

Dokumentnamn: Lungcancer			Dok.nr LP2
Framtaget av Lung-KVAST/Leif Johansson	Utgåva 1.3	Fastställt 2005-10-18	Sida 1 (8)

KVAST-DOKUMENT LUNGCANCER (Utgåva 1.2; reviderad dec 2002; utgåva 1.3 med uppdaterade immunotabeller okt 2005)

I. Anvisningar för PULMECTOMI, LOBECTOMI OCH SEGMENTRESEKTION

I tillämpliga delar gäller dokumentet även PX BRONK.

Preparatet skall helst inkomma **färskt** till patologavdelningen. Mät hela preparatet. Tumörläge (centralt, perifert). 'Centrala' tumörer undersökes oftast lättast från bronksidan och 'perifera' från pleurasidan. Preparatet bör bevaras så intakt som möjligt för endobronkiell fixering (ger betydligt förbättrad morfologi).

Vävnad (bitar) för följande ändamål kan tagas: En bit fixeras i glutaraldehyd för elektronmikroskopisk undersökning (bäddas in, men snittas endast vid behov). Ett imprint lufttorkas för Giemsa och ett spritfixeras för H&E. Ett imprint lufttorkas för statisk DNA mätning. En bit fryses i -80° för flödes cytometrisk DNA analys och eventuella molekylärbiologiska undersökningar. En bit tages från samma ställe som övriga prov (kontroll på att det finns tumörvävnad t ex för flödesmätning) och lägges i dosa direkt.

Därefter fixering med formalin via kanylering av bronk. Använd vanlig formalinpump med ett lätt- måttligt tryck, alternativt spruta och kanyl vid små preparat. Arbeta i välventilerad arbetsplats. Fixeringen kan modifieras efter tumörens läge och preparatets utseende. Med 4 % formaldehydlösning ger denna metod ett helt genomfixerat preparat på 2 dygn. Med 10 % formaldehydlösning kan fixeringstiden avkortas.

II. Anamnes

Sedvanliga upplysningar om typ av operation, klinisk diagnos o.s.v.

III. Utskärning av rutinhistologi

Notera utgångsbronk om möjligt. Mät tumörstorlek (viktigast > eller < 3 cm). Avstånd till resektionskant (centralt belägna tumörer). Pleuraengagemang, överväxt på thorax el mediastinum?

- . 1 bit (tvärsnitt) från resektionskant (proximal bronkkant)
- . 3 bit från tumör, + eventuellt 1 b övergång bronk- tumör (obs: längssnitt).
- . 1 tumörbit tages mot närmaste pleuraytan (perifera tumörer).
- . 1 bit lunga distalt om tumör (centralt belägna tumörer).
- . 2 bit övrig lunga.

Samtliga regionala lgl som framdissekeras i preparatet samt av kirurgen inskickade lgl från olika stationer i separat märkta burkar (1 bit från varje) för 'patologisk stadieindelning'.

IV. Analyser

Vid pleuranära tumörer skall man alltid göra Vg-el eller annan elasticafärgning. Man kan då lättare konstatera om pleuraengagemang föreligger. Detta har störst betydelse vid tumörer < 3 cm eftersom inväxt i pleura viscerale ändrar stadie från pT1 till pT2.

Typ	TTF-1	CK5	CK7	CK20	Lågmol CK (8/18/19)	Högmol CK (4/10/13)	CEAm / B72.3	EMA	NSE	Chromo-granin
Adeno Carcinom	+ >90%	-	+	-	+	-	+	+	-	-
Skivepitel Cancer	-	+	+/-	-	+	+	+/-	+/-	-	-
Småcellig Cancer	+ >90%	-	+	-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Storcellig Cancer	+/-	-	+	-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	-
Carcinoid	+/-	-	+	-	+	+/-	+/-	+/-	+	+

TTF-1 = thyroid transcription factor-1

CK = cytokeratin

CEA = carcinoembryonic antigene

B72.3 = onkofetalt antigen (liknande CEA)

EMA = epithelial membrane antigene

NSE = neuron specific enolase

CYTOKERATINFENOTYP SAMT TTF-1 VID LUNGCANCER

Histologisk typ	n	CK 5	CK 7	CK 20	CAM5.2=CK 8	TTF-1
Skivepitelcancer	12	12	4	1	12	0
Småcellig cancer	13	2	11	2	13	13
Adenocarcinom	11	1	11	1	11	11
Storcellig cancer	9	1	8	0	9	5
Totalt	45	16	34	4	27	29

Johansson L. Histopathologic classification of lung cancer: Relevance of cytokeratin and TTF-1 immunophenotyping. Ann Diagn Pathol. 2004 Oct;8(5):259-67.

IMMUNHISTOKEMISK PANEL VID MESOTELIOM

Markör	Mesoteliom epitelial komponent	Mesoteliom sarkomatoid komponent	Adenocarcinom/ metastas
CK MNF	+	+	+
CK 5	+	-	+/- (- lunga)
CK 7	+	+/-	+/-
CK 20	-	-	+/- (+ colon)
CEAm	-	-	+
B72,3	-	-	+
Ber-EP4	-	-	+ (lunga)
EMA	+	(+)/-	+
Vimentin	+/-	+	(+)/-
TTF-1	-	-	+ (lunga)
Calretinin	+	-	-

Sammanfattningsvis kan sägas att alveolära celler i human lunga innehåller cytokeratin polypeptider typiska för s.k. ”enkelt epitel” (CK7, 8, 18 and 19) medan basala celler i bronkepitelet (som även är stamceller i bronkepitelet) innehåller CK5 och CK6. Alla adenocarcinom uttrycker cytokeratiner typiska för "körtelepitel". Detsamma gäller småcellig cancer, medan skivepitelcancer har en mer komplex cytokeratinfenotyp (CK5, 6, 8, 13, 17, 18 and 19). Thyroid transcription factor (TTF-1) är ett kärnprotein som förekommer i thyreoideas follikelceller samt i typ II pneumocyter i alveolerna och i Clara celler i bronkioler. Detta är således ett mycket lungspecifikt antigen och TTF-1 uttrycks i praktiskt taget alla adenocarcinom och all småcellig cancer samt i ungefär hälften av storcellig cancer, men aldrig i skivepitelcancer.

V. Remissens svarsdelen

Svaret skall innehålla makro (v.g.s. utskärning av rutinhistologi)- samt mikro- beskrivning med uppgifter om tumörtyp enligt WHO, eventuellt differentiering (skivepitelcancer), eventuellt pleuraengagemang (för stadiindelning), resektionsrand, växt i lgl (N1, N2) och/eller mjukvävnad? Om möjligt bör uppgifter om eventuell periglandulär växt ingå. Dessutom uppgift om lungvävnadens utseende i övrigt (obstruktionspneumoni, fibros, asbestkroppar o.s.v.).

1999 WHO/IASLC HISTOLOGISK KLASSIFIKATION AV LUNG- OCH PLEURATUMÖRER (förkortad version)

- 1.1 Benigna tumörer
- 1.2 Preinvasiva lesioner
 - 1.2.1 Skivepiteldysplasi/carcinoma in situ
 - 1.2.2 Atypisk adenomatös hyperplasi
 - 1.2.3 Diffus idiopatisk pulmonell neuroendokrincellshyperplasi
- 1.3 Maligna lesioner
 - 1.3.1 Skivepitelcancer/varianter
 - 1.3.1.1 Papillär
 - 1.3.1.2 Klarcellig
 - 1.3.1.3 Småcellig
 - 1.3.1.4 Basaloid
 - 1.3.2 Småcellig cancer/varianter
 - 1.3.2.1 Kombinerad småcellig cancer
 - 1.3.3 Adenocarcinom
 - 1.3.3.1 Acinärt
 - 1.3.3.2 Papillärt
 - 1.3.3.3 Bronkioloalveolärt
 - 1.3.3.3.1 Icke mucinöst (Clara cell/typ II pneumocyt typ)
 - 1.3.3.3.2 Mucinöst (bägarcellstyp)
 - 1.3.3.3.3 Blandat
 - 1.3.3.4 Solid cancer med mucinproduktion
 - 1.3.3.5 Blandad typ
 - 1.3.3.6 Varianter
 - 1.3.3.6.1 Högt differentierat fetalt adenocarcinom
 - 1.3.3.6.2 Mucinöst (kolloid)

- 1.3.3.6.3 Mucinöst cystadenocarcinom
 - 1.3.3.6.4 Signetringstyp
 - 1.3.3.6.5 Klarcellig typ
 - 1.3.4 Storcellig cancer
 - 1.3.4.1 Storcellig neuroendokrin cancer
 - 1.3.4.1.1 Kombinerad storcellig neuroendokrin cancer
 - 1.3.4.2 Basaloid cancer
 - 1.3.4.3 Lymfoepiteliomliknande cancer
 - 1.3.4.4 Klarcellig cancer
 - 1.3.4.5 Storcellig cancer med rhabdoid fenotyp
 - 1.3.5 Adenoskvamös cancer
 - 1.3.6 Cancer med pleomorfa, sarkomatoida eller sarkomatösa element
 - 1.3.6.1 Carcinom med spolceller och/eller jätteceller
 - 1.3.6.1.1 Pleomorfa carcinom
 - 1.3.6.1.2 Spolcelliga carcinom
 - 1.3.6.1.3 Jättecellscarcinom
 - 1.3.6.2 Carcinosarkom
 - 1.3.6.3 Blastom
 - 1.3.7 Carcinoid
 - 1.3.7.1 Typisk carcinoid
 - 1.3.7.2 Atypisk carcinoid
 - 1.3.8 Cancer av spottkörteltyp
 - 1.3.8.1 Mukoepidermoid cancer
 - 1.3.8.2 Adenoidcystisk cancer
 - 1.3.8.3 Andra
 - 1.3.9 Oklassificerad cancer
 - 2. Mjukdelstumörer
 - 3. Mesoteliala tumörer
 - 3.1 Benigna
 - 3.1.1 Adenomatoid tumör
 - 3.2 Maligna
 - 3.2.1 Epitelialt mesoteliom
 - 3.2.2 Mesoteliom av sarkomatoid typ
 - 3.2.2.1 Desmoplastiskt mesoteliom
 - 3.2.3 Bifasiskt mesoteliom
 - 3.2.4 Andra
 - 4. Diverse tumörer
 - 5. Lymfoproliferativa sjukdomar
 - 5.1 Lymfoid interstitiell pneumoni
 - 5.2 Nodulär lymfoid hyperplasi
 - 5.3 Låggradig marginalzons B-cellslymfom av MALT-typ*
 - 5.4 Lymfomatoid granulomatos
 - 6. Metastaser
 - 7. Oklassificerade tumörer
 - 8. Tumörliknande lesioner
- * Mucosa Associated Lymphoid Tissue

KOMMENTARER TILL KLASSIFIKATIONEN

PREINVASIVA LESIONER

Förutom skivepiteldysplasi har även "atypisk adenomatös hyperplasi" tagits upp som en preinvasiv lesion i den nya klassifikationen. Sambandet mellan "atypisk adenomatös hyperplasi" och adenocarcinom får dock fortfarande anses vara oklart.

SKIVEPITELCANCER

Oftast centralt växande. Man skall kunna påvisa keratinisering och/eller intercellulärbryggor (spinocellulär differentiering) vilket är lätt i högt differentierade tumörer men svårare i lågt differentierade tumörer. De senare liknar ofta till stora delar en storcellig cancer med endast små områden med keratinisering eller spinocellulär differentiering. I praktiken klassificerar man således efter den högst differentierade delen av tumören. Vanligaste morfologiska varianten är sannolikt klarcellig. En småcellig variant uppbyggs av celler med sparsam cytoplasma och uppvisar även "nuclear molding". Kombinationen skivepitelcancer- småcellig cancer bör alltid övervägas. De som visar sarkomatöst växtsätt är i den nya klassifikationen överförda till gruppen 1.3.6 (Cancer med pleomorfa, sarkomatoida eller sarkomatösa element). I bronkoskopiska biopsier och cytologi behöver man endast ta ställning om det är en "**småcellig**" eller "**icke småcellig**" cancer. *Immunohistokemiskt* är all skivepitelcancer positiv för CK5 och CK6 medan TTF-1 alltid är negativ. Skivepitelcancer i lunga och bronker kan därmed sägas ha en "icke lungspecifik immunofenotyp" (CK5+/TTF-1-).

SMÅCELLIG CANCER

Består av små (dubbelt lymfocyt) eller medelstora celler som växer diffust, i kolvar, trabekler eller rosetter, de senare kan vara svåra att skilja från körtelrör. Cellkärnorna ligger ofta tätt packade och uppvisar s.k. "nuclear molding". De är rundade eller ovala med tät kromatintekning och oftast obetydlig nukleol. Den klassiska "oat cell" typen anses till stor del vara en artefakt som hänförs till dåligt fixerat obduktionsmaterial respektive biopsier med krossartefakter och cytologiska preparat med degenererade celler. Med bättre fixering framträder nukleolerna tydligare. I den nya klassifikationen finns endast **småcellig cancer** med varianten **kombinerad typ (småcellig kombinerad med adeno eller skivepiteldifferentiering)**. Kombinerade tumörer anges vara ovanliga men skiljer sig inte prognostiskt från vanlig SCC. En småcellig komponent, även om det samtidigt finns annan differentiering, skall således rapporteras då det är såväl prognos som behandlingsbestämmande. Efter behandling ändras histologin i 13-45 % till "icke småcellig typ". *Immunohistokemiskt* finner man oftast enbart lågmolekylära cytokeratiner såsom 8, 18 och 19. Merparten är positiva för TTF-1. Chromogranin, synaptofysin och NSE, som är neuroendokrina markörer, är positiva i ca 20 %. CEA och EMA kan vara negativa el positiva.

ADENOCARCINOM

I den nya WHO-klassifikationen har man behållit alla tidigare undergrupper, men även infört begreppet 'adenocarcinom av blandad typ'. Eftersom man ofta hittar mer än ett växtsätt i adenocarcinom är detta numera den vanligaste typen. Undergruppering och malignitetsgradering av adenocarcinom på bronkoskopiska biopsier (eller cytologi) är svårt och bör undvikas.

Merparten är perifert belägna, ofta med en typisk pleuraindragning, d.v.s. tumören ser ut att vara navlad p.g.a. att pleura dras ner i själva tumören. Ibland uttalad tillblandning av kolpigment. Detta har tidigare uppfattas som central ärrbildning och har gett upphov till konceptet om s.k. "ärrcancer". Det finns dock överväldigande bevis för att ärrbildningen är en följd av tumörens växtsätt och inte tvärt om. Man bör dock lägga märke till att patienter med fibroserande alveolit och lungfibros av annan anledning har en förhöjd risk för lungcancer (äkta ärrcancer), vilken kan vara av alla histologiska typer men ofta är adenocarcinom.

Bronkioloalveolär cancer växer i befintliga alveolarsepta utan signifikant stromareaktion. Två typer finns beskrivna. För att möjliggöra avgränsning gentemot andra typer av adenocarcinom skall termen reserveras för de fall där hela tumören visar ett bronkioloalveolärt växtmönster och i den nya WHO klassifikationen definierar man bronkioloalveolär cancer som icke invasiv. Om tumören invaderar stroma, kärl eller pleura klassificeras den som adenocarcinom, blandad typ med övervägande bronkioloalveolärt växtsätt. Ovanliga typer av primära pulmonella adenocarcinom som tillkommit i den nya klassifikationen, är bl. a. signetringscancer och mucinöst cystadenocarcinom.

Immunohistokemiskt finner man lågmolekylära cytokeratiner såsom CK7, 18 och 19 medan CK5 alltid är negativ. Även EMA är vanligen positiv. Mer än 95 % av adenocarcinom i lunga är positiva för CEA och B72.3 vilket även är viktigt för differential diagnostiken gentemot mesoteliom. Närmare 100 % är positiva för TTF-1, detta i motsats till adenocarcinom från andra lokaler samt mesoteliom.

ADENOSQUAMÖS CANCER

Diagnosen skall reserveras för de relativt få tumörer som uppvisar två huvudsakliga (vanligen högt differentierade) komponenter. De är ofta perifert belägna och makroskopiskt och kliniskt mest lika adenocarcinom.

STORCELLIG CANCER

Storcellig cancer är en "icke småcellig cancer" som inte visar differentiering gentemot skivepitelcancer eller adenocarcinom och är således en uteslutningsdiagnos. I den nya klassifikationen finns flera nya undergrupperna, bl.a. storcellig neuroendokrin cancer. Subtypen klarcellig cancer uppbyggs av stora celler med relativt begränsad kärnatypi och ljus cytoplasma innehållande glykogen. Metastas från njurcancer måste alltid övervägas. Diagnosen kan vara svår på bronkbiopsier. I stället kan man då använda beteckningen "icke småcellig cancer". *Immunohistokemiskt* cytokeratinfenotyp som är i stort som för adenocarcinom, d.v.s. CK7, 18 och 19 positiva medan CK5 alltid är negativ. Många är också positiva för vimentin, CEA och EMA. Omkring hälften är positiva för TTF-1. Storcellig cancer och adenocarcinom har således delvis gemensam immunofenotyp, vilket tidigare även påvisats med elektronmikroskopi. De fall av storcellig cancer som är TTF-1 negativa kan således fortfarande vara svåra att skilja från metastaserande njurcancer.

CARCINOID

Neuroendokrina tumörer i bronkerna är morfologiskt, immunohistokemiskt och ultrastrukturellt lika motsvarande tumörer på andra lokaler. **Storcellig neuroendokrin cancer**, som har en prognos motsvarande småcellig cancer klassas numera med de storcelliga

tumörerna och i den nya klassifikationen finns endast **typisk carcinoid** och **atypisk carcinoid**. Den senare skiljer sig från typisk carcinoid genom mer uttalad kärnpoly morfism, tätare kromatintekning, tydliga nukleoler samt nekroser. Viktigaste kriteriet är mitoser, där **atypisk carcinoid** har $> 2 < 10/10$ HPF. Tio eller fler mitoser indikerar vanligen **storcellig neuroendokrin cancer**, vilken har samma prognos som, och i 1999 års WHO klassifikationen också klassificeras som, **storcellig cancer**. Neuroendokrin differentiering kan dessutom påvisas i 10-20 % av all icke småcellig cancer.

CANCER MED PLEOMORFA, SARKOMATOIDA ELLER SARKOMATÖSA ELEMENT

I 1999 års WHO klassifikation utgörs denna gruppen av pleomorf cancer, spolcellig cancer (tidigare sarkomatöst växande skivepitelcancer), jättecellscancer (tidigare en subgrupp av storcellig cancer), carcinosarkom och pulmonellt blastom. Pleomorf cancer definieras som skivepitelcancer, adenocarcinom eller storcellig cancer kombinerad med spolcellig cancer eller jättecellscancer eller en cancer med enbart spolceller och jätteceller. Sarkomatöst växande (spolcellig) cancer har vanligen en epitelial fenotyp (cytokeratin +) även i sarkomatoida områden. Jättecellscancer växer med stora flerkärniga tumörjätteceller. Carcinosarkom har liknande utseende som på andra lokaler och växer med två distinkta komponenter, en med epiteliala celler (vanligen skivepitelcancer) och den andra med primitiva spolceller som är cytokeratinnegativa, men positiva med vimentin och ibland också med andra mesenkymala markörer såsom desmin. Ibland finns heterologa komponenter (vanligen kondrosarkom eller osteosarkom). Pulmonellt blastom, slutligen, anses nu vara en äkta blandtumör med en primitiv mesenkymal komponent och en epitelial komponent som liknar adenocarcinoma av endometrioid typ med tubulära eller kribriforma formationer med omoget cylinderepitel. Prognosen för alla dessa typer är ungefär liknande, och ungefär som för andra typer av lungcancer.

PRIMÄR-SEKUNDÄR LUNGCANCER, VAD KAN PATOLOGEN TILLFÖRA?

Tumörer som ofta metastaserar till lungorna är malignt melanom, vissa sarkom, njurcancer, testis cancer, choriocarcinom, bröstcancer, prostatacancer och thyreoideacancer. Olika typer av metastasmönster kan förekomma, såsom multipla noduli, lymfangitiskt, endobronkiellt, emboliskt, solitärt och pleuralt. Multipla noduli uppträder oftast i underloberna och är vanligast vid malignt melanom och njurcancer. Lymfangitisk spridning är vanlig, vanligen från adenocarcinom i bröst, gastrointestinalt, pancreas eller lunga. Uteslutande endobronkiella metastaser är ovanligt men förekommer vid head and neck cancer, bröstcancer, coloncancer och njurcancer. En del tumörer, såsom bröst, ventrikel, njur, och coloncancer har ofta distinkta växtmönster. Dock finns primär lungcancer som kan imitera växtsättet hos flera av dessa tumörer. *I många fall kan immunohistokemiska färgningar hjälpa till, såsom vid metastas av melanom (S-100, HMB-45, Melan-A), bröstcancer (östrogon och progesteronreceptorer) och olika sarkom. Grundläggande för att skilja primär-metastatisk cancer är cytokeratinmönster, CK7+/CK20-/CK5- vanligt vid lungcancer. TTF-1 (se ovan) har totalt cirka 70 % sensitivitet, men hela 100 % specificitet för lungcancer. Elektronmikroskopi har endast undantagsvis en plats i differentialdiagnostiken.*

VI

Snomed-koderna är ofullständiga för lungcancer, koder finns för huvudgrupperna skivepitelcancer, adenocarcinom, storcellig cancer, småcellig cancer och carcinoid. Cancer-

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi

registret har dock endast koder för skivepitelcancer, adenocarcinom, odifferentierad cancer och sedan 1986 även småcellig cancer (helt genomförd omkring 1990).

Sammanställd av Leif Johansson