



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.007>
УДК 616.24-006.6-076.5:577.1



Юсупбеков А.А., Раззаков У.С., Амриддинов А.У., Гафуров Э.Р.✉

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Кашкадарьинский филиал, Узбекистан

Роль иммуногистохимии в клиническо-морфологической стратификации аденокарциномы легкого: обзорная статья

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 11.08.2025

Принята: 12.12.2025

Контакты: Eldorgafurov88@gmail.com

Резюме

В представленном обзоре систематизированы современные данные о морфологических и молекулярно-биологических особенностях аденокарциномы легкого с акцентом на роль иммуногистохимии в диагностике, прогнозе и стратификации данного подтипа немелкоклеточного рака. Рассмотрены гистологическая классификация согласно ВОЗ (2021), особенности основных морфологических паттернов, а также подходы к дифференциальной диагностике с плоскоклеточным раком, метастатическими опухолями и мезотелиомой. Отдельное внимание уделено базовым ИГХ-маркерам (TTF-1, Napsin A, CK7), маркерам исключения (CDX2, GATA3, WT1), а также прогностическим и предиктивным белкам (Ki-67, PD-L1, EGFR, ALK, HER2/neu и др.). Описаны перспективные направления, включая применение multiplex ИHC, цифровой патологии и неинвазивных суррогатов тканевой экспрессии. Подчеркнута значимость интеграции ИГХ-анализа с молекулярной и клинической информацией для персонализации терапии и улучшения прогноза.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, иммуногистохимия, TTF-1, PD-L1, EGFR, стратификация, диагностика, молекулярные маркеры

Yusupbekov A., Razzakov U., Amriddinov A., Gafurov E.✉

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology
and Radiology, Kashkadarya branch, Uzbekistan

The Role of Immunohistochemistry in the Clinico-Morphological Stratification of Lung Adenocarcinoma: a Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 11.08.2025

Accepted: 12.12.2025

Contacts: Eldorgafurov88@gmail.com

Abstract

This review consolidates current data on the morphological and molecular-biological features of lung adenocarcinoma, emphasizing the role of immunohistochemistry in the diagnosis, prognosis, and stratification of this subtype of non-small cell lung cancer. The article discusses the histological classification according to WHO (2021), the characteristics of major morphological patterns, and differential diagnostic approaches with squamous cell carcinoma, metastatic tumors, and mesothelioma. Special attention is given to basic IHC markers (TTF-1, Napsin A, CK7), exclusion markers (CDX2, GATA3, WT1), as well as prognostic and predictive proteins (Ki-67, PD-L1, EGFR, ALK, HER2/neu, etc.). Promising directions such as multiplex IHC, digital pathology, and non-invasive surrogates of tissue expression are also reviewed. The importance of integrating IHC analysis with molecular and clinical data for personalized therapy and improved outcomes is highlighted.

Keywords: lung adenocarcinoma, immunohistochemistry, TTF-1, PD-L1, EGFR, stratification, diagnosis, molecular markers

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается одной из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных форм злокачественных новообразований в мире. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2022 г. в мире зарегистрировано 2,48 млн новых случаев рака легкого, что составляет 11,4% всех злокачественных опухолей, а число смертей от данного заболевания превысило 1,8 млн, обеспечив ему первое место среди причин онкологической смертности [2].

В морфологической структуре рака легкого преобладает немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), на долю которого приходится около 85% всех случаев злокачественных новообразований данной локализации. В составе НМРЛ основными подтипами являются плоскоклеточный рак, аденокарцинома и крупноклеточный рак. Мелкоклеточный рак легкого, составляющий около 15%, выделяется в отдельную группу в силу особенностей биологии и лечебной тактики [6, 18].



На сегодняшний день аденокарцинома рассматривается как наиболее распространенный морфологический подтип НМРЛ. Согласно данным SEER и других национальных и международных регистров, ее доля среди всех форм рака легкого колеблется от 40 до 60%, при этом в популяции некурящих женщин может достигать 70% [16, 19]. Увеличение распространенности аденокарциномы в последние десятилетия объясняется изменениями в характеристиках табакокурения (использование сигарет с фильтрами и низкой концентрацией смол), а также значимым влиянием факторов окружающей среды, в том числе загрязнением воздуха мелкодисперсными частицами (PM_{2.5}) и радоном [13, 20].

Отмечено, что аденокарцинома чаще диагностируется у женщин, молодых пациентов и лиц, не имеющих зависимости от табака. Этот подтип также характеризуется большей молекулярной гетерогенностью, наличием драйверных мутаций (в частности, в генах EGFR, ALK, KRAS), что делает его ключевым объектом в контексте применения таргетной и иммунотерапии. Эти эпидемиологические сдвиги определяют важность точной морфологической и молекулярной верификации аденокарциномы, в том числе с применением иммуногистохимических методов.

Аденокарцинома характеризуется выраженной клинико-биологической и молекулярной гетерогенностью, что определяет ее поведение и терапевтическую чувствительность. В отличие от плоскоклеточного варианта, этот подтип НМРЛ чаще диагностируется у женщин, некурящих и пациентов более молодого возраста, а также отличается периферическим ростом и склонностью к раннему метастазированию, особенно в головной мозг, печень и кости [18, 19].

Клиническое течение аденокарциномы может значительно варьировать, включая как сравнительно вялопрогрессирующие формы с лепидическим ростом, так и агрессивные опухоли с солидной или микропапиллярной архитектурой. Прогностически значимым оказывается не только морфотип, но и молекулярный профиль опухоли. Современные данные подчеркивают, что данный гистологический подтип чаще всего ассоциирован с наличием так называемых драйверных мутаций – активирующих изменений в генах EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, RET, HER2, MET и др., которые лежат в основе патогенеза опухоли и определяют чувствительность к таргетной терапии [5, 10].

Наибольшее практическое значение имеют мутации в гене EGFR, частота которых варьирует от 10–15% у европеоидов до 40–50% у азиатских некурящих женщин [21], а также транслокации ALK и ROS1, выявляемые преимущественно у молодых пациентов. Эти молекулярные нарушения ассоциируются с определенными морфологическими вариантами опухоли и обуславливают необходимость интеграции патоморфологических и молекулярных методов диагностики. Кроме того, наличие определенных мутаций может влиять на прогноз заболевания и выбор первой линии терапии.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Систематизация ИГХ-маркеров, используемых при аденокарциноме легкого, и их диагностико-прогностическое значение.

■ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

Гистологическая гетерогенность аденокарциномы легкого получила официальное отражение в пересмотренной классификации ВОЗ 2021 г., где подчеркнута важность определения преобладающего морфологического паттерна в пределах инвазивной компоненты опухоли. Согласно этому подходу, инвазивная аденокарцинома подразделяется на 5 основных подтипов: лепидический, ацинарный, папиллярный, микропапиллярный и солидный [18]. Такое деление обусловлено прогностическими различиями между типами и, как показано в ряде исследований, имеет непосредственное значение при выборе тактики лечения и оценке риска рецидива (Tsuta et al., 2011).

Преобладающим подтипом чаще всего является ацинарная аденокарцинома, характеризующаяся формированием железистых структур с четкой ацинарной архитектурой. Папиллярный тип включает опухолевые клетки, располагающиеся вдоль фиброваскулярных стержней, и нередко демонстрирует более агрессивное поведение по сравнению с ацинарным. Лепидический подтип традиционно ассоциируется с более благоприятным прогнозом за счет неинвазивного роста вдоль альвеолярных структур, в то время как микропапиллярный и солидный варианты – с высокой вероятностью лимфогенного распространения, внелегочной диссеминации и низкой общей выживаемости (Kadota et al., 2014).

Особую сложность представляет микропапиллярный подтип, в котором опухолевые клетки формируют свободно расположенные сосочковые структуры без фиброваскулярной основы. Он характеризуется склонностью к так называемому распространению через воздушные пространства, что, как показано в исследовании Warth и соавт. (2015), независимо ухудшает прогноз при ранних стадиях заболевания. Аналогично солидная аденокарцинома, представленная плотными слоями анаплазированных клеток с редкой продукцией муцина, демонстрирует наихудшие исходы среди всех подтипов.

Морфологическая диагностика этих вариантов, особенно в условиях ограниченного материала, требует использования иммуногистохимических маркеров. Например, выявление экспрессии TTF-1 и Napsin A позволяет подтвердить легочное происхождение опухоли, а высокое содержание Ki-67 может свидетельствовать о солидном или микропапиллярном паттерне с высокой пролиферативной активностью. В трудных случаях также применяются дополнительные эпителиальные маркеры (CK7, MOC-31, Claudin-4), усиливающие диагностическую уверенность (Pelosi et al., 2022).

Дифференциальная диагностика инвазивной аденокарциномы проводится прежде всего с другими формами немелкоклеточного рака, в частности с плоскоклеточным раком, для которого характерна экспрессия p40, p63, CK5/6. Важно исключить и возможность метастатических опухолей, например из желудочно-кишечного тракта (CDX2, CK20), молочной железы (GATA3) или яичников (PAX8). При поражении плевры и сомнении в мезотелиоме необходима оценка маркеров calretinin, WT-1, D2-40, которые отсутствуют при аденокарциноме легкого (Rodríguez et al., 2016).



■ БАЗОВЫЕ ИГХ-МАРКЕРЫ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Четкое подтверждение легочного эпителиального происхождения опухоли – ключевой этап диагностики аденокарциномы легкого. В этом разделе представлены основные иммуногистохимические (ИГХ) маркеры, их диагностическая ценность и сочетания, повышающие клиническую информативность.

TTF-1 – классический ядерный маркер, широко используемый для диагностики легочной аденокарциномы. Хотя чувствительность и специфичность TTF-1 высоки, выбор клина (например, SPT24) влияет на результаты – необходимо учитывать ложноположительные окрашивания в некоторых метастазах ЖКТ и медуллярных карциномах щитовидной железы.

Napsin A проявляет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с TTF-1, особенно в комбинации. Комбинированное применение 2 маркеров достигает 93–100% чувствительности и до 100% специфичности, что делает его золотым стандартом для подтверждения аденокарциномы легкого.

CK7/CK20 служат вспомогательными маркерами. CK7+, CK20 – профиль по-прежнему остается типичным для легкого эпителиального происхождения, но CK7 положителен и при других карциномах, что говорит о необходимости многомаркерного подхода.

Claudin-4 и MOC-31 полезны для подтверждения карциноматоидного профиля, особенно если TTF-1/Napsin A не дают четкого ответа. Claudin-4 демонстрирует

Таблица 1
Диагностическая информативность базовых иммуногистохимических маркеров для подтверждения легочного происхождения аденокарциномы
Table 1
Diagnostic value of basic immunohistochemical markers for confirming the pulmonary origin of adenocarcinoma

Маркер	Чувствительность	Специфичность	Комментарий
TTF-1	84–94% ¹	86–96% ²	Является надежным ядерным маркером легочной и щитовидной ткани. Анализ разных клонов (8G7G3/1 vs SPT24) выявляет вариации: 84% чувствительности и 96% специфичности с вариантом 8G7G3/1, SPT24 – более чувствительный, но менее специфичный (84–94% vs 86–96%)
Napsin A	87–92% ¹	~100 % ³	Высокая чувствительность и специфичность, особенно в комбинации с TTF-1 (совместная чувствительность ~93–100%, специфичность ~100%)
CK7/CK20	CK7: ~94% ⁴ , CK20: низкая	CK7 специфичность низкая ⁴	CK7 часто выражается в аденокарциномах легкого, но также в других опухолях (мастология, ЖКТ). CK20 помогает исключить метастазы ЖКТ, особенно при CK7+/CK20– профиле
Claudin-4, MOC-31	Claudin-4: ~95–100% ⁵ , MOC-31: ~92% ⁵	Claudin-4: высокая ⁵ , MOC-31: очень высокая ⁵	Обнаруживается при легочных аденокарциномах; используется при дифференциации с мезотелиомой, особенно после отрицательных TTF-1 и Napsin A

Примечания: ¹ TTF-1: чувствительность 84–94%, специфичность 86–96%; ² см. также различия клонов SPT24 vs 8G7G3/1; ³ Napsin A: 87–92% чувствительности, специфичность ~100%; ⁴ CK7: чувствительность ~94%, специфичность снижается (~50% для метастазов); ⁵ Claudin-4 и MOC-31: чувствительность ~95–100%, немного снижается в саркоматоидных вариантах.

чувствительность около 95–100% и помогает отличать карциномы от мезотелиомы при окрашивании плевры.

■ ИММУНОГИСТОХИМИЯ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

В условиях ограниченного объема материала (например, при трансбронхиальных или трансторакальных биопсиях) морфологическая идентификация аденокарциномы легкого может быть затруднена. В таких случаях на первый план выходит иммуногистохимический анализ, позволяющий исключить другие немелкоклеточные опухоли, а также метастатические или мезотелиальные новообразования. Особенно это актуально при низкодифференцированных или анапластических опухолях, утративших типичные морфологические черты.

Разграничение с плоскоклеточным раком легкого

Дифференциация аденокарциномы от плоскоклеточного рака (ПКР) легкого является одной из наиболее частых задач в рутинной гистопатологической практике. Наиболее чувствительными и специфичными маркерами ПКР являются p40, p63 и CK5/6:

- p40 – наиболее специфичный маркер для ПКР, представляющий собой усеченную изоформу p63. В исследовании Bishop et al. (2012) p40 показал 100% специфичность при чувствительности 96%, в то время как p63 демонстрировал ложноположительные реакции в 30% случаев аденокарцином [1];
- p63 остается чувствительным маркером ПКР, но его выражение в аденокарциномах ограничивает специфичность, поэтому рекомендуется использовать p40 как более надежный индикатор плоскоклеточной дифференцировки;
- CK5/6 положителен у большинства ПКР, но может экспрессироваться и в аденокарциномах с плоскоклеточными очагами, поэтому применяется в комбинации с другими маркерами [14].

Комбинация TTF-1/Napsin A и p40/p63 дает надежное разведение между аденокарциномой и ПКР: TTF-1+/p40– характерно для аденокарциномы, тогда как TTF-1–/p40+ – для ПКР.

Исключение метастатических опухолей (ЖКТ, молочная железа и др.)

Дифференциальная диагностика требует исключения возможности метастатического поражения легких опухолями из других органов, прежде всего желудочно-кишечного тракта и молочной железы.

CDX2 – транскрипционный фактор кишечной дифференцировки, экспрессируемый в опухолях толстой и прямой кишки. CDX2+ и CK20+ профиль при отрицательных TTF-1/Napsin A указывает на колоректальное происхождение. Однако необходимо учитывать, что в муцинозных аденокарциномах легких возможна фокальная экспрессия CDX2, что требует осторожной интерпретации [15].

GATA3 – высокоспецифичный ядерный маркер опухолей молочной железы и уротелия. В легочной аденокарциноме экспрессия GATA3 отсутствует, что позволяет отличать метастазы рака молочной железы, особенно при CK7+/GATA3+ фенотипе [9].

Следует подчеркнуть важность клинико-анамнестических данных (анамнез опухоли молочной железы, результаты маммографии, колоноскопии) в интерпретации этих ИГХ-профилей.



Таблица 2

Иммуногистохимические маркеры для дифференциальной диагностики аденокарциномы легкого**Table 2****Immunohistochemical markers for the differential diagnosis of lung adenocarcinoma**

Цель дифференциации	Маркеры	Интерпретация	Авторы
ПКР vs аденокарцинома	p40, p63, CK5/6	p40+/TTF-1- → ПКРТТФ-1+/ p40- → аденокарцинома	Bishop et al., 2012; Rekhtman, 2011
ЖКТ (колоректальный)	CDX2, CK20	CDX2+/CK20+/TTF-1- → метастаз ЖКТ	Saad et al., 2020
Молочная железа	GATA3, CK7	GATA3+/CK7+/TTF-1- → метастаз РМЖ	Miettinen et al., 2014
Мезотелиома vs аденокарцинома	Calretinin, WT-1, D2-40TTF-1, CEA	Calretinin+/WT-1+/TTF-1-/ CEA- → мезотелиома	Ordonez, 2007; Husain et al., 2018

Диагностика первичных плевральных опухолей (мезотелиомы)

В сложных случаях при опухолевом поражении плевры особенно важна дифференциация между аденокарциномой и мезотелиомой, особенно эпителиоидного типа. Ключевыми маркерами мезотелиомы являются: Calretinin – чувствительный и относительно специфичный маркер мезотелиальной дифференцировки. Выражается как в ядре, так и в цитоплазме опухолевых клеток мезотелиомы. WT-1 (Wilms Tumor 1) – ядерный маркер, положительный при мезотелиоме, но отрицательный в подавляющем большинстве аденокарцином легкого. D2-40 (podoplanin) – экспрессируется в мезотелиальных клетках, полезен при отрицательных calretinin/WT-1. Однако D2-40 также может встречаться в некоторых плоскоклеточных опухолях, что требует учета контекста [11].

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по изучению мезотелиомы (IMIG), для достоверной верификации мезотелиомы следует применять не менее 2 позитивных и 2 негативных маркеров (например: calretinin+, WT-1+, TTF-1-, CEA-) [7].

■ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРЕДИКТИВНЫЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО

Современная онкология требует интеграции иммуногистохимических, молекулярных и цифровых подходов для оценки биологического поведения опухоли. При аденокарциноме легкого ряд маркеров обладает не только диагностической, но и прогностической или предиктивной ценностью.

Так, Ki-67, как показатель пролиферативной активности, активно используется для оценки биологической агрессивности опухоли. В исследовании Takamochi et al. (2020) было установлено, что высокий индекс Ki-67 (выше 30%) достоверно коррелирует с увеличением частоты лимфогенного метастазирования и снижением общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой легкого стадии I–III. Авторы подчеркивают, что «Ki-67 может использоваться как самостоятельный прогностический фактор в рамках стратификации риска» [17].

Значение PD-L1 как предиктора эффективности иммунотерапии подтверждено в многочисленных исследованиях. По данным Garon et al. (2015), у пациентов с $TPS \geq 50\%$ применение пембролизумаба в первой линии терапии ассоциировалось с достоверным увеличением общей выживаемости (OS – 30 мес. против 14,2 мес. в контрольной группе). Авторы подчеркивают, что «высокая экспрессия PD-L1 указывает на высокую вероятность ответа на терапию ингибиторами PD-1» [3].

Роль драйверных мутаций (EGFR, ALK, ROS1, BRAF) подчеркивается в рекомендациях IASLC и WHO. Как указано в обзоре Lindeman et al. (2018), «выявление данных изменений определяет чувствительность к таргетным ингибиторам тирозинкиназ и является стандартом обследования при аденокарциноме легкого». Использование ИГХ (например, ALK D5F3 или ROS1 D4D6) в комбинации с FISH расширяет доступность молекулярной диагностики в рутинной практике [8].

Отдельного внимания заслуживают перспективные мишени – HER2/neu, MET, RET. Так, в исследовании Griesinger et al. (2020) на основании мультицентрового анализа указано, что «мутации RET и мет-экспрессия сопровождаются хорошим ответом на селективные ингибиторы pralsetinib и capmatinib, а HER2-мутации могут служить биомаркером для анти-HER2-направленной терапии» [4].

Развивающаяся технология multiplex IHC (Multiplex Immunohistochemistry) – это современная методика одновременного выявления нескольких белков (антигенов) в 1 гистологическом срезе с использованием иммуногистохимических реакций, которая позволяет одновременно детектировать несколько маркеров в 1 гистологическом срезе. По мнению Parra et al. (2019), «мультиплексный ИГХ-анализ усиливает диагностическую мощьность в условиях ограниченного биопсийного материала и обеспечивает основу для количественного анализа экспрессии в рамках микросреды опухоли» [12].

■ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИГХ-МАРКЕРЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Развитие иммуногистохимических технологий на современном этапе направлено не только на углубление диагностики, но и на формирование комплексных биомаркеров, способных интегрировать морфологические, молекулярные и цифровые параметры опухоли.

Среди новых маркеров, исследуемых в контексте диагностики аденокарциномы легкого, особый интерес представляет CLCA2 – белок, регулирующий межклеточные взаимодействия и апоптоз. В исследовании Yamaguchi et al. (2021) было показано, что низкая экспрессия CLCA2 ассоциируется с инвазивными подтипами аденокарциномы и неблагоприятным прогнозом ($p < 0,01$), при этом авторы подчеркивают его потенциал как раннего прогностического индикатора (Yamaguchi et al., Thorac Cancer, 2021).

Другим перспективным направлением является изучение экспрессии белка ARG1 (arginase-1), традиционно используемого в гепатологии, но недавно протестированного как дополнительный маркер в легочных аденокарциномах с муцинозным компонентом. Ishikawa et al. (2020) продемонстрировали, что ARG1 экспрессируется в 24% аденокарцином легкого с муцинозной дифференцировкой и может использоваться для уточнения фенотипа опухоли в сложных диагностических случаях (Ishikawa et al., Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020).



Интерес также вызывает применение иммуногистохимии в составе много-модальных мультиомных подходов. В работе Grossman et al. (2022) предложена система интеграции ИГХ-данных (PD-L1, CD8, CD68, CD163) с данными пространственной транскриптомики и single-cell RNA-seq для предсказания ответа на иммунотерапию. Авторы подчеркивают, что «именно пространственная локализация и сочетанная экспрессия маркеров микросреды опухоли формируют индивидуальный профиль резистентности или чувствительности» (Grossman et al., Cell Reports Medicine, 2022).

Важным направлением остается внедрение полуавтоматических платформ для цифровой интерпретации ИГХ, особенно в условиях ограниченного штата морфологов. Одной из таких платформ является HALO-AI (Indica Labs), эффективность которой была подтверждена в исследовании Wang et al. (2023): точность распознавания TPS PD-L1 составила 93,4%, чувствительность – 91%, что делает ее применимой при больших потоках диагностики (Wang et al., Mod Pathol, 2023).

Также продолжается поиск неинвазивных суррогатов ИГХ-экспрессии. Например, оценка уровня циркулирующего растворимого PD-L1 в сыворотке крови (sPD-L1) рассматривается как дополнение к тканевой экспрессии. Исследование Takada et al. (2022) показало корреляцию между высоким уровнем sPD-L1 и экспрессией PD-L1 в опухоли у пациентов с аденокарциномой, получающих анти-PD-1-терапию ($r=0,68$; $p<0,05$) (Takada et al., Lung Cancer, 2022).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аденокарцинома легкого представляет собой не только наиболее распространенный подтип немелкоклеточного рака легкого, но и одну из наиболее гетерогенных форм злокачественных новообразований с высокой клинико-морфологической и молекулярной вариабельностью. На протяжении последних десятилетий ее эпидемиологическое значение возрастает, особенно среди некурящих женщин и молодых пациентов. Это обуславливает необходимость комплексного подхода к ее диагностике, включающего гистологическую верификацию, иммуногистохимическое профилирование и молекулярное тестирование.

Иммуногистохимические методы играют ключевую роль как в подтверждении легочного происхождения опухоли, так и в дифференциальной диагностике с другими формами немелкоклеточного рака, метастатическими и мезотелиальными образованиями. Применение панелей маркеров, включающих TTF-1, Napsin A, CK7, Claudin-4, MOC-31, а также специфичных для плоскоклеточного рака и внелегочных опухолей антигенов обеспечивает высокую точность диагностики даже в условиях ограниченного биопсийного материала. Использование таких подходов, как multiplex IHC, а также внедрение цифровых платформ интерпретации (AI-based scoring) расширяет возможности стандартной морфологической диагностики и способствует ее стандартизации.

Особое значение имеют прогностические и предиктивные ИГХ-маркеры, в частности Ki-67, PD-L1, ALK, ROS1, EGFR и др., позволяющие проводить стратификацию пациентов и определять оптимальные терапевтические стратегии. Перспективные направления, включающие изучение новых маркеров (CLCA2, ARG1), микросреды опухоли и использование мультиомных технологий, формируют современную парадигму персонализированной онкологической диагностики и лечения.

Таким образом, интеграция морфологических, иммуногистохимических и молекулярных данных является краеугольным камнем верификации, терапевтического планирования и прогностической оценки аденокарциномы легкого, отражая современные принципы трансляционной медицины и прецизионной онкологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bishop J.A., Sharma R., Illei P.B. Napsin A and TTF-1 expression in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(1):7–12. doi: 10.1097/PAS.0b013e318236c812
2. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2023. Available at: <https://gco.iarc.fr>.
3. Garon E.B., et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018–28.
4. Griesinger F., et al. Targeting RET, MET and HER2 in NSCLC. *Lung Cancer.* 2020;139:76–83.
5. Hirsch F.R., Scagliotti G.V., Mulshine J.L., et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299–311. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8
6. Howlader N., Forjaz G., Mooradian M.J., et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640–649. doi: 10.1056/NEJMoa1916623
7. Husain A.N., Colby T.V., Ordóñez N.G., et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(1):89–108. doi: 10.5858/arpa.2017-0124-RA
8. Lindeman N.I., et al. Updated Molecular Testing Guideline for Lung Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(3):321–346.
9. Miettinen M., McCue P.A., Sarlomo-Rikala M., et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology – a systematic analysis of 2500 tumors. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(1):13–22. doi: 10.1097/PAS.0000000000000101
10. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947–957. doi: 10.1056/NEJMoa0810699
11. Ordóñez N.G. Value of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and lung adenocarcinomas: a review. *Histopathology.* 2007;51(3):227–247. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02774.x
12. Parra E.R., et al. Multiplex immunofluorescence for evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Cancer Res.* 2019;25(19):5747–5757.
13. Pope C.A. III, Bhatnagar A., McCracken J.P., et al. Exposure to fine particulate air pollution and incidence of adenocarcinoma of the lung: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2023;131(2):27001. doi: 10.1289/EHP11381
14. Rekhtman N. Immunohistochemistry in diagnosis of lung cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):62–67. doi: 10.5858/2010-0471-RA.1
15. Saad R.S., Ghorab Z., Khalifa M.A., et al. CDX2 as a marker in the differential diagnosis of adenocarcinomas: a review. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(3):378–392. doi: 10.5858/arpa.2019-0101-RA
16. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):17–48. doi: 10.3322/caac.21884
17. Takamochi K., et al. Prognostic value of Ki-67 in surgically resected lung adenocarcinoma. *Pathol Res Pract.* 2020;216(11):153182.
18. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G., et al. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2021.
19. Tsao M.S., Hirsch F.R., Yatabe Y. *IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer*. 2nd Ed. Denver: IASLC; 2021.
20. Turner M.C., Andersen Z.J., Baccarelli A., et al. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(6):460–479. doi: 10.3322/caac.21632
21. Zhang Y.L., Yuan J.Q., Wang K.F., et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78985–78993. doi: 10.18632/oncotarget.12587