



Aktualna klasyfikacja i obrazy mikroskopowe raka płuca

**Renata Langfort
Zakład Patomorfologii
IGiChP, Warszawa**



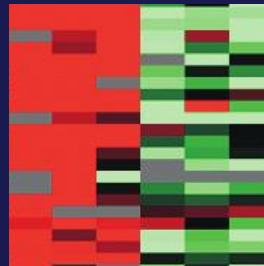
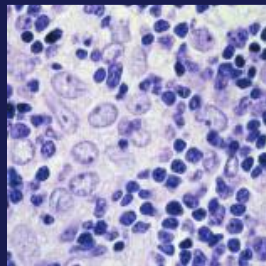
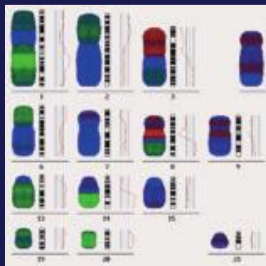
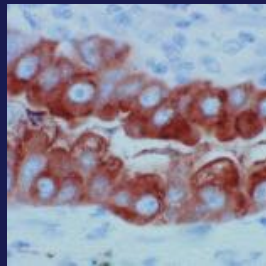
World Health Organization Classification of Tumours



Pathology & Genetics

Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

Edited by William D. Travis, Elizabeth Brambilla,
H. Konrad Müller-Hermelink and Curtis C. Harris



2004

WHO Classification Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

IARC

WHO histological classification of tumours of the lung 2004

MALIGNANT EPITHELIAL TUMORS

**1/. Squamous cell carcinoma
(PŁASKONABLONKOWY)**

**2/. Small cell carcinoma
(DROBNOKOMÓRKOWY)**

**3/. Adenocarcinoma
(GRUCZOŁOWY)**

**4/. Large cell carcinoma
(WIELKOKOMÓRKOWY)**

**5/. Adenosquamous carcinoma
(GRUCZOŁOWO-
PŁASKONABLONKOWY)**

**6/. Sarcomatoid carcinoma
(MIĘSAKOWATE)**

**7/. Carcinoid tumour
(RAKOWIAKI)**

**8/. Salivary gland tumours
(Z GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH)**

PREINVASIVE LESIONS

WHO histological classification of tumours of the lung 2004

MALIGNANT EPITHELIAL TUMORS

1/. Squamous cell carcinoma (PŁASKONABŁONKOWY)

Papillary
Clear cell
Small cell
Basaloid

14
%

2/. Small cell carcinoma (DROBNOKOMÓRKOWY)

Combined small cell carcinoma

3/. Adenocarcinoma (GRUCZOŁOWY)

Adenocarcinoma, mixed subty
Acinar adenocarcinoma
Papillary adenocarcinoma
Bronchioloalveolar carcinoma
Nonmucinous
Mucinous
Mixed

Solid adenocarcinoma with mucin production

Variants: Fetal adenocarcinoma

Mucinous (“colloid”) carcinoma
Mucinous cystadenocarcinoma
Signet ring adenocarcinoma
Clear cell adenocarcinoma^{23/}

4/. Large cell carcinoma (WIELKOKOMÓRKOWY)

Large cell neuroendocrine carcinoma
Combined large cell neuroendocrine carcinoma
Basaloid carcinoma
Lymphoepithelioma-like carcinoma
Clear cell carcinoma
Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype

5/. Adenosquamous carcinoma (GRUCZOŁOWO-PŁASKON.)

6/. Sarcomatoid carcinoma (MIĘSAKOWATE)

Pleomorphic carcinoma
Spindle cell carcinoma
Giant cell carcinoma
Carcinosarcoma
Pulmonary blastoma

7/. Carcinoid tumour (RAKOWIAKI)

Typical carcinoid
Atypical carcinoid

8/. Salivary gland tumours (Z GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH)

Mucoepidermoid carcinoma
Adenoid cystic carcinoma
Epithelial-myoepithelial carcinoma

PREINVASIVE LESIONS

NDRP
85%



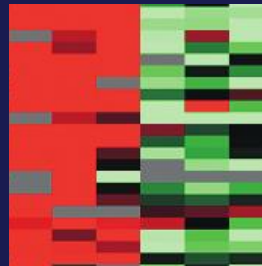
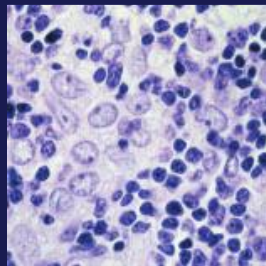
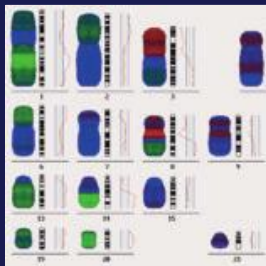
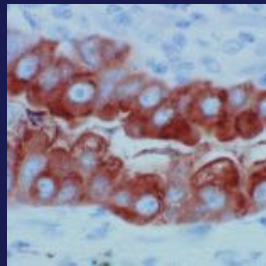
World Health Organization Classification of Tumours



Pathology & Genetics

Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

Edited by William D. Travis, Elizabeth Brambilla,
H. Konrad Müller-Hermelink and Curtis C. Harris



2004

- materiał pooperacyjny
- materiał tkankowy
- kryteria morfologiczne – H+E

WHO Classification Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

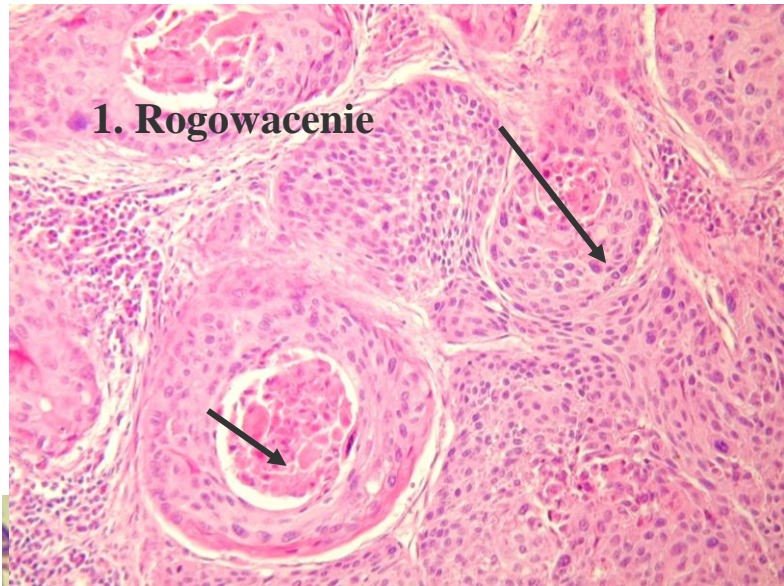
IARC

Rozpoznanie mikroskopowe raka płuca w klasyfikacji WHO (2004)

■ Materiał histologiczny:

Rak płaskonabłonkowy

1. Rogowacenie

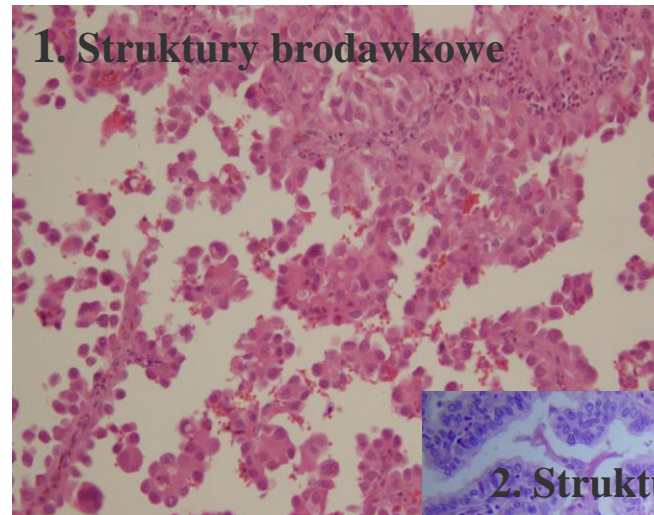


2. Mostki międzykomórkowe

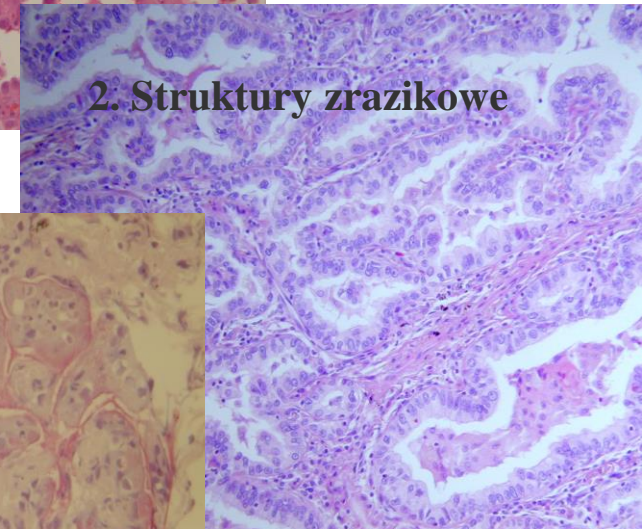


Rak gruczołowy

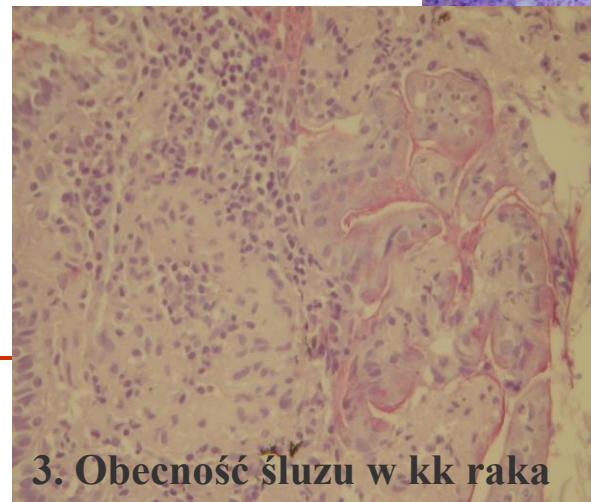
1. Struktury brodawkowe



2. Struktury zrazikowe



3. Obecność śluzu w kł raka



Rak płuca

15% kwalifikuje się do operacji



85% postacie zaawansowane



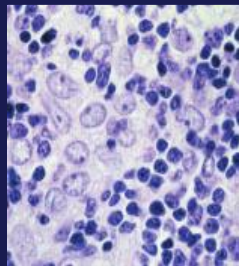
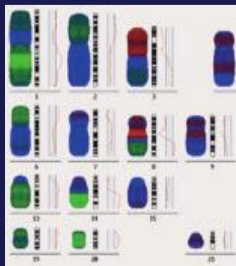
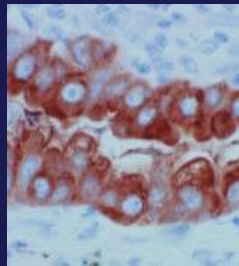
World Health Organization Classification of Tumours



Pathology & Genetics

Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

Edited by William D. Travis, Elizabeth Brambilla,
H. Konrad Müller-Hermelink and Curtis C. Harris



2004

??????????

WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

IARC

Rak płuca

```
graph TD; A[Rak płuca] --> B[NSCLC]; A --> C[SCLC]; B --> D[Leczenie operacyjne]; B --> E["• Chthp<br>• Rtgthp"]; C --> F["• Chthp<br>• Rtgthp"]
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top level is a box labeled 'Rak płuca'. A line from this box branches into two boxes: 'NSCLC' on the left and 'SCLC' on the right. From the 'NSCLC' box, a line branches into two boxes: 'Leczenie operacyjne' on the left and a box containing a bulleted list '• Chthp' and '• Rtgthp' on the right. From the 'SCLC' box, a line leads to a single box containing a bulleted list '• Chthp' and '• Rtgthp'. All boxes are light red with a darker red shadow and rounded corners. The text is in a dark blue, serif font.

NSCLC

SCLC

**Leczenie
operacyjne**

- Chthp
- Rtgthp

- Chthp
- Rtgthp

Journal of Thoracic Oncology
2011, 6: 244-285.

• **Zasady postępowania z materiałem biopsyjnym i cytologicznym**

• **Ocena morfologiczna materiału powstającego z biopsji**

• **Nowa klasyfikacja histologiczna nowotworów złośliwych z płuc**

• **Konieczność zabezpieczenia materiału do badań molekularnych**

International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma

William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD, Masayuki Noguchi, MD, Andrew G. Nicholson, MD, Kim R. Geisinger, MD, Yasushi Yatabe, MD, David G. Beer, PhD, Charles A. Powell, MD, Gregory J. Riely, MD, Paul E. Van Schil, MD, Kavita Garg, MD, John H. M. Austin, MD, Hisao Asamura, MD, Valerie W. Rusch, MD, Fred R. Hirsch, MD, Giorgio Scagliotti, MD, Tetsuya Mitsudomi, MD, Rudolf M. Huber, MD, Yuichi Ishikawa, MD, James Jett, MD, Montserrat Sanchez-Cespedes, PhD, Jean-Paul Sculier, MD, Takashi Takahashi, MD, Masahiro Tsuboi, MD, Johan Vansteenkiste, MD, Ignacio Wistuba, MD, Pan-Chyr Yang, MD, Denise Aberle, MD, Christian Brambilla, MD, Douglas Flieder, MD, Wilbur Franklin, MD, Adi Gazdar, MD, Michael Gould, MD, MS, Philip Hasleton, MD, Douglas Henderson, MD, Bruce Johnson, MD, David Johnson, MD, Keith Kerr, MD, Keiko Kuriyama, MD, Jin Soo Lee, MD, Vincent A. Miller, MD, Iver Petersen, MD, PhD, Victor Roggli, MD, Rafael Rosell, MD, Nagahiro Saijo, MD, Erik Thummissen, MD, Ming Tsao, MD, and David Yankelevitz, MD

Introduction: Adenocarcinoma is the most common histologic type of lung cancer. To address advances in oncology, molecular biology, pathology, radiology, and surgery of lung adenocarcinoma, an international multidisciplinary classification was sponsored by the International Association for the Study of Lung Cancer, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. This new adenocarcinoma classification is needed to provide uniform terminology and diagnostic criteria, especially for bronchioloalveolar carcinoma (BAC), the overall approach to small nonresection cancer specimens, and for multidisciplinary strategic management of tissue for molecular and immunohistochemical studies.

Methods: An international core panel of experts representing all three societies was formed with oncologists/pulmonologists, pathologists, radiologists, molecular biologists, and thoracic surgeons. A

Affiliations are listed in the appendix.

Disclosure: Valerie W. Rusch, MD, is an active member of the IASLC Staging Committee. Giorgio Scagliotti, MD, has received honoraria from Sanofi Aventis, Roche, Eli Lilly, and Astrogeneca. David Yankelevitz, MD, is a named inventor on a number of patents and patent applications relating to the evaluation of diseases of the chest, including measurement of nodules. Some of these, which are owned by Cornell Research Foundation (CRF) are non-exclusively licensed to General Electric. As an inventor of these patents, Dr. Yankelevitz is entitled to a share of any compensation which CRF may receive from its commercialization of these patents. The other authors declare no conflicts of interest.

Address for correspondence: William Travis, MD, Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065. E-mail: travisw@mskcc.org

Copyright © 2011 by the International Association for the Study of Lung Cancer.
ISSN: 1556-0864/11/0602-0244

systematic review was performed under the guidance of the American Thoracic Society Documents Development and Implementation Committee. The search strategy identified 11,368 citations of which 312 articles met specified eligibility criteria and were retrieved for full text review. A series of meetings were held to discuss the development of the new classification, to develop the recommendations, and to write the current document. Recommendations for key questions were graded by strength and quality of the evidence according to the Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation approach.

Results: The classification addresses both resection specimens, and small biopsies and cytology. The terms BAC and mixed subtype adenocarcinoma are no longer used. For resection specimens, new concepts are introduced such as adenocarcinoma in situ (AIS) and minimally invasive adenocarcinoma (MIA) for small solitary adenocarcinomas with either pure lepidic growth (AIS) or predominant lepidic growth with ≤ 5 mm invasion (MIA) to define patients who, if they undergo complete resection, will have 100% or near 100% disease-specific survival, respectively. AIS and MIA are usually nonmucinous but rarely may be mucinous. Invasive adenocarcinomas are classified by predominant pattern after using comprehensive histologic subtyping with lepidic (formerly most mixed subtype tumors with nonmucinous BAC), acinar, papillary, and solid patterns; micropapillary is added as a new histologic subtype. Variants include invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC), colloid, fetal, and enteric adenocarcinoma. This classification provides guidance for small biopsies and cytology specimens, as approximately 70% of lung cancers are diagnosed in such samples. Non-small cell lung carcinomas (NSCLCs), in patients with advanced-stage disease, are to be classified into more specific types such as adenocarcinoma or squamous cell carcinoma,

2015

Zasady oceny materiału przedoperacyjnego i pooperacyjnego

Nowa klasyfikacja ADC

Modyfikacja grupy LCC

Wyodrębnienie NNEP

Immunohistochemia

Biologia molekularna



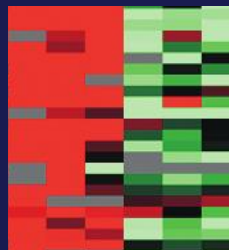
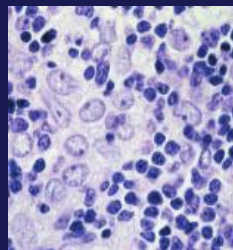
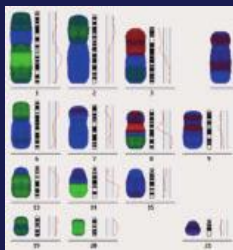
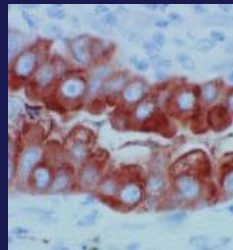
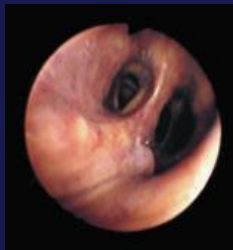
World Health Organization Classification of Tumours



Pathology & Genetics

Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

Edited by William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink and Curtis C. Harris



WHO Classification Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

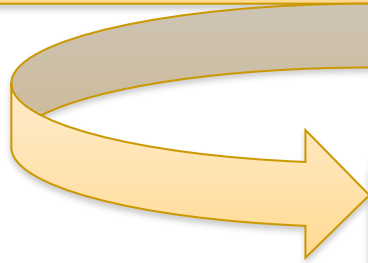
IARC

Rak płuca

- **Rozpoznanie typu (NSCLC vs SCLC) i podtypu NSCLC:**
 - kryteria morfologiczne (H+E)
 - barwienie na śluz (mucykarmin)
 - reakcje IHC

Zabezpieczenie materiału do badań molekularnych

Postępowanie z materiałem cytologicznym i biopsyjnym (małe wycinki diagnostyczne)



**Typ histologiczny
(SCLC vs NSCLC)**

Stopień zaawansowania raka

Rak płuca

**Zaawansowany,
nieoperacyjny
pierwotny rak
płuca**

**NSCLC
SCLC**

**Podtyp
NSCLC:**

- ADC
- SQCLC
- **NOS**

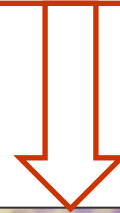
**Brak mikroskopowych cech
różnicowania płaskonabłonkowego lub
gruczołowego**

Rak płuca - NSCLC – NOS (*not otherwise specified*)

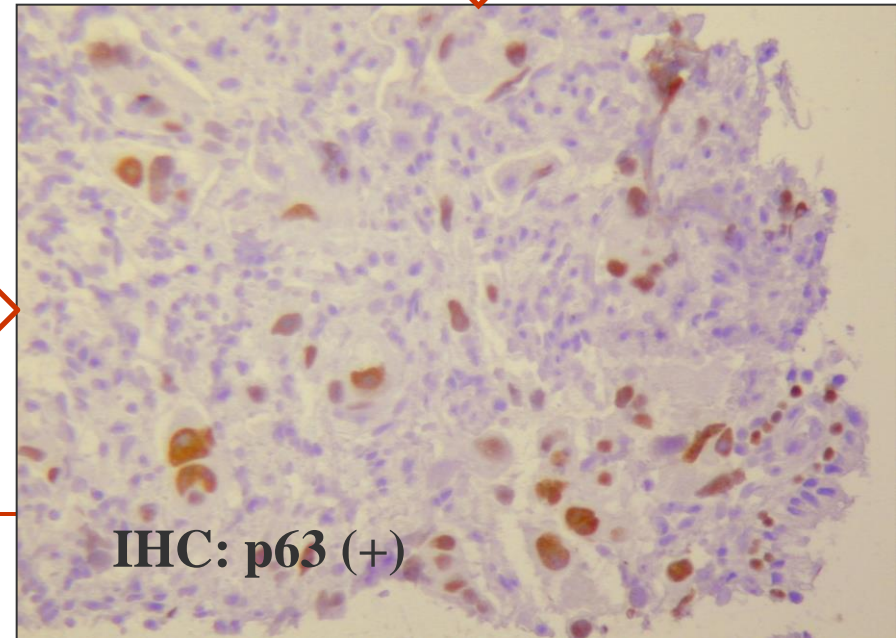
H+E, NSCLC- NOS



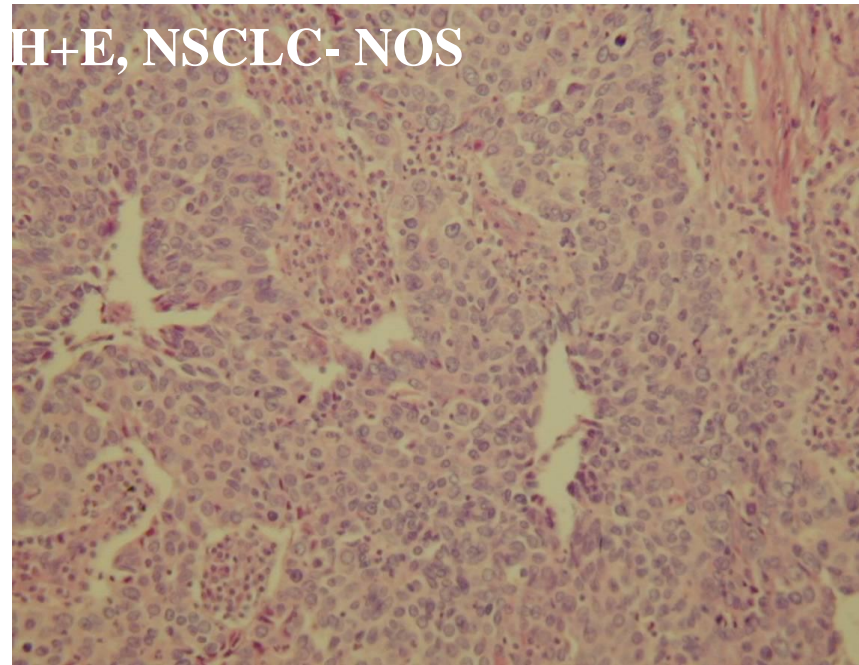
- Diagnostyka histochemiczna (śluz)
- Diagnostyka IHC (TTF-1, p63/p40)



NSCLC o morfologii i immunofenotypie odpowiadającym SQCLC

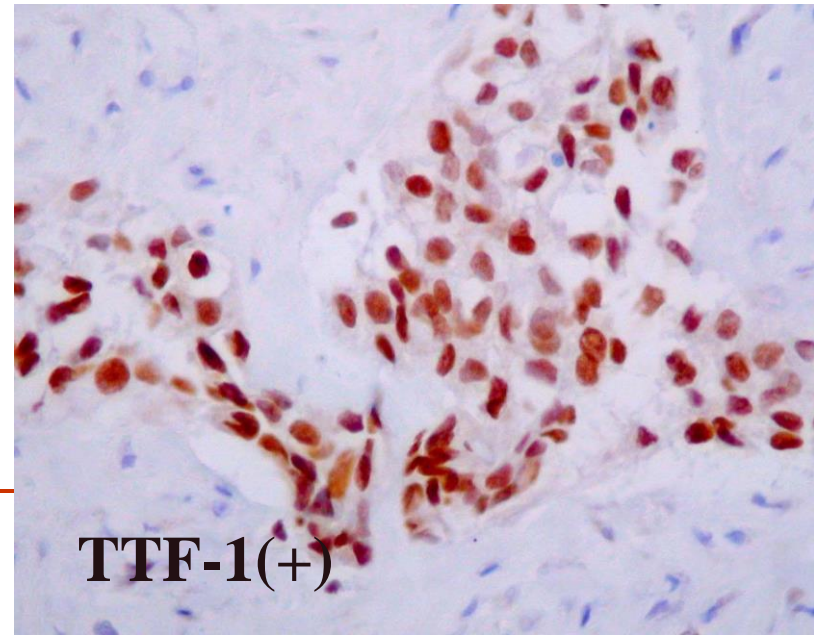


Rak płuca - NSCLC – NOS (*not otherwise specified*)



- Diagnostyka histochemiczna (śluz)
- Diagnostyka IHC (TTF-1, p63/p40)

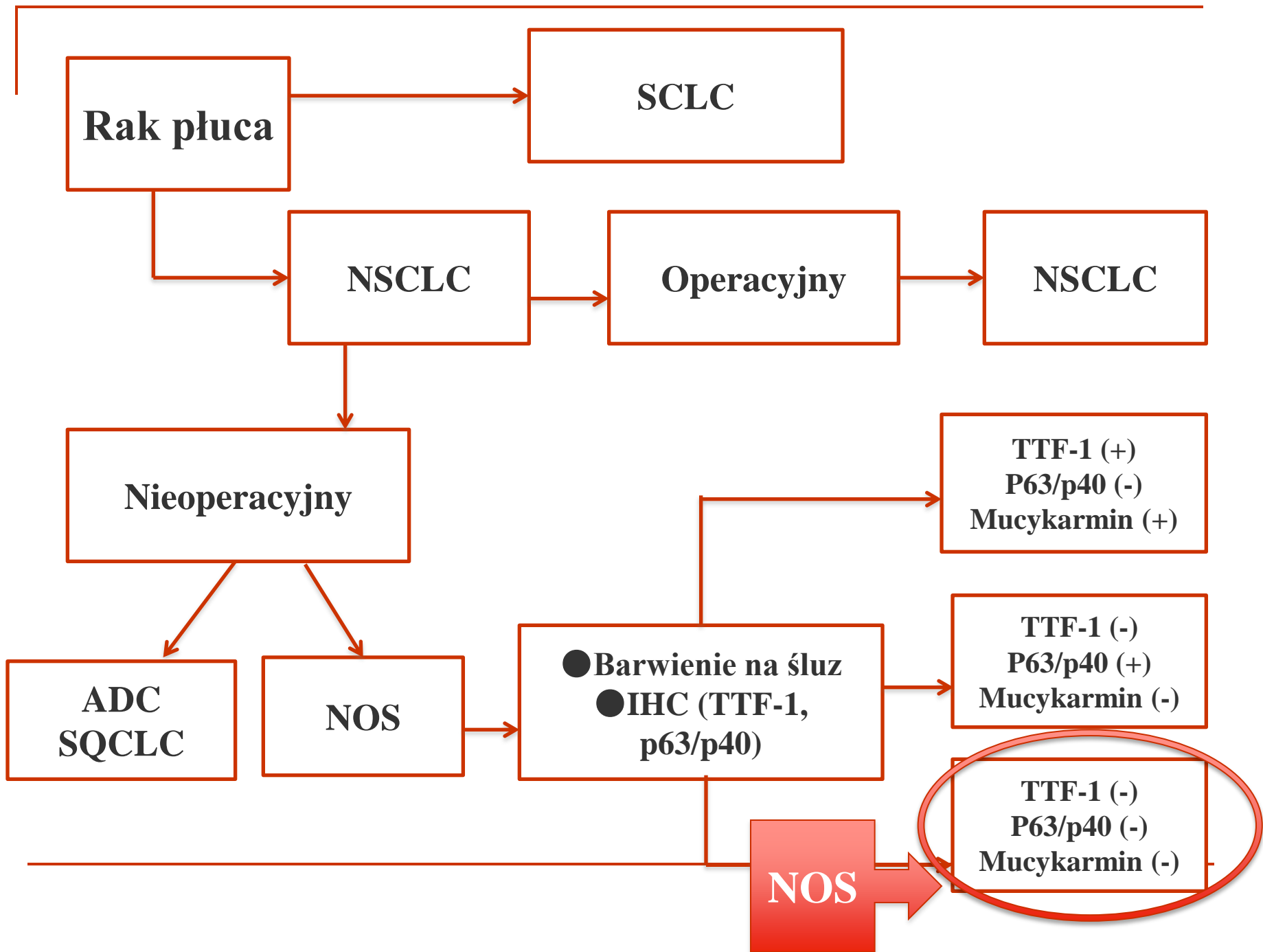
NSCLC o morfologii i immunofenotypie odpowiadającym ADC



Rak płuca - NSCLC – NOS (*not otherwise specified*)

- Diagnostyka histochemiczna (śluz) - ujemny
- Diagnostyka IHC:
 - TTF-1 (-),
 - p63/p40 (-)

NSCLC - NOS



Rak płuca - NOS

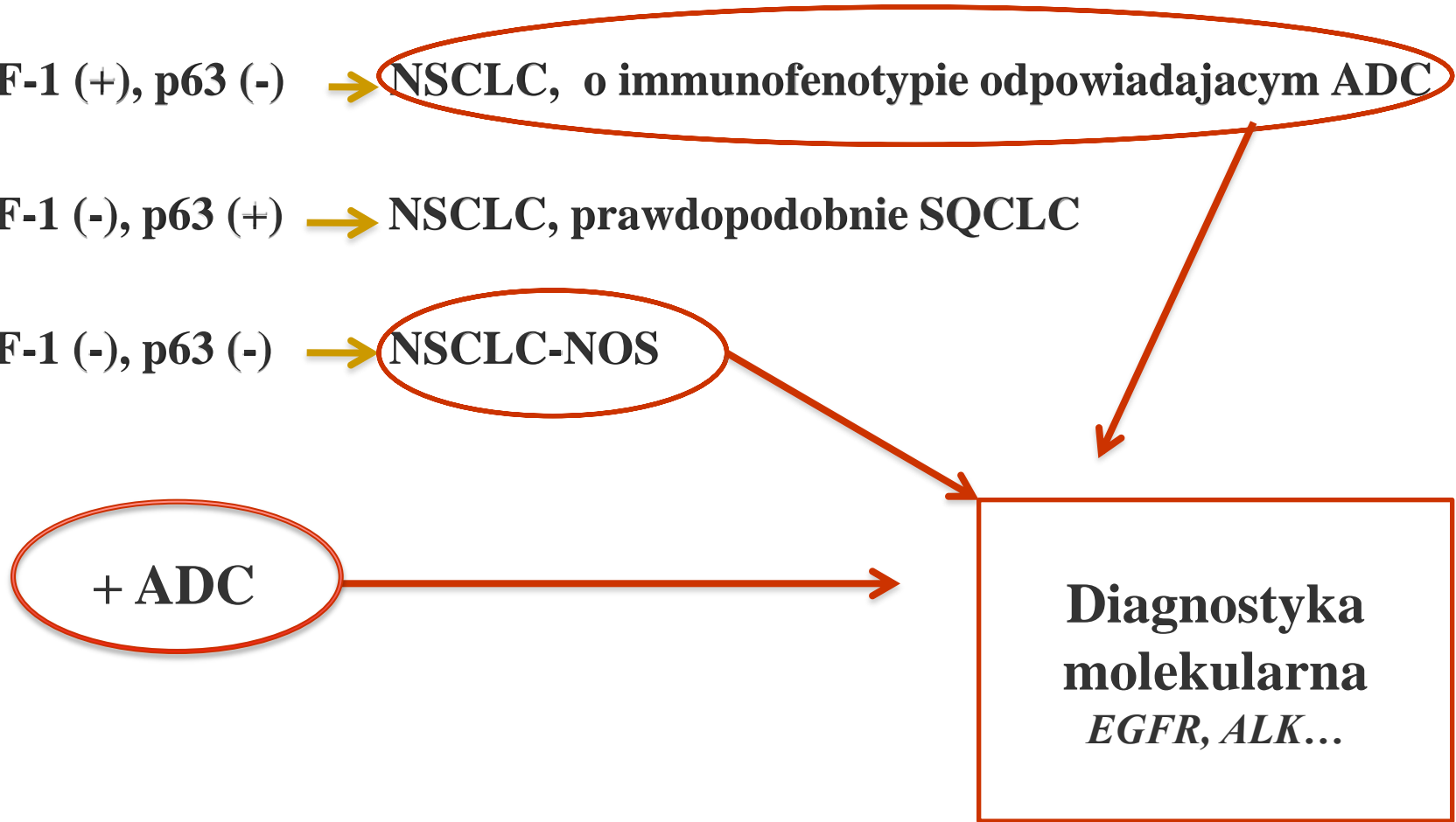
TTF-1 (+), p63 (-) → NSCLC, o immunofenotypie odpowiadającym ADC

TTF-1 (-), p63 (+) → NSCLC, prawdopodobnie SQCLC

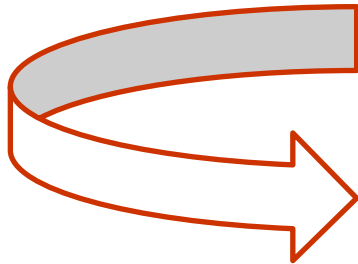
TTF-1 (-), p63 (-) → NSCLC-NOS

+ ADC

**Diagnostyka
molekularna**
EGFR, ALK...



Postępowanie z materiałem pooperacyjnym



- **Określenie typu i podtypu raka**

2015

Zasady oceny materiału przedoperacyjnego i pooperacyjnego

Nowa klasyfikacja ADC

Modyfikacja grupy LCC

Wyodrębnienie NNEP

Immunohistochemia

Biologia molekularna



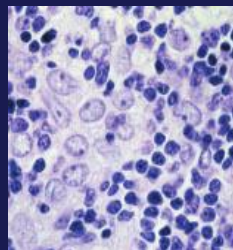
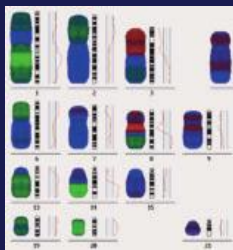
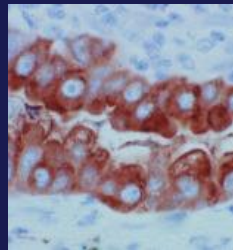
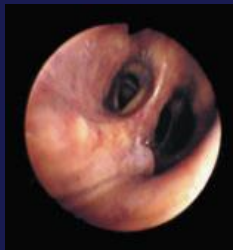
World Health Organization Classification of Tumours



Pathology & Genetics

Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

Edited by William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink and Curtis C. Harris



WHO Classification Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

IARC

Rak gruczołowy płuca (ADC)

- Najczęstsza postać raka naciekającego (ok. 40%)
- Wykazuje tendencje wzrostową
- Związany z paleniem papierosów
- Najczęstsza postać wśród kobiet niepalących



- 64-70% niepalących – ADC
- 30-42% palących ADC

Klasyfikacja ADC płuca/WHO 2004

ADENOCARCINOMA

- Adenocarcinoma, mixed subtype
- Acinar adenocarcinoma
- Papillary adenocarcinoma
- Bronchioloalveolar carcinoma (BAC)
 - Nonmucinous
 - Mucinous
 - Mixed nonmucinous and mucinous
- Solid adenocarcinoma with mucin production

- Variants:
- Fetal adenocarcinoma
 - Mucinous (“colloid”) carcinoma
 - Mucinous cystadenocarcinoma
 - Signet ring adenocarcinoma
 - Clear cell adenocarcinoma

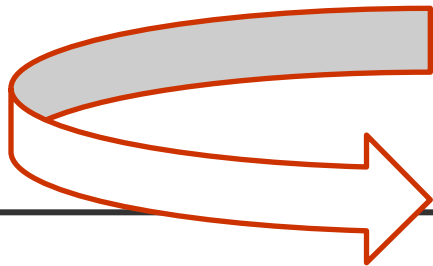
95%

- 1/. Zmiana jednoogniskowa o utkaniu tapetującym
- 2/. Zmiana jednoogniskowa z komponentem utkania tapetującego
- 3/. Zmiana rozsiana, wielogniskowa o utkaniu tapetującym
- 4/. Zmiana jednoogniskowa o utkaniu tapetującym śluzowym

Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy (BAC)

■ Kryteria mikroskopowe (1999/2004 WHO)

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



**Rak nie-naciekający -
przedinwazyjny**

Zaniechanie stosowania określenia:

**„rak oskrzelikowo - pęcherzykowy
(BAC)”**



✓ ADENOCARCINOMA *in situ* (AIS)

Zaniechanie stosowania określenia:

**„rak oskrzelikowo - pęcherzykowy
(BAC)”**



✓ ADENOCARCINOMA z minimalną inwazją
(Minimally invasive adenocarcinoma – MIA)

AIS i ADC z minimalnym naciekaniami -MIA

■ Rozpoznanie AIS i MIA:

- zmiana najczęściej pojedyncza (≥ 3 cm)
- konieczne przebadanie całej zmiany
- wykluczenie mikroskopowe cech naciekania
- rozpoznanie tylko w materiale pooperacyjnym
- 100% - 5 lat



„rak gruczołowy naciekający”



**Korelacja obrazu CT
(GGO) z obrazem
mikroskopowym**

ADC naciekający

- Ponad 70-90% resekowanych ADC
- Ponad 80% - więcej niż jeden typ utkania

- Podtyp histologiczny naciekającego ADC określa się na podstawie dominującego utkania mikroskopowego.
- W wyniku należy wymienić udział pozostałych postaci morfologicznych



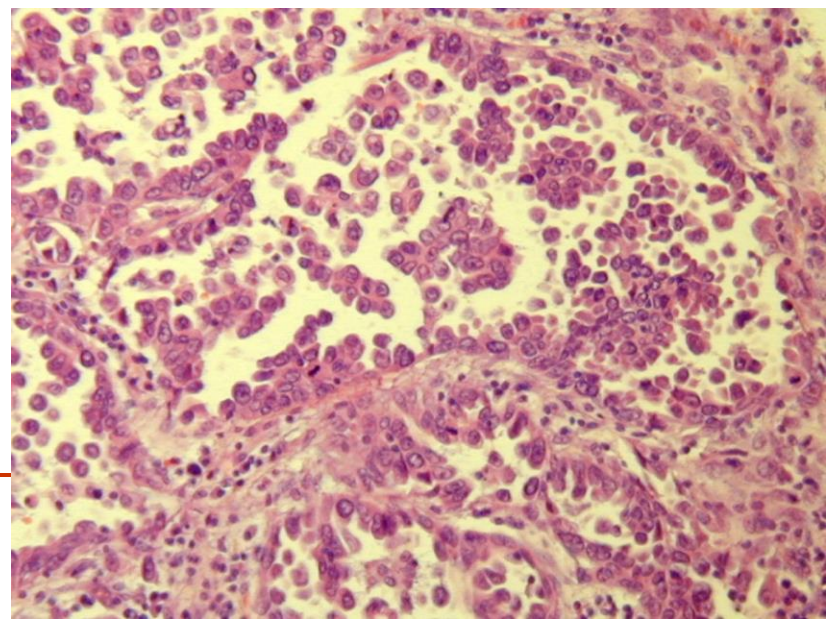
Rak gruczołowy głównie zrazikowy (70%), z komponentem brodawkowym (30%)

Naciekający ADC płuca

- głównie tapetujący
- głównie zrazikowy
- głównie brodawkowaty
- głównie drobnobrodawkowaty
- głównie lity produkujący śluz

WARIANTY naciekającego ADC:

- śluzowy (*invasive mucinous ADC*)
- koloidowy (*colloid*)
- płodowy (*fetal*)
- ~~jelitowy (*enteric*)~~



Rak gruczołowy płuca (ADC)

Zmiany
przedinwazyjne

- AAH (*Atypical Adenomatous Hyperplasia*)
- AIS (*Adenocarcinoma in situ*)
- MIA (*Minimally invasive adenocarcinoma*)
- ADC
 - **ADC głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe („lepidic predominant” LPA)**
 - głównie pęcherzykowy
 - głównie brodawkowy
 - **głównie drobnobrodawkowy**
 - głównie lity produkujący śluz
- ADC: nowe warianty histologiczne
 - śluzowy, koloidowy,
 - płodowy, jelitowy

BAC

```
graph TD; BAC --> AIS[ADC in situ (AIS)]; BAC --> MIA[ADC minimally invasive (MIA)]; BAC --> Infiltrating[ADC naciekający]; AIS --> Prognosis; MIA --> Prognosis; Infiltrating --> Types[1/. ADC tapetujący przegrody międzypęcherzykowe  
2/. ADC śluzowy (postacie rozsiane, wieloogniskowe BAC)];
```

ADC in situ
(AIS)

ADC minimally
invasive
(MIA)

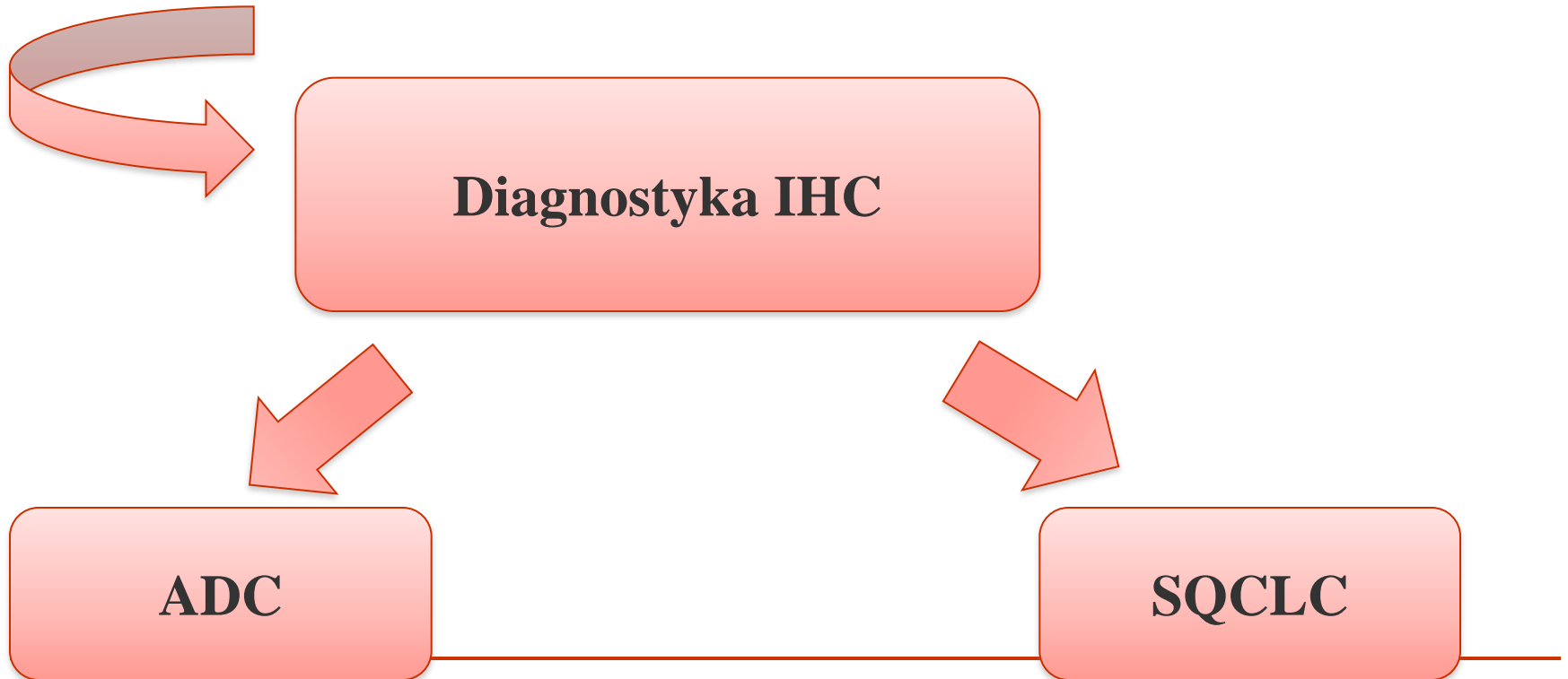
ADC naciekający

**Zmiany jednoogniskowe,
 ≤ 3 cm, szerzą się wzdłuż
przegród mp
(Bardzo dobre rokowanie)**

**1/. ADC tapetujący przegrody
międzypęcherzykowe
2/. ADC śluzowy
(postacie rozsiane,
wieloogniskowe BAC)**

Diagnostyka raka płuca

Rak wielkokomórkowy (LCC) - co dalej?

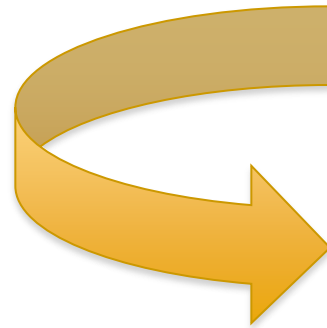


Podsumowanie

- **2015 - Nowa klasyfikacja histopatologiczna**
 - **Zasady postępowania diagnostycznego z materiałem cytologicznym i z małymi wycinkami**
 - **Konieczność stosowania diagnostyki IHC w celu określenia podtypu raka niedrobnokomórkowego**
 - **Zaawansowany NSCLC – ADC , NSCLC, o immunofenotypie odpowiadającym ADC, NSCLC-NOS – diagnostyka molekularna**
-

Podsumowanie

NSCLC - NOS



- Diagnostyka histochemiczna (śluz)
- Diagnostyka IHC
(TTF-1, p63/p40)

Podsumowanie

NSCLC - NOS

Barwienie na śluz

**Diagnostyka IHC
(TTF-1, p63/p40)**



**NSCLC – mogący
odpowiadać ADC**

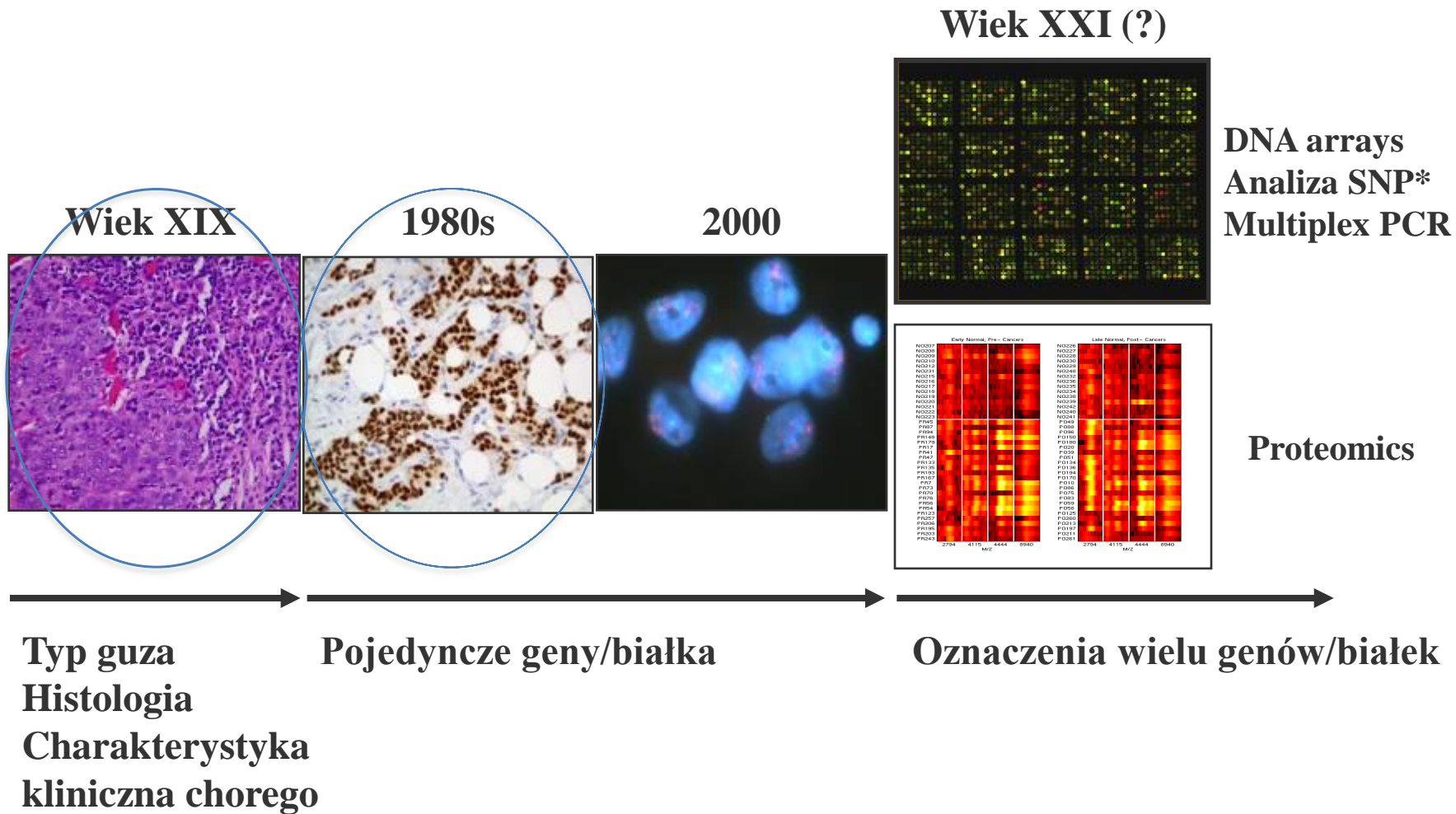
**NSCLC – mogący
odpowiadać SQCLC**

**NSCLC – NOS
(< 10%)**

Podsumowanie

- **Zmiana klasyfikacji ADC płuca**
(AIS, MIA, ADC naciekający)
 - **Istotne określenie dominującego utkania w ADC**
 - **Kwalifikacja do oceny mutacji**
 - **Konieczna współpraca klinicysta – patomorfolog**
(obraz CT, stopień zaawansowania raka)
-

Metody rozpoznawania nowotworów i oznaczania ich biomarkerów przeszłość, terażniejszość i przyszłość



*SNP = single nucleotide polymorphism



Dziękuję
za uwagę