

# KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA RAKA PŁUCA

RENATA LANGFORT

## 1. Klasyfikacja raka płuca wg Światowej Organizacji Zdrowia (2004)

Tabela I. Klasyfikacja złośliwych nowotworów nabłonkowych płuca (WHO, 2004)

1. Rak płaskonabłonkowy ( <i>squamous cell carcinoma</i> )	Odmiany: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brodawkowy (<i>papillary</i>)</li> <li>• jasnokomórkowy (<i>clear cell</i>)</li> <li>• z małych komórek (<i>small cell</i>)</li> <li>• podstawnokomórkowy (bazaloidny) (<i>basaloid</i>)</li> </ul>
2. Rak drobnokomórkowy ( <i>small cell carcinoma</i> )	Odmiana: <ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony (<i>combined</i>)</li> </ul>
3. Rak gruczołowy ( <i>adenocarcinoma</i> )	Odmiany: <ul style="list-style-type: none"> <li>• podtyp mieszany (<i>mixed subtype</i>)</li> <li>• zrazikowy (<i>acinar</i>)</li> <li>• brodawkowy (<i>papillary</i>)</li> <li>• oskrzelikowo-pęcherzykowy (<i>bronchioloalveolar</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>– niewydzielający śluzu (<i>nonmucinous</i>)</li> <li>– wydzielający śluz (<i>mucinous</i>)</li> <li>– mieszany (<i>mixed nonmucinous and mucinous or indeterminate</i>)</li> </ul> </li> <li>• gruczołowy lity z produkcją śluzu (<i>solid</i>)</li> </ul> Rzadkie warianty: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dobrze zróżnicowany gruczolakorak typu płodowego (<i>fetal</i>)</li> <li>• gruczolakorak śluzotwórczy (<i>mucinous</i>, „<i>colloid</i>”)</li> <li>• gruczolakorak torbielowaty śluzotwórczy (<i>mucinous cystadenocarcinoma</i>)</li> <li>• gruczolakorak sygnetowatokomórkowy (<i>signet ring</i>)</li> <li>• gruczolakorak jasnokomórkowy (<i>clear cell</i>)</li> </ul>
4. Rak wielkokomórkowy ( <i>large cell carcinoma</i> )	Odmiany: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak wielkokomórkowy neuroendokryny (<i>large cell neuroendocrine carcinoma</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>– złożony (<i>combined</i>)</li> </ul> </li> <li>• rak wielkokomórkowy podstawnokomórkowy (bazaloidny) (<i>basaloid</i>)</li> <li>• rak przypominający <i>lymphoepithelioma</i> (<i>lymphoepithelioma-like</i>)</li> <li>• rak jasnokomórkowy (<i>clear cell</i>)</li> <li>• rak wielkokomórkowy o fenotypie prążkowanokomórkowym (<i>large cell carcinoma with rhabdoid phenotype</i>)</li> </ul>
5. Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy ( <i>adenosquamous carcinoma</i> )	
6. Rak o utkaniu przypominającym mięsaka ( <i>sarcomatoid carcinoma</i> )	Odmiany: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak pleomorficzny (<i>pleomorphic</i>)</li> <li>• rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle cell</i>)</li> <li>• rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant cell</i>)</li> <li>• mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>)</li> <li>• <i>blastoma</i> płucny (<i>pulmonary blastoma</i>)</li> </ul>
7. Rakowiak ( <i>carcinoid tumour</i> )	Odmiany: <ul style="list-style-type: none"> <li>• typowy (<i>typical</i>)</li> <li>• atypowy (<i>atypical</i>)</li> </ul>
8. Nowotwory typu śliniankowego ( <i>salivary gland tumours</i> )	Odmiany: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid</i>)</li> <li>• rak gruczolakowatotorbielowaty (<i>adenoid cystic</i>)</li> <li>• nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy (<i>epithelial-myoepithelial carcinoma</i>)</li> </ul>

## 2. Mikroskopowe kryteria różnicowania raków płuca

Podstawą rozpoznania typu histologicznego raka płuca jest standardowe barwienie hematoksyliną-eozyną (HE) i ocena w mikroskopie świetlnym, na podstawie kryteriów przedstawionych w klasyfikacji guzów płuca i opłucnej, wg WHO (2004). W przypadkach niedrobnokomórkowych raków płuc (NDRP) średnio i źle zróżnicowanych zaleca się wykonanie barwień dodatkowych, histochemicznych, przede wszystkim śluzu (mucykarmin, PAS z diastazą). W rakach wykazujących budowę neuroendokrynną konieczne jest wykonanie odpowiednich reakcji immunohistochemicznych (chromograni-na A, synaptofizyna, NCAM/CD56). Dodatnia reakcja z przynajmniej jednym z markerów pozwala na rozpoznanie raka neuroendokrynnego. Mikroskopowe kryteria różnicowania wybranych raków płuca przedstawiono w tabeli II.

### 2.1. Rak płaskonabłonkowy (*squamous carcinoma*)

Podstawowym kryterium mikroskopowym rozpoznania raka płaskonabłonkowego płuca jest stwierdzenie ognisk rogowacenia i/lub mostków międzykomórkowych w utkaniu nowotworu. Rogowacenie może mieć formę pereł rogowych lub rogowacenia pojedynczych komórek (ryc. 1.).

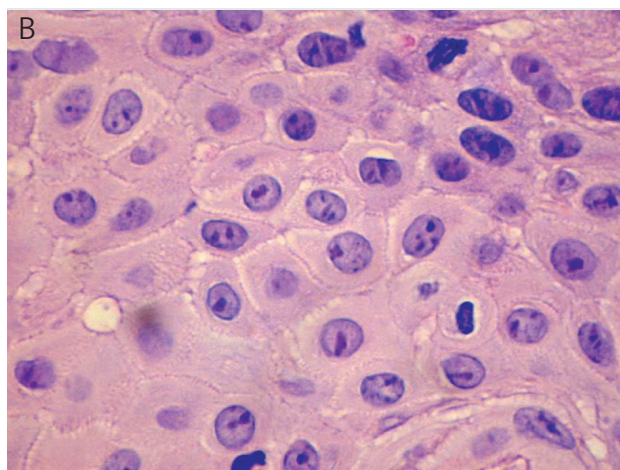
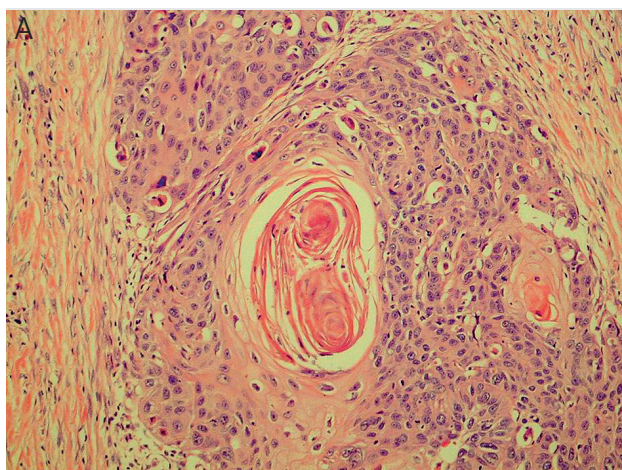
Postać podstawnokomórkowa (bazaloidalna) jest nowo wprowadzonym wariantem raka płaskonabłonkowego, który budową przypomina raka podstawnokomórkowego skóry. Obok rogowacenia, na obwodzie gniazd nowotworowych występują palisadowate układy komórek o hiperchromatycznych jądrach i dość skąpej cytoplazmie.

### 2.2. Rak gruczołowy (*adenocarcinoma*)

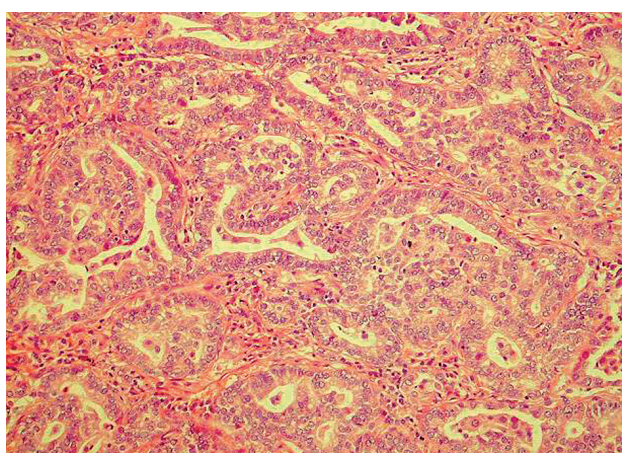
Rozpoznanie raka gruczołowego wymaga stwierdzenia struktur pęcherzykowych lub brodawkowych w utkaniu guza i/lub obecności śluzu w cytoplazmie komórek nowotworowych (ryc. 2.).

Tabela II. Główne kryteria mikroskopowe różnicowania raków płuca

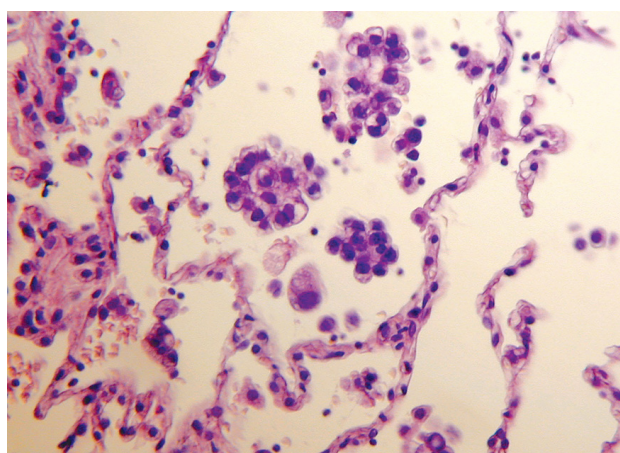
TYP HISTOLOGICZNY RAKA	KRYTERIA MIKROSKOPOWE
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogniska rogowacenia, pereł rogowych i/lub rogowacenie pojedynczych komórek raka</li> <li>mostki międzykomórkowe</li> </ul>
Rak gruczołowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie struktur pęcherzykowych, cewkowych lub brodawkowych</li> <li>obecność śluzu w cytoplazmie komórek nowotworowych</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>postać lita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rak zbudowany z komórek tworzących lite układy, śluz widoczny w co najmniej 2 dużych polach widzenia, w każdym przynajmniej w 5 komórkach nowotworowych</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>rak oskrzelikowo-pęcherzykowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szerzy się wzdłuż przegród międzypęcherzykowych</li> <li>nie nacieka podścieliska mięszu płuca, opłucnej płucnej i naczyń krwionośnych</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>postać mieszana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zawiera różne rodzaje utkania gruczołowego (cewkowe, brodawkowe, lite)</li> </ul>
Rak wielkokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie wykazuje cech różnicowania płaskonabłonkowego ani gruczołowego</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>rak wielkokomórkowy neuroendokrynną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność tzw. utkania organoidnego, struktur beleczkowych, palisadowatych, rozetek, małych gniazd komórkowych</li> <li>liczne figury podziału (&gt; 11, przeciętnie 75 na 2 mm<sup>2</sup>)</li> <li>rozległe obszary martwicy</li> <li>czynność neuroendokrynną</li> </ul>
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>dwa komponenty utkania: raka płaskonabłonkowego i gruczołowego, drugi element poza podstawowym stanowi co najmniej 10%</li> </ul>
Rak drobnokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>małe komórki o skąpej cytoplazmie</li> <li>słabo widoczne granice komórkowe</li> <li>jądra komórkowe otoczone delikatną błoną jądrową</li> <li>delikatna, drobnoziarnista chromatyna („sól i pieprz”)</li> <li>jąderka niewidoczne lub niewielkie</li> <li>jądra komórkowe łatwo ulegają zgnieceni</li> <li>bardzo liczne figury podziału i obszary rozległej martwicy</li> </ul>
Raki mięsakiowate (o utkaniu przypominającym mięsaki)	<ul style="list-style-type: none"> <li>zawierają komponent utkania mięsaka lub wykazują różnicowanie przypominające mięsaka</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>raki pleomorficzne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zawierają utkanie typowego raka płaskonabłonkowego, gruczołowego lub wielkokomórkowego i co najmniej 10% komponentu wrzecionowato- lub olbrzymiokomórkowego</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>raki wrzecionowato- i olbrzymiokomórkowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zbudowane wyłącznie z komponentu wrzecionowato- lub olbrzymiokomórkowego</li> </ul>
Rakowiaki	
<ul style="list-style-type: none"> <li>typowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utkanie organoidne</li> <li>liczba figur podziału ≤ 1 na 2 mm<sup>2</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>atypowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utkanie organoidne</li> <li>liczba figur podziału ≥ 2–10 na 2 mm<sup>2</sup></li> <li>drobne (punktowe) ogniska martwicy</li> </ul>



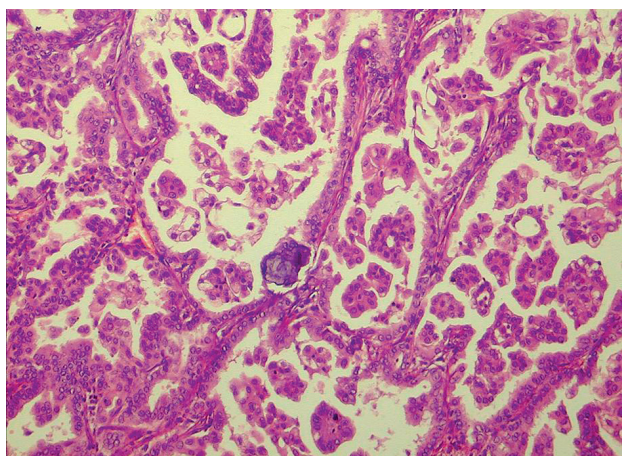
Rycina 1. Cechy morfologiczne raka płaskonabłonkowego: perły rogowe (A) i mostki międzykomórkowe (B)



Rycina 2. Rak gruczołowy pęcherzykowy płuca (*adenocarcinoma acinosum*). Barwienie HE



Rycina 3. Struktury drobnobrodawkowe wypełniające światło pęcherzyków. Barwienie HE



Rycina 4. Rak gruczołowy brodawkowy płuca z widocznymi prawdziwymi brodawkami i drobnymi zwapnieniami. Barwienie HE

Poszczególne struktury mogą występować wspólnie lub jedna z nich stanowi element dominujący w budowie nowotworu. Około 85% raków gruczołowych odpowiada podtypowi mieszanemu (**rak gruczołowy podtyp mieszany**), w którym występują różne formy – zarówno lite, jak i pęcherzykowe, brodawkowe, oskrzelikowo-pęcherzykowe. W rozpoznaniu mikroskopowym należy uwzględnić dominujące utkanie, np. rak gruczołowy, podtyp mieszany, głównie o charakterze brodawkowym.

W rakach gruczołowych mieszanych, zawierających komponent oskrzelikowo-pęcherzykowy zalecane jest umieszczenie tej informacji w opisie, z podaniem jego procentowego udziału. Występowanie tkanki oskrzelikowo-pęcherzykowej ma znaczenie prognostyczne. Im większy jest jego udział w budowie nowotworu, tym lepsze rokowanie.

### Kryteria rozpoznania odmiany litej raka gruczołowego:

- rak zbudowany z komórek tworzących lite układy; śluz widoczny co najmniej w 2 dużych polach widzenia – w każdym przynajmniej w 5 komórkach;
- ścisłe kryteria histologiczne oceny śluzu w utkaniu raka gruczołowego wynikają z faktu, że wiele raków płuca niezależnie od typu histologicznego może zawierać śluz w pojedynczych komórkach.

Znaczenie prognostyczne ma również występowanie tzw. **struktur drobnobrodawkowych** (*micropapillary pattern* – MPP), które odpowiadają małym brodawkom, pozbawionym podścieliska łącznotkankowego (ryc. 3.). Struktury drobnobrodawkowe wypełniają światło pęcherzyków wokół ogniska pierwotnego lub są komponentem podstawowej masy guza. Najczęściej pojawiają się w rakach brodawkowatych. Mogą występować w różnej ilości, ale nawet niewielka domieszka MPP w utkaniu raka płuca pogarsza rokowanie.

**Postać brodawkową** na ogół rozpoznaje się, gdy  $\geq 75\%$  budowy nowotworu stanowi utkanie złożone z prawdziwych brodawek, zawierających w części centralnej podścielisko łącznotkankowe wraz z naczyniami krwionośnymi oraz wykazujących wtórne rozgałęzienia. Czasami mogą zawierać drobne zwapnienia (ryc. 4.).

**Postać lita** raka gruczołowego charakteryzuje się występowaniem litych pól i gniazd komórkowych, bez cech różnicowania cewkowego lub brodawkowatego. Rozpoznawana jest, gdy w 5 lub więcej komórkach nowotworowych, w co najmniej 2 dużych polach widzenia stwierdza się śluz.

**Rak gruczołowy oskrzelikowo-pęcherzykowy (RGOP)** jest specyficznym typem raka gruczołowego, który szerzy się wzdłuż przegród międzypęcherzykowych („*lepidic pattern*”), nie wykazuje naciekania podścieliska mięszu płuca, opłucnej płucnej i naczyń krwionośnych (tab. III) (ryc. 5.). W RGOP nie stwierdza się cech inwazji typowej dla nowotworów złośliwych. Ze względu na ściśle kryteria histologiczne, rozpoznanie ustala się tylko na podstawie badania całej usuniętej zmiany lub odpowiednio reprezentatywnego wycinka. Opierając się na drobnych fragmentach tkankowych lub rozmazach cytologicznych, można jedynie wysunąć sugestię RGOP.

### 2.3. Rak wielkomórkowy (*large cell carcinoma*)

Do grupy raków wielkomórkowych zaliczane są raki, które nie wykazują cech różnicowania płaskonabłonkowego lub gruczołowego (ryc. 6.).

**Postać podstawnokomórkowa (bazaloidna)** charakteryzuje się występowaniem palisad na obwodzie ognisk raka, struktur beleczkowych i ognisk martwicy o typie „*comedo*” w części centralnej nacieków raka. Komórki nowotworowe mają hiperchromatyczne jądra, względnie skąpą cytoplazmę. Stwierdza się liczne figury podziału (15–50 na  $2\text{ mm}^2$ ). Pojawiają się pola zwyrodnienia śluzowatego i szkliwienia podścieliska guza. Obraz mikroskopowy przypomina raka podstawnokomórkowego skóry.

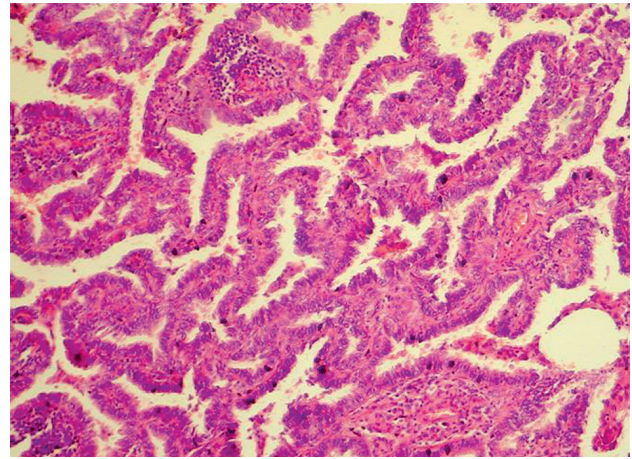
**Postać neuroendokrynną raka wielkomórkowego** wykazuje obecność tzw. utkania organoidnego, zawierającego struktury beleczkowe, palisadowate, rozetki, małe gniazda komórkowe poprzedzielane dobrze unaczynionym podścieliskiem łącznotkankowym. Stwierdza się liczne figury podziału (powyżej 11, przeciętnie 75 na  $2\text{ mm}^2$ ) oraz rozległe obszary martwicy. Nowotwór przejawia czynność neuroendokrynną, którą można potwierdzić odpowiednimi markerami. Dodatnia reakcja przynajmniej z jednym z markerów neuroendokrynnych wystarcza do rozpoznania.

**Postać złożona neuroendokrynnego raka wielkomórkowego** odpowiada rakowi wielkomórkowemu neuroendokrynnemu z komponentem innej postaci

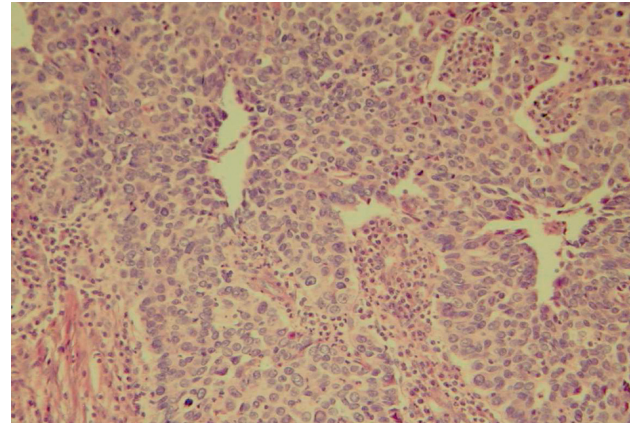
Tabela III. Kryteria histologiczne raka oskrzelikowo-pęcherzykowego (RGOP)

#### KRYTERIA HISTOLOGICZNE RGOP

- wzrost tapetujący przegrody pęcherzykowe („*lepidic pattern*”)
- brak cech inwazji podścieliska
- brak naciekania opłucnej
- brak zatorów nowotworowych w naczyniach



Rycina 5. Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy (postać niewydzielająca śluzu). Barwienie HE



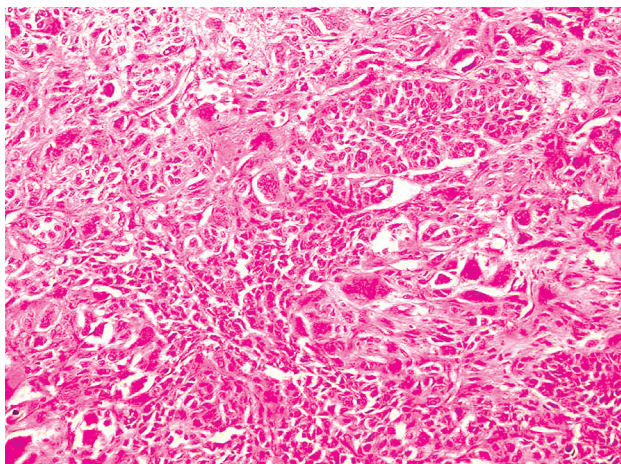
Rycina 6. Rak wielkomórkowy płuca. Barwienie HE

NDRP (płaskonabłonkowego, gruczołowego, olbrzymio- lub wrzecionowatomórkowego).

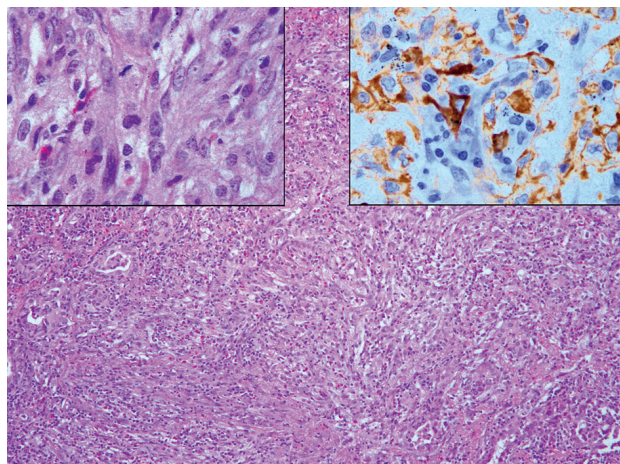
Rak wielkomórkowy neuroendokrynni z domieszką utkania drobnokomórkowego jest klasyfikowany jako postać złożona raka drobnokomórkowego (DRP) (patrz punkt 2.5.).

### 2.4. Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (*adenosquamous carcinoma*)

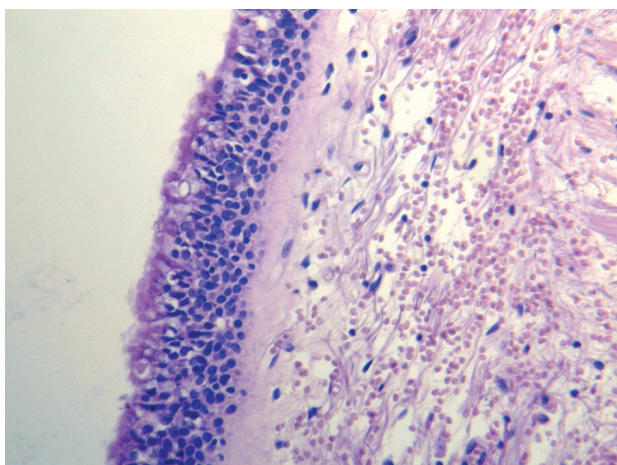
Rak płaskonabłonkowo-gruczołowy wykazuje zarówno komponent utkania płaskonabłonkowego, jak i gruczołowego. Drugi element utkania, poza podstawowym, stanowi co najmniej 10%.



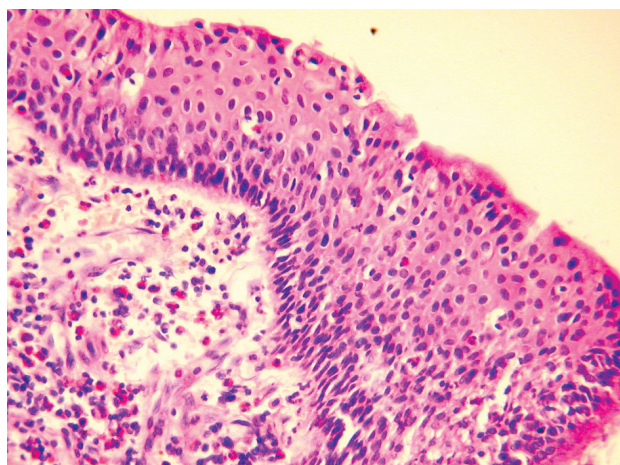
Rycina 7. Rak pleomorficzny płuca. Barwienie HE



Rycina 8. Rak wrzecionowatokomórkowy płuca. Po prawej stronie widoczna jest dodatnia reakcja IHC z cytokeratyną



Rycina 9. Hiperplazja komórek warstwy podstawnej nabłonka. Barwienie HE



Rycina 10. Dysplazja średniego stopnia nabłonka błony śluzowej oskrzela. Barwienie HE

## 2.5. Rak drobnokomórkowy (*small cell carcinoma*)

Rak drobnokomórkowy zbudowany jest z małych komórek o skąpej cytoplazmie i słabo widocznych granicach komórkowych, z jądrami otoczonymi delikatną błoną jądrową, z drobnoziarnistą, delikatną chromatyną oraz niewidocznymi lub niewielkimi jąderkami. Komórki modelują się między sobą, łatwo ulegają zgnieceniu. Licznie pojawiają się figury podziału i obszary rozległej martwicy. Rozpoznanie raka drobnokomórkowego nie wymaga stosowania barwień dodatkowych, zwłaszcza reakcji immunohistochemicznych.

- **Postać złożona raka drobnokomórkowego** zawiera obok typowego utkania element innego raka niedrobnokomórkowego (również wielkokomórkowego neuroendokrynnego).

## 2.6. Raki mięsakovate (o utkaniu przypominającym mięsaki)

Grupa ta, wyodrębniona w ostatniej klasyfikacji, odpowiada NDRP, które zawierają komponent utkania mięsaka lub wykazują różnicowanie przypominające mięsaka (wrzecionowato-, olbrzymiokomórkowe). Charakteryzują

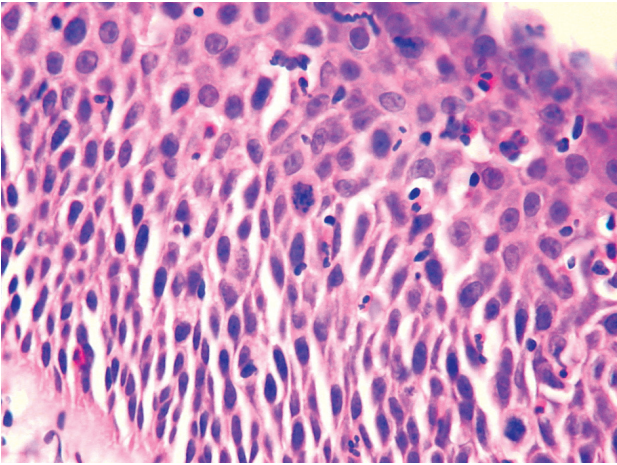
się dużą różnorodnością postaci morfologicznych, agresywniejszym przebiegiem w porównaniu z innymi rakami.

**Postać pleomorficzna** zawiera utkanie typowego raka płaskonabłonkowego, gruczolowego lub wielkokomórkowego i co najmniej 10% komponentu wrzecionowato- lub olbrzymiokomórkowego (ryc. 7.).

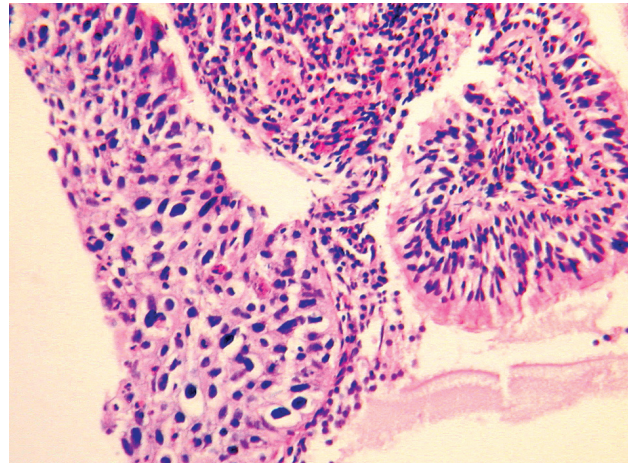
**Postać wrzecionowatokomórkowa** wykazuje utkanie złożone z wydłużonych komórek, przypominających rozrost nienabłonkowy (mięsaka, guz zapalny). W podścielisku guza często widoczne są obfite nacieki zapalne z limfocytów i plazmacytów (ryc. 8.).

**Postać olbrzymiokomórkowa** jest zbudowana z dużych, luźno leżących komórek, kilkjądrowych lub z płatowatymi, polimorficznymi jądrami. W podścielisku guza widoczne są obfite nacieki zapalne z granulocytów obojętnochłonnych, często obecne również w cytoplazmie komórek nowotworowych.

**Mięsakorak (*carcinosarcoma*)** zawiera element raka, najczęściej płaskonabłonkowego, i mięsaka o różnicowaniu chrzęstnym, kostnym lub mięśniowym prążkowanokomórkowym.



Rycina 11. Dysplazja dużego stopnia. Barwienie HE

Rycina 12. Rak *in situ*. Po prawej stronie widoczny jest zachowany nabłonek błony śluzowej. Barwienie HE

### 2.7. Rakowiaki (*carcinoid tumours*)

Rakowiaki stanowią odrębną grupę nowotworów nabłonkowych neuroendokrynnych płuca.

**Rakowiak typowy** poza utkaniem organoidnym charakterystycznym dla nowotworów neuroendokrynnych nie wykazuje ognisk martwicy, a liczba figur podziału nie przekracza 1 na 2 mm<sup>2</sup>.

**Rakowiak atypowy** charakteryzuje się występowaniem figur podziału – od 2 do 10 na 2 mm<sup>2</sup> – i/lub drobnych, punktowych ognisk martwicy.

### 3. Zmiany przedinwazyjne, poprzedzające raka inwazyjnego płuca

W ostatniej klasyfikacji guzów płuca i opłucnej (WHO 2004) znalazły się trzy postacie zmian przedinwazyjnych.

#### 3.1. Dysplazja płaskonabłonkowa i rak *in situ*

Dysplazja płaskonabłonkowa (SD) i rak *in situ* (CIS) zwykle lokalizują się centralnie, śródoskrzelowo. Najczęs-

ciej związane są ze szkodliwym działaniem czynników zawartych w dymie papierosowym, które powodują często nieodwracalne zaburzenia molekularne w komórkach nabłonka oskrzelowego. Rozwój zmian przedinwazyjnych ma charakter wieloetapowy; poprzedza je rozrost komórek warstwy podstawnej, charakteryzujący się pojawieniem co najmniej 3 warstw komórek bazalnych (ryc. 9.), następnie dochodzi kolejno do metaplastyki płaskonabłonkowej, dysplazji i wreszcie raka *in situ*.

Na podstawie ściśle sprecyzowanych kryteriów cytologicznych i histologicznych wyodrębniono trzy stopnie dysplazji: małą, średnią (ryc. 10.) i dużą (ryc. 11.), oraz CIS, które stanowią rodzaj kontinuum zmian poprzedzających inwazyjnego raka płaskonabłonkowego.

Kryteria cytologiczne dotyczą wyglądu jądra komórkowego, natomiast histologiczne – zachowania warstw komórek, występowania i rozmieszczenia komórek atypowych, nasilenia pleomorfizmu i liczby mitoz. Rak *in situ* dodatkowo charakteryzuje się brakiem cech dojrzewania nabłonka, brakiem warstwy pośredniej, licznymi figurami podziału, również nieprawidłowymi, które zajmują całą grubość nabłonka, oraz powiększającym się

## Zmiany poprzedzające inwazyjnego raka gruczołowego płuca

#### Według WHO 2004:

- dysplazja płaskonabłonkowa lub rak *in situ* (*dysplasia/carcinoma in situ*)
- atypowy rozrost gruczolakowaty pneumocytów (*atypical adenomatous hyperplasia – AAH*)
- rozlany samoistny rozrost komórek neuroendokrynnych płuca (*diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia – DIPNECH*)

#### Według ASLC/AJCC/ERS 2009:

- AAH (*atypical adenomatous hyperplasia*)
- rak gruczołowy *in situ* (rak oskrzelikowo-pęcherzykowy):
  - niewydzielający śluzu
  - śluzowy
- rak gruczołowy z wczesną inwazją (*minimally invasive adenocarcinoma*); cechy mikroskopowe:
  - wzrost o typie tapetowania przegród międzypęcherzykowych (*lepidic pattern*)
  - mała blizna ≤ 5 mm lub
  - < 10% inwazji

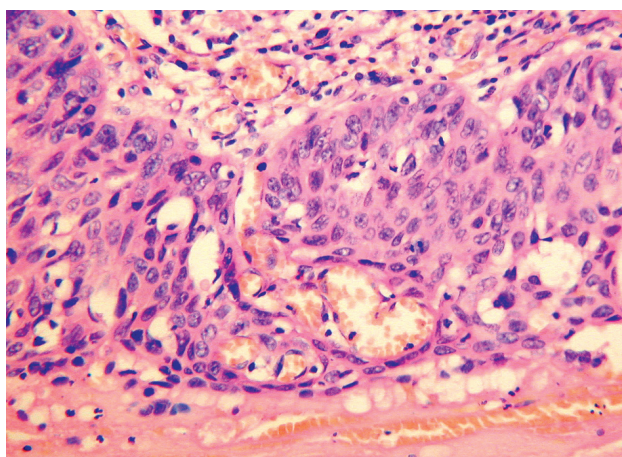
**Tabela IV.** Różnicowanie mikroskopowe raka oskrzelikowo-pęcherzykowego (RGOP) z AAH (wg K. Kerr)

Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy zwykle wykazuje 3 lub więcej niżej wymienionych cech, natomiast AAH zwykle tylko jedną z nich:

- bogatokomórkowość, widoczne nakładanie się jąder komórkowych (*overlapping*)
- nawarstwianie się komórek
- wyraźne jąderka i gruboziarnista chromatyna jądrowa
- komórki duże, wysokie, większe od prawidłowych komórek nabłonka oskrzelików
- małe brodawki (prawdziwe) lub komórki pokrywają przegrody międzypęcherzykowe (*lepidic pattern*)

Dodatkowe cechy różnicujące:

- komórki w RGOP są zwykle bardziej monotonne niż w AAH
- zwykle wyraźna granica pomiędzy rozrostem RGOP a prawidłowym mięszem płuca
- większość RGOP osiąga rozmiary 1,0–1,5 cm
- RGOP o większych rozmiarach często wykazuje ogniska włóknienia w części centralnej zmiany



Rycina 13. Dysplazja z widocznym wrastaniem naczyń krwionośnych w nabłonek (*angiogenic squamous dysplasia*). Barwienie HE

chaosem komórkowym (ryc. 12.). Zmiany dysplastyczne i CIS mogą również dotyczyć nabłonka gruczołów oskrzelowych.

W miarę zwiększania się stopnia dysplazji nabłonek na ogół ulega pogrubieniu. Cecha ta może być przydatna w różnicowaniu pomiędzy dysplazją dużego stopnia a CIS. W CIS nabłonek zwykle wykazuje prawidłową grubość lub nawet jest cieńszy.

Dysplazja i CIS często występują wielogniskowo, na ogół w miejscu rozwidlenia oskrzeli. W badaniu makroskopowym są trudno dostrzegalne. Każda zmiana barwy czy połysku śluzówki wymaga pobrania wycinków do badania.

Specyficznym rodzajem SD jest tzw. *angiogenic squamous dysplasia*, określana również *micropapillomatosis*, charakteryzująca się wrastaniem naczyń krwionośnych w zmieniony nabłonek, co widoczne jest w badaniu bronchoskopowym jako drobne, brodawkowate rozrosty dobrze ukrwionej śluzówki (ryc. 13.).

W najbliższym czasie planuje się wprowadzenie tylko dwóch stopni dysplazji: małego stopnia (*low-grade*), która odpowiadałaby obecnej dysplazji małego stopnia, oraz dużego stopnia (*high-grade*), w której znalazłaby się dysplazja średniego i dużego stopnia.

### 3.2. Atypowy rozrost gruczołakowaty pneumocytów (AAH)

Atypowy rozrost gruczołakowaty pneumocytów występuje obwodowo, w formie pojedynczych lub wielu

ognisk, owalnych, szarawych, wyraźnie odróżniających się od otaczającego mięszu płuca, zlokalizowanych głównie w płatach górnych. Zmiany są zwykle drobne, o średnicy do 0,5 cm, chociaż mogą być również większe. W badaniu mikroskopowym charakteryzują się rozrostem pneumocytów typu II i komórek Clara, przypominającym RGOP. Nie występują natomiast komórki śluzowe. Na podłożu zmian o typie AAH mogą się rozwijać obwodowe raki gruczołowe, przede wszystkim rak oskrzelikowo-pęcherzykowy, postać niewydzielająca śluzu.

Różnicowanie z RGOP może być bardzo trudne. Kryteria mikroskopowe ułatwiające różnicowanie pomiędzy AAH i RGOP przedstawiono w tabeli IV.

### 3.3. Rozlany samoistny rozrost komórek neuroendokrynnych płuca

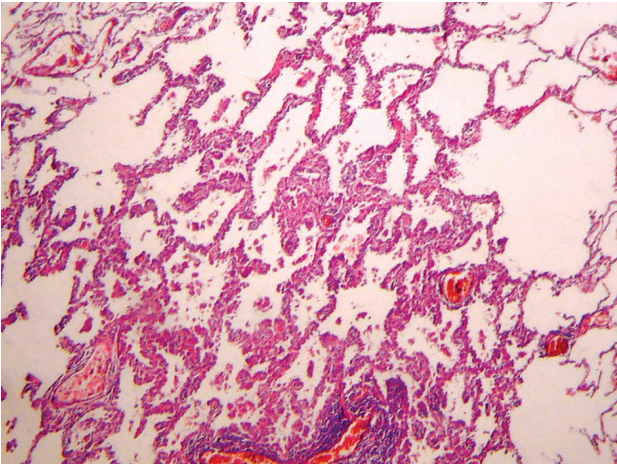
Rozrost został opisany w części dotyczącej rozrostów z komórek neuroendokrynnych (DIPNECH), w rozdziale *Rozrosty neuroendokrynnne płuc*.

## 4. Wprowadzone i proponowane zmiany dotyczące klasyfikacji raka gruczołowego płuca

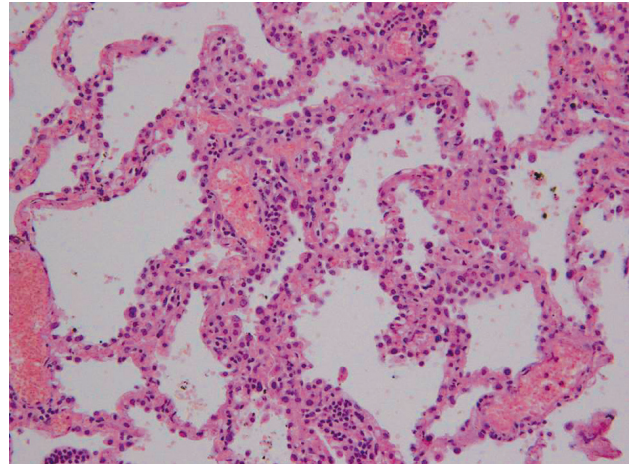
Raki gruczołowe stanowią najbardziej heterogenną grupę raków płuca, w której dokonywane są bardzo duże zmiany dotyczące definicji niektórych podtypów, kryteriów rozpoznawania i klasyfikacji.

W 2009 r. Międzynarodowe Towarzystwo do Badań nad Rakiem Płuca (*International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC*), Amerykański Komitet do Walki z Rakiem (*American Joint Committee on Cancer – AJCC*) i Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (*European Respiratory Society – ERS*) zaproponowały istotne zmiany w klasyfikacji raka gruczołowego, przede wszystkim oskrzelikowo-pęcherzykowego:

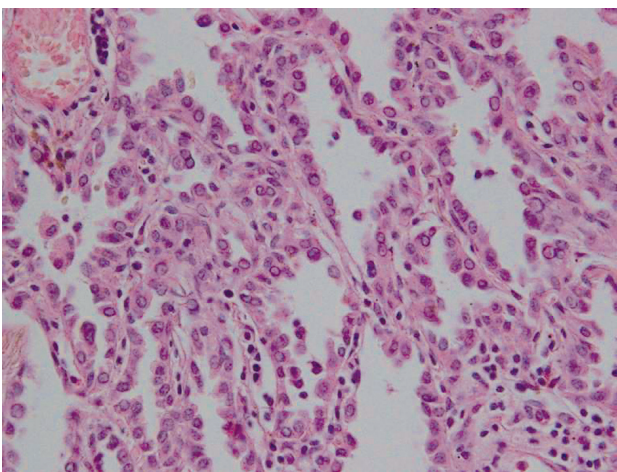
- rak gruczołowy oskrzelikowo-pęcherzykowy, postać jednoogniskowa, został nazwany rakiem gruczołowym *in situ* (*adenocarcinoma in situ – AIS*);
- wprowadzone zostało pojęcie raka gruczołowego z wczesną inwazją (*minimally invasive adenocarcinoma – MIA*);
- rak gruczołowy odpowiadający wielogniskowej postaci raka oskrzelikowo-pęcherzykowego został nazwany rakiem gruczołowym o wzroście tapetującym przegrody międzypęcherzykowe (*adenocarcinoma „lepidic predominant”*).



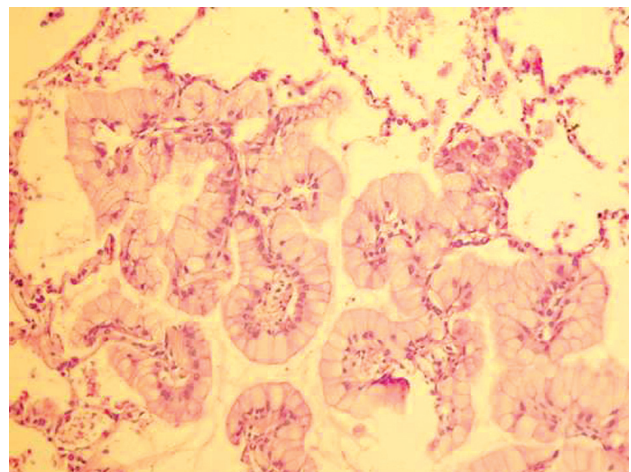
Rycina 14. Atypowy rozrost gruczołakowaty pneumocytów (małe powiększenie). Barwienie HE



Rycina 15. Atypowy rozrost gruczołakowaty pneumocytów (duże powiększenie). Barwienie HE



Rycina 16. Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy, postać niewydzielająca śluzu. Barwienie HE



Rycina 17. Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy, postać śluzowa. Barwienie HE

W związku z przedstawionymi propozycjami zmian, w grupie rozrostów przedinwazyjnych poprzedzających raka płuca, obok AAH, pojawił się również rak oskrzelikowo-pęcherzykowy (postać jednoogniskowa), określane jako rak gruczołowy *in situ*.

#### 4.1. Rak gruczołowy *in situ* (AIS)/rak oskrzelikowo-pęcherzykowy

1. Rak gruczołowy *in situ* (AIS) może mieć postać niewydzielającą śluzu, która jest najczęstsza, oraz śluzową.
2. Rak gruczołowy *in situ* jest zmianą jednoogniskową, najczęściej nie większą niż 2 cm.
3. Rozpoznanie AIS wymaga przebadania całej zmiany w celu wykluczenia możliwości wczesnej inwazji. Im większa zmiana, tym większa możliwość stwierdzenia inwazji.
4. Rak gruczołowy *in situ* charakteryzuje się bardzo dobrym rokowaniem (100% 5-letnich przeżyć).

Tabela V. Różnice pomiędzy podtypami raka oskrzelikowo-pęcherzykowego

TYP RGOP	
niewydzielający śluzu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TTF1(+), CK7(+), CK20(-)</li> <li>• mutacja genu <i>EGFR</i> (30%)</li> </ul>
śluzowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TTF1(-), CK7(+), CK20(+)</li> <li>• mutacja genu <i>K-ras</i> (73–100%)</li> </ul>

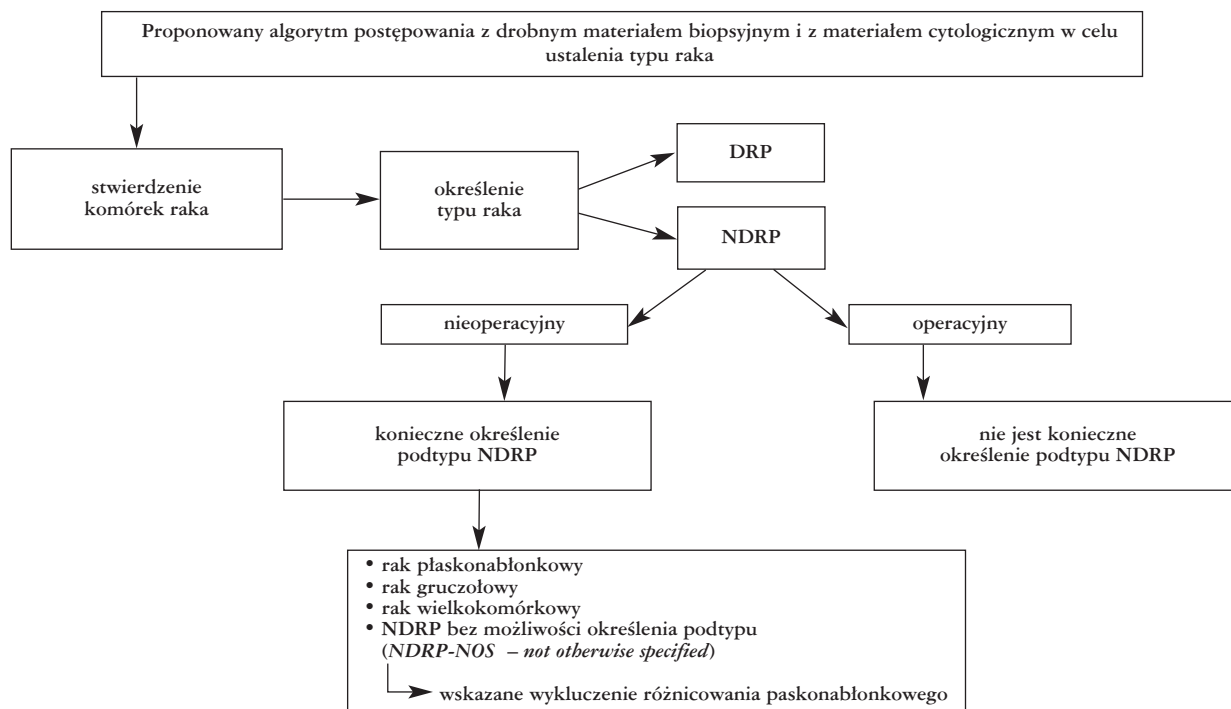
#### 4.2. Rak gruczołowy z wczesną inwazją (*minimally invasive adenocarcinoma* – MIA)

W proponowanej definicji za cechy wczesnej inwazji uznaje się:

- występowanie w części centralnej raka o utkaniu oskrzelikowo-pęcherzykowym drobnej blizny o średnicy nie większej niż 5 mm lub
- znalezienie ognisk inwazji, które stanowią nie więcej niż 10%.

Za ogniska inwazji uważane są pola z widoczną destrukcją miększu płuca, z niszczeniem przegród między-





Rycina 18. Algorytm postępowania z drobnym materiałem biopsyjnym i z materiałem cytologicznym w celu ustalenia typu raka

pęcherzykowych, z rozrostem miofibroblastów w podścielisku, stwierdzenie naciekania ściany naczyń krwionośnych lub opłucnej oraz pojawienie się pól o utkaniu pęcherzykowym, brodawkowym lub litym.

Rokowanie w MIA, zwłaszcza postaci niewydzielającej śluzu, jest porównywalne z AIS.

#### 4.3. Rak gruczołowy o wzroście tapetującym przegrody międzypęcherzykowe (*adenocarcinoma "lepidic predominant"*)

Obejmuje postacię wielogniskowe raka oskrzelikowo-pęcherzykowego zarówno niewydzielającego śluzu, jak i wydzielającego śluz. Postacie śluzowe stanowią grupę o zdecydowanie gorszym rokowaniu.

O odrębności rokowniczej obu podtypów świadczą odmienne wyniki reakcji immunohistochemicznych (IHC) na obecność TTF1, CK7 i CK20 oraz stwierdzane mutacje (tab. V).

#### 4.4. Proponowane zmiany typów histologicznych raka gruczołowego płuca

W związku z tym, że zdecydowaną większość rozpoznawanych raków gruczołowych płuca stanowią raki o podtypie mieszanym (ponad 85%), zaproponowano wprowadzenie klasyfikacji, która określałaby dominujące utkanie mikroskopowe:

- rak gruczołowy o:
  - wzroście tapetującym przegrody międzypęcherzykowe,
  - dominującym utkaniu pęcherzykowym,
  - dominującym utkaniu brodawkowym,
  - dominującym utkaniu litym,
 oraz całkowicie nowy podtyp raka:
- o dominującym utkaniu drobnobrodawkowym.

Wraz ze zmianami podtypów raka gruczołowego planuje się również weryfikację wariantów raka gruczołowego płuca, m.in. wprowadzenie postaci jelitowej (*enteric adenocarcinoma*), która charakteryzuje się budową histologiczną i profilem IHC identycznym jak pierwotny rak jelita grubego.

### 5. Podsumowanie klasyfikacji raka płuca

W związku z przedstawionymi propozycjami w klasyfikacji rozrostów przedinwazyjnych, obok dysplazji/CIS, AAH i DIPNECH, znalazła się również postać jednoogniskowa raka oskrzelikowo-pęcherzykowego, określana jako rak gruczołowy *in situ* (AIS).

Podobnie jak dysplazja i CIS, AAH i AIS stanowią najbardziej prawdopodobną sekwencję zmian morfologicznych doprowadzających do powstania inwazyjnej postaci raka płuca (tab. VI).

### 6. Algorytm postępowania diagnostycznego z drobnym materiałem histologicznym i cytologicznym w nieoperacyjnych rakach płuca

Ponad 85% raków płuca należy do grupy niedrobnokomórkowych, pozostałe 15% odpowiada rakom drobnokomórkowym. Podział ten wynika z odmiennej biologii, przebiegu klinicznego obu postaci nowotworów, innego sposobu postępowania terapeutycznego i dotychczas był wystarczający do podjęcia leczenia. W ostatnim czasie, ze względu na wprowadzone nowe metody terapii nieoperacyjnych raków płuca, pojawiła się konieczność ustalenia podtypu histologicznego NDRP, wyodrębnienie raka płaskonabłonkowego, gruczołowego i wielkokomórkowego.

Tabela VI. Zmiany przedinwazyjne (2009)

• dysplazja/ CIS	→	rak płaskonabłonkowy
• AAH	→	rak gruczołowy
• <i>adenocarcinoma in situ</i> (RGOP)	→	rak gruczołowy
• DIPNECH	→	rakowiak

Okolo 70% raków płuca jest diagnozowanych na podstawie materiału cytologicznego i bronchoskopowego, który nie zawsze jest wystarczający do określenia podtypu NDRP tylko metodą barwienia HE. Często wymagane jest poszerzenie diagnostyki o badania histochemiczne i IHC.

W przedstawionym algorytmie postępowania diagnostycznego w przypadkach guzów płuca istotne jest przede wszystkim stwierdzenie komórek raka w materiale biopsyjnym lub cytologicznym, następnie zróżnicowanie pomiędzy DRP a NDRP. W operacyjnych NDRP nie jest konieczna dalsza diagnostyka zmierzająca do ustalenia podtypu raka, natomiast w nieoperacyjnych NDRP należy dążyć do sprecyzowania podtypu histologicznego (ryc. 18). Gdy nie jest możliwe ustalenie podtypu NDRP wyłącznie na podstawie barwienia HE, zaleca się rozszerzenie diagnostyki o barwienia histochemiczne i reakcje IHC, z wybranymi markerami (tab. VII).

Spśród wielu markerów najczęściej są proponowane:

Dodatknie reakcje z TTF1, napsinem A, CK7 wskazują na różnicowanie gruczołowe raka płuca, natomiast z CK24βE12, CK 5/6 i p63 na płaskonabłonkowe.

TTF1, napsin A, p63, CK34βE12, CK5/6, CK7.

TTF1 i p63 charakteryzują się wysoką czułością i swoistością, pozostałe reakcje wymagają oceny połączonej z analizą barwienia HE oraz barwień histochemicznych (mucykarmin, PAS + diastaza). W rakach wielkokomórkowych, o morfologii sugerującej czynność neuroendokrynną, konieczne jest rozszerzenie diagnostyki IHC o markery neuroendokrynnie (NCAM/CD56, synaptofizynę, chromograninę A). Dodatnia reakcja co najmniej z jednym z markerów świadczy o różnicowaniu NE raka.

W przypadkach, w których precyzyjne ustalenie typu NDRP jest niemożliwe, konieczne jest przynajmniej wyeliminowanie różnicowania płaskonabłonkowego. Rozpoznanie „rak niedrobnokomórkowy, niepłaskonabłonkowy” może być wystarczające do podjęcia leczenia. Gdy nie udaje się określić postaci NDRP, w rozpoznaniu należy umieścić informację „NDRP bez możliwości określenia podtypu”.

Zmiana podejścia do leczenia, zwłaszcza nieoperacyjnych NDRP spowodowała konieczność rutynowego stosowania diagnostyki histo- i immunohistochemicznej, co wiąże się z podwyższeniem kosztów badania mikroskopowego i wydłużeniem czasu oczekiwania na wynik. W związku z tym patolog musi dysponować informacją o klinicznym stopniu zaawansowania nowotworu. W skierowaniu na badanie mikroskopowe powinny znaleźć

Tab. VII. Postępowanie w celu ustalenia podtypu nieoperacyjnego NDRP

DIAGNOSTYKA HISTOCHEMICZNA	mucykarmin, PAS + diastaza, błękit alcjanu + PAS
DIAGNOSTYKA IHC	markery neuroendokrynnie (chromogranina A, synaptofizyna, NCAM/CD56) markery różnicujące podtyp raka podstawowe: TTF1, p63 uzupełniające: CK34β12, CK5/6, CK7, napsin A

się dane dotyczące operacyjności choroby i planowanego leczenia, pozwalające patologowi podjąć decyzję, w których przypadkach diagnostyka IHC jest niezbędna.

## Piśmiennictwo

1. Brambilla E, Travis WD, Chu AM. Implementation of staging; pathologic implications. 13<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer 2009.
2. De Oliveira Duarte Achcar R, Nikiforova MN, Yousem SA. Micropapillary lung adenocarcinoma, EGFR, K-ras, and BRAF mutational profile. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 694-700.
3. Franklin WA. Premalignant evolution of lung cancer. *Chest* 2004; 125: 90S-94S.
4. Kerr K. Preinvasive disease. In: Tomaszewski JF Jr, Cagle PT, Frver CF, Fraire AE, (eds.). *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Vol II. Neoplastic lung disease.* Springer Science&Business Media, 2008: 158-215.
5. Kerr K. Precursors of malignancy. In: Zander DS, Farver CF (ed). *Pulmonary pathology. A volume in the series Foundations in Diagnostic Pathology.* Churchill Livingstone Elsevier 2008: 649-668.
6. Kerr K. Preneoplastic and preinvasive lesions. In: Cagle PT, Allen TC, Beasley MB (eds.). *Diagnostic Pulmonary Pathology.* Second edition. Informa Healthcare 2008: 519-538.
7. Lantuéjoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E: Pulmonary preneoplasia – sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology* 2009; 54: 43-54.
8. Travis WD. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. 13<sup>th</sup>. World Conference on Lung Cancer, 2009.
9. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (ed). *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart.* World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2004; 9-124.
10. Nicholson AG, Gonzales D, Shah P, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, Cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 436-441.
12. Loo P-S, Thomas SC, Nicolson MC, et al. Immunohistochemical diagnosis of “non-small cell carcinoma-not otherwise specifiable” in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol* 2009; 4: S340.
13. Rossi G, Papotti M, Barbareschi M, Pelosi G. Morphology and a limited number of immunohistochemical markers may efficiently subtype non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 28: e141-e142.
14. Kargi A, Gurel D, Tuna B. The diagnostic value of TTF-1, CK5/6 and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 415-420.
15. Wu M, Szporn AH, Zhang D, et al. Cytology applications of p63 and TTF-1 immunostaining in differential diagnosis of lung cancers. *Diagn Cytopathol* 2005; 33: 223-227.