

# Malobuněčný karcinom plic – nové poznatky o biologii nádoru

Klára Pavlíčková<sup>1</sup>, Radoslav Matěj<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>2</sup>Ústav patologie 3. LF UK, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>3</sup>Ústav patologie 1. LF UK, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

## SOUHRN

Malobuněčný karcinom plic (SCLC) je neuroendokrinní tumor vysokého stupně malignity, představující přibližně 15 % všech plicních karcinomů. Léčba tohoto nádoru zůstává desetiletí stejná, karcinom pravidelně časně relabuje, rychle generalizuje a prognóza pacientů je velmi špatná. Následující sdělení stručně shrnuje histologickou a cytologickou charakteristiku tumoru, jeho nejčastější genetické změny a představuje nové dělení nádoru do skupin dle exprese transkripčních faktorů ASCL1 (SCLC-A), NEUROD1 (SCLC-D), POU2F3 (SCLC-P) a YAP1 (SCLC-Y). Jednotlivé podskupiny malobuněčného karcinomu reprezentují současně odlišné mechanismy tumorigeneze a nastiňují nové možnosti léčby malobuněčného karcinomu plic.

**Klíčová slova:** malobuněčný karcinom plic – ASCL1 – NEUROD1 – POU2F3 – YAP1

## Small cell lung cancer – news in the tumour's biology

### SUMMARY

Small cell lung carcinoma (SCLC) is a high grade neuroendocrine tumour accounting for approximately 15 % of lung cancers. It is characterised by early relapse and low survival rate. The treatment has remained unchanged for decades. Histological and cytological characteristics are summarised in brief, along with genetic alterations of the tumour. A new molecular subtype classification is presented according to the expression of transcriptional factors ASCL1 (SCLC-A), NEUROD1 (SCLC-D), POU2F3 (SCLC-P) and YAP1 (SCLC-Y). These subtypes represent different ways of tumorigenesis, and the distinct genomic alterations may offer new therapeutic strategies.

**Keywords:** small cell lung carcinoma – ASCL1 – NEUROD1 – POU2F3 – YAP1

*Cesk Patol 2023; 59(1): 18–22*

Malobuněčný plicní karcinom (1) je vysoce agresivní nádor se schopností rychlého růstu a časného metastazování (2). Jedná se o nádor asociovaný s kouřením – většina pacientů je současnými nebo bývalými kuřáky (3). V České republice představuje 14,8 % ze všech plicních karcinomů (4), celosvětově je zodpovědný za 250 000 úmrtí ročně. Pětileté přežití pacientů s diagnózou malobuněčného plicního karcinomu zůstává dlouhodobě nízké, pohybuje se přibližně okolo 7 % (5). Pro úplnost je třeba doplnit, že malobuněčné karcinomy vznikají vzácně také v jiných orgánech (6).

### Morfologická diagnostika

Malobuněčný plicní karcinom je nejčastěji diagnostikován z endobronchiální biopsie. Nádor v těchto odběrech pravidelně vykazuje výrazné odběrové artefakty, často až rozhrmoždění v chromatinový prach. Jako Azzopardiho fenomén je označovaná inkrustace bazofilní DNA okolo cév. Velikost nádorových buněk nepřesahuje velikost tří klidových lymfocytů. Nádorové buňky v biopsii postrádají uspořádání; trabekulární formace či tvorba rozet může být zastížená v resekováném tumoru. Typický je úzký lem cytoplazmy, mezibuněčné hranice jsou ne-

zřetelné. Chromatin nádorových buněk je jemně granulární, vzhledu pepře a soli, jádérka nejsou patrná (Obr. 1). Pro diagnózu je nezbytná vysoká mitotická aktivita a přítomnost nekróz. Imunohistochemické vyšetření není podmínkou, prováděné je ale velmi často. Nádorové buňky jsou většinou pozitivní v imunohistochemickém průkazu CD56 (nejvíc senzitivním, ale také nejméně specifickým markeru, Obr. 2), méně často synaptofyzinu, chromograninu A a neuron-specifické enoláze. Vyšší senzitivitu a specifitu v průkazu neuroendokrinní diferenciace by měl mít jaderný marker INSM1 (insulinoma associated protein 1). Typická je tečkovitá cytoplazmatická pozitivita cytokeratinu (nejlépe klonu AE1/AE3, CAM5.2) (Obr. 3). Proliferační aktivita stanovená imunohistochemickým průkazem Ki-67 by měla být vyšší než 65 %, pravidelně přesahuje 80 % (Obr. 4). TTF-1 je pozitivní ve více než 90 % malobuněčných karcinomů plic, což ale nedokládá jejich primární plicní původ. P16 je pozitivní v naprosté většině malobuněčných karcinomů. Současná pozitivita p16, TTF-1 a CD56 byla recentně popsána jako velmi senzitivní sestava v diagnostice SCLC (7). Důležité je si připomenout, že 5-10 % malobuněčných karcinomů je negativních v imunohistochemickém průkazu neuroendokrinních markerů – v tomto případě je ale nezbytné vyloučit jiný nádor, zejména pak malobuněčnou variantu dlaždicobuněčného karcinomu, lymfom, nádor z malých tmavých buněk, SMARCA4 – deficientní nediferencovaný tumor či nádory metastatické (melanom) (2).

Každé pracoviště si pro diagnostiku malobuněčného karcinomu stanoví vlastní postupy a důvěryhodný panel protilátek. Na našem pracovišti užíváme v imunohistochemickém vyšetře-

### ✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Klára Pavlíčková

Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN

Vídeňská 800, Praha 4, 140 00

klara.pavlickova@ftn.cz

tel.: 00420261083742