкого и отражена в новой международной мультидисциплинарной классификации аденокарцином легкого, созданной экспертами Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC), Американского торакального общества (ATS) и Европейского общества пульмонологов, и состоит из трех последовательных этапов [26].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО НА МАЛОМ БИОПСИЙНОМ ИЛИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

Первый этап

При наличии четких светооптических признаков железистой или плоскоклеточной дифференцировки опухоли ее классифицируют как аденокарциному или плоскоклеточный рак соответственно (рис. 1, А—Б; рис. 2, А—Г).

При наличии светооптических признаков нейроэндокринной дифференцировки опухоли дают заключение «мелкоклеточный рак» или «немелкоклеточный рак, возможно, крупноклеточный нейроэндокринный рак» (рис. 1, В; рис. 2, Д). Подтверждают диагноз с помощью последующего иммуногистохимического выявления маркеров нейроэндокринной дифференцировки: синаптофизина, хромогранина А, CD 56 (рис. 1, Г).

В отсутствие четких светооптических признаков железистой или плоскоклеточной дифференцировки дают заключение «немелкоклеточный рак без дополнительных характеристик».

Второй этап

Морфологический диагноз при наличии заключения «немелкоклеточный рак без дополнительных характеристик» в дальнейшем может быть уточнен с помощью гистохимического (окраска на слизь: PAS-реакция или окраска муцикармином), иммуногистохимического или молекулярно-генетического методов.

При выявлении слизи или экспрессии опухолевыми клетками железистого маркера ТТФ-1 и в отсутствие маркеров плоскоклеточной дифференцировки (p63 и/или СК 5/6) ставят диагноз «немелкоклеточный рак, вероятнее всего, аденокарцинома» (рис. 1, Д—З; рис. 2, Е—И).

Если результаты иммуногистохимического исследования противоположны (не экспрессируется ТТФ-1, экспрессируется p63 и/или СК 5/6) и в клетках отсутствует слизь, ставят диагноз «немелкоклеточный рак, вероятнее всего плоскоклеточный рак» (рис. 1, И—К; рис. 2, К—Л).

Если экспрессия ТТФ-1 отсутствует, а экспрессия плоскоклеточных маркеров слабая или фокальная, опухоль классифицируют как «немелкоклеточный рак без дополнительных характеристик». Если опухоль экспрессирует ТТФ-1 и одновременно слабо или фокально экспрессирует p63 и/или СК 5/6, ставят диагноз «аденокарцинома». Важно отметить, около трети аденокарцином в отсутствие светооптических признаков плоскоклеточной дифференцировки проявляют значительную антигенную гетерогенность по всем плоскоклеточным маркерам: частота экспрессии p63 составляет 18—32%, цитокератинов СК 5/6 — 15—18%, СК 34βE12 — до 82%. Это объясняют коэкспрессией опухолевыми клетками нескольких дифференцировочных маркеров [11; 19; 27; 28].

В случае четкой экспрессии «железистого» и «плоскоклеточного» маркеров разными популяциями опухолевых клеток опухоль классифицируют как «немелкоклеточный рак без дополнительных характеристик, возможно, железисто-плоскоклеточный рак». Однако морфологическая диагностика этого гистологического типа рака легкого возможна только при исследовании удаленной опухоли и в том случае, если доля меньшего компонента не менее 10%.

В случае рака легкого с одновременным наличием саркоматоидной (выраженный ядерный плеоморфизм, наличие веретеновидных и/или гигантских опухолевых клеток) и железистой или плоскоклеточной дифференцировки ставят диагноз «аденокарцинома» или «плоскоклеточный рак» (рис. 1, Л—М; рис. 2, М). В отсутствие признаков железистой или плоскоклеточной дифференцировки опухоль классифицируют как «низкодиффе-

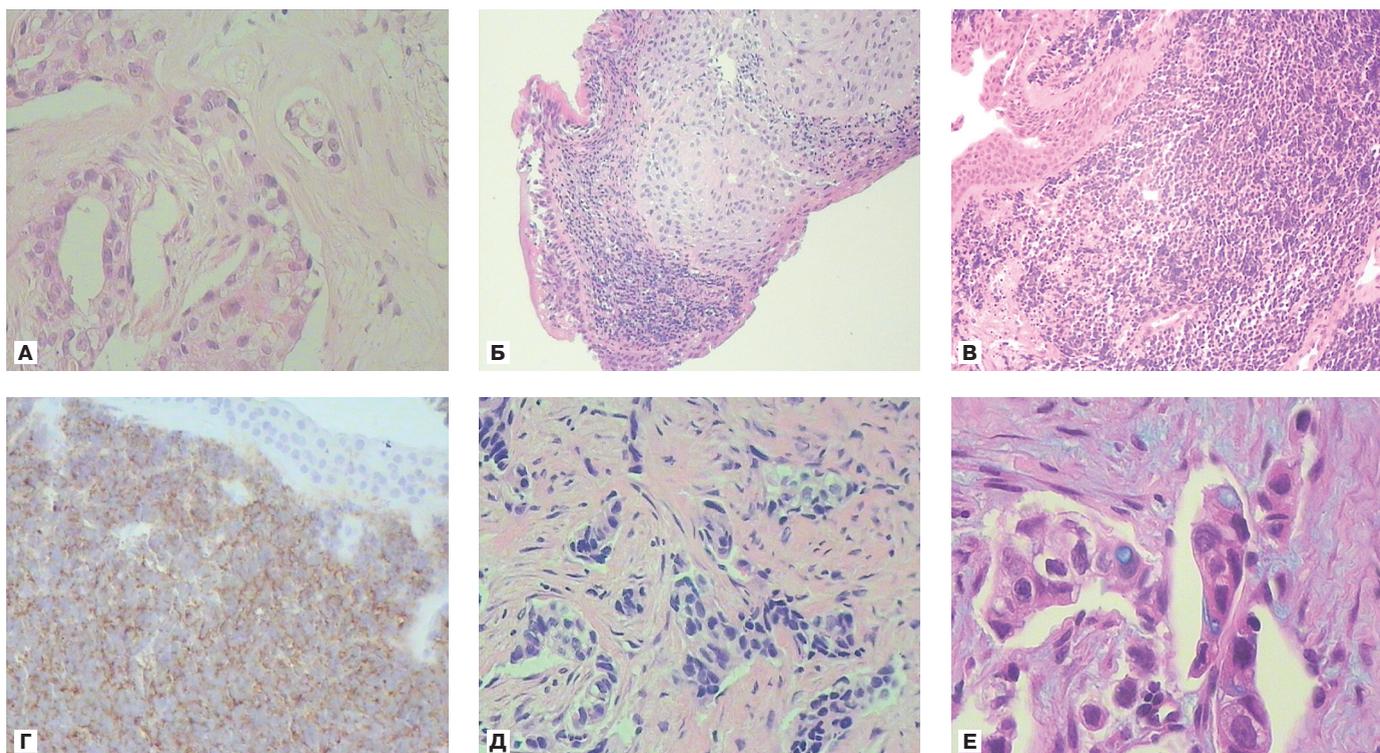


Рисунок 1. Гистологическая и иммуногистохимическая картина рака легкого.

А. Светооптические признаки железистой дифференцировки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$). **Б.** Светооптические признаки плоскоклеточной дифференцировки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$). **В.** Светооптические признаки нейроэндокринной дифференцировки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$). **Г.** Экспрессия нейроэндокринного маркера CD 56 опухолевыми клетками (иммуногистохимическое исследование, $\times 150$). **Д.** Комплексы раковых клеток без четких светооптических признаков железистой дифференцировки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$). **Е.** В цитоплазме отдельных опухолевых клеток выявляется слизь (окраска по Крейбергу, $\times 400$).

ренцированный НМРЛ с гигантскими и/или веретеновидными опухолевыми клетками».

В отсутствие экспрессии как железистых, так и плоскоклеточных маркеров ставят диагноз «немелкоклеточный рак без дополнительных характеристик».

Молекулярно-генетическое определение мутаций EGFR рекомендуют, если поставлены следующие морфологические диагнозы: (1) классическая «аденокарцинома»; (2) «немелкоклеточный рак, вероятно, аденокарцинома»; (3) «немелкоклеточный рак без дополнительных характеристик»; (4) «немелкоклеточный рак, возможно, железисто-плоскоклеточный рак». Наличие мутаций EGFR свидетельствует в пользу принадлежности опухоли к аденокарциноме, а не к плоскоклеточному раку [6; 17; 26].

Третий этап

Если поставлен диагноз «НМРЛ без дополнительных характеристик» и имеющийся материал не пригоден для проведения молекулярно-генетического исследования, может быть рекомендована повторная биопсия опухоли.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дополнительные гистохимическое и иммуногистохимическое исследования показаны, если в опухоли отсутствуют четкие светооптические признаки железистой или плоскоклеточной дифференцировки.

Для иммуногистохимического исследования достаточно минимальной, но информативной панели антител: TTF-1 в качестве железистого маркера и p63 и/или СК 5/6 в качестве плоскоклеточного. Уменьшение числа срезов позволяет сохранить материал для молекулярно-генетического исследования.

В качестве объекта иммуногистохимического исследования может быть использован материал, полученный при бронхоскопии, тонкоигольной аспирационной биопсии, а также экссудат при опухолевом плеврите [12; 29—35].

ОБСУЖДЕНИЕ

К сожалению, на практике дополнительные методы исследования не всегда доступны, и морфологический диагноз нередко строится только на основании светооптического исследования опухоли. Большую пользу в подобных случаях может принести тесное взаимодействие морфолога с другими специалистами, участвующими в диагностическом процессе.

Цитологическое и гистологическое исследования являются равноправными методами верификации гистологического типа рака легкого. Цитологическое исследование позволяет дифференцировать аденокарциному и плоскоклеточный рак, особенно полезно у неоперабельных больных [12; 19; 27—29; 36]. Современные возмож-

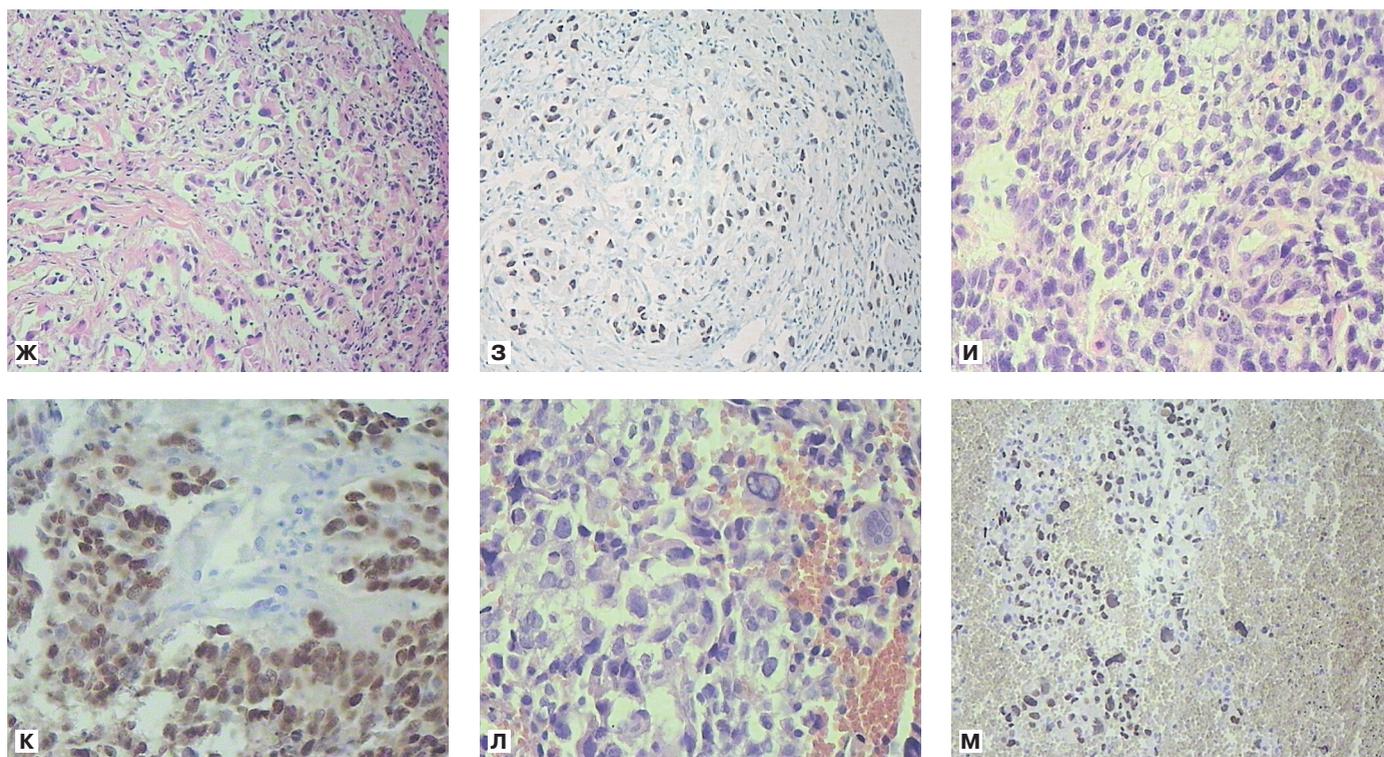


Рисунок 1. (Окончание)

Ж. Дискретное расположение опухолевых клеток в предполагаемой аденокарциноме (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$). **З.** Ядерная экспрессия железистого маркера TTF-1 опухолевыми клетками (иммуногистохимическое исследование, $\times 150$). **И.** Сплотный рост опухолевых клеток пластинчатого вида; предполагаемый диагноз «плоскоклеточный рак» (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$). **К.** Ядерная экспрессия плоскоклеточного маркера p63 опухолевыми клетками (иммуногистохимическое исследование, $\times 250$). **Л.** Рак с признаками саркоматоидной дифференцировки: ядерный плеоморфизм, наличие гигантских опухолевых клеток (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$). **М.** Аденокарцинома с саркоматоидными признаками: ядерная экспрессия опухолевыми клетками TTF-1 (иммуногистохимическое исследование, $\times 150$).

ности этого метода позволяют установить диагноз рака легкого и дифференцировать его варианты не менее чем у 80% больных. Чувствительность цитологического исследования при диагностике рака легкого, по данным разных авторов, варьирует от 56 до 90%, а специфичность приближается к 100% [24; 37]. На результативность метода влияют степень дифференцировки опухоли, качество материала, его объем (клеточность), сохранность и способы окраски. Следует подчеркнуть важную роль профессиональной подготовки цитопатолога.

Использование иммуноцитохимического исследования повышает точность цитологического заключения, дает возможность судить о гистологическом типе опухоли (аденокарцинома или плоскоклеточный рак) почти в 100% случаев [31].

Одновременное применение гистологического и цитологического исследований подразумевает тесное взаимодействие морфологов, совместное обсуждение полученных результатов и разрешение возникающих разногласий с целью достижения максимальной точности морфологического диагноза.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что в современных условиях основным методом диагностики рака легкого остается гистологическая верификация диагноза, однако все большее значение приобретает мультидисци-

плинарная диагностика, подразумевающая тесное взаимодействие специалистов разного профиля [26].

Работа выполнена в рамках проекта «ГистоЛогика», направленного на улучшение диагностики рака легкого в Российской Федерации и разработанного Евразийской федерацией онкологии в партнерстве с компанией «Эли Лилли».

ЛИТЕРАТУРА

1. Dail and Hammar's Pulmonary Pathology / Flieder D. B., Hammar S. P., Tomashefski J. F., Cagle P. T., Farver C. F., Fraire A. E. (eds.). — 3rd ed. — Springer Science + Business Media: LLC, 2008. — Vol. II. — P. 216—308.
2. Distinctive characteristics of non-smallcell lung cancer (NSCLC) in the young: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis / Subramanian J., Morgensztern D., Goodgame B., Goodgame B., Baggstrom M. Q., Gao F., Piccirillo J., Govindan R. // J. Thorac. Oncol. — 2010. — Vol. 5, N 1. — P. 23—28.
3. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review / Hirsch F. R., Spreafico A., Novello S., Wood M. D., Simms L., Papotti M. // J. Thorac. Oncol. — 2008. — Vol. 3, N 12. — P. 1468—1481.
4. Prognostic factors in lung cancer in a defined geographical area over two decades with a special emphasis on gender / Svensson G., Ewers S. B., Ohlsson O., Olsson H. // Clin. Respir. J. — 2012. — doi: 10.1111/j.1752-699X.2012.00289.x. [Epub ahead of print].
5. Does Lung Adenocarcinoma Subtype Predict Patient Survival?: A clinicopathologic Study Based on the New International Association

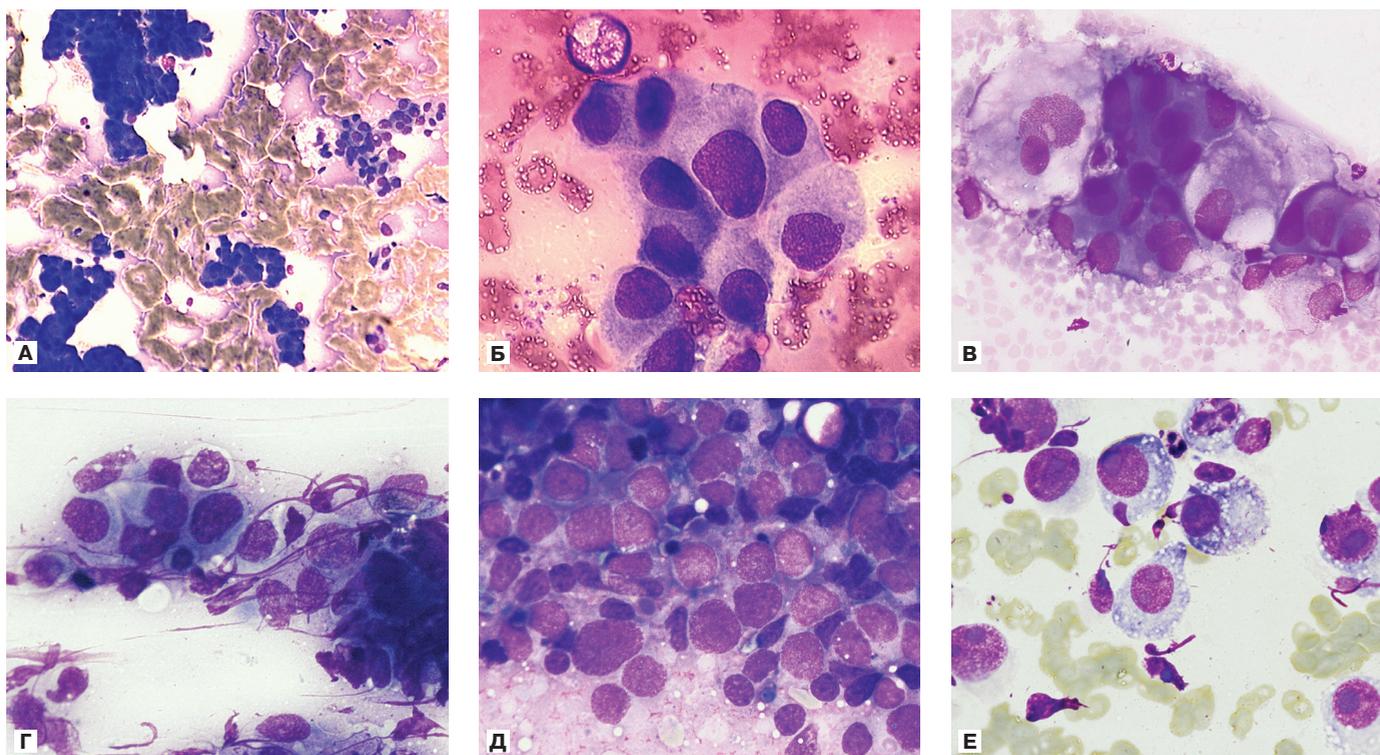


Рисунок 2. Цитологическая картина рака легкого (окраска по Лейшману).

А. Светооптические признаки железистой дифференцировки (×200). **Б.** Клетки кубического эпителия с нежной светлой цитоплазмой без видимого слизиобразования (×1000). **В.** Группа клеток аденокарциномы с отчетливыми признаками внутриклеточного слизиобразования (×1000). **Г.** Группа клеток рака с признаками эпидермоидной дифференцировки, выраженная гиперхромия ядер с часто неразличимой структурой хроматина; отдельные клетки с признаками кератинизации (×1000). **Д.** Мелкоклеточный рак: солидно расположенные недифференцированные опухолевые клетки с узким плотным ободком цитоплазмы, хроматином неоднородной структуры, частыми митозами (×1000). **Е.** Низкодифференцированный НМРЛ, вероятно, аденокарцинома: вакуолизованные клетки с эксцентрично расположенными ядрами, внутриклеточным слизиобразованием, встречаются митозы (×1000).

for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Lung Adenocarcinoma Classification / Russell P. A., Wainer Z., Wright G. M., Daniels M., Conron M., Williams R. A. // *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6, N 9. — P. 1496—1504.

6. Epidermal Growth Factor Receptor-Related Tumor Markers and Clinical Outcomes with Erlotinib in Non-small Cell Lung Cancer An Analysis of Patients from German Centers in the TRUST Study / Schneider C. P., Heigener D., Schott-von-Romer K., Gutz S., Laack E., Digel W., Guschall W. R., Franke A., Bodenstern H., Schmidtgen C., Reck M. // *J. Thorac. Oncol.* — 2008. — Vol. 3, N 12. — P. 1446—1453.

7. Pemetrexed with or without Matuzumab as Second-Line Treatment for Patients with Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer / Schiller J. H., Von Pawel J., Schutt P., Ansari R. H., Thomas M., Saleh M., McCroskey R. D., Pfeifer W., Marsland T. A., Kloecker G. H., Sebastian M., Pirker R., Kurek R., Beadman C., Socinski M. A. // *J. Thorac. Oncol.* — 2010. — Vol. 5, N 12. — P. 1977—1985.

8. Lung cancer: Progress in diagnosis, staging and therapy / Spiro S. G., Tanner N. T., Silvestri G. A., Janes S. M., Lim E., Vansteenkiste J. F., Pirker R. // *Respirology.* — 2010. — Vol. 15, N 1. — P. 44—50.

9. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial / Pirker R., Pereira J. R., Szczesna A., von Pawel J., Krzakowski M., Ram-lau R., Vynnychenko I., Park K., Yu C. T., Ganul V., Roh J. K., Bajetta E., O'Byrne K., de Marinis F., Eberhardt W., Goddemeier T., Emig M., Gatzemeier U. // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 1525—1531.

10. Pirker R., Filipits M. Targeted therapies in lung cancer // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15. — P. 188—206.

11. Ang D. C., Ghaffar H., Zakowski M. F. Expression of squamous markers in lung adenocarcinoma (AD): clinicopathologic and mole-

cular correlates, and implications for differentiation from squamous cell carcinoma (Sq CC) // *Mod. Pathol.* — 2010. — Vol. 23 (suppl.). — P. 396A—415A.

12. Subtyping of Non-small Cell Lung Carcinoma: A Comparison of Small Biopsy and Cytology Specimens / Sigel C. S., Moreira A. L., Travis W. D., Zakowski M. F., Thornton R. H., Riely G. J., Rekhtman N. // *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6, N 11. — P. 1849—1856.

13. Mukhopadhyay S., Katzenstein A. L. Subclassification of Non-small Cell Lung Carcinomas Lacking Morphologic Differentiation on Biopsy Specimens: Utility of an Immunohistochemical Panel Containing TTF-1, Napsin A, p63, and CK5/6 // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2011. — Vol. 35, N 1. — P. 15—25.

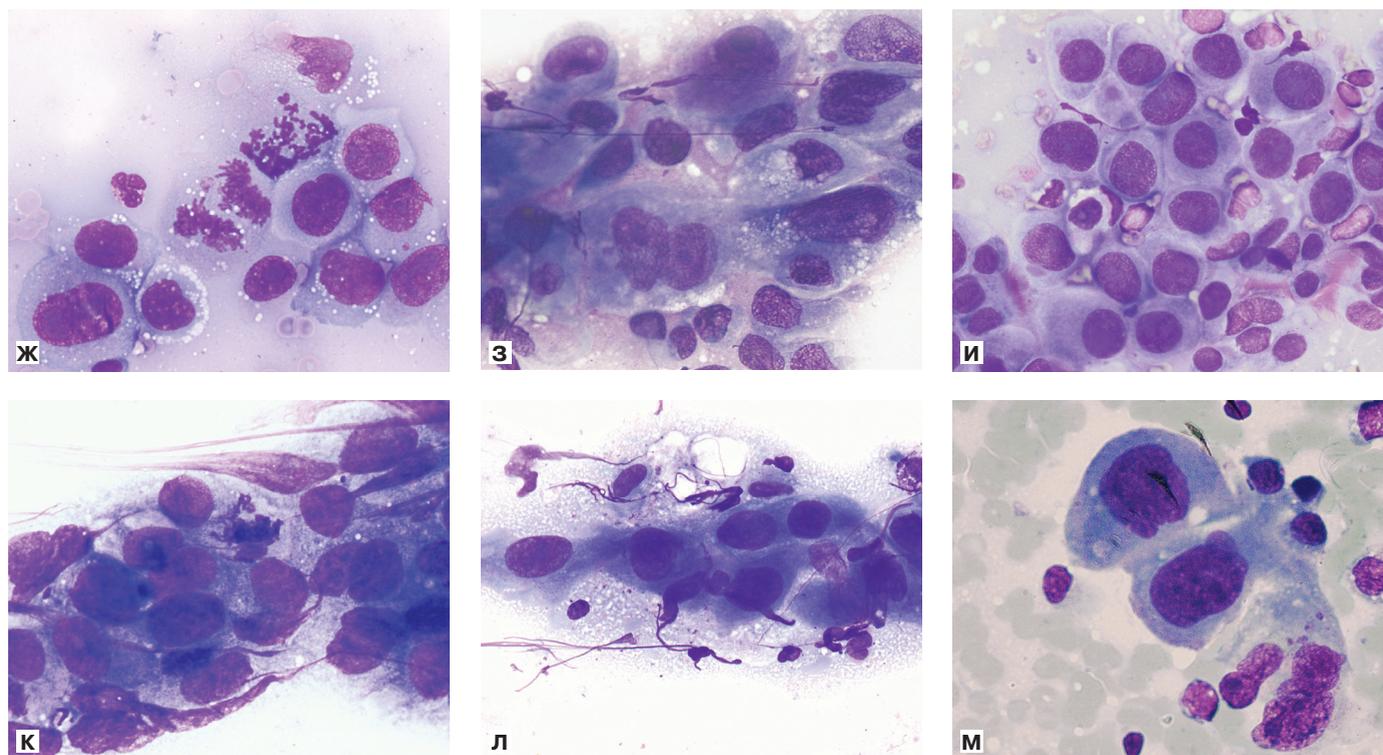
14. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies / Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K., Blatter J., Peterson P., Simms L., Shepherd F. A. // *Oncologist.* — 2009. — Vol. 14, N 3. — P. 253—263.

15. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples / Terry J., Leung S., Laskin J., Leslie K. O., Gown A. M., Ionescu D. N. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2010. — Vol. 34, N 12. — P. 1805—1811.

16. Sandler A. Bevacizumab in non-small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13, N 15. — P. s4613—s4616.

17. Prognostic and therapeutic implications of EGFR and KRAS mutations in resected lung adenocarcinoma / Marks J. L., Broderick S., Zhou Q., Chitale D., Li A. R., Zakowski M. F., Kris M. G., Rusch V. W., Azzoli C. G., Seshan V. E., Ladanyi M., Pao W. // *J. Thorac. Oncol.* — 2008. — Vol. 3, N 2. — P. 111—116.

18. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer / Kwak E. L., Bang Y. J., Camidge D. R., Shaw A. T., Solomon B., Maki

**Рисунок 2. (Окончание)**

Ж. То же, что на рис. Е ($\times 1000$). **З.** НМРЛ, вероятно, аденокарцинома: уплотненные опухолевые клетки с характерным стелющимся типом роста, вакуолями и нежным хроматином; в ядрах отчетливо визуализируются одиночные нуклеолы ($\times 1000$). Этот подтип аденокарциномы вызывает наибольшие трудности в дифференциальной диагностике с плоскоклеточным раком и является наиболее частой причиной расхождений цитологических и гистологических заключений. **И.** НМРЛ, вероятно, аденокарцинома: опухолевые клетки неправильной полигональной формы с широкой цитоплазмой и нежным хроматином, характеризуются солидным ростом; в ядрах отчетливо визуализируются одиночные нуклеолы ($\times 1000$). **К.** Низкодифференцированный НМРЛ, вероятно, плоскоклеточный рак: опухолевые клетки наслаиваются друг на друга, отмечается гиперхромия ядер с множественными мелкими нуклеолами, встречаются митозы ($\times 1000$). **Л.** Низкодифференцированный плоскоклеточный рак: соединение клеток по типу «мостиков» ($\times 1000$). **М.** Гигантские многоядерные клетки аденокарциномы с саркоматоидными признаками ($\times 1000$).

R. G., Ou S. H., Dezube B. J., Jänne P. A., Costa D. B., Varella-Garcia M., Kim W. H., Lynch T. J., Fidias P., Stubbs H., Engelman J. A., Sequist L. V., Tan W., Gandhi L., Mino-Kenudson M., Wei G. C., Shreeve S. M., Ratain M. J., Settleman J., Christensen J. G., Haber D. A., Wilner K., Salgia R., Shapiro G. I., Clark J. W., Iafrate A. J. // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363, N 18. — P. 1693—1703.

19. Frequent ALK rearrangement and TTF-1/p63 co-expression in lung adenocarcinoma with signet-ring cell component / Yoshida A., Tsuta K., Watanabe S., Sekine I., Fukayama M., Tsuda H., Furuta K., Shibata T. // *Lung Cancer.* — 2011. — Vol. 72, N 3. — P. 309—315.

20. Horn L., Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27, N 26. — P. 4232—4235.

21. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis / Shaw A. T., Yeap B. Y., Solomon B. J., Riely G. J., Gainor J., Engelman J. A., Shapiro G. I., Costa D. B., Ou S. H., Butaney M., Salgia R., Maki R. G., Varella-Garcia M., Doebele R. C., Bang Y. J., Kulig K., Selaru P., Tang Y., Wilner K. D., Kwak E. L., Clark J. W., Iafrate A. J., Camidge D. R. // *Lancet Oncol.* — 2011. — Vol. 12, N 11. — P. 1004—1012.

22. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer / Lee J. O., Kim T. M., Lee S. H., Kim D. W., Kim S., Jeon Y. K., Chung D. H., Kim W. H., Kim Y. T., Yang S. C., Kim Y. W., Heo D. S., Bang Y. J. // *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6, N 9. — P. 1474—1480.

23. Rapid and dramatic radiographic and clinical response to an ALK inhibitor (crizotinib, PF02341066) in an ALK translocation-positive patient with non-small cell lung cancer / Ou S. H., Bazhenova L.,

Camidge D. R., Solomon B. J., Herman J., Kain T., Bang Y. J., Kwak E. L., Shaw A. T., Salgia R., Maki R. G., Clark J. W., Wilner K. D., Iafrate A. J. // *J. Thorac. Oncol.* — 2010. — Vol. 5, N 12. — P. 2044—2046.

24. Accuracy of fine needle aspiration cytology in the pathological typing of nonsmall cell lung cancer / Nizzoli R., Tiseo M., Gelsomino F., Bartolotti M., Majori M., Ferrari L., De Filippo M., Rindi G., Silini E. M., Guazzi A., Ardizzone A. // *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6, N 3. — P. 489—493.

25. Diagnosis of lung cancer by fiberoptic bronchoscopy: problems in the histological classification of non-small cell carcinomas / Chuang M. T., Marchevsky A., Teirstein A. S., Kirschner P. A., Kleinerman J. // *Thorax.* — 1984. — Vol. 39, N 3. — P. 175—178.

26. International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma // *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6, N 2 — P. 244—285.

27. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens / Rekhman N., Ang D. C., Sima C. S., Travis W. D., Moreira A. L. // *Mod. Pathol.* — 2011. — Vol. 24, N 10. — P. 1348—1359.

28. Nonaka D. A Study of Δ Np63 Expression in Lung Non-Small Cell Carcinomas // *Am. J. Surg. Pathol.* — 24.02.2012 [Epub ahead of print].

29. Rivera M. P., Mehta A. C. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) // *Chest.* — 2007. — Vol. 132 (suppl. 3). — P. 131S—148S.

30. Полежаев Д. А., Раскин Г. А., Федеенко А. А. Рекомендации по диагностике рака легкого. — М., 2011. — 30 с.

31. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing / Rekhman N., Brandt S. M., Sigel C. S., Friedlander M. A., Riely G. J., Travis W. D., Zakowski M. F., Moreira A. L. // *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6, N 3. — P. 451—458.

32. Subtyping of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): comparison of cytology and small biopsy specimens / Sigel C. S., Friedlander M. A., Zakowski M. F., Thornton R. H., Riely G. J., Rekhman N. // *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6. — P. 1849—1856.

33. Detection and comparison of epidermal growth factor receptor mutations in cells and fluid of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer / Zhang X., Zhao Y., Wang M., Yap W. S., Chang A. Y. // *Lung Cancer.* — 2008. — Vol. 60. — P. 175—182.

34. Morphologic features of adenocarcinoma of the lung predictive of response to the epidermal growth factor receptor kinase inhibitors erlotinib and gefitinib / Zakowski M. F., Hussain S., Pao W., Ladanyi M.,

Ginsberg M. S., Heelan R., Miller V. A., Rusch V. W., Kris M. G. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2009. — Vol. 133. — P. 470—477.

35. Frequent EGFR mutations in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma / Wu S. G., Gow C. H., Yu C. J., Chang Y. L., Yang C. H., Hsu Y. C., Shih J. Y., Lee Y. C., Yang P. C. // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 32. — P. 924—930.

36. Evaluation of napsin A, cytokeratin 5/6, p63, and thyroid transcription factor 1 in adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma of the lung / Whithaus K., Fukuoka J., Prihoda T. J., Jagirdar J. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2012. — Vol. 136, N 2. — P. 155—162.

37. Advances in Fine Needle Aspiration Cytology for the Diagnosis of Pulmonary Carcinoma / Hasanovic A., Rekhman N., Sigel C. S., Moreira A. L. // *SAGE-Hindawi Access to Research – Pathology Research International.* — 2011. — Art. ID 897292.

Поступила 15.02.2012

*Alentina Ivanovna Pavlovskaya*¹, *Tatiana Tikhonovna Kondratieva*²,
*Nadezhda Pavlovna Velizheva*³, *Semion Venediktovich Petrov*⁴,
*Nadezhda Vasilievna Balatenko*⁵, *Somasundaram Subramanian*⁶

CURRENT PRINCIPLES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATHOLOGY DIAGNOSIS ON SMALL BIOPSY AND CYTOLOGICAL SAMPLES

¹ MD, PhD, Leading Researcher, Human Tumor Pathology Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, FSBI N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Cytology Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, FSBI N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, Laboratory of Cell Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Tumor Therapy, FSBI N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Molecular Pathology Unit, Tatarstan Republic Clinical Cancer Dispensary, (29, Sibirskiy Trakt st., Kazan, 420029, RF)

⁵ MD, Head, Pathology Anatomy Department, Tatarstan Republic Clinical Cancer Dispensary, (29, Sibirskiy Trakt st., Kazan, 420029, RF)

⁶ MD, Director, Eurasian Federation of Oncology; Senior Researcher, Department of Tumor Biotherapy, Clinical Oncology Research Institute, FSBI N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Velizheva Nadezhda Pavlovna, Laboratory of Cell Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Tumor Therapy, FSBI N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: nadezhda.velizheva@gmail.com

Non-small cell lung carcinomas pathology diagnostics with histologic types and variants clarification allow forming the most adequate treatment strategy of patients. In this paper we perform a justification of necessity in subtyping of non-small cell lung carcinoma as well as diagnostic algorithm on small biopsies and cytological specimens using immunohistochemical panel in difficult cases. The aim is to achieve the exact morphological diagnosis.

Key words: lung cancer, diagnostic algorithm, TTF-1 / p63, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma.