

**Renata Langfort**

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

## Nowe wytyczne siódmej edycji klasyfikacji TNM raka płuca w ocenie patomorfologicznej (pTNM)

The new recommendation of the 7<sup>th</sup> edition of TNM classification for Lung Cancer in pathologic assessment (pTNM)

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 6: 379–383**

Artykuł „Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca” autorstwa Anny Wrony i Jacka Jassemę [1] w niezwykle jasny i wyczerpujący sposób przedstawia najnowsze wytyczne 7. edycji TNM (*tumor, node, metastasis*), wprowadzone w 2009 roku. Artykuł dodatkowo zasługuje na szczególne uznanie ze względu na fakt, że w tak krótkim czasie od ukazania się klasyfikacji stopnia zaawansowania raka płuca pojawia się jej obszerny omówienie również w języku polskim, co na pewno spotka się z dużym zainteresowaniem ze strony lekarzy zajmujących się rakiem płuca, zarówno chirurgów, pulmonologów, jak i onkologów.

Praca ta stała się inspiracją do napisania dłuższego komentarza z uwagami odnoszącymi się do oceny patomorfologicznej materiału pooperacyjnego raka płuca, których celem było zwrócenie uwagi na istotne zmiany oraz zalecenia jakie wprowadzono, a które wymagają uwzględnienia w raporcie badania histopatologicznego.

Siódma edycja klasyfikacji TNM raka płuca związana jest z analizą dużej grupy chorych z całego świata, z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym (NDRP), jak i drobnokomórkowym (DRP) rakiem płuca, leczonych różnymi metodami, chirurgicznymi, chemo- i radioterapią oraz skojarzonymi [2]. Zawarte w niej zmiany dotyczą zarówno cechy TNM, jak również, co wydaje się niezwykle

istotne, włączono do niej drobnokomórkowe raki płuca, dotychczas dzielone na postać ograniczoną i rozsianą oraz rakowiaki, które nie podlegały żadnej klasyfikacji i w odniesieniu do których nie stosowano stopnia zaawansowania choroby [2–5]. Objęcie DRP systemem TNM pozwala na lepsze wyodrębnienie grup rokowniczych w porównaniu z dotychczas stosowanym podziałem [2, 4]. Natomiast uwzględnienie rakowiaków umieszcza je na równi z NDRP i DRP, podkreślając ich złośliwy potencjał, mimo lepszego rokowania w stosunku do pozostałych nowotworów nabłonkowych płuca [2, 3].

### Zmiany dotyczące cechy pT (wielkość guza, naciekanie opłucnej, ogniska satelitarne)

W nowej edycji skoncentrowano się przede wszystkim na zróżnicowaniu wielkości guza [2]. Dotychczasowy podział budził bowiem wiele kontrowersji, głównie ze względu na umieszczanie raków płuca naciekających opłucną w tej samej grupie, niezależnie od rozmiarów pierwotnej zmiany [6]. W poprzedniej edycji podstawową wielkością graniczną stosowaną w klasyfikowaniu raków płuca była wyłącznie średnica 3 cm. W aktualnie prezentowanej znalazło się 5 grup rokowniczych, różniących się prawdopodobieństwem przeżycia chorych. Podział opiera się na 4 podstawowych

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Renata Langfort, Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: 22 431 22 57; faks: 22 431 24 27, e-mail: [r.langfort@igichp.edu.pl](mailto:r.langfort@igichp.edu.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.04.2010 r.  
Copyright © 2010 Via Medica  
ISSN 0867–7077

rozmiarach guza, którymi są 2, 3, 5 i 7 cm. Zróżnicowanie wielkości zmiany wpłynęło na wyodrębnienie wśród zasadniczych grup dwóch podgrup. W obrębie kategorii pT1, podgrup pT1a i pT1b z rozmiarami ogniska pierwotnego  $\leq 2$  cm,  $> 2-3$  cm, w pT2: pT2a i pT2b dla wartości  $\leq 5$  cm,  $> 5-7$  cm, oraz pT3 dla guzów  $> 7$  cm [2, 7].

Od kilku lat proponuje się wyróżnienie naciekania opłucnej jako odrębnej cechy PL, obejmującej 4 kategorie: PL0, PL1, PL2, PL3. Cecha PL0 określa guzy, które nie naciekają opłucnej lub zajmują ją bardzo powierzchownie, nie przekraczając blaszki sprężystej opłucnej — PL1 i PL2 dotyczą nowotworów naciekających opłucną, PL1 — przekraczających błonę sprężystą opłucnej, natomiast PL2 — dochodzących do powierzchni opłucnej, z możliwością jej przekroczenia. Cecha PL3 określa nowotwory zajmujące opłucną ścienną [6, 8].

W nowej edycji nie zdecydowano się na wyodrębnienie cechy PL jako oddzielnej kategorii. Natomiast zajęcie opłucnej obejmujące PL1 i PL2 zakwalifikowano do grupy pT2, w zależności od wielkości guza do pT2a, gdy jego średnica wynosi 5 lub mniej centymetrów bądź jeśli rozmiar zmiany nie może być ustalony, oraz do pT2b, gdy wielkość nowotworu przekracza 5 cm, ale nie jest większa niż 7 cm. Nowotwory naciekające opłucną ścienną (PL3), niezależnie od rozmiarów, są kategoryzowane jako pT3 [2, 5].

W związku z tym dokładne badanie mikroskopowe opłucnej jest niezwykle istotne dla właściwego sklasyfikowania obwodowych raków płuca. W nowym systemie TNM wyraźnie uściślono definicję morfologiczną zajęcia opłucnej jako przekraczanie blaszki sprężystej przez naciek nowotworowy [2]. Ocena ta nie zawsze jest łatwa, gdyż reakcją na rozwijający się nowotwór może być pogrubienie, włóknienie, szkliwienie opłucnej pokrywającej guz, które w standardowym barwieniu H + E często utrudnia lub nawet uniemożliwia dokładne prześledzenie warstwy włókien sprężystych opłucnej, a tym samym stwierdzenie ewentualnego naciekania opłucnej [5, 6, 8]. Według założeń wprowadzonej klasyfikacji, w każdym przypadku guza zlokalizowanego pod opłucną standardem postępowania w diagnostyce histologicznej powinno być wykonanie barwienia EVG (*elastic van Gieson*), które pozwala ocenić ciągłość blaszki sprężystej i ułatwia rozpoznanie zajęcia opłucnej przez nowotwór i tym samym określenie patologicznego stopnia zaawansowania choroby [2, 5, 8].

Przedstawiona klasyfikacja jasno precyzuje kategoryzację rozsiewu nowotworu do opłucnej i naciekania opłucnej międzypłatowej. Dotychczas cechy te budziły sporo kontrowersji i nie do koń-

ca było oczywiste, jak powinny być sklasyfikowane. Obecnie stwierdzenie guzków nowotworowych w opłucnej zostało uznane za przerzut i umieszczone w grupie pM1a, natomiast naciekanie płatów poprzez szczelinę międzypłatową kwalifikowane jest jako pT2a [2].

Przypadki ze stwierdzonym makroskopowo i potwierdzonym mikroskopowo dodatkowym ogniskiem raka, tak zwanym guzkiem satelitarnym, znajdującym się w tym samym płacie co zmiana główna, o tym samym utkaniu histologicznym, znalazły się w grupie pT3, a nie pT4 jak było dotychczas, zaś zlokalizowane po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne, umieszczone są w grupie pT4 a nie pM1 [2, 7]. Znalezienie ognisk satelitarnych wymaga podania w raporcie patomorfologicznym ich liczby oraz średnicy największej zmiany [5, 9].

Guzy występujące synchronicznie, o różnej budowie histologicznej, powinny być traktowane jako odrębne nowotwory pierwotne i oddzielnie klasyfikowane [2, 5].

W nowej klasyfikacji rozstrzygnięto problem związany z kategoryzowaniem raków naciekających tkankę tłuszczową śródpiersia. Dotychczas wątpliwości dotyczyły przede wszystkim guzów zajmujących tkanki okolicy wnęki płuca. Obecnie przypadki, w których stwierdza się naciekanie tkanki tłuszczowej wnęki zaliczono do cechy pT2, a lub b, w zależności od rozmiarów nowotworu, zaś zajęcie tkanki tłuszczowej śródpiersia poza wnęką płuca umieszczono w grupie pT4 [2].

Właściwe sklasyfikowanie patologicznego stopnia zaawansowania raka zależy od rodzaju wykonanego zabiegu, a w przypadkach wątpliwych zaleca się konsultację z chirurgiem wykonującym zabieg w celu upewnienia się co do rozległości operacji i chirurgicznej oceny marginesów śródoperacyjnych [9].

### Zmiany dotyczące węzłów chłonnych (cecha pN)

W aktualnej edycji wprowadzono pojęcie stref węzłowych, tym samym ujednociając dotychczas stosowane podziały [2]. Natomiast nadal nie uwzględniono konieczności określania liczby przebadanych oraz zmienionych przerzutowo węzłów w obrębie jednej strefy, mimo istotnych różnic w rokowaniu, jakie obserwuje się w przypadkach zajęcia jednego węzła chłonnego lub kilku w grupie. Różnice dotyczą przede wszystkim stacji N1 i N2. W związku z tym wydaje się konieczne umieszczenie w raporcie patomorfologicznym informacji o liczbie przebadanych i objętych przerzutami wę-

złów w poszczególnych strefach. Dla uproszczenia zaproponowano posługiwanie się systemem dwuliterowym, stosując pN1a dla przypadków, w których stwierdza się przerzuty w pojedynczym węzle grupy N1 lub pN1b, gdy więcej węzłów jest zmienionych przerzutowo. Podobnie zaleca się klasyfikowanie przypadków dotyczących strefy N2, jako pN2a i pN2b [2, 10]. Przydatność podziału wymaga dalszych badań prospektywnych, które zostaną uwzględnione przed powstaniem następnej edycji.

W badaniu histologicznym węzłów istotne jest nie tylko stwierdzenie przerzutów, ale także określenie ich rozległości, wyodrębnienie tak zwanych mikroprzerzutów, pojedynczych komórek lub skupień komórek nowotworowych oraz, o ile to możliwe, ocena zachowania torebki łącznotkankowej [10].

Mikroprzerzutami są nazywane ogniska nowotworowe nie większe niż 0,2 cm, opisywane w raporcie patomorfologicznym cechą (mi) [pN(mi)]. Natomiast pojedyncze komórki nowotworowe lub ich drobne skupienia, nie większe niż 0,2 mm, które mogą być wykryte standardowym barwieniem H + E, immunohistochemicznymi (IHC), bądź innymi specjalnymi metodami, na przykład cytometrii przepływowej lub molekularnymi, określane są mianem tak zwanych „izolowanych komórek nowotworowych” (ITC, *isolated tumor cells*). Ogniska te nie wykazują cech morfologicznych typowych dla przerzutowej aktywności, przede wszystkim nie stwierdza się reakcji ze strony podścieliska, pod postacią włóknienia, odczynu włóknistego (tzw. dezmoplastycznego), wzmożonej proliferacji komórek nowotworowych, naciekania ściany naczyń krwionośnych i limfatycznych. W związku z tym należy je klasyfikować jako pN0. Podobnie ogniska ITC, występujące w narządach odległych, są traktowane jako pM0 [2].

Obydwie grupy pN(mi) oraz ITC wymagają dalszych prospektywnych badań, które pozwolą na precyzyjniejsze określenie ich znaczenia dla rokowania i postępowania z chorym [2, 6]. W świetle dotychczasowych obserwacji wydaje się, że nie mają one istotnego znaczenia dla przebiegu choroby [6].

W badaniu mikroskopowym węzłów chłonnych konieczna jest również ocena torebki łącznotkankowej, bowiem zajęcie jej przez naciek nowotworowy świadczy o nieradykalnym chirurgicznie zabiegu i jest opisywane symbolem R1. Nie zawsze przesłedzenie ciągłości torebki jest możliwe, gdyż warunki miejscowe mogą nie pozwalać na chirurgiczne pobranie całego węzła. W sytuacjach, gdy naciek nowotworowy jest rozległy, widoczny

w brzegach fragmentów węzła, mimo braku torebki powinien być klasyfikowany jako R1 [9].

Raki płuca, zwłaszcza zlokalizowane centralnie, rozległe naciekające miąższ płuca, mogą przez ciągłość zajmować pobliskie węzły chłonne. Dotychczas brakowało jednoznacznych kryteriów morfologicznych, które ułatwiałyby wyodrębnienie z masy guza węzłów zmienionych przerzutowo, co wielokrotnie stwarzało problem z ustaleniem właściwego stopnia zaawansowania raka.

Nowa edycja TNM proponuje uznać za węzły objęte przerzutami, z dodatnią cechą pN1 przypadki, w których w obrębie nacieku nowotworowego są widoczne dobrze ograniczone guzki, znajdujące się w lokalizacji mogącej odpowiadać węzłom chłonnym [2, 9].

Naciekanie węzła chłonnego przez ciągłość oraz przerzuty są klasyfikowane podobnie, gdyż nie stwierdzono różnicy w rokowaniu zależnej od sposobu zajęcia węzłów przez proces nowotworowy [2, 9].

### Zmiany dotyczące cechy pM

W nowej edycji rozbudowano cechę M. W obrębie grupy pM1 wprowadzono dwie podgrupy; pM1a i 1b. W pM1a znalazły się przypadki obejmujące odrębne guzki lub guzek po przeciwnej stronie niż zmiana zasadnicza oraz przypadki zawierające guzki w opłucnej lub płyn w jamie opłucnowej lub osierdziu, z potwierdzonymi badaniami cytologicznymi komórkami nowotworowymi. Przypadki ze stwierdzonymi zmianami odległymi, potwierdzone badaniami histopatologicznymi, umieszczono w grupie pM1b [2, 5, 11].

### Zmiany dotyczące dodatkowych cech nieobjętych systemem pTNM

Niektórych cech mikroskopowych nie zawarto w klasyfikacji pTNM, jednak konieczne jest ich uwzględnianie w raporcie patologicznym, ze względu na znaczenie rokownicze, i podjęcie decyzji o ewentualnym leczeniu uzupełniającym.

Przede wszystkim istotna jest ocena doszczętności zabiegu chirurgicznego, a także zatory w naczyniach krwionośnych i limfatycznych.

#### **Ocena doszczętności zastosowanego leczenia (R — residual tumor)**

Rekomendacja doszczętności zabiegu obejmuje każdy margines resekcji chirurgicznej, przede wszystkim oskrzela i naczyń, margines usuniętych węzłów chłonnych, płyn w jamie opłucnowej lub osierdziu z potwierdzonymi badaniami cytologicznymi komórkami nowotworowymi bądź guzki nowotworowe w opłucnej lub osierdziu. Doszczętność

ność pooperacyjną nowotworu określa się symbolem R, margines wolny od nacieku raka jako R0, wykrycie badaniem mikroskopowym zmian nowotworowych opisywane jest symbolem R1, natomiast nacieki widoczny w badaniu makroskopowym określane jako R2 [2, 6].

Zajęcie marginesu chirurgicznego oskrzela ma istotne znaczenie rokownicze i predykcyjne. Zmiana o typie *carcinoma in situ* rokuje korzystniej w porównaniu z naciekaniami błony śluzowej oskrzela przez ciągłość, z przypadkami zatorów nowotworowych w naczyniach limfatycznych i włosowatych śluzówki oskrzela, z naciekiem tkanki okołoskrzelowej (*peribronchium*) [6]. W związku z tym ocena mikroskopowa brzegu chirurgicznego oskrzela powinna zawierać informację o sposobie szerzenia się nacieku raka, jak również o długości marginesu chirurgicznego wolnego od nowotworu.

We wprowadzonej edycji zaproponowano rozbudowanie cechy R o symbol R1(is), podkreślając istnienie w marginesie chirurgicznym raka *in situ*, zaś dla przypadków resekowanych doszczętnie, ale z potwierdzonymi komórkami nowotworowymi w płynie z opłucnej, o symbol R1 (cy+) [2].

Resekowanie ściany klatki piersiowej z żebrami wymaga oceny mikroskopowej doszczętności zabiegu, z uwzględnieniem głębokości nacieku nowotworowego. Nowa edycja systemu TNM zaproponowała stosowanie trzech kategorii w obrębie cechy pT3 — pT3a, gdy nacieki zajmują opłucną ścienną, pT3b, gdy zajęta jest powieź wewnątrzpiersiowa oraz pT3b, gdy nacieki obejmują żebro i/lub tkanki miękkie [2].

Głębokość nacieku ma istotne znaczenie rokownicze, a zebrane informacje będą wykorzystane w tworzeniu kolejnej edycji.

### Zatory nowotworowe w naczyniach krwionośnych (V) i limfatycznych (L)

Istnienie zatorów w naczyniach limfatycznych i krwionośnych nie wpływa na zmianę pTNM, ale może mieć znaczenie dla przebiegu choroby, wyboru sposobu postępowania leczniczego i jest istotnym czynnikiem prognostycznym.

W nowej edycji uwzględniono konieczność umieszczenia w protokole histopatologicznym informacji dotyczących naczyń krwionośnych (pV). Nieznalezienie zatorów jest opisywane jako pV0, wykrycie ich badaniem mikroskopowym — jako pV1, zaś makroskopowo widoczne naciekanie ściany naczyń lub zatory nowotworowe w świetle — jako pV2 (2).

Aktualny system TNM nie uwzględnił zatorów w naczyniach limfatycznych (pL) jako istotnej wymagającej umieszczenia w raporcie patomorfologicznym [2].

Dotychczas podkreślano, że wykrycie zatorów w naczyniach limfatycznych jest istotne, gdyż wiąże się z wcześniejszym powstaniem przerzutów w węzłach chłonnych i koreluje z cechą N [6]. Mniejsze znaczenie ma natomiast przy już istniejących przerzutach w węzłach. W związku z tym wydaje się, że zwłaszcza w przypadkach z negatywną cechą pN, informacja o ewentualnych zatorach w naczyniach limfatycznych powinna być zawarta w opisie mikroskopowym.

### Znaczenie badania histologicznego dla oceny pTNM

W końcowym opisie raportu patologicznego dotyczącym stopnia zaawansowania nowotworu należy uwzględnić podstawowe cechy pTNM oraz dane, które nie wpływają na zmianę stopnia zaawansowania, ale są uznanymi czynnikami prognostycznymi i mogą mieć znaczenie dla przebiegu choroby, jak również decyzji o zastosowaniu uzupełniającego leczenia. Ostateczna charakterystyka powinna być opisana symbolami pTNMLVR lub ypTNMLVR dla raków wcześniej leczonych chemioterapią neoadjuwantową bądź radioterapią oraz rpTNMLVR dla guzów nawrotowych [2].

Zmiany wprowadzone w najnowszej klasyfikacji TNM spełniły wiele oczekiwań, koncentrując się między innymi na rozdzieleniu wielkości guza nowotworowego na kilka podgrup, na precyzyjniejszym określeniu naciekania opłucnej, ujednoliceniu podziału węzłów chłonnych. Pozwoliły wyjaśnić niektóre nieścisłości, które utrudniały właściwą kategoryzację patomorfologiczną raka płuca.

Ustalenie właściwego stopnia patologicznego zaawansowania wymaga bardzo dokładnego i umiejętnego badania makroskopowego, a w niektórych przypadkach nawet wspólnej oceny kliniczno-patologicznej.

### Piśmiennictwo

1. Wrona A., Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5: 250–260.
2. Goldstraw P. International Association for The Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology. Orange Park, Editorial Rx Press 2009.
3. Travis W.D., Giroux D.J., Chansky K. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of carcinoma tumours in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 1213–1223.
4. Shepherd F.A., Crowley J., Van Houtte P. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the clinical staging of small-cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 1067–1077.
5. Travis W.D. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM Classification based on

- recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology* 2009; 53: 3–11.
6. Marchevsky A.M. Problems in pathologic staging of lung cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 292–302.
  7. Rami-Porta R., Ball D., Crowley J. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 593–602.
  8. Travis W.D., Brambilla E., Rami-Porta R. i wsp. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposals for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 1384–1390.
  9. AJCC Cancer Staging Handbook. Seventh edition. Lung. Springer 2009; 299–323.
  10. Rusch V.W., Crowley J., Giroux D.J. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 603–612.
  11. Postmus P.E., Brambilla E., Chansky K. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 686–693.