



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

# Новая классификация рака легкого. Междисциплинарный подход.

**Анна Сергеевна Артемьева**

Научная лаборатория морфологии опухолей  
Патологоанатомическое отделение с прозектурой  
Отдел учебно-методической работы



# WHO classification 2015





---

STATE OF THE ART: CONCISE REVIEW

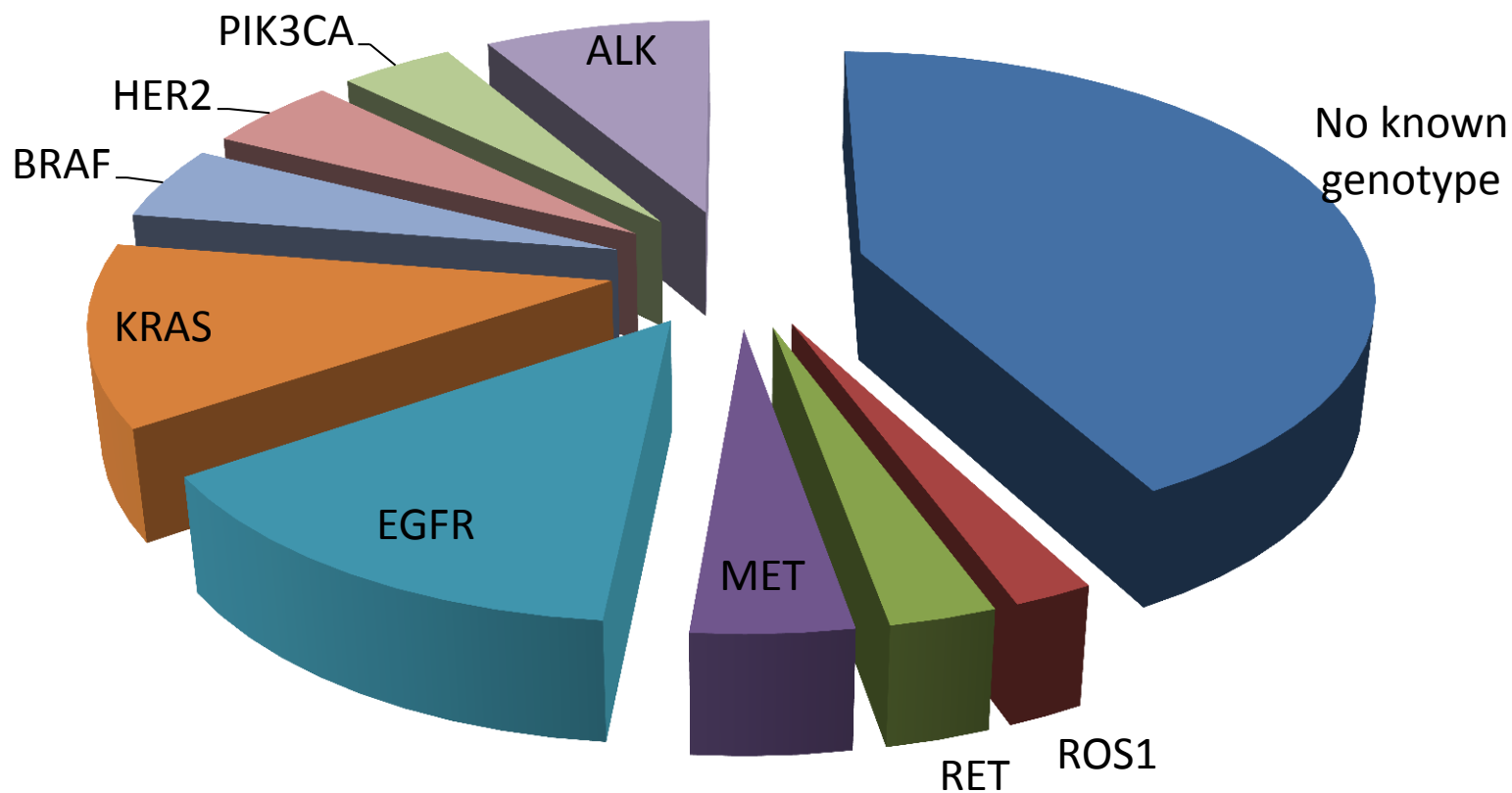
---

## 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 Thunnissen, MD, Ming Tsao, MD, and David Yankelewitz, MD*

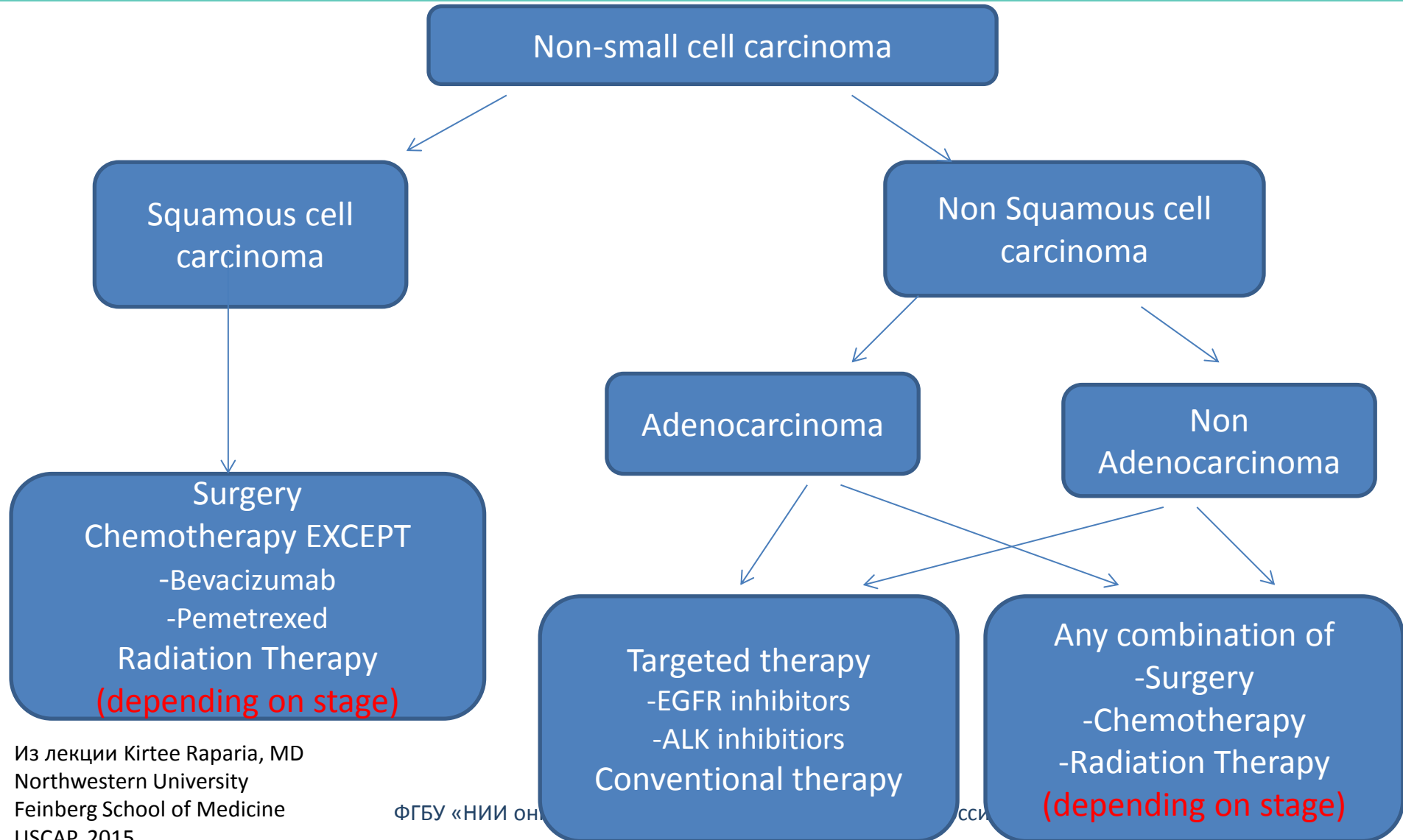


# Гетерогенность рака легкого





# Management of NSCLC today





# Основные принципы новой классификации

- Междисциплинарный подход
- Деление на 2 части:
  - диагностические рекомендации для биопсий и цитологических образцов у пациентов с распространенным заболеванием;
  - диагностические рекомендации для операционного материала у пациентов с локализованным заболеванием.

## Классификация ВОЗ (2015 год)

### Аденокарцинома

(описываются выявляемые структуры: стелющаяся (lepidic), ацинарная, папиллярная, солидная, микропапиллярная)

### Аденокарцинома со стелющимся типом роста (lepidic)

(если представлен только стелющийся компонент, то добавляют: инвазивный компонент не может быть исключен)

### Инвазивная муцинозная аденокарцинома

(описываются выявляемые структуры, «муцинозная аденокарцинома со стелющимся типом роста»)

### Аденокарцинома с коллоидными чертами

### Аденокарцинома с фетальными чертами

### Аденокарцинома с чертами карциномы кишечного типа

### Немелкоклеточный рак, вероятнее аденокарцинома

(по данным гистохимии и ИГХ)

### Немелкоклеточный рак, вероятнее плоскоклеточный

(по данным гистохимии и ИГХ)

### Немелкоклеточный рак, БДУ (NOS – not otherwise specified)



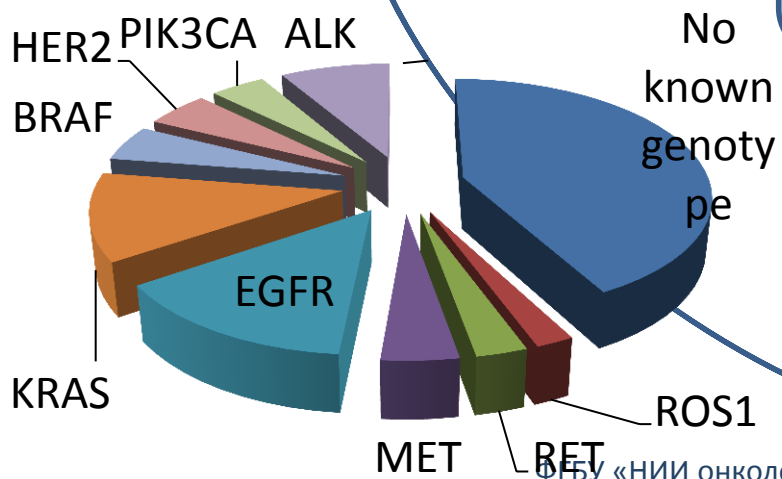
# Установление диагноза

## Шаг 1: морфология

- 1 - Идентификация опухоли
- 2 - Диф.дз между мелкоклеточным и НМКЛ
- 3 - Подтип НМКЛ:
  - Аденокарцинома
  - Плоскоклеточный рак
  - НМКЛ, неспецифицированный

## Шаг 2: ИГХ

Случаи НМКЛ, неспецифицированного для определения подтипа



*EGFR, ALK (ROS1)*

## Шаг 3: молекулярное тестирование

Рекомендовано во всех случаях с неплоскоклеточной гистологией и избранных плоскоклеточных раках





# Уточнение диагноза при помощи дополнительных методик

Нет четких морфологических признаков плоскоклеточной или железистой дифференцировки

Муцин отсутствует  
И  
ИГХ маркеры  
негативные

НМРЛ, неспецифицированный  
**< 10% всех случаев**

*EGFR, ALK  
(ROS1, KRAS)*

Железистые маркеры позитивные и/или муцин присутствует и плоскоклеточные маркеры негативные или слабые фокально

НМРЛ, наиболее вероятно аденокарцинома

*EGFR, ALK  
(ROS1, KRAS)*

Плоскоклеточные маркеры позитивные и железистые маркеры негативные, муцин отсутствует

НМРЛ, наиболее вероятно плоскоклеточный рак

*FGFR1,  
DDR2*

Железистые маркеры позитивные и/или муцин присутствует и плоскоклеточные маркеры позитивные в различных клеточных популяциях

НМРЛ, возможно, аденосквамозный рак

*EGFR*

ИГХ маркеры железистой дифференцировки: TTF1, papsin A

Плоскоклеточной дифференцировки: p63, p40, CK5/6

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России



# Классификация опухолей легкого

(для материала резекций)

2004 год	2015 год
Преинвазивные образования	
Атипичная аденоматозная гиперплазия	<ul style="list-style-type: none"><li>• Атипичная аденоматозная гиперплазия</li><li>• Аденокарцинома in situ<ul style="list-style-type: none"><li>- немучинозная</li><li>- муцинозная</li></ul></li></ul>
--	<p>Минимально инвазивная аденокарцинома</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- немучинозная</li><li>- муцинозная</li></ul>



# Классификация аденокарцином легкого

(для материала резекций)

2004 год	2015 год
Аденокарцинома	
<p><b>Смешанный подтип</b></p> <p>Ацинарная</p> <p>Папиллярная</p> <p><b>Бронхиолоальвеолярная</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Немуцинозная</li><li>- Муцинозная</li><li>- Смешанная немуцинозная и муцинозная или промежуточная</li></ul> <p>Солидная аденокарцинома с продукцией слизи</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Фетальная аденокарцинома</li><li>- Муцинозная («коллоидная») карцинома</li><li>- Муцинозная цистаденокарцинома</li><li>- Перстневидноклеточный рак</li><li>- Светлоклеточная аденокарцинома</li></ul>	<p>Со стелющимся типом роста (lepidic) G I</p> <p>Ацинарная } G II</p> <p>Папиллярная }</p> <p>Микропапиллярная } G III</p> <p>Солидная }</p> <p>Инвазивная муцинозная аденокарцинома</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Смешанная инвазивная муцинозная и немуцинозная аденокарцинома</li></ul> <p>Коллоидная</p> <p>Фетальная</p> <p>Кишечного типа</p>



# Основные изменения в классификации

## Прекращено использование термина «Бронхиоло-альвеолярный рак»

- 1 – одиночные неинвазивные опухоли со 100% 5-летней выживаемостью
- 2 – минимально инвазивные аденокарциномы со 100% 5-летней выживаемостью
- 3 – инвазивные аденокарциномы, смешанный подтип
- 4 – муцинозный и немучинозный подтипы прежнего БАР,
- 5 – распространенный опухолевый процесс с низкой выживаемостью



## Различия между инвазивными муцинозными раками и немучинозными AIS/MIA/LPA

**TABLE 4.** Difference between Invasive Mucinous Adenocarcinoma and Nonmucinous Adenocarcinoma In Situ/Minimally Invasive Adenocarcinoma/Lepidic Predominant Adenocarcinoma

	<b>Invasive Mucinous Adenocarcinoma (Formerly Mucinous BAC)</b>	<b>Nonmucinous AIS/MIA/LPA (Formerly Nonmucinous BAC)</b>
Female	49/84 (58%) <sup>52,120–123</sup>	101/140 (72%) <sup>52,120–123</sup>
Smoker	39/87 (45%) <sup>52,120–122,124</sup>	75/164 (46%) <sup>52,120–122,124</sup>
Radiographic appearance	Majority consolidation; air bronchogram <sup>125</sup> Frequent multifocal and multilobar presentation <sup>56,125–128</sup>	Majority ground-glass attenuation <sup>23,56,58,103,129–134</sup>
Cell type	Mucin-filled, columnar, and/or goblet <sup>50–52,125,135</sup>	Type II pneumocyte and/or Clara cell <sup>50–52,125,135</sup>
Phenotype		
CK7	Mostly positive (~88%) <sup>a54,55,136–139</sup>	Positive (~98%) <sup>a54,55,136–139</sup>
CK20	Positive (~54%) <sup>a54,55,136–139</sup>	Negative (~5%) <sup>a54,55,136–139</sup>
TTF-1	Mostly negative (~17%) <sup>1a54,55,120,137–139</sup>	Positive (~67%) <sup>a54,55,120,137–139</sup>
Genotype		
<i>KRAS</i> mutation	Frequent (~76%) <sup>a55,94,121,127,140–144</sup>	Some (~13%) <sup>a55,121,127,140–144</sup>
<i>EGFR</i> mutation	Almost none (~3%) <sup>a55,121,127,140–142</sup>	Frequent (~45%) <sup>a55,121,127,140–142</sup>

<sup>a</sup> Numbers represent the percentage of cases that are reported to be positive.

BAC, bronchioloalveolar carcinoma; AIS, adenocarcinoma in situ; MIA, minimally invasive adenocarcinoma; LPA, lepidic predominant adenocarcinoma; EGFR, epidermal growth factor receptor; TTF, thyroid transcription factor.



# Классификация опухолей легкого

(для материала резекций)

2004 год

2015 год

## Плоскоклеточный рак

Папиллярный  
Светлоклеточный  
Мелкоклеточный  
Базалоидный

Ороговевающий  
Неороговевающий  
Базалоидный

Мелкоклеточный рак  
- Комбинированный мелкоклеточный рак  
Карциноидные опухоли:  
- Типичный карциноид  
- Атипичный карциноид

Нейроэндокринные опухоли:  
- Мелкоклеточный рак  
- Комбинированный мелкоклеточный рак  
- Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома  
- Комбинированная крупноклеточная нейроэндокринная карцинома  
- Карциноидные опухоли:  
• Типичный карциноид  
• Атипичный карциноид

Крупноклеточная карцинома  
- Крупноклеточная НЭ карцинома  
--- комбинированная крупноклеточная НЭ карцинома  
- Базалоидная карцинома  
- Лимфоэпителиомаподобная карцинома  
- Светлоклеточная карцинома  
- Крупноклеточная карцинома с рабдоидным фенотипом

Крупноклеточная карцинома



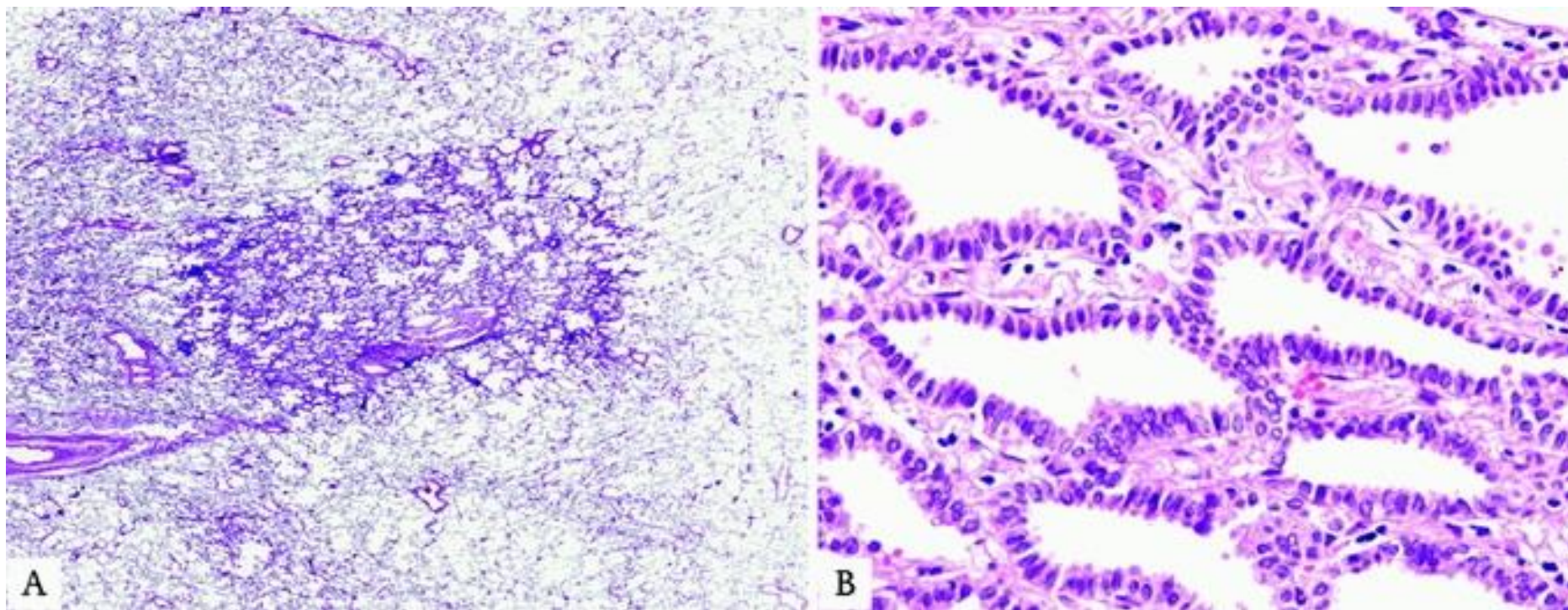
# Классификация опухолей легкого

(для материала резекций)

2004 год	2015 год
Саркоматоидная карцинома: <ul style="list-style-type: none"><li>- Плеоморфная карцинома</li><li>- Веретеноклеточная карцинома</li><li>- Гигантоклеточная карцинома</li><li>- Карциносаркома</li><li>- Легочная бластома</li></ul>	Плеоморфная карцинома
	Веретеноклеточная карцинома
	Гигантоклеточная карцинома
	Карциносаркома
	Легочная бластома
	Другие неклассифицируемые опухоли: <ul style="list-style-type: none"><li>- Лимфоэпителиомаподобная карцинома</li><li>- NUT карцинома</li></ul>
Опухоли слюнных желез: <ul style="list-style-type: none"><li>- Муокэпидермоидная карцинома</li><li>- Аденокистозный рак</li><li>- Эпителиально-миоэпителиальная карцинома</li></ul>	Опухоли по типу опухолей слюнных желез: <ul style="list-style-type: none"><li>- Муокэпидермоидная карцинома</li><li>- Аденокистозный рак</li><li>- Эпителиально-миоэпителиальная карцинома</li><li>- Плеоморфная аденома</li></ul>



# Аденокарцинома in situ (AIS) немуцинозный тип

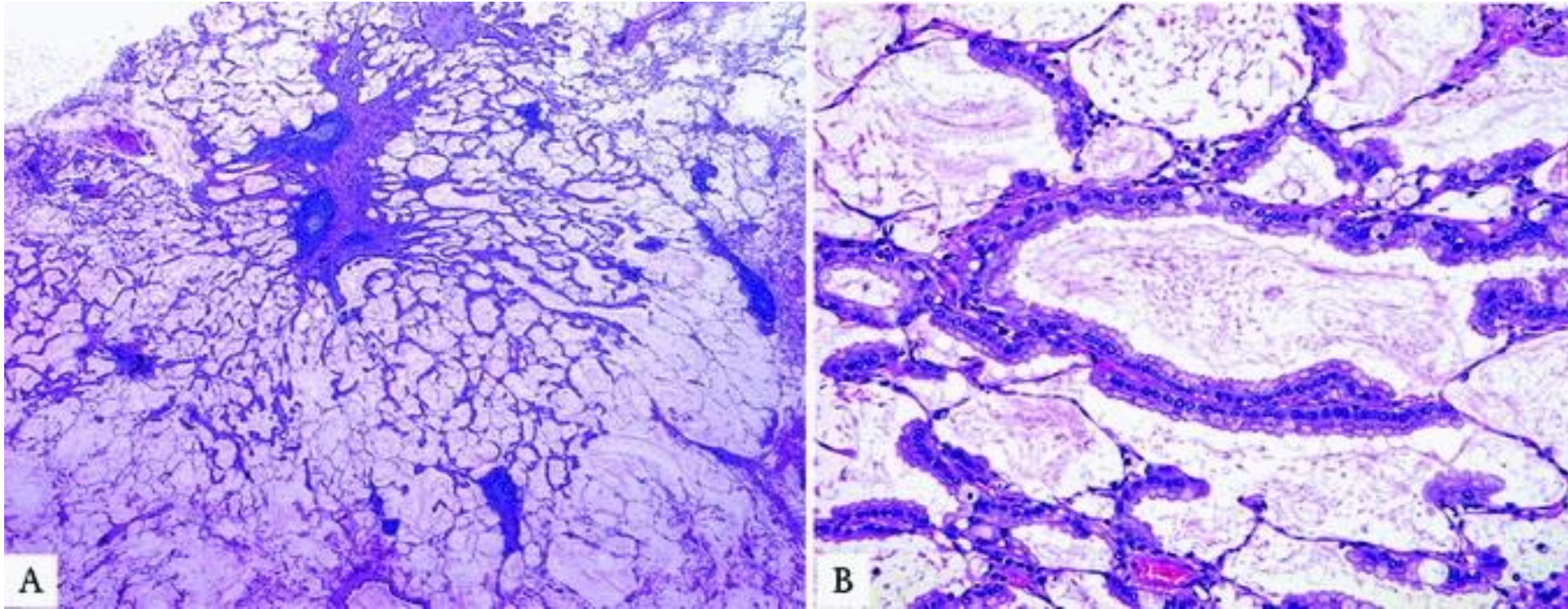


- Солитарная локализованная AdCa  $\leq 3$  см со стелющимся типом роста
- Отсутствует стромальная, сосудистая инвазия или инвазия плевры
- Отсутствует папиллярный или микропапиллярный паттерн роста и опухолевые клетки в просвете альвеол
- 100% выживаемость





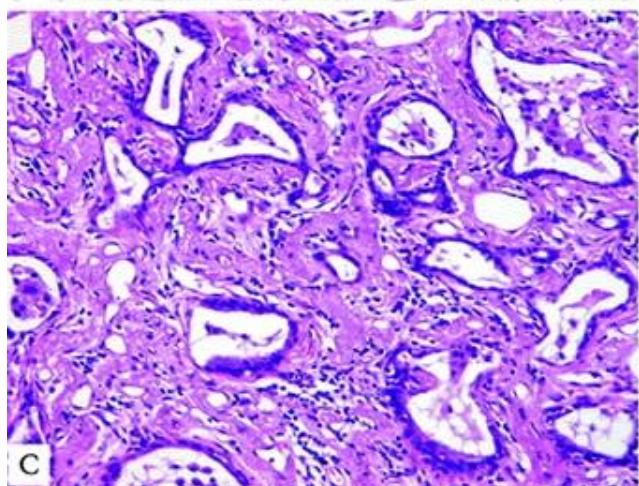
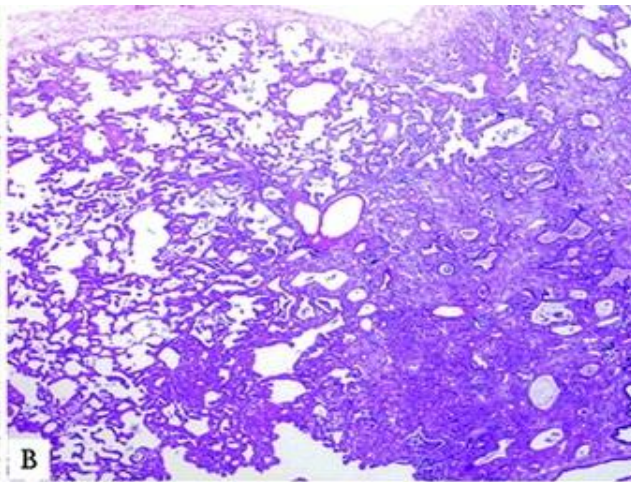
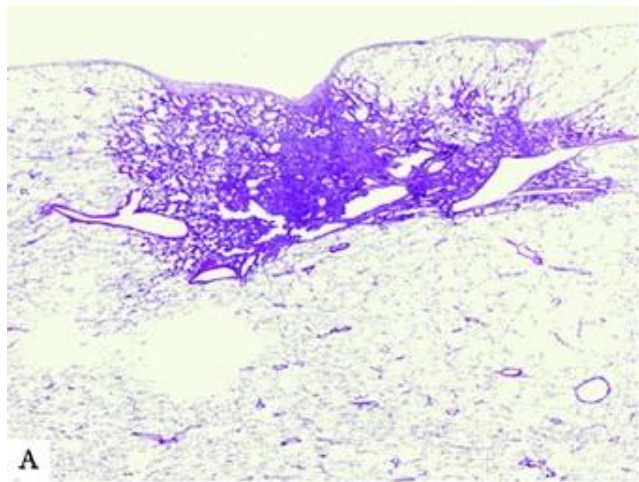
# Аденокарцинома in situ (AIS) муцинозный тип



- Встречается очень редко по сравнению с немучинозным вариантом
- 100% выживаемость



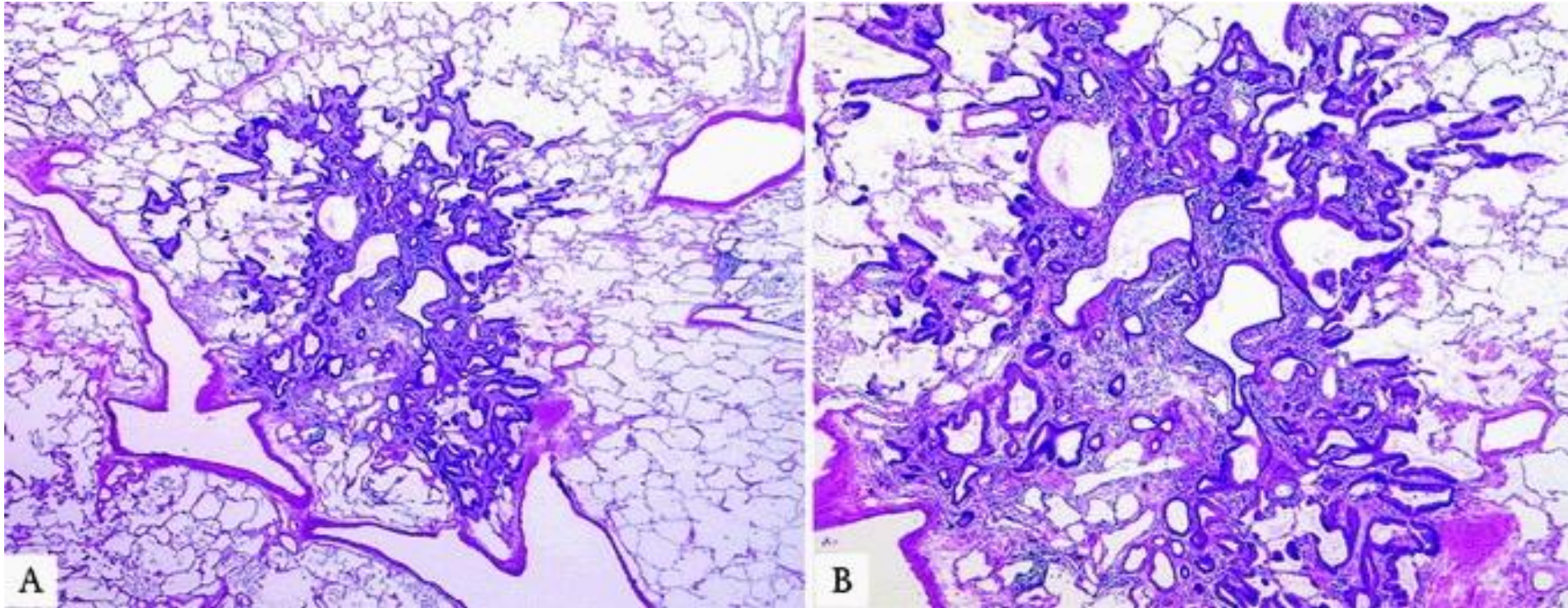
# Минимально инвазивная аденокарцинома (МИА) немуцинозный тип



- Солитарная аденокарцинома,  $\leq 3$  см, преимущественно со стелющимся типом роста и небольшим фокусом инвазии  $\leq 0,5$  см.
- Почти 100% выживаемость при полной резекции образования
- чаще немучинозный вариант



# Минимально инвазивная аденокарцинома (МИА) муцинозный тип



- Встречается гораздо реже чем немучинозный вариант
- почти 100% выживаемость при полной резекции образования



## Аденокарцинома, преимущественно со стелющимся типом роста (LPA – lepidic predominant AdCa)

- Немуцинозная инвазивная AdCa размером более 0,5 см в наибольшем измерении как минимум в одном фокусе:

Гистологический подтип (кроме стелющегося):  
ацинарный, папиллярный, микропапиллярный  
и/или солидный

Миофибробластическая строма, ассоциированная с инвазивными опухолевыми клетками

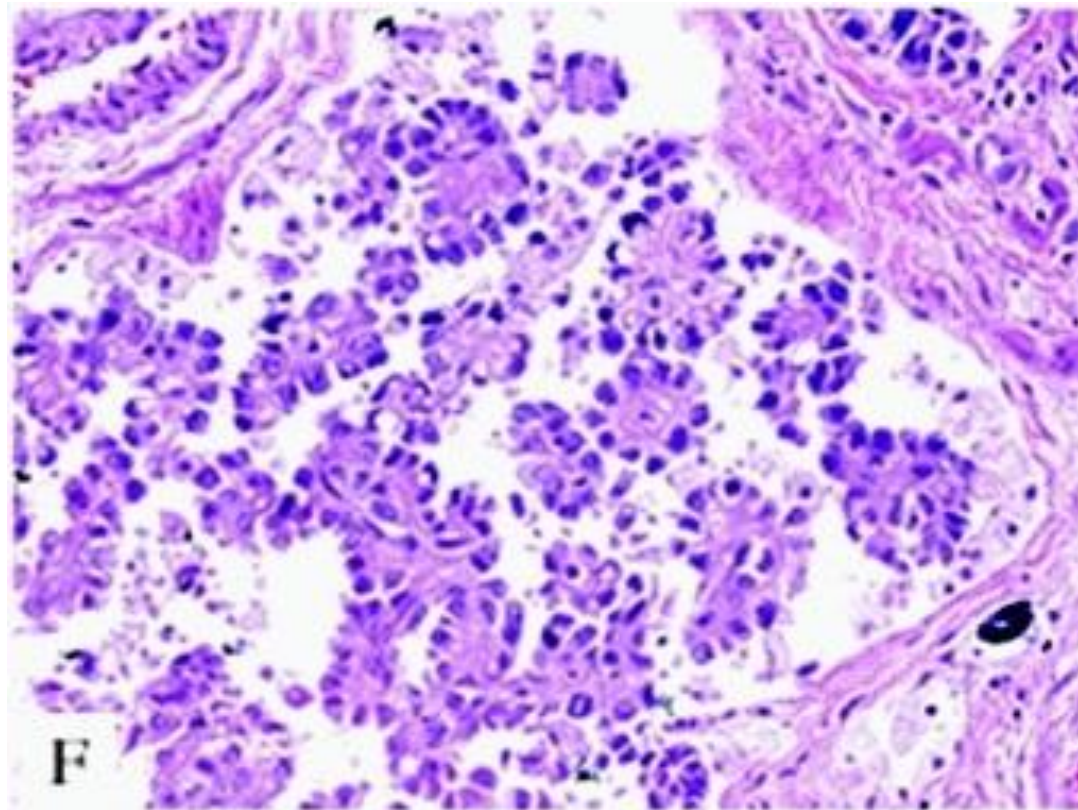
- Инвазия лимфатических, кровеносных сосудов или плевры
- Опухолевый некроз
- Размер более 3,0 см



# Аденокарцинома, преимущественно микропапиллярного строения

-Необходимо выделять как основной гистологический паттерн у пациентов с аденокарциномой ранней стадии

-Ассоциирована с плохими прогнозом

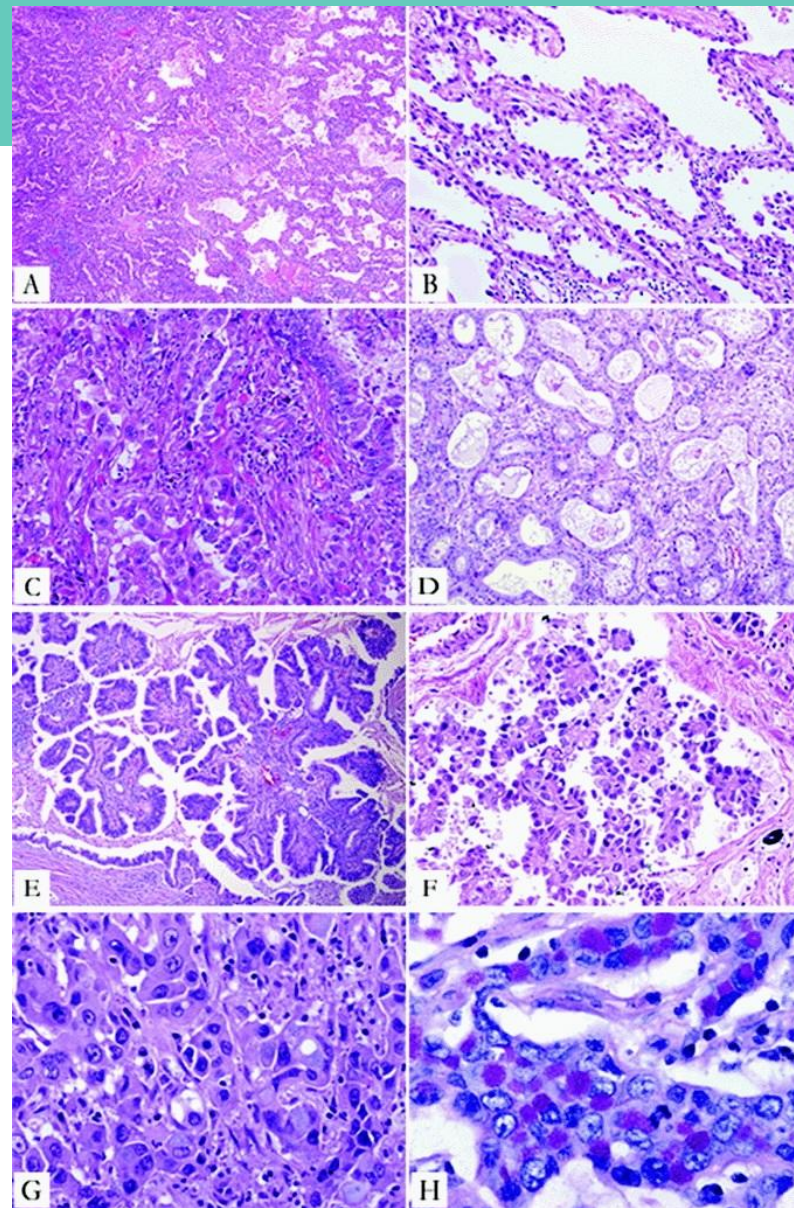




# Инвазивные аденокарциномы

## Паттерны

Полная субклассификация каждой конкретной опухоли (узла) с описанием всех имеющихся паттернов, составляющих более 5%, с выделение преобладающего паттерна, оценкой доли каждого компонента.





**TABLE 5. Adenocarcinoma Histological Subtypes, Molecular, and Radiological Associations**

Histological Subtype Predominant	Molecular Features	CT Scan Appearance	Gene Pathways Associated	References
Nonmucinous AIS and MIA	TTF-1 + (100%) <i>EGFR</i> mutation never smokers: 10–30% <i>KRAS</i> mutation smokers: 10–30%	GGN, part-solid nodule	Not known	141, 261, 275–277
Lepidic (nonmucinous)	TTF-1 + (100%) <i>EGFR</i> mutation never smokers: 10–30% <i>EGFR</i> amplification: 20–50% <i>KRAS</i> mutation smokers: 10% <i>BRAF</i> mutations: 5%	Part solid nodule GGN or solid nodule	Low cell cycle stimulatory <sup>278</sup> High Wnt	69, 261, 266, 276, 279–283
Papillary	TTF-1 + (90–100%) <i>EGFR</i> mutation: 10–30% <i>EGFR</i> amplification: 20–50% <i>KRAS</i> mutation 3% (lack of <i>KRAS</i> ) <i>ERBB2</i> mutations: 3% <i>p53</i> mutations: 30% <i>BRAF</i> mutations: 5%	Solid nodule	Low cell cycle <sup>278</sup> stimulatory  High <i>EGFR</i> High notch	69, 98, 264, 266, 279, 280–282, 284–286
Acinar	TTF-1 + or – <i>KRAS</i> mutation in smokers (20%) <i>EGFR</i> mutations <10% nonsmokers <i>EGFR</i> amplification: 10% <i>EML4/ALK</i> translocation: >5% <i>P53</i> mutations: 40%	Solid nodule	High PDGF <sup>278</sup> Low <i>EGFR</i> Low angiogenesis	69, 98, 269, 287
Micropapillary	<i>KRAS</i> mutations (33%) <i>EGFR</i> mutations (20%) <i>BRAF</i> mutations (20%)	Unknown	Unknown	69, 95, 283
Solid	TTF-1 (70%)  MUC1 positive <i>KRAS</i> mutation smokers: 10–30% <i>EGFR</i> mutation never smokers: 10–30% <i>EGFR</i> amplification: 20–50% <i>EML4/ALK</i> translocation >5% <i>p53</i> mutation: 50% <i>LRP1B</i> mutations <i>INHBA</i> mutations	Solid	High cell cycle stimulatory <sup>+278</sup> High angiogenesis High JAK-STAT Low notch	69, 98, 125, 269, 287, 288
Invasive mucinous adenocarcinoma	TTF-1 (0–33% positive) <i>KRAS</i> mutation: 80–100% No <i>EGFR</i> mutation MUC5+ MUC6+ MUC2+	Consolidation, air bronchograms; less often GGO	Not known	123, 125, 126, 137, 140–142, 286, 289–291

AIS, adenocarcinoma in situ; MIA, minimally invasive adenocarcinoma; GGN, ground-glass nodule; *EGFR*, epidermal growth factor receptor; TTF, thyroid transcription factor.



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Спасибо за внимание!**