

Tomaž Rott¹

Epidemiologija, etiopatogeneza in histološka klasifikacija pljučnih tumorjev

Epidemiology, Etiopathogenesis and Histological Classification of Lung Tumors

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljučne novotvorbe – epidemiologija – etiologija – patologija, prognoza

Pljučni rak je najpogostejši malignom pri moških in glavni vzrok umrljivosti zaradi raka pri obeh spolih. Na svetu letno prizadene več kot 8 milijonov ljudi, umre pa jih več kot milijon. Kajenje ga povzroči pri moških v 90 % in v 78 % pri ženskah. Ostali vzroki so (ne)poklicna izpostavljenost škodljivim dejavnikom, brazgotinjenje v pljučih in genetski dejavniki.

V Sloveniji sta se v letih 1995–98 pri moških znižala incidenca pljučnega raka z 88,3 na 82/100.000 in odstotek pljučnega raka med vsemi malignomi z 21 na 19 %; pri ženskah se je incidenca zvišala na 19/100.000 (5 % vseh malignomov). Odkrili so 25 % omejenih in 38 % lokalno razširjenih oblik pljučnega raka, pri 34 % so dokazali oddaljene zasevke, v 3 % razširjenosti niso ugotovili.

Leta 1998 je imelo 82,9 % bolnikov različne oblike nedrobnoceličnega raka, 17,1 % pa napovedno neugodni drobnocelični rak. V zadnjih letih predstavljata 10 % napovedno neugodni vrsti nedrobnoceličnega raka, pleomorfni in kombinirani velikocelični nevroendokrini rak. 5-letno preživetje vseh vrst pljučnega raka je bilo pri moških 8 %, pri ženskah 10 %, v I. stadiju bolezni pa preko 60 %. Sinhrone in metahrone dvojne primarne pljučne tumorje so ugotovili v 8,4 %, v pljučih in drugod po telesu v 11 %, trojne pa v 0,8 %. Pri 18 % bolnikov se hkrati pojavljajo tumorske in netumorske patološke spremembe v pljučih.

ABSTRACT

KEY WORDS: lung neoplasms – epidemiology – etiology – pathology, prognosis

Lung cancer is the most frequent type of malignant disease among men. It is also the leading cause of cancer deaths among both men and women. Annually, there are over 8 million new cases and over one million deaths worldwide due to lung cancer. Smoking is a contributing factor in about 90% of men and 78% of women in these cases, while other cases are believed to be caused by occupational or environmental exposure to various noxious agents, pulmonary fibrosis and genetic factors.

From 1995 to 1998, the incidence of lung cancer in Slovenia among men decreased from 88.3 to 82 per 100,000; there was also a decrease in the percentage of lung cancer among all malignant diseases, from 22 to 19%. During the same period, the incidence of lung cancer among women increased to 19 in 100,000, representing 5% of all malignant diseases. Limited lung cancer, locally spread lung cancer, lung cancer with distant metastases and undetermined stages of lung cancer represented 25%, 38%, 34% and 3% of cases, respectively.

¹ Prof. dr. Tomaž Rott, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

In 1998, 82.9% of lung cancer cases presented histologically as non-small cell lung cancer. Small-cell lung cancer with a very unfavorable prognosis was found in the remaining 17.1%. In the last two decades, the incidence of adenocarcinoma has increased. The overall 5-year survival rate was 8% for men and 10% for women, but over 60% for stage I of the disease. The latest classification of lung tumors distinguished other unfavorable histological types and subtypes of non-small cell lung cancer, such as pleomorphic and combined large cell neuroendocrine cancer, which represent about 10% of cases. Synchronous and metachronous double primary lung tumors were detected in 8.4% of cases in the lungs and at other locations in 11%, and triple primary tumors in 0.8% of cases. Various tumor and non-tumor synchronous multiple pathological changes in the lungs were found in 18% of cases.

UVOD

Skoraj dvajset let je minilo od zadnje klasifikacije pljučnih tumorjev (1). Klinične izkušnje in raziskave so pokazale, da so potrebne v klasifikaciji določene spremembe, ki upoštevajo novejša spoznanja o etiopatogenezi in predvsem napovedni vrednosti posameznih vrst pljučnih tumorjev. Dosedanja klinična delitev na skupino drobnoceličnega in ostalih nedrobnoceličnih vrst pljučnega raka, ki je temeljila na možnostih zdravljenja teh dveh skupin, ni dovolj upoštevala nekaterih napovedno neugodnih histoloških vrst nedrobnoceličnega raka.

EPIDEMIOLOGIJA

Pljučni rak je skoraj povsod po svetu in pri nas najpogostejši malignom pri moških. Na svetu letno prizadene preko 8 milijonov ljudi, zaradi njega letno umre več kot en milijon ljudi, vsake pol minute eden. V zadnjih 50-ih letih se je incidenca povečala za 249 %, mortaliteta pa za 259 % (2).

Incidenca se od dežele do dežele spreminja, ponekod je še v porastu, ponekod se je že ustalila ali celo pada. V 80. letih prejšnjega stoletja je bil njen razpon od 3–130/100.000 (3, 4). Med vsemi malignomi je po različnih delih sveta s 14,5–21 % večinoma na prvem mestu: v ZDA s 14,5 % že zaostaja za incidenco raka na prostati, saj slednji predstavlja kar 29,3 % vseh malignomov (5). Obstajajo rasne razlike: Afroameričani zbolijo skoraj dvakrat pogosteje, prebivalci Južne Azije in pacifiških otokov pa bistveno redkeje. Incidenca je zaradi kadilskih navad povsod precej višja pri moških, vendar se razmerje med moškimi in ženskami glede na navade kajenja v različnih

deželah spreminja v razponu od 2:1 do 20:1. Ob enakem številu pokajenih cigaret je tveganje za razvoj raka pri ženskah 1,7-krat večje kot pri moških (6). Incidenca se med 35. in 60. leti vsakih 5 let podvoji, sledi počasnejša rast do 75. leta. Pljučni rak predstavlja pri obeh spolih glavni vzrok smrtnosti zaradi raka. V ZDA 31,6 % smrtnost zaradi pljučnega raka pri moških presega skupno število vseh smrtnih primerov zaradi raka prostate (13,3 %), širokega črevesa (9,5 %) in sečil (5,3 %), ki so poleg pljučnega najpogostejše vrste raka. Pri ženskah je 24,7 % smrtnost zaradi pljučnega raka skoraj enaka skupni smrtnosti zaradi raka dojk (16 %) in širokega črevesa (10,5 %) kot glavnih dveh vrst raka žensk (5).

Manj kot 15 % vseh bolnikov s pljučnim rakom preživi več kot 5 let, vendar pa skoraj 70 % bolnikov v I. stadiju bolezni (6, 7). Pri večini ga odkrijejo v napredovalih stadijih. Več kot 80 % bolnikov ima različne oblike nedrobnoceličnega, ostali pa običajno napovedno manj ugoden drobnocelični rak. Pri prvem je ob ustreznih pogojih izbira zdravljenja kirurški poseg, pri drugem pa zaradi razširjenosti bolezni predvsem obsevanje in citostatiki (3).

V Sloveniji se je incidenca pri moških večala do leta 1995, ko je dosegla 88,3/100.000 in je pljučni rak predstavljal 22 % vseh malignomov. Leta 1998 pa je padla na 82/100.000, delež med vsemi malignomi je predstavljal 19 %. Pri ženskah se je incidenca do leta 1998 še večala do 19/100.000 ter predstavljala 5 % vseh malignomov (enak odstotek kot raka materničnega vratu, danke ali želodca) (8). V letu 1998 je zbolelo zaradi pljučnega raka 974 ljudi, leta 1999 pa ponovno nekaj več, 1033 ljudi (816 moških in 217 žensk predstavlja razmerje 3,7:1) (3, 8–10). Tako kot po

svetu je v zadnjih letih tudi pri nas pogostejši žlezni rak (3, 11). V obdobju 1993–1997 je 5 let preživel 8 % moških in 10 % žensk (9), vendar že desetletje pred tem skoraj 60 % operiranih v prvem stadiju bolezn (12).

Ključnega pomena je odkrivanje predstopenj invazivnega raka, prekancerov ali zgodnjih stadijev bolezni. Po nekaterih podatkih naj bi kar v 85 % v svetu bolezen odkrili šele v napredovalih stadijih (6). Za odkrivanje prvih obetajo preiskave s fluorescenčno in fluorescenčno spektralno bronhoskopijo (13–16), saj displastične spremembe v epitelu manj fluorescirajo kot normalen epitel. Za odkrivanje I. stadija bolezni si obetajo več od nizkodozne spiralne računalniške tomografije (5, 17).

Podobno kot v svetu tudi pri nas odkrijejo le četrtno pljučnega raka v omejeni obliki in dodatno 38 % lokalno razširjenega (3). Eden od vzrokov poznega odkrivanja je verjetno hitra rast in širjenje pljučnih tumorjev. V zvezi s tem so zanimive študije o podvojitvenem času. Za razliko od hitro potekajočega vnetja, kjer naj bi bil povprečni podvojitveni čas manj kot 7 dni, in počasi rastočega benignega tumorja, kjer naj bi bil 465 dni, naj bi bil pri malignih tumorjih ta čas med 7 in 465 dnevi (18). Tumor naj bi do velikosti 1 mm zrastel po 20 podvojitvah, po naslednjih desetih naj bi bil velik 1 cm, po petih naslednjih pa že 3 cm (19, 20). Zbir podatkov več kasnejših študij je pokazal naslednje povprečne podvojitvene čase (v oklepajih so navedeni njihovi razponi) za različne histološke vrste pljučnega raka: ploščatocelični rak 101 dan (7–381 dni), velikocelični oz. nediferencirani 100 dni (34–480), žlezni 179 dni (17–590) in drobnocelični 33 dni (17–71) (21). Kritični čas med 30 in 35 podvojitvami, ko zrastejo tumorji od 1 do 3 cm velikosti in jih tedaj večinoma odkrijejo, naj bi bil pri najhitreje rastočih tumorjih le od 35 do 170 dni! Klinična simptomatika se običajno razvije šele pri napredovalem raku.

ETIOPATOGENEZA

Kancerogeneza pljučnega raka je večstopenski proces, ki je posledica zunanjih (eksogenih oz. ekstrinzičnih) in notranjih (endogenih oz. intrinzičnih) dejavnikov.

Med zunanjimi je najpomembnejše dolgotrajno kajenje tobaka. Kot navajata Pompe Kirnova in Škrlec, je kajenje vzrok za nastanek raka pri 90 % moških in 78 % žensk (3). V tobačnem dimu so dokazali več kot 1200, po nekaterih navedbah celo 4000 različnih snovi, med njimi je vsaj 60 kancerogenih. Med pomembnejšimi so policiklični aromatični ogljikovodiki kot iniciatorji kancerogeneze (npr. benzapiren, dibenzantracen), ki povzročijo mutacije in s tem trajno okvaro DNA, promotorji kancerogeneze (npr. derivati fenola), nitrozamini idr. Pomembna sta čas kajenja in število pokajenih cigaret, t. i. cigaretni indeks. Po oceni Svetovne zdravstvene organizacije na svetu kad 47 % moških in 12 % žensk nad 15 leti starosti (22). Ni znano, zakaj se rak razvije le pri 10–20 % kadičev. To kaže tudi na druge, predvsem endogene vzročne dejavnike (21, 23). Po latentni dobi 20–25 let kadičli zbolijo do 10-krat, hudi kadičli do 20-krat, pasivni kadičli pa do 2-krat pogosteje kot nekadičli. Najpogosteje se po dolgotrajnem kajenju razvijeta ploščatocelični in drobnocelični rak, vendar pa je kajenje tudi velikokrat vzrok za nastanek žleznega raka.

Poleg kajenja je nevarna poklicna izpostavljenost kancerogenim dejavnikom, kot so azbest, težke kovine in njihove spojine ter druge kemične spojine – nikelj, berilij, svinec, kadmij, baker, krom, arzen, policiklični ogljikovodiki, vinilklorid, biklorometil eter ter vse vrste sevanja kot tudi sevanje v rudnikih urana itd. Učinki navedenih dejavnikov se lahko seštevajo ali celo množijo (kar velja za azbest in kajenje, kjer je dejavnik tveganja preko 50). Le 1–3 % pljučnega raka naj bi nastalo zaradi nepoklicne izpostavljenosti onesnaženemu zraku. Pomembna je izpostavljenost radonu in razpadnim produktom v zaprtih, dobro izoliranih in nezračenih prostorih.

Omenjajo tudi vpliv hormonov, raznih zdravil, hrano z obilnimi maščobami, virusne okužbe (adenovirusi, papiloma virusi), itd (3, 6, 21). V zadnjem času omenjajo kot vzročni dejavnik za nastanek ploščatoceličnega raka jezika, grla in verjetno tudi pljuč tudi dolgotrajno uživanje marihuane (24).

Med notranjimi vzroki lahko omenimo kronične pljučne bolezni z žariščnim (tuberkuloza, stari infarkti, kovinska tuja telesa) ali difuznim (idiopatska fibroza, sistemske

bolezni) brazgotinjenjem pljuč. Pri difuzni pljučni fibrozi se ob regeneraciji bronhiolarnege in alveolarnege epitela večkrat razvijejo prekanceroze in rak. Pri difuzni idiopatski fibrozi naj bi se pogostejše pojavljale ploščatocelični rak, pri fibrozi v okviru sistemskih bolezni veziva pa žlezni rak.

Pomembna je presnova kancerogenov, njihova odstranitev ali pretvorba v dejavno obliko. Strastni kadilci, ki ne zbolijo za pljučnim rakom, verjetno niso sposobni presnavljati kancerogenov v delujoče oblike. Spojinje citokroma P450 aktivirajo policiklične ogljikovodikove, glutathion-S-transferaze pa jih inaktivirajo. Ogroženi so kadilci brez omenjenih transferaz (25). Pri aktivaciji in inaktivaciji kancerogenih aromatičnih aminov iz tobačnega dima sodelujejo tudi N-acetil-transferaze. Nekateri genotipi teh encimov so povezani s slabšo napovedjo bolezni pri bolnikih z žleznim rakom (26).

Prirojena nagnjenost je deloma povezana z antigenom poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti, HLA-BW 44 (21) in delovanjem encima telomeraze. Večja količina tega encima naj bi bila v primerjavi z normalnim tkivom v predstopnjah raka – prekancerozah, čeprav tega vsi avtorji niso uspeli dokazati (27). Telomeraza preprečuje postopno krajšanje telomer, ki vodi v apoptozo, programirano smrt celice. Povečana dejavnost telomeraze podaljšuje življenjsko dobo celičnega rodu.

Med najpomembnejšimi endogenimi dejavniki sta vzpodbujanje/aktivacija dominantnih (proto)onkogenov, ki jih poznamo že preko 100, in zaviranje/inaktivacija vsaj 50 poznanih recesivnih onkogenov (antionkogenov oz. tumor zaviralnih – supresorskih genov).

Za razvoj pljučnega raka sta med dominantnimi onkogeni pomembni skupini *ras* in *myc*: mutacije onkogene *k-ras* s prekomernim izražanjem beljakovinskih produktov so povezane s kajenjem oz. metaboliti benzo(a)pirena.

Med recesivnimi onkogeni je v patogenezo pljučnih tumorjev vpletenih 10–15 genov. Več jih najdemo na različnih kromosomskih lokacijah kratkega kraka kromosoma 3 (3p12-14, 21, 25), med njimi je gen FHIT (angl. *fragile histidine triad gene*) na lokaciji 3p14.2. Na lokaciji 5q je gen APC (angl. *adenomatous polyposis coli*), na 9p21 gen

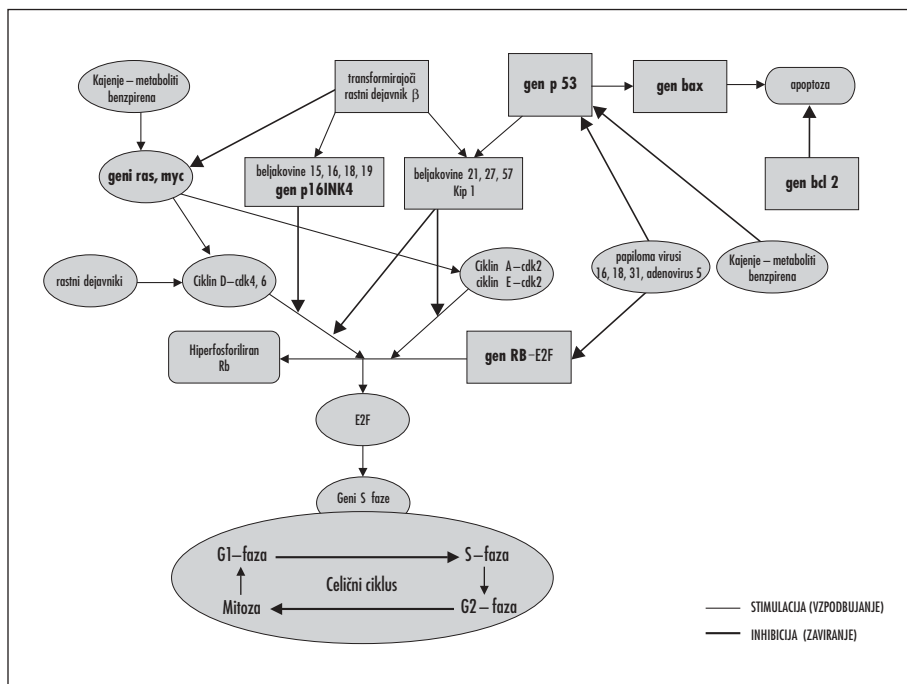
CDKN2 (ki je označen tudi kot MTS1 ali p16INK4), na 13q14 je gen retinoblastoma (Rb), najbolj pomemben pa je gen p53 na lokaciji 17p13 (28). Mutacije tega gena so najpogostejše tako pri pljučnem raku kot tudi pri drugih tumorjih. Mutacije so podobno kot pri genu *ras* dokazano povezane s kajenjem oz. z metaboliti benzo(a)pirena. Pri pljučnem raku so mutacije p53 na sredini gena, na kodonih 157, 245, 248 in 273, na kodonu 157 so verjetno specifične za pljučni rak (6).

Molekularne spremembe so poleg omenjenih kromosomov dokazovali tudi na kromosomskih lokacijah 1q, 2q, 8q, 11p, 19p in kromosomu Y.

Kancerogeneza je v bistvu bolezen celičnega ciklusa in je posledica akumulacije večgenskih oz. molekularnih sprememb na recesivnih in dominantnih genih, ki jih povzročajo različni zunanji ali notranji dejavniki (6, 28).

V celičnem ciklusu so normalno uravnoteženi in prepleteni medsebojni molekularni mehanizmi, kjer so vpleteni različni onkogeni. Na eni strani so ciklini A, B, D, E, in od ciklinov odvisne kinaze (angl. *cyclin-dependent kinases*, cdk 2, 4, 6), ki s ciklini tvorijo dejavne komplekse. To pospešujejo različni rastni dejavniki in beljakovinski produkti aktiviranih dominantnih onkogenov *ras* in *myc*. Zvišanje koncentracij ciklinsko-kinaznih kompleksov omogoča fosforilacijo recesivnega onkogene Rb. Ob tem se sprošča nanj vezan prepisovalni dejavnik (transkripcijski faktor) E2F, ki aktivira gene S-faze (timidin kinazo, *c-myc*, dihidrofolat reduktazo, Cdc6, DNA polimerazo- α) in posredno omogoči sintezo DNA ter poznejšo delitev celic. Pljučni tumorji tvorijo trombocitni rastni dejavnik in insulinu podoben rastni dejavnik I, ki tudi pospešujeta celično rast.

Na drugi strani so recesivni onkogeni (Rb, p53) in dve družini inhibitorjev kinaz (INK4, Kip1). INK4-družina zajema inhibitorne beljakovine 15, 16, 18, 19, ki jih kodira gen CDKN2. Vezava inhibitorjev INK4 s kompleksi ciklina D in kinaze cdk4, 6 ter inhibitorjev Kip1 z beljakovinami p21, p27, p57 s kompleksi ciklin D-cdk4/6, ciklin E-cdk2 in ciklin A-cdk2 prepreči delovanje kinaz. Inhibicija kinaz zavira fosforilacijo Rb. Beljakovina p21 še dodatno zavira sintezo DNA preko antigena PCNA (angl. *proliferating cell*



Slika 1. Prikaz nekaterih medsebojnih odnosov dominantnih in recesivnih onkogenov v okviru celičnega ciklusa.

nuclear antigen). Beljakovinski produkt normalnega Rb gena stimulira transformirajoči rastni faktor β (TGF β), ta pa vzpodbuja inhibitorni beljakovini p15 in p21 ter zavira dejavnost gena *c-myc*. Mutacija onkogene p53 zmanjša količino p21 in posredno povzroči hiperaktivnost ciklinsko kinaznih kompleksov D-Cdk in E-Cdk, hiperfosforilacijo Rb gena in zvišano koncentracijo E2F (6).

Na sliki je delno prikazan zapleten medsebojni odnos elementov celičnega ciklusa s poudarjeno vlogo dominantnih in recesivnih onkogenov (slika 1).

Delovanje onkogenov poleg metabolitov benzpirena motijo tudi nekatere virusne okužbe. Določene beljakovine papiloma virusov 16, 18, 31 in adenovirusa 5 se vežejo na beljakovinske produkte genov Rb in p53 in tako onemogočijo njihovo delovanje (6).

Recesivni onkogeni omogočajo sintezo znotrajceličnih zaviralcev kinaz, beljakovin za »kontrolne točke« ciklusa, ki ustavijo celični ciklus ob okvarjeni DNA, beljakovine, ki pospešujejo apoptozo, encime, ki sodelujejo pri popravilu DNA itd. Z mutacijami pride do sla-

bitve njihovega delovanja. Središčno vlogo igra recesivni onkogen p53, ki ga imenujejo varuh genoma in varuje pljuča pred karcinogeni iz okolja. Ob okvari DNA zaustavi rast celic oz. napredovanje celičnega ciklusa. S tem omogoči popravilo zaradi kemičnih snovi ali virusov okvarjene DNA. Spodbuja nekatere zaviralce kinaz, kot je beljakovina p21. Če je okvara DNA nepopravljiva, vzpodbudi gen za apoptozo *bax*, s čimer je mogoče odstraniti okvarjeno celico in preprečiti njeno množitve. Zaradi mutacij recesivnih onkogenov pride do pomanjkanja ali nastanka neučinkovitih beljakovinskih genskih produktov oz. beljakovin, ki med drugim ne morejo kontrolirati in po potrebi zaustaviti celične rasti ter popraviti okvarjene DNA. Spremembe tudi preprečujejo apoptozo – programirano smrt – nepopravljivo okvarjenih celic, ki se tako lahko neovirano množijo. Tudi mutiran p53 ne more aktivirati beljakovine p21, ne more vzpodbuditi gena *bax*, ne more več zavirati receptorjev za insulinu podobni rastni dejavnik. Mutirani dominantni onkogeni *ras* in *myc* pa nasprotno kodirajo beljakovine, ki sodelujejo pri pospešitvi celične rasti.

Tabela 1. *Mnogoštevne genotipske in vzporedne fenotipske spremembe med večstopenjsko patogenezo pljučnega raka (IH – izguba heterozigotnosti, prirejeno po Wistubi in Gazdarju 1999).*

EPITEL	normalen – hiperplazija – metaplazija	displazija	intraepitelijski – invazivni rak
	3p – IH, majhne delecije		3p – IH, več sosednjih delecij →
	9p21 – IH		→
	mikrosatelitske spremembe		→
	moteno delovanje	telomeraze	prekomerno delovanje →
	17p (p53) – IH		? mutacija p53 →
		aneuploidija	→
			5q – predel APC/MCC – IH →
			K-ras mutacije →

Kromosomske spremembe nastanejo postopoma. Prve so na 3. (gen FHIT) in 9. (gen CDKN2) ter nekoliko kasneje na 17. kromosomu (gen p53), zgodaj naj bi bilo moteno delovanje telomeraze, relativno pozno so spremembe na 5. kromosomu (gen APC) in gena k-ras (28) (tabela 1).

Posledica večih, običajno 10 do 20, molekularnih sprememb so tudi napredujoče fenotipske spremembe, ki jih lahko histološko opazujemo. Nekatere so povratne – reverzibilne (npr. bazalnocelična in/ali hiperplazija čašic, ploščatocelična metaplazija, lažje stopnje displazije), nekatere nepovratne (težja displazija, intraepitelni rak). Predstavljajo različne predstopnje raka – prekanceroze.

Kromosomske spremembe so nedvomno pomembne pri razvoju pljučnih tumorjev, saj so jih dokazali tudi v pljučnih tumorjih nekadilcev: na genu p53, izgubo heterozigotnosti na genu FHIT in splošno genomsko nestabilnost (29).

Večina tumorjev izvira iz epitelnih celic zračnih prostorov, kot so bazalne, mukozne (čašice), nevroendokrine, ciliarne – migetalčne, na periferiji pa predvsem iz celic Clara in pnevmocitov II (30). Skorajda pri vseh lahko sledimo proces kancerogeneze od hiperplazije, preko metaplazije, več stopenj displazije oz. atipične hiperplazije, intraepitelnega raka oz. *carcinoma in situ*, do invazivnega raka. Hiperplazija pnevmocitov II lahko preko atipične alveolarne hiperplazije pripelje do žleznega raka. Ploščatocelična metaplazija, displazija in ploščatocelični karcinom se lahko razvijejo

tudi na periferiji, verjetno iz bronhiolarnih ali celo alveolarnih epitelnih celic. Difuzna idio-patska hiperplazija nevroendokrinih celic je osnova za nastanek tumorleta, tipičnega in atipičnega karcinoida.

Ni pa jasnih predstopenj drobnoceličnega raka. Tiroidni prepisovalni dejavnik 1 (angl. *thyroid transcription factor 1* – TTF1), ki je značilen za endodermalne celice, iz katerih se razvijejo pljuča in ščitnica, so našli v 75 % celic drobnoceličnega in 49 % velikoceličnega nevroendokrinega raka, v celicah atipičnega karcinoida, v tipičnem karcinoidu pa naj bi se pojavljal v 0–35 %, ni ga pa v normalnih ali hiperplastičnih nevroendokrinih celicah, niti v tumorletu. Pojavlja se tudi v 60–75 % žleznega raka. Ker se TTF1 kot onkofetalni antigen (embrionalni antigen, ki je normalno v razvijajočem se embrionalnem tkivu) prikaže v bazalnih epitelih celicah, verjetno nevroendokrini rak izvira iz teh celic. Nekateri pa menijo, da morda izvira iz nemigetalčnih sekretornih bronhiolarnih epitelih celic Clara ali mešanih nevroendokrinih – Clara celic (31).

Spremembe, ki jih povzročajo predvsem zunanji in deloma notranji dejavniki, nastajajo lahko multifokalno, zato se iz njih večkrat razvijejo sinhroni (ob istem času) ali metahroni (ob različnem času) dvojni ali celo trojni primarni pljučni tumorji. So posledica delovanja kancerogenov na številne predele v celotnih pljučih. Pri nas smo jih dokazali v približno 8,4 %, Japonci 3 % (32). Po podatkih iz literature je 2–4 % sinhronih in dodatno

1–6% metahronih tumorjev, skupno torej 3–10% multiplih primarnih pljučnih tumorjev (30, 33). Lahko se pojavijo v istem režnju ali v dveh različnih režnjih, lahko gre za isti ali različni histološki tip.

Pogosti so sinhroni in/ali metahroni tumorji v zgornjih in spodnjih dihalih, nekateri navajajo kar 40% takih primerov (34). Pri nas smo jih zanesljivo lahko ugotovili le 6%. Po t. i. teoriji *field cancerisation*, razvoja raka na določenem področju, se namreč razvijejo prekanceroze in invazivni rak na številnih različnih mestih dihal zaradi stalne izpostavljenosti in delovanja kancerogenov na celotno sluznico zgornjih in spodnjih dihal (35). Verjetno je to tudi posledica določenih genetskih predispozicij. Sinhroni ali metahroni dvojne primarne tumorje na pljučih in drugih organih smo lahko ugotovili v 11%, nekaj manj kot najnovejša japonska študija, ki jih je dokazala v dobrih 16%, trojne pa v 0,8% (36).

HISTOLOŠKA RAZVRSTITEV IN PATOLOŠKE ZNAČILNOSTI NAJPOMEMBNEJŠIH PLJUČNIH TUMORJEV

Danes uporabljamo Histološko razvrstitev pljučnih tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 1999 (tabela 2) (37, 38).

Benigni epitelni tumorji

Med redkimi benignimi epitelnimi tumorji prevladujejo papilomi, še redkejši pa so adenomi.

V pljučih naletimo predvsem na eksofitične, v svetlino rastoče, in še redkejšje invertirane, v globino rastoče ploščatocelične papilome. Pri teh lahko najdemo verjetno etiopatogenetsko pomembne različne tipe humanega papiloma virusa (HPV), tipa 6 in 11, v papilomih z displazijo in intraepitelnim rakom pa tipe 11, 16, 18. Če jih prekriva žlezni epitel z migetalkami ali brez, govorimo o žlezni papilomih, lahko pa so mešani ploščatocelični in žlezni.

Adenomi so še redkejši: na periferiji so lahko alveolarni iz kuboidnih celic ali papilarni iz kuboidnih ali cilindričnih celic. Iz seromukoznih žlez dihalnih poti pa verjetno nastanejo mucinogeni, pleomorfni, monomorfni adenomi. Opisani so tudi mucinogeni cistadenomi in še redkejši drugi.

Tabela 2. Klasifikacija epitelnih pljučnih tumorjev I (SZO 1999).

EPITELNI TUMORJI

Benigni

Papilomi

Adenomi

Prekanceroze

Ploščatocelična displazija in *carcinoma in situ*

Atipična adenomatozna hiperplazija

Difuzna idiopatska hiperplazija pljučnih nevroendokrinih celic

Invazivni maligni

Ploščatocelični rak

Drobnoćelični: različica kombinirani

Žlezni: podvrste – acinarni, papilarni, solidni z izločanjem sluzi, mešani, bronhioloalveolarni

Velikocelični: različice nevroendokrini (ne), kombinirani ne

Adenoskvamozni

Rak s pleomorfimi, sarkomatoidnimi in sarkomskimi sestavinami:

različice: pleomorfni, čisti vretenastocelični ali orjaškocelični, karcinosarkom, pljučni blastom

Karcinoid: tipični, atipični

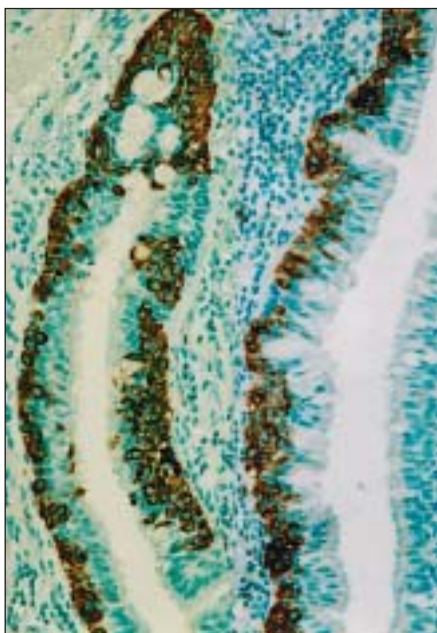
Rak slinavk: mukoeptidermoidni, adenoidno cistični, drugi

Neklasificirani

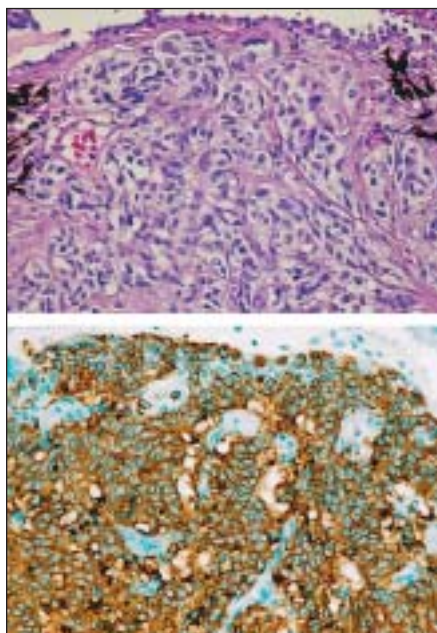
Prekanceroze

Ob malignem tumorju ali brez njega najdemo pogosto ploščatocelično metaplazijo z displazijo bronhialnega epitelija in/ali intraepitelni rak (*carcinoma in situ*). Displazijo delimo na tri stopnje glede na to, koliko tretjin epitelija zajemajo atipije s polimorfijo celic in jeder in mitozami. Najvišja stopnja s spremembami v celotni debelini epitelija praktično predstavlja intraepitelni rak, pri katerem spremenjene epitelne celice ne vdirajo preko bazalne membrane. Enake spremembe se lahko pojavljajo tudi v žlezni izvodilih in ne predstavljajo invazije.

Seznam prekanceroz je dopolnjen. Poleg že omenjene displazije, intraepitelnega raka, iz katerega se lahko razvije invazivni ploščatocelični rak, so klasifikaciji dodali tudi difuzno idiopatsko hiperplazijo nevroendokrinih celic. Iz slednje naj bi nastali tumorlet, tipični in atipični karcinoid, pri katerih lahko dokažemo nevroendokrino diferenciacijo z označevalci, kot so kromogranin, sinaptofizin, nevronska specifična enolaza, Leu 7,



Slika 2. Difuzna idiopatska hiperplazija nevroendokrinih celic. Pomnožene nevroendokrine celice vzdolž bazalne membrane dihalnih poti. Kromogranin A, orig. pov. 190-krat.



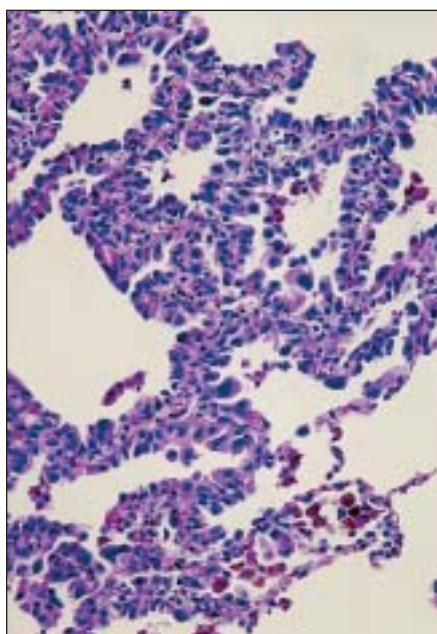
Slika 3. Tumorlet. Otočki nevroendokrinih celic pod bazalno membrano dihalne poti. Zgoraj hematoksilin in eozin (HE), spodaj kromogranin A, orig. pov. 190-krat.

296

elektronsko mikroskopsko pa najdemo v citoplazmi tumorskih celic (podobno kot pri drobnoceličnem raku) nevroendokrini (oz. nevrosekretorna) zrnca z gostim jedrom, ki ga obdaja nežna membrana (angl. *dense-core bodies*). Pri difuzni idiopatski hiperplaziji so pomnožene nevroendokrine celice vzdolž bazalne membrane bronhiolov (slika 2). Če pa pričnejo vdirati preko bazalne membrane in tvorijo nekaj mm velike, tumorju podobne vozličke, govorimo o tumorletu (slika 3). Čeprav ima drobnocelični rak podobne imunohistološke in elektronsko mikroskopske značilnosti, verjetno izvira iz drugih celic.

Atipična adenomatozna (alveolarna) hiperplazija predstavlja predhodnika žleznega raka. V nekaj mm veliki spremembi najdemo nekoliko polimorfne atipične kuboidne ali cilindrične celice, ki openjajo alveole in respiratorne bronchiole. Celice imajo gost jedrni kromatin in slabo vidna jedrca, nukleole, njihova citoplazma je pičla (slika 4).

Omenjene spremembe, predvsem ploščatocelična metaplazija z displazijo, se lahko večkrat pojavljajo hkrati na različnih predelih



Slika 4. Atipična adenomatozna alveolarna hiperplazija. Atipične alveolarne celice z velikimi hiperkromnimi, deloma polimorfnimi jedri. HE, orig. pov. 190-krat.

dihalnih poti, pogosto ob oz. na njihovih razcepiščih, kjer se lahko kasneje pojavi tudi pljučni rak. Ti predeli so najbolj izpostavljeni škodljivim dejavnikom, ki zadevajo ta mesta neposredno zaradi zračnega toka, ali pa se zaradi vrtinčenja zraka na razcepiščih tu tudi obilneje odlagajo.

Maligni epitelni tumorji

Ploščatocelični rak

Najpogostejše se razvije v glavnih dihalnih poteh, kjer zaradi zunanjih dejavnikov, predvsem kajenja, najpogostejše nastajajo prekanceroze. Redkeje (približno 10%) ga najdemo na periferiji pljuč. Tumor raste sorazmerno počasi, relativno pozno zaseva po limfnih poteh v področne bezgavke. Velikokrat meri preko 3 cm v premeru. S tumorskim tkivom prerasle bezgavke so običajno zelo povečane (slika 5). Tumor rad obilno nekrotizira in se tudi izvotlinči. Za njegovo diagnozo moramo med velikimi poligonalnimi tumorskimi celicami najti medcelične mostičke in/ali koncentrično slojevite rožene bisere

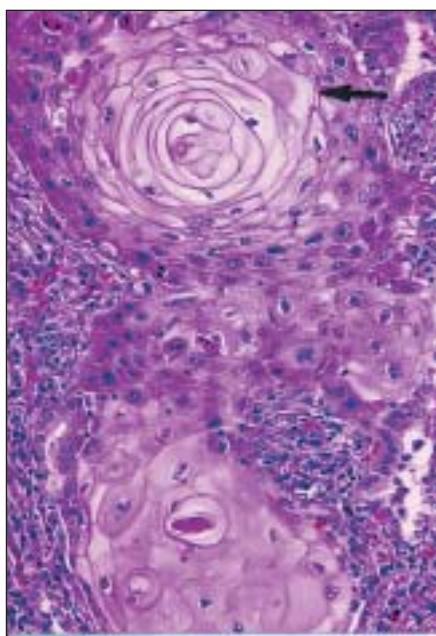
(slika 6). Če so te značilnosti v obilju po celem tumorju, gre verjetno za dobro diferenciran, če pa so le žariščno, pa slabo diferenciran rak. Odmiranje tumorja ima za posledico pogoste sekundarne spremembe tik ob tumorju (endogeno lipidno pljučnico, alveolarno pljučnico v organizaciji, nebakterijsko eksudativno alveolarno pljučnico). Zaradi zapore ene ali več dihalnih poti pogosto povzroča obstruktivski pnevmonitis, ki poleg omenjenih sekundarnih sprememb ob tumorju predstavljajo še bronhi- in bronhioloektazije s sluznognojnimi čepi. Ploščatocelični rak kaže imunohistološko pozitivne reakcije na citokeratine. Elektronsko mikroskopsko najdemo v citoplazmi tonofilamente, med celicami pa dezmosome.

Nekdanja napovedno neugodna vretenastocelična različica sodi v skupino pleomorfnege raka.

Različica papilarni ploščatocelični rak je napovedno ugodnejša, raste papilarno v svetlini dihalne poti. Drobncelični ploščatocelični rak je slabo diferenciran tumor, pri katerem imajo tumorske celice v nasprotju z drobn-



Slika 5. Posledice kajenja: bledorumenno tkivo pljučnega raka v zgornjem režnju, v spodnjem poudarjena vezikularna struktura zaradi alveolarnega emfizema in črnkasta žarišča zaradi centrolobularne odlage antrakotičnega pigmenta.



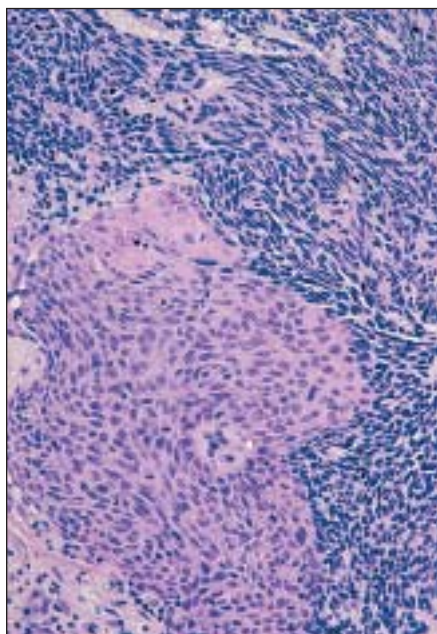
Slika 6. Ploščatocelični rak z začetnim oblikovanjem roženega bisera v obliki središčno slojevitih rakastih celic, med katerimi so ponekod vidni intercelularni mostički (puščica). HE, orig. pov. 190-krat.

celičnim rakom več citoplazme, grobo zrnčast kromatin, vidna jedra in bolj jasne celične meje. Bazaloidni ploščatocelični rak ima na periferiji tumorskih otočkov vzporedno (palisadasto) razporejena jedra in, za razliko od bazaloidnega velikoceličnega raka, žariščno ploščatocelično diferenciacijo. Za svetlocelični ploščatocelični rak je značilna svetla citoplazma, večinoma zaradi kopičenja glikogena podobno kot pri svetloceličnem žlezem ali velikoceličnem raku. V nekaterih primerih spominja na maščobno tkivo.

Med molekularnimi spremembami so v etiopatogenezi ploščatoceličnega raka pomembne predvsem spremembe recisivnih onkogenov p53 in Rb. Med vsemi pljučnimi tumorji so pri njem najpogostejše mutacije p53, ki verjetno ne vplivajo na napoved bolezni, pomembne pa so za nastanek prekan-ceroz. Pojavljajo se pred tumorsko invazijo: pri 10–50 % displazij, pogostejše in intenzivnejše v višjih stopnjah displazije in pri 60–90 % intraepitelnega raka. Pri ploščatoceličnem raku so opisali še druge genske spremembe, izgubo multiplih alelov na kromosomih 1q, 2q, 3p (gen FHIT), 5q (gen APC), 8q, 9p (gen p16INK4), 13q, vendar se pred tumorsko invazijo pojavljajo predvsem delecije genov 3p, 9p in 17p (gen p53).

Drobnocelični rak

Drobnocelični rak tudi vznikne po dolgotrajnem kajenju in je zato pogost v glavnih dihalnih poteh, približno v 10 % se pojavi na periferiji pljuč. Primarni tumor je pogosto zelo majhen in ga večkrat odkrijemo šele zaradi posledic zasevkov. Tumorske celice s slabo vidnimi celičnimi mejami so relativno majhne, imajo pičlo citoplazmo, hiperkromna jedra z drobnozrnčastim kromatinom in slabo razvidnimi nukleoli. Skoraj značilni artefakti pri drobnoceličnem raku so hiperkromne razpotežene celice, posebno če zajemajo večji del vzorca. Mitoze so številne, 60–200 na 2 mm² oz. na 10 vidnih polj pri veliki povečavi. V tumorju pogosto najdemo predvsem v nekrozi bazofilno obarvane žilne stene zaradi kopičenja DNA in njenih sestavin iz nekrotičnih tumorskih celic (t.i. Azzopardijev učinek). Sprememba ni specifična, saj smo jo našli tudi pri veliko-celičnem raku. Drobnocelični rak zelo hitro



Slika 7. Kombinirani drobnocelični rak s ploščatoceličnim rakom. HE, orig. pov. 190-krat.

zaseva limfogeno in hematogeno v mediastinalne bezgavke, možgane, jetra itd. Imuno-histološko ga v 75 % dokažemo z nevroendokrinimi tumorskimi označevalci, pozitivne pa so tudi reakcije na nizkomolekularni keratin (npr. citokeratin 18). Vsi drobnocelični tumorji imajo visoko stopnjo gradacije. V kombiniranem drobnoceličnem raku najdemo poleg drobnocelične komponente tudi predele kateregakoli raka nedrobnocelične skupine (ploščatoceličnega, žleznega, velikoceličnega, redkeje pleomorfne) (slika 7). Od vseh pljučnih tumorjev je drobnocelični rak najpogostejše povezan z ektopičnim izločanjem različnih hormonov in z različnimi paraneoplastičnimi sindromi.

Žlezni rak

Večinoma zraste na periferiji pljuč, lahko pa se pojavi kjerkoli v dihalnih poteh in pljuči. Lahko je vzročno povezan z žariščno ali difuzno fibrozo oz. brazgotinjenjem v pljuči. Histološko ga spoznamo po oblikovanih žlezah in/ali zaradi mucinogeneze – izločanja sluzi. Nastajanje solidnih otočkov z redkimi žlezami in obilno mucinogenezo predstavlja

slabšo diferenciacijo tumorja. Večkrat lahko najdemo v enem samem t. i. mešanem žlez-nem raku papilarno, acinarno, solidno gradnjo z žariščno mucinogenezo, vključno z bronhioloalveolarnim vzorcem. Limfogeno zaseva hitreje kot ploščatocelični, a kasneje kot drobnocelični rak. Zasevki v bezgavkah so večkrat zelo majhni in jih predstavljajo le drobni skupki tumorskih celic v perifernih sinusih bezgavk. S tumorjem prerasle bezgavke so zato velikokrat drobne. Imunohistološko so poleg citokeratinov pozitivne reakcije na karcinoembrionalni antigen (CEA), epitelni membranski antigen (EMA) itd. Elektronsko mikroskopsko najdemo v citoplazmi sekretorne vakuole.

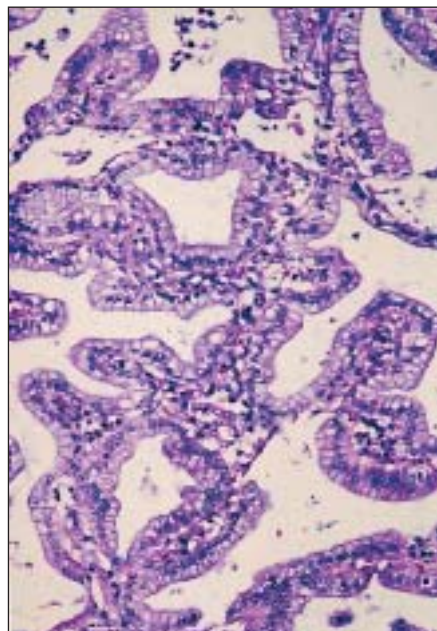
Posebna podvrsta žleznega raka je bronhioloalveolarni rak. Makroskopsko njegova razrast pogosto spominja na deloma zlivajočo bronhopnevmonijo (slika 8). Histološko tumorske celice kot preproga iz enega sloja tumorskih celic prekrivajo alveolarne pregrade in večkrat brstijo v obliki papilarnih poganjkov v svetlino alveolov in tudi manjših dihalnih poti (slika 9). Pomembna diagnostična značilnost te vrste raka pa je, da

ne raste invazivno v pljučni intersticij, ne v alveolarne pregrade, ne v grobi intersticij ob dihalnih poteh, med režnjičke (interlobularno), ali v intersticij ob žilju. Odrtgane oz. odluščene tumorske celice se širijo aerogeno – po zračnih poteh v ostala pljuča. Nemucinogeni bronhioloalveolarni rak vznikne iz celic Clara ali pnevmocitov II, mucinogeni pa iz čašic. Lahko gre za mešane mucinogene in nemucinogene tumorje.

Redkejša različica žleznega raka so: dobro diferencirani fetalni žlezni rak sestavljajo žleze iz tubulov, ki spominjajo na fetalna pljuča, v žlezah so skupki velikih poligonalnih celic z eozinofilno citoplazmo – t. i. ploščatocelične morule, celice tubulov pa lahko imajo pod in nad jedri vakuole z glikogenom in tako tudi spominjajo na endometrijski rak; pri mucinogenem (koloidnem) žlezem raku tumorske celice plavajo v obilni sluzi; mucinogeni cistadenokarcinom sestavljajo ciste s sluzjo, ki spominjajo na tumorje v jajčniku, trebušni slinavki ali dojki; svetlocelični žlezni rak; pri pečatničnoceličnem žlezem raku pa moramo izključiti zasevke iz želodca.



Slika 8. Bronhioloalveolarni rak, ki z drobnimi vozlički, ki se zlivajo v večja področja, spominja na bronhopnevmonijo.



Slika 9. Bronhioloalveolarni rak. Alveolarni prostori opeti s citološko enoličnimi visokoprizmatskimi epitelnimi celicami. HE, orig. pov. 190krat.

Pri žleznem raku so v 50 % prisotne mutacije dominantnega onkogenega *k-ras* (tega aktivira točkasta mutacija v kodonu 12), pogostejše pri kadilcih (30 %) kot nekadilcih (5 %). Mnenja o napovedni vrednosti teh mutacij so deljena, verjetno vodijo v slabše preživetje. Spremembe na recesivnih onkogenih *p53*, *Rb* in *p16* so enako pogostne, vendar drugače razporejene kot pri ploščatoceličnem raku. Drugačna razporeditev sprememb in mutacije onkogenega *k-ras* kažejo na razlike v patogenezi obeh histoloških vrst. Mutacije onkogenega *k-ras* so dokazali tudi v normalnem tkivu ob žlezem raku, kar bi lahko predstavljalo le molekularno dokazljivo začetno stopnjo kancerogeneze (39).

Velikocelični rak

Velikocelični rak je skupina tistih tumorjev, pri katerih ne moremo dokazati značilnosti ploščatoceličnega ali žleznega raka. Celice so pri vseh treh oblikah običajno večje od drobnoceličnega raka, imajo veliko citoplazme, poudarjena so jedrca. Različica velikoceličnega raka je velikocelični nevroendokrini rak, kjer lahko z imunohistološkimi označevalci za nevroendokrine tumorje dokažemo nevroendokrino diferenciacijo v vsaj 10 % tumorskih celic (odstotek nevroendokrinih celic v tumorski razvrstitvi ni jasno določen). Poleg tega pa na 10 poljih velike povečave najdemo nad 11 mitoz. Podvrsta te različice pa je t. i. kombinirani velikocelični nevroendokrini rak, ki vključuje vse vrste raka, pri katerih lahko dokažemo nevroendokrino diferenciacijo, kljub morebitnim značilnostim ploščatoceličnega, žleznega ali pleomorfnega raka.

Redkejšje so različice: bazaloidni rak – ob palisadasti ureditvi jeder na obrobju tumorskih otočkov ni diferenciacije v smeri ploščatoceličnega raka; rak podoben limfo-epiteliomu, kjer so otočki tumorskih celic v stromi s številnimi limfociti, pogostejši v jugovzhodni Aziji, povezan z virusom Epstein-Barr; svetlocelični rak; velikocelični rak z rabdoidnim fenotipom ima v citoplazmi blede eozinofilna okroglasta telesa, ki se obarvajo s tumorskima označevalcema, keratinom in vimentinom.

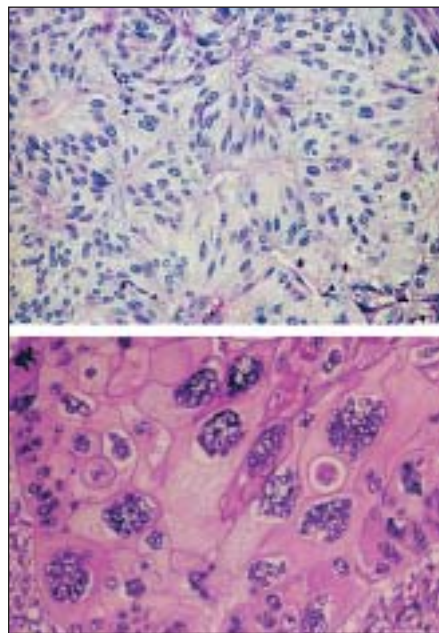
Kombinirani adenoskvamozni (ploščatocelično-žlezni) rak

Kombinirani adenoskvamozni (ploščatocelično-žlezni) rak predstavlja tumor z značilnostmi

ploščatoceličnega in žleznega raka. Za uvrstitev v to skupino mora sestavljati tumor vsaj po 10 % ploščatoceličnega in žleznega raka. Ta vrsta tumorja še hitreje in pogosteje zaseva od žleznega raka.

Skupina s pleomorfniimi, sarkomatoidnimi in sarkomskimi elementi

V zadnji razvrstitvi je izdvojena napovedno neugodna skupina raka s pleomorfniimi, sarkomatoidnimi in sarkomskimi elementi. Pomembna podvrsta je pleomorfni karcinom, ki predstavlja vsak tumor iz skupine t. i. nedrobnoceličnega raka, pri katerem najdemo več kot 10 % tumorskega tkiva iz vretenastih celic in/ali velikank (slika 10). Pojavljaj naj bi se predvsem pri starejših. V to skupino uvrščamo tudi ploščatocelični ali žlezni rak, v katerih je več kot 10 % tumorja sestavljeno iz vretenastih celic in/ali tumorskih velikank. Pleomorfija oz. polimorfija celic je povezana s slabšo napovedjo. Še preden je bila uveljavljena nova razvrstitev, so ugotovili, da je pleomorfija morfološki fenotip, ki ga najdemo pri tumorjih z različno diferenciacijo: v 32–45 % je bila prisotna žlez-



Slika 10. Pleomorfni rak. Zgoraj vretenastocelični, spodaj predeli iz izrazito polimorfnih celic. HE, orig. pov. 190krat.

na diferenciacija, v 8–26 % ploščatocelična in v 25 % velikocelična (40). Včasih histološka slika spominja na tumor skeletne mišice, velike celice imajo »rabdoidni videz«, spominjajo na slabo diferencirane celice skeletne mišice. Vendar so imunohistološko pozitivni epitelni, negativni pa vsi mišični tumorski označevalci.

Čiste oblike vretenastoceličnega raka ali raka iz samih tumorskih velikank so redke. Karcinosarkom sestavlja rakasta komponenta in sarkomska iz različnih – heterolognih malignih tkiv, kot so hrustančevina, kost, skeletna mišica. Tumor brez teh raznovrstnih tkiv pa predstavlja pleomorfni karcinom. Pljučni blastom sestavlja nezrela – primitivna epitelna komponenta, podobna dobro diferenciranemu fetalnemu žleznemu raku (glej zgoraj) in nezrela mezenhimska stroma s predeli osteo-, hondro- ali rabdomiosarkoma.

Pri pleomorfem karcinomu je manj mutacij p53, ki so identične v epitelnih in vretenastoceličnih komponentah, podobno tudi v bifazičnih blastomih in karcinosarkomih, kar govori za monoklonsko histogenezo teh tumorjev. Imunohistokemično in molekularno so ugotovili pri blastomih mutacije p53 v 40 %, ne pa pri dobro diferenciranem fetalnem žleznem raku, kar opravičuje uvrstitev slednjega, kljub določenim podobnostim z blastomom, v skupino žleznega raka.

Klinično zaradi načina zdravljenja ločijo skupini nedrobnoceličnega in drobnoceličnega raka. Prva skupina ne predstavlja enotne histološke vrste, saj zajema ploščatocelični, žlezni, velikocelični, adenoskvamozni in pleomorfni rak. Običajno jih zdravijo kirurško. Drobnocelični rak je občutljiv za obsevanje in kemoterapijo, ob odkritju je večinoma že močno razširjen in ni primeren za kirurški poseg.

Mutacije onkogene *k-ras* najdemo pri 20 % nedrobnoceličnega raka (pretežno žleznega raka), ne pa pri drobnoceličnem. Prekomerno izražanje beljakovinskih produktov gena *c-myc* pa je skoraj pri vseh drobnoceličnih in mnogih nedrobnoceličnih rakih. Mutacije gena p53 so dokazali pri 80 % drobnoceličnega in 60 % nedrobnoceličnega raka. Glede na različne študije se pojavljajo pri različnih histoloških vrstah v širokih razponih: od 43–79,5 % pri ploščatoceličnem,

33–52 % žleznem in 20–70 % drobnoceličnem raku (41). Mutacije gena Rb so dokazali pri 80–90 % drobnoceličnega in 20–30 % nedrobnoceličnega raka.

Običajno so pri drobnoceličnem raku predvsem pogoste mutacije genov Rb in p53, izguba alelov na kromosomskih lokacijah 3p21, 5q, 10q, 13q, pri nedrobnoceličnih tumorjih pa prevladujejo mutacije genov p53, 3p21, 9p-CDKN2.

Karcinoid

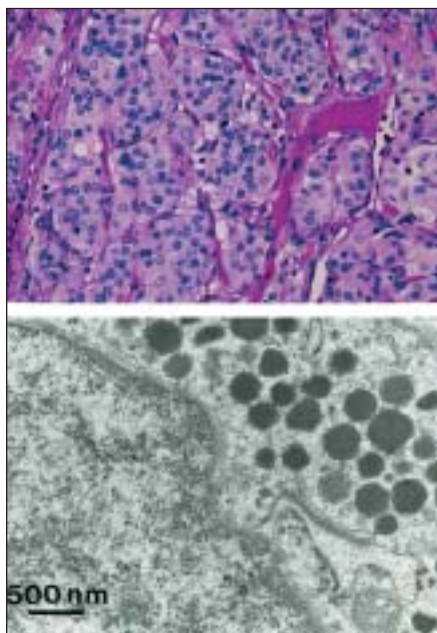
Počasi rastoči invazivni nevroendokrini epitelni tumor je karcinoid. Večinoma zraste v lobarnih ali segmentnih bronhijih, redkeje na periferiji. Na periferiji so pogostejše vretenastocelični karcinoidi ali onkocitni, pri katerih moramo izključiti zasevke onkocitnih tumorjev iz ščitnice (42). Kot vsak endobronhialni tumor lahko povzroči obstrukcijski pnevmonitis (slika 11). Histološko ga sestavljajo enako oblikovane in velike celice z okroglastimi jedri, ki imajo bolj grobo in poudarjeno kromatinsko strukturo. Na počasno rast kažejo redke mitoze. Njihovo število ne sme presegati 2 mitoze na 10 polj velike povečave. Če pa je njihovo število večje, med 2–10 mitozami na 10 polj velike povečave, če so celice bolj polimorfne in če najdemo v tumorju nekroze, gre za napovedno nekoliko manj ugoden atipični karcinoid. Pozitivne so reakcije za nevroendokrine označevalce. Elektronsko mikroskopsko najdemo v citoplazmi tumorskih celic nevroendokrinih zrnca (slika 12).

Recesivna onkogeneza Rb in p53 kažeta v 50–80 % mutacije pri različnih vrstah nevroendokrinega raka, drobnoceličnega in velikoceličnega. Tipični karcinoidi nimajo p53 mutacij, atipični pa v 20–40 %. Nevroendokrini rak v 80–100 % izgubi izražanje onkogene Rb, kar je povezano z izgubo heterozigotnosti na kromosomski lokaciji 13q14. Tipični karcinoidi nimajo mutacij gena Rb in izgubo njegovega izražanja, atipični pa jo izgubijo v 20 %.

Antiapoptotični gen *bcl2* se intenzivno prikaže pri 90 % nevroendokrinega raka v nasprotju z nizkim izražanjem apoptotičnega gena *bax*. Neravnotežje med *bcl2* in *bax* se jasno kaže pri slabo diferenciranih nevroendokrinih tumorjih in je napovedno pomemben pokazatelj. Izgubo heterozigotnosti na



Slika 11. Endobronhialni (v svetlini bronhija) karcinoid s posledičnim obstruktivskim pnevmonitisom: distalno od tumorja razširjene dihalne poti in bledorumenkasti predeli pljuč endogene lipidne pljučnice.



Slika 12. Karcinoid. Otočki enoličnih celic s poudarjenim kromatinom, HE, orig. pov. 190-krat. Spodaj elektronsko mikroskopski posnetek dela jedra, ob njem gosta okroglasta neuroendokrina zrnca, obdana z nežno membrano.

Tabela 3. Pogostnost histoloških vrst pljučnih tumorjev (Register raka Onkološki inštitut 1998 – OI 98, kirurške resekcije v letih 1989–93 in 1999–2000 na Inštitutu za patologijo – IP 1989–1993 in IP 1999–2000).

	OI 1998 N = 552	IP 1989–1993 N = 759	IP 1999–2000 N = 358	Razpon (po literaturi)
Epitelni tumorji	98 %	92,6 %	84,6 %	92–95 %
Ploščatocelični	44 %	43,6 %	35,2 %	26–56 %
Žlezni (bronhioloalveolarni)	24,8 %	24,8 %	22,1 % (1,9 %)	15–44 %
Drobnocelični	16,7 %	2,9 %	1,1 %	15–30 %
Nediferencirani velikocelični (kombinirani neuroendokrini)	12,1 %	14,4 % –	14,2 % (4,5 %)	2–20 % –
Pleomorfni	–	–	5,6 %	–
Adenoskvamozni	–	2,2 %	1,7 %	3–5 %
Karcinoid (atipični)	–	3 %	4,7 % (0,8 %)	3–5 %
Neopredeljeni	0,4 %	1,7 %	0	?
Mezoteliom	0,7 %	0	1,4 %	?
Tumorji mehkih tkiv	1,3 %	5 %	9,8 %	2–5 %
Hamartom	?	3 %	7,3 %	2–4 %
Zasevki	?	2,4 %	4,2 %	?

kromosomskih lokacijah 3p, 5q22, 9p, 13q14 najdemo pri vseh nevroendokrinih tumorjih. Postopno večanje molekularnih sprememb od tipičnega karcinoida preko atipičnega do nevroendokrinega raka je skladno z dejstvom, da je tipični karcinoid nizko malignen, atipičen srednje, nevroendokrini rak pa visoko malignen.

Mutacije na genu MEN1 in izgubo heterozigotnosti na lokaciji 11q12 gena MEN1 so prikazali kot specifično spremembo pri atipičnih karcinoidih.

Tumorji slinavk

Tumorji slinavk, ki izvirajo iz bronhialnih žlez, pretežno iz traheje in glavnih bronhijev, so relativno redki. Pogostejši je adenoidno cistični rak z značilno kribriformno gradnjo – v solidnih tumorskih otočkih iz drobnih bazofilnih celic so »ciste« z bazofilno ali eozinofilno vsebino. Redkejši je mukoepidermoidni rak. Gre za značilno mešanico ploščatoceličnih in mucinogenih celic. Za razliko od adenoskvamoznega raka raste pretežno v segmentnih in subsegmentnih bronhijih, nima poroženecanja ali roženih biserov.

Prvih sedem skupin malignih epitelnih tumorjev predstavlja glavnino, 90–95 % vseh pljučnih tumorjev. Ostali epitelni tumorji so redkejši in skupno s tumorji mehkih tkiv ter drugimi navedenimi v razvrstitvi predstavljajo preostale odstotke (tabela 3). Podatki v tabeli niso povsem primerljivi. Razlike so zaradi vrste analiziranega materiala in zaradi uporabe stare ali nove razvrstitve. Razvidno pa je, da je pri nas med pljučnimi tumorji še vedno največ ploščatoceličnega raka, ki mu sledita žlezni in drobnocelični. Slednjega je zelo malo v kirurškem materialu, saj ga zaradi razširjenosti ob odkritju večinoma ni mogoče operirati. Z novo klasifikacijo pa se uveljavljajo nove histološke vrste, predvsem prognostično neugoden pleomorfni karcinom, ki se je doslej skrival pod različnimi oblikami nedrobnoceličnega raka. V številu velikoceličnega so odslej zajeti tudi primeri kombiniranega velikoceličnega nevroendokrinega raka, ki smo jih prej uvrščali v skupini ploščatoceličnega ali žleznega raka. Primerjava kirurškega materiala iz dveh razdobji pokaže, da se napovedno neugodna kombi-

nirani nevroendokrini in pleomorfni rak pojavljata skupaj kar v 10 %.

Za pljučni rak je značilno, da ima lahko zelo pestro histološko sliko. Večkrat so lahko kombinirani (ploščatocelični in žlezni = adenoskvamozni, drobnocelični in ploščatocelični ali žlezni = kombinirani drobnocelični). V istem tumorju imamo lahko žlezne ali ploščatocelične, pleomorfne, endokrine, svetlocelične, velikocelične, drobnocelične predele, z različno diferenciacijo in gradacijo. Čeprav so s pomočjo elektronsko mikroskopskih preiskav dokazali, da je približno 3/4 tumorjev kombiniranih, sestavljenih iz več komponent, jih je svetlobno mikroskopsko možno dokazati v približno 10 %. V majhnih biopsijskih vzorcih je običajno le ena tumorska komponenta, zato kombiniranih tumorjev ne moremo pravilno ovrednotiti. Če izvzamemo pleomorfni (kjer histološko vrsto določa pojav tumorskih velikank ali vretenastih celic) in kombinirani velikocelični nevroendokrini tumor (kjer histološko vrsto določa nevroendokrini komponenta), histološko vrsto določa najbolj diferenciran predel, gradacijo pa predel z najbolj izrazitimi citološkimi znaki malignosti (mitoze, polimorfija, porušitev jedrno-citoplazmatskega razmerja, bazofilija citoplazme, tumorske velikanke, hiperkromazija jeder, izraziti in pomnoženi nukleoli).

Tumorji mehkih tkiv

Tumorje mehkih tkiv lahko delimo na dve skupini, tiste, ki se pojavljajo predvsem v pljučih, in druge, ki jih najdemo lahko povsod po telesu (tabela 4).

Med značilnimi za pljuča je pogostejši solitarni fibrozni tumor, ki ga je mogoče zanesljivo dokazati le z imunohistologijo (označevalec CD 34), je pogostejši med pljučnimi tumorji mehkih tkiv.

Med preostalimi benignimi najdemo večkrat lipom, ostali pa so redki: nevrofibrom, nevrilemom, limfangiom, hemangiom, leiomiom, miksom, glomus tumor, meningeom. Relativno večkrat smo naleteli na granularno celični tumor, ki so ga pred leti imeli za izjemno redkega v bronhialnem sistemu (43). Med malignimi so opisani lipo-, fibro-, leiomio-, rabdomio-, nevrogeni, angio-, hondro-

Tabela 4. *Klasifikacija pljučnih tumorjev II (SZO 1999).*

Tumorji mehkih tkiv
Značilni za pljuča
Lokalizirani fibrozni tumor
Epiteloidni hemangioendotelom
Plevropulmonalni blastom
Hondrom
Kalcifikantni fibrozni psevdotumor plevre
Kongenitalni peribronhialni miofibroblastni tumor
Difuzna pljučna limfangiomatoza
Dezmoplastični drobno-okroglocelični tumor
Preostali običajni (benigni ali maligni)
Mezotelni tumorji
Benigni – adenomatoidni
Maligni – epiteloidni, bifazni, sarkomatoidni, dezmoplastični, drugi
Razni tumorji
Hamartom
Sklerozirajoči hemangiom
Svetlocelični tumor
Tumorji zarodnih celic
(teratom, maligni tumor zarodnih celic)
Timom
Melanom
Limfoproliferativne bolezni
Sekundarni tumorji (zasevki)
Neklasificirani – neuvrščeni tumorji
Tumorjem podobne spremembe
Tumorlet
Multipli meningoteloidni vozlič
Histiocitoza Langerhansovih celic
Vnetni psevdotumor (vnetni miofibroblastni tumor)
Pljučnica v organizaciji
Amiloidni tumor
Hialinizirajoči granulom
Limfangioleiomiomatoza
Multifokalna mikronodularna hiperplazija pnevmocitov
Endometrioza
Bronhialni vnetni polip

osteo-, sinovialni-, Kaposijev in »*alveolar soft part*« sarkom, hemangiopericitom, maligni fibrozni histiocitom, plevropulmonalni blastom, primitivni nevroektodermalni tumor (PNET), dezmoplastični okroglocelični tumor.

Tumorji mehkih tkiv imajo podobne molekularne spremembe kot druge v telesu: značilne kromosomske translokacije t (X; 18)

pri sinovijskem sarkomu, pri dezmoplastičnem okrogloceličnem tumorju t (11; 22), (p13; q12), pri Ewingovem sarkomu in PNET-u t (11; 22) (q24; q12). Polovica fibroznih tumorjev ima anomalije kromosoma 19p.

Mezoteliomi

Solitarni plevralni tumorji, mezoteliomi, ki jih sestavljajo tubuli ali žlezni acinusi, so lahko benigni, difuzni pa so praktično vedno maligni (slika 13). Slednje sestavljajo tubuli, žlezni acinusi ali papile atipičnih epiteloidnih mezotelnih celic pri epiteloidnem mezotelionu, pri sarkomatoidnem pa sarkomu podobne vretenaste celice (slika 14). Približno 1 % epiteloidnega predstavlja dobro diferencirani papilarni mezotelion. Čeprav ni omenjen v zadnji klasifikaciji SZO, je pomemben, ker pri tej podvrsti opisujejo preživetja v širokem razponu od 9–83 mesecev (44). Pri dezmoplastičnem prevladuje gosta vezivna stroma. Dvokomponentni oz. bifazni mezotelion pa mora imeti vsaj po 10 % epiteloidne in sarkomatoidne komponente. Ostale podvrste (deciduoidni, limfohistiocitoidni, z osteoklastičnimi velikankami, mezotelion s heterolognimi elementi – hondroidni, osteoblastični, rabdomioblastični itd.) so redke. Mezoteliomi so večinoma povezani z izpostavljenostjo azbestnim prašinam.

60–80 % mezotelnih tumorjev ima delecije kromosomov 1p, 3p, 6q, 9p, 22q. Malo je mutacij p53.

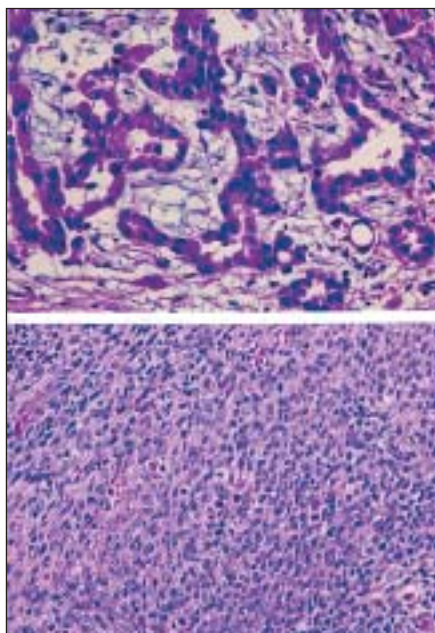
Drugi tumorji

Iz skupine različnih tumorjev je pogostejši predvsem hamartom. Makroskopsko je običajno hrustančastega videza (slika 15). Histološko je tumor sestavljen iz nenormalnih količin tkiv, ki so normalno v pljučih: hrustanca, veziva, maščevja, žlezasto oblikovanih rež oz. razpok, ki so opete s kuboidnim ali visokoprizmatskim epitelom (slika 16). Pojavljanje v starosti in kromosomske anomalije na kromosomih 6p21 in 12q14-15 kažejo na to, da hamartom kljub svojemu imenu ni razvojna motnja, ampak pravi tumor.

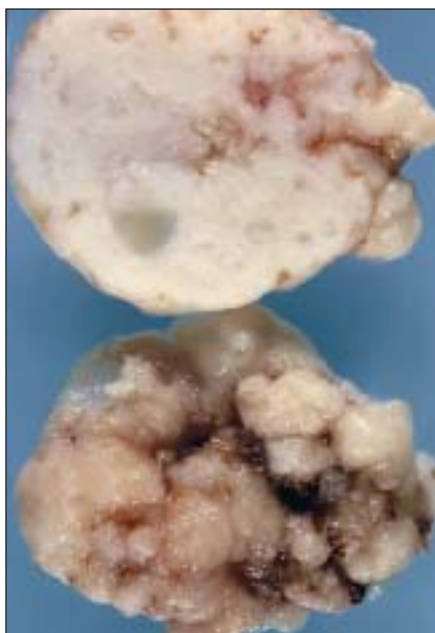
Monoklonalnost celic, ki govori za tumorsko naravo spremembe, so prikazali tudi pri sklerozirajočem hemangiomu.



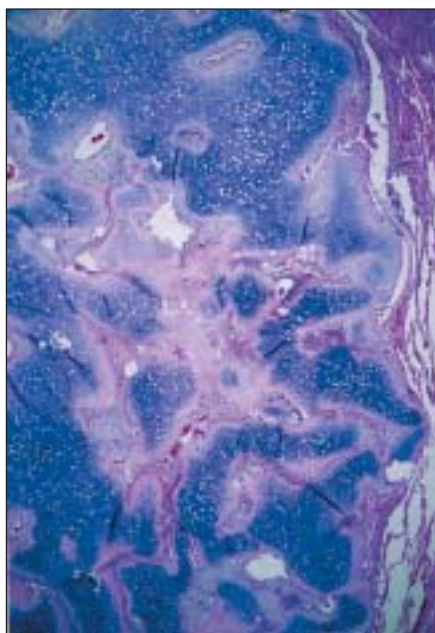
Slika 13. Difuzni maligni mezoteliom. Debela plast tumorja na površini zgornjega režnja in drobni vozlički na površini spodnjega.



Slika 14. Maligni mezoteliom, zgoraj epiteloidni, spodaj sarkomatozni. HE, orig. pov. 190-krat.



Slika 15. Hamartom. Površina in rezna ploskev deloma cističnega hrustančastega tumorja.



Slika 16. Hamartom. Del od pljuč ostro razmejenega tumorja, ki ga pretežno sestavlja hrustančno tkivo in vezivo. HE, orig. pov. 18-krat.

Primarne limfoproliferativne pljučne bolezni

Primarne limfoproliferativne pljučne bolezni so redke, pogostejše pa so pljuča prizadeta pri razširjenih limfomih in levkemijah.

Limfoidna intersticijska pnevmonija z gostimi limfoidnimi intersticijskim infiltrati ali nodularna limfoidna hiperplazija z limfatičnimi folikli in kličnimi centri se večkrat izkažeta kot limfom, podobno kot tudi ostale limfoproliferativne bolezni.

Sekundarni tumorji (zasevki)

Pljuča so najpogostejše mesto za zasevanje raka ščitnice, dojke, prebavil, rodila, prostate, ledvic, malignega melanoma, osteosarkoma idr. Solitarni, posebno endobronhialni zasevki lahko spominjajo na primarni pljučni tumor. Zasevki rastejo tudi kot multipli vozlički, ki so lahko izvorlinčeni (spominjajo na cistično pljučno bolezen), endobronhialno, po plevri, v žilju kot blastomski trombi, po limfnih poteh (v bronhialni sluznici, ob žilju kot rakasta limfangioza), openjajo alveolarne stene (lepidični vzorec), spominjajo na alveolarno pljučnico.

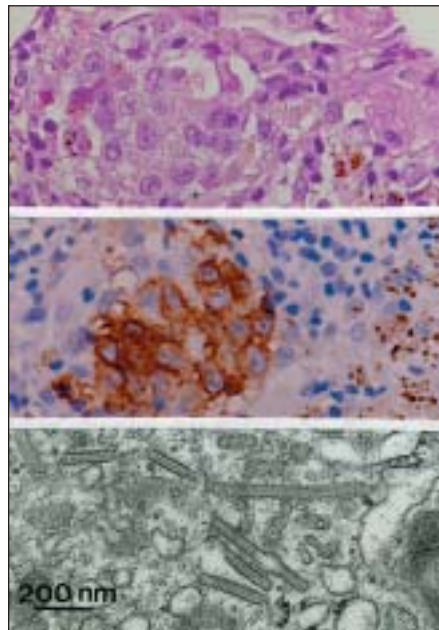
Nekateri tumorji, ki jih običajno imamo za benigne, tudi lahko metastazirajo: benigni metastazirajoči leiomiom maternice, pleomorfni adenom slinavk, timom, meningeom, hondroblastom in orjaškocelični (gigantocelularni) kostni tumor.

Tumorjem podobne spremembe

Pridejo večkrat v poštev v diferencialni diagnozi pljučnega raka. Večkrat je v diagnostičnih biopsijskih vzorcih lokalizirana pljučnica v organizaciji, kjer imamo pogosto v anamnezi okužbo v dihalih s spremembami na pljučih, ki kljub zdravljenju ne izginejo. Histološko pa najdemo v alveolih in respiratornih bronhiolih vozličasto oblikovano miksomatozno granulacijsko tkivo z mladim vezivom (t.i. Massonova telesca). Zavedati pa se moramo, da pljučnica v organizaciji, skupaj z endogeno lipidno pljučnico v 37 % primerih pljučnega raka obkroža rakasto tkivo (45). V našem materialu najdemo večkrat med netumorski solitarnimi spremembami tuberkulom. Sicer redki amiloidom oz. amiloidni (psevdo) tumor je včasih sestavljen iz lahkih verig imunoglobulinov. V takih primerih je reak-

cija na kongo rdeče negativna. Redkejši je že omenjeni nekaj mm velik tumorlet iz majhnih otočkov nevroendokrinih celic. Včasih najdemo ob alveolarnih kapilarah slojevito oblikovane meningotelioidne vozličke, ki jih je treba imunohistološko ločiti od tumorleta. Pri redki pljučni limfangioleiomiomatozi, ki se pojavi skorajda izključno pri ženskah v rodni dobi, najdemo skupke nezrelih gladkomišičnih celic, ob njih pa cistično razširjene dihalne prostore. Vnetni miofibroblastni psevdotumor z vnetnicami, kot so plazmatke, limfociti, penasti makrofagi, itd. lahko zaradi burne proliferacije celic z vidnimi mitozami dela težave pri ločitvi od morebitnega tumorja mehkih tkiv. Pri nekaterih vnetnih psevdotumorjih so odkrili monoklonalnost, kar govori za tumorsko naravo spremembe.

Pri histiocitozi Langerhansovih celic lahko v žariščnih deloma zvezdasto oblikovanih vnetnih infiltratih s kasnejšim vezivnim brazgotinjenjem, ki ga obkrožajo razširjeni dihalni



Slika 17. Histiocitoza Langerhansovih celic. Zgoraj: skupke Langerhansovih celic z deloma zažetimi jedri. HE, orig. pov. 380-krat. Sredina: isti predel, kjer so Langerhansove celice prikazane z označevalcem Cd1a. Spodaj: Birbeckova »zmca« predstavljajo segmenti uvihane podvojene celične membrane, ki so lahko ponekod loparjasto razširjeni.

prostori, dokažemo z označevalcem CD1a Langerhansove celice. V njih lahko z elektronskim mikroskopom najdemo t. i. Birbeckova zrnca: v resnici gre za delce uvihane podvojene celične membrane, ki so lahko ponekod loparjasto razširjeni (slika 17).

HISTOLOŠKA DIAGNOSTIKA

Pri določanju histološke vrste je najbolj pomemben histološki preparat, obarvan s hematoksilinom in eozinom. Za določanje mucinogeneze je nujno dodatno histokemično barvanje na mukopolisaharide, npr. z barvilom alcian modro ali z metodo po Kreybergu. Za nujno določanje nevroendokrine diferenciacije tumorja pa je potreben dodaten imunohistološki prikaz nevroendokrinih označevalcev, npr. kromogranina A, sinaptofizina, nevronske specifične enolaze.

Imunohistologija je nujna za dokaz nekaterih primarnih pljučnih tumorjev in predvsem za razlikovanje primarnih pljučnih tumorjev od zasevkov. Imunohistološke metode se stalno dopolnjujejo, njihova uporaba pa se spreminja glede na bolj ali manj dokazano občutljivost in specifičnost.

Označevalec CD 34 uporabljamo za dokaz lokaliziranega fibroznega tumorja. Imunohistološko je tudi treba opredeliti nekatere redkeje tumorje in tumorjem podobne spremembe. HMB 45 pozitivna reakcija in negativna reakcija na keratin sta pri izjemno redkem svetloceličnem tumorju. Poleg reakcije za gladko mišični aktin je pozitivna reakcija na HMB 45 tudi pri redki limfangioleiomiomatozi. Pri tumorletu so pozitivni nevroendokrini označevalci. Meningotelioidni vozlički kažejo negativno reakcijo na nevroendokrine označevalce, pozitivno pa na vimentin in epitelni membranski antigen (EMA). Histiocitozo Langerhansovih celic lahko dokažemo z označevalcema S-100 in CD1a. Pri mezoteliomih si najpogosteje pomagamo z označevalci za citokeratine (poročajo predvsem citokeratin 5/6), vimentin, karcinoembrionalni antigen (CEA) in kalretinin (ta naj bi bil najbolj občutljiv in specifičen za diagnozo mezotelioma) (46). Citokeratini, kalretinin in vimentin kažejo praviloma pozitivno reakcijo, reakcija na CEA pa je negativna, prav tako ni mucinogeneze.

Razlikovanje zasevka od drugega primarnega tumorja

Pri pljučnih tumorjih, posebno pri žlezem ali drobnoceličnem raku, moramo vedno misliti na možnost zasevkov iz drugih organov.

Tudi v teh primerih imamo na razpolago več tumorskih označevalcev, ki nam pomagajo odkriti morebitne zasevke: kalcitonin ali tiroglobulin zasevke iz ščitnice, progesteronski in estrogenski receptorji zasevke iz dojk, sočasno pozitivna reakcija na vimentin in keratin kaže na možnost zasevanja iz ledvic (pri tem pa je potrebno vedeti, da tudi primarni pljučni žlezni rak večkrat kaže pozitivno reakcijo na vimentin), negativna reakcija na citokeratin 7 in hkrati pozitivna na citokeratin 20 kaže na verjetno zasevanje iz prebavil, dokaz specifičnega prostatičnega antigena pa na zasevek iz prostate, itd. Reakcija na vimentin je velikokrat pozitivna v celicah pleomorfne, predvsem vretenastoceličnega raka. Že omenjeni tiroidni prepisovalni dejavnik 1 (TTF 1) uporabljamo za razlikovanje primarnega pljučnega žleznega raka od mezotelioma in tudi od metastatskega žleznega raka drugega izvora (44, 47).

Ploščatocelični rak pa lahko pogosto zaseva iz zgornjih dihal. Čeprav je v zgornjih dihalih praviloma bolj diferenciran, čeprav je poteklo od zdravljenja raka zgornjih dihal že več kot 3 leta itd., je to premalo zanesljivo za razlikovanje zasevka od drugega primarnega raka v pljučih (48). Pomoč pri razlikovanju si ometamo od molekularne patologije. V zadnjem času v ta namen ugotavljajo spremembe onkogene p53. Pri zasevanju gre za enake (konkordantne), pri dvojnih ali celo trojnih primarnih tumorjih pa za različne (diskordantne) molekularne spremembe (49). Vendar pa moramo vedeti, da so našli različne molekularne spremembe tudi pri nekaterih tumorjih in njihovih zasevkih (50).

DRUGE POSEBNOSTI PLJUČNIH TUMORJEV

Sinhroni patološki pojavi v pljučih

Lahko se pojavljajo relativno pogosto v različnih kombinacijah: sinhroni primarni maligni, sinhroni maligni primarni in sekun-

darni (zasevki), sinhroni maligni in benigni tumorji, maligni tumorji in netumorske spremembe in samo netumorske spremembe.

Na kirurškem materialu smo jih pri nas ugotavljali v 18 %. Pri bolniku z anamnezo tumorja v pljučih ali kje drugje, niti solitar-na niti multiple patološke spremembe ne pomenijo vedno ponovitve – recidiva ali zasevanja tumorja, ampak gre lahko le za netumorske procese, med katerimi se najpogosteje pojavljajo granulomska vnetja. Zato je vedno treba histološko ali vsaj citološko ugotoviti, za kakšne spremembe gre, da se izognemo neustreznemu zdravljenju: nepotrebnemu obsevanju in/ali zdravljenju s citostatiki v primeru netumorskih sprememb, na drugi strani pa celo opustitvi zdravljenja pri na videz skrajno neugodnem tumorskem razsoju, ki pa je lahko le tuberkuloza (51).

Paraneoplastični sindromi

Paraneoplastični sindromi so spremembe v različnih tkivih in organih izven področja tumorja ali njegovih zasevkov. Pojavljajo se v 10–20 % zaradi nastajanja biološko dejavnih beljakovin, citokinov in protiteles v tumorskem tkivu (52). Lahko jih povzročajo vse vrste pljučnega raka, najpogosteje pa tumorji nevroendokrinega porekla (drobnocelični rak, karcinoid).

Bolezenske spremembe se lahko pojavijo v različnih organskih sistemih. Lahko povzročajo endokrinološke motnje s hiperkalcemijo zaradi izločanja paratiroidnemu hormonu podobne beljakovine (PTHrP – angl. *parathyroid hormone related protein*), Cushingov sindrom zaradi ektopičnega izločanja kortikotropina (53), sindrom neprimerne izločanja antidiuretskega hormona, karcinoidni sindrom. Nevromišične spremembe: opisali so hipertrofično osteoartropatijo, ki naj bi bila posledica snovi, podobne rastnemu hormonu, Eaton-Lambertov sindrom z oslabelostjo in bolečinami v mišicah zaradi navzkrižnega delovanja protiteles proti celicam drobnoceličnega raka in beljakovnam kalcijevih kanalov v presinaptični membrani, periferne nevropatije, polimiozitis, subakutno kortikalno cerebelarno degeneracijo in miastenijo. Med presnovnimi motnjami omenjajo hujšanje, kaheksijo, zvišano telesno temperaturo, kar naj bi bilo posledica delovanja interleukina 1,

dejavnika tumorske nekroze in interferona γ . Opisane so še hematološke (anemija, globoke venske tromboze – mucini naj bi aktivirali strjevanje krvi, marantični endokarditis, diseminirano intravaskularno koagulacijo – DIK) in druge spremembe (6).

NAPOVEDNI DEJAVNIKI S PATOLOGOVEGA STALIŠČA

Napovednih dejavnikov je veliko in se ves čas dopolnjujejo z novimi, ki imajo različno vrednost.

Razširjenost (*zamejenost*) oz. stadij bolezni je najpomembnejši napovedni dejavnik. Določamo jo s pomočjo t. i. TNM-klasifikacije, kjer stopnje T 1–4 pomenijo različno velikost tumorja in način rasti v okolico, oznake NX, 0, 1, 2 povedo o morebitnih zasevkih v področje in oddaljene bezgavke, oznake MX, 0, 1 pa o zasevkih v parenhimske organe.

Na osnovi obsežne študije so predlagali, da bi razdelili N1 v dve podskupini, N1A in N1B, kjer naj bi slednja predstavljala zasevke v hilusne bezgavke. Ti so bili napovedno mnogo manj ugodni kot zasevki v intrapulmonalne in lobarne bezgavke, v predlagani podskupini N1A (54).

M1 predstavlja zasevke v parenhimske organe ali zasevek pljučnega tumorja v drug pljučni režen. Vendar primerjava preživetja bolnikov s histološko istimi dvojnimi tumorji, bodisi v istem režnju (T4) bodisi v različnih režnjih (M1) pri 54 bolnikih ni pokazala pomembnih razlik (55).

Kombinacija TNM elementov predstavlja določen stadij (tabela 5).

Med histološkimi vrstami je najbolj neugoden drobnocelični rak, podobno je tudi s pleomorfnim rakom in nekoliko manj z adenoskvamoznim rakom. V celoti pa je širša skupina velikoceličnega raka vključno s ploščatoceličnim in žleznim rakom ugodnejša od drobnoceličnega.

Boljša napoved je pri dobro diferenciranem raku z nizko stopnjo gradacije.

Diferenciacija predstavlja podobnost tkivu, iz katerega tumor domnevno izvira.

Gradacija pa se nanaša na spremembe na celični ravni (polimorfija celice in jeder, hiperkromazija jeder, bazofilija citoplazme, porušeno

Tabela 5. Določanje razširjenosti (stadija) bolezni po sistemu TNM (T – primarni tumor, N – področne bezgavke, M – zasevki v parenhimske organe).

TX – tumorske celice v izpljunku ali bronhialnem izpirku	N3 – zasevanje v hilusne, mediastinalne bezgavke nasprotni strani ali v bezgavke vratne skalenske mišice ali supraklavikularne bezgavke na isti ali drugi strani pljuč
T0 – ne najdemo primarnega tumorja	MX – ocena ni mogoča
Tis – <i>carcinoma in situ</i>	M0 – ni tumorskih zasevkov
T1 – bronhialni tumor v lobarnem bronhiju, manjši od 3 cm	M1 – zasevki v parenhimske organe ali zasevek pljučnega tumorja v drug pljučni reženi.
T2 – tumor, ki je večji od 3 cm, ali raste v glavnem bronhiju vsaj 2 cm distalno od glavne karine, ali raste v visceralno plevro, ali povzroča atelektazo oz. obstruktivski pnevmonitis dela pljuč	
T3 – tumor, ki ne glede na velikost raste v steno prsne votline, mediastinalno, perikardialno, diafragmalno plevro, ali je v glavnem bronhiju manj kot 2 cm od glavne karine, ali povezan s pnevmonitisom oz. atelektazo celih pljuč	Stadiji pljučnega raka
T4 – tumor, ki ne glede na velikost raste v okolne organe (mediastinum, srce, velike žile, sapnik, požiralnik, hrbtenico, v glavno karino), ali zaseva v isti pljučni reženi, ali povzroča maligni plevralni izliv	Okultni (prikriti) – TX NO MO
	Stadij 0 – Tis NO MO
	Stadij IA – T1 NO MO
	Stadij IB – T2 NO MO
	Stadij IIA – T1N1 MO
	Stadij IIB – T2 N1 MO, ali T3 NO MO
	Stadij IIIA – T1 N2 MO, ali T2 N2 MO, T3 N1 MO ali T3 N2 MO
	Stadij IIIB – katerikoli T N3, ali T4 in katerikoli N in MO
	Stadij IV – katerikoli T in katerikoli N in M1
NX – ocena ni mogoča	
N0 – ni tumorskih zasevkov	
N1 – zasevki v intrapulmonalne (vključno z direktnim širjenjem tumorja), lobarne, hilusne bezgavke na strani tumorja	
N2 – zasevanje v istostranske mediastinalne ali subkarinalne bezgavke	

razmerje med jedrom in citoplazmo v korist jedra, bazofilija citoplazme, mitoze, tumorske velikanke, mitoze). Običajno je nizka pri dobro diferenciranih tumorjih in obratno. Vendar pa je lahko dobra diferenciranost večkrat povezana z visoko stopnjo gradacije. Stopnjo gradacije določamo po citološko najbolj malignem delu tumorja, stopnjo diferenciacije pa po najbolj diferenciranem predelu tumorskega tkiva. Čeprav imajo običajno slabo diferencirani tumorji visoko stopnjo gradacije (zato večina teh dveh pojmov ne ločuje), jo lahko najdemo tudi pri zelo dobro diferenciranih tumorjih. Pri slabo diferenciranih nedrobnoceličnih tumorjih (brez prepričljivih intercelularnih mostičkov, poroženevanja, prisotnih žlez ali prepričljive mucinogeneze) je najbolje uporabljati izraz nediferencirani nedrobnocelični rak.

Nevroendokrina diferenciacija se lahko pojavi v 10–35 % vseh oblik nedrobnoceličnega raka (56). Pozitivno reakcijo na vsaj en nevroendokrini označevalec je imelo 13–27 % bolnikov s ploščatoceličnim, 41–65 % z žleznim, 40–45 % z velikoceličnim rakom (57). Njen pomen še ni povsem razjasnjen. Nekateri menijo, da pomeni slabšo napoved, drugi pa govorijo o večji dovzetnosti teh tumorjev za nekirurško zdravljenje – obsevanje in cito-

statike. Ena od zadnjih študij, ki je preučevala I. in II. stadij bolezni, je dokazala boljše preživetje pri tumorjih, pri katerih niso dokazali nevroendokrine komponente (57).

Mucinogenost tumorjev je napovedno neugodna (zato se tudi npr. bronhioloalveolarni rak deli na nemucinoznega, mucinoznega in mešanega). Pri bolnikih z mucinogenim rakom smo imeli več zasevkov, v več skupin in večje število bezgavk (58).

Solidni tumor lahko skriva žlezni rak z mucinogenezo, ob prisotnem poroženevanju in intercelularnih mostičkih pa mucinogenost kaže na kombinirani adenoskvamozni rak. Zaradi navedenega je vedno nujno dokazovanje služi.

Imunski odziv je pomemben pri obrambi telesa pred malignomi. Napovedno ugodna sta izrazitejša (para)folikularna hiperplazija v področnih bezgavkah, še posebno pa granulomska reakcija ob tumorju. Najbolj pomemben napovedni dejavnik pa je infiltracija samega tumorja z imunskimi celicami, kjer imajo verjetno pomembno vlogo citotoksični limfociti, makrofagi in verjetno naravne celice ubijalke (12, 59–61). Limfociti naj bi bili povezani z apoptozo, ki naj bi tudi v napredovalih stadijih bolezni skušala zavirati tumorski progres (62).

Drugi napovedni pokazatelji

Boljšo ali slabšo napoved določajo spremembe na različnih dominantnih in recisivnih onkogenih. Prekomerno izražanje onkogenov iz družine *myc* pri drobnoceličnem raku ali onkogen *k-ras* pri nedrobnoceličnem raku naj bi bilo povezano z večjo agresivnostjo oz. neugodno napovedjo bolezni.

Poročali so o napovedno ugodnem pomenu izražanja antigena krvne skupine A (63), vezanja lektina (*helix pomatia agglutinin* – HPA) (64), infiltracije tumorja z dendritičnimi celicami (65). Podobno kot pri drugih tumorjih je velika gostota drobnega žilja v tumorski stromi zelo pomemben neugoden napovedni znak (66), podobno kot dokaz neoangiogeneze in njenih posrednikov – izražanje endotelne, fibroblastne in trom-

bocitnega ravnega dejavnika ter proteaz, ki okvarjajo matriks (67). Napovedno neugodna je tudi povečana telomerazna aktivnost, ki jo povezujejo z manjšo apoptozo (68). Nekateri celo menijo, da je telomerazna dejavnost vpletena v tumorsko zasevanje (69). Izražanje receptorjev za epidermalni rastni dejavnik naj bi kazal na verjetno ponovitev tumorja (70). Kljub vprašljivi napovedni vrednosti izražanja p53 nekateri menijo, da naj bi bila v prvem stadiju bolezni napovedno neugodno izražanje onkogenov p53 in HER-2/neu (71).

Eden izmed zadnjih opisanih neodvisnih napovednih dejavnikov je fluidnost celičnih membran, ki jo določajo z elektronsko paramagnetno resonanco. Neodvisno od histološke vrste ali razširjenosti bolezni lahko s njeno pomočjo ločimo bolnike z ugodno in slabo napovednostjo bolezni (72).

LITERATURA

1. World health organization. *International histological classification of tumours. Histological typing of lung tumours*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1981.
2. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* 2000; 283: 2975–8.
3. Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Pompe-Kirn V, Rott T, Osolnik K, et al. Smernice za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 751–70.
4. Silverberg E, Lubera J. Cancer statistics, 1987. *CA Cancer J Clin* 1987; 37: 2–19.
5. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6–29.
6. Rom WN, Hay JG, Lee TC, Jiang Y, Tchou-Wong KM. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1355–67.
7. Nesbitt JC, Putnam Jr JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 466–72.
8. Register raka za Slovenijo. *Incidenca raka v Sloveniji 1998. Poročilo RR št. 40*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2001.
9. Pompe-Kirn V. Cancer in Slovenia. Dosegljivo na: <http://www.onko-i.si/Ang/Institute/cancerInSlovenia.html>
10. Register raka za Slovenijo. *Incidenca raka v Sloveniji 1999. Poročilo RR št. 41*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2002.
11. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 150–6.
12. Rott T. Imunski odziv v področnih bezgavkah in tumorskem tkivu pri bolnikih s pljučnim rakom (doktorsko delo). Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1988.
13. Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio AE, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscopy (LIFE) device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 1035–40.
14. Kurie JM, Lee JS, Morice RC, Walsh GL, Khuri FR, Broxson A et al. Autofluorescence bronchoscopy in the detection of squamous metaplasia and dysplasia in current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 991–5.
15. George PJM. Fluorescent bronchoscopy for the early detection of lung cancer. *Thorax* 1999; 54: 180–3.
16. Terčelj-Zorman M, Fajdiga I, Žargi M, Rott T. Fluorescence diagnosing of lung precancerosis. Zbornik prispevkov. 2. slovenski pnevmološki in alergološki kongres z mednarodno udeležbo; 2000 Nov 16–18; Portorož. Portorož: Slovensko združenje za pnevmologijo in alergologijo; 2000, xx.
17. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99–105.
18. Nathan MH, Collins VP, Adams RA. Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rates. *Radiology* 1962; 79: 221–31.
19. Geddes DM. The natural history of lung cancer: a review based on rates of human growth. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 1–17.

20. Kerr KM, Lamb D. Actual growth rate and tumour cell proliferation in human pulmonary neoplasms. *Br J Cancer* 1984; 50: 343–9.
21. Hammar SP. Common neoplasms. In: Hail DH, Hammar SP, Colby TV, eds. *Pulmonary pathology – tumors*. New York: Springer; 1995. pp. 1–156.
22. Collishaw NE, Lopez AD. The tobacco epidemic: a global public health emergency. Tobacco alert. Geneva: World Health organization; 1996.
23. Law MR. Genetic predisposition to lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 195–206.
24. Carriot F, Sasco AJ. Cannabis et cancer. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000; 48: 473–83.
25. Spivack SD, Fasco MJ, Walker VE, Kaminsky LS. The molecular epidemiology of lung cancer. *Crit Rev Toxicol* 1997; 27: 319–65.
26. Wikman H, Thiel S, Jager B, Schmezer P, Spiegelhalder B, Edler L, et al. Relevance of N-acetyltransferase 1 and 2 (NAT1, NAT2) genetic polymorphisms in non-small cell lung cancer susceptibility. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 157–68.
27. Kakihana M, Yahata N, Hirano T, Honda H, Ikeda N, Kawate N, et al. Telomerase activity during carcinogenesis in the bronchus. *Oncol Rep* 2002; 9: 43–9.
28. Wistuba II, Gazdar AF. Molecular abnormalities in the sequential development of lung carcinoma. In: Srivastava S, Henson DE, Gazdar A, eds. *Molecular pathology of early cancer*. Amsterdam: IOS Press; 1999. p. 265–276.
29. Pellegrini S, Bertacca G, Buttitta F, Bevilacqua G, Marchetti A. Lung tumours from non-smoking subjects: A p53-related genetic instability in a subset of cases. *Int J Mol Med* 1999; 4: 419–24.
30. Corrin B. *Pathology of the lungs*. London: Churchill Livingstone; 2000.
31. Brambilla E. Preinvasive bronchial lesions – molecular pathology. In: Hauptmann S, Dietel M, Sobrinho-Simoes M. *Surgical pathology update 2001*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2001. pp. 10–4.
32. Watanabe T, Watanabe A, Obama T, Abe T, Kusajima. Multiple primary lung carcinoma. *Kyobu Geka* 2002; 55: 56–60.
33. Li H, Zhang Z, Shang L, Li X, Wang T. Carcinoma of the lung and multiple primary tumors. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 799–801.
34. Lippman SM, Hong WK. Second malignant tumors in head and neck squamous carcinoma. The overshadowing threat for patients with early stage of disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 691–4.
35. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963–8.
36. Saito H, Hai E, Ito Y, Matsunaga Y, Kawahara K, Sato M. Clinical study of double primary cancer involving the lung in resected cases. *Kyobu Geka* 2002; 55: 187–9.
37. Travis WD, Colby TV. The need for a new classification for lung and pleural tumors. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. *Lung Tumors*. New York: Marcel Dekker; 1999. pp. 1–11.
38. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological typing of lung and pleural tumours*. Berlin: Springer Verlag; 1999.
39. Keohavong P, Mady HH, Gao WM, Siegfried JM, Luketich JD, Melhem MF. Topographic analysis of K-ras mutations in histologically normal lung tissues and tumours of lung cancer patients. *Bri J Cancer* 2001; 85: 235–41.
40. Attanoos RL, Papagiannis A, Suttinont P, Goddard H, Papotti M, Gibbs AR. Pulmonary giant cell carcinoma: pathological entity or morphological phenotype. *Histopathology* 1998; 32: 225–31.
41. Rott T, Poljak M, Staniša O, Orel J, Debeljak A. P53 and lung cancer – more frequent p53 overexpression in patients with multiple primary tumours. *Radiol Oncol* 1994; 28: 271–5.
42. Rott T, Staniša O, Jerše M, Hvala A, Ermenc B, Eržen J. Influence of heat-based antigen retrieval (HBAR) on possible false-positive immunoreactivity. *Forensic Sci Int* 1999; 103 Suppl 1: 37–44.
43. Mermolja M, Rott T. Cytology of endobronchial granular cell tumor. *Diagn Cytopathol* 1991; 7: 524–6.
44. Galateau-Sallé F. Well differentiated papillary mesothelioma. *Histopathology* 2002; 41 Suppl: 154–6.
45. Romero S, Barroso E, Rodriguez-Paniagua M, Aranda FI. Organizing pneumonia adjacent to lung cancer: frequency and clinico-pathologic features. *Lung Cancer* 2002; 35: 195–201.
46. Henderson DW. Pleomorphic malignant mesothelioma. *Histopathology* 2002; 41 Suppl: 149–54.
47. Reis-Filho JS, Carrilho C, Valenti C, Leitao D, Ribeiro SG, Schmitt FC. Is TTF1 a good immunohistochemical marker to distinguish primary from metastatic lung adenocarcinomas? *Path Res Pract* 2000; 196: 835–40.
48. Rott T, Luzar B, Šorli J. Bronchopulmonary changes after laryngeal cancer treatment – differentiation between metastatic laryngeal and second primary cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 527 Suppl: 114–5.
49. Van Rens MT, Eijken EJ, Elbers JR, Lammers JW, Tilanus MG, Slootweg PJ. p53 mutation analysis for definite diagnosis of multiple primary lung carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 188–96.
50. Tabor MP, van Houten VM, Kummer JA, Vosjan MJ, Vlasblom R, Snow GB et al. Discordance of genetic alterations between primary head and neck tumors and corresponding metastases associated with mutational status of the TP53 gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 168–77.
51. Rott T, Eržen J, Vidmar S. Multiple changes in surgically resected lung specimens. *Virchows Arch* 2001; 439: 357.
52. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 278–87.

53. Rott T, Gantar-Rott U, Orel J. Cushing's syndrome caused by a bronchial carcinoid – report of two cases. *Path Res Pract* 1991; 187: 758.
54. Ludwig Lung Cancer Study Group (LLCSG ... Orel J, Hrabar B, Ferluga D, Rott T, et al.). Adverse effect of intrapleural *Corynebacterium parvum* as adjuvant therapy in resected stage I and II non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 842–7.
55. Vansteenkiste JF, De belie B, Deneffe GJ, Demedts MG, De leyn PR, Van Raemdonck DE, Lerut TE. The Leuven Lung Cancer Group. Practical approach to patients presenting with multiple synchronous suspect lung lesions: a reflection on the current TNM classification based on 54 cases with complete follow-up. *Lung Cancer* 2001; 34: 169–75.
56. Wallace WA. Focal neuroendocrine differentiation in non-small cell carcinoma is not predicted by preoperative routine investigation. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 63–6.
57. Alvarez-Fernandez E, Herranz-Aladro ML, Carretero-Albiñana L, Gonzales-Aragones F, Moreno N, Cebollero Presmanes M. Role of some immunohistochemical markers in the prognostic evaluation of non-small cell pulmonary carcinoma. In: Hauptmann S, Dietel M, Sobrinho-Simoes M. *Surgical pathology update 2001*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2001. p. 14–8.
58. Lopert A, Rott T, Vidmar S, Jerman J, Sok M. The prognostic implications of the metastatic patterns in 399 patients with lung cancer. Second Central European Conference. Lung Cancer – Biology and Clinical Aspects. Abstracts. Ljubljana: Oddelek za torakalno kirurgijo Kliničnega centra; 1994. p. 14.
59. Rott T, Orel J, Hrabar B. Immune response in regional lymph nodes and tumor tissue in patients with lung cancer. *Path Res Pract* 1989; 185: 139–40.
60. Rott T. Diagnostic and prognostic factors in patients with lung cancer evaluated by pathologist. *Adv Clin Path* 2001; 5: 32–3.
61. Lopert A. Small-cell lung cancer patients survival with regard to immunohistological examination of biopsy specimens and tumour resections (Master Degree Thesis). Ljubljana: University of Ljubljana, Institute of Pathology; 1997.
62. Tormanen-Napankangas U, Soini Y, Paakko P. High number of tumour-infiltrating lymphocytes is associated with apoptosis in non-small cell lung carcinoma. *APMIS* 2001; 109: 525–32.
63. Lee JS, Ro JY, Sahin AA, Hong WK, Brown BW, Mountain CF, Hittelman WN. Expression of blood-group antigen A – a favorable prognostic factor in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 18: 1084–90.
64. Laack E, Nikbakht H, Peters A, Kugler C, Jasiewicz Y, Edler L et al. Lectin histochemistry of resected adenocarcinoma of the lung: helix pomatia agglutinin binding is an independent prognostic factor. *Am J Pathol* 2002; 160: 1001–8.
65. Gong X, Yan Y, Wu J. Tumor infiltrating dendritic cells in relation to prognosis of lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2000; 22: 135–7.
66. Giatromanolaki A. Prognostic role of angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 4373–82.
67. Shou Y, Hirano T, Gong Y, Kato Y, Yoshida K, Ohira T et al. Influence of angiogenetic factors and matrix metalloproteinases upon tumour progression in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 1076–12.
68. Wang J, Liu X, Jiang W, Liang L. Telomerase activity and expression of the telomerase catalytic subunit gene in non-small cell lung cancer: correlation with decreased apoptosis and clinical prognosis. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 985–90.
69. Toomey D, Smyth G, Condrón C, Kay E, Conroy R, Foley D et al. Immune function, telomerase, and angiogenesis in patients with primary, operable non-small cell lung carcinoma: tumor size and lymph node status remain the most important prognostic features. *Cancer* 2001; 92: 2648–57.
70. Lai WW, Chen FF, Wu MH, Chow NH, Su WC, Ma MC et al. Immunohistochemical analysis of epidermal growth factor receptor family members in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1868–76.
71. Han H, Landreneau RJ, Santucci TS, Tung MY, Macherey RS, Shackney SE et al. Prognostic value of immunohistochemical expressions of p53, HER-2/neu, and bcl-2 in stage I non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 2002; 33: 105–10.
72. Sok M, Sentjurc M, Schara M, Stare J, Rott T. Cell membrane fluidity and prognosis of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1567–71.