

Co nowego w patomorfologii raka płuca – doniesienia z 17 Światowej Konferencji Raka Płuca (Wiedeń, 2016)

Renata LANGFORT

Zakład Patomorfologii

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

17 Światowa Konferencja Raka Płuca (WCLC), która odbyła się w Wiedniu w grudniu ubiegłego roku, była poświęcona zagadnieniom diagnostyki, leczenia, zwłaszcza terapii celowanej i immunoterapii, oraz wczesnego rozpoznawania raka płuca. W wielu przedstawianych prezentacjach podkreślano znaczenie współpracy interdyscyplinarnej między klinicystą, biologiem molekularnym, radiologiem i patomorfologiem. Zespoły wielospecjalistyczne pozwalają na szybsze rozpoznanie, właściwe dysponowanie materiałem cytologicznym i histologicznym pobieranym od chorych z guzem płuca oraz wybór najskuteczniejszego leczenia.

W trakcie sesji plenarnej poświęconej ogromnym zmianom, jakie się dokonały w ciągu ostatnich lat w leczeniu zaawansowanej postaci raka niedrobnokomórkowego płuca (NDRP), Adi Gazdar z Hamon Center for Therapeutic Oncology Research, University of Texas Southwestern Medical Center w Dallas (Teksas, USA) podkreślił kluczową rolę patologii i patologów we współczesnej diagnostyce raka płuca. Zamiast patomorfologa pracującego samotnie z dala od kliniki – a tym samym od chorego – i wpatrującego się w mikroskop pojawił się nowy wizerunek specjalisty, który ściśle współpracuje z innymi lekarzami zajmującymi się różnymi aspektami raka płuca i stanowi ważne ogniwo zespołu wielodyscyplinarnego [1].

Zmiana wizerunku patomorfologii wynika z wprowadzenia medycyny personalizowanej i nowych metod leczenia, które wymagają precyzyjnego określenia postaci morfologicznej raka. Obecnie nie wystarcza odróżnienie raka drobno- od niedrobnokomórkowego jako najistotniejszego czynnika predykcyjnego, ale w przypadku zaawansowanej postaci NDRP należy stwierdzić, czy jest to rak gruczołowy czy płaskonabłonkowy. Od patomorfo-

loga zależy nie tylko ustalenie rozpoznania, lecz także właściwe, racjonalne postępowanie z materiałem cytologicznym i tkankowym oraz zabezpieczenie go do badań molekularnych i genetycznych. Trzeba jednak pamiętać, że sukces walki z rakiem płuca wymaga wspólnych wielodyscyplinarnych działań.

Nowa klasyfikacja histologiczna raka płuca, która pojawiła się w 2015 roku, wprowadziła istotne zmiany w rozpoznaniu mikroskopowym gruczolakoraka płuca, co przekłada się na prawdopodobieństwo występowania określonych mutacji, jak również ma znaczenie rokownicze. Postacie raka gruczołowego *in situ* (AIS) oraz z minimalnym naciekaniem (MIA) wykazują bardzo dobre rokowanie – 100% chorych przeżywa 5 lat od radykalnego zabiegu chirurgicznego. W badaniu TK klatki piersiowej obie postacie morfologiczne charakteryzują się zmianami w formie guzka typu matowej szyby (ang. *ground glass nodule*, GGN) dla AIS i GGN z litym obszarem w MIA. Rozpoznanie mikroskopowe AIS i MIA jest trudne, ponieważ wymaga odpowiedniego przygotowania materiału do badania i doświadczenia ze strony patomorfologa. W każdym przypadku istotne znaczenie mają współpraca między radiologiem i patologiem oraz korelacja obrazu TK z obrazem histopatologicznym.

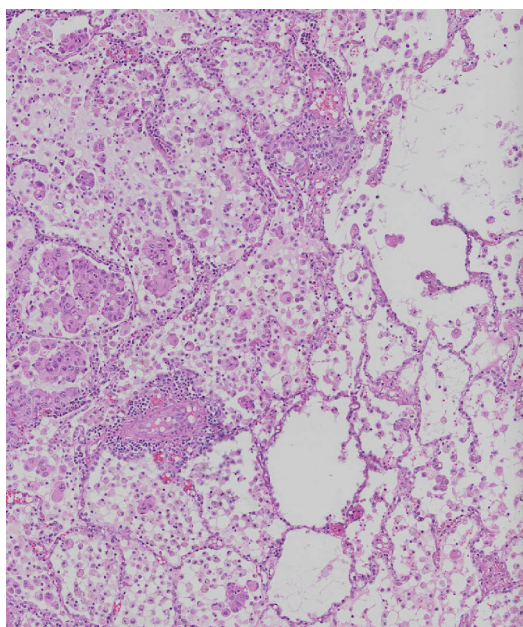
Wśród gruczolakoraków naciekających postacię tapetującą, brodawkową i zrazikową raka wykazują lepsze rokowanie w porównaniu z rakami o utkaniu litym i drobnobrodawkowym [1]. Również w rakach gruczołowych we wczesnym okresie zaawansowania choroby obecność komponentu mikrobrodawkowego i litego wiąże się z gorszym rokowaniem oraz większym prawdopodobieństwem nawrotu choroby [2]. Występowanie elementu drobnobrodawkowego w raku gruczołowym płuca koreluje z szybszym pojawianiem się przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia i krótszym czasem życia chorych [3].

Klasyfikacja morfologiczna raka może być pomocna w odróżnieniu pierwotnej zmiany nowotworowej od przerzu-

tu, a także postaci synchronicznej raka od przerzutów z innych narządów.

W każdej sytuacji wymagającej diagnostyki różnicowej między postacią wieloogniskową pierwotnego raka płuca a przerzutami bezcenna jest przede wszystkim współpraca wielozespołowa [4].

W ostatnim czasie poza istotnymi czynnikami rokowniczymi, do których należą zatęklone komórki nowotworowe w świetle naczyń krwionośnych i/lub limfatycznych podścieliska raka, zwrócono uwagę na szerzenie się nowotworu przestrzeniami powietrznymi (ang. *spread through air spaces*, STAS). Wypełnienie światła pęcherzyków otaczających guz wydaje się niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Liczne prezentowane doniesienia wskazują na niepomyślny przebieg choroby w grupie chorych z rakiem gruczołowym, u których stwierdza się występowanie tego zjawiska (fot. 1).



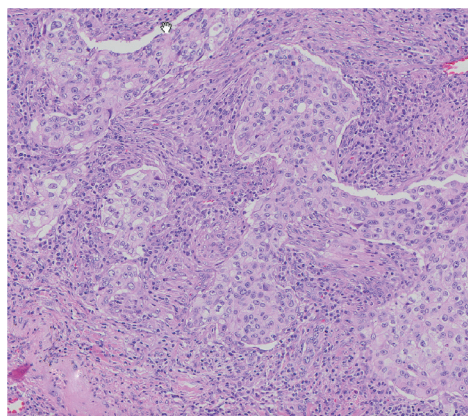
Fot. 1. Gruczolakorak płuca

Komórki raka wypełniają światło pęcherzyków otaczających zasadniczy guz (STAS). Barwienie HE

Również u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowych gromadzenie się komórek nowotworowych w przestrzeniach powietrznych otaczających guz jest ważnym, niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, który powinno się uwzględniać w opisie zmiany [5].

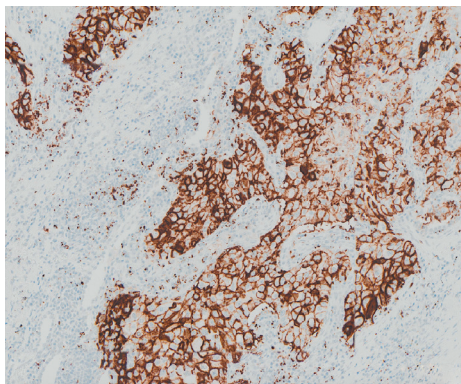
Ostatnie lata to czas istotnych zmian związanych z leczeniem zaawansowanych postaci NDRP. Wykrycie mutacji aktywujących w rakach gruczołowych płuca pozwoliło na zastosowanie terapii celowanej w grupie

chorych, u których stwierdzono ich występowanie. Obecnie duże nadzieje wiąże się z możliwością zastosowania immunoterapii. Nivolumab i Pembrolizumab (przeciwciała anty-PD-1) należą do pierwszych dwóch leków, które uzyskały na świecie rejestrację w leczeniu zaawansowanego NDRP, nie tylko gruczołowego, lecz także płaskonabłonkowego. Wprowadzenie immunoterapii otwiera sporą szansę na leczenie w grupie chorych z płaskonabłonkowym rakiem płuca. Istotne jest jednak ustalenie optymalnego algorytmu postępowania pozwalającego wyodrębnić pacjentów, którzy odnieśliby największe korzyści z leczenia. Ocena immunohistochemiczna ekspresji PD-L1 (fot. 2 i 3) umożliwia wyłonienie chorych, u których immunoterapia byłaby skuteczna, chociaż w części przypadków nawet negatywny wynik testu nie wyklucza pozytywnych efektów zastosowanej terapii [6].



Fot. 2. Rak niedrobnokomórkowy (płaskonabłonkowy) płuca

Pomiędzy gniazdami raka widoczne są nacieki zapalne z komórek limfoidalnych. Barwienie HE



Fot. 3. Rak niedrobnokomórkowy (płaskonabłonkowy) płuca

Przypadek widoczny na fot. 2 – ocena immunohistochemiczna ekspresji PD-L1. Widoczna silna ekspresja w ponad 50% komórek raka

Problemem nadal pozostaje dostępność materiału, na podstawie którego kwalifikuje się chorych z zaawansowanym NDRP do leczenia. Zwiększająca się liczba biomarkerów ocenianych w celu doboru optymalnej terapii wymaga racjonalnego dysponowania wycinkami oraz uzupełniania pobieranych rozmazów cytologicznych o wykonywanie cytobloczków.

Podsumowując, wśród wielu zagadnień poruszanych w trakcie konferencji na szczególną uwagę zasługuje konieczność wprowadzania zespołów interdyscyplinarnych w ośrodkach zajmujących się leczeniem raka płuca. Współpraca między lekarzami różnych specjalności, w tym także patomorfologów, pozwala na szybką i skuteczną diagnostykę, jest gwarantem właściwego wykorzystania materiału przedoperacyjnego (małych wycinków, rozmazów cytologicznych oraz cytobloczków) nie tylko po to, by ustalić rozpoznanie histopatologiczne, lecz także po to, by ocenić występowanie biomarkerów umożliwiających wybór odpowiedniej terapii.

Piśmiennictwo

1. Nicholson A, Noguchi M. The Clinical Impact of the 2015 WHO Classification of Lung Tumors [abstract MTE11.01, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S160.
2. Eguchi T et al. Comparative Histological Subtype Analysis of Lung Adenocarcinoma Tumor and Metastatic Lymph Nodes and the Prognostic Impact [abstract MA12.09, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S414.
3. Lu S et al. Clinicopathological Significance of Increasing Percentage of High-Grade Histological Subtypes in Lung Adenocarcinomas [abstract MA12.08, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S413–S414.
4. Thunnissen E. Multiple Primary Lung Cancers Versus Lung Metastases: Pathological Differential Diagnosis [abstract C02.01, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S75–S77.
5. Lu S et al. Tumor Spread through Air Spaces (STAS) in Lung Squamous Cell Cancer is an Independent Risk Factor: A Competing Risk Analysis [abstract MA12.06, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S412–S413.
6. Krenbek D et al. PD-L1 Immunohistochemistry as Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [abstract MA15.05, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S430.



Adres do korespondencji

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Renata Langfort

Zakład Patomorfologii

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

ul. Płocka 26

01-138 Warszawa

tel. 22 43 12 257

r.langfort@igichp.edu.pl