

ROZROSTY NEUROENDOKRYNNE PŁUC

RENATA LANGFORT

Rozrosty neuroendokrynne płuc obejmują zmiany nienowotworowe i nowotworowe wywodzące się z komórek neuroendokrynych (KNE) układu oddechowego, których wspólną cechą jest podobieństwo morfologiczne, ultrastrukturalne, immunohistochemiczne (IHC) i molekularne.

Klasyfikacja zmian neuroendokrynych w płucach ewoluuje od wielu lat, co wynika ze zwiększającej się wiedzy dotyczącej ich biologii, właściwości genetycznych i lepszych metod diagnostycznych. W aktualnej klasyfikacji guzów płuca i oplucnej przedstawionej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) (1999/2004) zostały umieszczone w różnych grupach (tab. I). Travis i wsp. wprowadzili podział łączący procesy nienowotworowe, zmiany poprzedzające powstanie nowotworu oraz złośliwe nowotwory pochodzenia nabłonkowego i nienabłonkowego wykazujące czynność neuroendokrynną we wspólną grupę. Jego celem było usystematyzowanie rozrostów neuroendokrynych i podkreślenie ich odrębności w stosunku do innych nowotworów płuc (tab. II).

1. Rozrosty neuroendokrynne płuc

Rozrosty neuroendokrynne płuc obejmują procesy reaktywne związane z zapaleniami i włóknieniem miąższu płuc oraz zmiany określone w WHO jako przednowotworowe (*diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia* – DIPNECH) (tab. III).

Rozrost odczynowy często charakteryzuje się wieloogniskową, liniową proliferacją KNE oraz występowaniem małych skupień, tzw. ciałek neuroendokrynych, ograniczonych błoną podstawną nabłonka (ryc. 1.). Czasami zmiany mają formę drobnych guzków, przekracza-

Tabela I. Rozrosty neuroendokryne płuc. Klasyfikacja WHO (1999/2004)

Zmiany poprzedzające nowotwór płuca

- DIPNECH

Rak wielkokomórkowy płuca

- rak wielkokomórkowy neuroendokrynnny
 - podtyp złożony

Rak drobnokomórkowy płuca

- podtyp złożony

Rakowiaki

- typowy
- atypowy

DIPNECH – *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*

jących błonę podstawną nabłonka. W zależności od wielkości nazywane są *tumorlet* (ryc. 2.), gdy ich średnica jest mniejsza niż 0,5 cm, lub rakowiakami, gdy są większe niż 0,5 cm (ryc. 3.).

Tabela II. Rozrosty neuroendokrynne w płucach (wg Trávisa i wsp. 1999)

1. Rozrosty komórek neuroendokrynych i *tumorlet*

Rozrost komórek neuroendokrynych (RKNE)

- RKNE związany z włóknieniem miąższu i/lub zmianami zapalnymi
- RKNE związany z rakowiakami (występujący w otoczeniu rakowiaków)
- rozlany idiopatyczny RKNE (DIPNECH), z włóknieniem lub bez

Tumorlet

2. Nowotwory o neuroendokrynej morfologii

- typowy rakowiak (TR)
- atypowy rakowiak (AR)
- rak wielkokomórkowy neuroendokrynnny (RWNEP)
- rak drobnokomórkowy (DRP)

3. Raki niedrobnokomórkowe płuc z neuroendokrynnym (NE) różnicowaniem (NDRP-NE)

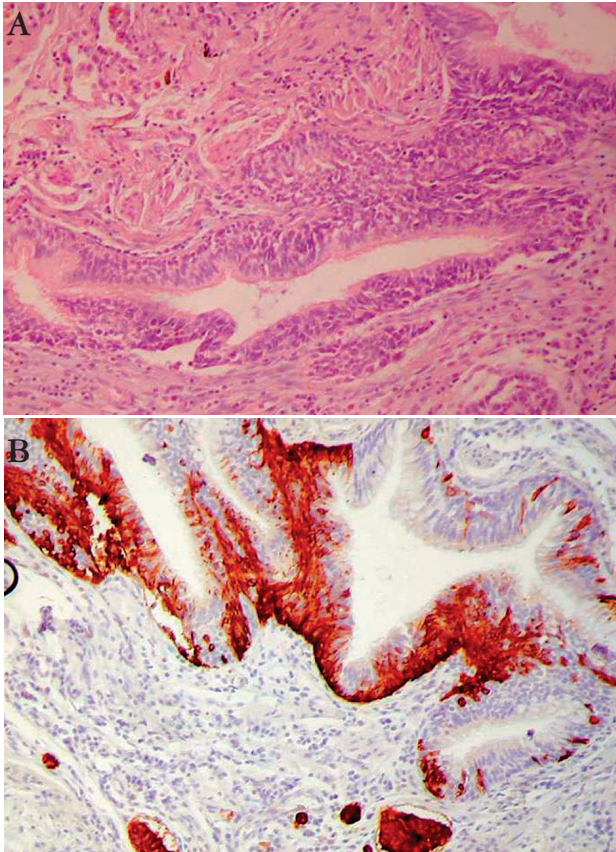
(gruczołowe, płaskonabłonkowe wykazujące czynność NE)

4. Inne guzy płuca o właściwościach neuroendokrynych

- *pulmonary blastoma*
- PNET
- *desmoplastic round cell tumor*
- raki z rabdoidnym fenotypem
- *paraganglioma*

Tabela III. Rozrosty neuroendokrynne płuca

- liniowa proliferacja KNE
- małe skupienia KNE ograniczone błoną podstawną (tzw. ciałka neuroendokryne)
- guzki, przekraczające błonę podstawną
 - *tumorlet* (< 0,5 cm)
 - rakowiak (> 0,5 cm)
- DIPNECH

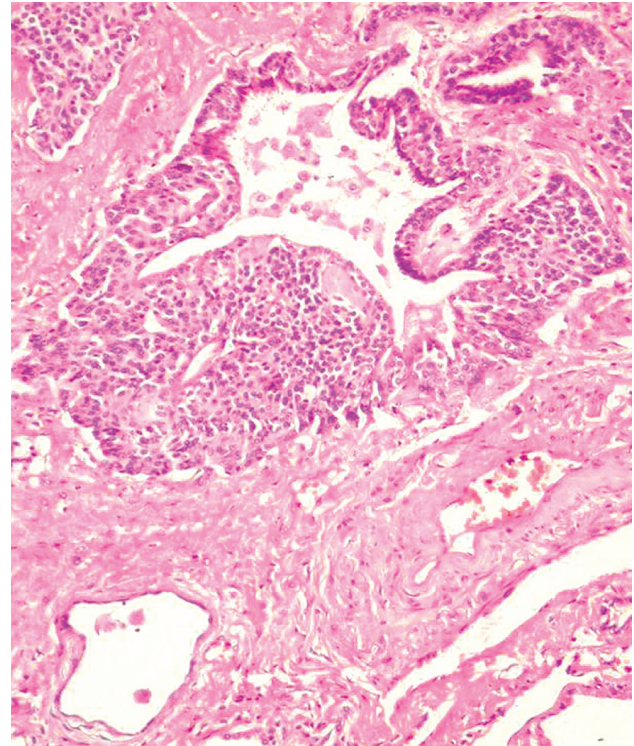


Rycina 1. Rozrost komórek neuroendokrynych w nabłonku oskrzela. Barwienie HE (A) oraz reakcja IHC z chromograniną A (B)

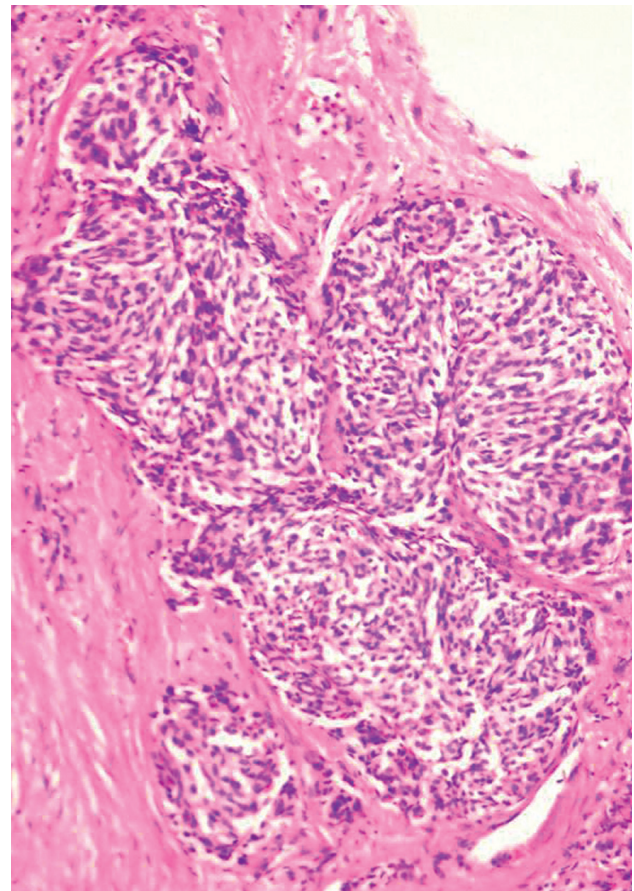
Rozlana idiopatyczna hiperplazja komórek neuroendokrynych (DIPNECH) została uznana za zmianę przednowotworową, poprzedzającą rakowiaki, głównie typowe, rzadziej atypowe. Rakowiaki rozwijające się na jej podłożu są zwykle zlokalizowane obwodowo, częściej wykazują utkanie wrzecionowatokomórkowe. Mogą być zmianą pojedynczą lub wielogniskową. Rozlana idiopatyczna hiperplazja komórek neuroendokrynych jest rzadkim procesem, który zwykle rozwija się w obrębie niezmiennego mięszu płuca (ryc. 4.). Niewiele wiadomo na temat jego histogenezy i genetyki. Przeważnie pojawia się u kobiet, niepalących, zwykle pomiędzy 40. a 60. rokiem życia. Osoby z rozpoznaniem DIPNECH wymagają systematycznej kontroli radiologicznej.

2. Nowotwory neuroendokryne płuc

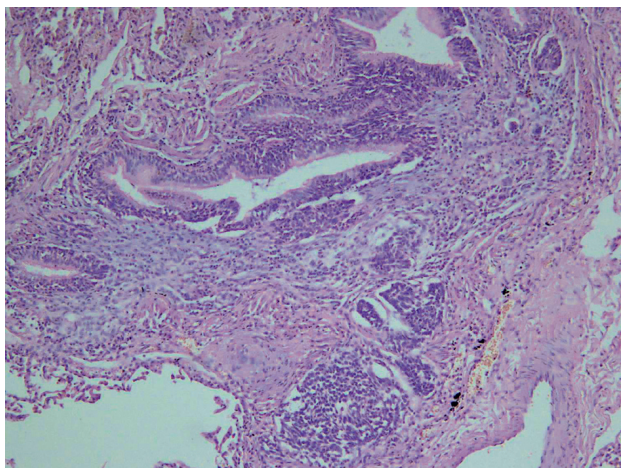
Nowotwory neuroendokryne płuc (NNEP) są zróżnicowaną grupą guzów, wśród których wyróżnia się przede wszystkim nowotwory o niskim potencjale złośliwości, jakimi są typowe rakowiaki (TR), średnim, czyli atypowe rakowiaki (AR), i o wysokim stopniu złośliwości, do których należą raki wielkomórkowe neuroendokryne płuc (RWNEP) oraz raki drobnkomórkowe (DRP). W grupie NNEP znajdują się także niedrobnkomórkowe raki płuca (NDRP) z czynnością neuroendokrynną (NDRP-NE), w których badaniami IHC i ultrastrukturalnymi można wykazać istnienie ziarnistości NE.



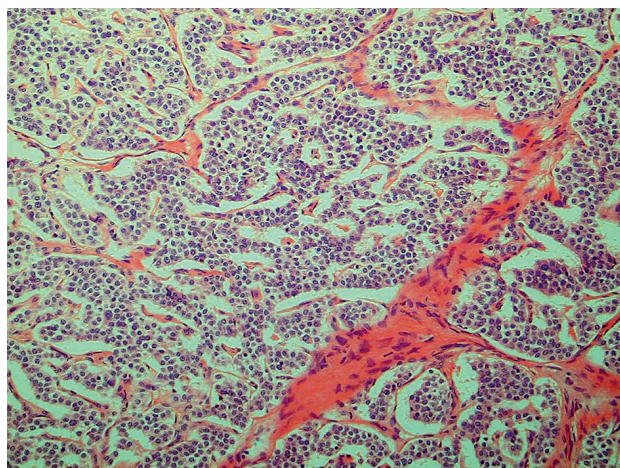
Rycina 2. Guzkowy rozrost komórek neuroendokrynych, tumorlet. Barwienie HE



Rycina 3. Mały, guzkowy rozrost komórek neuroendokrynych (>0,5 cm) odpowiadający rakowiakowi typowemu. Barwienie HE



Rycina 4. DIPNECH. Linijny rozrost komórek neuroendokrynnych w nabłonku oskrzela oraz małe skupienia (*tumorlet*) w pobliżu ściany oskrzela. Barwienie HE



Rycina 5. Typowy rakowiak. Widoczne różnicowanie organoidne i sieć cienkościennych naczyń krwionośnych w podścielisku. Barwienie HE

Kryteria rozpoznania NNEP:

- tworzenie charakterystycznych struktur organoidnych przez komórki guza (rozetki, palisady, beleczyki, drobne cewki, małe gniazda),
- ekspresja markerów neuroendokrynnych (chromogranina A i synaptofizyna, NCAM/CD56) potwierdzona reakcjami IHC.

Uwaga! Dodatnia, wyraźna reakcja przynajmniej z jednym z przeciwciał jest wystarczająca dla potwierdzenia neuroendokrynnego różnicowania nowotworu.

Nowotwory NE stanowią ok. 20% pierwotnych nowotworów złośliwych płuca. W zależności od stopnia dojrzałości wykazują różną zdolność do tworzenia mikroskopowych cech różnicowania NE określanych jako tzw. struktury organoidne, które charakteryzują się występowaniem rozetek, palisad, beleczy, drobnych cewek i małych gniazd komórkowych. W postaciach gorzej zróżnicowanych, poza utratą zdolności formowania struktur organoidnych, stwierdza się zwiększony polimorfizm jądrowy, atypię komórkową, figury podziału i różnie rozległe pola martwicy.

Nowotwory neuroendokrynnne płuc wykazują ekspresję markerów neuroendokrynnych. Dodatnia reakcja przynajmniej z jednym (chromogranina, synaptofizyna, NCAM/CD56) jest wystarczająca do rozpoznania.

2.1. Rakowiaki typowe i atypowe płuca

Okolo 85% rakowiaków występuje w oskrzelach głównych lub płatowych, 15% obwodowo. Rakowiaki typowe zwykle rozwijają się centralnie, polipowato, rozrastając się do światła oskrzela, powodują jego zwężenie i objawy niedodmy drenowanego obszaru płuca. Widoczne są jako czerwonobrazowe guzy o gładkiej, lśniącej powierzchni, dobrze unaczynione, łatwo krwa-

wiące w trakcie bronchofiberoskopii. Rakowiaki umiejscowione obwodowo rzadziej powodują objawy obturacji oskrzela. Lokalizują się pod opłucną, mają postać bladobeżowych, szarokremowych lub wiśniowych, dość dobrze ograniczonych guzków. Częściej należą do AR.

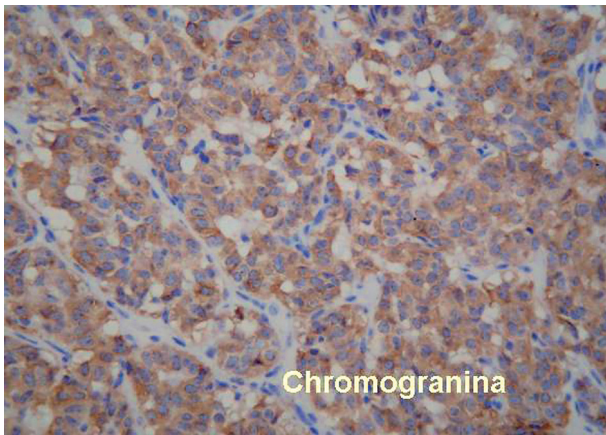
Typowe rakowiaki na ogół mają 2–4 cm średnicy. Mikroskopowo charakteryzują się tzw. organoidnym utkaniem zawierającym struktury drobnocewkowe, rozetki, palisady, poprzedzielane delikatnym włóknistym podścieliskiem, z bogatym unaczynieniem złożonym z cienkościennych naczyń krwionośnych (ryc. 5.). Czasami pojawiają się zwapnienia, metaplasja kostna i chrzęstna oraz złogi amyloidu. Wykazują bardzo wyraźną czynność NE, przede wszystkim z synaptofizyną, chromograniną A, nieco słabszą z NCAM/CD56 (ryc. 6.). Komórki rakowiaka mogą być różnej wielkości, okrągłe lub owalne, niekiedy zawierają obfitą kwasochłonną cytoplazmę, czasami wykazują zwyrodnienie jasnokomórkowe, mogą zawierać niewielką ilość śluzu. Obwodowe rakowiaki częściej są wrzecionowatomórkowe. Pleomorfizm jądrowy może pojawiać się ogniskowo i zwykle nie jest bardzo nasilony. Liczba figur podziału nie przekracza 1 na 2 mm², nie występuje martwica.

Ostatnie dwie cechy są podstawą morfologicznego różnicowania TR od AR.

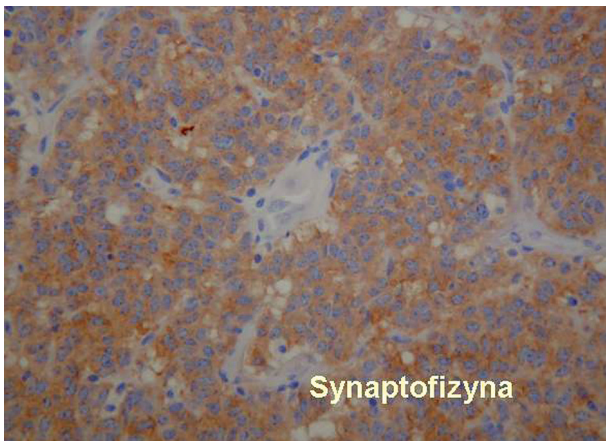
Atypowe rakowiaki zwykle mają wielkość >3 cm, 60% z nich lokalizuje się obwodowo. W badaniu mikroskopowym częściej można stwierdzić atypię komórkową, polimorfizm jądrowy i pola litokomórkowe. Liczba figur podziału wynosi 2–10 na 2 mm² (ryc. 7.), mogą pojawić się małe ogniska martwicy (ryc. 8.).

2.2. Rak wielkokomórkowy neuroendokrynnny płuca

W klasyfikacji guzów płuca i opłucnej RWNEP został umieszczony jako podtyp raka wielkokomórkowego. Charakteryzuje się występowaniem różnej wielkości obszarów złożonych ze struktur organoidnych, licznymi figurami podziału, powyżej 10 na 2 mm², często 50–100 (średnio ok. 75) oraz rozległymi polami martwicy, zasa-

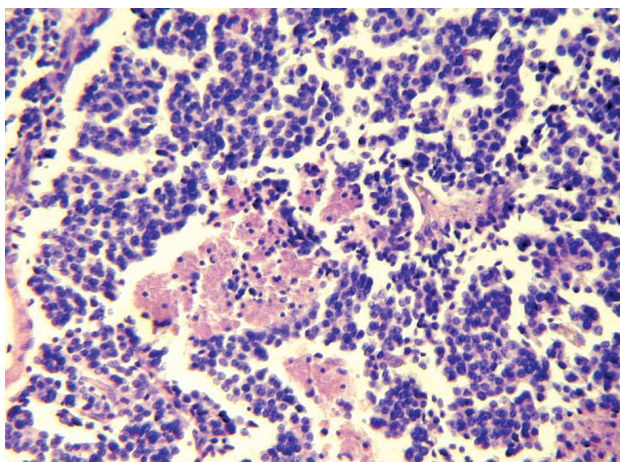


Chromogranina



Synaptofizyna

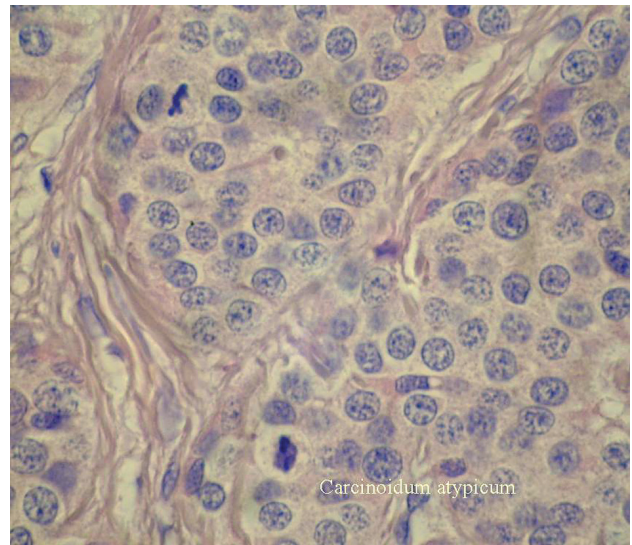
Rycina 6. Rakowiak typowy. Reakcje immunohistochemiczne z synaptofizyną i chromograniną A



Rycina 8. Rakowiak atypowy. Widoczne są małe ogniska martwicy. Barwienie HE

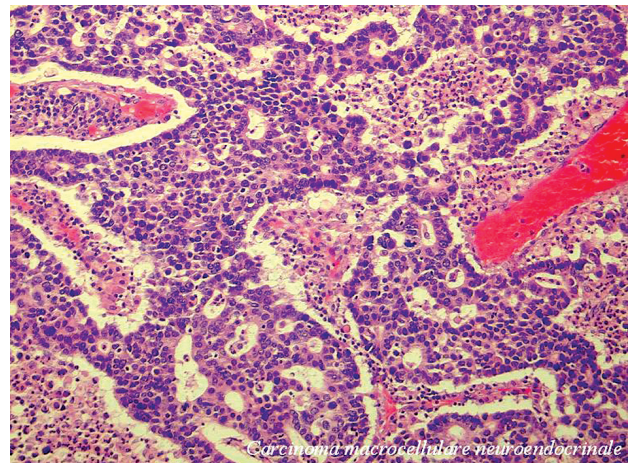
mi z ogniskami wapnienia. Martwica może zajmować znaczną część powierzchni guza. Komórki raka są duże, poligonalne, mają obfitą, kwasochłonną cytoplazmę, duże jądra komórkowe, z gruboziarnistą chromatyną i wyraźnymi jąderkami (ryc. 9.).

Raki wielkomórkowe neuroendokrynne płuca są na ogół guzami obwodowymi, o przeciętnej średnicy ok. 3 cm, chociaż ich wielkość może wahać się od 1,3 cm do 10 cm i powyżej, są dość dobrze ograniczone, na przekroju sza-



Carcinoidum atypicum

Rycina 7. Rakowiak atypowy. Widoczne są dwie figury podziału. Barwienie HE



Carcinoma multivesiculare neuroendocrinale

Rycina 9. Rak wielkomórkowy neuroendokrynny płuca. Widoczne jest organoidne utkanie guza z tworzeniem rozetek. Barwienie HE

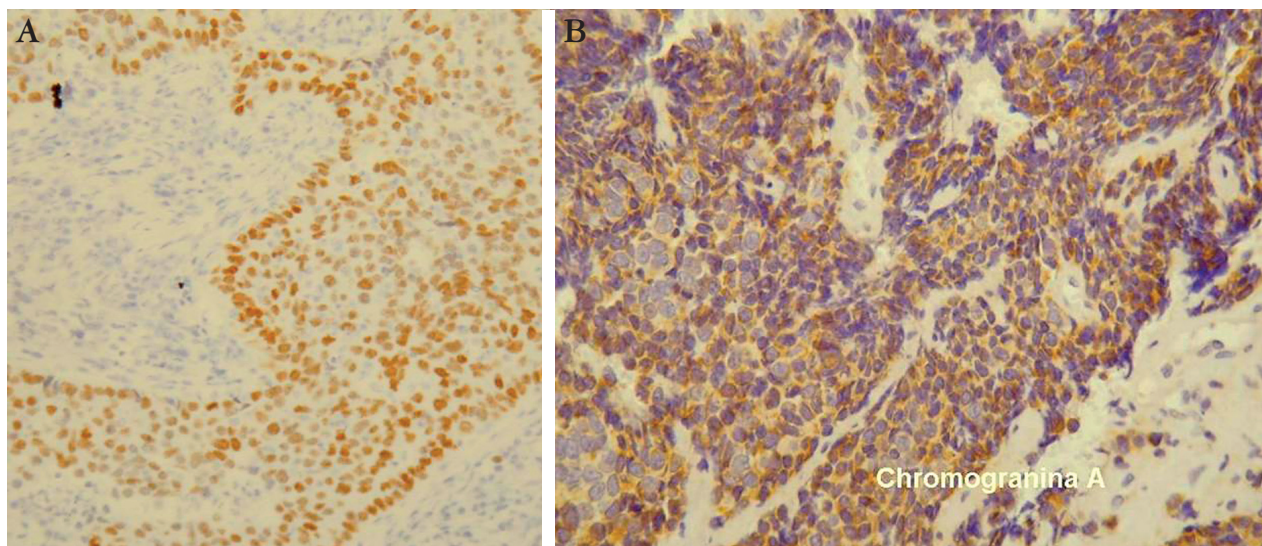
rawobieżowe, z wyraźnymi kremowymi ogniskami martwicy i rozpadem. Rozpoznanie mikroskopowe RWNEP ustala się zarówno na podstawie morfologii, jak i stwierdzenia czynności neuroendokrynnej nowotworu, potwierdzonej reakcjami IHC (ryc. 10.).

2.2.1. Rak wielkomórkowy neuroendokrynny płuca – postać złożona

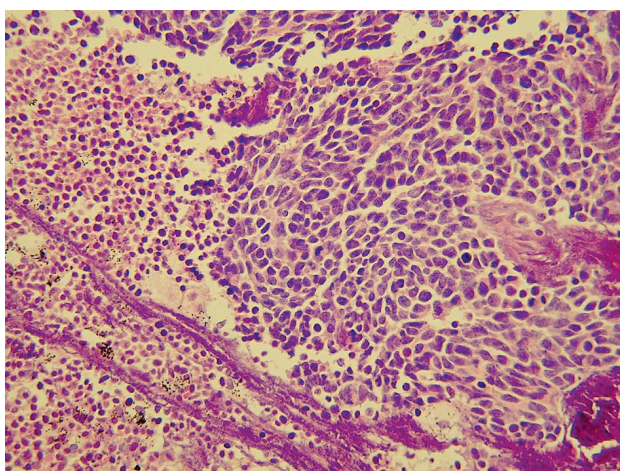
W ok. 20% RWNEP występuje domieszka innego typu NDRP (płaskonabłonkowego, gruczolowego, pleomorficznego, olbrzymiomórkowego). Postać ta odpowiada podtypowi złożonemu RWNEP. Warunkiem rozpoznania postaci złożonej jest arbitralnie przyjęte co najmniej 10% utkania NDRP w badanym guzie, natomiast RWNEP z dodatkiem DRP należy do podtypu złożonego DRP.

2.3. Rak drobnkomórkowy płuca

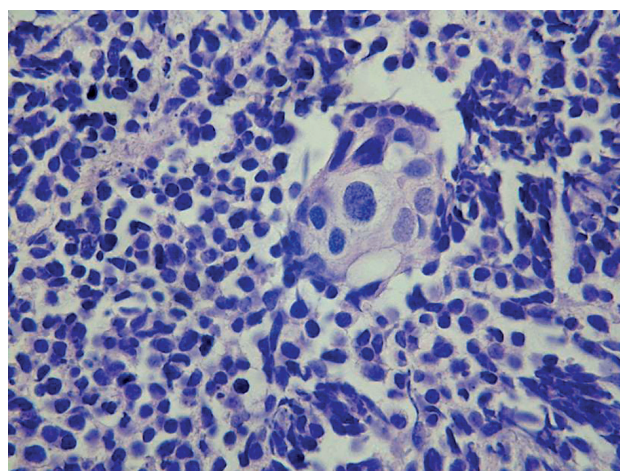
Raki drobnkomórkowe należą do najbardziej agresywnych postaci NNEP. W momencie rozpoznania



Rycina 10. Rak wielkokomórkowy neuroendokryny płuca. Reakcje immunohistochemiczne z TTF1 (jądrowa) (A) i z chromograniną A (cytoplazmatyczna) (B)



Rycina 11. Rak drobnokomórkowy płuca. Widoczne jest modelowanie jąder komórkowych nowotworu, pola rozległej martwicy i tzw. efekt Azzopardiego. Barwienie HE



Rycina 12. Rak drobnokomórkowy płuca, postać złożona. W części centralnej widoczne jest utkanie raka niedrobnokomórkowego. Barwienie HE

60–70% wykazuje znaczne zaawansowanie choroby i obecność przerzutów. Najczęściej lokalizują się przywnękowo, zajmują główne oskrzela. Około 5% występuje jako zmiana obwodowa. Mogą rozrastać się wewnątrzoskrzelowo, w postaci szarobiaławego, często polyskliwego, miękkiego guza lub szerzą się śródściennie, w obrębie błony podśluzowej, wzdłuż ściany oskrzela, powodując jej pogrubienie.

Utkanie organoidalne występuje ogniskowo lub wcale, natomiast częściej stwierdza się lite, bogatokomórkowe pola, z pojedynczymi rozetkami, liczne figury podziału, od kilkunastu do ponad 100 na 2 mm² (średnio ok. 60–80), rozsiane komórki apoptotyczne oraz duże obszary martwicy, w której widoczny jest tzw. efekt Azzopardiego, polegający na inkrustacji ściany naczyń krwionośnych chromatyną z rozpadłych jąder komórkowych (ryc. 11.).

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 otoczone są delikatną, cienką błoną jądrową, zawierają drobnoziarnistą, rozproszoną chromatynę o typie „sól i pieprz”

(„*salt and pepper*”), słabo widoczne drobne 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.

2.3.1. Drobnokomórkowy rak płuca – postać złożona

Drobnokomórkowe raki płuca mogą zawierać dodatki innego typu raka, niedrobnokomórkowego, płaskonabłonkowego, gruczolowego, wielkokomórkowego, rzadziej pleomorficznego lub olbrzymiokomórkowego (ryc. 12.). Grupa ta klasyfikowana jest jako podtyp złożony DRP i stanowi ok. 28% przypadków.

2.4. Raki niedrobnokomórkowe z czynnością neuroendokryną

Grupa ta obejmuje NDRP, w których reakcjami IHC

Tabela IV. Kryteria histologiczne różnicowania nowotworów neuroendokrynych płuc

Rakowiak
Typowy
<ul style="list-style-type: none"> • <2 figur podziału na 2 mm² (10 dpw) • wielkość ≥ 0,5 cm • brak martwicy • IHC: markery NE(+), TTF1(-)
Atypowy
<ul style="list-style-type: none"> • 2–10 figur podziału na 2 mm² (10 dpw) • ogniska martwicy punktowej • IHC: markery NE(+), TTF1(-) lub (+/-)
Rak wielkokomórkowy neuroendokryny
<ul style="list-style-type: none"> • morfologia neuroendokryny • wysoka aktywność mitotyczna (> 10 figur podziału na 2 mm²) • rozległa martwica • IHC: markery NE(+), TTF1(+) 50%
Rak drobnokomórkowy
<ul style="list-style-type: none"> • małe komórki (mniejsze niż 3-krotna wielkość spoczynkowego limfocytu) • wysoki współczynnik jądro-cytoplazmatyczny • drobnoziarnista, delikatna chromatyna i cienka błona jądrowa • brak jąder lub słabo widoczne jąderka • wysoki współczynnik mitotyczny (> 11 figur do > 100 na 2 mm², średnio 60–80) • rozległa martwica • IHC: markery NE(+), TTF1(+) 80–95%
Raki niedrobnokomórkowe z czynnością NE
<ul style="list-style-type: none"> • płaskonabłonkowy • gruczolowy – najczęściej • IHC: markery NE(+)

lub badaniami ultrastrukturalnymi można stwierdzić czynność NE. Około 10–20% raków płaskonabłonkowych, gruczolowych i wielkokomórkowych wykazuje istnienie ziarnistości neuroendokrynych. Najczęściej są to raki gruczolowe, rzadziej płaskonabłonkowe. Dotychczas nie ma jednolitego zdania na temat znaczenia czynności NE dla przebiegu tych nowotworów, ich chemiowrażliwości. Spostrzeżenia są zróżnicowane. W związku z tym NDRP-NE są klasyfikowane zgodnie ze swoim podstawowym utkaniem, wg kryteriów zalecanych przez WHO, a reakcje IHC z użyciem markerów neuroendokrynych nie są konieczne.

Różnicowanie pomiędzy poszczególnymi typami NNEP przedstawiono w tabeli IV.

3. Różnicowanie nowotworów neuroendokrynych płuc

Mimo określonych ścisłych kryteriów mikroskopowych, potwierdzonych reakcjami IHC, NNEP mogą sprawiać trudności diagnostyczne, zwłaszcza gdy oceniany jest materiał cytologiczny lub drobne wycinki pochodzące z bronchofiberoskopii. Pojawiają się trudności w różnicowaniu mikroskopowym poszczególnych podtypów nowotworów NE płuca między sobą, jak również między nowotworami NE a źle zróżnicowanymi NDRP,

które mogą wykazywać czynność neuroendokryną oraz przerzutami nowotworów neuroendokrynych z innych narządów, m.in. z rakiem rdzeniastym tarczycy, guzami neuroendokrynymi przewodu pokarmowego (także rakowiakami) oraz z *paraganglioma*. Rozrosty NE w innych narządach mogą być morfologicznie podobne do nowotworów NE płuca.

3.1. Diagnostyka immunohistochemiczna nowotworów neuroendokrynych

Rozpoznanie mikroskopowe NNEP ustala się na podstawie budowy morfologicznej oraz stwierdzenia czynności NE, potwierdzonej reakcjami IHC. Do najczęściej używanych markerów NE należą: chromogranina A, synaptofizyna i NCAM/CD56. Dodatnia reakcja przynajmniej z jednym z przeciwciał wystarcza do potwierdzenia NE rozrostu. Czasami stwierdza się również obecność innych substancji NE w komórkach nowotworu; m.in. kalcytoniny, bombezyny, ACTH, ADH, rzadziej serotoniny.

Intensywność reakcji IHC jest różna i zależy od zróżnicowania nowotworu. Guzy o wyższym stopniu dojrzałości, do których należą rakowiaki, zawierają więcej ziarnistości NE w cytoplazmie komórkowej i tym samym wykazują wybitniejszą reakcję IHC z markerami NE. W DRP często jest ona słabsza, a w ok. 10–20% przypadków nie udaje się jej wykryć. Podstawą rozpoznania DRP jest przede wszystkim obraz morfologiczny komórek oceniany w standardowym barwieniu HE. Reakcje IHC są pomocne, ale nie są niezbędne do ustalenia rozpoznania.

Rozpoznanie DRP może być bardzo trudne, przede wszystkim ze względu na zmiany związane z niewłaściwym utrwaleniem materiału lub mechanicznym uszkodzeniem komórek. Często materiał cytologiczny jest bardziej przydatny, zawiera bowiem mniej artefaktów, co umożliwi precyzyjniejszą ocenę jąder komórek nowotworowych.

Różnice w różnicowaniu DRP z innymi nowotworami NE i nisko zróżnicowanymi NDRP sięgają nawet 5–7% przypadków.

Większość NNEP reaguje z cytokeratynami (CK) o szerokim spektrum, natomiast nie wykazuje reakcji z CK ciężkimi (34βE12). W DRP ekspresja CK często pojawia się w postaci drobnego, punktowego zabarwienia, zlokalizowanego w pobliżu jądra komórkowego, tzw. *dot-like*. Około 20% DRP i rakowiaków nie reaguje z CK. Raki wielkokomórkowe neuroendokryne płuca i DRP oraz ok. 50% RT i RA wykazują ekspresję CEA i EMA. W DRP czasami udaje się wykryć dodatnią reakcję z c-kit (CD117) i z CK7.

Markerem, który znalazł duże zastosowanie w diagnostyce NNEP, 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. W ponad 95% RT, głównie położonych centralnie, nie stwierdza się ekspresji TTF1. Dodatnia reakcja częściej występuje w RA, wrzecionowatokomórkowych, jednak na ogół nie jest tak silna jak w DRP.

W małych wycinkach biopsyjnych, w których nacieki nowotworowy może ulegać zgnieceniu, utrudniając ustalenie

Tabela V. Różnicowanie IHC nowotworów neuroendokrynnych płuca

Typowy rakowiak	<ul style="list-style-type: none"> • CKAE1/AE3, MNF 116(+) • TTF1(-) • silnie dodatnia reakcja na markery neuroendokrynne (+++) • indeks MiB1 < 5%
Atypowy rakowiak	<ul style="list-style-type: none"> • CKAE1/AE3, MNF 116(+) • TTF1(-/+), czasami (+), reakcja słaba • silnie dodatnia reakcja na markery neuroendokrynne • indeks MiB1 < 5%
Rak wielkokomórkowy neuroendokryny	<ul style="list-style-type: none"> • CKAE1/AE3, MNF 116(+) • TTF1(+), w ok. 50% przypadków • dodatnia reakcja na markery neuroendokrynne • indeks MiB1 – 75–100%
Rak drobno-komórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • CKAE1/AE3, MNF 116(+); reakcja typu <i>dot-like</i> • TTF1(+) w 85–90% przypadków • dodatnia reakcja na markery neuroendokrynne • indeks MiB1 – 75–100%

Tabela VI. Proponowana klasyfikacja nowotworów neuroendokrynnych płuc

Rakowiak typowy	→ <i>low-grade</i> NT (G1)
Rakowiak atypowy	→ <i>intermediate-grade</i> NT (G2)
RWNPEP	→ <i>high-grade</i> NT (G3)
DRP	→ <i>high-grade</i> NT (G3)

nie typu rozrostu, pomocna jest ocena indeksu MiB1, określającego współczynnik proliferacji komórek. W większości RT współczynnik ten jest niski i wynosi poniżej 5%, w RA jest nieco wyższy – od 10% nawet do 30%, ale zwykle nie przekracza 10%, natomiast w DRP i RWNPEP – 80–100%. Rozpoznanie DRP powinno budzić wątpliwości, jeśli mniej niż 20–25% komórek wykazuje dodatnią reakcję z przeciwciałem MiB1 (tab. V).

4. Proponowane zmiany klasyfikacji nowotworów neuroendokrynnych płuc

W ostatnim czasie pojawiają się propozycje podziału NNEP na dobrze zróżnicowane guzy/raki neuroendokrynne (*low-grade neuroendocrine tumor*), w których znalazłyby się rakowiaki typowe, guzy neuroendokrynne o pośrednim stopniu złośliwości (*intermediate-grade*), w tym rakowiaki atypowe, wreszcie guzy neuroendokrynne o niskim stopniu dojrzałości (*high-grade*) obejmujące raki wielkokomórkowe neuroendokrynne i DRP (tab. VI).

Piśmiennictwo

- Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Nowotwory neuroendokrynne płuc: spektrum rokownicze. *J Clin Oncol* 2006; 24: 70-76.
- Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, Manivel JC, Jessurun 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.
- Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E i wsp. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000; 31: 1255-1265.
- Brambilla E, Lantuejoul S. Neuroendocrine neoplasms. W: Zander DS, Farver CF (ed.). *Pulmonary Pathology. A volume in the series foundations in diagnostic pathology*. Churchill Livingstone 2008; 563-577.
- Corrin B, Nicholson AG. *Pathology of the lungs*. Churchill Livingstone 2006; 1-35, 527-608.
- Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, et al. TTF1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Hum Pathol* 2004; 35: 825-831.
- Franks TJ, Galvin JR. Lung tumors with neuroendocrine morphology. Essential radiologic and pathologic features. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1055-1061.
- Gosney JR. Neuroendocrine tumours of the lung. *Current Diag Pathol*, 2000; 64-70.
- Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 5-21.
- Hammar SP. Approach to the diagnosis of neuroendocrine lung neoplasms: variabilities and pitfalls. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 183-190.
- Hammar SP. Neuroendocrine tumors. In: Tomashefski JF Jr, Cagle PT, Erver CF, Fraire AE, eds.: *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Vol II. Neoplastic lung disease*. Springer Science+Business Media 2008; 308-374.
- Hiroshima K, Iyoda A, Shida T, et al. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis. *Mod Pathol* 2006; 19: 1358-1368.
- Ionescu DN, Treaba D, Gilks CB, et al. Nonsmall cell lung carcinoma with neuroendocrine differentiation – an entity of no clinical or prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 26-32.
- 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.
- Johney EC, Pfannschmidt J, Rieker RJ, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and a typical carcinoid tumor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1207-1208.
- Lyda MH, Weiss LM. Immunoreactivity for epithelial and neuroendocrine antibodies are useful in the differential diagnosis of lung carcinomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 980-987.
- Moran CA, Suster S, Coppola D, Wick MR. Neuroendocrine carcinomas of the lung. A critical analysis. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 206-221.
- Morandi U, Casali C, Rossi G. Bronchial typical carcinoid tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 18: 191-198.
- Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1184-1197.
- Onuki N, Wistuba II, Travis WD, et al. Genetic changes in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. *Cancer* 1999; 85: 600-607.
- Pelosi G, Masullo M, Leon ME 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.
- 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.

23. Peng W-X, Sano T, Oyama T, et al. 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.
24. Skov BG, Krasnik M, Lantuejoul S, et al. Reclassification of neuroendocrine tumors improves the separation of carcinoids and the prediction of survival. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1410-1415.
25. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, et al. 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.
26. 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.
27. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HG (eds). *Pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. IARC Press, Lyon 2004.
28. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. In collaboration with L.H. Sobin and pathologists from 14 countries. *WHO International Classification of Tumours*. 3rd ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1999.
29. Travis WD, Gal AA, Colby TV, et al. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol* 1998; 29: 272-279.
30. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. 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.
31. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934-944.
32. Warren WH, 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. Wick MR, Leslie KO, Ritter JH, Mills SE. Neuroendocrine neoplasms of the lung. In: Leslie KO, Wick MR (eds). *Practical Pulmonary Pathology. A diagnostic approach*. Churchill Livingstone, Philadelphia – Toronto 2005: 423-464.
34. Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol* 2003; 30: 3-8.