

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Jukić

**HISTOLOŠKI TIPOVI KARCINOMA PLUĆA DIJAGNOSTICIRANI U RAZDOBLJU
OD 2010. DO 2015. U KBC SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:2015./2016.

Mentor:

dr. sc. dr. med. Sandra Zekić Tomaš

Split, srpanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Jukić

**HISTOLOŠKI TIPOVI KARCINOMA PLUĆA DIJAGNOSTICIRANI U RAZDOBLJU
OD 2010. DO 2015. U KBC SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:2015./2016.

Mentor:

dr. sc. dr. med. Sandra Zekić Tomaš

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Definicija	2
1.2 Epidemiologija i etiologija	2
1.3 Klinička slika i dijagnostika	3
1.3.1 Klinička slika	3
1.3.1.1 Nespecifični simptomi	4
1.3.1.2 Respiracijski simptomi.....	4
1.3.1.3 Intratorakalni simptomi	4
1.3.1.4 Metastaze izvan prsnog koša	5
1.3.1.5 Paraneoplastični sindrom	5
1.3.2 Dijagnostika	5
1.4 Patohistologija	6
1.5 Imunohistokemijske metode.....	6
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA.....	10
2.1 Ciljevi istraživanja	11
2.2 Hipoteza	11
3. ISPITANICI I METODE	12
3.1 Ispitanici	13
3.2 Metode	13
4. REZULTATI.....	14
5. RASPRAVA.....	20
6. ZAKLJUČAK	24
7. LITERATURA.....	26
8. SAŽETAK.....	30
9. SUMMARY	32
10. ŽIVOTOPIS	34

1. UVOD

1.1 Definicija

Karcinom pluća je zloćudni tumor koji nastaje zloćudnom transformacijom epitela bronha i bronhiola. Karcinom pluća najučestalija je lokalizacija maligne bolesti u muškaraca, a pri vrhu je učestalosti i u žena (1).

1.2 Epidemiologija i etiologija

Rak pluća najčešći je karcinom u svijetu. Zauzima vodeće mjesto po smrtnosti od zloćudnih bolesti (2). Mortalitet i incidencija od karcinoma pluća najviša je u visoko razvijenim zemljama, SAD-u i Europi. Posljednjih godina zabilježen je trend smanjenja incidencije karcinoma pluća među mlađom populacijom. Ova zloćudna bolest je učestalija u muškog spola i u starijih ljudi. U zadnjih par godina, posebno u zemljama većeg socioekonomskog statusa te u muškog spola, primjećeno je smanjenje incidencije (3). Najvažniji čimbenik rizika za razvoj karcinoma pluća je pušenje cigareta (4). Cigareta sadrži više od 3000 spojeva. Od kojih preko 5 dokazanih kancerogena kao što su: nitrozamini, policiklički aromatski ugljikohidrati, npr. benzipiren, drugi organski (benzen) i anorganski spojevi (arsen, acetaldehid). Postoji izravna povezanost između učestalosti razvoja raka pluća s brojem popušanih cigareta i dužinom pušenja cigareta. Primjerice, oni koji na dan popuše 30 cigareta i više imaju 22 puta veći rizik za nastanak raka pluća od onih koji nisu nikad pušili. Pasivno pušenje također povećava opasnost od razvoja raka pluća (npr. supružnici pušača imaju oko 20% veći rizik za oboljevanje od raka pluća). U onih koji su prestali pušiti primjećuje se znatno smanjenje incidencije raka pluća 5 godina nakon prestanka pušenja, ali se nikad ne izjednače sa nepušačima (5).

Učestalost raka pluća veća je u ljudi nižeg socioekonomskog statusa i obrazovanja, što se dovodi u vezu s njihovom češćom navikom pušenja, ali i većom izloženosti ostalim čimbenicima rizika (6). Ostali čimbenici rizika su od ranije prisutne kronične bolesti pluća, posebno kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) koja povećava 4 do 6 puta rizik za razvoj karcinoma i nakon prestanka pušenja. Kancerogeni su dokazani u ispušnim plinovima iz automobila, industrije i termoelektrana te je incidencija karcinoma pluća povećana na područjima s većom zagađenošću zraka. Postoji jasna povezanost između izloženosti azbestu i karcinomu pluća. Na razvoj karcinoma pluća utječu i ostali čimbenici okoline kao što su: arsen, radon, klorometil eteri, nikel, krom, kositar, formaldehid, nafta, vinil-klorid itd. (7). Rak pluća nastaje kao rezultat niza

mutacija koje mogu biti stečene tijekom života ili nasljeđene. Među brojnim mutacijama po svojoj važnosti/kliničkim implikacijama ističu se:

- EGFR (epidermal growth factor recept) mutacija koja se nalazi u oko 10% bijelaca s rakom pluća nemalih stanica (tzv. " Non small cell lung cancer ", NSCLC)
- ALK (anaplastic lymphonakinase) - EML 4 (echinoderm microtubule associated protein like 4) fuzija prisutna je u oko 5% bolesnika sa NSCLC-om
- KRAS (Kirsten Rat Sarcoma) mutacija nalazi se u oko 20-30% bolesnika sa adenokarcinomom pluća

Pozitivna obiteljska anamneza važan je čimbenik rizika, primjerice, osoba kojoj je bar jedan roditelj bolovao od raka pluća ima pet puta veći rizik za nastanak te bolesti (6, 8).

1.3 Klinička slika i dijagnostika

1.3.1 Klinička slika

Karcinom pluća može se očitovati nizom različitih simptoma ili može biti asimptomatski (8). Samo 5-15% bolesnika otkriva se u asimptomatskoj fazi (1). Simptomi kojima se karcinom pluća očituje prvenstveno ovise o proširenosti bolesti i mjestima metastaza. Većina bolesnika se prezentira sa simptomima vezanim uz lokalno napredovanje bolesti ili simptomima koje daju metastaze (8). Prema gore navedenom simptomi karcinoma pluća se mogu podijeliti na (1):

- nespecifične
- respiracijske
- intratorakalne
- metastatske
- paraneoplastične

1.3.1.1 Nespecifični simptomi

Umor, anoreksija, gubitak na težini, slabost i povišena tjelesna temperatura spadaju u najčešće nespecifične simptome ove bolesti. Nastup navedenih simptoma je obično vezan za uznapredovalu bolest (1).

1.3.1.2 Respiracijski simptomi

Kašalj je najčešći simptom karcinoma pluća. Javlja se u 75% bolesnika sa karcinomom pluća. Često traje duže od mjesec dana, a ne može se povezati sa nekom drugom bolesti, pogotovo u pušača starijih od 40 godina. Promjena inteziteta kašlja i iskašljavanja u bolesnika sa KOPB-om, osobito hemoptiza, budi sumnju na karcinom. Sumnju na karcinom pluća treba postaviti u bolesnika s recidivirajućim pneumonijama, pojavom zaduhe, apscesom u plućima te boli u prsištu (9).

1.3.1.3 Intratorakalni simptomi

Intratorakalni simptomi nastaju rastom i metastaziranjem tumora unutar struktura prsnog koša. Pancostov sindrom nastaje rastom karcinoma u vršku pluća. Tumor razara rebra i torakalne kralješke te zahvaća brahijalni pleksus ili interkostalne živce uz bol u ramenu sa širenjem u ruku (10). U slučaju zahvaćenosti simpatičkog lanca nastaje Hornerov sindrom koji karakterizira mioza, ptoza i enoftalmus (11). Uraštanjem tumora u gornju šuplju venu nastaje sindrom gornje šuplje vene. Karakteriziran je edemom i cijanozom glave i vrata, nabrekli vratnim venama, zaduhom i kašljem (12). U slučaju kompresije jednjaka javlja se disfagija. Paraliza nervusa frenikusa očituje se promuklošću, a nastaje kao posljedica kompresije živca tumorom ili povećanim limfnim čvorovima u gornjem lijevom medijastinumu. Maligni pleuralni izljev nastaje izravnim prodorom tumora u pleuru, metastazom u pleuru ili razvojem popratne pleuropneumonije, a očituje se zaduhom i suhim kašljem (1).

1.3.1.4. Metastaze izvan prsnog koša

Metastaze su česte u bolesnika s karcinomom pluća, a tumorske stanice mogu metastazirati hematogeno, limfogeno i intrapulmonalno. Najčešće su metastaze u jetru, nadbubrežnu žiljezdu, kosti i središnji živčani sustav (13).

1.3.1.5. Paraneoplastični sindrom

Paraneoplastični sindrom je čest u bolesnika s karcinomom pluća. On obuhvaća brojne simptome ili kliničke sindrome koji se javljaju u bolesnika s malignom bolesti, a ne mogu se povezati s primarnim tumorom ili metastazama. Promjene u koštano-mišićnom sustavu mogu se prezentirati hipertrofičnom osteoartropatijom, osteomalacijom, polimiozitisom ili miopatijom. Česta je anemija, pancitopenija, duboka venska tromboza. Hiperkalcemija je gotovo patognomonična za pločasti karcinom pluća, a najčešće se javlja zbog osteolize kostiju. Paraneoplastični sindrom kao posljedica ektopičnog lučenja ACTH rezultira Cushingovim sindromom. U neurološkom sustavu mogući su mijastenički sindrom (Lambert-Eatonov sindrom), periferna neuropatija i kortikalna degeneracija (14).

1.3.2. Dijagnostika

Bolesnici s karcinomom pluća najčešće se javljaju liječniku sa već uznapredovalom bolesti. Dijagnoza započinje anamnezom i fizikalnim pregledom. Ako se na osnovu toga posumnja na karcinom pluća, obavezno treba napraviti rtg-pluća. Uredan nalaz ne isključuje postojanje karcinoma pluća. CT toraksa važan je u procjeni ekstenzije procesa te u detekciji uvećanih medijastinalnih limfnih čvorova (15).

Dijagnoza se postavlja na osnovi patohistološke i / ili citološke potvrde bolesti. Uzorak za patohistološku dijagnostiku moguće je dobiti na nekoliko načina. Najčešće korištena dijagnostička metoda je transbronhalna biopsija za vrijeme bronhoskopije. U bolesnika s periferno smještenim tumorom koristi se transtorakalna punkcija pod kontrolom CT-a ili UZV (2). Danas se sve više koristi metoda video-asistirane torakoskopije (VATS). VATS je minimalno invazivna kirurška metoda koja se koristi u dijagnostici i/ili terapiji različitih bolesti unutar prsne

šupljine uključujući i maligna oboljenja pluća. Kamera i instrumenti uvode se u prsnu šupljinu putem malih otvora, tzv. “ports” te se na taj način smanjuje mogućnost postoperativne dehiscijencije kirurških šava i infekcije, smanjuje vrijeme boravka pacijenta u bolnici, a dobiveni materijal za patohistološku dijagnostiku je kvalitetniji (16).

1.4 Patohistologija

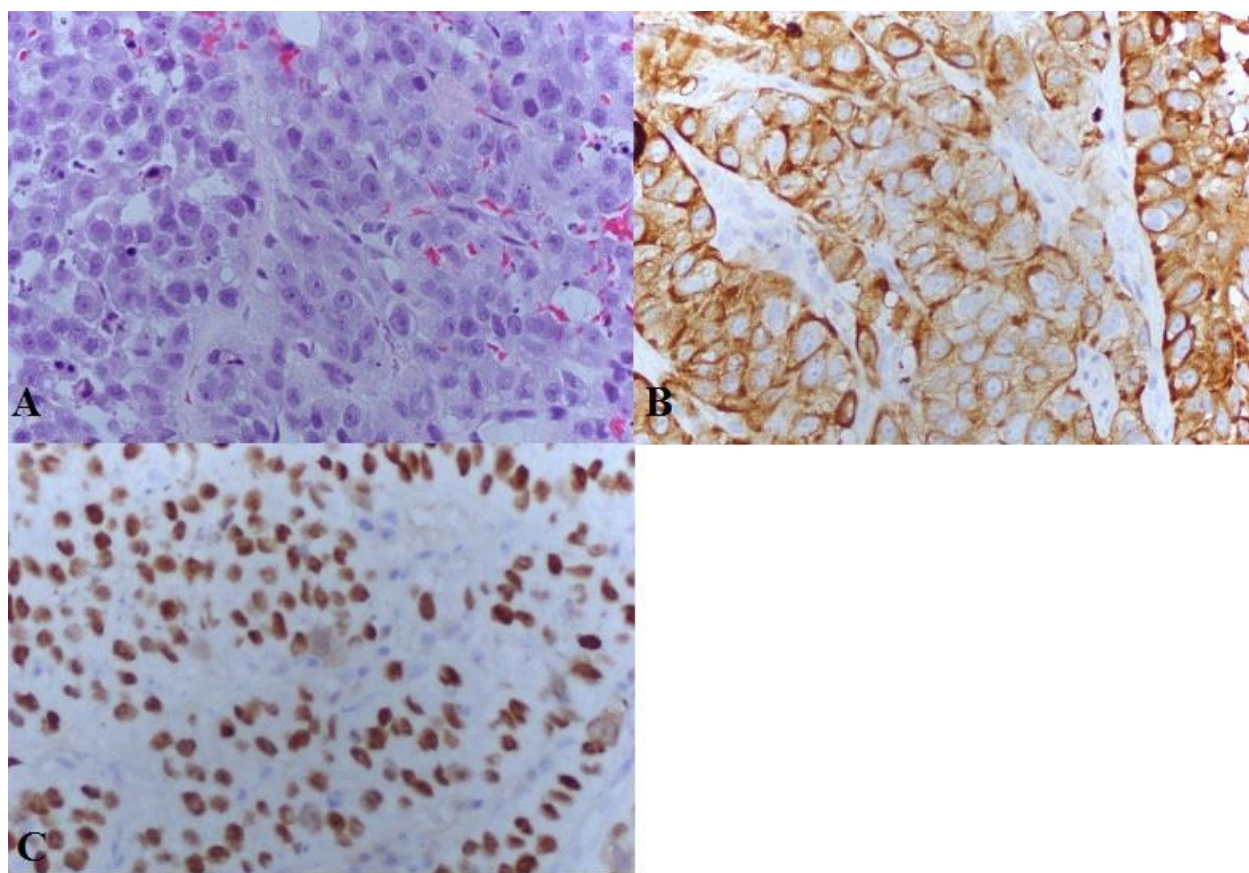
Prema propisima Svjetske Zdravstvene Organizacije iz 2015. godine karcinomi pluća histološki se mogu podijeliti u sljedeće kategorije (8):

- 1) Epitelni tumori:
 - Adenokarcinom
 - Karcinom pločastih stanica
 - Neuroendokrini tumori
 - Karcinom velikih stanica
 - Adenoskvamozni karcinom
 - Pleomorfni karcinom
- 2) Mezenhimalni tumori
- 3) Limfohistiocitni tumori
- 4) Tumori ektopičnih organa
- 5) Metastatski tumori

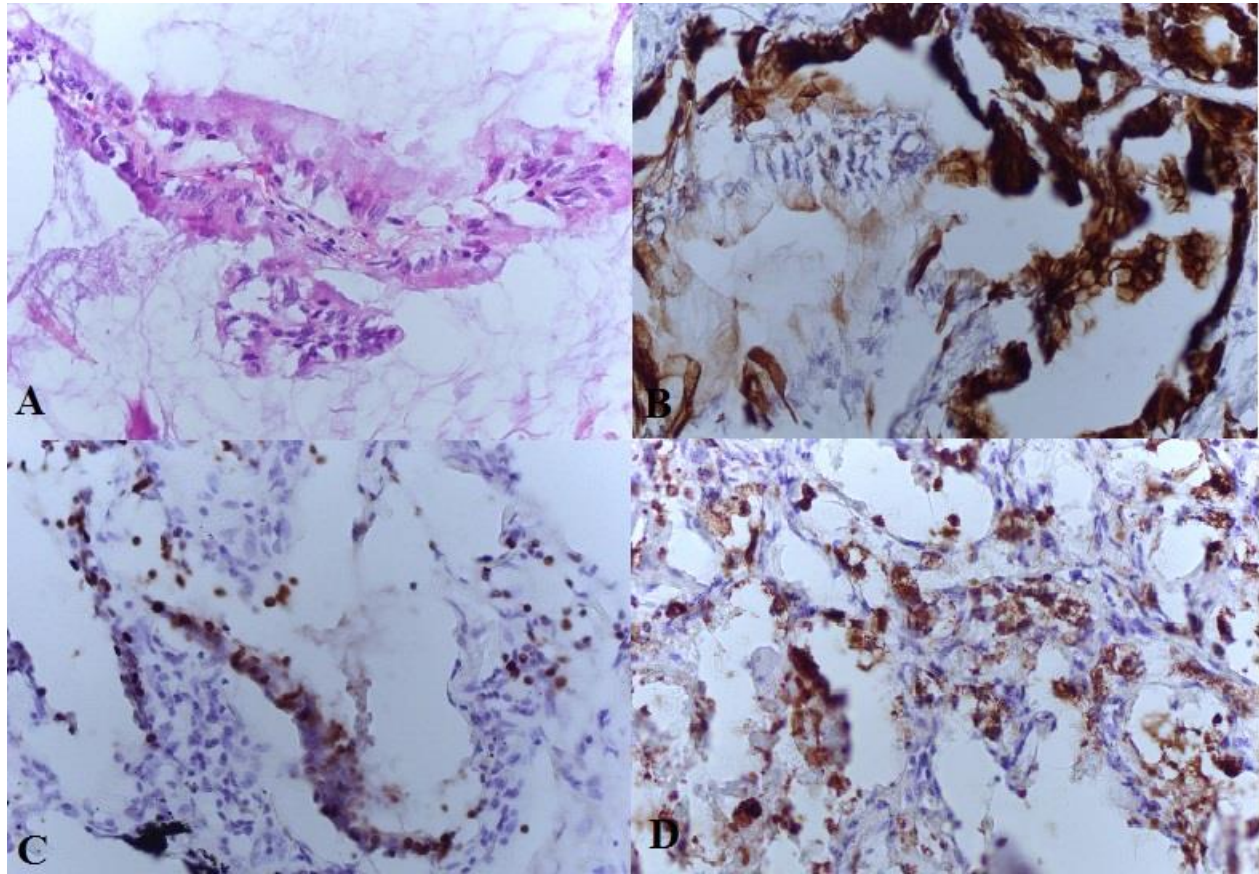
1.5 Imunohistokemijske metode

Imunohistokemijska metoda koristi različita monoklonalna i poliklonalna antitijela te različite standardizirane kitove za detekciju određenih antigena u tkivima (17). Uz standardno bojanje histoloških preparata hemalaunom i eozinom (H&E), imunohistokemijska metoda je postala neizbježna u dijagnostici karcinoma pluća, te uvelike olakšava klasificiranje istih u različite histološke tipove. Najčešće korištena primarna antitijela su citokeratin 5/6 (CK5/6),

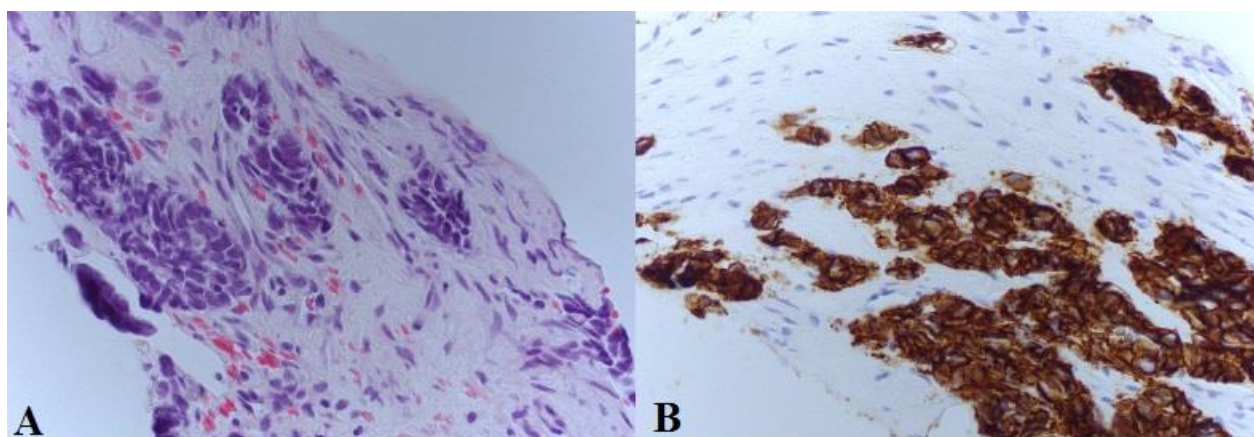
citokeratin 7 (CK7), tumor protein 63 (p63), tiroidni transkripcijski faktor 1 (TTF-1) i napsin. Pozitivitet na CK5/6 i p63 (Slika 1) uz negativno bojanje na CK7, TTF-1 i napsin (Slika 2) govori u prilog karcinomu pločastih stanica, dok negativno bojanje na CK5/6 i p63 uz koekspresiju CK7, TTF-1 i napsina govori u prilog adenokarcinomu pluća (18). Za spomenuti su i antitijela CD56, sinaptofizin i kromogranin čiji pozitivitet nalazimo kod tumora s neuroendokrinom diferencijacijom, uključujući i sitnostanični karcinom pluća (Slika 3).



Slika 1. Primarni karcinom pločastih stanica pluća; A: hemalaun i eosin (H&E), 400x, B: Pozitivno membransko bojanje na CK5/6, 400x; C: Pozitivno nuklearno bojanje na p63, 400x (izvor: Klinički Zavod za Patologiju, Sudsku medicinu i Citologiju, Odjel za Patologiju KBC Split).



Slika 2. Primarni adenokarcinoma pluća; A: hemalaun i eosin (H&E), 400x, B: Pozitivno membransko bojanje na CK7, 400x; C: Pozitivno nuklearno bojanje na TTF-1, 400, D: Pozitivno zrnato citoplazmatsko bojanje na napsin, 400x (izvor: Klinički Zavod za Patologiju, Sudsku medicinu i Citologiju, Odjel za Patologiju KBC Split).



Slika 3. Mikrocelularni karcinom pluća; A: hemalaun i eosin (H&E), 400x, B: Pozitivno membransko i citoplazmatsko bojanje na CD56, 400x (izvor: Klinički Zavod za Patologiju, Sudsku medicinu i Citologiju, Odjel za Patologiju KBC Split).

Prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma pluća i određivanja histološkog podtipa istog imunohistokemijska metoda je nužna, ali je uvijek treba tumačiti zajedno sa standardnim H&E preparatima i prvenstveno se osloniti na morfološki izgled tumora (19).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA

2.1 Ciljevi istraživanja

Osnovni ciljevi ovog istraživanja bili su:

- odrediti učestalost karcinoma pluća koji su dijagnosticirani na Odjelu za patologiju Kliničkog Zavoda za patologiju, sudsku medicine i citologiju KBC Split u razdoblju od 5 godina (2010. - 2015.)
- odrediti učestalost pojedinih histoloških tipova karcinoma pluća koristeći klasifikaciju Svjetske Zdravstvene Organizacije iz 2015. godine
- utvrditi koja su imunohistokemijska bojanja najčešće korištena prilikom dijagnoze različitih histoloških tipova karcinoma pluća
- utvrditi postoji li razlika između histoloških tipova obzirom na spol i dob pacijenta
- utvrditi učestalost dijagnostičkih metoda korištenih za dobivanje bioptičkog i/ili operativnog materijala

2.2 Hipoteza

Očekujemo da će najučestaliji histološki tip karcinoma pluća biti adenokarcinom. Najčešće korištena protutijela će biti CK5/6, CK7, TTF-1 i napsin. Učestalost karcinoma pluća će biti veća u muškom spolu starije životne dobi. Najčešće korišteni zahvat za dobivanje patohistološkog materijala će biti tranbronhalna biopsija.

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1 Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Odjelu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split. U istraživanje je uključeno 1344 bolesnika kojima je dijagnosticiran karcinom pluća u razdoblju od 2010. do 2015. na Odjelu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split. Istraživanje je retrospektivno te nije zahtijevalo informirani pristanak etičke komisije.

3.2 Metode

U svih bolesnika određeni su sljedeći parametri:

- dob (godine)
- spol (muško/žensko)
- histološki tip karcinoma
- imunohistokemijska bojanja korištena u dijagnostici histoloških tipova karcinoma pluća ukoliko su ista navedena u patohistološkom nalazu
- vrsta dijagnostičkog zahvata (tranbronhalna biopsija, biopsija pod kontrolom CT-a, operacijski zahvat)

Za statističku analizu korišten je MedCalc software. Raspodjela podataka je testirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kvantitativni podatci su sljedeli normalnu raspodjelu, te su testirani t-testom za nezavisne uzorke. P vrijednost koja je iznosila $P < 0,05$ je smatrana statistički značajnom.

4.REZULTATI

U razdoblju od 1.1.2010. godine do 31.12.2015. godine na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Odjelu za patologiju KBC Split zabilježena su 1344 pacijenta s dijagnozom malignog tumora (uključujući primarni i sekundarni proces) pluća. Porast broja dijagnosticiranih karcinoma pluća kroz razdoblje od 6 godina zabilježen je u oba spola. 75% pacijenata je bilo muškoga spola (Tablica 1). Prosječna dob muškaraca bila je 66 godina (raspon od 32 do 97 godina). Prosječna dob žena bila je 65 godina (raspon od 35 do 95 godina). Prilikom postavljanja dijagnoze maligne bolesti pluća nije bilo statistički značajne razlike u dobi između muškaraca i žena ($t=-1,690$; $P=0,0913$).

Tablica 1. Broj dijagnosticiranih karcinoma pluća (primarni i sekundarni proces) prema spolu za razdoblje od 2010. do 2015. godine

Godina	Muškarci N (%)	Žene N (%)	Ukupno N (%)
2010	144 (83,2%)	29 (16,8%)	173
2011	174 (81,3%)	40 (18,7%)	214
2012	156 (75,4%)	51 (24,6%)	207
2013	151 (72,2%)	58 (27,8%)	209
2014	178 (69,8%)	77 (30,2%)	255
2015	205 (71,7%)	81 (28,3%)	286
Ukupno:	1008 (75%)	336 (25%)	1344

U ispitivanom razdoblju najučestaliji histološki tip karcinoma pluća bio je adenokarcinom (39,4%), a drugi po učestalosti karcinom pločastih stanica (33,0%) (Tablica 2).

Tablica 2. Histološki tipovi karcinoma pluća za razdoblje od 2010. do 2015. godine

Histološki tip	2010. N	2011. N	2012. N	2013. N	2014. N	2015. N	Ukupno N (%)
Adenokarcinom	53	71	73	90	114	128	529 (39,4%)
Karcinom pločastih stanica	68	76	65	67	81	87	444 (33,0%)
Sitnostanični karcinom	29	37	36	40	35	50	227 (16,9%)
Ne-sitnostanični karcinom	0	0	0	0	2	5	7 (0,5%)
Karcinoid	0	0	0	0	0	2	2 (0,1%)
Ostalo	23	26	29	11	20	8	117 (8,7%)
Metastaza	1	3	4	1	4	5	18 (1,3%)
Ukupno N (%):	174 (12,9%)	213 (15,8%)	207 (15,4%)	209 (16,6%)	256 (19%)	285 (21,2%)	1344

Najučestaliji histološki tip karcinoma pluća u muškaraca je bio karcinom pločastih stanica, dok je na drugom mjestu adenokarcinom. U žena, najučestaliji histološki tip karcinoma pluća je bio adenokarcinom, dok je karcinom pločastih stanica na drugom mjestu. Sitno stanični

karcinom je na trećem mjestu po učestalosti u oba spola. Slijede ih karcinomi pluća klasificirani kao “ostali”, metastatski procesi te ne-sitno stanični karcinom i karcinoid (Tablica 3).

Tablica 3. Histološki tipovi karcinoma pluća obzirom na spol

	Muškarci	Žene
	N (%)	N (%)
Adenokarcinom	351 (34,9%)	178 (53%)
Karcinom pločastih stanica	384 (38,2%)	60 (17,86%)
Sitno stanični karcinom	172 (17,1%)	54 (16,1%)
Ne-sitno stanični karcinom	5 (0,5%)	2 (0,6%)
Karcinoid	1 (0,1%)	1 (0,3%)
Ostalo	82 (8,2%)	34 (10,1%)
Metastaze	11 (1,1%)	7 (2,1%)
Ukupno	1006	336

U ispitivanom razdoblju zabilježeni su sljedeći histološki podtipovi adenokarcinoma pluća: lepidički (4,4%), acinarni (24,0%), papilarni (6,5%), solidni (31,6%), miješani (1,3%) i mikropapilarni (0,2%). Za 169 slučajeva (32,1%) histološki podtip adenokarcinoma nije naveden. Najučestaliji podtip adenokarcinoma pluća u muškaraca je bio solidni (51,3%), a u žena acinarni podtip (42,86%) (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela histoloških podtipova adenokarcinoma pluća prema spolu N (%)

	Muškarci	Žene
Lepidički podtip	13 (5,65 %)	10 (7,94%)
Acinarni podtip	72 (31,3%)	54 (42,86%)
Papilarni podtip	22 (9,56%)	11 (8,73%)
Solidni podtip	118 (51,30%)	48 (38,09%)
Miješani podtip	4 (1,74%)	3 (2,38%)
Mikropapilarni podtip	1 (0,04%)	0
Ukupno	230	126

Najveći broj uzoraka, njih 1237 (92,03%), za patohistološku analizu je dobiven putem transbronhalne biopsije. 95 uzoraka (7,07%) dobiveno je operacijskim postupkom, dok su na posljednjem mjestu uzorci dobiveni iglenom biopsijom pod kontrolom CT-a (12 uzoraka, 0,9%) (Tablica 5).

Tablica 5. Histološki tipovi karcinoma pluća obzirom na vrstu zahvata N

	Transbronhalna biopsija	Operacija	Igljena biopsija pod kontrolom CT-a
Adenokarcinom	497	31	1
Karcinom pločastih stanica	399	39	6
Sitnostanični karcinom	219	7	1
Ne-sitnostanični karcinom	5	2	0
Karcinoid	1	1	0
Ostalo	99	14	4
Metastaza	17	1	0
Ukupno	1237	95	12
N (%)	(92,03%)	(7,07%)	(0,9%)

Prilikom postavljanja dijagnoze primarnih karcinoma pluća, a u svrhu određivanja histološkog tipa korištena su primarna antitijela navedena u Tablici 6.

Tablica 6. Korištena primarna antitijela za imunohistokemijsku analizu različitih histoloških tipova primarnih karcinoma pluća.

	CK 5/6	CK7	TTF-1	Napsin	p63	CD56
Adenokarcinom	(+) 3	(+) 403	(+) 353	(+) 248	(+) 2	(+) 2
	(-) 28	(-) 6	(-) 77	(-) 57	(-) 32	(-) 7
	(NR) 499	(NR) 118	(NR) 99	(NR) 219	(NR) 489	(NR) 520
Karcinoma pločastih stanica	(+) 116	(+) 47	(+) 16	(+) 1	(+) 110	(+) 2
	(-) 6	(-) 61	(-) 131	(-) 66	(-) 3	(-) 22
	(NR) 320	(NR) 335	(NR) 295	(NR) 374	(NR) 330	(NR) 418
Sitno stanični karcinom	(+) 0	(+) 30	(+) 89	(+) 1	(+) 2	(+) 116
	(-) 31	(-) 10	(-) 18	(-) 22	(-) 43	(-) 2
	(NR) 196	(NR) 187	(NR) 120	(NR) 204	(NR) 182	(NR) 109
Ne-sitno stanični karcinom	(+) 3	(+) 1	(+) 1	(+) 0	(+) 0	(+) 1
	(-) 0	(-) 3	(-) 4	(-) 4	(-) 4	(-) 3
	(NR) 4	(NR) 3	(NR) 2	(NR) 3	(NR) 3	(NR) 3
Karcinoid	(+) 0	(+) 0	(+) 0	(+) 0	(+) 0	(+) 1
	(-) 0	(-) 1	(-) 1	(-) 1	(-) 0	(-) 0
	(NR) 0	(NR) 1	(NR) 1	(NR) 1	(NR) 2	(NR) 1
Ostalo	(+) 1	(+) 66	(+) 18	(+) 4	(+) 15	(+) 11
	(-) 0	(-) 18	(-) 63	(-) 37	(-) 26	(-) 12
	(NR) 1	(NR) 24	(NR) 27	(NR) 66	(NR) 67	(NR) 85

(+)= pozitivno imunohistokemijsko bojanje

(-)= negativno imunohistokemijsko bojanje

(NR)= imunohistokemijsko bojanje nije rađeno

5. RASPRAVA

Istraživanje je uključilo pacijente oboljele od zloćudnog tumora pluća koji je dijagnosticiran na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Odjela za patologiju KBC Split. U razdoblju od 01.01.2010. godine do 31.12.2015. godine ukupno je sudjelovalo 1344 pacijenta. Od navedenog broja njih 1008, tj. 75% otpada na muški spol, a 336, tj. 25% na ženski spol. Prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze maligne bolesti bila je 66 godina u muškaraca, a 65 godina u žena. Navedeni rezultat je u skladu s podacima iz svjetske literature, gdje je također zabilježena veća učestalost karcinoma pluća kod starije životne dobi i muškog spola (3).

Naše istraživanje je pokazalo porast dijagnosticiranih karcinoma pluća u promatranom razdoblju od 6 godina što uspoređujući sa svjetskim standardom ne odgovara takvom trendu. Naime, u svjetskoj literaturi je zabilježeno smanjenje incidencije karcinoma pluća u mlađe populacije (3). Razlog neslaganja s navedenim rezultatima može biti u činjenici da je naše istraživanje uključilo sveukupno populaciju novodijagnosticiranih karcinoma pluća bez posebnog izdvajanja mlađe skupine bolesnika.

U ispitivanom razdoblju zabilježene su razlike u incidenciji karcinoma pluća obzirom na spol. U muškaraca kroz ovo razdoblje dolazi do smanjenja incidencije. 2010. godine incidencija u muškaraca je bila najviša te je iznosila 83,2%, nakon čega slijedi postupni pad iste, da bi najniža incidencija bila zabilježena 2014. godine (69,8%). U žena dolazi do porasta incidencije. 2010. godine incidencija žena oboljelih od zloćudne bolesti pluća je bila najniža (16,8%), da bi vrhunac dosegla 2014. godine kada je iznosila 30,2%. Navedeni podatci su u skladu s onima iz svjetske literature, gdje je također primijećeno smanjenje incidencije karcinoma pluća u muškaraca za razliku od žena kod kojih je zabilježeno povećanje incidencije (3).

Najučestaliji histološki tip primarnog karcinoma pluća bio je adenokarcinom (39,4%). Povećanje broja adenokarcinoma postupan je kroz promatrane godine. Iza adenokarcinoma, drugi po učestalost je karcinom pločastih stanica (33,0%). Uspoređeni su rezultati našeg istraživanja s podacima iz svjetske literature, gdje je adenokarcinom također najučestaliji histološki tip iza kojeg slijedi karcinom pločastih stanica (3).

Naše istraživanje je pokazalo da je najučestaliji histološki tip karcinoma pluća u muškaraca planocelularni karcinom (38,2%), dok je adenokarcinom na drugom mjestu (34,9%).

U žena najučestaliji histološki tip je adenokarcinom (53%), a planocelularni karcinom je na drugom mjestu (17,86 %). Susan S. Devesa i suradnici su također proveli studiju u kojoj su promatrali učestalost histoloških tipova karcinoma po spolu. Njihovi rezultati pokazuju da je predominantni histološki tip u muškaraca planocelularni karcinom, iako je adenokarcinom po učestalosti pretekao planocelularni karcinom u nekim populacijama posljednjih godina. Adenokarcinom se u muškaraca povećao čak za 50% u mnogim područjima Europe. U žena predominantni histološki tip je adenokarcinom, uz napomenu da je u ženskog spola zabilježeno povećanje incidencije svih histoloških tipova karcinoma pluća. Navedeno se može dovesti u vezu s ovisnošću o cigaretama. Poznato je da je broj muških pušača duhanskih proizvoda veći, ali broj pušača ženskog spola je u stalnom porastu. Učestalost karcinoma raste unatoč tome što dolazi do manje konzumacije cigareta u svijetu, posebno zapadnim zemljama (20).

Naše istraživanje je promatralo raspodjelu histoloških podtipova adenokarcinoma pluća prema spolu. Najučestaliji podtip adenokarcinoma pluća u muškaraca je bio solidni (51,3%), a u žena acinarni podtip (42,86%).

U istraživanju su promatrani i dijagnostički postupci prilikom dijagnoze. U većine bolesnika uzorak za patohistološki analizu dobiven je transbronhalnom biopsijom (92,03%), što odgovara svjetskom trendu (2).

Prilikom postavljanja dijagnoze primarnih karcinoma pluća, a u svrhu određivanja histološkog tipa u našem istraživanju najčešće su korištena slijedeća primarna antitijela: CK 5/6, CK 7, TTF-1 i napsin. Ti podaci slažu se sa istraživanjem iz 2013. godine kojeg su proveli Kim i suradnici. Oni su naglasili kako je važnost ciljane terapije za rak pluća ne malih stanica (NSLC) stvorila potrebu za točnim određivanjem histoloških podtipova NSLC. Napsin i TTF-1 bili su pozitivni u 81% slučajeva adenokarcinoma, dok su bili pozitivni u 2% karcinoma pločastih stanica. CK 5/6 i p63 bili su pozitivni u 91% slučajeva karcinoma pločastih stanica, dok su bili pozitivni u 4% adenocarcinoma. Također nijedan adenokarcinom pluća nastao kao metastaza nije bio pozitivan za napsin i TTF-1. Dokazano je da su napsin, TTF-1, CK5/6 i p63 najbolji imunohistokemijski panel za razlikovanje adenokarcinoma od karcinoma pločastih stanica u ovoj studiji (21). Trebamo naglasiti da u našem istraživanju imunohistokemija nije rađena za CK5/6 u 1020 pacijenata, za CK7 u 668 pacijenata, za TTF-1 u 544 pacijenta, za napsin u 867 pacijenata te za p63 u 1073 pacijenta. Razlog za to je što se na Odjelu za patologiju KBC Split TTF-1 i

napsin za dijagnozu adenokarcinoma koriste tek posljednje 3 godine kao općeprihvaćeni standard u dijagnostici primarnih karcinoma pluća.

6. ZAKLJUČAK

U skladu prema prethodno navedenoj hipotezi i analiziranim rezultatima iz ovog istraživanja dobijeni su sljedeći zaključci:

- 1) Najveći broj pacijenata sa dijagnozom malignog tumora (uključujući primarni i sekundarni proces) pluća u našem istraživanju bio je muškog spola, a prosječna dob pacijenata u našem istraživanju je iznosila 66 do 65 godina.
- 2) U ispitivanom razdoblju najučestaliji histološki tip karcinoma pluća bio je adenokarcinom.
- 3) Utvrđeno je da najučestaliji histološki tip karcinoma pluća u muškaraca je karcinom pločastih stanica, dok je na drugom mjestu adenokarcinom. U žena, najučestaliji histološki tip karcinoma pluća je adenokarcinom, dok je karcinom pločastih stanica na drugom mjestu.
- 4) Imunohistokemijske metode najčešće korištene prilikom dijagnoze različitih histoloških tipova karcinoma pluća su CK 5/6, CK 7, TTF-1 i napsin.
- 5) U našem istraživanju u većine bolesnika uzorak za patohistološki analizu dobiven je transbronhalnom biopsijom.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Samaržija M, Jakopović M. Tumori traheje, bronha i pluća. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. promjenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 706.-15.
2. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2016 Jul;25(3):439-45.
3. United States Public Health Service Office of the Surgeon General and National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health 2014
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet.380:2095-128.
5. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 ;132(3 Suppl):131S-48S.
6. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2013. str. 115-24.
7. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. (2013.) Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 143:e1S-29S.
8. Travis DW, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. str. 14-80.
9. Hopwood P, Stephens RJ. Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. Br J Cancer. 1995 ;71(3):633-6.

10. Panagopoulos N, Leivaditis V, Koletsis E, Prokakis C, Alexopoulos P, Baltayiannis N et al. Pancoast tumors: characteristics and preoperative assessment. *J Thorac Dis.* 2014 ;6 Suppl 1:S108-15.
11. Walker L, French S. Horner's Syndrome: A Case Report and Review of the Pathophysiology and Clinical Features. *West Indian Med J.* 2014 ;63(3):278-80.
12. Kozu Y, Takamochi K, Oh S, Suzuki K. Long-term survival after superior vena cava resection and reconstruction for bulky local recurrence from lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 ;21(4):545-7.
13. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. (2004). Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 22:2865-72.
14. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 ;132(3 Suppl):149S-60S.
15. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.. *Chest.* 2013 ;143(5 Suppl):e142S-65S.
16. Shao G, Ren W, Feng Z, Peng Z. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in management of the multiple ground-glass nodules. *Indian J Cancer.* 2015 ;52 Suppl 2:e75-9.
17. Nola M, Križanac Š. Bolesti dišnog sustava. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M. *Patologija.* 3. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 494.-500.
18. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 ;25(3):447-68.
19. Warth A, Muley T, Herpel E, Meister M, Herth FJ, Schirmacher P et al. Large scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. *Histopathology.* 2012 ;61(6):1017-25.
20. Devesa S, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: Male:Female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer.* 2005 ;117(2):294-9.

21. Kim MJ, Shin HC, Shin KC, Ro JY. Best immunohistochemical panel in distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma of lung: tissue microarray assay in resected lung cancer specimens. *Ann Diagn Pathol.* 2013 ;17(1):85-90.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Analizirati epidemiološke karakteristike pacijenata sa karcinomom pluća i utvrditi histološke tipove istih u razdoblju od 2010. do 2015. u KBC Split.

Materijali i metode: Retrospektivno epidemiološko istraživanje. Uzorak pacijenata obuhvaća sve pacijente s dijagnozom karcinoma pluća na Odjelu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split. Pacijentima su određeni dob (godine), spol (muško/žensko), histološki tip karcinoma, imunohistokemijska bojanja korištena u dijagnostici i vrsta dijagnostičkog zahvata.

Rezultati: Analizirano je ukupno 1344 pacijenta, od kojih je bilo 1008 muškaraca (75%), i 336 žena (25%). Prosječna dob muškarca iznosila je 66 godina, a za žene 65 godina, te nije bilo značajne razlike u dobi ispitanika ($P=0,0913$). Najučestaliji histološki tip karcinoma pluća bio je adenokarcinom (39,4%), a drugi po učestalosti karcinom pločastih stanica (33,0%). Najučestaliji histološki tip karcinoma pluća kod muškaraca je bio karcinom počastih stanica, dok je na drugom mjestu adenokarcinom. Kod žena, najučestaliji histološki tip karcinoma pluća je bio adenokarcinom, dok je karcinom pločastih stanica na drugom mjestu. Najučestaliji podtip adenokarcinoma pluća kod muškaraca je bio solidni (51,3%), a kod žena acinarni podtip (42,86%). Najveći broj uzoraka, njih 1237 (92,03%), za patohistološku analizu je dobiven transbronhalne biopsije. Najčešće korištena primarna antitijela bila su CK 5/6, CK 7, TTF-1 i napsin.

Zaključak: U KBC Split većina pacijenata sa dijagnozom malignog tumora pluća je muškog spola. U ovom razdoblju došlo je do povećanja dijagnosticiranih slučajeva te se pojavila promjena incidencije karcinoma pluća po spolu. Najzastupljeniji histološki tip je adenokarcinom. Učestalost histoloških tipova karcinoma pluća obzirom na spol je različita. U muškaraca najzastupljeniji je karcinom pločastih stanica, a u žena adenokarcinom. Uzorak za patohistološki analizu dobiven je transbronhalnom biopsijom u 92%, a najčešće korištena primarna antitijela su CK 5/6, CK 7, TTF-1 i napsin.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Histological types of lung carcinoma diagnosed from 2010 until 2015 in KBC Split.

Objectives: To analyze epidemiologic characteristics of patients with lung carcinoma and histological types of the former in KBC Split from 2010 till 2015.

Materials and Methods: A retrospective epidemiologic research has been made. Patients' samples included all patients diagnosed with lung carcinoma at the Department of pathology, forensic medicine and cytology KBC Split. Age (years), sex (male/female), histological type of carcinoma, immunohistochemistry and type of diagnostic procedure were determined.

Results: Records of 1344 patients were analysed. Study included 1008 men (75%) and 336 women (25%). Average age of men was 66 years and women 65 years which was statistically insignificant ($P= 0, 0913$). The most common histological type of lung carcinoma was adenocarcinoma (39, 4%) and the second most common was squamous cell carcinoma (33%). The most common histological type of lung carcinoma for men was squamous cell carcinoma while adenocarcinoma was on the second place. When talking about women the most common histological type of lung cancer was adenocarcinoma and squamous cell carcinoma was on the second place. The most common adenocarcinoma subtype for men was solid (51, 3%) and for women was acinar subtype (42, 86%). Most of samples, 1237 (92, 03%), for pathohistological analysis were taken with transbronchial bronchoscopy. Most frequently used primary antibodies where CK 5/6, CK 7, TTF-1 and napsin.

Conclusion: In KBC Split most of the patients with lung carcinoma were men. In this period the number of diagnosed cases increased and also some changes in incidence of lung carcinoma by sex happened. The most common histological type of lung carcinoma was adenocarcinoma. Incidence of histological types by sex is different. The most common histological type of lung carcinoma for men was squamous cell carcinoma, while in women it was adenocarcinoma. Most of samples for pathohistological analysis were taken with transbronchial bronchoscopy and most frequently used primary antibodies where CK 5/6, CK 7, TTF-1 and napsin.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Lucija Jukić

Datum rođenja: 07. rujna 1990.

Mjesto rođenja: Sinj, Splitsko-dalmatinska županija, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Put Medinjaka 28, 21230 Sinj, Republika Hrvatska

Telefonski broj: +38521822579

GSM: +385992122186

E-mail adresa: ljukic90@gmail.com

Obrazovanje:

1997. – 2005. Područna osnovna škola „Karakasića“, Sinj

2005. – 2009. Franjevačka klasična gimnazija u Sinju s pravom javnosti, Sinj

2009. – 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

Jezici:

Engleski jezik