

**Renata Langfort<sup>1</sup>, Piotr Rudziński<sup>2</sup>, Barbara Burakowska<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: dr n. med. R. Langfort

<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. T.M. Orłowski

<sup>3</sup>Zakład Radiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

P.o. Kierownika: lek. I. Bestry

## Rozrosty neuroendokrynne płuc. Histologiczne spektrum podtypów, aktualne poglądy dotyczące rozpoznawania i leczenia

Pulmonary neuroendocrine tumors. The spectrum of histologic subtypes and current concept on diagnosis and treatment

### Abstract

Neuroendocrine tumors of the lung represent a broad spectrum of morphologic types that share specific morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular characteristics. The classification of neuroendocrine lung tumors has changed over the last decades and currently four categories are distinguished: typical carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor, large cell neuroendocrine carcinoma and small cell carcinoma.

Neuroendocrine tumors of the lung comprise approximately 20% of all primary lung cancers. Among them, the most frequent is small cell carcinoma (13–17%). Because of differences in clinical behavior, therapy, and prognosis, a reliable histological diagnosis, as well as clinical and pathological staging system are essential for an appropriate medical proceedings. The most effective treatment of bronchial carcinoids and large cell neuroendocrine carcinoma in an early stage is complete surgical resection, whereas chemotherapy remains the primary treatment for small cell carcinoma.

All carcinoids are malignant tumors with the potential to metastasize. The majority of patients with pulmonary carcinoid have an excellent survival, even if they present with lymph node metastases. Large cell neuroendocrine and small cell carcinoma progress rapidly and are generally widespread at the moment of diagnosis. Their overall prognosis is poor. Increased knowledge about pulmonary neuroendocrine tumors biology and the genetic characteristics, imply that carcinoid tumors appear to have a different etiology and pathogenesis than large cell neuroendocrine and small cell carcinoma.

In practice, it could be easiest to conceptualize this group of pulmonary tumors as a spectrum of malignancy ranging from the low grade typical carcinoid to the highly malignant large cell neuroendocrine and small cell carcinoma. Typical carcinoid tumors associated with a fairly benign behavior should be classified as low-grade neuroendocrine tumor/carcinoma (G1) and atypical carcinoid tumors as intermediate-grade tumor/carcinoma (G2). Whereas, large cell neuroendocrine and small cell carcinoma should be grouped together under the designation of high-grade neuroendocrine tumor/carcinoma (G3).

**Key words:** neuroendocrine tumors, diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine hyperplasia, carcinoid, large-cell neuroendocrine carcinoma, small-cell carcinoma, lung

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 33–46**

### Streszczenie

Rozrosty neuroendokrynne w płucach stanowią specyficzną grupę zmian, głównie nowotworowych, charakteryzujących się wspólną morfologią, budową ultrastrukturalną, reakcjami immunohistochemicznymi i biologią molekularną. W ciągu ostatnich lat klasyfikacja nowotworów neuroendokrynnych płuc wielokrotnie ulegała zmianom. Obecnie wyodrębniono 4 typy nowotworów neuroendokrynnych, wśród których znalazły się rakowiaki typowe i atypowe, raki wielkokomórkowe neuroendokrynne oraz raki drobnokomórkowe. Nowotwory neuroendokrynne stanowią około 20% pierwotnych złośliwych guzów

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Renata Langfort, Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (22) 431 22 57; faks: (22) 431 24 27, e-mail: r.langfort@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.06.2009 r.  
Copyright © 2010 Via Medica  
ISSN 0867–7077

pluc. Wśród nich największy procent stanowią raki drobnokomórkowe (13–17%). Właściwe rozpoznanie histopatologiczne, określenie stopnia zaawansowania klinicznego i patologicznego choroby są istotne ze względu na różny przebieg, rokowanie i odmienne postępowanie terapeutyczne. Rakowiaki i raki wielkokomórkowe neuroendokrynne są zwykle leczone operacyjnie, natomiast raki drobnokomórkowe — chemioterapią. Rakowiaki, zwłaszcza typowe, należą do grupy złośliwych nowotworów neuroendokrynnych o dobrym rokowaniu, nawet w przypadkach, w których stwierdza się przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych. Raki wielkokomórkowe neuroendokrynne i drobnokomórkowe odpowiadają postaciom o niezwykle agresywnym przebiegu, złym rokowaniu i o podobnym czasie przeżycia. Zarówno badania molekularne, jak i genetyczne wskazują na udział odmiennych mechanizmów leżących u podstaw rozwoju rakowiaków oraz raków wielkokomórkowych neuroendokrynnych i drobnokomórkowych płuca. W związku z tym proponowana jest klasyfikacja nowotworów neuroendokrynnych w zależności od wzrastającego stopnia złośliwości. Najlepiej rokująca grupa typowych rakowiaków odpowiadałaby nowotworom neuroendokrynnym o niskim stopniu złośliwości (G1), atypowe rakowiaki — nowotworom o pośrednim stopniu złośliwości (G2), a raki wielkokomórkowe neuroendokrynne i drobnokomórkowe stanowiłyby grupę nowotworów neuroendokrynnych o wysokim stopniu złośliwości (G3).

**Słowa kluczowe:** nowotwory neuroendokrynne, rozlana hiperplazja komórek neuroendokrynnych, rakowiak, rak wielkokomórkowy neuroendokrynnny, rak drobnokomórkowy, płuco

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 33–46**

## Wstęp

Rozrosty neuroendokrynne w płucach stanowią specyficzną grupę zmian, głównie nowotworowych, charakteryzujących się wspólną morfologią, budową ultrastrukturalną, reakcjami immunohistochemicznymi i biologią molekularną [1].

Komórki neuroendokrynne (KNE) układu oddechowego, zwane również komórkami Kultschitskyego, Feyrtera i układu APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*), zlokalizowane są w warstwie podstawnej nabłonka dróg oddechowych i w gruczołach oskrzelowych [2]. Występują w dwóch formach: jako pojedyncze komórki, rozproszone w nabłonku tchawicy, oskrzeli i oskrzelików, rzadziej w nabłonku oskrzelików końcowych oraz w postaci małych skupień komórkowych, zwanych ciałkami neuroepitelialnymi, które są zlokalizowane przede wszystkim w wewnątrzplucnych drogach oddechowych, w miejscach rozwidlenia oskrzeli [2, 3]. Najczęściej wiążą się z naczyniami krwionośnymi, są pozbawione unerwienia, co wskazuje na ich neurosekrecyjną i chemoreceptorową funkcję. Komórki neuroendokrynne układu oddechowego stanowią 0,17% wszystkich komórek nabłonka dróg oddechowych [4]. Najliczniej występują w okresie płodowym, po porodzie ich liczba gwałtownie się zmniejsza [2, 3]. W cytoplazmie KNE i ciałek neuroepitelialnych stwierdza się liczne pęcherzyki zawierające ziarnistości sekrecyjne o średnicy 70–150 nm (m.in. aminy biogenne, hormony peptydowe) [2]. Można je wykryć barwieniami histochemicznymi, reakcjami immunohistochemicznymi, metodami biochemicznymi, badaniami ultrastrukturalnymi oraz technikami molekularnymi (PCR [*polymerase chain reaction*], hybrydyzacji *in situ*).

Reakcje immunohistochemiczne (IHC) pozwalają na wykazanie obecności między innymi kwa-

śnej L-amino dekarboksylazy, 5-hydroksytryptaminy (serotoniny), wielu markerów neuroendokrynnych, przede wszystkim NSE (*neurone specific enolase*), chromograniny A, synaptofizyny, NCAM/*CD56 (neural cell adhesion molecule)* oraz hormonów peptydowych: peptydu uwalniającego gastrynę (GRP [*gastrin-releasing peptide*], bombezynę), kalcytoninę, leu-enkefaliny, substancję P, ACTH (*adrenocorticotropic hormone*), GN-BP (*guanine nucleotide binding protein*) [2].

Rola KNE płuc nie jest do końca wyjaśniona. Niewątpliwie biorą udział w kontrolowaniu procesów rozwoju i dojrzewania płuc oraz w regulacji mechanizmów naprawczych i regeneracyjnych uszkodzonego miąższu płuc. Spełniają również rolę chemoreceptorów odpowiadających na hipoksję oraz uczestniczą w regulacji oddychania [2, 3]. Zwiększoną liczbę KNE stwierdza się u osób mieszkających na wysoko położonych terenach, co najprawdopodobniej jest związane z przewlekłym niedotlenieniem organizmu i odpowiada procesowi adaptacji. Komórki neuroendokrynne występują również u osób palących przez wiele lat tytoń, w rozstrzeniach oskrzeli, w przewlekłych chorobach płuc przebiegających z włóknieniem, u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną [2].

Komórki i ciałka neuroendokrynne należą do grupy tak zwanych komórek macierzystych (*stem cells*), które biorą udział w rozroście i regeneracji nabłonka dróg oddechowych, jak również w procesach karcynogenezy [3].

## Klasyfikacja rozrostów neuroendokrynnych w płucach

Rozrosty neuroendokrynne (NE) płuc reprezentują spektrum zmian nienowotworowych i nowotworowych wywodzących się z KNE układu

**Tabela 1. Klasyfikacje nowotworów neuroendokrynnych płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)****Table 1. Classification of neuroendocrine tumors of the lung according to World Health Organization**

WHO (1967)	WHO (1982)	WHO/IASCL (1988)	WHO/IASCL (1999/2004)
<b>Rakowiak</b>	<b>Rakowiak</b>	<b>Rakowiak</b>	<b>DIPNECH</b>
<b>DRP</b>	<b>DRP</b>	<b>DRP</b>	<b>Rakowiak</b>
Typy:	Typy:	Typy:	— typowy
— poligonalny	— pośredniokomórkowy	— DRP	— atypowy
— wrzecionowato-	— owsianokomórkowy	— DRP/RWKP	<b>Rak wielkokomórkowy</b>
— komórkowy	— złożony (DRP + NDRP)	— złożony (DRP + NDRP)	Typ:
— limfocytopodobny			— RWNEP
— inne			— złożony (RWNEP + NDRP)
			<b>DRP</b>
			— złożony (DRP + NDRP)

DRP — rak drobnokomórkowy płuca; NDRP — rak niedrobnokomórkowy płuca; RWKP — rak wielkokomórkowy płuca; DIPNECH — rozlana samoistna hiperplazja komórek neuroendokrynnych; RWNEP — rak wielkokomórkowy neuroendokrynny płuca

oddechowego. Pierwszy podział nowotworów płuca przedstawiony przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 1967 roku zawierał tylko dwa typy histologiczne nowotworów NE — rakowiaka i drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w którym wyróżniono kilka form morfologicznych (poligonalną, wrzecionowatokomórkową, limfocytopodobną i inne, zawierające komponent niedrobnokomórkowego raka — NDRP) [5]. Piętnaście lat później, w klasyfikacji z 1982 roku wśród DRP wyodrębniono podtypy pośredniokomórkowy, owsianokomórkowy i złożony, uważając, że obraz morfologiczny raka ma znaczenie rokownicze [6]. W 1988 roku klasyfikacja WHO wraz z *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASCL) zmodyfikowały podział DRP na 3 podgrupy: monomorficzną, „czystą” postać DRP, postać mieszaną — zawierającą komponent DRP i raka wielkokomórkowego oraz postać złożoną — DRP i inny podtyp raka niedrobnokomórkowego [7, 8]. Dopiero w klasyfikacji WHO z 1999 roku pojawiły się istotne zmiany. Wprowadzono pojęcie rozlanej samoistnej hiperplazji komórek neuroendokrynnych (DIPNECH, *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*), rakowiaki podzielono na postać typową (RT) i atypową (RA), wyodrębniono grupę raków wielkokomórkowych neuroendokrynnych (RWNEP) oraz raków niedrobnokomórkowych płuca z czynnością neuroendokrynną (NDRP-NE). Natomiast zrezygnowano z podtypów DRP, uznając że jego różne formy mikroskopowe nie mają znaczenia rokowniczego. Pozostawiono tylko podtyp złożony, obejmujący komponent DRP i NDRP [9].

W aktualnej klasyfikacji WHO nowotworów płuca i opłucnej opracowanej we współpracy z IASLC i *International Academy of Pathology* (IAP) z 2004 roku [9], utrzymano dotychczasowy podział oparty na ścisłych kryteriach morfologicznych różnicujących nowotwory NE. W jednej grupie rakowiaków sklasyfikowano RT i RA, RWNEP umieszczono wśród podtypów raka wielkokomórkowego, natomiast w DRP wyodrębniono wyłącznie podtyp złożony, zawierający komponent NDRP (płaskonabłonkowego, gruczołowego, wielkokomórkowego, rzadziej pleomorficznego lub olbrzymiokomórkowego). Element DRP w utkaniu raka płuca zawsze stanowi o gorszym rokowaniu (tab. 1).

Wspólną cechą łączącą nowotwory NE płuc jest podobieństwo morfologiczne, ultrastrukturalne, IHC i molekularne [10]. W 1999 roku Travis i wsp. przedstawili klasyfikację rozrostów NE w płucach, w której znalazły się procesy nienowotworowe, zmiany określone jako przednowotworowe oraz złośliwe nowotwory pochodzenia nabłonkowego [8] (tab. 2). Podział ten jest uzupełnieniem klasyfikacji WHO i ma na celu usystematyzowanie rozrostów NE, podkreślenie ich odrębności w stosunku do innych nowotworów płuca. Wśród zmian określanych jako rozrostowe znalazły się zarówno procesy reaktywne, odczynowe związane z zapaleniami i włóknieniem miąższu płuc, jak również rozrosty określone przez WHO jako przednowotworowe. Nowotwory o morfologii NE podzielono na 4 podstawowe typy histologiczne: RT, RA, RWNEP i DRP. W grupie raków niedrobnokomórkowych płuca z różnicowaniem NE (NDRP-NE) znalazły się raki, które nie wykazują morfologii neuroendokrynną w standardowych barwieniach

**Tabela 2. Rozrosty neuroendokryne nienowotworowe i nowotworowe w płucach [8]****Table 2. Spectrum of neuroendocrine proliferations and neoplasms of the lung [8]****1. Hiperplazja komórek neuroendokrynych i *tumorlet***

Hiperplazja komórek neuroendokrynych:

- związana z włóknieniem mięszu i/lub zmianami zapalnymi
- związana z rakowiakami (występująca w otoczeniu rakowiaków)
- rozlana idiopatyczna (DIPNECH), z włóknieniem lub bez
- *tumorlety*

**2. Guzy o neuroendokrynej morfologii**

- rakowiak typowy (RT)
- rakowiak atypowy (RA)
- rak wielkomórkowy neuroendokryny (RWNEP)
- rak drobnkomórkowy (DRP)

**3. Raki niedrobnkomórkowe z NE różnicowaniem (NDRP-NE)**

w mikroskopie świetlnym, natomiast w badaniach ultrastrukturalnym i IHC można wykazać ich NE różnicowanie [9, 10].

Kolejna propozycja podziału nowotworów NE płuc według stopnia zróżnicowania i rokowania klasyfikuje rakowiaki typowe jako nowotwory NE o niskim potencjale złośliwości (*low-grade neuroendocrine carcinoma*), rakowiaki atypowe jako nowotwory NE o pośrednim stopniu złośliwości (*intermediate-grade neuroendocrine carcinoma*), natomiast RWNEP i DRP łączy we wspólną grupę nowotworów NE o wysokim stopniu złośliwości (*high-grade neuroendocrine carcinoma*) [11, 12]. Najprawdopodobniej RWNEP i DRP wywodzą się z tych samych endodermalnych komórek podstawowych, które są także punktem wyjścia innych postaci raków płuca, ale przejawiają NE różnicowanie. To tłumaczyłoby możliwość występowania komponentu NDRP w utkaniu DRP lub RWNEP [13].

Natomiast rakowiaki, zarówno typowe, jak i atypowe, właściwie nigdy nie występują z innymi neuroendokrynnymi lub nieneuroendokrynnymi nowotworami. W związku z tym można podejrzewać, że wywodzą się z odmiennych komórek podstawowych, które wiążą się z różnicowaniem NE, być może są związane z komórkami grzebienia nerwowego [13, 14].

### **Epidemiologia i etiologia nowotworów neuroendokrynych płuca**

Nowotwory NE stanowią około 20% pierwotnych nowotworów złośliwych płuc [3]. Budową

morfologiczną przypominają rozrosty NE występujące w innych narządach. W zależności od stopnia dojrzałości wykazują różną zdolność do tworzenia mikroskopowych cech różnicowania neuroendokrynnego, określanych jako tak zwane struktury organoidne, które charakteryzują się występowaniem rozetek, palisad, beleczek, drobnych cewek i małych gniazd komórkowych [9]. W postaciach gorzej zróżnicowanych, poza utratą zdolności formowania struktur organoidnych, stwierdza się polimorfizm jądrowy, atypię komórkową, figury podziału i różnie nasiloną martwicę [1, 15]. Podstawą w klasyfikowaniu i różnicowaniu nowotworów NE, zwłaszcza RT, RA i RWNEP są przede wszystkim martwica i figury podziału [9, 15]. Rakowiaki stanowią 2% pierwotnych nowotworów złośliwych płuca [9, 16]. Zdecydowana większość, 80–90%, odpowiada rakowiakom typowym [3, 9, 16], które występują przeważnie w 5. i 6. dekadzie życia (średnio według różnych źródeł w 45.–50. rż.), ale mogą również pojawiać się u osób młodszych. Około 8% RT stwierdza się w 2. dekadzie życia, a nawet u dzieci, u których są to najczęstsze nowotwory pierwotne płuc [3, 9, 16]. W tym samym stopniu dotyczą kobiet i mężczyzn, chociaż notuje się nieznaczną przewagę kobiet w grupie pacjentów poniżej 50. roku życia [2].

Rakowiaki w postaci atypowej stanowią około 10–11% rakowiaków płuca i częściej występują w starszej grupie wiekowej niż RT (średnia wieku około 57 lat), 2-krotnie częściej u mężczyzn [2, 3, 16]. Natomiast RWNEP są rozpoznawane zdecydowanie rzadziej, stanowią tylko 0,3% guzów NE płuc, a 1–3% wszystkich pierwotnych raków płuca. Najczęściej pojawiają się w 7. dekadzie życia i są 4-krotnie częstsze wśród mężczyzn [3, 9].

Drobnkomórkowe raki płuca zwykle występują w wieku 40–70 lat. W ciągu ostatnich 30 lat zmniejszyła się częstość występowania DRP i obecnie stanowią 12–17% wszystkich zachorowań na raka płuc [3, 17]. W jednakowym stopniu dotyczą kobiet, jak i mężczyzn [2, 17].

Palenie tytoniu jest jednym z podstawowych czynników etiologicznych powstawania RWNEP i DRP. Natomiast zależność pomiędzy paleniem tytoniu a pojawieniem się rakowiaka można dostrzec tylko w nielicznych przypadkach postaci atypowych [2, 17]. Nie znaleziono związku między narażeniem na czynniki środowiskowe, karcinogenne a rozwojem RT lub RA [2]. Niekiedy stwierdza się współistnienie rakowiaków z wieloogniskową hiperplazją komórek neuroendokrynych (HKNE), z ogniskami *tumorlet* [2]. Rakowiaki mogą również występować u chorych z zespołem wieloogniskowych rozrostów nowotworowych neuroendokrynych MEN typu I

(*multiple endocrine neoplasia*). Natomiast nie zaobserwowano żadnego związku pomiędzy HKNE, *tumorlet* a powstaniem RWNEP i DRP [1, 2, 9].

Mimo podobieństw morfologicznych, guzy NE płuc stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów [1, 18]. Rakowiaki typowe i atypowe występują w formie guzów monomorficznych i nie wykazują tendencji do różnicowania w niżej dojrzałe postaci nowotworów. Natomiast heterogenne utkanie, złożone z innego typu NDRP (płaskonabłonkowego, gruczolowego, wielkokomórkowego, a nawet pleomorficznego i olbrzymiokomórkowego) może stanowić domieszkę RWNEP i DRP. Ponadto RWNEP i DRP mogą współistnieć ze sobą jako postać złożona DRP [9, 15]. Również wyniki badań genetycznych świadczą o ściślejszym związku pomiędzy RWNEP i DRP a odrębnością rakowiaków. Przede wszystkim w RWNEP i DRP pojawia się wysoki procent mutacji w głównych regulatorach cyklu komórkowego i apoptozy, jakimi są p53, cykliny D1, gen supresorowy RB (*retinoblastoma*), Bcl2/Bax, stwierdza się utratę heterozygotyczności (LOH, *loss of heterozygosity*) w chromosomie 3p. Natomiast tylko niewielki procent RT i RA wykazuje podobne zaburzenia [1, 9, 18].

### **Przednowotworowe rozrosty neuroendokryne płuca**

Rozlaną idiopatyczną hiperplazję komórek neuroendokrynych uznano za zmianę przednowotworową i umieszczono w klasyfikacji WHO z 1999 roku, obok dwóch innych: dysplazji nabłonka oskrzelowego i atypowego rozrostu gruczolakowatego pneumocytów (*atypical adenomatous hyperplasia*) [8]. Po raz pierwszy rozrost KNE w płucach został opisany w 1950 roku, ale dopiero w 1992 roku Aguayo i wsp. nadali mu nazwę rozlanej samoistnej hiperplazji komórek neuroendokrynych płuc [19]. Proces charakteryzuje się wielogniskowym rozrostem KNE nabłonka dróg oddechowych, powstawaniem małych guzków złożonych z KNE (ciałek neuroendokrynych) lub linijną proliferacją KNE wzdłuż nabłonka oskrzeli różnego kalibru. Zwykle rozrost ograniczony jest do warstwy nabłonka, gdy przekracza błonę podstawną i mierzy poniżej 5 mm określany jest jako *tumorlet*. Natomiast zmiany większe niż 5 mm uznawane są za rakowiaki [9, 19–22].

Rozlana idiopatyczna hiperplazja komórek neuroendokrynych jest rzadkim procesem. W związku z tym, że definiuje się ją dopiero od kilkunastu lat, trudno dokładnie ocenić częstość jej występowania. Niewiele również wiadomo na temat jej histogenezy i genetyki [20, 21]. Przeważ-

nie rozwija się u kobiet niepalących, zwykle pomiędzy 40.–60. rokiem życia [22]. Wielu pacjentów na kilka lat przed wykryciem zmian odczuwa postępującą duszność, suchy kaszel. Objawy rozpoznawane są jako astma [21]. W badaniach czynnościowych płuc stwierdza się cechy obturacji lub mieszanej choroby obturacyjno-restrykcyjnej, obniżenie dyfuzji tlenu [17, 19]. Na ogół proces wykrywa się przypadkowo [22, 23]. Dotychczas niewiele jest danych dotyczących przebiegu, rokowania i objawów DIPNECH. Swigris i wsp. [24] przedstawili 4 chorych z 2- i 14-letnią obserwacją, w dobrym stanie, bez cech progresji choroby. Niewątpliwie osoby z rozpoznaniem DIPNECH wymagają systematycznej, wieloletniej kontroli klinicznej i radiologicznej, ze względu na możliwość powstania rakowiaków [22, 23]. Zazwyczaj są to RT, częściej zlokalizowane obwodowo, o utkaniu wrzecionowatokomórkowym, które mogą być zmianą pojedynczą lub wielogniskową [20, 21, 23].

### **Rakowiaki typowe i atypowe płuca**

Przez dłuższy czas rakowiaki uważane były za łagodne rozrosty nowotworowe o typie gruczolaka, następnie za nowotwory neuroendokryne o niepewnym rokowaniu. W 1972 roku Arigoni i wsp. wyodrębnili podtyp rakowiaka atypowego [25]. Od tego czasu kilkakrotnie zmieniały się kryteria jego rozpoznania mikroskopowego. Obecne, wprowadzone przez Trivisa i wsp. i umieszczone w klasyfikacji guzów płuca i opłucnej WHO, są podstawą zróżnicowania RT i RA [9, 26].

Zdecydowana większość rakowiaków (85%) występuje w oskrzelach głównych lub pławowych, 15% obwodowo [3]. Rakowiaki typowe zwykle rozwijają się centralnie, polipowato rozrastając się do światła oskrzela, powodują jego zwężenie i następne objawy niedodmy drenowanego obszaru płuca [1, 3, 16]. W badaniu bronchoskopowym widoczne są na ogół jako czerwono-brązowe guzy o gładkiej, lśniącej powierzchni, dobrze unaczynione, łatwo krwawiące w trakcie badania [3, 10, 16]. Rakowiaki umiejscowione obwodowo rzadziej powodują objawy obturacji oskrzela. Lokalizują się pod opłucną, w postaci bladobeżowych, szaro-kremowych lub wiśniowych, dość dobrze ograniczonych guzków. W związku z tym, że często nie powodują objawów klinicznych, są przypadkowym, radiologicznym znaleziskiem [1, 16].

Rakowiaki typowe najczęściej mierzą 2–4 cm. Mikroskopowo charakteryzują się tak zwanym organoidalnym utkaniem, zawierającym struktury drobnocewkowe, rozetki, palisady, poprzedzielane delikatnym włóknistym podścieliskiem, z bo-

gatym unaczynieniem złożonym z cienkościen-nych naczyń krwionośnych. Czasami pojawiają się zwapnienia, metaplazja kostna i chrzęstna, złogi amyloidu [1, 9, 10, 16]. Komórki rakowiaka mogą być różnej wielkości — okrągłe, owalne, niekiedy zawierają obfitą kwasochłonną cytoplazmę, czasami wykazują zwyrodnienie jasnokomórkowe, mogą zawierać niewielką ilość śluzu. Obwodowe rakowiaki częściej są wrzecionowatokomórkowe. Pleomorfizm jądro-owy może pojawiać się ogniskowo i zwykle nie jest bardzo nasilony, liczba figur podziału nie przekracza  $1/2 \text{ mm}^2$ , nie występuje martwica [1, 9, 10, 16]. Ostatnie dwie cechy są podstawą morfologicznego różnicowania RT i RA [26]. Rakowiaki atypowe zwykle mają wielkość powyżej 3 cm, 60% lokalizuje się obwodowo. W badaniu mikroskopowym stwierdza się atypię komórkową, polimorfizm jądro-owy, pola litokomórkowe i/lub ogniskową, punktową martwicę. Zwiększa się liczba figur podziału —  $2\text{--}10/2 \text{ mm}^2$  (tab. 3) [1, 9, 10, 26].

### Rak wielkokomórkowy neuroendokryny płuc

W 1991 roku Travis i wsp. [15] wyodrębnili raka wielkokomórkowego neuroendokrynnego płuca (RWNEP), który w klasyfikacji guzów płuca i opłucnej w 1999 roku został umieszczony jako podtyp raka wielkokomórkowego. Wielkokomórkowy neuroendokryny rak płuca, podobnie jak RT i RA, wykazuje neuroendokrynną morfologię, charakteryzującą się występowaniem różnej wielkości obszarów złożonych ze struktur organoidnych (tab. 3) [8, 9, 15]. Ponadto stwierdza się liczne figury podziału, powyżej  $10/2 \text{ mm}^2$ , często 50–100 (średnio około 75) oraz rozległe pola martwicy, czasami z ogniskami dystroficznego wapnienia. Martwica może zajmować znaczną część powierzchni guza. Komórki raka są duże, poligonalne, mają obfitą, kwasochłonną cytoplazmę, duże jądra komórkowe, z gruboziarnistą chromatyną, wyraźnymi jąderkami [1, 9, 11, 15].

Wielkokomórkowe neuroendokryne raki płuca są na ogół guzami obwodowymi, o przeciętnej średnicy około 3 cm, chociaż wielkość ich może wahać się w granicach 1,3–10 cm i powyżej, są dość dobrze ograniczone, na przekroju szarawobezowe, z wyraźnymi kremowymi ogniskami martwicy i rozpadem [9, 15]. Rozpoznanie mikroskopowe RWNEP przeprowadza się na podstawie morfologii, jak również czynności neuroendokryny nowotworu, potwierdzonej reakcjami IHC [1, 9, 15]. Dodatnia reakcja z jednym z markerów NE wystarcza do rozpoznania RWNEP [1, 2, 9]. W około 20% RWNEP można znaleźć domieszkę innego typu raka niedrobnokomórkowego płuca (płaskona-

**Tabela 3. Kryteria histologiczne różnicowania nowotworów neuroendokryny płuc**

**Table 3. Histological criteria for the diagnosis of pulmonary neuroendocrine tumors**

#### Rakowiak

##### Typowy

- $< 2$  figur podziału na  $2 \text{ mm}^2$  (10 dpw)
- wielkość  $\geq 0,5 \text{ cm}$
- brak martwicy
- IHC: markery NE (+), TTF1 (–)

##### Atypowy

- $2\text{--}10$  figur podziału na  $2 \text{ mm}^2$  (10 dpw)
- ogniska martwicy punktowej
- IHC: markery NE (+), TTF1 (–) lub (+/–)

#### Rak wielkokomórkowy neuroendokryny

- morfologia neuroendokryny
- wysoka aktywność mitotyczna ( $> 10$  figur podziału na  $2 \text{ mm}^2$ )
- rozległa martwica
- IHC: markery NE (+), TTF1 (+) 50%

#### Rak drobnokomórkowy

- małe komórki (mniejsze niż 3-krotna wielkość spoczynkowego limfocyta)
- wysoki współczynnik jądro-owo-cytoplazmatyczny
- drobnoziarnista, delikatna chromatyna i cienka błona jądro-owa
- brak lub słabo widoczne jąderka
- wysoki współczynnik mitotyczny ( $> 11$  figur do ponad 100 na  $2 \text{ mm}^2$ , średnio 60–80)
- rozległa martwica
- IHC: markery NE (+), TTF1 (+) 80–95%

#### Raki niedrobnokomórkowe z czynnością NE

- płaskonabłonkowy
- gruczołowy (najczęściej)
- IHC: markery NE (+)

błonkowego, gruczołowego, pleomorficznego, olbrzymiokomórkowego). Postać ta odpowiada podtypowi złożonemu RWNEP. Warunkiem rozpoznania postaci złożonej jest arbitralnie przyjęte co najmniej 10% utkania raka niedrobnokomórkowego w badanym guzie. Natomiast RWNEP z dodatkiem DRP należy do podtypu złożonego DRP [9, 27].

### Rak drobnokomórkowy płuca

Raki drobnokomórkowe płuca należą do najbardziej agresywnych postaci raków neuroendokryny. Szybko podwajają swoją masę, w momencie rozpoznania 60–70% wykazuje znaczne zaawansowanie choroby, obecność przerzutów [28]. Najczęściej lokalizują się przywnękowo, zaj-

mują główne oskrzela [1–3]. Około 5% występuje jako zmiana obwodowa [17]. Mogą rozrastać się wewnątrzoskrzelowo, w postaci szaro-białawego, miękkiego, często połyskliwego guza lub szerzą się śródściennie, w obrębie błony podśluzowej, wzdłuż ściany oskrzela, powodując jej pogrubienie [1, 2, 17]. Komórki raka są małe, okrągłe, owalne z niewielką ilością cytoplazmy lub nieco większe, wrzecionowate. Zwykle mają średnicę odpowiadającą wielkości 1,5–3 prawidłowych limfocytów. Jądra komórkowe zawierają drobnoziarnistą, rozproszoną chromatynę, delikatne słabo widoczne jąderko lub są ich pozbawione. Ze względu na małą objętość cytoplazmy, jądra komórkowe znajdują się blisko siebie, modelują się, a komórki raka łatwo ulegają mechanicznemu uszkodzeniu. Czasami, zwłaszcza w małych wycinkach, uszkodzenie jest widoczne jako całkowite zgniecenie nacieku nowotworowego. Zwykle brakuje typowego utkania organoidnego lub pojawia się tylko ogniskowo. Natomiast częściej stwierdza się pola lite, bogatokomórkowe, z pojedynczymi rozetkami. Obficie występują komórki apoptotyczne, rozległe obszary martwicy, w której widać tak zwany efekt Azzopardiego, polegający na inkrustacji ściany naczyń krwionośnych chromatyną z rozpadłych jąder komórkowych. Można znaleźć liczne figury podziału, od kilkunastu do ponad 100/2 mm<sup>2</sup> (średnio około 60–80) (tab. 3) [1, 2, 9, 17, 29].

Czasami DRP zawierają dodatek innego typu raka, niedrobnokomórkowego; płaskonabłonkowego, gruczolowego, wielkokomórkowego, rzadziej pleomorficznego lub olbrzymiokomórkowego. Grupa ta jest klasyfikowana jako podtyp złożony DRP i stanowi około 28% DRP [2, 9, 28].

### **Raki niedrobnokomórkowe z czynnością neuroendokrynną**

Grupa raków niedrobnokomórkowych z czynnością neuroendokrynną obejmuje NDRP, w których reakcjami IHC lub badaniami ultrastrukturalnymi można stwierdzić czynność neuroendokrynną [9, 30]. Spośród raków płaskonabłonkowych, gruczolowych i wielkokomórkowych 10–20% wykazuje istnienie ziarnistości neuroendokrynnych. Najczęściej są to raki gruczolowe, nieco rzadziej płaskonabłonkowe [1, 12, 27, 31]. Dotychczas nie ma jednolitego zdania na temat znaczenia czynności neuroendokrynnego dla przebiegu tych nowotworów, ich chemiowrażliwości. Spostrzeżenia są zróżnicowane [30]. W związku z tym NDRP-NE klasyfikuje się zgodnie ze swoim podstawowym utkaniem, według kryteriów zalecanych przez WHO, a reakcje IHC z użyciem markerów neuroendokrynnych nie są niezbędne [9, 10, 30, 31].

### **Objawy kliniczne nowotworów neuroendokrynnych**

Około 30% chorych z rakowiakami płuca nie wykazuje początkowo żadnych objawów klinicznych lub są one niewielkie i nie wywołują dużych dolegliwości, a zmiana wykrywana jest przypadkowo, w trakcie kontrolnych badań radiologicznych klatki piersiowej [17].

Objawy zależą od wielkości guza i jego umiejscowienia, a nie od podtypu rakowiaka. Szybciej i częściej występują u chorych z lokalizacją centralną, śródoskrzelową niż z obwodową [16]. Przede wszystkim jest to kaszel (32%), krwioplucie (26%), zapalenie płuc (24%), które wiążą się ze zwężeniem i uszkodzeniem oskrzela [3, 16, 27, 32]. Czasami dolegliwości pojawiają się na kilka lat przed wykryciem nowotworu i mogą być rozpoznawane jako astma oskrzelowa, dopóki nie zostanie wykonane zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej [2, 33]. Rzadko występują uczucie osłabienia, spadek masy ciała, bóle w klatce piersiowej, jak również zaburzenia hormonalne [33]. Zespół rakowiaka stwierdza się u około 2–3% chorych [16, 33]. Typowe objawy, pod postacią biegunki, bólów brzucha, zaczerwienienia skóry, potów, napadów duszności, obrzęku płuc oraz zmian zastawkowych w prawej części serca, są związane z produkcją serotoniny i histaminy oraz prostaglandyn, kallikreiny, 5-hydroksytryptofanu i na ogół pojawiają się wśród chorych z przerzutami w wątrobie [16]. Zespół Cushinga, akromegalia, hipercalcemia lub hipoglikemia dotyczą niewielkiej grupy pacjentów [27, 32, 33].

Wielkokomórkowe neuroendokrynne raki płuca i drobnokomórkowe raki płuca częściej niż rakowiaki przebiegają z objawami ogólnymi, charakteryzującymi się postępującym uczuciem osłabienia, utratą masy ciała, brakiem łaknienia, występowaniem stanów gorączkowych [3]. Wielkokomórkowe neuroendokrynne raki płuca, które zwykle lokalizują się obwodowo, rzadko wywołują objawy związane z obturacją oskrzeli, natomiast mogą towarzyszyć im bóle w klatce piersiowej i duszność [34]. Drobnokomórkowe raki płuca szerzą się bardzo szybko. Najczęściej już w momencie wykrycia choroby większość przypadków odpowiada postaci zaawansowanej, z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych i odległymi [3, 17]. Obraz kliniczny zależy od stadium zaawansowania raka. Poza objawami związanymi ze zwężeniem światła oskrzela, przede wszystkim kaszlem, krwiopluciem, dusznością, zapaleniem płuc, często występują dolegliwości wynikające z naciekania sąsiednich narządów lub zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia. Jednym z pierwszych może być zespół

żyły głównej górnej, charakteryzujący się dusznością, sinicą, obrzękiem twarzy, szyi i kończyn górnych, nadmiernym wypełnieniu żył szyjnych. Czasami główną dolegliwością jest dysfagia lub utrzymująca się chrypka, związana z naciekaniami nerwu krtaniowego wstecznego przez nowotwór lub przez pakiety przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych [3, 17].

W przebiegu DRP, częściej niż w innych nowotworach neurendokrynnych płuc, mogą pojawić się objawy paranowotworowe, zespoły zaburzeń hormonalnych związane z wydzielaniem ACTH (zespół Cushinga), STH (*somatropic hormone*), gonadotropiny kosmówkowej (HCG, *human chorionic gonadotropin*), parathormonu, kalcytoniny, prolaktyny, serotoniny, prostaglandyn i innych [27].

W około 5,5% przypadków stwierdza się *Syndrome of Inappropriate Anti Diuretic Hormone Secretion* (SIADH), wywołany nadmierną sekrecją hormonu antydiuretycznego (ADH, *antidiuretic hormone*), w rezultacie czego zwiększa się objętość zatrzymywanych płynów, zmniejsza się osmolarność osocza, powstaje hiponatremia. Do ostrej postaci SIADH, zakończonej nawet zgonem chorego, może dojść w przebiegu chemioterapii [3, 27].

### Stopień zaawansowania i rokowanie

Mimo małej agresywności rakowiaki uważane są za nowotwory złośliwe, różniące się między sobą rokowaniem i przebiegiem [26, 33, 35, 36]. Najnowsza, 7. edycja klasyfikacji TNM (*tumor node metastasis*) przedstawiona przez IASLC (2009), obok niedrobnokomórkowych raków płuca uwzględnia również rakowiaki, zarówno typowe, jak i atypowe w ocenie stopnia zaawansowania klinicznego i patologicznego [37]. Wielkość guza, zwłaszcza rakowiaków atypowych, ma znaczenie dla rokowania [33, 35]. Zmiany większe niż 3,5 cm wykazują bardziej agresywny przebieg. Wśród kryteriów histologicznych, najważniejszymi są występowanie martwicy i przede wszystkim liczba figur podziału. Rakowiaki atypowe, w których stwierdza się powyżej 6 figur ( $6-10/2 \text{ mm}^2$ ) zwykle rokują gorzej od tych, w których liczba ta wynosi  $2-5/2 \text{ mm}^2$  [2, 35]. Do innych czynników mikroskopowych, które mogą mieć wpływ na bardziej agresywny przebieg nowotworu, należą: pleomorfizm jądrowy, inwazja naczyń krwionośnych, szerzenie się drogami powietrznymi, utrata organoidnego utkania [26, 35, 36, 38]. Rokowanie w RT jest bardzo dobre, nawet w przypadkach, w których wykrywa się przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych. Natomiast czynnikiem niekorzystnym, złym prognostycznie jest niekompletna resekcja guza [33].

Przeżycia 5- i 10-letnie RT wynoszą odpowiednio 87–98% i 82–95%. Przerzuty w węzłach chłonnych wnęki stwierdza się w 5–15%, natomiast przerzuty odległe występują w 3–10% RT [2, 3, 9, 26]. Umiejscawiają się głównie w wątrobie, kościach, mózgu i nadnerczach. Przerzuty odległe mogą pojawiać się nawet po wielu latach od radykalnego chirurgicznego usunięcia pierwotnego guza. W związku z tym zalecany jest długi okres obserwacji chorych, co najmniej 10 lat. Rakowiaki atypowe rokują nieco gorzej, 5- i 10-letnie przeżycia wynoszą 56–72% i 35–59% [9, 17, 26, 38]. W 40% przypadków RA w momencie rozpoznania stwierdza się przerzuty w pobliskich węzłach chłonnych, zaś odległe przerzuty występują w około 20% przypadków [9, 17, 26].

Drobnokomórkowe raki płuca należą do grupy bardzo agresywnych nowotworów. Większość przypadków w momencie rozpoznania wykazuje znaczne zaawansowanie choroby. Bardzo wcześnie powstają przerzuty nowotworowe, zarówno drogą naczyń limfatycznych w węzłach chłonnych oraz naczyń krwionośnych, przede wszystkim w kościach, wątrobie, nadnerczach i mózgu. Nowotwór szerzy się również przez ciągłość, naciekając pobliskie tkanki i narządy oraz drogami powietrznymi. Tylko około 10% DRP jest wykrywana we wczesnym okresie choroby. U chorych na DRP stosuje się uproszczoną, dwustopniową klasyfikację oceny rozległości procesu nowotworowego, w której wyróżnia się postać ograniczoną i uogólnioną. Postać ograniczona obejmuje nowotwór nieprzekraczający jednej połowy klatki piersiowej, z możliwością zajęcia węzłów chłonnych wnękowych po stronie zmiany, węzłów chłonnych śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach oraz płyn w jamie opłucnowej po stronie guza. W postaci rozsianej ogniska nowotworowe stwierdza się poza obszarem określonym jako choroba ograniczona. Postać ograniczona DRP odpowiada stopniom zaawansowania TNM od I do IIIB, natomiast postać uogólniona — IV stopniowi. Przeżycia 5-letnie dla postaci ograniczonej wynoszą 10–13%, natomiast dla postaci uogólnionej 1–2% [2, 9, 17]. Wprowadzona ostatnio najnowsza klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania raka płuca proponuje stosowanie systemu TNM również w odniesieniu do DRP [37, 39]. Dotychczas nie stwierdzono żadnych cech histologicznych lub genetycznych, które miałyby znaczenie prognostyczne dla DRP [9].

Wielkokomórkowy neuroendokrynnny rak płuca, podobnie jak DRP, jest nowotworem o agresywnym przebiegu i złym rokowaniu [34, 40]. Zwykle rozpoznaje się go w III lub IV stadium zaawansowania choroby. Wykazuje wiele podobieństw kliniczno-patologicznych i cech biologicznych zbliżonych do DRP



[41]. Podawane przeżycia 5- i 10-letnie są bardzo zróżnicowane, wynoszą odpowiednio 15–57% i 14% [3, 34]. Rozbieżności mogą wynikać z małych grup badanych chorych. Ponieważ RWNEP jest niedawno wyodrębnionym podtypem NDRP, wymaga dalszych badań i dłuższych obserwacji chorych [41].

### Stopień zróżnicowania histologicznego

W stosunku do rakowiaków w zasadzie nie stosuje się stopnia zróżnicowania histologicznego, określanego jako G, czyli *grading* [40]. Choć można przyjąć, że stopień G1, charakteryzujący nowotwory lepiej zróżnicowane, a więc lepiej rokujące, odpowiada typowym rakowiakom, natomiast G2, określający nowotwory złośliwe średnio-zróżnicowane — atypowym rakowiakom [40].

Innym terminem określającym zróżnicowanie rakowiaków, proponowanym przez klasyfikację WHO jest „niski stopień złośliwości” (*low-grade*) dla RT i „pośredni stopień złośliwości” (*intermediate-grade*) dla RA [9].

Drobnokomórkowe raki płuca, które należą do nowotworów o bardzo złym rokowaniu, nie wymagają podawania stopnia zróżnicowania. Natomiast RWNEP, podobnie jak raki wielkokomórkowe płuca, klasyfikowane są w grupie nowotworów o niskim stopniu dojrzałości histologicznej — G3 (tab. 4).

### Diagnostyka immunohistochemiczna nowotworów neuroendokrynych

Rozpoznanie mikroskopowe nowotworów NE płuc opiera się przede wszystkim na budowie morfologicznej oraz stwierdzeniu czynności NE, potwierdzonej reakcjami IHC [42]. Do najczęściej używanych markerów NE należą chromogranina A, synaptofizyna, CD56/NCAM [9, 38]. Dodatnia reakcja z jednym z przeciwciał wystarcza do potwierdzenia NE rozrostu [2, 9, 38]. Czasami stwierdza się również obecność innych substancji NE w komórkach nowotworu, między innymi kalcytoniny, bombesyny, ACTH, ADH, rzadziej serotoniny [31, 32].

Intensywność reakcji IHC jest różna i zależy od zróżnicowania nowotworu [10, 43]. Guzy o wyższym stopniu dojrzałości, do których należą przede wszystkim rakowiaki, zawierają więcej ziarnistości NE w cytoplazmie komórkowej i tym samym wykazują wybitniejszą reakcję IHC z markerami NE. Natomiast w DRP często jest ona słabsza, a w około 10–20% przypadków nie udaje się jej wykryć [42–44].

Większość nowotworów NE płuca reaguje z cytokeratynami (CK, *cytokeratin*) o szerokim spektrum, natomiast nie wykazuje reakcji z ciężkimi CK (34βE12) [15, 41–43, 45]. W DRP ekspresja CK często poja-

**Tabela 4. Propozycje określenia stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworów neuroendokrynych płuc**

**Table 4. Proposal for a new histological grading system for pulmonary neuroendocrine tumors**

Rakowiak typowy	⇒	G1; niski stopień złośliwości
Rakowiak atypowy	⇒	G2; pośredni stopień złośliwości
Rak wielkokomórkowy neuroendokryny płuca	⇒	G3; wysoki stopień złośliwości
Rak drobnokomórkowy	⇒	

wia się w postaci drobnego, punktowego zabarwienia, zlokalizowanego w pobliżu jądra komórkowego, tak zwane *dot-like* [43]. Około 20% DRP i rakowiaków nie reaguje z CK [33]. Raki wielkokomórkowe neuroendokryne i DRP oraz około 50% RT i RA wykazują ekspresję z CEA i EMA [17, 43]. W DRP czasami udaje się wykryć dodatnią reakcję z c-kit (CD117) i z CK7 [41, 46].

Markerem, który znalazł duże zastosowanie w diagnostyce nowotworów NE płuca okazał się TTF1 (*thyroid transcription factor 1*). Około 85–90% DRP i 50% RWNEP wykazuje wybitnie dodatnią reakcję z TTF1, charakteryzującą się zabarwieniem jądra komórkowego [47, 48]. Natomiast w ponad 95% RT nie stwierdza się ekspresji TTF1 [41, 48, 49]. Częściej dodatnia reakcja występuje w RA, w rakowiakach zlokalizowanych obwodowo, zwłaszcza wrzecionowatokomórkowych [33, 47]. Jednak na ogół nie jest tak wybitna jak w DRP.

W małych wycinkach biopsyjnych, w których naciek nowotworowy może ulegać zgnieceniu, utrudniając ustalenie typu rozrostu, pomocne jest barwienie z Ki-67 (Mib-1), określające współczynnik proliferacji [44, 49, 50]. W większości RT, współczynnik ten jest niski i wynosi poniżej 5%, w RA jest nieco wyższy — 10–30%, ale zwykle nie przekracza 10%, natomiast w DRP i RWNEP wynosi 80–100% [33, 44, 50]. Rozpoznanie DRP powinno budzić wątpliwości, jeśli poniżej 25% komórek wykazuje dodatnią reakcję z Ki-67 [44] (tab. 5).

### Metody obrazowe w diagnostyce nowotworów neuroendokrynych płuc

Metody obrazowe mają znaczenie zarówno we wstępnym rozpoznaniu nowotworu płuca, jak rów-

**Tabela 5. Różnicowanie IHC nowotworów NE płuca****Tabela 5. IHC differentiation of pulmonary neuroendocrine tumors**

Rakowiak typowy	CKAE1/AE3, MNF 116 (+) TTF1 (-) Markery neuroendokrynne (+); reakcja wybitnie dodatnia Mib-1 < 5%
Rakowiak atypowy	CKAE1/AE3, MNF 116 (+) TTF1 (-), czasami (+), reakcja słaba Markery neuroendokrynne (+); reakcja wybitnie dodatnia Mib-1 < 5%
Rak wielkokomórkowy neuroendokryny	CKAE1/AE3, MNF 116 (+) TTF1 (+), około 50% RWNEP Markery neuroendokrynne (+) Mib-1 (+++)
Rak drobnokomórkowy	CKAE1/AE3, MNF 116 (+); reakcja <i>dot-like</i> TTF1 (+) (85–90% DRP) Markery neuroendokrynne (+); około 20% (-) Mib-1 (+++)

niez w ustaleniu stopnia zaawansowania choroby. Stwierdzenie na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej izolowanej obwodowej zmiany w miąższu płucnym lub w okolicy wnęki jest wskazaniem do wykonania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej i nadbrzusza, w celu oceny wielkości, szerzenia się guza pierwotnego, oceny węzłów chłonnych wnęk, śródpiersia oraz odległych przerzutów [3, 51]. W obrazie TK nowotwory NE wykazują pewne cechy odróżniające [3, 33, 51]. Rakowiaki typowe zwykle występują jako okrągłe lub owalne, dobrze unaczynione guzy, wyraźnie ograniczone, zlokalizowane głównie w dużych oskrzelach, rzadziej obwodowo. Ulegają intensywnemu wzmocnieniu środkiem cieniującym. Rakowiaki położone centralnie mogą powodować zwężenie światła oskrzela z następową niedodmą, obturacyjnym zapaleniem płuca lub są przyczyną rozstrzeni oskrzeli z wypełnieniem światła wydzieliną (zaczopowanie oskrzeli, *mucoïd impaction*) w dystalnym odcinku oskrzela, poza guzem. Często stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych wnęki. W około 30% guzów obecne są zwapnienia [3, 16, 33, 51].

Obraz TK RWNEP nie różni się od innych postaci NDRP. Wielkokomórkowe neuroendokryne raki płuca zazwyczaj położone są obwodowo, mogą mieć gładkie, policykliczne lub spikularne obrysy. Ulegają brzeżnemu wzmocnieniu środkiem cieniującym, co jest wynikiem rozległej centralnej martwicy. W około 10% stwierdza się zwapnienia [51, 52].

Drobnokomórkowe raki płuca na ogół lokalizują się centralnie i zwykle towarzyszy im znaczne powiększenie węzłów chłonnych wnęk i śródpiersia. Czasami współistnieje niedodma. Około 5–10% DRP występuje obwodowo, bez widocznych zmian w węzłach chłonnych. W celu określenia stopnia zaawansowania DRP wykonuje się TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza, badanie TK lub rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) mózgowia oraz badanie scyntygraficzne kości. Badanie MR klatki piersiowej jest niezbędne w przypadkach, gdy istnieje konieczność oceny zajęcia splotu barkowego lub otworów międzykręgowych przez nacieki nowotworowe [3, 53].

Pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) z użyciem F-18-fluorodeoksyglukozy (18F-FDG), wykorzystująca zwiększony wychwyty radioizotopu pozytonowego przez komórki nowotworowe oraz zintegrowane badanie PET-CT (*positron emission tomography-computed tomography*) są niezwykle przydatne w diagnostyce nowotworów płuca [54–56]. Przede wszystkim znalazły zastosowanie w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia, w poszukiwaniu przerzutów odległych, poza klatką piersiową, w określeniu stopnia zaawansowania procesu nowotworowego oraz w kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego i w określeniu obszaru napromieniania guza [55, 56]. Metoda charakteryzuje się wysoką czułością (97%) i swoistością (92%), ale głównie w odniesieniu do nowotworów wykazujących dużą aktywność metaboliczną, przede wszystkim RWNEP i DRP [3, 57, 58]. Natomiast w guzach złośliwych o niskiej aktywności metabolicznej, do których należą rakowiaki typowe, wychwyty glukozy jest słabszy, co może sugerować rozrost łagodny. W przypadkach RA wychwyty FDG jest nieco zwiększony [16, 33, 59].

Do oceny stopnia zaawansowania, głównie rakowiaków stosowana jest diagnostyka immunocytygraficzna wykorzystująca analogi somatostatyny (najczęściej *octreotid*). Czulość i specyficzność tej metody wynoszą odpowiednio 90% i 83%. Wynik badania pozwala ocenić obecność i rozmieszczenie receptorów somatostatynowych w tkankach, a tym samym określić rozległość procesu nowotworowego [3, 27, 33, 51].

### Diagnostyka inwazyjna nowotworów neuroendokrynych płuca

Przed podjęciem planowanego leczenia nowotworów NE płuca istotne jest ustalenie rozpoznania oraz określenie klinicznego stopnia zaawansowania choroby, co jest konieczne ze względu na odmienne metody postępowania [3, 33]. Rakowiaki i RWNEP leczone są chirurgicznie, natomiast DRP chemiote-

rapią i ewentualnie radioterapią. W zmianach zlokalizowanych wewnątrzoskrzelowo czułość bronchofiberoskopii (BF) wynosi około 88% [3]. W guzach obwodowych, w których skuteczność BF jest niewielka, wykonuje się biopsję przez ścianę klatki piersiowej. Mediastinoskopia i wideotorakoskopia pomocne są zarówno w ustaleniu rozpoznania, jak również w ocenie rozległości choroby [16, 33].

W diagnostyce nowotworów NE płuca na podstawie materiału BF lub cytologicznego ważne jest odróżnienie DRP od innych rozrostów NE. Natomiast nie jest ani konieczne, ani możliwe zróżnicowanie RT i RA. Również RWNEP rozpoznaje się na ogół dopiero na podstawie większego materiału chirurgicznego, który pozwala na ocenę budowy morfologicznej nowotworu. Z małych wycinków lub cytologii często poprzestaje się na rozpoznaniu NDRP, niekiedy z sugestią o możliwości różnicowania NE [38].

### **Chirurgiczne leczenie nowotworów neuroendokrynych płuca**

Zasady kwalifikowania do leczenia operacyjnego chorych z nowotworami niedrobnokomórkowymi NE płuca są podobne jak z innymi postaciami NDRP [27]. Wybór postępowania jest uzależniony od klinicznego stopnia zaawansowania (cTNM), typu histologicznego, a także stanu sprawności chorego i chorób współistniejących. Według ustalonych standardów leczenie chirurgiczne jest możliwe w I (IA; T1N0, IB; T2N0) i II (IIA; T1N1, IIB; T2N1, T3N0) stopniu zaawansowania choroby. Względne wskazania do resekcji mają chorzy w stadium T3N1 (IIIA) i T4N0, T4N1 (IIIB). Natomiast pozostałe stopnie zaawansowania procesu nowotworowego są przeciwwskazaniem do pierwotnego leczenia operacyjnego [27].

Przed podjęciem decyzji o zabiegu chirurgicznym, niezbędna jest diagnostyka obrazowa, która obejmuje zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, TK, PET, w określonych przypadkach również MR oraz wykonanie BF, w celu określenia dokładnej lokalizacji guza i ustalenia rozległości planowanego zabiegu [16, 27, 60].

W przypadkach stwierdzenia w badaniach obrazowych powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia powyżej 10 mm, konieczne jest wykonanie biopsji zmienionych węzłów (EBUS, *endobronchial ultrasound*) i/lub mediastinoskopii w celu potwierdzenia lub wykluczenia badaniem mikroskopowym przerzutów [61].

W pierwotnym leczeniu chirurgicznym obowiązuje doszczętność resekcji, polegająca na wykonaniu resekcji płata lub płuca z usunięciem wę-

złów chłonnych wnek i śródpiersia oraz z marginesem otaczających tkanek wolnym od nacieku nowotworowego.

Najbardziej skuteczną, radykalną metodą leczenia RWNEP i rakowiaków jest zabieg chirurgiczny [33, 34]. W rakowiakach rozległość zabiegu zależy od lokalizacji guza, jak również zaawansowania choroby [16, 33, 62]. Najczęściej wykonuje się lobektomię, bilobektomię i pnemonektomię z limfadenektomią [16, 62].

W RT zlokalizowanych w obwodowym mięszu płuca leczeniem z wyboru może być również segmentektomia z usunięciem węzłów chłonnych. Natomiast w zmianach umiejscowionych centralnie, śródoskrzelowo — resekcja mankietowa oskrzela [33, 60, 62].

Kontrowersje pojawiają się w przypadkach RA z przerzutami do węzłów rozpoznanymi przed operacją. Ponieważ przeżycie związane jest głównie z podtypem rakowiaka, a nie z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych, w związku z tym zalecana jest resekcja chirurgiczna ze wskazaniami podobnymi jak w innych NDRP [60, 62, 63]. W RT i RA z przerzutami odległymi i narządowymi stosuje się chemioterapię, która u pewnego odsetka chorych stwarza szanse remisji i wydłużenia czasu przeżycia [33, 62].

Leczenie operacyjne w DRP jest podejmowane wyjątkowo rzadko (< 10%), głównie z uwagi na jego niewielką skuteczność. Najczęściej kwalifikuje się do niego chorych z postacią ograniczoną wyłącznie do mięszu płuca, ze zmianami o średnicy nie większej niż 3 cm, bez odległych przerzutów, jak również pacjentów ze złożoną postacią DRP, z uwagi na słabą chemiowrażliwość komponentu niedrobnokomórkowego [61]. Leczenie zwykle jest skojarzone z chemioterapią i ewentualnie radioterapią [61, 64].

### **Leczenie farmakologiczne i radioterapia nowotworów neuroendokrynych płuca**

Podstawową metodą leczenia DRP, najbardziej agresywnej postaci raka płuca, jest chemioterapia, w której podaje się cisplatynę z etopozydem lub cyklofosfamid, doksorubicynę z winkrystyną [65]. Leczenie trwa kilka miesięcy. U 80–90% chorych dochodzi do remisji. W ograniczonej postaci DRP na ogół stosuje się leczenie skojarzone; chemioterapię z napromienianiem klatki piersiowej. Całkowita dawka napromieniania wynosi 55–60 Gy [65]. U pacjentów, którzy osiągnęli pełną remisję, jest wskazane profilaktyczne napromienianie mózgu [61, 65]. Sprawni chorzy, z rozsianą postacią DRP, leczeni są chemioterapią według zasad używanych w odniesieniu do postaci ograniczonej.

Postępowanie w nieoperacyjnym RWNEP jest podobne jak w innych NDRP. Dotychczas nie zostały przedstawione oddzielne standardy leczenia. Mimo podobieństw z DRP, RWNEP są zdecydowanie mniej chemiowrażliwe i promienioczułe, wykazują słabszą i często niepełną odpowiedź na chemioterapię [27].

W rakowiakach mało skuteczne są zarówno chemio-, jak i radioterapia [33]. Stosuje się je przede wszystkim w zaawansowanych przypadkach, gdy zabieg operacyjny nie jest możliwy lub jest nieradykalny. Najczęściej wykorzystywana kombinacja to cisplatyna i streptozocyna. Czasem również łącznie z 5-fluorouracylem, cyklofosfamidem lub doksorubicyną [16, 33, 66].

Podjmuje się próby leczenia rakowiaków analogami somatostatyny (SS, *somatostatin*), oktreotydem, które poza blokowaniem funkcji hormonalnej wykazują również aktywność przeciwnowotworową. Jednak ich rola jest ograniczona, głównie do postaci przebiegających z zespołem Cushinga oraz z przerzutami do wątroby [16, 33, 66].

Terapia izotopowa, polegająca na podawaniu analogów SS znakowanych radioizotopami w rakowiakach oskrzela nie przynosi istotnych korzyści. Czasami wpływa na stabilizację pierwotnie zaawansowanego procesu nowotworowego [27, 66].

W zachowawczym leczeniu rakowiaków płuca stosowany jest także interferon- $\gamma$ , który hamuje proliferację komórek, angiogenezę, redukuje wzrost guza wskutek blokowania cyklu komórkowego, indukuje procesy włóknienia w przerzutach, głównie do wątroby [16, 33, 66]. Działa jednak mniej skutecznie od analogów somatostatyny. Wprowadzone w ostatnich latach leczenie skojarzone interferonem i analogami SS wydaje się zwiększać skuteczność leczenia i wydłużać czas trwania remisji [27, 33].

W leczeniu niedrobnokomórkowych nowotworów NE pojawiają się próby wykorzystania terapii genowej, której celem jest oddziaływanie na procesy biorące udział w progresji nowotworu, odpowiedzialne za wzrost guza. Przede wszystkim stosowane są inhibitory kinazy tyrozynowej dla receptorów EGF (*epidermal growth factor*), inhibitory naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu VEGF (*vascular endothelial growth factor*), antagoniści receptorów VEGF oraz endostatyny, hamujące proliferację komórek śródbłonka i wzrost guza. Jednak skuteczność metody wymaga dalszych badań [27].

### Podsumowanie

Nowotwory neuroendokrynne płuc obejmują różnorodną grupę rozrostów, wśród których można wyodrębnić nowotwory o niskim potencjale

złośliwości, jakimi są typowe rakowiaki, średnim, w którym znajdują się atypowe rakowiaki, i o wysokim stopniu złośliwości: RWNEP oraz DRP. Nowotwory NE płuc charakteryzują się podobną budową morfologiczną i czynnością neuroendokrynną. Właściwe rozpoznanie histopatologiczne jest niezwykle istotne ze względu na ich różny przebieg, odmienne postępowanie terapeutyczne oraz rokowanie. Mimo określonych ścisłych kryteriów mikroskopowych, potwierdzonych reakcjami IHC, czasami sprawiają trudności diagnostyczne, zwłaszcza gdy oceniany jest materiał cytologiczny lub drobne wycinki pochodzące z bronchofiberoskopii [45]. Niekiedy rozbieżności w różnicowaniu DRP z innymi nowotworami NE i niskozróżnicowanymi NDRP sięgają nawet 5–7% przypadków [39, 67]. Trudności mogą dotyczyć różnicowania mikroskopowego poszczególnych podtypów nowotworów NE płuc między sobą, między nowotworami NE a źle zróżnicowanymi NDRP wykazującymi czynność neuroendokrynną oraz przerzutami nowotworów neuroendokrynnych z innych narządów, między innymi z rakiem rdzeniastym tarczycy, z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (także rakowiakami), z *paraganglioma* [10].

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie tą grupą nowotworów płuca, których pomimo podobieństw nie można traktować jako formy kontinuum rozrostów neuroendokrynnych. Zarówno badania molekularne, jak i genetyczne wskazują na udział odmiennych mechanizmów, leżących u podstaw rozwoju rakowiaków oraz RWNEP i DRP. Można tym tłumaczyć większe powinowactwo RWNEP i DRP, a odrębność rakowiaków.

Na pewno konieczne są dalsze badania, zwłaszcza w dużych grupach chorych, które pozwoliłyby na lepsze poznanie biologii nowotworów NE płuca i być może ustalenie skuteczniejszej strategii postępowania leczniczego, zwłaszcza w przypadkach RWNEP i DRP.

### Piśmiennictwo

1. Franks T.J., Galvin J.R. Lung tumors with neuroendocrine morphology. Essential radiologic and pathologic features. Arch. Pathol. Lab. Med. 2008; 132: 1055–1061.
2. Corrin B., Nicholson A.G. Pathology of the lungs. Churchill Livingstone 2006: 1–35: 527–608.
3. Gustafsson B.I., Kidd M., Chan A., Malfetheriner M.V., Modlin I.M. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Cancer 2008; 113: 5–21.
4. Boers J.E., den Brok J.L., Koudstaal J., Arends J.W., Thunissen F.B. Number and proliferation of neuroendocrine cells in normal human airway epithelium. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 758–763.
5. Kreyberg L., Liebow A.A., Uehlinger E.A. Histological typing of lung tumors. World Health Organization, Geneva 1967.

6. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumour. *Am. J. Clin. Pathol.* 1982; 77: 123–126.
7. Hirsch F.R., Matthews M.J., Aisnere S. i wsp. Histopathologic classification of small cell lung cancer: changing concepts and terminology. *Cancer* 1988; 62: 973–977.
8. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B. i wsp. Histological typing of lung and pleural tumors. In collaboration with L.H. Sobin and pathologists from 14 countries. WHO International Classification of Tumours. 3<sup>rd</sup> ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1999.
9. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.G., Harris C.C. (red.). Pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, Lyon 2004.
10. Gosney J.R. Neuroendocrine tumours of the lung. *Current Diag. Pathol.* 2000; 6: 64–70.
11. Wick M.R., Leslie K.O., Ritter J.H., Mills S.E. Neuroendocrine neoplasms of the lung. W: Leslie K.O., Wick M.R. (red.). Practical pulmonary pathology. A diagnostic approach. Churchill Livingstone, Philadelphia — Toronto 2005; 423–464.
12. Moran C.A., Suster S., Coppola D., Wick M.R. Neuroendocrine carcinomas of the lung. A critical analysis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 131: 206–221.
13. Brambilla E. Differential diagnosis of neuroendocrine lung neoplasms. W: Cagle P.T., Allen T.C., Beasley M.B. (red.). Diagnostic pulmonary pathology. Second edition. Informa Healthcare USA, Inc. 2008; 627–646.
14. Anbazhagan R., Tihan T., Borman D. i wsp. Classification of small cell lung cancer and pulmonary carcinoid by gene expression profiles. *Cancer Res.* 1999; 59: 5119–5122.
15. Travis W.D., Linnoila R.I., Tsokos M.G. i wsp. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15: 529–553.
16. McMullan D.M., Wood D.E. Pulmonary carcinoid tumors. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 15: 289–300.
17. Brambilla E., Lantuejoul S. Neuroendocrine neoplasms. W: Zander D.S., Farver C.F. (red.). Pulmonary pathology. A volume in the series foundations in diagnostic pathology. Churchill Livingstone 2008; 563–577.
18. Onuki N., Wistuba I.I., Travis W.D. i wsp. Genetic changes in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. *Cancer* 1999; 85: 600–607.
19. Aguayo S.M., Miller Y.E., Waldron J.A. Jr i wsp. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1285–1288.
20. Dacic S. Pulmonary preneoplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132: 1073–1078.
21. Kerr K.M., Fraire A.E. Preinvasive disease. W: Tomaszefski J.F. Jr, Cagle P.T., Frver C.F., Fraire A.E. (red.). Dail and Hammar's pulmonary pathology. Vol. II. Neoplastic lung disease. Springer Science + Business Media 2008; 158–215.
22. Aubry M.-Ch., Thomas C.F., Jett J.R., Swensen S.J., Myers J.L. Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients. *Chest* 2007; 131: 1635–1643.
23. Johnny E.C., Pfannschmidt J., Rieker R.J., Schnabel P.A., Mechtshheimer G., Dienemann H. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and a typical carcinoid tumor. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 1207–1208.
24. Swigris J., Ghamande S., Rice T., Farver C. Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia: an interstitial lung disease with airway obstruction. *J. Bronch.* 2005; 12: 62–64.
25. Arrigoni M.G., Woolner L.B., Bernatz P.E. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1972; 64: 413–421.
26. Travis W.D., Rush W., Flieder D.B. i wsp. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22: 934–944.
27. Lim E., Goldstraw P., Nicholson A.G. i wsp. Proceedings of the IASLC International Workshop on Advances in Pulmonary Neuroendocrine Tumors 2007. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 1194–1201.
28. Nicholson S.A., Beasley M.B., Brambilla E. i wsp. Small cell carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 1184–1197.
29. Zakowski M.F. Pathology of small cell carcinoma of the lung. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 3–8.
30. Ionescu D.N., Treaba D., Gilks C.B. i wsp. Non-small cell lung carcinoma with neuroendocrine differentiation — an entity of no clinical or prognostic significance. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 26–32.
31. Hammar S.P. Approach to the diagnosis of neuroendocrine lung neoplasms: variabilities and pitfalls. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 18: 183–190.
32. Warren W.H., Welker M., Gattuso P. Well-differentiated neuroendocrine carcinomas: the spectrum of histologic subtypes and various clinical behaviors. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 18: 199–205.
33. Morandi U., Casali C., Rossi G. Bronchial typical carcinoid tumors. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 18: 191–198.
34. Iyoda A., Hiroshima K., Nakatani Y., Fujisawa T. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 702–707.
35. Travis W.D., Giroux D.J., Chansky K. i wsp. The IASLC lung cancer staging project. Proposal for the inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 1213–1223.
36. Skov B.G., Krasnik M., Lantuejoul S. i wsp. Reclassification of neuroendocrine tumors improves the separation of carcinoids and the prediction of survival. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 1410–1415.
37. Goldstraw P. (red.). Staging manual in thoracic oncology. International Association for the Study of Lung Cancer. Denver 2009.
38. Beasley M.B., Thunnissen F.B., Brambilla E. i wsp. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum. Pathol.* 2000; 31: 1255–1265.
39. Shepherd F.A., Crowley J., Van Houtte P. i wsp. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 1067–1077.
40. Asamura H., Kameya T., Matsuno Y. i wsp. Nowotwory neuroendokrynne płuc: spektrum rokownicze. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 70–76.
41. Peng W.-X., Sano T., Oyama T., Kawashima O., Nakajima T. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a comparison with large cell carcinoma with neuroendocrine morphology and small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2005; 47: 225–233.
42. Lyda M.H., Weiss L.M. Immunoreactivity for epithelial and neuroendocrine antibodies are useful in the differential diagnosis of lung carcinomas. *Hum. Pathol.* 2000; 31: 980–987.
43. Hammar S.P. Neuroendocrine tumors. W: Tomaszefski J.F. Jr, Cagle P.T., Frver C.F., Fraire A.E. (red.). Dail and Hammar's pulmonary pathology. Vol. II. Neoplastic lung disease. Springer Science + Business Media 2008; 308–374.
44. Aslan D.L., Gulbahce H.E., Pambuccian S.E., Manivel J.C., Jesurun J. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123: 874–878.
45. Hiroshima K., Iyoda A., Shida T. i wsp. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis. *Mod. Pathol.* 2006; 19: 1358–1368.
46. Pelosi G., Masullo M., Leon M.E. i wsp. CD117 immunoreactivity in high-grade neuroendocrine tumors of the lung: a comparative study of 39 large-cell neuroendocrine carcinomas and 27 surgically resected small-cell carcinomas. *Virchows Arch.* 2004; 445: 449–455.
47. Du E.Z., Goldstraw P., Zacharias J. i wsp. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Hum. Pathol.* 2004; 35: 825–831.
48. Sturm N., Rossi G., Lantuejoul S. i wsp. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 175–182.
49. Pelosi G., Rodriguez J., Viale G., Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens. A major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 179–187.
50. Costes V., Marty-Ané Ch., Picot M.Ch. i wsp. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoid tumors: a clinicopathologic and Ki-67-labeling study. *Hum. Pathol.* 1995; 26: 740–745.
51. Krug L.M., Kris M.G., Rosenzweig K., Travis W.D. Cancer of the lung. Small cell and other neuroendocrine tumors of the lung. W: DeVita V.T. Jr, Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (red.). DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer. Principles & practice of oncology. Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins 2008; 946–972.

52. Oshiro Y., Kusumoto M., Matsuno Y. i wsp. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 182: 87–91.
53. Laurent F., Montaudon M., Corneloup O. CT and MRI of lung cancer. *Respiration* 2006; 73: 133–142.
54. Bunyaviroch T., Coleman R.E. PET evaluation of lung cancer. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 451–469.
55. Nomori H., Watanabe K., Ohtsuka T., Naruke T., Suemasu K., Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004; 45: 19–27.
56. Herder G.J., Golding R.P., Gobar L. i wsp. The performance of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2004; 31: 1231–1236.
57. Gabriel M., Decristoforo C., Kandler D. i wsp. 68Ga-DOTA-tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptors scintigraphy and CT. *J. Nucl. Med.* 2007; 48: 508–518.
58. Pandit N., Gonen M., Krug L. i wsp. Prognostic value of [18F] FDG-PET imaging in small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30: 78–84.
59. Wartski M., Alberini J.L., Leroy-Ladurie F. i wsp. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoid tumors on FDG PET/CT imaging. *Clin. Nucl. Med.* 2004; 29: 752–753.
60. Wurtz A., Benhamed L., Conti M., Bouchindhomme B., Porte H. Results of systematic nodal dissection in typical and atypical carcinoid tumors of the lung. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 388–394.
61. Anraku M., Waddell T. Surgery for small-cell lung cancer. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 18: 211–216.
62. Jabłoński S., Zieliński K.W., Jakubiak M. Guzy neuroendokrynne płuca — wybrane aspekty diagnostyki i leczenia. *Kardiochir. Torakochir. Pol.* 2005; 2: 73–82.
63. Martini N., Zaman M.B., Bains M.S. i wsp. Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 107: 1–6; dyskusja 6–7.
64. Lim E., Belcher E., Yap Y.K., Nicholson A.G., Goldstraw P. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 1267–1271.
65. Krzakowski M., Orłowski T., Roszkowski K. i wsp. Drobnokomórkowy rak płuca — zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 88–94.
66. Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S. Współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia rakowiaka. *Przegl. Lek.* 2007; 64: 103–110.
67. Travis W.D., Gal A.A., Colby T.V. i wsp. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum. Pathol.* 1998; 29: 272–279.