

Maja Jerše<sup>1</sup>

# Epidemiologija, etiologija, preinvazivne lezije in klasifikacija primarnih pljučnih malignomov

*Epidemiology, Aetiology, Preinvasive Lesions and Classification of Primary Pulmonary Tumours*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** pljuča, rak, kajenje, stadij, tarčna terapija

Pljučni rak je najpogostejši malignom in glavni vzrok smrti zaradi raka pri moških in ženskah. Glede na klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije pljučne karcinome morfološko razvrstimo v dve glavni skupini, v skupino drobnoceličnih in nedrobnoceličnih karcinomov, slednje pa nadalje v ploščatocelično, žlezno in velikocelično podskupino karcinomov. Drobnocelični karcinomi imajo svojstvene značilnosti s kratkim delitvenim časom, visokim ravnim potencialom, zgodnjim razvojem razširjenih metastaz in paraneoplastičnim sindromom. Čeprav kajenje ostaja glavni vzrok pljučnega karcinoma, se zvišuje incidenca žleznih karcinomov tudi pri nekadilcih, predvsem pri ženskah. Ugotovljeno je, da se tveganje za razvoj pljučnega karcinoma zmanjša po prekinitivi kajenja, najbolj upade tveganje pri drobnoceličnih in ploščatoceličnih karcinomi, najmanj pri velikoceličnih in žleznih karcinomi. Kljub velikemu napredku pri zdravljenju pljučnega raka ostaja petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom nizko, okoli 7–18 %. Popolna resekcija pljučnega raka je povezana z daljšim preživetjem, vendar je v času postavitve diagnoze le 25 % bolnikov primernih za kirurško zdravljenje. Natančna ocena stadija bolezni omogoči presojo glede bolnikove prognoze in načrtovanje nadaljnega zdravljenja. V zadnjih letih je prišlo do pomembnega preobrata in izboljšanja bolnikove prognoze z uvedbo uspešnih molekularno tarčnih oblik pri zdravljenju pljučnega raka.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** lung, cancer, smoking, staging, targeted-therapy

Lung cancer is the most common malignancy and the leading cause of cancer deaths in men and women. According to World Health Organization classification, lung carcinomas are morphologically classified into two main groups – small-cell and non-small-cell carcinomas, and the latter further into main subtypes – squamous cell carcinomas, adenocarcinomas and large cell carcinomas. Small-cell carcinomas have unique characteristics with a short doubling time, higher growth fractions, earlier development of widespread metastases and paraneoplastic syndrome. Although smoking remains the major cause of lung cancer, there is an increase in adenocarcinoma in never-smokers, especially women. It is recognized that risk of lung cancer declines after smoking cessation. The highest reduction is in small cell and squamous cell carcinomas, and the lowest reduction is seen in large cell cancer and adenocarcinomas. Despite the great progress made in the treatment of other cancers, the five-year survival of

---

<sup>1</sup> Asist. dr. Maja Jerše, dr. dent. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; maja.jerse@mf.uni-lj.si

patients with lung cancer has remained poor, ranging from 7–18%. Complete resection of lung cancer is associated with longer survival remission but only about 25% patients are candidates for surgical treatment at the time of diagnosis. Accurate staging of the disease provides estimation of patient's prognosis and treatment strategies. In recent years, the advent of successful molecular-targeted therapies for lung cancer have undergone a revolution in possible better prognosis for patients.

## EPIDEMIOLOGIJA, INCIDENCA PLJUČNEGA RAKA

Statistični podatki o incidenci raka z vseh kontinentov kažejo, da je pljučni karcinom v svetu še vedno najpogostejši karcinom in pri moških najpogostejši vzrok smrti. Vsako leto v svetu odkrijejo 1,2–1,4 milijona novih primerov, razmerje med obolelimi moškimi in ženskami je 2,7. Pljučni karcinom je pogostejši v razvitih deželah (22%) kot v nerazviti deželah (14,6%), incidenca pa je pomembno povezana s kadilskimi navadami (število kadilskih let in pokajenih cigaret) (1). Raziskave kažejo, da je v Evropi, Severni Ameriki in na Japonskem pri moških kar 87–91% pljučnih karcinomov povezanih s kajenjem, pri ženskah pa 57–86% (2, 3). V nekaterih državah (Severna Amerika, ponekod v zahodni Evropi in pri nas) pa je v zadnjih letih zvišana incidenca prostatičnega karcinoma izpodrinila pljučni karcinom po pogostosti na drugo mesto.

Pljučni rak predstavlja 17,2% vseh neoplazem pri moških in 7,4% pri ženskah (2, 4). Pri moških je incidenca pljučnega raka največja v vzhodni Evropi, Severni Ameriki, pri ženskah pa v severozahodni Evropi in Severni Ameriki (2, 3).

Glede umrljivosti je pljučni karcinom še vedno na prvem mestu med malignomi: zaradi pljučnega karcinoma umre kar 25,7% moških in 12,1% žensk (kar pri ženskah predstavlja 3. mesto po umrljivosti med malignomi). Zaradi agresivnosti pljučnega raka je petletno preživetje pri moških le 15% in pri ženskah 18% (5, 6).

Pretežni del pljučnih malignomov predstavljajo karcinomi (kar 99%), od tega je okoli 80% nedrobnoceličnih in 20% drobnoceličnih karcinomov (5, 7).

V praksi moramo ločiti vsaj dve glavni skupini pljučnega raka – drobnocelični karcinom (zaradi terapije in drugačne prognoze, ki je izrazito slaba) in skupino nedrobnoceličnih karcinomov. Slednje pa lahko zelo v grobem delimo v tri velike skupine: ploščatocelični, žlezni in velikocelični karcinom. Opredeleitev zgolj v skupino »velikoceličnih karcinomov«, ki predstavljajo 9–15% vseh karcinomov, je primerna le takrat, ko z morfološko in dodatnimi imunohistokemičnimi preiskavami ne moremo dokazati kakršnekoli diferenciacije. Ti karcinomi imajo slabšo prognozo kot ploščatocelični ali žlezni karcinom (8).

Če upoštevamo analize pogostosti dveh glavnih histoloških vrst nedrobnoceličnih karcinomov vseh petih kontinentov (iz leta 2002), ugotovimo, da je ploščatoceličnih karcinomov pri moških 44%, pri ženskah 25%, medtem ko je žlezni karcinomov pri ženskah 42% in le 28% pri moških (9).

V zadnjem času pa prihaja do sprememb glede incidence posameznih histoloških tipov pljučnega raka in vse bolj raste incidenca žleznega karcinoma tudi pri moških. Ta je ponekod najpogostejši histološki tip tudi pri moških (4, 10, 11). Morda gre za drugačen sistem šifriranja, klasificiranja, boljše diagnostične postopke pri odkrivanju perifernega tipa raka. Na zmanjšano incidenco ploščatoceličnega karcinoma verjetno vpliva tudi dejstvo, da se tveganje za razvoj ploščatoceličnega karcinoma pri bivših kadilcih bistveno hitreje zmanjšuje kot pa tveganje za razvoj žleznega ali drobnoceličnega karcinoma (12–14). Prav tako je k spremembi incidence žleznega karcinoma pomembno prispevala tudi spremenjena sestava cigaret, različnih filtrov, pri čemer so se spremenile tudi kadilske navade

glede števila pokajenih cigaret in načina inhalacije (15, 16).

Iz republiškega Registra raka lahko povzamemo, da tudi v Sloveniji narašča incidenca žleznega karcinoma pri moških. V obdobju 1986–1990 je bila incidenca ploščatoceličnega karcinoma pri moških 39,5 % (pri ženskah 11,6 %) in žleznega karcinoma pri moških 14,4 % (pri ženskah 37,1 %). V obdobju 2001–2005 pa je bila pri moških incidenca ploščatoceličnega karcinoma nižja – 34,3 % (pri ženskah 14,9%), medtem ko se je incidenca žleznega karcinoma pri moških dvignila kar na 23,4 % (pri ženskah 40,2 %) (3).

## ETIOPATOGENEZA PLJUČNEGA RAKA

Kancerogeneza pljučnega raka je večstopenjski proces, odvisen od številnih zunanjih (kajenje, poklicna izpostavljenost kancerogenim dejavnikom, hormoni, hrana, virusne okužbe) in notranjih dejavnikov (kronične pljučne bolezni, difuzna pljučna fibroza, genetski dejavniki: aktivacija onkogenov, zaviranje tumorskih supresorskih genov, kromosomske aberacije). Spremembe, ki jih povzročijo omenjeni dejavniki, nastanejo lahko multifokalno, zato se iz njih razvijejo sinhroni (ob istem času) ali metahroni (ob različnem času) dvojni ali celo trojni primarni pljučni tumorji, ki so posledica delovanja kancerogenov na številne predele celotnih pljuč. Večina pljučnih tumorjev izvira iz epitelnih celic zračnih prostorov, kot so bazalne, mukozne, nevroendokrine, ciliarne celice, na periferiji pljuč pa iz Clara celic in pnevmocitov II. Skorajda pri vseh bronhogennih tumorjih lahko sledimo proces kancerogeneze od hiperplazije, preko metaplazije, do več stopenj displazije v intraepitelni in invazivni pljučni rak (glej poglavje o preinvasivnih lezijah), podobno pa večstopenjski proces sledimo tudi pri tumorjih, ki vzniknejo v periferiji pljuč (8).

### Zunanji etiološki dejavniki

#### Kajenje

Ključni povzročitelj pljučnega karcinoma je seveda kajenje. Incidenca pljučnega raka je odvisna od kadilskih navad (doze, trajanje, tipa tobaka) (17). K razvoju pljučnega raka

pomembno prispeva tudi sočasna profesionalna izpostavljenost drugim karcinogenom (5).

Relativno tveganje za razvoj karcinoma pri moških kadilcih je zvišano za 8–15× in pri ženskah za 3–10× (18). Višina tveganja za razvoj pljučnega karcinoma je odvisna od 'kumulativne doze', na kar vpliva število pokajenih cigaret, trajanje kajenja, ev. vmesna obdobja brez kajenja, starost kadilca, ko je pričel kaditi, vrsta tobaka oz. cigaret, inhalacijske navade kadilca. Približne ocene kažejo na to, da je v svetu s kajenjem povezanih vsaj 85 % pljučnih karcinomov pri moških in 47 % pri ženskah (19). Zanimivo, da so bile opravljene študije, ki ugotavljajo, da cigarete z manj katrana niso tudi manj škodljive za pljuča. Namreč, cigarete z visoko vsebnostjo katrana imajo drugačne filtre in ti kadilci manj inhalirajo. Kadilci, ki močno inhalirajo cigarete, so trikrat bolj ogroženi za razvoj pljučnega karcinoma kot kadilci, ki ne inhalirajo. Različne sestave tobaka in posledično različni inhalacijski vzorci verjetno vplivajo na to, da imajo pipe in cigare manjši karcinogeni učinek (20).

Kajenje ne vpliva le na zvišano incidenco pojava ploščatoceličnega in drobnoceličnega raka, pač pa v zadnjem času tudi na zvišano pogostnost žleznega karcinoma. Na zmanjšanje tveganja razvoja pljučnega karcinoma pri kadilcih pomembno vpliva prekinitvev kajenja. Tveganje za razvoj karcinoma namreč pet let po prenehanju kajenja eksponentno pade (kar sicer velja predvsem za ploščatocelične karcinome in manj za žlezne karcinome), vendar šele po 20 letih po prekinitvi kajenja pade že skoraj na nivo, ki velja za ljudi, ki niso nikoli kadili (21).

#### Mehanizem toksičnega učinka tobaka

Tobak vsebuje preko 4.800 kemičnih substanc, kar 60 od njih pa je uradno potrjeno, da so karcinogeni, mednje uvrščajo policiklične aromatske ogljikohidrate, N-nitrozamine, heterociklične aromatske amine, aldehide, kovinske delce, različne druge anorganske in organske spojine (22, 23). V tarčnih celicah karcinogeni iz tobaka s pomočjo citokroma P450 preidejo v vmesne produkte (intermediate), se povežejo s kisikom in postanejo vodotopni. S pomočjo glutathion transferaze se v topni obliki izločijo, kar omogoči celici detoksikacijo. Vendar se v celicah sčasoma

oblikujejo elektrofilni intermedijati, ki reagirajo z DNA. Okvara DNA je odvisna od kemičnih lastnosti karcinogenov. Tako so npr. pri kadilcih pogoste predvsem mutacije *TP53* in *KRAS* ali hipermetilacije genov (24).

### Profesionalna izpostavljenost različnim karcinogenom

Na zvišano incidenco pljučnega raka pomembno prispevajo tudi karcinogeni v poklicnem in naravnem okolju, kamor sodijo: arzen, azbest, berilij, klorometileter, kadmij, krom, dioksin, nikel, plutonij, radon, kremen, smukec, premog, žarki  $\alpha$  in  $\gamma$ , aluminij, hematit, različne barve, steklo, kovine, pesticidi, izolacijski materiali, pigmenti, elektrode, goriva, jedrski reaktorji, stranski produkti kemične industrije in metalurgije itd. (18).

### Drugi dejavniki

V zadnjem času v genezo pljučnega raka vse bolj uvrščajo tudi pomen virusnih povročiteljev, kot so virus Epstein-Barr, humani papiloma virusi (HPV) (5, 25, 26).

### Notranji etiološki dejavniki razvoja pljučnega karcinoma

Kancerogeneza je večstopenjski proces, ki je odvisen od sprememb, ki določeni celici omogoči prednost pri proliferaciji in preživetju, da se razvije v invazivno tumorsko klonalno celico. Spremembe na molekularnem nivoju lahko pri pljučnih karcinomih v grobem delimo na kromosomske nenormalnosti (delecije, amplifikacije, translokacije), somatske genetske mutacije ter epigenetske spremembe (npr. hipermetilacija promotorskih regij, histonska acetilacija). Pri vseh histoloških skupinah pljučnega karcinoma lahko torej dokažemo naslednje spremembe: izgubo alelov (angl. *loss of heterozygosity*, LOH), kromosomsko nestabilnost, mutacije v onkogenih in tumor-supresorskih genih in aberantno izražanje genov, ki so vključeni v kontrolo celičnega ciklusa in proliferacije. Nekatere molekularne spremembe so skupne ali vsaj zelo podobne pri vseh pljučnih karcinomih, druge molekularne alteracije pa kažejo pri posameznih histoloških podskupinah izredno raznovrstnost in svojstvenost (27–29).

### Najpogostejše genske spremembe v patogenezi pljučnega raka

Pri vseh pljučnih karcinomih so prisotne tri glavne aberacije, in sicer mutacija *TP53* (ki jo dokažemo pri 50 % drobnoceličnih karcinomov in pri 70 % drobnoceličnih karcinomov), inaktivacija signalne poti RB1 in LOH 3p (dokažemo jo pri 80 % nedrobnoceličnih in drobnoceličnih karcinomih), na tej kromosomski regiji so tudi pomembni tumor-supresorski geni, npr. *FHIT* (angl. »*fragile histidine triad*«), *RASSF1*, *SEMA3B* (22, 27–30).

### Molekularne raznolikosti pljučnih karcinomov

Po drugi strani pa so določene genetske spremembe bolj specifične za posamezne histološke vrste pljučnih karcinomov.

Pri 30–40 % žleznih karcinomov lahko dokažemo mutacijo *KRAS* na kodonu 12, ki pa je izredno redka pri drobnoceličnih karcinomih in pri drugih histoloških podvrstah nedrobnoceličnega karcinoma (31). Mutacija *KRAS* je pogosto prisotna že v atipični adenomatoidni hiperplaziji (AAH), kar verjetno dokazuje, da je AAH potencialna predstopnja za razvoj žleznega karcinoma (32). Pri tretjini drobnoceličnih karcinomov je prisotna amplifikacija *MYC* (8q21-23), ki se sicer redko pojavlja pri nedrobnoceličnih karcinomih, podobno velja tudi za LOH 5q (33).

Pri nekaterih histoloških vrstah so prisotne izrazite razlike v izražanju določenih genov, kar npr. zasledimo pri ploščatoceličnem karcinomu, kjer je prekomerno izražen protein p63, ki ga kodira *TP63* (na kromosomu 3q) in je odgovoren za skvamozno diferenciacijo. Prekomernega izražanja p63 ne dokažemo pri drugih histoloških vrstah pljučnega karcinoma (34).

### Pomen genetskih in kromosomskih analiz pljučnih karcinomov

Klasifikacija pljučnega raka Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organization*, WHO) iz leta 2004 je še vedno standardizirani sistem za morfološko razvrstitev pljučnega raka, ki vključuje tudi genetske parametre pri opredeljevanju podvrst raka (8). Genetske analize, poznavanje in uporaba mo-

lekularnih analitičnih metod so pomembno prispevale k razvoju tarčne terapije, te pa so neposredno povezane s histološkimi vrstami in podvrstami karcinoma (35, 36). Na prognozo obolelih s pljučnim rakom sicer ne vpliva zgolj analiza genskega izražanja in ustrezna tarčna terapija, pač pa je treba vključiti tudi klinične podatke (stadij – razširjenost bolezni, starost, spol) (37).

Patolog ima torej pri opredeljevanju in določanju histološkega tipa karcinoma vedno večjo vlogo, saj pri določeni histološki vrsti pljučnega karcinoma indicira tudi določene molekularne preiskave, ki lahko usmerjajo v čim bolj ustrezno tarčno terapijo, npr. biološka zdravila, uporabo zaviralcev določenih onkogenov itd. Pri podvrstah pljučnih karcinomov so torej prisotne tudi specifične – precej značilne genske (točkovne) mutacije (*KRAS*, receptor za epidermalni rastni dejavnik, angl. *epidermal growth factor receptor*, *EGFR*). Na splošno so uspešne terapevtske molekularne tarče doslej dokazane le pri 20% pljučnih karcinomov. Mutacija *KRAS* je prisotna pri 10–15% nedrobnoceličnih karcinomov, najpogostejše pri žleznih karcinomih (v 20–30%) (38). Določanje prisotnosti mutacije v genu *EGFR* se je izkazalo za pomembno pri nadaljnji terapiji in uporabi *EGFR*-zaviralcev (npr. gefitinib). Mutacije so prisotne pri vsaj 10–15% žleznih karcinomov in omogočajo tumorju večjo razrast oz. proliferacijo (38). Podobno povezavo odvisnosti tumorja od onkogene in pospešeno tumorsko razrastjo so opazili pri translokaciji *EML4-ALK*, ki je sicer prisotna pri 3% žleznih karcinomov. Določitev te translokacije omogoča uporabo ciljane terapije – zaviralce *ALK* (npr. krizotinib) (5, 38).

Pri velikoceličnih karcinomih se pogosto dokaže tudi zmanjšano izražanje E-kadherina, ki omogoča epitelno-mezenhimski prehod, hitrejšo invazijo in metastaziranje s slabšo prognozo (39, 40).

## KLINIČNA SLIKA PLJUČNEGA RAKA

Simptomatika pljučnega raka je odvisna od lokalizacije tumorja, velikosti in njegove razširjenosti. Glede na mesto, kjer prične tumor rasti, razlikujemo centralne tumorje, ki raste-

jo ob glavnih, lobarnih in segmentnih bronhih in že zgodaj pokažejo znake bronhialne zožitve, in periferne tumorje, ki dolgo rastejo brez bolezenskih znakov. Po histološki sliki ločimo dve glavni skupini pljučnih karcinomov, in sicer: drobnocelične in nedrobnocelične karcinome, slednje pa v grobem dodatno razvrstimo v ploščatocelične, žlezne in velikocelične karcinome.

Ploščatocelični karcinomi rastejo navadno centralno in povzročajo znake bronhialne zožitve, npr. kašelj, bolečine v prsih, težje dihanje, hripavost, hemoptize in ponavljajoče se pljučnice. Žlezni karcinomi rastejo navadno periferno, zato so lahko dolgo brez kliničnih simptomov (41). Klinični stanji, ki že sami po sebi z veliko verjetnostjo potrjujeta malignom v prsnem košu, sta sindrom zgornje vene kave (oteklost glave in vratu, nadključničnih jam in hrbtišč rok, veneektazije kože prsne ga koša, dispnea), ki se pogosteje pojavlja pri drobnoceličnih karcinomih, in Pancoast-Tobiasov sindrom, ki ga povzročajo tumorji v kostovertebralnem sulksu, navadno gre za ploščatocelične ali velikocelične karcinome (8).

Klinična slika se pri drobnoceličnem karcinomu po navadi pomembno razlikuje od simptomatike pri nedrobnoceličnih, saj je pri drobnoceličnem karcinomu primarni tumor lahko zelo majhen, vendar zgodaj hematogeno zaseva, in to predvsem v osrednjem živčevju, jetrih, nadledvičnih, kosteh in kostnem mozgu. Zato je klinična slika odvisna od prizadetega organa, npr. jetrni zasevki lahko povzročajo napetost v trebuhu, bruhanje, celo zlatenico, možganski zasevki pa psihoorganske spremembe ali nevrološke izpade (42). Pri drobnoceličnih karcinomih je treba omeniti tudi posebnost klinične slike, tj. razvoj paraneoplastičnega sindroma, ki je pri nedrobnoceličnem karcinomu redkejši. Med simptomatiko paraneoplastičnega sindroma uvrščamo npr. dermatomiozitis, poliomiozitis, encefalitis, nevritis, miastenični sindrom, hipertrofično pljučno osteoartropatijo, periferno nevropatijo, miastenijo, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (43). Drobnocelični karcinomi izražajo tudi nevroendokrino aktivnost z izločanjem peptidov, ki posnemajo aktivnost hormonov hipofize: npr. adenokortikotropni hormon (angl. *adenocorticotropic hormone*, *ACTH*) (v 10%), antidiuretčni

hormon (ADH). Lahko pa izločajo tudi druge substance, ki vplivajo na endokrino simptomatiko: parathormon (PTH), serotonin, gonadotropine, rastni dejavnik, prolaktin, vazoaktivni intestinalni polipeptid in celo substance, ki povzročijo hematološke zaplete (npr. policitemija, mikroangiopatična hemoliza, migrirajoči tromboflebitisi) in tvorijo imunske komplekse (44).

V serumu bolnikov s pljučnim karcinomom zasledimo različne tumorske označevalce, in sicer različne hormone (npr. humani horionski gonadotropin, humani placentarni gonadotropin, (PTH), kalcitonin, estradiol, renin, glukagon, insulin, gastrin, sekretin) in serumske proteine (npr. alfa fetoprotein, karcinoembrionalni antigen, histaminaze, antinevronska jedrna protitelesa, feritin) (41, 45). Pretežni del tumorskih označevalcev lahko dokažemo s specialnimi imunohistokemičnimi metodami tudi na tkivnih odvzemkih, odvzetih za histopatološki ali citopatološki pregled. Če so tumorji lokalizirani centralno, kar velja pretežno za drobnocelične in ploščatocelične karcinome, tkivne odvzemke pridobimo z bronhoskopom, bronhialno biopsijo ali s citološkimi razmazi, pri perifernih, težko dosegljivih lezijah pa je za diagnostiko in zajetje sumljive lezije pomembna tankoi-gelna aspiracijska biopsija (transtorakalno z ultrazvokom (UZ) ali z računalniško tomografijo (angl. *computed tomography*, CT) vodena punkcija), transbronhialna biopsija, citologija plevralnega izliva ali celo delna resekcija pljuč.

## TNM-KLASIFIKACIJA

TNM-klasifikacija malignih tumorjev opisuje razširjenost malignega obolenja v telesu bolnika. TNM opisuje 3 področja:

- T – velikost primarnega tumorja,
- N – metastatski proces v regionalnih bezgavkah in
- M – prisotnost ali odsotnost oddaljenih metastaz.

Stadij bolezni pljučnega raka se določa z mednarodno standardizirano TNM-klasifikacijo, ki daje vpogled v prognozo in načrtovanje zdravljenja. Omenjena klasifikacija velja za nedrobnocelične karcinome in tumorje uvršča v štiri stadije, ki podajajo razširjenost bole-

ni oz. karcinoma. Ker je sistem mednarodno dogovorjen, je primeren tudi za medsebojno izmenjavo rezultatov zdravljenja. Splošna pravila, ki veljajo, so: najprej je potrebna histološka potrditev bolezni, ki ji sledi klinična klasifikacija pred zdravljenjem (označena s TNM), pridobljena iz kliničnih, radioloških, endoskopskih in drugih izsledkov. Temu sledi pooperativna histopatološka klasifikacija, označena s pTNM (46, 47). Patolog dobi v pregled del pljuč, pljučnega lobusa ali celotno pljučno krilo, da lahko ovrednoti najvišjo kategorijo primarnega tumorja (pT). Patolog prejme v pregled tudi bezgavke po lokacijah glede na mednarodni kirurški protokol z enotnimi mednarodnimi oznakami oz. oštevilčenji, da so s tem onemogočene zamenjave: zgornje mediastinalne bezgavke so označene s št. 1–4, aortne bezgavke so oštevilčene s 5 in 6, spodnje mediastinalne bezgavke z oznakami 7–9 (npr. subkarinalne z mednarodno oznako 7), s št. 10 so označene hilusne bezgavke, z 11 interlobarne, z 12 lobarne bezgavke, vse do št. 14. Vrsta lobektomije določa sekcijo oz. odstranitev bezgavk iz določene anatomske lokacije. Patohistološka preiskava dokončno potrdi (pN) ali izključi prisotnost metastaz (pN0). Oznaka M določa prisotnost ali odsotnost oddaljenih metastaz, za katere je prav tako potrebna histološka potrditev.

Klinični stadij je torej potreben za izbiro in spremljanje zdravljenja, medtem ko patološki stadij daje natančnejše podatke o prognozi.

Leta 2010 je izšla posodobljena, sedma TNM-klasifikacija pljučnih tumorjev, ki se od stare razlikuje predvsem glede razvrščanja velikosti tumorja (T) in je v osnovno T-klasifikacijo vnesla podrazrede, dodatna modifikacija je nastala tudi glede razvrščanja metastaz (M): z M1a označimo maligni plevralni izliv in tumorske vozličke v pljučih na drugi strani (kontralateralno), v M1b pa uvrščamo oddaljene metastaze (48, 49).

Pri drobnoceličnem karcinomu so namesto TNM-klasifikacije vnesli dve kategoriji razširjenosti bolezni, in sicer omejena bolezen (omejen stadij, ki je ekvivalent stadija I–III TNM-klasifikacije) in razširjeno obolenje oz. stadij (kar pomeni stadij IV iz TNM-klasifikacije). Pri omejenem stadiju je bolezen zamejena na polovico prsnega koša in regionalne

bezgavke: hilusne, mediastinalne ali supraklavikularne ipsilateralne (istostranske) in/ali kontralateralne (na nasprotni strani) z ipsilateralnim plevralnim izlivom. Pri razširjenem stadiju pa bolezen sega izven omenjenih predelov (50).

V zadnjem času se je ob posodobljeni TNM-klasifikaciji, ki velja za nedrobnocelične karcinome, pridružil tudi koncept, da naj bi se enaka klasifikacija uvedla in uporabljala tudi za drobnocelične karcinome (51, 52).

## PREINVAZIVNE EPITELNE LEZIJE PRI NEDROBNOCELIČNIH KARCINOMIH

Pri glavnih histoloških vrstah nedrobnoceličnega pljučnega raka so znane tudi predstopnje oz. prekursorke lezije, iz katerih se po določenem času razvije invazivna oblika pljučnega karcinoma. WHO-klasifikacija navede tri glavne oblike preinvazivnih neoplastičnih lezij, in sicer: ploščatocelično (skvamozno) displazijo in karcinom *in situ*, atipično adenomatoidno hiperplazijo (dodatno tudi adenokarcinom *in situ*) ter difuzno idiopatsko hiperplazijo pljučnih nevroendokrinih celic (8). Opredelitev preinvazivnih lezij potrjuje koncept večstopenjskega procesa pri razvoju pljučnega karcinoma.

## PLOŠČATOCELIČNA (SKVAMOZNA) DISPLAZIJA IN KARCINOM *IN SITU*

### Definicija

Prekursorška lezija oz. predstopnja za nastanek ploščatoceličnega karcinoma je ploščatocelična displazija, ki preide nadalje v karcinom *in situ* (intraepitelijski karcinom), ta pa v invazivno obliko pljučnega raka dihalnega vejevja.

Med neposredne preneoplastične lezije ne uvrščamo številnih bronhialnih hiperplazij in metaplazij, kot so npr. hiperplazija čašastih celic, hiperplazija bazalnih celic, nezrela skvamozna metaplazija. Displazija in deloma intraepitelijski karcinom sta reverzibilni leziji in lahko regresirata nekaj časa po prekinitvi kajenja (53). Vendar nekatere študije kažejo, da kar 25 % displastičnih lezij in 50 % intraepitelialnih karcinomov preide v invazivni kar-

cinom v 30–36 mesecih (54, 55). Omenjeni leziji sta lahko solitarni (samostojni), lahko pa se pojavljata multifokalno (večžariščno, na več mestih) vzdolž traheobronhialnega vejevja (56, 57).

### Etiologija

Displazija in intraepitelijski karcinom se pojavljata predvsem pri kadilcih (z vsaj 30 za-vojkami pokajenih cigaret letno) in pri bolnikih z obstruktivno pljučno boleznijo (58).

### Klinična slika

Bolniki so asimptomatski.

### Diagnostični postopki

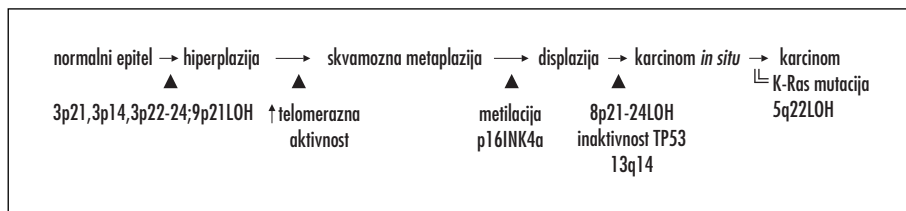
Preinvazivne lezije skušamo diagnosticirati predvsem pri rizičnih posameznikih (npr. pri osebah v škodljivih delovnih pogojih, pri kadilcih ali bolnikih s kroničnimi pljučnimi obolenji) z neinvazivnimi (pregled sputuma) ali invazivnimi metodami (bronhoskopsko), saj lezij z običajnimi radiološkimi preiskavami ne moremo ugotoviti.

Citološka ocena posameznih stopenj displazije je odvisna od zviševanja raznolikosti v velikosti celic in jeder, zviševanja razmerja med jedrom in citoplazmo, ocenjujemo tudi stopnjo zrnatosti kromatina, nepravilnosti zunanje jedrne membrane in piknozo jeder (59, 60).

Z običajnimi bronhoskopskimi preiskavami (z belo svetlobo) ugotovimo vsaj 40 % preinvazivnih lezij, vendar navadno šele na stopnji karcinoma *in situ*, in ne na stopnji začetnih displastičnih sprememb. Predeli intraepitelialnega karcinoma (karcinoma *in situ*) se navadno pojavljajo na razcepisčih segmentnih bronhov in se kasneje razširijo proksimalno v lobarni bronh in distalno v subsegmentne bronhe. Spremembe so sivkaste barve, podobne levkoplakiji, lahko eritematozne (rožnate), navadno sploščene, redkeje nodularne ali polipoidne (61).

### Makroskopske značilnosti

Preinvazivne lezije so v 75 % sploščene, in sicer: večje, nad 10 mm, so vidne kot zadebelitve v sluznici s poudarjeno ožiljenostjo, manjše, do 5 mm, pa se prikažejo le kot rdečkasti,



Slika 1. Shema večstopenjskih molekularnih sprememb v patogenezi preinvazivnih lezij do razvoja ploščatoceličnega karcinoma (shema podaja le nekatere pomembnejše molekularne spremembe na posameznih stopnjah razvoja karcinoma).

drobno granulirani predeli brez leska, ki jih je lahko zamenjati za vnetno spremenjeno sluznico. Manjši del prekursorjskih lezij (25%) je vozličasto ali polipoidno rastočih, premera 1–2 mm (61).

### Mikroskopske značilnosti preinvazivnih lezij

Na kronično draženje sluznice, kot npr. pri kadilcih, se multipotentna progenitorska bazalna celica, ki se nahaja v respiratornem epitelu, odzove s hiperplazijo in nastane bazalno celična hiperplazija, lahko pa se diferencira tudi v ploščatocelični fenotip (skvamozna metaplazija), kar ji omogoča daljše preživetje v škodljivih okoliščinah.

Treba je poudariti, da normalno v dihalnih poteh ni skvamoznih celic (55, 62). Ponavljajoči se škodljivi dejavniki celico poškodujejo tako, da s pomočjo večstopenjskega procesa preko blage, zmerne in hude displazije preide v skvamozni karcinom *in situ* in nadalje v invazivni karcinom. Skvamozna displazija ima intaktno, nekoliko zadebeljeno bazalno membrano, vendar pa kolagen IV bazalne membrane z napredovanjem displastičnih sprememb v epitelu izgublja svojo enovitost, tako da lahko na stopnji »*karcinoma in situ*« *že dokažemo njeno začetno razgradnjo* (63, 64).

### Imunohistokemične značilnosti

Z imunohistokemičnimi označevalci lahko v preinvazivnih lezijah prikažemo nekatere spremembe, ki so prisotne tudi pri invazivnem karcinomu. V ploščatocelični displaziji lahko dokažemo zvišano izražanje EGFR, HER-2, p53, bcl-2, Ki57, VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) itd. (65–68).

### Histogeneza

Matična celica, iz katere najverjetneje vzniknejo preneoplastične lezije, je bazalna celica.

### Molekularni mehanizem razvoja ploščatoceličnega karcinoma

Morfološke spremembe celic od blage, preko zmerne in hude displazije do invazivnega ploščatoceličnega karcinoma so povezane z določenimi molekularnimi spremembami, nekatere od njih so prikazane na sliki 1 (62–64, 69–73).

### ATIPIČNA ADENOMATOIDNA HIPERPLAZIJA IN ADENOKARCINOM IN SITU

#### Atipična adenomatoidna hiperplazija – definicija

Atipična adenomatoidna hiperplazija (AAH) je prekursorjska (preinvazivna) lezija perifernega pljučnega žleznega karcinoma (74). AAH je lokalizirana proliferacija blago do zmerno atipičnih celic, ki openjajo alveole in občasno tudi respiratorne bronhiole, merijo do 5 mm v premer in so brez vnetnega infiltrata in fibroze.

#### Prevalenca atipične adenomatoidne hiperplazije

AAH se lahko pojavlja kar pri bolnikih z žleznim pljučnim karcinomom in pri drugih podvrstah pljučnega raka, v 2–4% nastane tudi pri bolnikih brez pljučnih malignomov (75–78).



## Adenokarcinom *in situ* - definicija

V posodobljeni, predlagani klasifikaciji iz leta 2011 se med preinvazivne lezije uvršča tudi adenokarcinom *in situ* (AIS) oz. intraepitelni žlezni karcinom, ki naj bi nadomestil doslej veljavno histološko podvrsto žleznega karcinoma, in sicer bronhioloalveolarni karcinom (BAK), predvsem nemucinozni (38). Sprememba je deloma nastala zaradi nedoslednosti nekaterih patologov, ker so v podvrsto BAK uvrščali tudi deloma invazivne karcinome, namesto žleznih karcinomov z lepidičnim vzorcem rasti brez invazije. AIS je nekakšna histološka različica AAH, vendar z nekoliko bolj atipičnimi pnevmociti II in/ali Clara celicami, ki odpirajo alveole, lezije pa merijo vsaj 5 mm do največ 3 cm.

## Klinična slika

AAH in AIS sta navadno asimptomatska.

## Diagnostični postopki

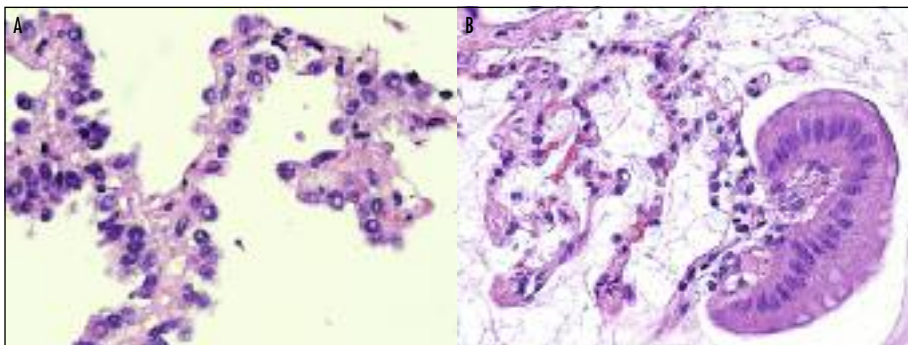
Rentgenogram (RTG) in CT-preiskava sta precej nezanesljivi diagnostični metodi, prav tako tudi citološke preiskave, in to predvsem, kadar gre za majhne lezije (do 1 cm). Za dokončno diagnozo je navadno potrebna preiskava tkiva ali celo lokalna resekcija.

## Makroskopske značilnosti

AAH so na rezni ploskvi vidne kot sivkasto-rumenkasto področja, premera od 0,5 do 10 mm, povprečno merijo okoli 3 mm in se pogosteje nahajajo pod plevro in v zgornjih pljučnih lobusih (64, 79). AIS merijo do 3 cm in so podobne makroskopske slike kot AAH, pojavljajo se navadno v periferiji pljučnih režnjev.

## Mikroskopske značilnosti

AAH nastaja centroacinararno v neposredni bližini respiratornih bronhiolov. Za AAH so značilne enovrstne okroglaste, kubične ali nizko prizmatske celice z ovalnimi ali okroglimi jedri, ki obdajajo rahlo zadebeljene alveolne pregrade (78). Celice imajo ultrastrukturne značilnosti Clara celic in/ali tipa II pnevmocitov, med posameznimi celicami, ki oblagajo alveole, so majhni presledki oz. vrzeli (80). Občasno težko razlikujemo natančen prehod AAH v AIS ali v žlezne karcinome z minimalno invazijo. AIS so bolj celularne lezije, premera do 3 cm, grajene iz prizmatskih (ki lahko vsebujejo sluzne vakuole) ali kubičnih celic, ki odpirajo blago razširjene alveolne pregrade (lepidični vzorec rasti) (slika 2). Celice so v tesnih medsebojnih kontaktih brez vrzeli in se deloma lahko tudi prekrivajo. Tudi AIS, podobno kot AAH, sestavljajo pnevmociti II. reda in/ali Clara celice. Pomembna je odsotnost stromalne, vaskularne ali plevralne invazije (81).



Slika 2. Adenokarcinom *in situ* (AIS). A – nemucinogeni žlezni karcinom *in situ*. Neoplastične kubične celice (atipični pnevmociti II ali celice Clara) odpirajo blago zadebeljene alveolarne pregrade (lepidični vzorec rasti) brez vaskularne ali stromalne invazije. B – mucinozni žlezni karcinom *in situ*. Neoplastične celice so visoke, prizmatske, z bazalno položenimi jedri in obilno citoplazmo, ki vsebuje sluz, zgolj z lepidičnim vzorcem rasti. Odsotni sta vaskularna in stromalna invazija.

## Histogeneza

Matična oz. izvorna celica za vznik AAH in AIS je alveolarna celica, ki ima deloma značilnosti Clara celic in/ali pnevmocitov II. reda, ki izločajo surfaktant (80).

## Molekularne značilnosti

Povezavo AAH oz. AIS z vznikom žleznega karcinoma dokazujejo tudi različne molekularne preiskave, ki so pri preinvasivnih lezijah precej podobne invazivnim podtipom žleznega karcinoma, kot npr. mutacije *KRAS* na kodonu 12, prekomerno izražanje ciklina D1, mutacije p53, LOH kromosomov 3p, 9p, 9q, 17q in 17p (55, 62, 82).

## Prognoza

Pomembno je sledenje bolnikov. Čeprav AAH sama po sebi ni indikacija za kirurško odstranitev, je resekcija priporočljiva pri AIS.

## DIFUZNA IDIOPATSKA HIPERPLAZIJA PLJUČNIH NEVROENDOKRINIH CELIC

### Definicija

Difuzna idiopatska hiperplazija nevroendokrinih celic (angl. *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*) se sicer redko pojavlja, pomeni pa generalizirano proliferacijo posameznih, linearno ali nodularno razvrščenih nevroendokrinih celic znotraj ali v neposredni bližini bronhialnega in/ali bronhiolarnega epitela.

### Mikroskopske značilnosti

V začetku nastanejo le manjši celični nizi, kasneje večji agregati nevroendokrinih celic med celicami bronhialnega epitela, ki pa ne prehajajo preko subepitelne bazalne membrane. Ko preidejo bazalno membrano, se imenujejo tumorleti, ki jih pri velikosti nad 5 mm uvrstimo med karcinoide (83) (slika 3).

### Prognoza

Gre za počasno progresivno obolenje, ki traja več let.

## SPLOŠNE ZNAČILNOSTI PLJUČNIH TUMORJEV Z NEVROENDOKRINO MORFOLOGIJO

### Uvod

Nevroendokrini tumorji pljuč so posebna skupina tumorjev, ki imajo določene skupne morfološke, ultrastrukturne, imunohistokemične in celo molekularne značilnosti, kljub temu da jih WHO-klasifikacija uvršča v različne morfološke kategorije.

### Razdelitev pljučnih nevroendokrinih neoplazem

Nevroendokrine proliferacije in neoplazme v pljučih razvrščamo v naslednje skupine (8):

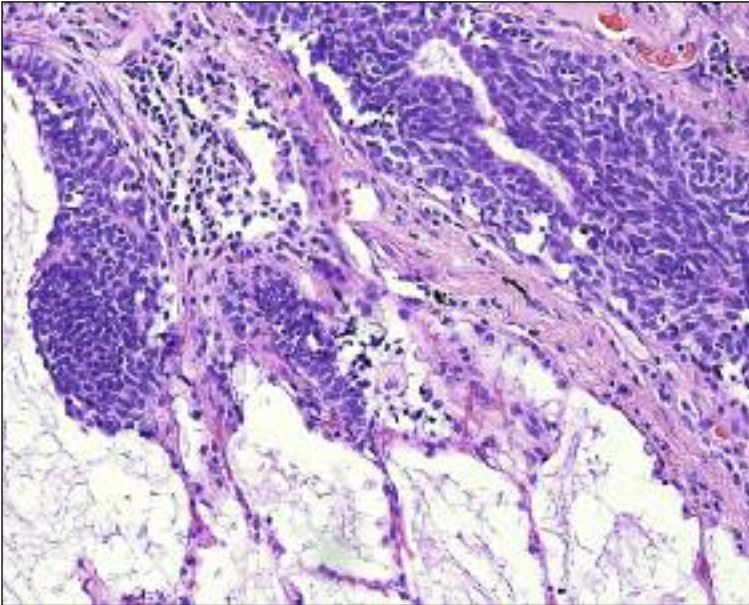
- hiperplazija nevroendokrinih celic in tumorleti,
- tumorji z nevroendokrino morfološko (tipični/atipični karcinoidi, velikocelični nevroendokrini karcinomi, drobnocelični karcinomi),
- nedrobnocelični karcinomi z nevroendokrino diferenciacijo in
- drugi tumorji z nevroendokrinimi lastnostmi (pulmonarni blastom, primitivni neuroektodermalni tumor – PNET, paragangliomi idr.).

Glavne skupine morfološko prepoznavnih pljučnih nevroendokrinih tumorjev so torej (83):

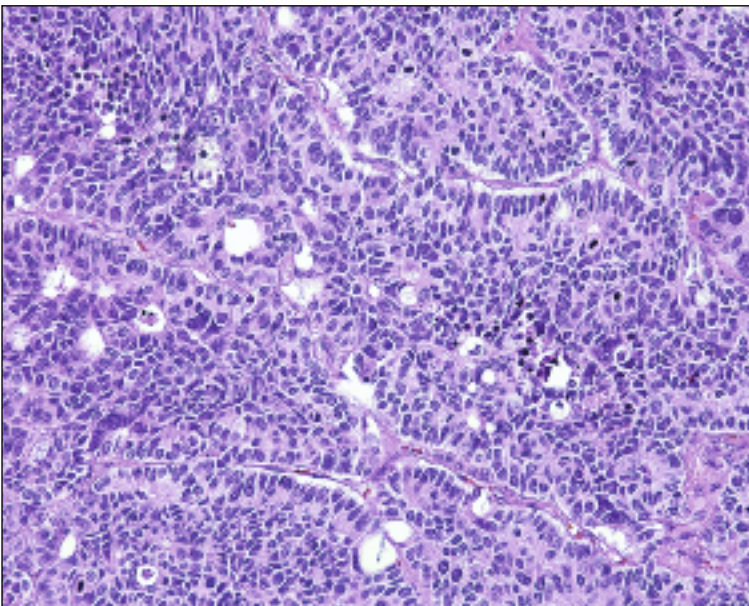
- drobnocelični karcinom (15–20 % vseh pljučnih malignomov),
- velikocelični nevroendokrini karcinom (3 % pljučnih karcinomov) in
- tipični in atipični karcinoid (ki predstavljajo 1–2 % pljučnih malignomov).

### Klinične značilnosti bolnikov z nevroendokrinimi tumorji

Bolniki s karcinoidi so ponavadi mlajše starostne skupine in so navadno nekadilci. Ti tumorji se lahko pojavljajo v sklopu MEN I (multiple nevroendokrine neoplazije tipa I). Hiperplazija nevroendokrinih celic s tumorleti ali brez njih se pojavlja v sklopu karcinoidov, ne pa pa pri bolnikih z drobnoceličnim karcinomom. Bolniki z drobnoceličnim ali velikoceličnim nevroendokrinim karcinomom so navadno nekoliko starejši (50–60 let) in kadilci (84).



Slika 3. Tumorlet. Nodularna proliferacija neuroendokrinih celic v bližini stene bronhiola. Celični in jedrna polimorfija je blaga, jedra so hiperkromna, ovalna ali okrogla.



Slika 4. Velikocelični neuroendokrini karcinom. Trabekularni, organoidni vzorec rasti in rozetam podobne strukture. Celice so poligonalne, v obrobju tumorskih gnezd je prisotno jedrno palisadenje. Žariščno so prikazane tudi nekroze in mitoze.

## Mikroskopske značilnosti

Vsi omenjeni tumorji kažejo določene skupne svetlobnomikroskopske značilnosti nevroendokrine morfologije, ki so: organoidna gnezda, palisadenje (razporejenost celic oz. jeder z isto polarnostjo tesno drug ob drugem), trabekularni vzorec, rozetam podobne strukture. Vendar se tumorji ključno razlikujejo med seboj glede mitotske aktivnosti, prisotnosti nekroz in nekaterih citomorfoloških lastnosti.

Morfologija neoplastičnih celic karcinoidnih tumorjev je navadno precej unimorfna, celice so poligonalne s srednjo obilno citoplazmo, pri tipičnih karcinoidih je jedrni pleomorfizem neizrazit, mitotski indeks nizek (do 2 mitoz/mm<sup>2</sup>), nekroz ni. Pri atipičnih karcinoidih se dopušča 2–10 mitoz/2 mm<sup>2</sup>, žariščno so lahko prisotne drobne nekroze, celični in jedrni polimorfizem je nekoliko izrazitejši kot pri tipičnih karcinoidih (85).

Številnejše mitoze (preko 11 mitoz/mm<sup>2</sup>) so pomembne pri diferenciaciji velikoceličnega nevroendokrinega karcinoma in drobnoceličnega karcinoma od atipičnega karcinoida (86).

Drobnocelični karcinom ima navadno izredno številne mitoze, preko 70/2 mm<sup>2</sup>, prav tako pa so prisotne tudi obsežne nekroze. Med morfološke značilnosti drobnoceličnega karcinoma sodijo predvsem majhne celice (premera do treh zrelih limfocitov), pičla ali celo odsotna citoplazma, jedra z drobnim zrnatim kromatinom, ki so brez nukleolov.

Velikocelični nevroendokrini karcinomi se od drobnoceličnih karcinomov razlikujejo po naslednjih morfoloških kriterijih: tumorske celice so večje, poligonalno oblikovane, imajo obilno citoplazmo, prominentne nukleole in vezikularni grob kromatin (87) (slika 4).

## RAZVRSTITEV PLJUČNIH KARCINOMOV

Uveljavljena in še vedno v uporabi je WHO-klasifikacija pljučnih karcinomov iz leta 2004 (8). V klinični praksi je treba razlikovati drobnocelične (zaradi drugačne terapije in prognoze) od nedrobnoceličnih karcinomov, slednje pa nadalje delimo v večje skupine (med katerimi so pomembni predvsem ploščatocelični,

žlezni in velikocelični karcinomi) in podskupine. V tabeli 1 je prikazana podrobna razvrstitev nedrobnoceličnih karcinomov.

Tabela 1. Uveljavljena WHO-klasifikacija nedrobnoceličnega karcinoma (sprejeta leta 2004) (8). WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (angl. World Health Organization).

| HISTOLOŠKA VRSTA  | PODVRSTA  |
|---|---|
| ploščatocelični   | papilarni<br>svetlocelični<br>drobnocelični<br>bazaloidni   |
| adenoskvamozni  |   |
| adenokarcinom   | mešani tip <sup>a</sup><br>acinarni<br>papilarni<br>solidni<br>fetalni<br>mucinozni (koloidni)<br>mucinozni cistadenokarcinom<br>pečatocelični<br>svetlocelični<br>bronhioloalveolarni <sup>b</sup> |
| velikocelični   | nevroendokrini<br>bazaloidni<br>limfoepiteliomu podobni karcinom<br>svetlocelični<br>rabdoidni  |
| sarkomatoidni   | pleomorfni<br>vretenastocelični<br>orjaškocelični<br>karcinosarkom<br>pulmonarni blastom  |
| karcinoidi  | tipični<br>atipični   |
| redki karcinomi<br>(mukoepidermoidni,<br>adenoidnociistični itd.) |   |

Opomba. Posodobitve WHO-klasifikacije iz leta 2011 priporočajo naslednji spremembi:

<sup>a</sup> namesto izraza mešani podtip adenokarcinoma ovrednotimo posamezne vzorce rasti (papilarni, acinarni, solidni) do 5 % natančno,

<sup>b</sup> namesto izraza bronhioloalveolarni karcinom naj se za karcinome z izključno lepidičnim vzorcem rasti uporablja adenokarcinom *in situ* (AIS); dodatno lahko uporabimo izraz pretežno lepidični karcinom z minimalno invazijo, kadar je premer invazije v stromo manjši od 5 mm (natančneje pojasnilo glej v besedilu pri podpoglavju Žlezni karcinomi) (38).

## NEDROBNOCELIČNI KARCINOMI

### Ploščatocelični karcinom (epidermoidni, skvamozni karcinom)

#### Definicija

Ploščatocelični karcinomi so maligni epitelni tumorji s keratinizacijo in/ali medceličnimi mostički, ki vzniknejo iz bronhialnega epitela.

#### Epidemiologija

Skoraj 90% tumorjev se pojavi pri kadilcih. Na zvišano tveganje za razvoj tega karcinoma vplivajo tudi druge toksične substance iz delovnega ali bivalnega okolja.

#### Lokacija in širjenje tumorja

Tumorji navadno vzniknejo centralno v glavnem, lobarnem ali segmentnem bronhu (88). Pri centralno rastočem tumorju lahko pride do kolapsa lobusa. Večji tumorji pogosto razpadejo, se izvotlijo in vraščajo v regionalne bezgavke, npr. hilusne, lobarne (89). Periferne ležeči tumorji so nekoliko redkejši.

Pri preraščanju zgornjega (kostovertebralnega) sulkusa govorimo o Pancoastovem tumorju, ki se vrašča v steno prsnega koša, rebra, brahialni pletež in hrbtenico. Razvit Pancoast-Tobiasov sindrom ugotovimo s kliničnim pregledom zaradi Hornerjevega sindroma.

#### Citološke značilnosti

Citološki vzorci so navadno visoko celični z obilno nekrozo in celičnim debrisom. Tumorske celice so polimorfne, velike, lahko posamične ali v skupkih, prisotna je anizocitoza. Citoplazma je obilna, celične meje so jasne, jedra so centralna, ovalna ali vretenasta, hiperkromna z grobim kromatinom z nukleoli. Pri dobro diferenciranih tumorjih je prisotno tudi žariščno poroženevanje (90).

#### Makroskopske značilnosti

Tumor je belkaste do sivkaste barve, žariščno antrakotično pigmentiran, lahko čvrst, z zvezdasto retrakcijo v obrobju. Veliki tumorji centralno pogosto razpadejo. Rastejo lahko kot

polipoidne mase v svetlinah bronhialnega vejevja in sčasoma povsem zaprejo svetlino bronha, kar posledično povzroči atelektazo, bronhiektazije, zaporo bronhialnih izločkov in pljučnico. Manj pogosto tumorji te vrste vzniknejo v perifernem dihalnem vejevju.

#### Širjenje tumorja

Centralni ploščatocelični karcinomi imajo dva vzorca rasti. V glavnih in lobarnih bronhih se lahko širijo intraepitelno, v začetku tudi brez invazije v subepitelno stromo, zajamejo lahko tudi epitel bronhialnih žlez in izvodil in se šele v napredovani fazi razrastejo v pljučnem parenhimu. Drugi vzorec rasti je v obliki endobronhialno rastoče polipoidne oz. papilarne mase, ki žariščno preko bronhialne stene infiltrira v pljučni parenhim, pogosto tudi v intralobarno in/ali intrapulmonalno bezgavno tkivo (8).

Periferno rastoči karcinomi oblikujejo solidni vozlič z intrabronhialno rastjo in se v napredovani fazi razširijo tudi v prsno steno, plevro ali prepono (91).

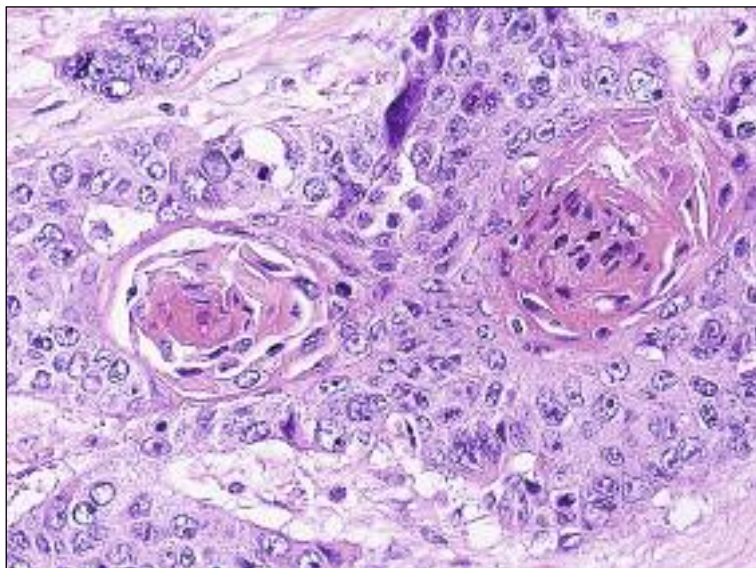
Ploščatocelični karcinomi so v začetku predvsem lokalno agresivni, hematogene metastaze so precej redkeše kot pri drugih histoloških vrstah (92). Pri periferno ležečih, dobro diferenciranih tumorjih, ki ne presejajo 2 cm, je metastaski proces v regionalne bezgavke redek (93). Po drugi strani slabo diferencirani tumorji z visoko mitotsko aktivnostjo lahko že zgodaj zasevajo v možgane, nadledvičnice, jetra in gastrointestinalni trakt.

#### Mikroskopske značilnosti

V dobro diferenciranem ploščatoceličnem karcinomu je prisotna keratinizacija (poroženevanje) z oblikovanjem t.i. keratinskih biserov, celice ne kažejo izrazite polimorfije, prisotni so tudi medcelični mostički (dezmosomi) (slika 5). Opisane lastnosti so tudi osnova za gradiranje ploščatoceličnih karcinomov. Slabo diferencirani karcinomi pa vsebujejo le redke predele poroženevanja ali pa so celo brez njih, polimorfizem celic je izrazit, poudarjena je mitotska aktivnost s številnimi patološkimi mitozami (8).

Obstajajo številne histološke podvrste ploščatoceličnega karcinoma: papilarna, svetlocelična, drobnocelična in bazaloidna oblika,





Slika 5. Ploščatocelični karcinom. Prisotni so keratinski biseri in poudarjena keratinizacija. Celična in jedrna polimorfija je zmerna, celice so poligonalne z obilno citoplazmo, velikimi jedri z nukleoli.

slednji dve imata slabšo prognozo kot običajne oblike ploščatoceličnega karcinoma (tabela 1) (8).

#### Elektronskomikroskopske značilnosti

Tumorske celice vsebujejo filamente keratina, ki tvorijo skupke tonofilamentov, medtem ko imajo slabo diferencirane oblike ploščatoceličnega karcinoma le maloštevilne filamente.

#### Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza obsega velikocelični karcinom, timični ploščatocelični karcinom, ploščatocelično metaplazijo pri difuzni alveolarni okvari (klinično akutni respiratorni distress sindrom, ARDS).

#### Prognoza

Preživetje in prognoza sta boljša kot pri žleznih karcinomih, saj je petletno preživetje bolnikov v stadiju I (T1, N0, M0) kar 80%, medtem ko je pri žlezem karcinomu enakega stadija manj kot 70%. Slabo napovedno vrednost imajo morfološke spremembe, kot so visok mitotski indeks, obsežne mitoze, huda pleomorfija tumorskih celic oz. slaba

diferenciacija tumorja. Med neugodne klinične kazalce sodijo hujšanje, metastatsko širjenje, visoka starost in visok stadij bolezni.

Histološka podvrsta in lokalizacija tumorja imata neodvisne prognostične kazalce, npr. precej slaba prognoza je lahko tudi pri dobro diferenciranem tumorju, ki se vrašča v mediastinum (8).

### Adenoskvamozni karcinom

#### Definicija

Adenoskvamozni karcinomi vsebujejo komponente žleznega in ploščatoceličnega karcinoma; ena komponenta mora biti zastopana v vsaj 10% celotnega tumorja (94). Predstavljajo 0,4–4% vseh pljučnih karcinomov in se pogosto pojavljajo pri kadilcih (95).

#### Makroskopske značilnosti in širjenje

Tumorji se navadno nahajajo v periferiji pljuč. Ker relativno zgodaj metastazirajo, imajo zato tudi slabšo prognozo (96).

#### Mikroskopske značilnosti

Žlezna komponenta tega tumorja je lahko grajena iz solidnih, acinarnih, papilarnih ali

bronhioloalveolarnih (lepidičnih) struktur. Ploščatocelična komponenta kaže žariščno poroženevanje ali le medcelične mostičke, občasno pa lahko celo minimalno produkcijo sluzi. Obe komponenti sta lahko ostro ločeni ali pa prehajata druga v drugo in se prepletata. Stopnja diferenciacije posamezne komponente je neodvisna (94, 95).

### Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza obsega mukoepidermoidni karcinom in ploščatocelično metaplazijo bronhiolov.

### Histogeneza

Tumorji izvirajo iz pluripotentne bronhialne rezervne celice (verjetno je izvorna pluripotentna celica na vmesni razvojni stopnji med bronhialno in Clara celico tipa II). Predvidevajo, da tako kot pri adenokarcinomih žlezna komponenta adenoskvamoznega karcinoma pri centralno ležečem tumorju vznikne iz intermediarne celice bronhialnega epitela, pri periferno ležečem, kar je pogostejše, pa iz Clara celice (82).

### Prognosa

V splošnem je prognoza precej slabša kot pri čistem ploščatoceličnem ali žleznem karcinomu enakega stadija, kar velja celo za stadija I ali II. Petletno preživetje pri izrazito lokaliziranih lezijah je 62 %, pri preostalih oz. pri višjem stadiju (stadiju III) le 35 %, nekatere raziskave pa poročajo le o 21 % petletnem preživetju (94).

## Žlezni karcinom (adenokarcinom)

### Definicija

Adenokarcinomi so maligni tumorji z žlezno diferenciacijo in/ali produkcijo sluzi (mucina), ki imajo acinarni, papilarni, bronhioloalveolarni (lepidični) ali solidni vzorec rasti ali mešanico omenjenih vzorcev.

### Epidemiologija

V zadnjem času je predvsem v razvitih deželah incidenca žleznega karcinoma presegla ploščatocelične karcinome in je v zadnjih petih

letih najpogostejša histološka vrsta pljučnega raka. Pojavlja se predvsem pri ženskah, celo nekadilkah, zelo pa narašča incidenca žleznih karcinomov tudi pri moških (97).

### Lokalizacija

Žlezni karcinomi navadno rastejo periferno in merijo manj kot 4 cm v premer (98). Plevra in prsni koš sta prizadeta v 15 %, medtem ko se tumor redko vrašča v hilusne bezgavke, razen če tumor vznikne v bližini pljučnega hilusa, torej centralno.

### Citologija

Tumorske žlezne celice se lahko pojavljajo posamezno ali v tridimenzionalnih okroglastih, acinarnih ali papilarnih skupkih. Celične meje so ostre, citoplazma je navadno obilna, homogena ali nežno granularna, občasno pa tudi vakuolizirana z mucinskimi kapljicami. Pri dobro diferenciranih tumorjih so jedra navadno okrogla do ovalna z gladko jedrno membrano, kromatin je nežen, drobno zrnat. Jedrca so navadno velika in izrazita. Pri slabše diferenciranih tumorjih so prisotne lahko tudi mucinske (sluzne) vakuole, ki potisnejo jedro na obrobje celice, pri čemer nastanejo pečatu podobne celice, imenovane pečatnice (90).

### Makroskopske značilnosti

Žlezni karcinomi imajo več vzorcev rasti. Po navadi se pojavljajo kot periferne lezije sivkastobelega barve, lahko s centralno fibrozo ali pri večjih tumorjih z osrednjo nekrozo in krvavitvami (99). Robovi tumorja so lahko gladki, lobulirani ali zvezdasti. Občasno so želatinozne konsistence zaradi obilne produkcije mucina.

Redkeje se pojavljajo kot endobronhialni tumorji, ki rastejo v svetlini bronha (100). Sčasoma povsem zaprejo svetlino bronha in nastane obstruktivna (lipoidna) pljučnica.

Tretji vzorec rasti žleznih karcinomov posnema pljučnici podobno zgostitev pljučnega parenhima ali pa nastanejo spremembe, podobne intersticijski pljučnici zaradi razvoja tumorja po limfnih žilah.

Tumorji redko rastejo difuzno, lahko bilateralno, povsem periferno z vraščanjem v visceralno pleuro, da nastane mezoteliomu

podoben tumor (101). Adenokarcinomi lahko vzniknejo tudi v predhodno nastalem vezivu ali brazgotini.

### Širjenje tumorja

Tumor se navadno širi po limfangijih in hematogeno, aerogeno širjenje je redkejše. Pri aerogenem širjenju lahko tumor zajame isti lobus ali različne lobuse ipsilateralno (na isti strani) in/ali v kontralateralnih pljučih (na drugi strani). Periferni karcinomi se pogosto vraščajo v plevro kot mezoteliomi. Približno petina žlezni karcinomi ima že ob postavitvi diagnoze oddaljene metastaze (npr. v možganih, kosteh, nadledvičnicah in/ali jetrih) (102).

### Mikroskopske značilnosti

#### Histološke podvrste žlezni karcinomi

Žlezni karcinomi imajo različne vzorce rasti: acinarno (v obliki žlezam podobnih formacij), papilarno (papilarne proliferacije s fibrovaskularno stromo), mikropapilarno in solidno obliko rasti (kjer so tumorske celice v tesnih kohezivnih skupinah brez žlezam podobnih formacij) (slika 6, slika 7). Pogosto posamezni tumorji vsebujejo več različnih morfoloških vzorcev rasti, vendar naj bi po najnovejših priporočilih iz leta 2011 v odstotkih čim bolj natančno opredelili posamezne histološke vzorce tumorja (npr. 60 % solidni, 30 % acinarni, 10 % papilarni) (38).

Redkejše oblike žlezni karcinomi so še fetalna oblika (ki spominja na fetalne pljučne tubule), mucinozni (koloidni) žlezni karcinom (z obsežnimi sluznimi jezerci), mukozni cistadenokarcinom, pečatnocelični (kjer so tumorske celice podobne pečatnemu prstanu kot pri pečatnocelični različici želodčnega karcinoma) in svetlocelični žlezni karcinom.

Klasifikacija iz leta 2004 vključuje še bronhioloalveolarni karcinom (BAK), ki sodi med dobro diferencirane tumorje z dobro prognozo (8, 103). Pri BAK neoplastične celice openjajo obstoječe alveolarne strukture, kar imenujemo lepidična rast. Pomembno je, da je odsotna stromalna, vaskularna in/ali plevralna invazija. Inter-alveolarne pregrade so pogosto nekoliko zadebeljene. Poznamo dve obliki BAK, in sicer nemucinozno in mucinozno obliko. Nemucinozni BAK sestavljajo prizmat-

ske Clarove celice in/ali kubično oblikovani pnevmociti II. Pri mucinozni obliki BAK je prisotna monotona populacija dobro diferenciranega mucinoznega epitela, ki openja alveolarne stene. Pri teh tumorjih občasno opisujejo tudi aerogeno širjenje in konsolidacijo, ki spominja na lobarno pljučnico.

Po priporočilih posodobljene klasifikacije žlezni karcinomi (iz leta 2011) naj bi BAK izpustili in nemucinozne oblike BAK nadomestili z AIS, mucinozne oblike BAK, kjer lahko dokažemo aerogeno širjenje ali celo multifokalno rast tumorja, pa uvrstili med invazivne žlezne karcinome (38).

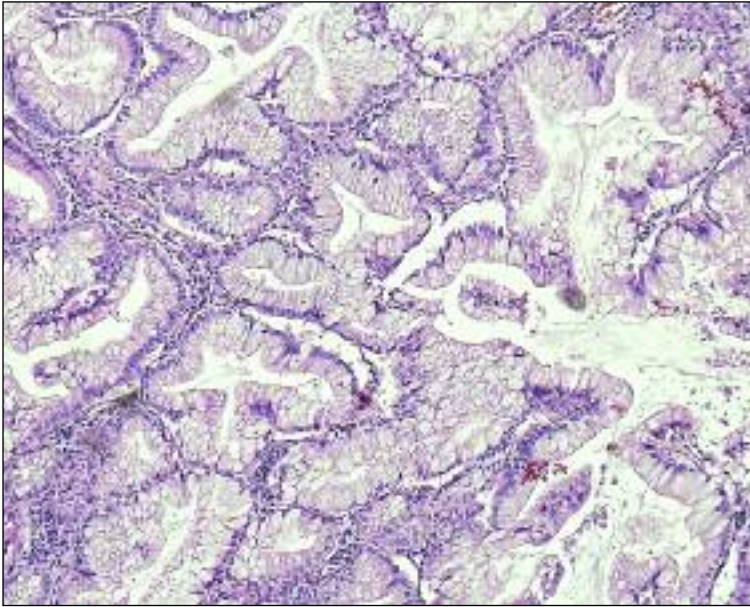
### Diferencialna diagnoza

V diferencialni diagnozi je treba potrditi ali izključiti metastatske žlezne karcinome, predvsem iz prebavnega trakta, prostate ali dojke (104). Pri tem nam razen anamnestičnih podatkov pomagajo tudi nekatere imunohistokemične preiskave, npr. proteini surfaktanta in TTF-1 (angl. *thyroid transcription factor*), ki ga izločajo primarni pljučni žlezni karcinomi in normalno tudi pnevmociti (TTF-1 izločajo tudi normalne in neoplastične celice ščitnice) (105). Pri določanju izvora metastatskega procesa nam lahko pomagajo tudi nekateri epitelni označevalci (različni citokeratini) (104). Pri izrazito perifernih lezijah je treba v diferencialno diagnozo vključiti tudi možnost malignega mezotelioma.

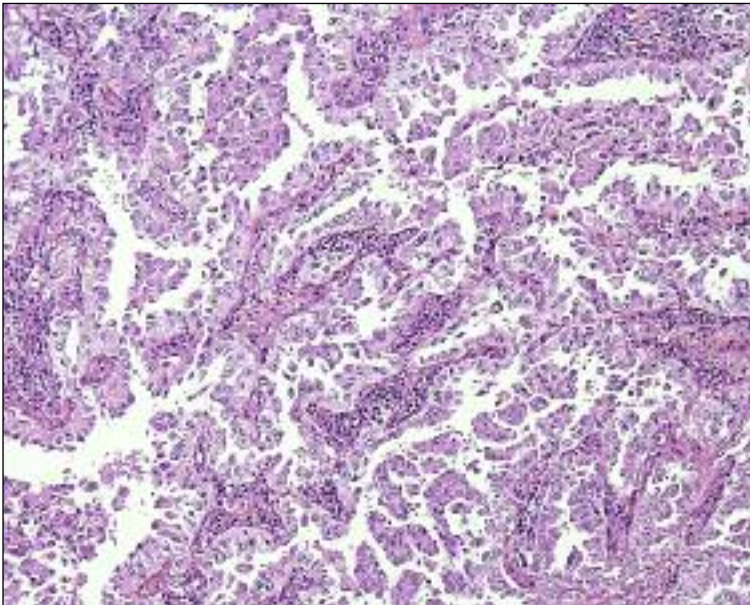
### Gradiranje žlezni karcinomi (gradus)

Gradiranje tumorjev pomeni kvalitativno oceno diferenciacije tumorja. Uporabljamo tri graduse (gradus I – dobra diferenciacija, gradus II – srednja oz. zmerna diferenciacija in gradus III – slaba diferenciacija tumorja). Gradacija je povezana s histološkimi kriteriji glede na citološke atipije ter z oceno, do katere tumorske celice in njihova gradnja posnemajo izgled normalnega pljučnega tkiva. Tako npr. imajo najslabši gradus solidno grajeni žlezni karcinomi, najboljši gradus in prognozo pa tumorji s pretežno lepidičnim vzorcem rasti. Kadar je v tumorju prisotnih več različnih gradusov diferenciacije, se glede prognoze upošteva najslabšo diferencirano komponento (8, 38).





Slika 6. Acinarni žlezni karcinom. Številne, nekoliko nepravilno oblikovane žlezne formacije, ki jih sestavljajo visoko prizmatske celice, z obilno svetlo citoplazmo, z mucinom in bazalno položenimi jedri.



Slika 7. Papilarni žlezni karcinom. Papilarna proliferacija kubičnih in deloma prizmatskih celic, s posameznimi sluznimi vakuolami, ki odpirajo fibrovaskularno, vnetno infiltrirano ogrodje.

## Histogeneza

Izvirno celico je težko opredeliti zaradi morfološke heterogenosti med posameznimi podvrstami žleznih karcinomov in predvsem zaradi raznolikosti celic, ki openjajo dihalno vejevje. Prav tako je izvorna celica odvisna od anatomske lokacije tumorja. Centralno lokalizirane tumorje sestavljajo mucinozne in prizmatske celice, ki najverjetneje izvirajo iz bronhialnega epitela in žlez, medtem ko periferne adenokarcinome verjetno sestavljajo celice, ki izvirajo iz Clarovih celic in/ali pnevmocitov tipa II (40, 106). Kot smo že omenili, izvirajo iz Clarovih celic in pnevmocitov tipa II tudi preinvazivne lezije AAH in AIS, iz katerih kasneje nastanejo invazivni periferni žlezni karcinomi (107, 108).

## Molekularne raziskave in genetske značilnosti žleznih karcinomov

Genetske spremembe pri žleznih karcinomih vključujejo točkovne mutacije dominantnih onkogenov, kot so K-ras in tumorski supresorski geni (p16Ink4, p53). Mutacije K-ras se pojavljajo že pri preinvazivnih lezijah (AAH) in pri kar 30% žleznih karcinomov, pretežno na kodonu 12, redkeje na kodonu 13 in le občasno na kodonu 61 (109). Navadno jih dokažemo pri karcinomih kadilcev. Pri žleznih karcinomih kadilcev zasledimo tudi inaktivacijo tumorskih supresorskih proteinov p16Ink4 in mutacije na genu za p53, ki so prav tako negativni prognostični kazalci (110, 111). Molekularne preiskave do neke mere omogočajo razločiti primarne od metastatskih žleznih karcinomov oz. opredeliti izvor metastaskega procesa (40).

## Genetske preiskave in izsledki, na katerih temelji razvoj tarčne terapije pri zdravljenju žleznih karcinomov

### Obetavne tarčne terapije

Številne molekularne raziskave so skušale določiti najbolj kritična mesta oz. faze v razvoju tumorja, kjer bi lahko z ustreznimi biološkimi ali genetskimi tarčnimi zdravili zaustavili ali vsaj omejili razvoj raka. Ta zdravila naj bi torej delovala na molekularni označevalec na rakavi celici, kamor sodijo rastni

dejavniki na površini celic, signalne poti v tumorski celici, tumorsko žilje ali tumorska stroma. Izkazalo se je, da ima posamezna podvrsta žleznih karcinomov, žal, več različnih mutacij, tako da bi bilo treba z razvojem tarčnih zdravil delovati na več »prijemališčih« hkrati, odvisno tudi od razvojne stopnje tumorskega procesa, kar pa precej otežuje izbiro uspešne terapije in v bližnji prihodnosti še ne ponuja učinkovite rešitve za bolnike.

V zadnjem času so se raziskave usmerile predvsem v iskanje učinkovitih zdravil za karcinome, pri katerih lahko dokažemo številne aberacije.

### Pljučni karcinomi z mutacijo receptorja za epidermalni rastni dejavnik

Pri mutaciji v genu za EGFR je receptor prekomerno izražen, signalna pot pa je neprestano aktivirana, kar tumorskim celicam omogoči proliferacijo, preživetje, neovaskularizacijo in metastaziranje. Do prekomerne izraženosti EGFR in neprestane aktivacije signalne poti pride zaradi »aktivirajočih« mutacij gena za EGFR v področju eksonov 18–21 (112).

Potrditve somatskih mutacij na določenih eksonih (predvsem na eksonih 18–21) na domeni tirozin kinaze EGFR lahko pomeni ugodnejšo prognozo, saj je v teh primerih tarčna terapija z zaviralci EGFR tirozinskih kinaz učinkovitejša (113). Mutacij ne moremo dokazati, če tumorske celice zajemajo manj kot 25% celotnega vzorca, ki ga pregledujemo. Signalno pot EGFR lahko zaviramo z monoklonskimi protitelesi, ki zavirajo (blokirajo) delovanje EGFR, ali z zaviralci tirozinskih kinaz, ki ovirajo aktivacijo EGFR. Slabši odziv nekaterih adenokarcinomov na zdravljenje z zaviralci EGFR je verjetno posledica dejstva, da imajo karcinomske celice sočasno multiple genetske in epigenetske nepravilnosti. Tako npr. ima 40% žleznih karcinomov z mutacijo v EGFR sočasno še mutacijo na genu za protein p53 (114).

### Pljučni karcinomi z mutacijo KRAS

Geni družine RAS kodirajo na membrano vezan GTP (gvanozin trifosfat) protein, ki prenaša zunajcelične signale, sprejete preko receptorjev tirozin kinaze, v celico in pri tem sodeluje pri regulaciji celične rasti, gibljivosti celice (motiliteti), pri diferenciaciji in celič-

ni smrti. Mutacija gena *RAS* se pojavlja pri 20–40% žleznihih karcinomov (115). Mutacije se najpogosteje pojavijo na kodonih 12 ali 13. Pretežni del teh mutacij naverjetneje povzroča tobak, saj jih zaznamo navadno pri kadilcih (predvsem pri moških) (112). Bolniki z mutacijo *KRAS* imajo slabšo prognozo in slab odgovor na konvencionalno kemoterapijo. Verjetno tudi zato, ker *RAS* sodeluje s TGF (angl. *transforming growth factor*), ki sproži epitelno-mezenhimski prehod, kar omogoča hitrejšo invazijo tumorskih celic in metastaziranje (114).

Številni zaviralci proteina *RAS* se v terapiji niso uspešno izkazali, prav tako se karcinomi z mutacijo gena za *KRAS* ne odzivajo na terapijo z zaviralci tirozinskih kinaz, ki je sicer uspešna terapija pri karcinomih z mutacijo gena za *EGFR*.

#### **Tarčna terapija z zaviralci angiogeneze**

Žilni endotelijski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*, *VEGF*) je rastni dejavnik, ki omogoča proliferacijo in migracijo celic, zavira apoptozo in uravnava prepustnost endotelnihih celic. Tumorji, ki izločajo visok nivo *VEGF*, imajo slabšo prognozo. Na *VEGF* lahko vplivamo z vezavo na njihove zunajcelične receptorje ali z blokado znotrajceličnih poti, prek katerih *VEGF* deluje (116).

#### **Tarčna terapija pri pljučnih karcinomih z nepravilnostmi v genu *ALK***

*ALK* (angl. *anaplastic large cell lymphoma kinase gene*) je bil prvotno odkrit pri anaplastičnih velikoceličnih limfomih. Vendar so v zadnjem času ugotovili prerazporeditev *ALK* (in nastanek *EML4-ALK*) pri nekaterih nedrobnoceličnih pljučnih karcinomih, in sicer gre navadno za mlajše bolnike, nekadilce, s solidno ali pečatnocelično histološko podvrsto adenokarcinoma z mucinsko sekrecijo (116). Karcinomi, pri katerih je ugotovljen *EML4-ALK*, nimajo sočasne mutacije v *EGFR*.

#### **Karcinomi z mutacijo v *HER-2***

Mutacija v *HER-2* se pojavlja le pri 2% vseh nedrobnoceličnih karcinomov, pogosteje pri žleznihih karcinomih, navadno pri nekadilcih (117). Karcinomi z mutacijo v *HER-2* imajo višji metastatski potencial in zvišano produkcijo *VEGF* in zato slabšo prognozo.

Žal pri več kot polovici žleznihih karcinomov ne ugotovimo molekularnih nepravilnosti, ki bi jih lahko uspešno zdravili ali vsaj omejevali bolezen s trenutno znanimi tarčnimi zdravili, razen s kemoterapijo. Zato so pomembne še nadaljnje molekularne preiskave in vzporedne študije z različnimi na novo odkritimi tarčnimi zdravili.

### **Prognoza**

#### **Morfološki prognostični kazalci**

V splošnem so prognostične napovedi odvisne od gradusa posameznega tumorja, saj slabo diferencirani adenokarcinomi hitreje metastazirajo v bezgavke. Parametri, ki pomenijo slabo napovedno vrednost, so: visok gradus, vaskularna invazija, blaga ali celo odsotna limfocitna infiltracija tumorja, zvišana mitotska aktivnost in obsežne nekroze (118).

Na prognozo vpliva tudi histološki tip tumorja, tako npr. mikropapilarni ali solidni vzorec rasti kaže na slabšo prognozo (119). Po drugi strani pa imajo izredno dobro prognozo žlezni karcinomi, pri katerih prevladuje lepidični tip rasti (ki so po WHO-klasifikaciji iz leta 2004 poimenovani nemucinogeni bronhioloalveolarni karcinomi), pri teh tumorjih je petletno preživetje kar 100% (103).

#### **Genetski prognostični dejavniki**

Mutacija *K-ras*, mutacije gena za *p53*, izražanje ciklina *D* in *bcl-2* ter inaktivacija retinoblastoma in *p16* navadno napovedujejo slabšo prognozo (120–122). Za nadaljnjo prognozo in individualno usmerjeno terapijo (npr. za uporabo zaviralcev signalne poti *EGFR*) je pomembna tudi določitev prisotnosti oz. odsotnosti mutacij v genu *EGFR* (123).

#### **Priporočila posodobljene klasifikacije žleznihih karcinomov iz leta 2011**

V zadnjih letih so nova spoznanja v molekularni biologiji, histomorfologiji, radiologiji in kliniki privedla do potrebe po novi, interdisciplinarni klasifikaciji žleznihih karcinomov (38). Travis s sodelavci je leta 2011 objavil priporočila za posodobitev klasifikacije, ki omogoča boljši vpogled glede prognoze in usmerjene terapije zaradi vpeljevanja dodatnih molekularnih analiz za določitev aktivirajočih mutacij onkogenov. Določitev mutacij

pa olajša izbiro uspešnejše tarčne terapije za posamezne podvrste žleznih karcinomov.

Eno od pomembnih priporočil je, da se zaradi nedoslednosti pri diagnosticiranju bronhioloalveolarnega karcinoma (BAK), ki po definiciji pomeni žlezni karcinom brez invazije, izraz BAK opusti in se nemucinozne oblike BAK nadomesti z adenokarcinom *in situ*, mucinozne BAK z aerogenim širjenjem in multifokalnim načinom rasti uvrsti med invazivne mucinozne žlezne karcinome (38). AIS je torej po priporočeni klasifikaciji do 3 cm velik adenokarcinom z lepidičnim tipom rasti, tj. načinom rasti, kjer neoplastične celice oblagajo nekoliko zadebeljene, blago fibrozirane alveolarne pregrade brez invazije v stromo.

Po priporočilih naj se dodatno v klasifikacijo uvrsti tudi t. i. minimalno invazivni adenokarcinom (MIA), kamor sodijo tumorji premera manj kot 3 cm s prevladujočim lepidičnim načinom rasti in z minimalno, do 5 mm široko invazijo. Invazivno komponento glede histološkega podtipa rasti (npr. acinarni, papilarni, solidni) je treba dodatno opredeliti. MIA in AIS imajo zelo dobro prognozo in skoraj 100 % petletno preživetje (38).

Opisane izboljšave v klasifikaciji imajo tudi prognostični pomen. Tako imajo lepidični žlezni karcinomi najboljšo prognozo (gradus I), papilarni in acinarni nekoliko slabšo prognozo (gradus II), najslabšo prognozo pa mikropapilarni in solidni tip (gradus III).

## Velikocelični karcinom

### Definicija

Velikocelični karcinomi so nediferencirani nedrobnocelični karcinomi, ki so brez citoloških značilnosti žleznega, ploščatoceličnega ali drobnoceličnega karcinoma.

### Epidemiologija

Velikocelični karcinomi predstavljajo vsaj 9 %, velikocelični nevroendokrini karcinomi pa do 3 % vseh pljučnih karcinomov in se ponavadi razvijejo pri kadilcih, s povprečno starostjo okoli 60 let, pretežno pri moških (124). Limfoepiteliomu podoben karcinom, ki prav tako sodi v skupino velikoceličnih karcinomov, je bistveno redkejši, prizadene ženske okoli 57. leta, ki so v 40 % kadilke (125).

## Makroskopske značilnosti in širjenje tumorjev

Navadno gre za velike tumorske lezije, rastoče periferno, zajamejo pa lahko tudi subsegmentne in večje bronhe. Na rezni ploskvi so razmehčani in rožnate barve zaradi obsežnih nekroz in krvavitv. Pogosto se vraščajo v visceralno plevro in prsno steno. Tumorji metastazirajo v regionalne bezgavke, plevro, jetra, kosti, možgane, abdominalne bezgavke in celo v osrčnik (87, 126).

## Mikroskopske značilnosti

Skupino velikoceličnih karcinomov morfološko razvrstimo v pet glavnih podskupin.

Običajni velikocelični karcinomi so slabo diferencirani tumorji, grajeni iz gnezd velikih poligonalno oblikovanih celic, s svetlimi vezikularnimi jedri in izrazitimi nukleoli (slika 8).

Velikocelične nevroendokrine karcinome sestavljajo gnezda tumorskih celic, ki rastejo v trabekulah, rozetah in imajo določene nevroendokrine morfološke značilnosti in številne mitoze. Nevroendokrino diferenciacijo potrdimo z ustreznimi imunohistokemičnimi označevalci (npr. kromogranin, sinaptofizin, CD56) (slika 4) (87).

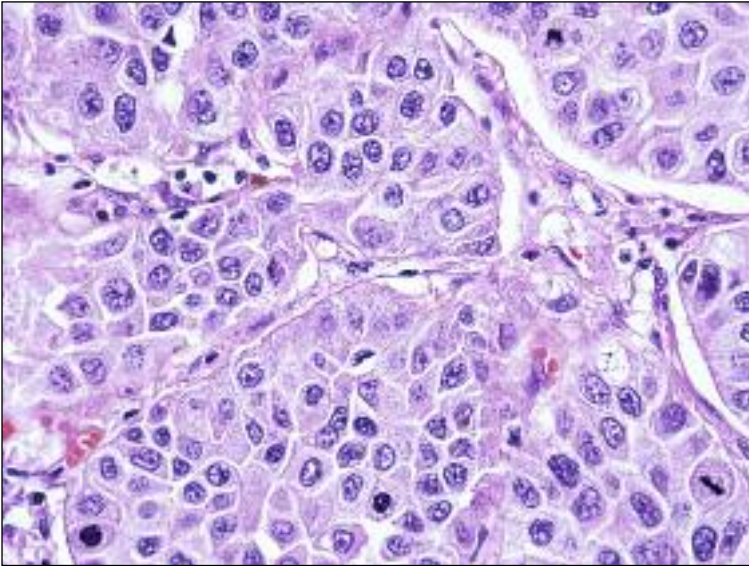
Pri kombiniranih velikoceličnih nevroendokrinih karcinomih je pridružena komponenta žleznega ali ploščatoceličnega karcinoma (87).

Redki podvrsti sta še bazaloidna oblika velikoceličnega karcinoma, kjer so tumorske celice relativno drobne, unimorfne, spominjajo na bazalnocelični karcinom kože, prisotne so obsežne nekroze ter limfoepiteliomu podoben karcinom, za katerega je poleg velikih celic značilen tudi intenziven vnetni infiltrat iz zrelih limfocitov, plazmatk in histiocitov (127). V tumorskih celicah pogosto dokažemo tudi RNA virusa Epstein-Barr (128).

Precej redki podvrsti sta svetlocelični velikocelični karcinom ter velikocelični karcinom z rabdoidnim fenotipom.

## Histogeneza

Tumorji vzniknejo iz skupne pluripotentne matične celice, ki ima sposobnost različne diferenciacije (129). Zanimivo je, da nevroendokrini diferenciacija velikoceličnih karcino-



Slika 8. Velikocelični karcinom. Nediferencirane velike, poligonalno oblikovane celice z obilno citoplazmo z velikimi vezikularnimi, deloma lobuliranimi jedri in poudarjenimi nukleoli, prisotne so tudi številne mitoze.

mov ne izvira iz specifičnih neuroendokrinih celic, prav tako neuroendokrini velikocelični karcinomi niso povezani z difuzno neuroendokrino hiperplazijo, tumorleti ali mutacijo *MEN1* (130).

### Prognoza

Prognoza je odvisna od TNM-stadija, podobno kot pri drugih vrstah pljučnega karcinoma. Še najboljšo prognozo ima običajni velikocelični karcinom, čeprav tudi pri tej podvrsti ni obetavna. V splošnem je prognoza velikooceličnega neuroendokrinih karcinoma v stadiju I slabša kot pri drugih nedrobnoceličnih karcinomih istega stadija (131). Pri limfoepiteliomu podobnem karcinomu je prognoza odvisna od sočasne okužbe z virusom Epstein-Barr, ki prognozo precej poslabša (132). Najslabšo prognozo v tej skupini ima po nekaterih ocenah bazaloidna podvrsta velikoceličnih karcinomov, pri katerih se relativno zgodaj pojavijo možganske metastaze (127).

## Sarkomatoidni karcinomi

### Definicija

Sarkomatoidni karcinomi sodijo v skupino slabo diferenciranih nedrobnoceličnih kar-

cinomov, ki vsebujejo vretenastocelično in/ali gigantocelično (orjaškocelično) diferenciacijo.

### Epidemiologija

Sarkomatoidni karcinomi so redki in predstavljajo le 0,3–1,3 % vseh pljučnih malignomov (133, 134). Štirikrat pogosteje se pojavljajo pri moških kot pri ženskah, v starosti okoli 60 let (135).

### Etiologija

Glavni etiološki dejavnik je tobak, saj je 90 % bolnikov s to obliko karcinoma dolgoletnih kadilcev. Nekatere raziskave poročajo o višji incidenci teh karcinomov tudi v povezavi z azbestno izpostavljenostjo (134, 135).

### Lokalizacija

Tumorji se pojavljajo centralno ali periferno, pogosteje v zgornjih lobusih, in se lahko kmalu razširijo v prsno steno (134).

### Klinična slika

Simptomatika je odvisna od velikosti in lokacije tumorja. Pri centralno rastočih se pojavljajo klinični znaki bronhialne obstrukcije

s kašljem, dispnejo, pljučnicami in hemoptizami, pri periferno ležečih tumorjih pa bolečine zaradi vraščanja v prsno steno (134, 135).

### Citologija

V citoloških vzorcih so tumorske celice po obliki vretenaste ali orjaške in zelo pleomorfne z obilno citoplazmo (136).

### Makroskopske značilnosti

Periferni tumorji merijo navadno več kot 5 cm, so dobro omejeni in na rezni ploskvi sivkaste ali rumenkaste barve, krhki, zrnati, hemoragični, z obsežno nekrozo. Centralni endobronhialno rastoči tumorji so redkejši, manjši in pecljati (134, 135).

### Širjenje tumorja

Sarkomatoidni karcinomi se vraščajo v regionalne bezgavke in metastazirajo podobno kot drugi nedrobnocelični karcinomi, vendar pogosto tudi v nekoliko neobičajne lokacije, kot so jejunum, rektum in ledvice (134, 135).

### Mikroskopske značilnosti

Sarkomatoidni karcinomi so razvrščeni v dodatne podskupine.

Pleomorfni karcinomi so zelo slabo diferencirani nedrobnocelični karcinomi, ki kažejo žariščno ploščatocelično, žlezno ali velikocelično diferenciacijo, vendar vsebujejo vsaj 10% vretenaste ali gigantocelične (orjaškoceelične) komponente (137).

Vretenastocelično podskupino karcinomov sestavljajo prepleti vretenastih celic.

Gigantocelična (orjaškocelična) poskupi na karcinomov pa je grajena iz posamičnih orjaških, izrazito polimorfni večjedrnih celic brez jasne diferenciacije (133, 138).

Karcinosarkomi so tumorji, ki združujejo karcinomsko in sarkomsko komponento, torej so bifazni tumorji (iz dveh malignih komponent). Karcinomsko komponento po navadi predstavlja ploščatocelični karcinom (v 45–70%), manj pogosto žlezni karcinom (v 20–30%), redko pa velikocelični karcinom (v 10%) (139). Sarkomska komponenta je lahko slabo diferencirana, vretenasto celična, s predeli boljše diferenciacije v smer maligne

mišične komponente (rabdomiosarkom), maligne hrustančne (hondrosarkom) in/ali kostne komponente (osteosarkom) (139).

Posebna podskupina, pljučni (pulmonarni) blastomi, morfološko spominjajo na fetalna pljuča med 10.–16. tednom gestacije (t. i. psevdoglandularni stadij) (140).

### Diferencialna diagnoza

Pleomorfni karcinom je treba razlikovati od reaktivnih procesov, vnetnih miofibroblastnih tumorjev in primarnih oz. metastatskih sarkomov, nadalje od primarnih/metastatskih karcinomov (npr. karcinomov nadledvične žleze, rabdomiosarkomov, horiokarcinomov) in drugih tumorjev, kamor sodijo npr. teratomi ali fetalni adenokarcinomi (135, 137).

### Prognoza

Prognoza je precej slabša kot pri ostalih nedrobnoceličnih karcinomih, saj je petletno preživetje le 20%. Prognoze bistveno ne izboljša niti adjuvantna terapija (kemoterapija z obsevanjem) (134, 138, 141).

## Karcinoidni tumorji

### Definicija

Karcinoidi so tumorji z nevroendokrino diferenciacijo, kar odraža tudi njihov vzorec rasti, kot je npr. rozetam podobno urejanje, pališadenje, rebrasti in trabekularni vzorec in organoidne strukture. Delimo jih v tipične in atipične karcinoide.

### Lokalizacija

Tipični karcinoidi lahko rastejo centralno (v svetlinah bronhov ali neposredno ob njih) ali periferno, medtem ko se atipični karcinoidi pretežno pojavljajo le periferno (87, 142).

### Klinična slika

Bolniki so navadno asimptomatski, razen kadar tumorji utesnjujejo svetlino bronhov in nastane bronhialna obstrukcija, tedaj se pojavi kašelj, lahko s hemoptizami. Ektopična produkcija ACTH s Cushingovim sindromom se pojavlja le redko (143).



## Citologija

Vzorci so ponavadi krvavi in zelo celularni, citološka slika je relativno monomorfna. Celice se nahajajo v skupinah, ki oblikujejo trabekule, acinuse, rozete, nize celic, lahko pa so tumorske celice tudi posamične (disociirane). Tumorske celice so manjše, unimorfne, podobne plazmatkam, ovalno oblikovane z zmerno obilno drobno zrnato citoplazmo, jedra so pri tipičnem karcinoidu pogosto unimorfna, okrogla do ovalna z nežnim kromatinom brez nukleolov. Pri atipičnem karcinoidu so celice lahko tudi večje in bolj polimorfne. Vendar le na osnovi citologije ne moremo zanesljivo razlikovati med tipičnim in atipičnim karcinoidom (144, 145).

## Makroskopske značilnosti

Navadno gre za čvrste, dobro zamejene tumorje, rumenkaste barve (146).

## Širjenje tumorja

Ob postavitvi diagnoze 15 % tipičnih karcinoidov že metastazira v lokalne bezgavke, 5–10 % pa celo v oddaljene organe, kot so kosti ali jetra. Po raziskavah kar 40–50 % atipičnih karcinoidov metastazira v regionalne bezgavke in v manjši meri tudi v druge organe (142).

## Mikroskopske značilnosti

Karcinoide delimo v dve podskupini:

- tipični karcinoidi so tumorji brez nekroz in z nizko mitotsko aktivnostjo (do 2 mitoti/2 mm<sup>2</sup>) in
- atipični karcinoidi so tumorji z 2–10 mitozami na 2 mm<sup>2</sup> in/ali s prisotnimi drobnimi nekrozami.

Morfološke značilnosti so podobne pri obeh podskupinah karcinoidov, pri razvrščanju v eno od podskupin je treba upoštevati predvsem število mitoz in ev. prisotnost nekroz.

Tumorske celice se urejajo trabekularno, organoidno, papilarno ali v obliki rozet. Celice so unimorfne, poligonalne, lahko tudi vretenaste s pičlo do srednje obilno eozinofilno citoplazmo, z ovalnimi jedri in drobno zrnatim kromatinom in neočitnimi nukleoli, lahko je prisoten tudi jedrni polimorfizem. V citoplazmi zelo redkih tumorskih celic občasno dokažemo

tudi melanin (146). Med tumorskimi gnezdi je prisotna dobro ožiljena vezivno-žilna stroma.

Pri perifernih karcinoidih lahko v epitelu dihalnega vejevja v bližini tumorja najdemo tudi hiperplastične neuroendokrine celice in tumorlete (87, 147).

## Ultrastrukturne značilnosti

Z elektronsko mikroskopskim pregledom prikažemo v tumorskih celicah dezmosome in goste neurosekretorne granule (87).

## Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza obsega tumorlet (od karcinoidov se razlikuje po velikosti), velikocelični neuroendokrini karcinom, drobnoocelični karcinom, mukoepidermoidni karcinom, žlezni karcinom, paragangliome, nekatere metastatske tumorje (npr. karcinom dojke, prostatični karcinom) (87, 148).

## Gradus

Karcinoide lahko gradiramo na podlagi že zgoraj opisanih morfoloških značilnosti. Tipični karcinoidi sodijo v skupino tumorjev nizkega gradusa, medtem ko atipične karcinoide uvrščamo med tumorje z vmesnim oz. intermedinarnim gradusom.

## Histogeneza

Karcinoidi izvirajo iz neuroendokrinih celic, ki se tudi normalno nahajajo v dihalnih poteh, in so številne predvsem v fetalnih pljučih, ko imajo pomembno vlogo pri razvoju pljučnega parenhima, v odraslih pljučih pa so neuroendokrine celice redke (149). Preinvazivna lezija za razvoj karcinoidov je difuzna idiopatska hiperplazija neuroendokrinih celic (150).

## Prognoza

Petletno preživetje pri tipičnem karcinoidu je 90–98 % in desetletno 82–95 %, medtem ko je pri atipičnem petletno preživetje 60–73 % in desetletno le 35–59 %.

## Drugi redki nedrobnocelični karcinomi

### Mukoepidermoidni karcinomi

Mukoepidermoidni karcinom je maligni epitelni tumor, ki ga sestavljajo skvamoidne,

mucinozne ter intermediarne (vmesne) celice in predstavljajo le 1 % vseh pljučnih tumorjev (151).

Večina tumorjev izhaja iz bronhialnih žlez v centralnem dihalnem vejevju in navadno vzniknejo v glavnem, lobarnem ali segmentnem bronhu. Na rezni ploskvi so mehki, rožnate barve in deloma cistično degenerirani (151).

### Širjenje tumorja

Tumorji nizkega gradusa se redko razširijo v lokalne bezgavke (v 5%), medtem ko se tumorji visokega gradusa vraščajo v lokalne bezgavke in metastazirajo celo v jetra, kosti, nadledvičnice in možgane.

### Mikroskopske značilnosti

Glede na citološke in morfološke značilnosti jih delimo v tumorje nizkega in visokega gradusa.

V tumorjih nizkega gradusa prevladujejo cistične spremembe, v katerih je zgoščena sluz, med cistami so prisotne tudi manjše žleze, pojavljajo se tudi skvamozne in intermediarne celice. Tumorje visokega gradusa sestavljajo pretežno intermediarne in neporoženevajoče skvamozne celice z redkimi predeli mucinske sekrecije. Ti tumorji se vraščajo v pljučni parenhim in kmalu tudi v okolne bezgavke (151).

### Proгноza

Proгноza je ugodna pri tumorjih nizkega gradusa. Pri tumorjih visokega gradusa je prognoza slabša in podobna preostalim nedrobnoceličnim karcinomom (151).

### Redki primarni pljučni tumorji iz epitela žlez slinavk

V traheobronhialnem vejevju se redko pojavljajo tudi tumorji, ki vzniknejo iz epitela žlez slinavk. V to skupino uvrščamo adenoidnocistični karcinom ter izjemno redki acinarno-celični karcinom, epitelno-mioepitelni karcinom in maligni endobronhialni miksoidni tumor.

### Adenoidnocistični karcinomi

Adenoidnocistični karcinomi predstavljajo manj kot 1 % vseh pljučnih tumorjev in etiolško niso povezani s kajenjem. Najpogosteje

se pojavljajo med 4. in 5. desetletjem življenja (152).

90% tumorjev vznikne v traheji ali v glavnem oz. lobarnem bronhu (153). Tumor se iz primarne lokalizacije najprej razširi v pljučni parenhim, plevro, v mediastinum in v prsno steno. Metastaze v regionalnih bezgavkah se pojavljajo v 20%, v 40% pa nastanejo tudi sistemske metastaze v možganih, jetrih, kosteh, vranici, ledvicah in nadledvičnicah. Tumor se navadno ponovi, saj se perinevralna invazija pojavlja kar v 40%, pogosto se širi tudi perivaskularno vzdolž limfnih poti in bronhiolov.

Proгноza je odvisna od možnosti, če se lahko tumor odstrani v celoti, sicer se ob ponovitvah pogosto pojavijo tudi metastaze, kar močno poslabša stadij in prognozo bolezni (154).

## DROBNOCELIČNI KARCINOMI

### Uvod

Drobnocelični karcinomi (DCK) so posebna, povsem oddeljena skupina pljučnih karcinomov in jih je nujno razlikovati od skupine nedrobnoceličnih karcinomov. Predstavljajo 15–20% vseh pljučnih malignomov (83). DCK imajo svojstvene celične lastnosti z zelo kratkim časom podvojevanja, visokim ravnim potencialom, hitrim vdorom v žilne prostore in s posledično zelo zgodnjim metastaziranjem. Terapija prve izbire pri bolnikih z DCK je kemoterapija, pri omejeni bolezni pa tudi radioterapija. Kljub začetnemu dobremu odgovoru na kemoterapijo pride pri večini bolnikov že v nekaj mesecih do ponovitve.

### Definicija

DCK so maligni epitelni tumorji, sestavljeni iz drobnih celic s pičlo citoplazmo, z zabrisanimi celičnimi mejami. Celice so okrogle do ovalne, lahko tudi vretenaste, prisotne so obsežne nekroze in zelo zvišana mitotska aktivnost. DCK se lahko pojavlja tudi z drugimi histološkimi tipi pljučnega karcinoma (npr. s ploščatoceličnim, žleznim ali velikoceličnim), takrat govorimo o kombiniranem DCK. Sinoimi za drobnocelični karcinom so ovsenec, drobnocelični anaplastični karcinom, nedife-



rencirani drobnocelični karcinom, mikrocelularni karcinom itd.

Etiološki dejavnik pri vseh DCK je kajenje.

### **Klinična slika**

Simptomi so odvisni od lokalnega vraščanja v sosednje strukture, tako se npr. pojavijo hripavost, paraliza glasilk, redkeje pa stridor in hemoptize. Prav tako je klinična slika odvisna od prisotnosti metastatskega razvoja (v kostni mozeg, jetra in/ali osrednje živčevje) in ev. pojava paraneoplastičnega sindroma (155).

### **Citologija**

V citoloških vzorcih najdemo nepravilno oblikovane, sinciciju podobne skupke, in tudi številne posamične celice. V kohezivnih skupinah celic je značilno prisotno medsebojno vtiskovanje jeder oz. celic. Celice so majhne in merijo do velikosti treh zrelih limfocitov. Citoplazma je pičla ali celo odsotna. Neoplastične celice imajo visoko razmerje med jedrom in citoplazmo, ovalno jedro z nežno kromatinsko strukturo, vendar brez vidnih nukleolov. Prisotne so številne mitoze in tumorska diateza, pogosto so namreč vidni lasasti artefakti zaradi krhkosti tumorskih jeder (156).

### **Makroskopske značilnosti**

Na rezni ploskvi so tumorji navadno belkasti, mehki, krhki zaradi obsežnih nekroz. Tumor navadno vznikne submukozno, obraste bronh in se širi vzdolž peribronhialnih limfnih poti in interlobulnih pregrad ter se zgodaj vrašča v bezgavke (157). Periferno rastočih DCK je le 5 %.

### **Stadij tumorja**

Ker DCK že zelo zgodaj zasevajo, so DCK razdelili v stadij z omejeno (angl. *limited*) in razširjeno (angl. *extensive*) boleznijo (158). V zadnjem času pa se je ob posodobljeni TNM-klasifikaciji, ki sicer velja za nedrobnocelične karcinome, pridružil tudi koncept, da naj bi se enaka klasifikacija uvedla in uporabljala tudi za drobnocelične karcinome (51, 52).

### **Mikroskopske značilnosti**

Morfološke značilnosti DCK so podobne kot pri drugih neuroendokrinih tumorjih, to je

oblikovanje rozet, trabekul in palisadenje tumorskih jeder v obrobju tumorskih gnezd. Tumor pogosto raste v obliki plaž brez organoidne strukture. Celice v premer merijo do velikosti treh zrelih limfocitov, citopazma je pičla, celične meje so nejasne. Jedra so okrogla do ovalna, občasno tudi vretenasta, kromatin je drobno granuliran, nukleoli neočitni ali odsotni. Prisotne so številne mitoze (preko 60/2 mm<sup>2</sup>) in obsežne nekroze (159). Obstajajo tudi kombinirani drobnocelični karcinomi, ki vključujejo tudi nedrobnocelično komponento žleznega, ploščatoceličnega ali velikoceličnega karcinoma (slika 9A).

Ultrastrukturalno (z elektronsko mikroskopsko preiskavo) dokažemo številne neuroendokrine granule, ki merijo do 100 nm v premer, kar lahko prikažemo z imunohistokemičnimi preiskavami z neuroendokriniimi označevalci (kot so npr. kromogranin, sinaptofizin, CD56) (159) (slika 9B).

### **Diferencialna diagnoza**

Diferencialna diagnoza obsega limfatični/vnetni infiltrat, limfome, druge neuroendokrine in metastatske tumorje.

### **Histogeneza**

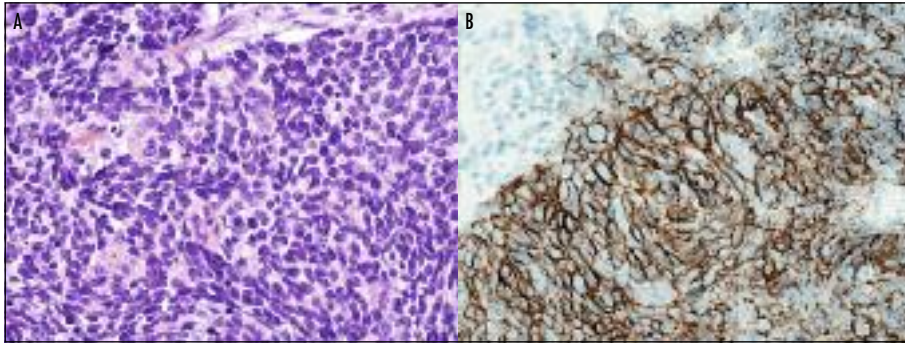
Izvorna celica za razvoj drobnoceličnega karcinoma ni povsem razjasnjena, najverjetneje gre za bronhialno pluripotentno matično celico.

### **Prognoza**

Prognoza je odvisna od zamejenosti tumorja, manj od velikosti primarnega tumorja. Prognoza je navadno slaba, saj se kmalu pojavijo metastaze (160). Petletno preživetje je pri omejenem stadiju 13,9 %, povprečno preživetje je okoli 15–20 mesecev, pri razširjeni bolezni samo 8–12 mesecev (43). Pri omejenem stadiju in dobrem odgovoru na kemoterapijo 20–40 % bolnikov preživi dve leti (161).

### **Molekularna patogeneza drobnoceličnega karcinoma**

Ker je prognoza pri DCK zelo slaba, so pomembne nadaljnje raziskave in odkrivanje molekularnih in celičnih nepravilnosti tumorskih celic. Zaradi kompleksnosti molekularnih



Slika 9. Drobnocelični karcinom. A – Gostoceličen tumor, deloma vretenastega izgleda, celice s pičlo citoplazmo, nejasnimi celičnimi mejami, z ovalnimi in okroglimi jedri z drobno znatim kromatinom brez vidnih nukleolov, z mitotsko aktivnostjo in apoptotičnimi telesci. B – tumorske celice z membransko reakcijo na neuroendokrini označevalec CD 56, kar dokazuje prisotnost neuroendokrinih granul.

nepravilnosti DCK je razvoj uspešne tarčne terapije precej otežen.

Poleg analiz kromosomskih aberacij je pomembno določiti spremembe na nivoju tumorskih supresorskih genov, onkogenov, aberantnih signalnih poti, receptorjev tirozinskih kinaz in rastnih dejavnikov, celičnih označevalcev ter raziskati vzrok oz. povod za ponovno aktivacijo molekularnih mehanizmov razvojnih poti (ki so sicer aktivirane v embrionalnem razvoju pljuč) in se značilno pojavljajo pri DCK.

Pri večini drobnoceličnih karcinomov ugotovijo delecijo na številnih kromosomih – npr. 3p, 5q, 13q in 17p (162). Pri vseh drobnoceličnih karcinomih se pojavlja delecija na 3p14.2, kjer se nahaja *FHIT*, ki ima normalno funkcijo pri apoptozi (programirani celični smrti) (163).

Številni DCK imajo mutacije v tumorskih supresorskih genih, tako se npr. mutacija, ki inaktivira *p53*, pojavlja pri 90 % DCK, v 40–70 % pa gre za nepravilno izražanje proteina *p53* (163). Popolno izgubo Rb ali mutacijo Rb dokažejo pri 90 % DCK (164). Pri 75–95 % DCK se zvišano izražajo tudi antiaoptotični proteini (*Bcl-2*) (165).

Prav tako se zvišano izražajo številni receptorji tirozinskih kinaz in rastnih dejavnikov, npr. zvišano izražanje *c-Kit* ugotavljajo pri 79–88 % in *IGF-1* proteina pri 95 % DCK (166, 167). Zvišano izražanje zaznamo tudi pri receptorjih fibroblastnega rastnega dejavnika (angl. *fibroblast growth factor receptor*,

*FGFR*) in žilnega endotelnega rastnega dejavnika *VEGF*, kar za bolnika pomeni slabo prognozo zaradi zvišane proliferacije tumorskih celic in hitrejšega metastatskega razvoja (167). V zadnjem času je na voljo precej tarčnih zdravil, zaviralcev zgoraj naštetih receptorskih poti, vendar niso tako uspešni, kot je sprva kazalo.

Označevalci celične površine, kamor sodijo adhezijske molekule živčnih celic *NCAM* (*CD56*) (angl. *neural cell adhesion molecule*), uravnavajo rast neuroendokrinih celic, migracijo in njihovo diferenciacijo. *NCAM* dokažemo pri vseh DCK. Čeprav so prisotne tudi v normalnih neuroendokrinih žlezah, v centralnem in perifernem živčevju ter kardiomiocitih, so primerne za tarčno terapijo pri karcinomskih obolenjih. Določene vezavne molekule (ligandi) lahko delujejo kot zaviralci *NCAM* signalne poti in tako zavirajo progres tumorja (168).

Pri DCK so aktivirane tudi številne signalne poti, ki so sicer ključne pri normalnem embrionalnem razvoju pljuč (npr. signalne poti *Hedgehog*, *Notch* in *Wnt*), kar najverjetneje potrjuje hipotezo, da so DCK najslabše diferencirani epitelni tumorji, saj imajo omejeni tumorji tudi neuroendokrini fenotip, ki so prve spoznavne celice v dihalnem epitelu razvijajočih se pljuč (169, 170).

V patogenezi DCK je torej vpletenih zelo veliko signalnih poti, ki jih je treba natančneje analizirati, kar bi omogočilo razvoj najuspešnejše usmerjene (tarčne) terapije in izboljšalo preživetje bolnikov.

## DRUGI REDKI PRIMARNI PLJUČNI MALIGNOMI

Ker karcinomi predstavljajo kar 98–99% vseh primarnih pljučnih malignomov, bomo preostale primarne pljučne malignome le na kratko omenili (9).

### Primarna pljučna limfoproliferativna obolenja

Primarni pljučni limfomi so zelo redki in predstavljajo le 0,4% vseh limfomov in samo 3,6% Nehodgkinovih limfomov. V pljučih rastejo enostransko ali obojestransko, lahko zajamejo tudi hilusne in mediastinalne bezgavke, občasno tudi prsno steno.

Diagnoza je večkrat težavna zaradi značilnega kliničnega in radiološkega poteka. Prognoza je lahko ugodna, predvsem pri bolnikih, kjer je lezijo mogoče tudi kirurško odstraniti (171).

### B-celični limfom marginalne cone tipa MALT

MALT (angl. *mucosa associated lymphoid tissue*) limfomi so ekstranodalni limfomi, ki ga sestavljajo morfološko heterogene drobne B-celice (172–174). Pojavljajo se pri starejših bolnikih okoli 60. leta brez jasnih etioloških dejavnikov. Navadno rastejo periferno kot solitarni nodus ali difuzno bilateralno (oboje-stransko). Petletno preživetje je okoli 90% celo brez dodatne terapije, vendar se lahko manjši delež limfomov MALT razvije v difuzni velikocelični B-limfom.

### Primarni pljučni difuzni velikocelični B-limfomi

Primarni pljučni difuzni velikocelični B-limfomi predstavljajo 5–20% primarnih pljučnih limfomov in se razvijejo v starosti 50–70 let, navadno v periferiji pljuč. Morfologija je podobna kot pri tovrstnih limfomih v drugih lokalizacijah. Petletno preživetje je 50% (173, 174).

### Primarni pljučni mezenhimski tumorji

Med maligne tumorje vaskularnega porekla v pljučih uvrščamo pljučni epitelioidni heman-

gioendoteliom, ki je tumor nizkega do vmesnega (intermediarnega) gradusa, ter epitelioidni angiosarkom, ki sodi v skupino žilnih tumorjev visokega gradusa. V večini primerov se pojavljajo v srednjih letih, predvsem pri ženskah 35.–40. leta. Tumorji izvirajo iz endotelnih celic. Prognoza je predvsem pri angiosarkomih slaba, preživetje je okoli dve leti (175).

Sarkomi pljučne vene so izredno redki tumorji (opisanih je le nekaj 10 primerov) in so podobni leiomiosarkomom (imajo gladkomišično diferenciacijo), pojavljajo se pretežno pri ženskah v starosti 50 let (176).

Sarkomi pljučne arterije so prav tako zelo redki tumorji, opisanih je nekaj 100 primerov, pojavljajo se okoli 50. leta. Obstajata dve obliki sarkomov, in sicer intimalni sarkomi, ki imajo fibroblastno ali miofibroblastno diferenciacijo, in muralni sarkomi z gladkomišično diferenciacijo. Metastazirajo v pljuča, mediastinum in oddaljene organe. Prognoza je slaba in preživetje le 14–18 mesecev (177).

Plevropulmonalni blastomi so maligni tumorji otroške dobe, ki se lahko pojavijo že pri novorojenčkih. Kot klinično patološka entiteta pa so priznani šele od leta 1989 (178, 179). Na podlagi mikroskopskih in makroskopskih značilnosti jih lahko razvrstimo v tri skupine: tip I, ki je pretežno cistični, tip II in tip III, ki sta pretežno solidna. Tumorji so grajeni iz vretenastih celic, podobnih fibrosarkomu, in rabdoidnih celic, ki so podobne nezrelim mišičnim celicam. Tip I ima relativno dobro prognozo in petletno preživetje 80–90%, medtem ko imata tip II in tip III petletno preživetje le 50%. Tumorji metastazirajo v hrbtenjačo in skelet.

Pljučni sinovialni sarkomi sodijo med mezenhimske vretenastocelične tumorje, s predeli epitelne diferenciacije. Pojavljajo se pri mlajših bolnikih. Širijo se v prsno votlino, osrčnik, prepono, v trebušno votlino, pri četrtini bolnikov pa metastazirajo tudi v jetra, kosti in možgane. Citogenetsko je v 90% prisotna značilna translokacija s fuzijo SYT-gena na kromosomu 18 z genom SXX1 (ali SXX2) na kromosomu X. Prognoza je slaba in preživetje je manj kot dve leti (180).

## LITERATURA

1. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United states today. *J Natl Cancer Inst.* 1981; 66: 1191–308.
2. Boyle P, Antier P, Bartelink H, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version. *Ann Oncol.* 2003; 14: 973–1005.
3. Žakelj MP, Žagar T, Zadnik V. Lung cancer in Slovenia. *Endoscopic Rev.* 2008; 13 (29): 5–13.
4. Bordoni A, Bongiovanni M, Mazzucchelli L, et al. Impact of histopathological diagnosis with ancillary immunohistochemical studies on lung cancer subtypes incidence and survival: a population-based study. *J Cancer Epidem.* 2001; 2011: ID 275758.
5. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108: 525–31.
6. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 819–31.
7. Korpany G, Smyth E, Sullivan LA, et al. Antiangiogenic therapy in lung cancer: focus on vascular endothelial growth factor pathway. *Exp Biol Med.* 2010; 235: 3–9.
8. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, eds.: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155. IARC Press: Lyon; 2002.
10. Travis WD, Lubin J, Ries L, et al. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer.* 1996; 77: 2464–70.
11. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, et al. International lung cancer trends by histologic type: male : female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer.* 2005; 117: 294–9.
12. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, et al. Effect of tobacco smoking on various histological types of lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992; 118: 276–82.
13. Charloux AC, Quoix E, Wolkove N, et al. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 14–23.
14. Higgins IT, Wynder EL. Reduction in risk of lung cancer among exsmokers with particular reference to histologic type. *Cancer.* 1988; 68: 2074–8.
15. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res.* 1994; 54: 5284–95.
16. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect.* 1995; 103: Suppl 8: 143–8.
17. Lopez-Abente G, Pollan M, de la Iglesia P, et al. Characterization of the lung cancer epidemic in the European Union (1970–1990). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995; 4: 813–20.
18. Boffetta P, Trichopoulos D. Cancer of the lung, larynx, and pleura. In: *Textbook of Cancer Epidemiology*, Adami HD, Hunter D, Trichopoulos D, eds. Oxford University Press: Oxford; 2002. p. 248–80.
19. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, et al. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimation for 1985. *Int J Cancer.* 1994; 59: 494–504.
20. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, et al. Effects of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1773–80.
21. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs. 2003. p. 85.
22. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, et al. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene.* 2002; 21: 7435–51.
23. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 461–9.
24. Wistuba II, Lam S, Behrens C, et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1366–73.
25. Prabhu PR, Jayalekshmi D, Pillai MR. Lung cancer and human papilloma viruses (HPVs). Examining the molecular evidence. *J Oncol.* 2012; 2012: 750270.
26. Karanikas V, Zamanakou M, Soukou F, et al. Cytolytic T-cell response against Epstein-Barr virus in lung cancer patients and healthy subjects. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010; 29: 64.
27. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Tumor suppressor genes: at the crossroads of molecular carcinogenesis, molecular epidemiology and human risk assessment. *Lung Cancer.* 2001; 34: S7–15.
28. Brambilla E, Moro D, Gazzeri S, et al. Alteration of expression of Rb, p16 (INK4A) and cyclin D1 in non-small cell lung carcinoma and their significance. *J Pathol.* 1999; 188: 351–60.
29. Lu YJ, Dong XY, Shipley J, et al. Chromosome 3 imbalances are the most frequent aberration found in non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 1999; 23: 61–6.

30. Naylor SL, Johnson BE, Minna JD, et al. Loss of heterozygosity of chromosome 3p markers in small-cell lung cancer. *Nature*. 1987; 329: 451-4.
31. Copper CA, Carby FA, Bubb VJ, et al. The pattern of K-ras mutation in pulmonary adenocarcinoma defines a new pathway of tumour development in the human lung. *J Pathol*. 1997; 181: 401-4.
32. Westra WH, Bass IO, Hruban RH, et al. K-ras oncogene activation in atypical alveolar hyperplasia of the human lung. *Cancer Res*. 1996; 56: 2224-6.
33. Yokota J, Kohno T. Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Sci*. 2004; 95: 197-204.
34. Hibi K, Trink B, Patturajan M, et al. AIS is an oncogene amplified in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 5462-7.
35. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtype. EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 810-27.
36. Thomas RK, Weir B, Meyerson M. Genomic approaches to lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 4384s-91s.
37. Director's Challenge Consortium for the Molecular classification of lung adenocarcinoma, Shedden K, Taylor JM, et al. Gene expression-based survival prediction in lung adenocarcinoma: a multi-site, blinded validation study. *Nat Med*. 2008; 14: 822-7.
38. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 244-85.
39. Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR, et al. The E-cadherin cell-cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung Cancer*. 2002; 36: 115-24.
40. Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 13784-9.
41. Anon. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 320-32.
42. Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, et al. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings. *Cancer*. 1982; 50: 2433-7.
43. Puglisi M, Dolly S, Faria A, et al. Treatment options for small cell lung cancer – do we have more choice. *Br J Cancer*. 2010; 102: 629-38.
44. Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, et al. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res*. 1985; 45: 2878-82.
45. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma – analysis of 1,000 autopsied cases. *Cancer*. 1950; 3: 74-85.
46. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 15: 4-9.
47. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*. 1997; 111: 1710-7.
48. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of the malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 706-14.
49. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now? *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 671-3.
50. Hirsch FR, Osterlind K, Jensen LI, et al. The impact of abdominal computerized tomography on the pretreatment staging and prognosis of small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 1992; 3: 469-74.
51. Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P, et al. The International association for the study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals Regarding the Clinical Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 1067-77.
52. Stahel R, Thatcher N, Fruh M, et al. 1<sup>st</sup> ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: Small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2011; 22: 1973-80.
53. Dacic S. Pulmonary preneoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 1073-8.
54. Wistuba II, Mao L, Gazdar AF. Smoking molecular damage in bronchial epithelium. *Oncogene*. 2002; 21: 7298-306.
55. Wistuba II. Genetics of preneoplasia: lessons from lung cancer. *Curr Mol Med*. 2007; 7: 3-14.
56. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking. 1955-1960 vs. 1970-1977. *N Engl J Med*. 1979; 300: 381-5.
57. Nicholson AG, Perry LJ, Cury PM, et al. Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for the pre-invasive squamous lesions of the bronchus: a study of inter-observer and intra-observer variations. *Histopathology*. 2001; 38: 202-8.
58. Moro-Sibilot D, Jeanmart M, Lantuejoul S, et al. Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions, and autofluorescence bronchoscopy. *Chest*. 2002; 122: 1902-8.
59. Kennedy TC, Proudfoot SP, Franklin WA, et al. Cytopathological analysis of sputum in patients with airflow obstruction and significant smoking histories. *Cancer Res*. 1996; 56: 4673-8.

60. Saccomano G, Archer VE, Auerbach O, et al. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer*. 1974; 33: 256-70.
61. Nagamoto N, Saito Y, Imai T, et al. Roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma: location in the bronchi, depth of invasion and length of axial involvement of the bronchus. *Tohoku J Exp Med*. 1986; 148: 241-56.
62. Wistuba II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2006; 1: 331-48.
63. Colby TV, Wistuba II, Gazdar A. Precursors to pulmonary neoplasia. *Adv Anat Pathol*. 1998; 5: 205-15.
64. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol*. 2001; 54: 257-71.
65. Franklin WA. Immunophenotypic changes associated with neoplastic transformation of human respiratory tract epithelium. *Lung Cancer*. 1994; 5: 15-36.
66. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin Oncol*. 2002; 29: 3-14.
67. Brambilla E, Gazzeri S, Lantuejoul S, et al. p53 mutant immunophenotype and deregulation of p53 transcription pathway (Bcl-2, Bax, and Waf1) in precursor bronchial lesions of lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1998; 4: 1609-18.
68. Lantuejoul S, Constantin B, Drabkin H, et al. Expression of VEGF, semaphorin SEMA3F and their common receptors neuropilins NP1 and NP2 in preinvasive bronchial lesions, lung tumours, and cell lines. *J Pathol*. 2003; 200: 336-47.
69. Wistuba II, Gazdar AF. Characteristic genetic alteration in lung cancer. *Methods Mol Med*. 2003; 74: 3-28.
70. Park IW, Wistuba II, Maitra A, et al. Multiple clonal abnormalities in the bronchial epithelium of patients with lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 1863-68.
71. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, et al. High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung cancer and preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple, discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints. *Cancer Res*. 2000; 60: 1949-60.
72. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, et al. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene*. 1999; 18: 643-50.
73. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, et al. Aberrant methylation of p16 (INK4a) is an early event in lung cancer and potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl acad Sci USA*. 1998; 95: 11891-6.
74. Mori M, Rao SK, Popper HH, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a probable forerunner in the development of adenocarcinoma of the lung. *Mod Pathol*. 2001; 14: 72-84.
75. Chapman AD, Kerr KM. The association between atypical adenomatous hyperplasia and primary lung cancer. *Br J Cancer*. 2000; 83: 632-6.
76. Yokose T, Doi M, Tanno K, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung in autopsy study. *Lung Cancer*. 2001; 33: 155-61.
77. Miller RR. Bronchioloalveolar cell adenomas. *Am J Surg Pathol*. 1990; 14: 904-12.
78. Nakanishi K. Alveolar epithelial hyperplasia and adenocarcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med*. 1990; 114: 363-8.
79. Nakahara R, Yokose T, Nagai K, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a clinicopathological study of 118 cases including cases with multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Thorax*. 2001; 56: 302-5.
80. Kitamura H, Kameda Y, Nakamura N, et al. Atypical adenomatous hyperplasia and bronchioalveolar lung carcinoma. Analysis by morphometry and the expression of p53 and carcinoembryonic antigen. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 553-62.
81. Mori M, Tezuka F, Chiba R, et al. Atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human lung: their heterogeneity in form and analogy in immunohistochemical characteristics. *Cancer*. 1996; 77: 665-74.
82. Cooper CA, Carby FA, Bubb VJ, et al. The pattern K-ras mutation in pulmonary adenocarcinoma defines a new pathway of tumour development in the human lung. *J Pathol*. 1997; 181: 401-4.
83. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol*. 2010; 21: vii65-71.
84. Thomas CF, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest*. 2001; 119: 1143-50.
85. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1972; 64: 413-21.
86. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 934-44.
87. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumours of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: an ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15: 529-53.
88. Tomaszefski JF, Connors AF, Rosenthal ES, et al. Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. A comparison of clinical features, histopathology, and survival. *Arch Pathol Lab Med*. 1990; 114: 468-74.
89. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, et al. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol*. 1985; 16: 569-79.

90. Johnson WW, Elson CE. Respiratory tract. In: Bibbo M, Day L, eds. *Comprehensive cytopathology*, 2nd ed. WB Saunders: Philadelphia, 1997. p. 325-402.
91. Funai K, Yokose T, Ishii G, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 978-84.
92. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 246-50.
93. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 111: 1125-34.
94. Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, et al. Adenosquamous carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol*. 1992; 97: 678-85.
95. Sridhar KS, Bounassi MJ, Raub WJ, et al. Clinical features of adenosquamous lung carcinoma in 127 patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142: 19-23.
96. Naunheim KS, Taylor JR, Skosey C, et al. Adenosquamous lung carcinoma: clinical characteristics, treatment, and prognosis. *Ann Thorac Surg*. 1987; 44: 462-6.
97. Khuder SA. Effects of cigarette smoking on major histological types of cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2001; 31: 139-48.
98. Kondo T, Yamada K, Noda K, et al. Radiologic-prognostic correlation in patients with small pulmonary adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2002; 36: 49-57.
99. Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, et al. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol*. 1980; 4: 365-73.
100. Kodama T, Shimosato Y, Koide T, et al. Endobronchial polypoid adenocarcinoma of the lung. Histological and ultrastructural studies of five cases. *Am J Surg Pathol*. 1984; 8: 845-54.
101. Koss M, Travis W, Moran C, et al. Pseudomesotheliomatous adenocarcinoma: a reappraisal. *Semin Diagn Pathol*. 1992; 9: 117-23.
102. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 246-50.
103. Teraski H, Niki T, Matsuno Y, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchiolo-alveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 937-51.
104. Rubin BP, Skarin AT, Pisick E, et al. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10: 77-82.
105. Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN. Thyroid transcription factor-1: a review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002; 10: 97-102.
106. Mori M, Kaji M, Tezuka F, et al. Comparative ultrastructural study of atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human lung. *Ultrastruct Pathol*. 1998; 22: 459-66.
107. Westra WH. Early glandular neoplasia of the lung. *Respir Res*. 2000; 1: 163-9.
108. Kitamura H, Kameda Y, Ito T, et al. Cytodifferentiation of atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar lung carcinoma: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Virchows Arch*. 1997; 431: 415-24.
109. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990; 323: 561-5.
110. Merlo A, Herman JG, Mao L, et al. 5'CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumour suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. *Nat Med*. 1995; 1: 686-92.
111. Dai Y, Morishita Y, Mase K, et al. Application of the p53 and K-ras gene mutation patterns for cytologic diagnosis of recurrent lung carcinomas. *Cancer*. 2000; 90: 258-63.
112. Webb JD, Simon C. Novel insights into molecular origins and treatment of lung cancer. *Cell Cycle*. 2010; 9: 4098-105.
113. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304: 1497-500.
114. Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Met Rev*. 2010; 29: 49-60.
115. Okudela K, Woo T, Kitamura H. KRAS gene mutations in lung cancer: Particulars established and issues unresolved. *Pathol Int*. 2010; 60: 651-60.
116. Chirieac LR, Dacic S. Targeted therapies in lung cancer. *Surg Pathol Clin*. 2010; 3: 71-82.
117. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*. 2005; 65: 1642-6.
118. Swinson DE, Jones JL, Richardson D, et al. Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer: correlation with biological variables. *Lung Cancer*. 2002; 37: 235-40.

119. Silver SA, Askin FB. True papillary carcinoma of the lung: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21: 43–51.
120. Rodenhuis S, Slebos RJ, Boot AJ, et al. Incidence and possible clinical significance of K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human lung. *Cancer Res.* 1998; 48: 5738–41.
121. Vonlanthen S, Heighway J, Kappeler A, et al. p21 is associated with cyclin D1, p16INK4a and Rb expression in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Oncol.* 2000; 16: 951–7.
122. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, et al. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 4055–63.
123. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2129–39.
124. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer.* 2001; 91: 1992–2000.
125. Chang YL, Wu CT, Shih JY, et al. New aspects in clinicopathologic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 715–23.
126. Stenbygaard LE, Sorensen JB, Larsen H, et al. Metastatic pattern in non-resectable non-small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 1999; 38: 993–8.
127. Moro D, Brichon PY, Brambilla E, et al. Basaloid bronchial carcinoma. A histologic group with a poor prognosis. *Cancer.* 1994; 73: 2734–9.
128. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, et al. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 2001; 32: 863–72.
129. McDowell EM, Trump BF. Pulmonary small cell carcinoma showing tripartite differentiation in individual cells. *Hum Pathol.* 1981; 12: 286–94.
130. Debelenko LV, Swalwell JI, Kelley MJ, et al. MEN1 gene mutation analysis of high-grade neuroendocrine lung carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000; 28: 58–65.
131. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124: 285–92.
132. Chang YL, Wu CT, Shih JY, et al. New aspects in clinicopathologic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 715–23.
133. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer.* 1994; 73: 2936–45.
134. Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer.* 1999; 86: 608–16.
135. Nappi O, Glasner SD, Swanson PE, et al. Biphasic and monophasic sarcomatoid carcinomas of the lung. A reappraisal of 'carcinosarcomas' and 'spindle-cell carcinomas'. *Am J Clin Pathol.* 1994; 102: 331–40.
136. Hummel P, Cangiarella JF, Cohen JM, et al. Transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary spindle cell and mesenchymal lesions: a study of 61 cases. *Cancer.* 2001; 93: 187–98.
137. Nappi O, Wick MR. Sarcomatoid neoplasms of the respiratory tract. *Semin Diagn Pathol.* 1994; 10: 137–47.
138. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2002; 23: 65–81.
139. Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 1514–26.
140. Yousem SA, Wick MR, Randhawa P, et al. Pulmonary blastoma. An immunohistochemical analysis with comparison with fetal lung in its pseudoglandular stage. *Am J Clin Pathol.* 1990; 93: 167–75.
141. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 311–24.
142. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol.* 2000; 31: 1255–65.
143. Fink G, Krelbaum Y, Yelin A, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest.* 2001; 119: 1647–51.
144. Anderson C, Ludwig ME, O'Donnell M, et al. Fine needle aspiration cytology of pulmonary carcinoid tumors. *Acta Cytol.* 1990; 34: 505–10.
145. Szyfelbein WB, Ross JS. Carcinoids, atypical carcinoids, and small-cell carcinomas of the lung: differential diagnosis of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Diagn Cytopathol.* 1988; 4: 1–8.
146. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 5: 285–92.
147. Miller RR, Muller NL. Neuroendocrine cell hyperplasia and obliterative bronchiolitis in patients with peripheral carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 653–8.
148. Churg A, Warnock ML. Pulmonary tumorlet. A form of peripheral carcinoid. *Cancer.* 1976; 37: 1469–77.



149. Haley KJ, Drazen JM, Osathanondh R, et al. Comparison of the ontogeny of protein gene product 9.5 chromogranin A and proliferating cell nuclear antigen in developing human lung. *Microsc Res Tech.* 1997; 37: 62-8.
150. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA, et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1285-8.
151. Yousem SA, Hochholzer L. Mucoepidermoid tumors of the lung. *Cancer.* 1987; 60: 1346-52.
152. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer.* 1995; 75: 191-202.
153. Prommegger R, Salzer GM. Long-term results of surgery for adenoid cystic carcinoma of the trachea and bronchi. *Eur J Surg Oncol.* 1998; 24: 440-4.
154. Maziak DE, Todd TR, Keshavjee SH, et al. Adenoid cystic carcinoma of the airway; thirty-two-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112: 1522-31.
155. Johnson DH. Management of small cell lung cancer: current state of the art. *Chest.* 1999; 116: 525S-30S.
156. Zaharopoulos P, Wong JY, Stewart GD. Cytomorphology of the variants of small-cell carcinoma of the lung. *Acta Cytol.* 1982; 26: 800-8.
157. Curran WJ. Therapy of limited stage small cell lung cancer. *Cancer Treat Res.* 2001; 105: 229-52.
158. Stahel RA. Diagnosis, staging, and prognostic factors of small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 1991; 3: 306-11.
159. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 1184-97.
160. Osterlind K, Andersen PK. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res.* 1986; 46: 4189-94.
161. Lally BE, Urbancic JJ, Blackstock AW, et al. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist.* 2007; 12: 1096-104.
162. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, et al. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: 327-43.
163. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol.* 2001; 28: 3-13.
164. Modi S, Kubo A, Oie H, et al. Protein Expression of the RB-related gene family and SV40 large T antigen in mesothelioma and lung cancer. *Oncogene.* 2000; 19: 4632-9.
165. Kaiser U, Schilli M, Haag U, et al. Expression of bcl-2-protein in small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1996; 15: 31-40.
166. Murray N, Salgia R, Fossella FV. Targeted molecules in small cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2004; 31: 106-11.
167. Fischer B, Marinov M, Arcaro A. Targeting receptor tyrosine kinase signalling in small-cell lung cancer (SCLC): what have we learned so far? *Cancer Treat Rev.* 2007; 33: 391-406.
168. Jensen M, Berthold F. Targeting the neural cell adhesion molecule in cancer. *Cancer Lett.* 2007; 258: 9-21.
169. Peacock CD, Watkins DN. Cancer stem cells and the ontogeny of lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2883-89.
170. Collins BJ, Kleeberger W, Ball DW. Notch in lung development and lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2004; 14: 357-64.
171. Parisis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. *J Cardiothorac Surg.* 2011; 6: 23.
172. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, et al. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology.* 1990; 16: 519-31.
173. Fiche M, Caprons F, Berger F, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology.* 1995; 26: 529-37.
174. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphomas. The value of immunohistochemistry and gene analysis in diagnosis. *Histopathology.* 1995; 26: 395-403.
175. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, et al. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol.* 1986; 3: 259-87.
176. Oliyai BR, Tazelaar HD, Lloyd RV, et al. Leiomyosarcoma of the pulmonary veins. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 1082-8.
177. Nonomura A, Kurumaya H, Kono N, et al. Primary pulmonary artery sarcoma: report of two autopsy cases studied by immunohistochemistry and electron microscopy, and review of 110 cases reported in the literature. *Acta Pathol Jpn.* 1988; 38: 883-96.
178. Baez-Giangreco A, Afzal M, Hamdy MG, et al. Pleuropulmonary blastoma of the lung presenting as posterior mediastinal mass: a case report. *Pediatr Hematol Oncol.* 1997; 14: 475-81.
179. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, et al. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer.* 1997; 80: 147-61.
180. Zeren H, Moran CA, Suster S, et al. Primary pulmonary sarcomas with features of monophasic synovial sarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 25 cases. *Hum Pathol.* 1995; 26: 474-80.