

REDKE HISTOLOŠKE VRSTE RAKA NA POGOSTEJŠIH MESTIH RAKA

Matej Bračko

Povzetek. Posamezno vrsto raka opredelimo ne le z mestom njegovega nastanka, temveč tudi z njegovim histološkim tipom. Zato se redke vrste raka ne pojavljajo samo na redkih in nenavadnih mestih, srečujemo jih tudi v organih, kjer se rak najpogosteje razvije. Redki raki se na teh mestih od pogostejših ne razlikujejo le po morfologiji, temveč pogosto tudi po kliničnem poteku in najprimernejšem načinu zdravljenja, zato je njihova pravilna razpoznava nadvse pomembna.

UVOD

Posamezno vrsto raka opredelimo z mestom njegovega nastanka in z njegovo morfologijo oziroma njegovim histološkim tipom, ki ga z mikroskopskim pregledom opredeli patolog. Pri razvrščanju rakavih bolezni se patologi opiramo na serijo publikacij o klasifikaciji tumorjev posameznih organskih sistemov, ki jih že več desetletij izdaja Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in na Mednarodno klasifikacijo bolezni za onkologijo (ICD-O), katere zadnja, tretja izdaja je izšla leta 2000 (1). ICD-O za morfologijo malignih neoplazem navaja več kot 600 različnih diagnoz, kar priča o izjemni morfološki heterogenosti raka.

Skupina strokovnjakov v projektu za nadzor redkih rakov v Evropi (RARE-CARE) je kot redke rake opredelila rake z letno incidenco $< 6/100.000$, kar v Evropi ustreza 30.000 novim primerom na leto (2). Z združevanjem posameznih entitet, ki so opredeljene v klasifikacijah SZO, je izoblikovala seznam 203 kategorij rakov, ki tvorijo za klinično obravnavo smiselne enote. Kar 186 kategorij se je glede na navedena merila uvrstilo med redke rake, redki raki pa so po podatkih evropskih registrov raka obsegali 22 % vseh rakov.

Čeprav na splošno velja, da se redke histološke oblike raka pojavljajo predvsem na mestih, kjer je rak razmeroma redek (3), rak redke vrste vznikne tudi v organih, kjer je primerov drugega raka toliko, da je organ lahko celo najpogostejša lokacija raka. Namen pričujočega prispevka je na kratko prikazati redke vrste raka, ki jih lahko najdemo v pljučih, debelem črevesu in danki, dojki in prostati.

REDKI RAKI PLJUČ

Rak pljuč, v svetovnem merilu najpogostejši rak, tvorijo predvsem trije histološki tipi: drobnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom ter adenokarcinom (4). Medtem ko je drobnoceličnega karcinoma okrog 20 %, je razmerje

med ploščatoceličnim karcinomom (25–44 %) in adenokarcinomom (28–42 %) odvisno od spola in kadilskih navad: adenokarcinom, katerega delež se sčasoma veča, je pogostejši pri ženskah in nekadilcih. Vse druge vrste pljučnega raka so redke, saj jih je skupaj le okrog 10 %.

Pljučni raki so histološko pogosto heterogeni, t.j. grajeni iz več kot enega tipa raka. Ta heterogenost pa otežuje njihovo pravilno klasifikacijo, še zlasti ko je treba diagnozo postaviti iz pičlega biopsijskega vzorca. V teh primerih tumorja včasih ni mogoče klasificirati, včasih pa ga opredelimo le kot nedrobnocelični karcinom.

Med redkimi raki pljuč je najpogostejši *velikocelični karcinom*, ki je definiran kot nediferenciran karcinom, ki ne kaže citoloških ali arhitekturnih značilnosti drobnoceličnega karcinoma in ne kaže znakov ploščatocelične ali žlezne diferenciacije. V večini raziskav obsega okrog 9 % vseh pljučnih rakov. Poznamo več podtipov velikoceličnega karcinoma: *velikocelični nevroendokrini karcinom* (ki je lahko kombiniran s kakšnim drugim tipom karcinoma), *bazaloidni karcinom*, *limfoepiteliomu podobni karcinom*, *svetlocelični karcinom* in *velikocelični karcinom z rabdoidnim fenotipom*. Ti podtipi nimajo pomembnejšega vpliva na prognozo, ki je pri velikoceličnem karcinomu pljuč odvisna predvsem od stadija bolezni.

Adenoskvamozni karcinom, ki je grajen iz žlezne in ploščatocelične komponente, obsega od 0,4 do 4 % vseh pljučnih rakov, njegova prognoza pa je slabša kot pri čistem ploščatoceličnem ali žleznem karcinomu.

Sarkomatoidni karcinomi so slabo diferencirani nedrobnocelični karcinomi, ki vsebujejo sarkomsko ali sarkomu podobno komponento in obsegajo okrog 1 % vseh pljučnih rakov. Razlikujemo 5 podtipov, ki tvorijo morfološki kontinuum: *pleomorfní karcinom*, *vretenastocelični karcinom*, *gigantocelularni karcinom*, *karcinosarkom* in *pulmonalni blastom*. Gre za agresivne tumorje, pri katerih je prognoza slabša kot pri drugih nedrobnoceličnih karcinomih, kemoterapija in radioterapija pa sta pri njih praviloma neučinkoviti.

Za dobro diferencirane nevroendokrine tumorje se je v pljučni patologiji – za razliko od drugih organskih sistemov – ohranil naziv *karcinoid*. Na osnovi mitotskega indeksa in obsežnosti nekroze razlikujemo *tipični karcinoid* (< 2 mitozí na 2 mm², brez mitoz) in *atipični karcinoid* (2–10 mitoz na 2 mm² ali najdba nekroz). Ta delitev ima pomemben prognostični pomen.

V pljučih se redko pojavljajo tudi karcinomi, kakršni se sicer v žlezah slinavkah: *mukoepidermoidni karcinom*, *adenoidnocistični karcinom* ter *epitelijsko-mioepitelijski karcinom*. Prognostično so ti tumorji razmeroma ugodni.

Manj od 0,5 % primarnih pljučnih tumorjev so limfomi. Najpogostejši (70–90 %) je B-celični limfom marginalne cone s sluznico povezanega limfatičnega tkiva (MALT), sledi pa mu difuzni velikocelični B-celični limfom.

Medtem ko sarkomi vseh lokacij najpogosteje zasevajo v pljuča, so primarni sarkomi pljuč izjemno redki. Med pogostejšimi velja omeniti sinovijski sarkom in epitelioidni angiosarkom oziroma hemangioendotelium.

REDKI RAKI DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Rak debelega črevesa in danke je histološko daleč najpogosteje adenokarcinom brez drugih oznak; največkrat je zmerno ali dobro, redkeje pa slabo diferenciran. Drugi histološki tipi raka, ki se pojavljajo v debelem črevesu ali danki, so maloštevilni in redki, zanimivo pa je, da so nekateri povezani s specifičnimi molekularnimi značilnostmi (5).

O *mucinoznem adenokarcinomu* govorimo, kadar več kot 50 % tumorja tvorijo jezera sluzi, ki vsebuje maligne epitelijske strukture. Dolgo je veljalo prepričanje, da gre za prognostično neugodno vrsto raka, danes pa kaže, da je prognoza pri mucinoznem adenokarcinomu razmeroma dobra, kadar gre za mikrosatelitsko hudo nestabilne (MSI-H) tumorje, kadar gre za mikrosatelitsko stabilne (MSS) ali mikrosatelitsko malo nestabilne (MSI-L) tumorje, pa je prognoza slaba.

Za *pečatnocelični adenokarcinom* so značilne celice pečatnice z intracitoplazemskim mucinom. Nekateri pečatnocelični karcinomi so MSI-H; ti so prognostično dokaj ugodni, vsi drugi pa so praviloma izredno agresivni.

Medularni karcinom je grajen iz kompaktnih povsem malignih celic z obilno eozinofilno citoplazmo in številnimi intraepitelijskimi limfociti. Tumorji s histološko sliko medularnega karcinoma so skoraj brez izjeme MSI-H, prognoza pri njih pa je dokaj ugodna.

Serirani adenokarcinom in *kribriformni adenokarcinom tipa komedo* sta razmeroma novi, pred kratkim opisani entiteti. Prvi, ki je po arhitekturi podoben sesilnim seriranim adenomom, je običajno MSI-H ali MSI-L s hipermetilacijo otočkov CpG, drugi, ki je podoben komedokarcinomu dojke, pa je običajno MSS s hipermetilacijo otočkov CpG.

Mikropapilarni adenokarcinom je redek tip karcinoma, ki – podobno kot nekateri istoimenski tumorji dojke, sečnega mehurja in jajčnika – raste v obliki mikropapilarnih poganjkov, ki ležijo v praznih prostorih, ki so podobni žilnim strukturam, in se razmeroma zgodaj po mezigovnicah razširi v bezgavke.

Zelo redka oblika karcinoma je *adenoskvamozni karcinom*, še redkejši je čisti *ploščatocelični karcinom*. V debelem črevesu in danki so opisani tudi redki primeri *vretenastoceličnega karcinoma*, bifaznega tumorja, ki vsebuje sarkomatoidno vretenastocelično komponento.

Redke epitelijske tumorje debelega črevesa in danke, ki ne kažejo ne morfoloških ne imunohistokemičnih in ne molekularnobioloških znakov diferenciacije, klasificiramo kot *nediferencirani karcinom*. Nekateri od teh tumorjev so MSI-H.

Med redke rake debelega črevesa in danke spadajo tudi *nevroendokrini tumorji*. Po klasifikaciji WHO iz leta 2010 jih – podobno kot vse nevroendokrine tumorje prebavnega trakta – na osnovi morfolologije in proliferacijske aktivnosti razdelimo v tri skupine oziroma *graduse*: *nevroendokrini tumor (NET) G1* in *G2* ter *nevroendokrini karcinom (NEC) G3*. NET po tej klasifikaciji ustreza nekdanjemu karcinoidu, pri NEC pa razlikujemo velikocelični in drobnocelični tip; slednji je po morfologiji identičen drobnoceličnemu karcinomu pljuč.

Sarkomi obsegajo le 0,1 % malignih tumorjev debelega črevesa in danke. V večini primerov gre za *leiomiosarkom* in *maligni gastrointestinalni stromalni tumor (GIST)*.

Primarni kolorektalni limfomi obsegajo okrog 0,2 % malignih tumorjev te lokacije. Praviloma gre za B-celične neoplazme, med katerimi so najpogostejši *limfom tipa MALT*, *difuzni velikocelični limfom* in *limfom plaščnih celic*.

REDKI RAKI DOJKE

Najpogostejši histološki tip raka dojke je t.i. duktalni karcinom, ki obsega od 40 do 75 % vseh rakov te lokacije (6). Gre za razmeroma heterogeno skupino karcinomov, ki ne kažejo značilnosti, na osnovi katerih bi jih lahko uvrstili v kakšno drugo, bolj specifično kategorijo. Po pogostosti duktalnemu karcinomu sledi lobularni karcinom, ki ga je med raki dojke 5–15 %. Vsi drugi histološki tipi, ki jih v dojki poznamo razmeroma veliko, so precej redkejši in sodijo med redke rake.

Za dva izmed njih, *tubularni karcinom* in *invazivni kribriformni karcinom*, je značilna odlična prognoza. Tumorja, katerih delež je nekoliko večji med tumorji, ki jih odkrijemo z mamografijo, sta praktično vedno hormonsko odvisna in negativna za HER2 ter praviloma ne zahtevata agresivnejšega zdravljenja.

Prognoza je ugodna – za razliko od prognoze pri tovrstnih tumorjih v drugih organih – tudi pri *mucinoznem karcinomu* dojke, za katerega je značilna obilna produkcija ekstracelularne sluzi. Poleg mucinoznega karcinoma so v dojki opisani še nekateri drugi karcinomi, ki proizvajajo mucin: *mucinozni cistadenokarcinom* in *mucinozni karcinom kolumnarnih celic* sta izjemno redka, nekoliko pogostejši je *pečatnocelični karcinom*.

Medularni karcinom dojke, ki po raznih poročilih obsega od 1–7 % vseh karcinomov dojke, je z okolico dobro razmejen tumor, za katerega so značilne slabo diferencirane celice, ki so razporejene v solidne, sinciciju podobne strukture brez tvorbe žlez, s pičlo stromo, v kateri je intenziven limfoplazmocitni infiltrat. Čeprav gre za tumor, ki bi ga glede na morfološke karakteristike opredelili kot zelo malignega, je prognoza pri njem nekoliko boljša kot pri klasičnem duktalnem karcinomu, vendar le s pogojem, da se strogo držimo meril za njegovo diagnozo.

Po nekaterih ocenah je okrog 2–5 % vseh karcinomov dojke *nevroendokrini karcinom*. Klasifikacija WHO razlikuje tri podtipa: *solidni nevroendokrini karcinom*, *velikocelični nevroendokrini karcinom* in *drobnocelični karcinom*, ki ga morfološko ni mogoče razlikovati od istovrstnega karcinoma pljuč.

Invazivni papilarni karcinom in *invazivni mikropapilarni karcinom* sta prav tako redka tipa, ki dosegata le nekajodstotni delež vseh rakov dojke.

Metaplastični karcinomi so razmeroma heterogena skupina tumorjev, ki jih je manj kot 1 % karcinomov dojke. Praviloma gre pri njih za kombinacijo adenokarcinoma in področij vretenastocelične, ploščatocelične in/ali mezenhimske diferenciacije. Metaplastična vretenastocelična ali ploščatocelična komponenta lahko obstajata tudi v čisti obliki, brez jasne žlezne komponente. Na osnovi tega metaplastične karcinome razdelimo v čiste epitelijske (mednje sodijo *ploščatocelični karcinom*, *adenokarcinom z vretenastocelično diferenciacijo* in *adenoskvamozni karcinom*) ter mešane epitelijske in mezenhimske (mednje sodijo *karcinomi s kostno metaplazijo*, *karcinomi s hrustančno metaplazijo* ter *karcinosarkomi*).

Kot *apokrini karcinom*, *karcinom, bogat z lipidi*, in *svetlocelični karcinom*, *bogat z glikogenom*, klasificiramo karcinome, v katerih je citoplazma ustrezno spremenjena v več kot 90 % celic, pri *onkocitnem karcinomu* pa mora biti onkocitno spremenjenih vsaj 70 % tumorskih celic. Gre za redke in morfološko zanimive variante invazivnega karcinoma, za katere pa ni povsem jasno, ali se po kliničnem poteku in prognozi kakor koli razlikujejo od običajnega duktalnega karcinoma dojke. Izjemno redka oblika karcinoma dojke z nenavadno diferenciacijo je *sebacealni karcinom*, v katerem se tumorske celice diferencirajo v smeri žlez lojnic.

Redek karcinom, grajen iz celic, ki tvorijo obilne izločke, je *sekretorni karcinom*. Ta tumor, ki ga je za manj kot 0,15 % vseh rakov dojke, se ne pojavlja le pri odraslih, temveč tudi pri otrocih, zato so ga včasih imenovali tudi juvenilni karcinom.

V dojki redko vzniknejo tudi karcinomi, ki po histološki sliki ustrezajo nekaterim tipom malignih tumorjev v žlezah slinavkah. To so *mukoepidermoidni karcinom*, *maligni mioepiteliom*, *karcinom acinarnih celic* in *adenoidnocistični*

karcinom (ACC). Prvi trije so izjemno redki, ACC pa obsega okrog 0,1 % rakov dojke. Čeprav ACC po genskih lastnostih spada v prognostično neugodno skupino tumorjev bazalnega oziroma trojno negativnega tipa, gre v resnici za razmeroma indolenten tumor, ki le v 10 % metastazira v oddaljene organe.

Maligni mezenhimski tumorji vzniknejo v dojki zelo redko. *Angiosarkom* se lahko pojavi v dojki na novo ali pa gre za posledico obsevanja. V dojki so opisani tudi redki primeri *rabdomiosarkoma*, *liposarkoma* in *leiomiosarkoma*, ki se po morfoloških značilnostih in kliničnem poteku ne razlikujejo od tovrstnih tumorjev drugih lokacij. Le v dojki pa se pojavljata še dva redka maligna fibroepitelijska tumorja – *maligni filodni tumor* in *periduktalni stromalni sarkom*.

Tudi primarni limfomi dojke so zelo redki. V večini primerov gre za B-celične limfome, najpogosteje za *difuzni velikocelični B-celični limfom*, redkeje za *Burkittov limfom*, *B-celični limfom marginalne cone*, *folikularni* ali *limfoblastni limfom*, izjemno redko pa za *T-celične limfome*.

REDKI RAKI PROSTATE

Daleč najpogostejša oblika raka prostate je adenokarcinom, ki tvori žleznim mešičkom oziroma acinusom podobne strukture, zato ga pogosto imenujemo tudi acinarni adenokarcinom (7). Variant acinarnega adenokarcinoma prostate je veliko (*atrofična* in *pseudohipertrofična varianta*, *varianta penastih žlez*, *koloidna*, *pečatnocelična*, *onkocitna*, *limfoepiteliomu podobna* in *sarkomatoidna varianta*), ki klinično sicer niso pomembne, važno pa je, da jih pozna patolog, saj je njihovo razlikovanje od netumorskih sprememb ali metastatskih tumorjev lahko težavno.

Duktalni adenokarcinom je poseben tip karcinoma prostate, ki tvori velike žleze, opete s cilindričnim epitelijem. Ta tumor, ki so ga zaradi podobnosti s karcinomom endometrija včasih imenovali endometrijski ali endometrioidni karcinom, v čisti obliki obsega le 0,2–0,8 % raka prostate, nekoliko pogosteje pa ga najdemo v kombinaciji s klasičnim acinarnim adenokarcinomom. Tumor je razmeroma agresiven in je že ob diagnozi neredko diseminiran.

Tudi primarni *urotelijski karcinom* prostate je redek: njegov delež med raki prostate menda znaša 0,7–2,8 %. Še redkejši so karcinomi, ki kažejo ploščato-celično diferenciacijo: čisti *ploščatocelični karcinom* dosega okrog 0,6 % rakov prostate, še manj pa je *adenoskvamoznega karcinoma* prostate, saj je v literaturi opisanih le okrog 10 primerov. Tako urotelijski kot ploščato-celični karcinom prostate je treba razlikovati od primerov, ko gre za primarni karcinom uretre ali sečnega mehurja, ki se širi v prostatu.

Bazalnocelični karcinom je redek tumor, grajen iz prostatičnih bazalnih celic. Tumor se pojavlja predvsem pri starejših, o njegovem biološkem poteku in zdravljenju pa zaradi njegove redkosti ne vemo dosti.

Čeprav je fokalno neuroendokrino diferenciacijo mogoče najti v skoraj vseh karcinomih prostate, so tumorji, ki ustrezajo vsem merilom za diagnozo *karcinoida* izjemno redki, njihove klinične lastnosti pa so zaradi redkosti slabo raziskane. Pogostejši, a še vedno redek je *drobnocelični karcinom*, ki se približno v polovici primerov pojavlja v kombinaciji z acinarnim adenokarcinomom. Histološko je tumor enak drobnoceličnemu karcinomu pljuč; podoben je tudi potek bolezni, saj polovica bolnikov umre prej kot v enem letu po diagnozi.

Sarkomi obsegajo le 0,1–0,2 % malignih tumorjev prostate. Najpogostejši tip pri odraslih je *leiomyosarkom*, pri otrocih pa *rabdomyosarkom*.

Izjemno redko je prostata primarno mesto vznika limfoma, najpogosteje *velikoceličnega B-celičnega limfoma*.

V prostati so opisani tudi posamični primeri *Wilmsovega tumorja*, *germinalnih tumorjev*, *svetloceličnega adenokarcinoma*, *nevroblastoma* in primarnega *melanoma*.

ZAKLJUČEK

Tudi na lokacijah, kjer se rak pojavlja najpogosteje, nastajajo redke oblike raka. Mednje sodijo vse vrste sarkomov in limfomov, pa tudi nekatere, za določeni organ redke vrste karcinomov. Pravilna razpoznavna limfomov in sarkomov je ključnega pomena, saj je njihovo zdravljenje povsem drugačno od zdravljenja najpogostejših karcinomov. Pri redkih vrstah karcinomov gre včasih le za redke morfološke variante, ki se po svojih kliničnih lastnostih in poteku bolezni ne razlikujejo od pogostejših tipov, važno pa jih je poznati, da se izognemo napačni diagnozi metastaskega tumorja. Po drugi strani pa so številni redki tipi raka, ki so po svojih bioloških in genetskih lastnostih povsem drugačni od prevladujočih tipov raka, zato zahtevajo tudi drugačno zdravljenje.

Neredko sta potek bolezni in njena prognoza pri redkih rakih drugačna kot pri njihovih pogostejših različicah. Na splošno velja, da je potek bolezni pri redkih rakih manj ugoden kot pri pogostejših, pri čemer je ena od možnih razlag, da jih preslabo poznamo in jih zato ne znamo uspešno zdraviti. Seveda pa ima to pravilo številne izjeme in kar nekaj vrst redkih rakov ima dobro ali celo odlično prognozo. Važno je, da jih poznamo in da se pri njih izognemo nepotrebnemu agresivnemu zdravljenju.

LITERATURA

1. Fritz A, Perry C, Jack A, Shanmugaratna K, Sobin L, Parkin DM, et al. International classification of diseases for oncology (ICD-O). 3rd ed. WHO: Geneva, 2010.
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2493–511.
3. Greenlee RT, Goodman MT, Lynch CF, Platz CE, Havener LA, Howe HL. The occurrence of rare cancers in U.S. adults, 1995–2004. *Public Health Rep* 2010; 125: 28–43.
4. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press: Lyon, 2004.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. IARC Press: Lyon, 2010.
6. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. IARC Press: Lyon, 2012.
7. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon, 2004.