Nová WHO klasifikace nádorů plic

Miloš Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň

Autor v přehledném článku uvádí podrobné informace o nové klasifikaci nádorů plic, vydané Světovou zdravotnickou organizací. V porovnání s předchozí klasifikací z roku 2004 došlo k řadě změn, které jsou podrobně rozvedeny, mimo jiné dochází k integraci molekulárně genetických vyšetření s vyšetřeními morfologickými s ohledem na zpřesnění diagnostiky při indikacích molekulárně cílené léčby. V nové klasifikaci se uvádějí i terminologické změny a aktuální kritéria pro morfologická hodnocení nálezů malých biopsií a cytologií a v resekovaných vzorcích nádorů. Nově jsou zde definována i diagnostická kritéria pro adenokarcinomy in situ a minimálně invazivní adenokarcinomy plic.

Klíčová slova: morfologie plicních nádorů, WHO klasifikace, molekulárně-genetická vyšetření, diagnostická terminologie nádorů plic, plicní biopsie.

New WHO classification of lung tumours

The review article presents detailed information on the new classification of lung tumours issued by the World Health Organization. In comparison with the previous 2004 classification, there have been numerous changes that are dealt with in detail and that include, among other things, integration of molecular genetic testing and morphological examination with respect to a more precise diagnosis when molecular targeted therapy is indicated. The new classification also includes terminology changes as well as the current criteria for morphological evaluation of findings of small biopsy and cytology and in resected tumour samples. Also, the diagnostic criteria for adenocarcinoma in situ and minimally invasive lung adenocarcinoma have been newly defined.

Key words: morphology of lung tumours, WHO classification, molecular genetic testing, diagnostic terminology of lung tumours, lung biopsy.

V roce 2015 vešla v platnost nová WHO klasifikace plicních nádorů. Tato klasifikace je zatím poslední v řadě WHO dříve vydaných klasifikací, nejprve plicních nádorů (1967 a 1981), nádorů plic a pleury (1999) a posléze nádorů plic, pleury, thymu a srdce v roce 2004. Jde o klasifikaci připravenou komisí patologů, která je reakcí na nové požadavky kliniků využívajících morfologické a genetické prediktivní faktory pro volbu zejména systémové terapie u nemocných s nádorovými onemocněními zejména plic. Z důvodů přehlednosti rozdílů uvádíme v tabulkách předchozí klasifikaci z roku 2004, klasifikaci současnou, a také nově zařazené změny terminologie a kritérií klasifikací malých biopsií a cytologií, s terminologií resekátů pro adenokarcinomy, skvamocelulární

látní karcinomy a nemalobuněčné karcinomy nespecifikovaného typu a posléze i změny diagnostické terminologie u malých biopsií a cytologií v porovnání s resekáty pro malobuněčné karcinomy plic, velkobuněčné neuroendokrinní karcinomy, adenoskvamózní a sarkomatoidní karcinomy.

Změny ve WHO klasifikaci

- Využití imunohistochemie napříč klasifikací nádorů včetně resekovaných nádorů
- Důraz na genetická vyšetření, zvláště pak integrace molekulárních testů za účelem využití pro personalizovanou léčbu nemocných s pokročilými nádory
- Nová klasifikace malých biopsií a cytologie, jak byla navržena 2011/ASLC/ATS/WEA kla-

sifikací s rozdílným přístupem ke klasifikaci resekovaných karcinomů

- Zcela odlišný přístup k plicním adenokarcinomům, jak navrhla 2011/ASLC/ATS/ERS klasifikace
- Restrikce diagnózy velkobuněčného karcinomu pouze na resekované nádory, které nemají jasnou morfologickou nebo imunohistochemickou diferenciaci a reklasifikaci zbývajících dřívějších podtypů velkobuněčného karcinomu do různých kategorií
- Reklasifikace skvamocelulárních karcinomů na keratinizující, nekeratinizující a basaloidní podtypy, kdy u nekeratinizujících nádorů je nezbytný imunohistochemický průkaz skvamózní diferenciace

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc., pesek@fnplzen.cz

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň, dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(1): 20–24

Článek přijat redakcí: 11. 12. 2015

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2016

2004 – WHO histologická klasifikace nádorů plic			
Maligní epitheliální tumory		Mezenchymální tumory	
Skvamocelulární karcinom	8070/3	■ Epitheloidní hemangioendoteliom	9133/1
■ Papilární	8052/3	■ Angiosarkom	9120/3
■ Světlobuněčný	8084/3	■ Pleuropulmonární blastom	8973/3
■ Malobuněčný	8073/3	■ Chondrom	9220/0
■ Basaloidní	8083/3	■ Kongenitální peribronchiální myofibroblastický tumor	8827/1
Malobuněčný karcinom	8041/3	■ Difuzní plicní lymfangiomatóza	
■ Kombinovaný malobuněčný karcinom	8045/3	■ Zánětlivý myofibroblastický tumor	8825/1
Adenokarcinom	8140/3	■ Lymfangioleiomyomatóza	9174/1
■ Adenokarcinom, smíšený podtyp	8255/3	■ Synoviální sarkom	9040/3
■ Acinární adenokarcinom	8550/3	■ Monofazický	9041/3
■ Papilární adenokarcinom	8260/3	■ Bifazický	9043/3
■ Bronchioloalveolární karcinom	8250/3	■ Plicní arteriální sarkom	8800/3
■ Nemucinózní	8252/3	■ Plicní venózní sarkom	8800/3
■ Mucinózní	8253/3		
■ Smíšený nemucinózní a mucinózní, neurčený	8254/3	Benigní epitheliální tumory	
■ Solidní adenokarcinom s produkcí hlenu	8230/3	Papilomy	
■ Fetální adenokarcinom	8333/3	■ Skvamocelulární papilom	8052/0
■ Mucinózní („koloidní“) karcinom	8480/3	■ Exofytický	8052/0
■ Mucinózní cystadenokarcinom	8470/3	■ Invertovaný	8053/0
■ Adenokarcinom z buněk pečetního prstenu	8490/3	■ Glandulární papilom	8260/0
■ Světlobuněčný adenokarcinom	8310/3	■ Smíšený skvamocelulární a žláznový papilom	8560/0
Velkobuněčný karcinom	8012/3	Adenomy	
■ Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3	■ Alveolární adenom	8251/0
■ Kombinovaný velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3	■ Papilární adenom	8260/0
■ Basaloidní karcinom	8123/3	■ Adenomy typu slinných žláz	
■ Lymfoepiteliomu podobný karcinom	8082/3	■ Adenom hlenové žlázy	8140/0
■ Světlobuněčný karcinom	8310/3	■ Pleomorfní adenom	8940/0
■ Velkobuněčný karcinom s rabdoidním fenotypem	8014/3	■ Ostatní	
Adenoskvamózní karcinom	8560/3	■ Mucinózní cystadenom	8470/0
■ Sarkomatoidní karcinom	8033/3	Lymfoproliferativní nádory	
■ Pleomorfní karcinom	8022/3	■ Lymfom marginální zóny B typu MALT	9699/3
■ Vřetenobuněčný karcinom	8032/3	■ Difuzní velkobuněčný B-lymfom	9680/3
■ Obrovskobuněčný karcinom	8031/3	■ Lymfomatoidní granulomatóza	9766/1
■ Karcinosarkom	8980/3	■ Histiocytóza z Langerhansových buněk	9751/1
■ Plicní blastom	8972/3	Smíšené nádory	
Karcinoidní nádory	8240/3	■ Harmatom	
■ Typický karcinoid	8240/3	■ Sklerozující hemangiom	8832/0
■ Atypický karcinoid	8249/3	■ Světlobuněčný tumor	8005/0
Tumory slinných žláz		■ Tumory ze zárodečných buněk	
■ Mukoepidermoidní karcinom	8430/3	■ Teratom, zralý	9080/0
■ Adenoidně cystický karcinom	8200/3	■ Nezralý	9080/3
■ Epitheliálně-myoepitheliální karcinom	8562/3	■ Jiné nádory ze zárodečných buněk	
Preinvazivní léze		■ Intrapulmonární thymom	8580/1
■ Skvamózní karcinom in situ	8070/2	■ Melanom	8720/3
■ Atypická adenomatoidní hyperplazie		Metastatické nádory	
■ Difuzní idiopatická plicní hyperplazie neuroendokrinních buněk			

1) Morfologický kód dle Mezinárodní klasifikace onkologických onemocnění (ICD-O) (6) a systematizovaná lékařská nomenklatura (<http://snomed.org>).

Chování nádoru je kódováno /0 pro benigní nádory, /3 pro maligní nádory a /1 při hraničním nebo nejistém chování

- Neuroendokrinní nádory jsou nově zařazeny do jedné kategorie
- Nově se přidává NUT (nukleární protein testis) karcinomu do kategorie jiných a neklasifikovaných nádorů
- Změna názvu sklerozující hemangiom na sklerozující pneumocytom a přesun tohoto nádoru do kategorie adenomů
- Změna názvu hamartomu na plicní hamartom
- Vytvoření skupiny PEComatózních nádorů, které zahrnují:
 - Lymfangioleiomyomatózní (LAM)
 - PECom, benigní (s variantou světlobuněčného nádoru) a

- PECom maligní
- Zavedení jednotky plicní myxoidní sarkom s EWSR1-CREB 1 translokací
- Předání jednotek myoepiteliomu a myoepitheliální karcinomy, které vykazují translokace genu EWSR1
- Potvrzení využitelnosti WWTR1-CAMTA1 fúzí v diagnostice epitheloidních hemangioendoteliomů
- Přidání Erdheim-Chesterovy nemoci k lymfoproliferativním nádorům
- Přidání nové skupiny nádorů ektopického původu za účelem zařazení nádorů zárodečné tkáně, intrapulmonálních thymomů, melanomu a meningeomu

Adenokarcinom In Situ^a

Diagnostická kritéria

- Malý nádor ≤ 3 cm
- Solitární adenokarcinom
- Čistě lepidický růst
- Bez stromální, vaskulární nebo pleurální invaze
- Bez přítomnosti invazivního adenokarcinomu (jako je acinární, papilární, mikropapilární, solidní, koloidní, enterický, fetální nebo invazivní mucinózní adenokarcinom)
- Bez šíření vzdušnými prostory
- Buněčný typ většinou nemucinózní (typ II pneumocyty nebo Clarovy buňky), vzác-

2015 – WHO klasifikace nádorů plic			
Histologické typy a podtypy	ICD-O CODE	Histologické typy a podtypy	ICD-O CODE
Epiteliální tumory			
Adenokarcinom			
■ Lepidický adenokarcinom ^a	8140/3	■ Epiteliálně-myoepiteliální karcinom	8562/3
■ Acinární adenokarcinom	8250/3 ^d	■ Pleomorfní adenom	8940/0
■ Papilární adenokarcinom	8551/3 ^d	■ Papilomy	
■ Mikropapilární adenokarcinom ^e	8260/3	■ Skvamocelulární papilom	8052/0
■ Solidní adenokarcinom	8265/3	• Exofytický	8052/0
■ Invazivní mucinózní adenokarcinom ^e	8230/3	• Invertový	8053/0
■ Smíšený invazivní mucinózní a nemucinózní adenokarcinom	8253/3 ^d	■ Glandulární papilom	8260/0
■ Koloidní adenokarcinom	8254/3 ^d	■ Smíšený skvamózní a glandulární papilom	8560/0
■ Fetální adenokarcinom	8480/3	■ Adenomy	
■ Enterický adenokarcinom ^e	8333/3	■ Sklerozující pneumocytom ^e	8832/0
■ Minimálně invazivní adenokarcinom ^e	8144/3	■ Alveolární adenom	8251/0
■ Nemucinózní	8256/3 ^d	■ Papilární adenom	8260/0
■ Mucinózní	8257/3 ^d	■ Mucinózní cystadenom	8470/0
■ Preinvazivní léze		■ Adenom z hlenových žláz	8480/0
■ Atypická adenomatózní hyperplazie	8250/0 ^d		
■ Adenokarcinom in situ ^e		Mezenchymální tumory	
• Nemucinózní	8250/2 ^d	■ Plicní hamartom	8992/0 ^d
• Mucinózní	8253/2 ^d	■ Chondrom	9220/0
■ Skvamocelulární karcinom	8070/3	■ PEComatózní tumory ^e	
■ Rohovějící skvamocelulární karcinom ^e	8071/3	■ Lymfangioleiomyomatóza	9174/1
■ Nerohovějící skvamocelulární karcinom ^e	8072/3	■ PEComatózní, benigní ^e	8714/0
■ Bazaloidní skvamocelulární karcinom ^e	8083/3	• Světlobuněčný tumor	8005/0
■ Preinvazivní léze	8070/2	■ PEComatózní, maligní ^e	8714/3
■ Skvamocelulární karcinom in situ		■ Kongenitální peribronchiální myofibroblastický tumor	8827/1
		■ Difuzní plicní lymfangiomatóza	
		■ Zánětlivý myofibroblastický tumor	8825/1
		■ Epiteloidní hemangioendotheliom	9133/3
		■ Pleuropulmonární blastom	8973/3
		■ Synoviální sarkom	9040/3
		■ Intimální sarkom plicní arterie	9137/3
		■ Plicní myxoidní sarkom s EWSR1-CREB1 translokací ^e	8842/3 ^d
		■ Myoepiteliální nádory ^e	
		■ Myoepiteliom	8982/0
		■ Myoepiteliální karcinom	8982/3
Neuroendokrinní tumory		Lymfohistiocytární nádory	
■ Malobuněčný karcinom	8041/3	■ Extranodální lymfomy marginální zóny lymfatické tkáně spojené se sliznicí (MALT LYMPHOMA)	9699/3
■ Kombinovaný malobuněčný karcinom	8045/3	■ Difuzní velkobuněčný lymfom	9680/3
■ Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3	■ Lymfomatoidní granulomatóza	9766/1
■ Kombinovaný velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3	■ Intravaskulární velkobuněčný B-lymfom ^e	9712/3
■ Karcinoidy		■ Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk	9751/1
■ Typický karcinoid	8240/3	■ Erdheim-Chesterova nemoc	9750/1
■ Atypický karcinoid	8249/3		
■ Preinvazivní léze		Nádory ektopického původu	
■ Difuzní idiopatická plicní neuroendokrinní hyperplazie buněk	8040/0 ^d	■ Zárodečné tumory	
■ Velkobuněčný karcinom	8012/3	■ Teratom, zralý	9080/0
■ Adenoskvamózní karcinom	8560/3	■ Teratom, nezralý	9080/1
■ Sarkomatoidní karcinomy		■ Intrapulmonární thymom	8580/3
■ Pleomorfní karcinom	8022/3	■ Melanom	8270/3
■ Vřetenobuněčný karcinom	8032/3	■ Meningeom, NOS	9530/0
■ Obrovskobuněčný karcinom	8031/3		
■ Karcinosarkom	8980/	Metastatické nádory	
■ Plicní blastom	8972/3		
■ Jiné a neklasifikované karcinomy			
■ Lymfoepiteliální-podobný karcinom	8082/3		
■ NUT karcinom ^e	8023/3 ^d		
■ Tumory typu slinných žláz			
■ Mukoepidermoidní karcinom	8430/3		
■ Adenoidní cystický karcinom	8200/3		

^a – Morfologické kódy jsou podle klasifikace ICDO (2). Chování nádoru je kódováno /0 pro benigní nádory, /1 pro nespecifikované, hraniční nebo nejisté chování, /2 pro karcinomy in situ a pro stupeň III intraepiteliální neoplazie a /3 pro maligní nádory

^b – Klasifikace je modifikována z předchozí WHO klasifikace (3), přičemž bereme v úvahu změny v našem chápání těchto lézí

^c – Tato tabulka je přeložena z 2015 WHO Klasifikace podle Traviše a spolupracovníků (1)

^d – Tyto nové kódy byly schváleny Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (WHO komise pro ICDO)

^e – Nové termíny změněné nebo nově přidáné od roku 2004 WHO klasifikace (3)

LCNEC – velkobuněčný neuroendokrinní karcinom

WHO – Světová zdravotnická organizace

ICDO – Mezinárodní klasifikace nemocí v onkologii

ně může být mucinózní (vysoké sloupovité buňky s bazálními jádry a abundantním cytoplazmatickým mucinem, někdy podobné buňkám pohárkovým)

- Jaderné atypie nepřítomné nebo nenápadné

■ **Rozšíření sept se sklerózou i s/elasticitou je častá, zvláště u nemucinózních adenokarcinomů in situ**

^a Modifikováno podle článků Traviše a spol.

Minimálně invazivní adenokarcinom^a

Diagnostická kritéria

- Malý nádor ≤ 3 cm
- Solitární adenokarcinom
- Převážně lepidický růst

Terminologie a kritéria pro adenokarcinom, skvamocelulární karcinom a NSCC NOS v malých biopsiích a cytologii ve srovnání s názvy ve vzorcích z resekátů		
Nová malá biopsie/ cytologie terminologie	Morfologie/Barvení	2015 WHO klasifikace ve vzorcích resekátů
Adenokarcinom (popiší identifikovatelné přítomné struktury)	Morfologicky vzorky adenokarcinomu jasně přítomny	Adenokarcinom predominantní vzorek: lepidický, acinární, papilární, solidní a mikropapilární
Adenokarcinom s lepidickým růstem (pokud je čistý, přidat poznámku: invazivní komponentu nelze vyloučit)		Minimálně invazivní adenokarcinom, adenokarcinom in situ, nebo invazivní adenokarcinom s lepidickou složkou
Invazivní mucinózní adenokarcinom (při popisu přítomných vzorků použijte termín: mucinózní adenokarcinom lepidického typu)		Invazivní mucinózní adenokarcinom
Adenokarcinom s koloidními rysy		Koloidní adenokarcinom
Adenokarcinom s fetálními rysy		Fetální adenokarcinom
Adenokarcinom s enterickými rysy ^b		Enterický adenokarcinom
NSCLC, převážně adenokarcinom ^c	Morfologicky vzorky adenokarcinomu nejsou přítomny, ale jsou doloženy speciálními barveními (např. TTF-1 pozitivní)	Skvamocelulární karcinom
Skvamocelulární karcinom	Morfologicky skvamózní buňky jasně přítomny	Skvamocelulární karcinom
NSCLC, převážně skvamocelulární karcinom ^c	Morfologicky skvamózní buňky nepřítomny, ale prokázány imunohistochemicky (např. p40-pozitivní)	Skvamocelulární karcinom (nerohovějící typ může být komponentou nádoru)
NSCC NOS ^d	Není jasný adenokarcinom, skvamózní nebo neuroendokrinní morfologie nebo speciální barvení	Velkobuněčný karcinom

^a – Modifikováno podle článků Travis a spol.

^b – Metastázy kolorektálního karcinomu musí být spolehlivě vyloučeny při správném imunohistochemickém vyšetření a klinickém zhodnocení.

^c – Tyto kategorie nekorespondují vždycky se solidním adenokarcinomem nebo nerohovějícím skvamózním karcinomem. Špatně diferencované složky v adenokarcinomu nebo ve skvamózním karcinomu mohou být nalezeny.

^d – NSCC NOS příměs nemusí být pouze u velkobuněčných karcinomů, ale také jsou hodnoceny solidní, špatně diferencované složky adenokarcinomů, nebo skvamozních karcinomů, ale neexprimují imunohistochemické známky přítomnosti mucinu.

NSCC – nemalobuněčný karcinom; NOS – blíže nespecifikovaný; TTF – transkripční faktor thyreoidey; WHO – Světová zdravotnická organizace

Diagnostická terminologie pro malé biopsie/cytologie ve srovnání s termíny WHO 2015 v resekovaných vzorcích s malobuněčným karcinomem, LCNEC, adenoskvamózním karcinomem a sarkomatoidním karcinomem^a

Malá biopsie/cytologie, terminologie/kritéria	2015 WHO klasifikace v resekcích
NSCC s NE morfologií a pozitivními NE markery, možný LCNEC	LCNEC
NSCC s NE morfologií	Velkobuněčný karcinom s NE morfologií (LCNEM)
V situaci, jsou-li negativní NE markery: Jde o NSCC kde LCNEC je suspektní, ale barvení neprokázalo NE diferenciace	
Morfologicky jsou přítomny vzorky skvamocelulárního karcinomu a adenokarcinomu: NSCC, NOS	Adenoskvamózní karcinom (pokud obě komponenty jsou ≥ 10%)
V případě, že jsou přítomny komponenty adenokarcinomu a skvamózního karcinomu, nález reprezentuje adenoskvamózní karcinom	
Morfologicky nejsou přítomny skvamocelulární nebo adenokarcinomové struktury, ale imunobarvení dokládá oddělené glandulární a adenokarcinomové komponenty: NSCC, NOS	Adenokarcinom, skvamocelulární karcinom, adenoskvamózní karcinom nebo velkobuněčný karcinom s nejasnými imunohistochemickými rysy
Specifikovat výsledky imunohistochemických barvení a interpretovat a komentovat, že reprezentují adenoskvamózní karcinom	
NSCC s vřetenitými buňkami a/nebo obrovskými buňkami karcinomu (zmínit, zda adenokarcinom nebo skvamózní karcinom jsou přítomny)	Pleomorfní, vřetenobuněčný, a/nebo obrovskobuněčný karcinom

^a – Modifikováno podle článků Travis a spol.

LCNEC – velkobuněčný neuroendokrinní karcinom; NOS – blíže nespecifikovaný; NSCC – nemalobuněčný karcinom; NE – neuroendokrinní; WHO – Světová zdravotnická organizace

- ≤ 0,5 cm invazivní komponenta v největším rozměru v kterémkoliv ložisku
- Měřená invazivní komponenta zahrnuje:
 - Každý histologický podtyp jiný než lepidického typu (jako acinární, papilární, mikropapilární, solidní, koloidní, fetální nebo invazivní mucinózní adenokarcinom)
 - Nádorové buňky infiltrující myofibroblastické stroma
- Diagnóza minimálně invazivního adenokarcinomu je vyloučena, jestliže nádor:
 - Invaduje do lymfatických cév, krevních cév, vzdušných prostorů nebo pleury,
 - Obsahuje nádorovou nekrózu,
 - Šíří se vzdušnými prostory
- Buněčný typ je převážně nemucinózní (pneumocyty typu II nebo Clarovy buňky), ale vzácně může být mucinózní (vysoké sloupovité buňky s bazálními jádry a abundantním cytoplazmatickým mucinem, někdy podobné buňkám pohárkovým)

^a Modifikováno podle článků Travis a spol.

Závěr

Nová WHO klasifikace plicních nádorů je dalším důležitým krokem pro precizaci morfologické diagnostiky, nově integruje k morfologickým vyšetřením i molekulárně genetická vyšetření. Očekávané zkvalitnění diagnostiky nepochybně přispěje k rozvoji personalizované terapie těchto závažných nádorových onemocnění. Aplikace tohoto systému bude nepochybně znamenat zvýšené nároky na laboratoře patologické anatomie, úzkou návaznost mezi vyšetřeními nádorové morfologie a genetiky, ale také na kvalitu provádění

biopsických vyšetření na straně kliniků. V případech získané rezistence nádorů léčených zejména molekulárně cílenou terapií budou zapotřebí rebiopsie

a opakovaná morfologická i genetická vyšetření. Patrně lze očekávat, v blízké budoucnosti i doplnění stávajících doporučení o vyšetření imunoscóre

nádorů a regionálních uzlin, a také pravděpodobně i vyšetřování expresí ligandů PD-1 a PDL-1 při zvažování indikací imuno-onkologické terapie.

LITERATURA

1. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thy-mus and Heart. Edited by Travis WD, Brambilla E, Müller-Her-melink HK and Harris CC. Lyon, France, 2003.
2. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thy-mus and Heart. Edited by Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG: Lyon, France, 2014.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pe-losi G, Powell ChA, Tsao MS and Wistuba I. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology* 2015, Vol. 10, Number 9, 1243–1260.
4. Practical considerations on diagnosis of non-small cell lung cancer from small samples. Making science personal. *Lilly Oncology* 2012, 80 pages.
5. Di Giorgio A, Mingazzini P, Sammartino P, Canavese A, Ar-none P, Scarpini M. Host defense and survival in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2038–45.
6. Ruffini E, Ascoli S, Filosso PL, Lyberis P, Bruna MC, Macri L, Da-niele L, Oliaro A. Clinical significance of tumor-infiltrating lym-phocytes in lung neoplasms. *Ann Thorac Surg.* 2009 Feb; 87(2): 365–371; discussion 371-2. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2008.10.067.
7. Al-Shibli K, Al-Saad S, Donnem T, Persson M, Bremnes RM, Busund LT. The prognostic value of intraepithelial and stro-mal innate immune system cells in non-small cell lung car-cinoma. *Histopathology.* 2009 Sep;55(3):301-12. doi: 10.1111/j. 1365-2559.2009.03379.x.
8. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, Heudes D, Wislez M, Poulot V, Rabbe N, Laurans L, Tartour E, de Chaisemartin L, Lebecque S, Fridman WH, Cadranet J. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20;26(27):4410-7. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0284.
9. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immu-ne contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 15;12(4):298-306. doi: 10.1038/nrc3245.
10. Thompson RH, Dong H, Kwon ED. Implications of B7-H1 ex-pression in clear cell carcinoma of the kidney for prognosticati-on and therapy. *Clin Cancer Res.* 2007 Jan 15;13(2 Pt 2):709s-715s.
11. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol.* 2006;90:297-339.
12. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Pro-gammed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Im-munity.* 2007 Jul;27(1):111-22. Epub 2007 Jul 12.
13. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, Higuchi T, Yagi H, Takakura K, Minato N, Hon-jo T, Fujii S. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Feb 27;104(9):3360-5. Epub 2007 Feb 21.