

# Molekulární patologie plicních karcinomů pro rutinní praxi – update 2017

Radoslav Matěj<sup>1,2</sup>, Zdeněk Rohan<sup>1,2</sup>, Kristýna Němejcová<sup>2</sup>, Pavel Dundr<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>2</sup> Ústav patologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a VFN v Praze

## SOUHRN

Molekulárně patologická klasifikace tzv. nemalobuněčných plicních karcinomů (NSCLC) prodělává prudký rozvoj, zejména s ohledem na vývoj nových speciálních terapeutických metod cílených na specifické molekulárně-genetické aberace NSCLC. Tato skupina nádorů je typická variabilitou nejen ve svém klinickém průběhu a histopatologickém obraze, ale i v molekulárně-genetických charakteristikách. Především u plicních adenokarcinomů vedly nové poznatky k zásadní změně v přístupu k diagnostice a léčbě. Identifikace specifických genových aberací umožnila u části těchto nádorů nasazení tzv. cílené (biologické) léčby a tím zlepšení prognózy pacientů. Navíc se v poslední době prudce rozšířily možnosti imunoterapie jak u adenokarcinomů, tak karcinomů dlaždicobuněčných. Pro správnou diagnostickou praxi je třeba nejen provést správnou diagnózu, ale zcela zásadní je účelné nakládání s nádorovou tkání. V současné době se rutinně detekují mutace v genu pro receptor epidermálního růstového faktoru – *EGFR* a detekce přestavby *ALK*. Další markery s potenciálně prediktivním významem zahrnují mutace genu kódujícího protein b-raf – *BRAF*, přestavbu genu *ROS1*, a pro využití imunoterapie se standardizuje diagnostické využití exprese PD-L1. Sdělení shrnuje základní poznatky o diagnosticky a prakticky relevantních molekulách, jejichž analýza je zásadní podmínkou indikace moderní, cílené terapie a zároveň přehledně sumarizuje současně platné postupy v diagnostice maligních nádorů plic.

**Klíčová slova:** NSCLC – plicní adenokarcinom – *EGFR* – *ALK* – *BRAF* – *KRAS* – *RET* – *MET* – *PD-L1* – *ROS1*

## Molecular pathology of lung cancer in routine diagnostic practice: 2017 update

### SUMMARY

The group of non-small cell lung carcinomas includes tumors that are variable at the clinical, histopathological and molecular levels. Advances in the understanding of molecular pathology of lung adenocarcinomas in particular led to changes in their histopathological classification and treatment. Patients diagnosed with lung adenocarcinoma harboring specific mutations benefit from the administration of specific targeted therapy. Analysis of *EGFR* gene mutations and *ALK* rearrangement in lung adenocarcinomas are already routinely performed and are closely related to the indication for the administration of tyrosinkinase inhibitors. Besides *EGFR* mutations and *ALK* rearrangement there are also available other potential markers for analyzing, e.g. b-raf – *BRAF*, *ROS1*. Moreover, immunotherapy needs standardization of detection of crucial molecules, namely PD-L1. The aim of this review is to summarize the role of the most relevant molecules that could also serve as the therapeutic target for practicing pathologists.

**Keywords:** NSCLC – lung adenocarcinoma – *EGFR* – *ALK* – *BRAF* – *KRAS* – *RET* – *MET* – *PD-L1* – *ROS1*

*Cesk Patol 2017; 53(4): 159–166*

Jen málokterá oblast patologie prodělává v poslední době tak dynamický rozvoj jako klasifikace a diagnostika nádorů plic (1). Tyto změny jsou podmíněny poznatky o úloze jednotlivých patogenních mutací při vzniku a rozvoji nádorů, zároveň ale též rozšiřujícími se možnostmi morfologické diagnostiky podepřené imunohistochemií (2). V neposlední řadě je podkladem vývoj nových léčiv, která přímo zasahují do karcinogeneze plicních nádorů. Zavedení mnohých nových histochemických a imunohistochemických metod napomáhá zlepšení diagnostické výtečnosti, rovněž spolu s rozmachem molekulárně-biologických metod, které jsou nezastupitelné v tzv. prediktivní diagnostice (zpřesnění specifických podskupin nádorových či nenádorových lézí pro moderní, tzv. biologickou léčbu)(3).

NSCLC patří mezi solidní nádory s vysokou mutační zátěží, ale jen některé z mutací jsou významné z hlediska tumori-

geneze, tzv. „driver“ mutace. Výskyt jednotlivých typů mutací je však odlišný u různých subtypů NSCLC – v tomto kontextu nabývá na zásadním významu přesná diagnostika jednotlivých subtypů a rozdělení karcinomu plic na malobuněčný karcinom (SCLC) a NSCLC je v současné době zcela nedostatečné. Komplexní analýza dlaždicobuněčných karcinomů odhalila vysokou mutační nálož, což odráží mutagenní efekt kouření, které je s tímto typem karcinomu silně asociováno. Dlaždicobuněčné karcinomy jsou charakterizovány alterací v počtu kopií genů, časté jsou i mutace genu *TP53*, *CDKN2A*, *PTEN*, *PIK3CA*, *NOTCH1*, *FGFR1*, *RB1* a další (4-6). U části primárních plicních adenokarcinomů byly popsány charakteristické mutace v *EGFR*, *BRAF* a *MET* a přestavby zahrnující *ALK* a *ROS1*, proti kterým je v současné době dostupná cílená terapie, ať už v rutinní praxi, či ve fázi klinických studií (3). Zásadní přelomové změny zasáhly oblast imunoterapie, kde zejména blokování molekul PD-1 a PD-L1 dává potenciální naději na významně delší přežití pacientům, jejichž prognóza byla dosud velice špatná (7,8).

### EGFR

Receptor pro epidermální růstový faktor (*EGFR* – epidermal growth factor receptor) je kódován na krátkém raménku 7. chromozomu (7p11.2) a patří do HER/erbB rodiny transmembránových receptorů s cytoplazmatickou tyrosinkinázovou

### ✉ Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.

Oddělení patologie a molekulární medicíny

Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

14059 Praha 4 – Krč

tel.: 261 083 741

email: radoslav.matej@ftn.cz