

**Małgorzata Szolkowska, Renata Langfort, Ewa Szczepulska-Wójcik, Beata Maksymiuk**

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Kierownik: dr n. med. R. Langfort

## **Zmiany w klasyfikacji pierwotnego raka gruczołowego płuca przedstawione w rekomendacjach *International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society***

Changes in classification of primary lung adenocarcinoma according to recommendations of International Association for the Study of Lung Cancer/  
/American Thoracic Society/European Respiratory Society

Praca wykonana w ramach działalności statutowej Instytutu Gruźlicy i Chorób płuc w Warszawie

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 163–171**

Gruźlakoraki płuca to grupa nowotworów o bardzo zróżnicowanym obrazie mikroskopowym i przebiegu klinicznym, która w ostatnich latach wzbudza szczególne zainteresowanie ze względu na pojawienie się nowych możliwości leczenia.

Rekomendacje, które ukazały się w lutym 2011 roku w istotny sposób zmieniają nazewnictwo typów histologicznych gruczołaków, definicje dla niektórych jednostek oraz wprowadzają nowe pojęcia (tab. I).

Najważniejszą zmianą jest rezygnacja z określenia „rak oskrzelikowo-pęcherzykowy” (BAC, *bronchioloalveolar carcinoma*). Pojęciem tym przez lata określano rozrost raka gruczołowego, śluzowego lub nieśluzowego, tapetującego przegrody międzypęcherzykowe (*lepidic grow pattern*). Jednak rozpoznanie to stosowano w odniesieniu do nowotworów charakteryzujących się zupełnie różną biologią i rokowaniem — zarówno do pojedynczych ognisk raka naciekającego, jak i do raków naciekających, a także do rozlanego, zaawansowanego nowotworu szerzającego się drogą przestrzeni powietrznych i przebiegającego klinicznie pod postacią zapalenia płuc. Aby wyodrębnić postacie lepiej i gorzej rokujące, w ostatnich klasyfikacjach *World Health Organization* (WHO)

z 1999 i 2004 roku zmodyfikowano definicję raka oskrzelikowo-pęcherzykowego i zawężono ją do postaci przedinwazyjnej. Jednak nadal w jednej grupie znalazła się zarówno jednoogniskowa postać raka nieśluzowego, który charakteryzuje się bardzo dobrym rokowaniem i po radykalnej resekcji gwarantuje 5-letnie przeżycie u 100% chorych, jak i wieloogniskowa postać raka śluzowego, który rozprzestrzenia się drogą przestrzeni powietrznych, dając mnogie przerzuty w obu płucach i nie kwalifikuje się do radykalnego zabiegu chirurgicznego.

W bieżących rekomendacjach rozrosty złożone z atypowych komórek nabłonkowych tapetujących przegrody międzypęcherzykowe, określane dotychczas wspólnym pojęciem raka oskrzelikowo-pęcherzykowego, sklasyfikowano w sposób przedstawiony na rycinie 1.

### **Rozrosty gruczołowe przedinwazyjne**

#### **Atypowy rozrost gruczołakowaty pneumocytów**

Zgodnie z definicją zawartą w klasyfikacji z 2004 roku atypowy rozrost gruczołakowaty pneu-

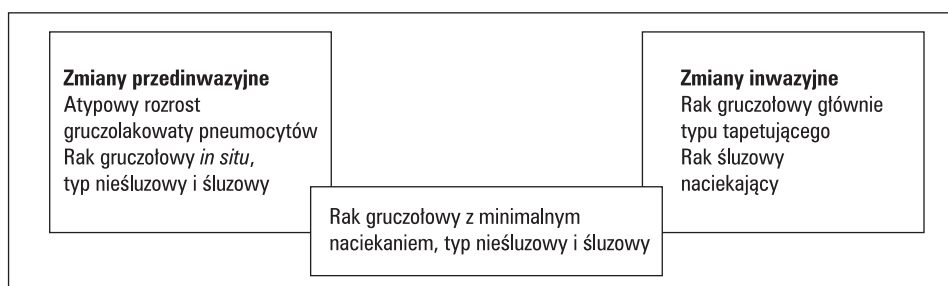
**Adres do korespondencji:** dr n. med. Małgorzata Szolkowska, Zakład Patomorfologii IGiChP, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (22) 431 22 57, faks: (22) 431 24 27, e-mail: m.szolkowska@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.09.2011 r.  
Copyright © 2012 Via Medica  
ISSN 0867–7077

**Tabela 1. Porównanie podtypów histologicznych raka gruczołowego wymienionych w klasyfikacji *World Health Organization* (WHO) z 2004 roku oraz w cytowanych rekomendacjach z 2011 roku**

**Table 1. Comparison of histological subtyping of adenocarcinoma in WHO classification (2004) and current recommendations (2011)**

Klasyfikacja WHO 2004	Rekomendacje 2011
Rak gruczołowy typu mieszanego	<b>Zmiany przedinwazyjne</b>
Rak gruczołowy zrazikowy	Typowy rozrost gruczołakowaty pneumocytów
Rak gruczołowy brodawkowaty	Rak gruczołowy <i>in situ</i> (nieśluzowy, śluzowy, mieszany)
Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy (nieśluzowy, śluzowy, mieszany)	Rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem (nieśluzowy, śluzowy, mieszany)
Rak gruczołowy lity wydzielający śluz	<b>Zmiany inwazyjne</b>
Rak gruczołowy płodowy	Głównie typu tapetującego
Rak śluzowy (koloidowy)	Głównie typu zrazikowego
Śluzowy torbielako-gruczołakorak	Głównie typu brodawkowego
Rak gruczołowy sygnetowatokomórkowy	Głównie typu drobnobrodawkowatego
Rak gruczołowy jasnokomórkowy	Głównie typu litego
	<b>Warianty raka naciekającego</b>
	Rak gruczołowy śluzowy
	Rak gruczołowy koloidowy
	Rak gruczołowy płodowy (wysoko- i niskoróżnicowany)
	Rak gruczołowy jelitowy



**Rycina 1.** Zmiany wyodrębnione z dawnego pojęcia „rak oskrzelikowo-pęcherzykowy”

**Figure 1.** Lesions derived from previous type of cancer named bronchioloalveolar carcinoma

mocytów (AAH, *atypical adenomatous hyperplasia*) jest małym ogniskiem rozrostu o średnicy  $\leq 0,5$  cm, złożonym z nieprawidłowych pneumocytów lub komórek Clara rozprzestrzeniających się wzdłuż przegród międzypęcherzykowych albo oskrzelików z charakterystycznymi przerwami w ciągłości szerzącej się warstwy komórek. Komórki są powiększone, okrągłe lub owalne, o małej lub średniej atypii. Często widuje się inkluzje wewnątrzjądrowe lub komórki o dwóch jądrach komórkowych; nie występują komórki urzęsione lub śluzowe. Przegrody międzypęcherzykowe są jedynie nieznacznie pogrubiałe, z niewielkim przybytkiem kolagenu, pojedynczymi fibroblastami i limfocytami

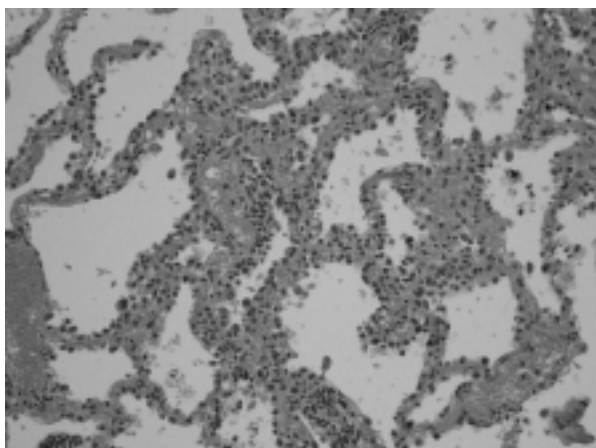
(ryc. 2). Otaczający mięsz płuca jest powietrzny, prawidłowy. Nie powinno się rozpoznawać AAH w obszarach mięszu zmienionego zapalnie i/lub z włóknieniem [2].

### Rak gruczołowy *in situ*, typ nieśluzowy i śluzowy

Wprowadzenie pojęcia: „rak gruczołowy *in situ*” (AIS, *adenocarcinoma in situ*) ma na celu wyodrębnienie postaci raka o bardzo dobrym rokowaniu, którego całkowita resekcja skutkuje 5-letnim przeżyciem w 100% przypadków; AIS oraz AAH należą do zmian przedinwazyjnych poprzedzających raka gruczołowego płuca. Przekładając te pojęcia na nowotwory o różnicowaniu płasko-

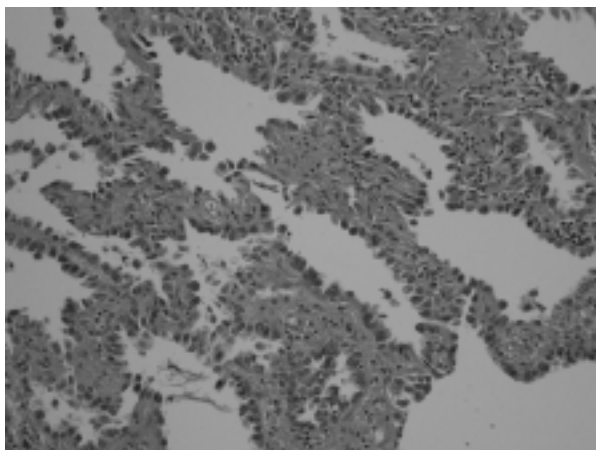
nabłonkowym, AAH odpowiada dysplazji, zaś AIS — rakowi płaskonabłonkowemu *in situ* [1].

Rak gruczołowy *in situ* jest pojedynczym, dość dobrze ograniczonym ogniskiem raka gruczołowego o średnicy  $\leq 3$  cm, którego komórki tapetują przegrody międzypęcherzykowe i nie naciekają podścieliska, naczyń lub opłucnej (ryc. 3). W utkanu nie stwierdza się struktur brodawkowatych,



**Rycina 2.** Atypowy rozrost gruczolakowaty pneumocytów. Przegrody międzypęcherzykowe nieznacznie pogrubiałe, wysłane nieprawidłowymi pneumocytami z charakterystycznymi przerwami w ciągłości komórek. HE  $\times 100$  (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

**Figure 2.** Atypical adenomatous hyperplasia. Slightly thickened interalveolar septa lined by atypical cells with characteristic intercellular gaps (HE  $\times 100$ )



**Rycina 3.** Rak gruczołowy *in situ*. Atypowe pneumocyty tapetują przegrody międzypęcherzykowe w sposób ciągły. Przegrody pogrubiałe i zwłókniałe. Brak naciekania podścieliska oraz obecności innych typów histologicznych raka. HE  $\times 200$  (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

**Figure 3.** Adenocarcinoma in situ. Thickened and fibrous interalveolar septa are covered by continuous layer of atypical pneumocytes. No invasion or other histological types of cancer are seen (HE  $\times 200$ )

drobnobrodawkowatych lub złuszczenia się komórek do światła pęcherzyków. Wyróżnia się postać nieśluzową, częstszą i śluzową, dużo rzadszą. W postaci nieśluzowej obraz mikroskopowy komórek oraz architektura samej zmiany w zasadzie niewiele różnią się od AAH. Postać śluzowa AIS jest zbudowana z warstwy komórek walcowatych, czasami podobnych do komórek kubkowych, z przypadkowo ułożonymi jądrami komórkowymi oraz cytoplazmą wypełnioną śluzem. Atypia komórkowa w obu typach AIS jest niewielka. Zwykle obserwuje się pogrubienie i włóknienie przegród międzypęcherzykowych [1].

Podkreśla się znaczenie niewielkich rozmiarów guza oraz jego dobrego ograniczenia. Cechy te mają pomóc w różnicowaniu AIS z rozszanym, wielogniskowym rakiem gruczołowym śluzowym, dawniej zwanym śluzowym rakiem oskrzelikowo-pęcherzykowym (*mucinous BAC*).

Odróżnienie AIS od AAH wymaga badania histologicznego, ponieważ cechy cytologiczne nie różnicują tych jednostek chorobowych.

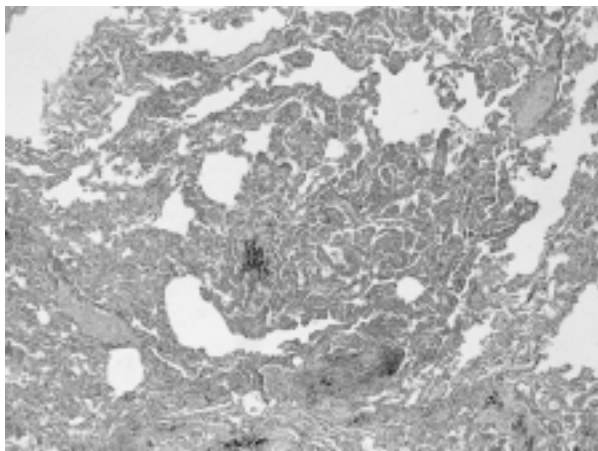
### **Rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem, typ nieśluzowy i śluzowy**

Wprowadzenie tej postaci raka gruczołowego (MIA, *minimally invasive adenocarcinoma*) ma na celu, podobnie jak w AIS, wyodrębnienie grupy pacjentów, którzy po radykalnej resekcji guza mają prawie 100% szans na 5-letnie przeżycie [1].

Pod pojęciem MIA należy rozumieć pojedyncze, dość dobrze ograniczone ognisko raka gruczołowego, o średnicy  $\leq 3$  cm, tapetującego przegrody międzypęcherzykowe, w którego utkanu znaleziono przynajmniej jedno ognisko raka inwazyjnego nieprzekraczające w największym wymiarze 0,5 cm (ryc. 4, 5). W obrębie jednego guza można znaleźć więcej ognisk inwazyjnych, ale ich wielkości nie sumują się, określa się wielkość największego ogniska. Jeśli z powodu sposobu skrojenia wycinka to samo ognisko inwazyjne widoczne jest na różnych skrawkach, jego wielkość można ocenić, mnożąc całkowity procent komponentu naciekającego (zsumowany z kolejnych skrawków) przez całkowitą wielkość guza [1].

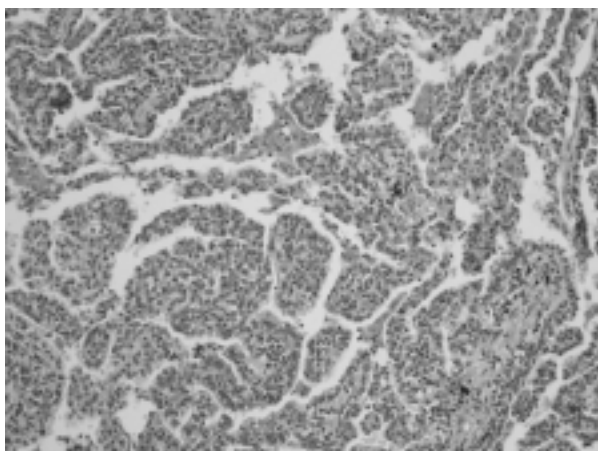
Komponent nienaciekający, czyli tapetujący, najczęściej jest typu nieśluzowego. Określenie „komponent naciekający” należy rozumieć jako:

- obecność utkanu innego niż rak gruczołowy tapetujący, na przykład utkanie raka brodawkowatego, drobnobrodawkowatego, zrazikowego, litego itp.;
- obecność komórek raka w łącznotkankowym podścielisku bogatym w miofibroblasty (miofibroblastycznym).



**Rycina 4.** Rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem. Pojedyncze ognisko raka o średnicy poniżej 3 cm, głównie typu tapetującego z komponentem naciekającym poniżej 0,5 cm średnicy. HE × 40 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

**Figure 4.** Minimally invasive adenocarcinoma. Solitary adenocarcinoma <3 cm with lepidic growth pattern and focus of invasion <0,5 cm (HE × 40)



**Rycina 5.** Rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem. Ten sam przypadek, co poprzednio — pod większym powiększeniem widać, że w centrum zmiany pojawia się komponent brodawkowaty raka wypełniający światło pęcherzyków. HE × 200 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

**Figure 5.** Minimally invasive adenocarcinoma, the same case as in figure 4. Component of papillary adenocarcinoma is seen in the center of lesion (HE × 200)

Raka gruczołowego z minimalnym naciekaniem nie należy rozpoznawać, jeśli w guzie stwierdzi się obecność martwicy lub naciekania naczyń chłonnych, krwionośnych albo opłucnej, ponieważ są to cechy charakterystyczne dla postaci naciekającej raka gruczołowego [1].

Podobnie jak AIS, rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem jest zmianą pojedynczą i dość dobrze ograniczoną. Warunek ten umożliwia od-

różnienie MIA od postaci naciekającej raka gruczołowego szerzącego się drogami powietrznymi i tworzącego liczne wszczyepy.

Aby prawidłowo ocenić obecność oraz wielkość ogniska naciekania w badaniu mikroskopowym, guzy o średnicy ≤ 3 cm, należy pobierać w całości. Jeśli nie ma takiej możliwości, zaleca się używanie określenia „rak gruczołowy typu tapetującego” (LPA — patrz niżej) zamiast AIS lub MIA.

### Rak gruczołowy naciekający

#### Rak gruczołowy głównie typu tapetującego

Rozpoznanie gruczolakoraka głównie typu tapetującego (LPA, *lepidic predominant adenocarcinoma*) dotyczy raka naciekającego, w którym dominujący komponent utworzony jest przez komórki odpowiadające atypowym pneumocytom lub komórkom Clara rozrastającym się wzdłuż przegród międzypęcherzykowych. Naciekanie rozumiane jest jako:

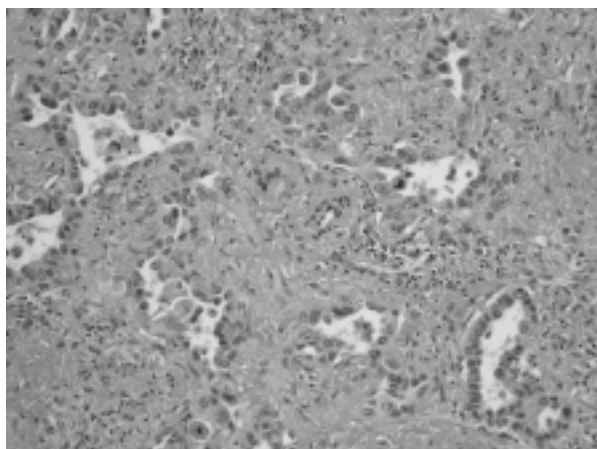
- występowanie w utkaniu ogniska o średnicy powyżej 0,5 cm utworzonego przez komponent innego typu niż tapetujący, czyli brodawkowaty, drobnobrodawkowaty, zrazikowy lub lity;
- występowanie w utkaniu ogniska o średnicy powyżej 0,5 cm z wyraźnym wnikaniem komórek raka w miofibroblastyczne podścielisko;
- naciekanie naczyń limfatycznych, krwionośnych lub opłucnej;
- obecność martwicy nowotworowej [1].

Gruczolakorak typu tapetującego jest rakiem nieśluzowym. Jeżeli w guzie dominuje utkanie tapetujące przegrody międzypęcherzykowe, ale utworzone przez komórki śluzowe, nowotwór zaliczany jest do „raków gruczołowych naciekających śluzowych” (patrz dalej). Istnieje możliwość współistnienia komponentu tapetującego nieśluzowego i śluzowego w obrębie jednego guza. W każdym przypadku obecność komponentu śluzowego powinna być oszacowana ilościowo i odnotowana. Jeśli każdy z komponentów stanowi przynajmniej 10% powierzchni utkania, należy rozpoznać rozpoznanie „raka gruczołowego naciekającego śluzowego i nieśluzowego” [1].

Typ tapetujący raka gruczołowego został zaliczony do postaci wyżej zróżnicowanych i lepiej rokujących. Raki typu LPA w I stopniu zaawansowania charakteryzują się 5-letnim przeżyciem u 90% chorych [1].

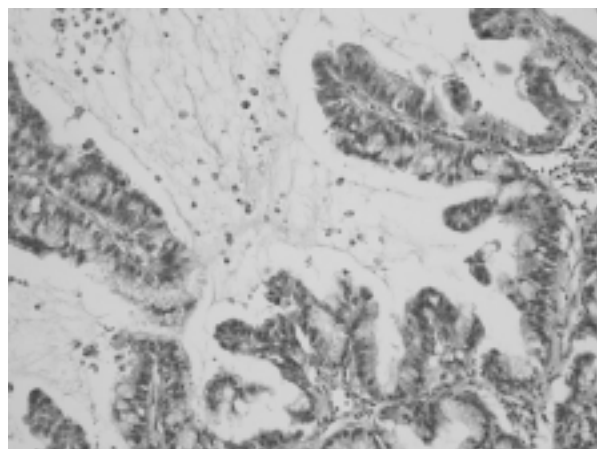
#### Rak gruczołowy głównie typu zrazikowego

W obrazie mikroskopowym gruczolakoraka głównie typu zrazikowego (*acinar predominant*



**Rycina 6.** Rak gruczołowy typu zrazikowego. W utkaniu widoczne są liczne, nieprawidłowe gruczoły zatopione w miofibroblastycznym podścielisku. HE × 200 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGIChP)

**Figure 6.** Acinar adenocarcinoma. Multiple malignant glandular structures are embedded in myofibroblastic stroma (HE × 200)



**Rycina 7.** Rak gruczołowy brodawkowy zbudowany ze struktur utworzonych przez łącznotkankowy rdzeń, pokryty sześciennymi lub walcowatymi komórkami nowotworowymi. HE × 200 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGIChP)

**Figure 7.** Papillary adenocarcinoma. Cuboidal or columnar neoplastic cells cover fibrovascular core (HE × 200)

*adenocarcinoma*) dominuje utkanie złożone z okrągłych lub owalnych nieprawidłowych gruczołów. Gruczoły mogą zawierać światło — puste lub wypełnione śluzem (ryc. 6). Niekiedy brak wyraźnego światła — komórki nowotworowe formują gronka, w których jądra komórkowe ułożone są na obwodzie wokół pseudorozetkowej struktury utworzonej przez cytoplazmę. Czasem w utkaniu widuje się struktury sitowate. W cytoplazmie komórek nowotworowych lub, jak wspomniano wyżej, w świetle gruczołów, można wykryć śluz [1, 2].

Niekiedy, zwłaszcza w zgniecionym materiale, utkanie zrazikowe może sprawiać duże trudności w różnicowaniu z nienaciekającym utkaniem tapetującym. W takim przypadku należy uważnie przyjrzeć się strukturom wokół komórek nowotworowych. Zaburzenie architektoniki przegród międzypęcherzykowych z wytworzeniem miofibroblastycznego podścieliska przemawia za obecnością utkania zrazikowego [1].

### Rak gruczołowy głównie typu brodawkowego

Utkanie brodawkowe charakteryzuje się występowaniem struktur utworzonych przez łącznotkankowy, unaczyniony rdzeń pokryty sześciennymi lub walcowatymi komórkami nowotworowymi (ryc. 7) [1, 2]. Ocena mikroskopowa wymaga uwagi, aby odróżnić struktury brodawkowe od skośnie lub poprzecznie przeciętych przegród międzypęcherzykowych wysłanych komórkami nowotworowymi typu tapetującego. Jeśli jednak stwierdza się tapetowanie przegród międzypęcherzykowych przez komórki raka oraz wypełnienie światła pęcherzyków przez struktury brodawkowe, należy rozpoznać raka brodawkowego (*papillary predominant adenocarcinoma*). Miofibroblastyczne podścielisko często jest nieobecne [1].

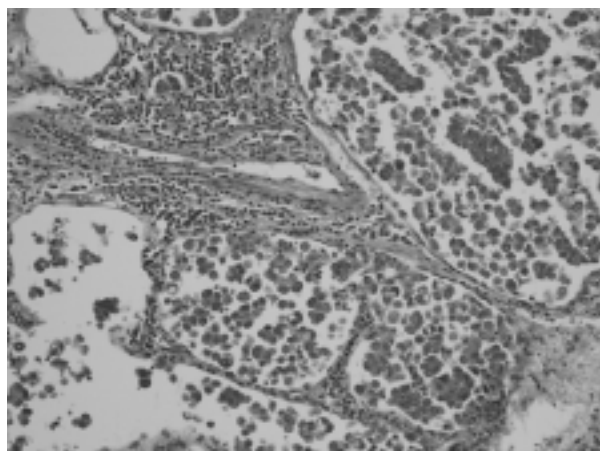
dzypęcherzykowych przez komórki raka oraz wypełnienie światła pęcherzyków przez struktury brodawkowe, należy rozpoznać raka brodawkowego (*papillary predominant adenocarcinoma*). Miofibroblastyczne podścielisko często jest nieobecne [1].

### Rak gruczołowy głównie typu drobnobrodawkowego

Rak gruczołowy drobnobrodawkowy (*micropapillary predominant adenocarcinoma*) to nowotworzony podtyp histologiczny raka gruczołowego.

Na utkanie drobnobrodawkowe składa się obecność niewielkich, brodawkowatych nawarstwień komórek, bez łącznotkankowego rdzenia. Często widuje się złuszczone, luźno leżące, kilkukomórkowe struktury drobnobrodawkowe wypełniające światło pęcherzyków. Mogą pojawiać się ciała piaszczakowate (ryc. 8). Bardzo szybko dochodzi do naciekania podścieliska oraz tworzenia zatorów nowotworowych w naczyniach limfatycznych i/lub krwionośnych, a także przerzutów w węzłach chłonnych [1].

Obecność komponentu drobnobrodawkowego w raku gruczołowym jest związana ze złym przebiegiem klinicznym choroby, podobnie jak w obecność komponentu litego. Stwierdzenie nawet niewielkiego odsetka komponentu drobnobrodawkowego (< 5%) ma niekorzystny wpływ na rokowanie nowotworu we wczesnym stopniu zaawansowania. Z tego względu w raporcie histopatologicznym należy wymieniać je jako dominujące [1].



**Rycina 8.** Rak gruczołowy drobnobrodawkowaty. Widoczne są tak zwane struktury drobnobrodawkowate wypełniające światło pęcherzyków, złożone z nawarstwiających się komórek nowotworowych, pozbawione łącznotkankowego rdzenia. HE  $\times$  200 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

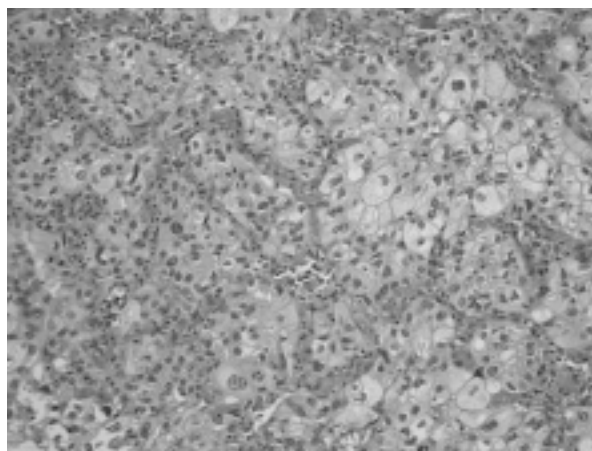
**Figure 8.** Micropapillary adenocarcinoma. Micropapillary structures composed of clusters of neoplastic cells without fibrovascular core fill alveolar spaces (HE  $\times$  200)

### Rak gruczołowy głównie typu litego produkujący śluz

Typ lity (*solid predominant adenocarcinoma with mucin production*) rozpoznaje się, gdy w utkaniu nowotworu nie stwierdza się żadnych elementów morfologicznych, na przykład gruczołów czy struktur brodawkowatych, charakterystycznych dla gruczolakoraka (ryc. 9). W tych przypadkach rozpoznanie różnicowania gruczołowego jest oparte na barwieniu histochemicznym wykrywającym obecność wewnątrzkomórkowego śluzu. Jeśli utkanie całego guza ma charakter lity, to, zgodnie z klasyfikacją WHO z 2004 roku, do rozpoznania raka gruczołowego konieczne jest znalezienie pod dużym powiększeniem w dwóch kolejnych polach widzenia przynajmniej po 5 komórek zawierających śluz. Spełnienie tego warunku jest niezbędne do różnicowania z rakiem wielkokomórkowym lub niskozróżnicowanym rakiem płaskonabłonkowym, w których można stwierdzić obecność śluzu w pojedynczych, rozproszonych komórkach [1, 2].

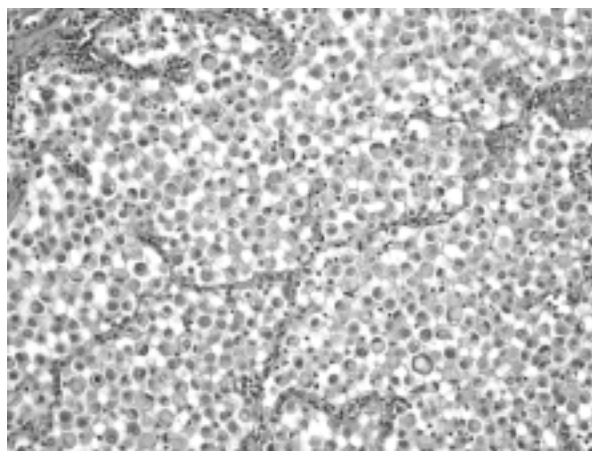
Zrezygnowano z wyróżniania raka typu jasnokomórkowego i sygnetowatokomórkowego. Uznano, że zwyrodnienie jasnokomórkowe oraz sygnetowaty kształt komórek (ryc. 10) to odmienności morfologiczne komórek, najczęściej występujące w typie litym. Wyróżnianie odrębnych typów histologicznych wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego [1].

Utkanie lite ma podobnie negatywne znaczenie dla rokowania, jak utkanie drobnobrodawkowate, jednak nie sprecyzowano, czy zawsze powinno się określać je jako dominujące niezależnie od odsetka, jaki stanowi w guzie.



**Rycina 9.** Rak gruczołowy lity. W tkaniu nowotworowym nie stwierdza się obecności gruczołów lub struktur brodawkowatych. W takim przypadku niezbędne jest barwienie mucykarminem. Rozpoznanie raka gruczołowego jest możliwe, jeżeli w dwóch kolejnych polach widzenia przy powiększeniu  $400 \times$  znaleziono przynajmniej po 5 komórek zawierających śluz. HE  $\times$  200 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

**Figure 9.** Solid adenocarcinoma. There are no glandular or papillary structures. Mucin presence must be confirmed with histochemical stains in at least 5 neoplastic cells in each of two high power fields (HE  $\times$  200)



**Rycina 10.** Rak gruczołowy lity, wariant sygnetowatokomórkowy. Nowotwór złożony z komórek o obfitej cytoplazmie wypełnionej śluzem i zepchniętym na obwód jądrze komórkowym. HE  $\times$  200 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

**Figure 10.** Solid adenocarcinoma, signet-ring type. Neoplastic cells show abundant cytoplasm and at the periphery located nucleus (HE  $\times$  200)

### Histologiczne warianty raka gruczołowego naciekającego

Wszystkie opisane poniżej warianty raka gruczołowego mogą występować samodzielnie lub być jednym z komponentów innych raków gruczoło-

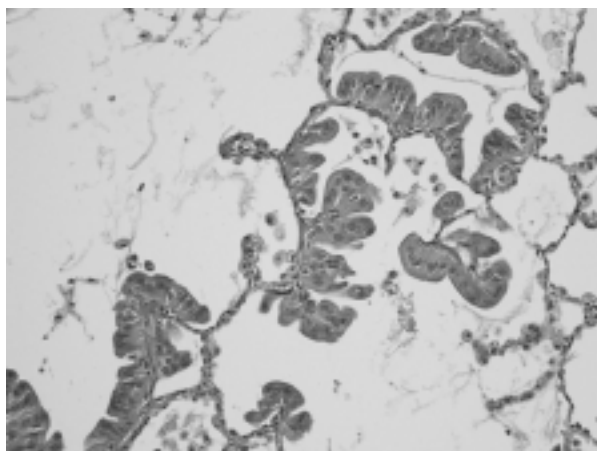
wych. Nazwę typu raka ustala się na podstawie komponentu dominującego.

### Rak gruczołowy naciekający śluzowy

Wyodrębnienie postaci śluzowej naciekającego raka (*invasive mucinous adenocarcinoma*) o utkaniu tapetującym jest uzasadnione nie tylko innym przebiegiem klinicznym choroby, ale również odmiennym podłożem molekularnym. W patogenezie gruczolakoraków śluzowych o utkaniu tapetującym istotną rolę odgrywa mutacja *KRAS*, podczas gdy w rozwoju raków nieśluzowych — mutacja *EGFR* [1].

Nowotwór jest zbudowany z komórek o morfologii komórek kubkowych, zawierających dużą ilość śluzu, rozrastających się wzdłuż przegród międzypęcherzykowych (ryc. 11). Śluz wypełnia również światło licznych pęcherzyków płucnych. W utkaniu mogą występować komponenty utworzone ze wszystkich pozostałych typów histologicznych gruczolakoraków. Pozostaje kwestią nierozstrzygniętą, czy ocena ilościowa wszystkich komponentów utkania w przypadku gruczolakoraka naciekającego śluzowego ma istotne znaczenie kliniczne [1].

Nowotwór często przebiega wielogniskowo, szerząc się drogami powietrznymi i tworząc liczne wszczepy. Jeżeli w utkaniu raka gruczołowego stwierdzi się obecność śluzu, ale brak jest charakterystycznych komórek walcowatych lub kubkowych i tapetującego wzrostu, zaleca się stosowanie określenia „rak gruczołowy naciekający produkujący śluz”, a nie „rak gruczołowy naciekający śluzowy” [1].



**Rycina 11.** Rak gruczołowy (naciekający) śluzowy. Komórki nowotworowe są wysokie, obciążone śluzem, przypominają wyglądem komórki kubkowe. Na załączonym zdjęciu nie widać naciekania podścieliska. HE  $\times$  200 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

**Figure 11.** (Invasive) mucinous adenocarcinoma. Columnar neoplastic cells filled with mucin resemble goblet cells. No invasion is seen on presented figure (HE  $\times$  200)

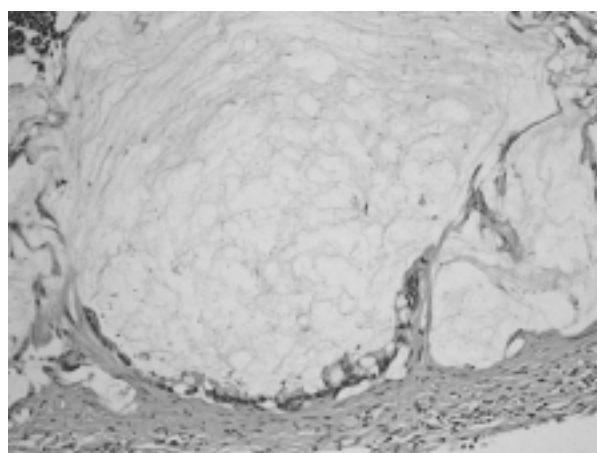
### Rak gruczołowy koloidowy

Gruczolakorak koloidowy oraz śluzowy torbielako-gruczolakorak (*mucinous cystadenocarcinoma*) zostały włączone do jednej grupy, ponieważ oba typy stanowią różne spektra morfologiczne tego samego raka gruczołowego koloidowego (*colloid adenocarcinoma*) [1].

W obrazie mikroskopowym tego raka dominują obszary zawierające dużą ilość pozakomórkowego śluzu powodującego niekiedy zniszczenie przegród międzypęcherzykowych. Komórki nowotworowe, często o wyglądzie komórek kubkowych, tworzące mniejsze lub większe skupienia mogą być słabo widoczne (ryc. 12). Czasem w utkaniu stwierdza się obecność jednej lub kilku torbieli wypełnionej śluzem i wysłanej komórkami nowotworowymi. Tę postać poprzednio nazywaną torbielako-gruczolakorakiem, obecnie określa się mianem „raka koloidowego ze zmianami torbielowatymi” [1, 2].

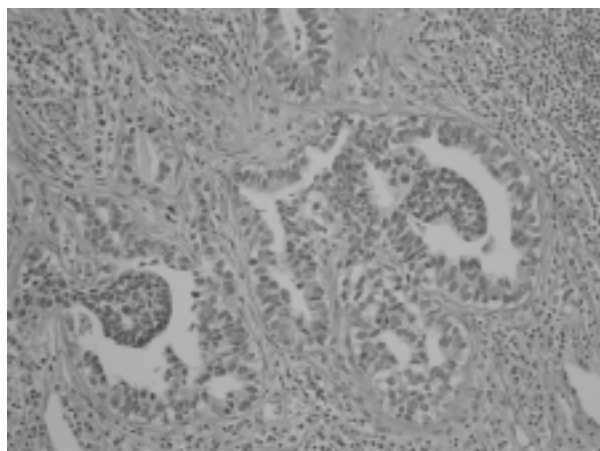
### Rak gruczołowy płodowy

Gruczolakorak płodowy (*fetal adenocarcinoma*) to nowotwór występujący zwykle u młodych osób i najczęściej dobrze rokujący. Utkanie zawiera cewki przypominające struktury płuca płodowego, utworzone przez walcowate, nieurzęsione komórki. Charakterystyczne podjadrowe wodniczki zawierające dużą ilość glikogenu, powodują, że rak ma morfologię podobną do fazy wydzielniczej błony śluzowej trzonu macicy. W świetle cewek można zobaczyć tak zwane morule, utworzone z ko-



**Rycina 12.** Rak gruczołowy koloidowy. W obrazie mikroskopowym dominują masy śluzu. Komórki nowotworowe nieliczne, zwykle w drobnych skupieniach. HE  $\times$  200 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

**Figure 12.** Colloid adenocarcinoma. Abundant pools of mucin dominates on the picture. Neoplastic cells are less conspicuous usually in small clusters (HE  $\times$  200)



**Rycina 13.** Rak gruczołowy płodowy. W tkaniu nowotworowym widoczne są liczne cewki utworzone przez walcowate komórki pojądrowymi wodniczkami. Obraz przypomina fazę wydzielniczą błony śluzowej macicy. W świetle niektórych cewek tworzą się tzw. morule o słabym różnicowaniu płaskonabłonkowym. HE × 200 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

**Figure 13.** Fetal adenocarcinoma. Neoplastic tubules are composed of cells with characteristic subnuclear vacuoles. Small morules with weak squamoid differentiation are seen in the centre of some tubules. Microscopic appearance resembles secretory endometrium (HE × 200)

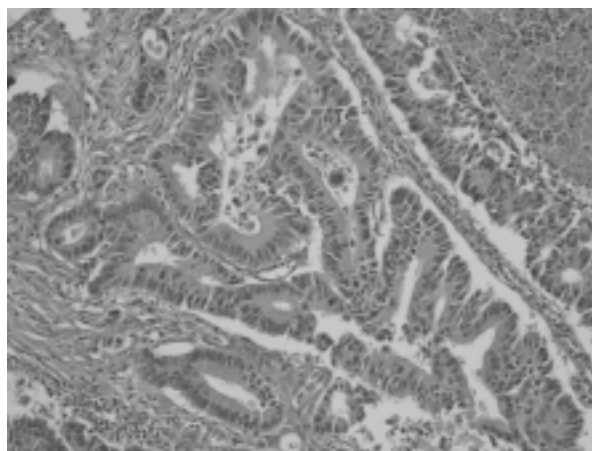
mórek o nieznacznym różnicowaniu płaskonabłonkowym (ryc. 13) [1, 2].

Wyodrębniono postać wyżej i niżej zróżnicowaną. W patogenezie postaci wysokozróżnicowanej zasadniczą rolę odgrywa mutacja genu dla  $\alpha$ -kateniny [1].

### Rak gruczołowy jelitowy

Rak gruczołowy jelitowy (*enteric adenocarcinoma*) jest nowym typem histologicznym raka gruczołowego płuca. Może być rozpoznany, jeśli ponad 50% tkania nowotworu wykazuje morfologię i immunofenotyp raka jelita grubego [1]. Nie podano, jak należy nazwać typ gruczolakoraka, jeżeli różnicowanie jelitowe dominuje wprawdzie w tkaniu, ale nie przekracza 50%.

Rak zbudowany jest z cewek utworzonych przez wysokie, gęsto ułożone, nakładające się komórki nowotworowe. Często widuje się struktury sitowate. Nowotwór wykazuje ekspresję przynajmniej jednego z immunohistochemicznych markerów raka jelita grubego: CK20, CDX-2 lub MUC2. Obraz wymaga dokładnego różnicowania z przekrzutem raka jelita grubego i, w niektórych przypadkach, dopiero kliniczne wykluczenie ogniska pierwotnego w przewodzie pokarmowym pozwala na ustalenie ostatecznego rozpoznania (ryc. 14). Zwykle jednak pierwotny rak płuca wykazuje współistnienie innych histologicznych typów raka gruczołowego i, w połowie przypadków, ekspresję an-



**Rycina 14.** Rak gruczołowy jelitowy. Obraz mikroskopowy oraz immunofenotyp komórek odpowiada rakowi jelita grubego. Jedynym czynnikiem różnicującym jest obecność lub brak ogniska pierwotnego w jelicie grubym. HE × 200 (preparat ze zbiorów własnych Zakładu Patomorfologii, IGiChP)

**Figure 14.** Enteric adenocarcinoma. Morphology and immunophenotype of the cells show the features characteristic for colorectal adenocarcinoma. Primary focus in the colon must be excluded before the definitive diagnosis of primary lung cancer (HE × 200)

tygeny TTF-1 i cytokeratyny 7. Jeżeli pierwotny rak gruczołowy płuca przypomina swoją budową raka jelita grubego, lecz nie wykazuje charakterystycznego dla niego immunofenotypu, zaleca się używanie określenia „rak gruczołowy o morfologii jelitowej”, zamiast „rak gruczołowy jelitowy” [1].

### Zalecenia dotyczące raportu histopatologicznego

Raki gruczołowe naciekające płuca charakteryzuje ogromna różnorodność obrazów mikroskopowych. Również w obrębie jednego guza często widuje się różne tkania, co przyczyniło się do wprowadzenia w poprzednich klasyfikacjach pojęcia raka gruczołowego mieszanego, który stanowił ponad 80% rozpoznań. Obecnie zaleca się odstąpienie od tego bardzo ogólnego pojęcia, na rzecz szczegółowego opisu mikroskopowego, w którym wyodrębnia się typ dominujący oraz wymienia komponenty stanowiące przynajmniej 5% tkania nowotworowego. Dla każdego komponentu należy podać, jaki procent tkania stanowi. Należy również zwrócić uwagę na szczególne cechy cytologiczne komórek nowotworowych, jak zwyrodnienie jasnokomórkowe lub występowanie komórek sygnetowatych, a także na pewne cechy podścieliska, na przykład wzmożone włóknienie lub obecność odczynu zapalnego [1].

Taki szczegółowy raport histopatologiczny ma pomóc w różnicowaniu nowotworów synchronicz-



nych lub metachronicznych, czyli kolejnych nowotworów pierwotnych płuca od guzów satelitarnych albo przerzutów. Nowotwory synchroniczne lub metachroniczne można rozpoznać po stwierdzeniu w porównywanych guzach istotnych różnic w budowie mikroskopowej albo w wynikach reakcji histo- lub immunohistochemicznych.

Zawarcie w raporcie wyżej wymienionych szczegółów jest przydatne zwłaszcza wtedy, gdy kolejne nowotwory operowane są w różnych płacówkach i patolog nie ma bezpośredniej możliwości porównania wycinków z obu guzów.

### **Ocena stopnia zróżnicowania w rakach gruczołowych płuca (G)**

Jak dotąd nie ustalono jednoznacznych kryteriów stopnia zróżnicowania raków gruczołowych płuca. Podobnie jak w innych narządach, stopień zróżnicowania jest determinowany przez najniższy zróżnicowany, a więc najgorzej rokujący komponent. W bieżących rekomendacjach zaproponowano, aby oceny stopnia zróżnicowania gruczolakoraków płuca dokonywać na podstawie typu histologicznego. Raki o utkaniu drobnobrodawkowatym lub litym mogą być traktowane jako nowotwory niskozróżnicowane (G3), ponieważ rokują najgorzej; LPA rokuje najlepiej, więc może być zaliczony do raków wysokozróżnicowanych (G1). Pozostałe podtypy raków gruczołowych można zaliczyć do raków o średnim stopniu zróżnicowania (G2) [1].

Obecnie jest to jedynie pomocna propozycja, ostateczne kryteria nadal wymagają opracowania.

### **Znaczenie wprowadzonych zmian w klasyfikacji histologicznej dla oceny stopnia zaawansowania (pTNM)**

Nowe jednostki histologiczne raków gruczołowych wyróżnione w niniejszych rekomendacjach wymagają uwzględnienia w klasyfikacji pTNM (*pathological tumor-lymph node-metastasis*). Raki przedinwazyjne w klasyfikacji pTNM określane są jako Tis. Zaleca się, aby AIS opisywać jako pTis (*adenocarcinoma*) w odróżnieniu od raka płaskonabłonkowego, który powinien być opisany jako pTis (*planoepitheliale*). Warto zwrócić uwagę, że

AIS może osiągać 3 cm średnicy, a więc do tej pory jego stopień zaawansowania klasyfikowany był jako pT1b [1].

Raka gruczołowego z minimalnym naciekaniem (MIA) należy oznaczać jako pT1mi. W rakach o utkaniu zawierającym komponent tapetujący (*in situ*), cecha pT powinna uwzględniać wielkość wyłącznie komponentu naciekającego [1]. W zmianach mnogich dokładna ocena budowy mikroskopowej pozwoli na odróżnienie guzów synchronicznych (cecha pT(m)) od guzów satelitarnych (cecha pT3/T4) lub przerzutów (cecha M).

### **Podsumowanie**

Cytowane rekomendacje wprowadzają wiele zasadniczych zmian w klasyfikacji gruczolakoraków płuca. Zrezygnowano z określeń: „rak oskrzelikowo-pęcherzykowy”, „jasnokomórkowy”, czy „syngnetowatokomórkowy”, wyodrębniono między innymi raka tapetującego, drobnobrodawkowatego oraz jelitowego. Zmian dokonano na podstawie wyników licznych badań oceniających korelację obrazu mikroskopowego z przebiegiem klinicznym choroby.

Nowe zasady wymagają od lekarzy patologów skrupulatnej oceny makro- i mikroskopowej raków gruczołowych oraz formułowania o wiele bardziej szczegółowych raportów. Guzy o średnicy do 3 cm powinny być pobierane w całości do oceny mikroskopowej. Raport powinien uwzględniać nie tylko nazwy, ale i ocenę ilościową poszczególnych komponentów utkania raka. Pojawiła się konieczność oceny wielkości ogniska naciekania.

Przydatność wprowadzonych zaleceń wykażą najbliższe lata.

### **Konflikt interesów**

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### **Piśmiennictwo**

1. Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M. i wsp. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2011, 6: 244–285.
2. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C. C. WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, France: IARC Press 2004.