

Bronchogenní karcinom/PGS



Tento článek je určen pro postgraduální studium

Prosíme, neprovádějte věcné editace, nemáte-li potřebnou kvalifikaci.
Editujte s rozvahou. Věcné změny nejprve projednejte v diskusi.

Bronchogenní karcinom představuje jeden z nejčastějších typů nádorů. Vyskytuje se spíše ve vyšším věku, obvykle je asociován s expozicí rizikovým faktorům, zejména kouření. Vedle místních příznaků jsou poměrně časté i příznaky vzdálené, ať již způsobené metastatickým rozsevem nebo paraneoplastickými příznaky. Ve 2-5 % případů jsou nádory plic multicentrické, ať již synchronně nebo metatronně. Molekulární analýzou bylo potvrzeno, že zhruba polovina případů má prokazatelně různý klonální původ, tedy rozhodně nejde o časně ortotopické metastatické šíření, ale o skutečnou duplicitu. Bronchogenní karcinom se vyskytuje v několika histologických typech s odlišným biologickým chováním, zásadní je dělení na malobuněčné a nemalobuněčné karcinomy. Základní terapeutickou modalitou je chemoterapie, chirurgie má smysl jen u nižších klinických stádií.

Epidemiologie

Nádory plic jsou poměrně časté. V USA představuje bronchogenní karcinom 12,4 % všech nově diagnostikovaných nádorů a 17,6 % úmrtí v souvislosti s nádorem. Věkově standardizovaná roční incidence je 62 nemocných na 100.000, častěji onemocní muži. Celosvětově incidence spíše narůstá, na začátku 20. století se jednalo o málo obvyklé onemocnění. Pětileté přežití je 15,6 %.

Nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik bronchogenního karcinomu je *kouření cigaret*, které může zvýšit riziko vzniku nádoru podle intenzity kouření a hloubky vdechování až šedesátkrát. Kouření doutníků a dýmek je také spojeno s vyšším rizikem vzniku nádoru, předpokládá se ale, že je toto riziko ve srovnání s kouřením cigaret nižší. Asociace s kouřením marihuany je možná, ale k potvrzení tohoto předpokladu a především ke kvantifikaci rizika bylo provedeno jen málo studií. Podobně je rizikovým faktorem nejen aktivní kouření, ale i kouření pasivní.

Ke karcinomům plic existuje i geneticky podmíněný sklon. Vyšší riziko vzniku nádoru plic je pozitivní rodinná anamnéza s onemocněním před 60. rokem věku. Jako molekulární korelát této susceptibility je studována řada polymorfismů.

Pohlavní rozdíly v citlivosti jsou zastřeny rozdílným počtem kuřáků a kuřeček a rozdíly v intenzitě kouření u mužů a u žen. Zatímco v minulosti byly nádory plic výrazně převažující u mužů, dnes se rozdíly stírají. U nekuřáků bylo řadou studií potvrzeno, že věkově standardizovaná incidence je zřetelně vyšší u žen.

Na vzniku karcinomu plic se mohou podílet i nutritivní faktory, zejména nedostatek některých mikronutrientů. Poněkud neočekávaným zjištěním několika intervenčních studií bylo zjištění, že podávání větších dávek beta karotenu a vitamínu A je spíše rizikové i z hlediska rozvoje karcinomu plic. Je zajímavé, že protektivní faktor představuje i vyšší příjem ovoce a zeleniny, zejména brukvovitě. Naopak například červené maso nebo tuhy jsou pokládány za rizikový faktor i pro nádory plic. Vliv obezity není zcela jasný.

Existuje asociace mezi některými chorobami, zejména chronickou obstrukční plicní nemocí a intersticiální plicní fibrózou. V případě CHOPN sice nádory plic sdílejí stejné rizikové faktory, zejména kouření, ale přesto se při detailnější analýze ukazuje, že CHOPN představuje nezávislý rizikový faktor pro vznik nádoru. Možnost asociace plicních nádorů s infekcemi je stále diskutována, ale výsledky jsou rozporné a slabé. Tak se například zvažuje vztah s virem Ebsteina a Barrové, HPV, Ch. pneumoniae nebo třeba s tuberkulózou.

Mezi environmentální rizikové faktory patří znečištění vzduchu. Podobně je rizikovým faktorem i pravidelná expozice kouři ze dřeva resp. z biomasy nebo z uhlí spalovaného v domácnosti. Rizikem pro rozvoj nádoru plic jsou i některé profesionální expozice, například expozice azbestu, arzenu nebo beryliu.^{[1] [2]}

Klasifikace

Pojem bronchogenní karcinom zahrnuje několik různých typů nádorů, které mohou mít odlišné chování. Hrubě se bronchogenní karcinomy dělí do dvou skupin se zřetelně odlišným chováním: malobuněčné a nemalobuněčné nádory.^[3] Toto dělení je podmíněno i historickou zkušeností, že zatímco pacienti s malobuněčným karcinomem primárně profitují z chemoterapie, v případě časných stádií nemalobuněčných karcinomů pacienti profitují z chirurgického výkonu.

Podrobnější klasifikace **podle histologické struktury**, která byla použita i v klasifikaci dle WHO 2004, je následující:

1. **dlaždicobuněčný karcinom vč. některých typů karcinomu z jasných buněk,**
2. **malobuněčný karcinom,**
3. **adenokarcinom vč. bronchioloalveolárního karcinomu a několika typů karcinomu z jasných buněk,**
4. **velkobuněčný karcinom,**

5. adenoskvamózní karcinom,

6. sarkomatoidní karcinom/karcinosarkom vč. plicního blastomu a plicního endodermálního nádoru.

Ukázalo se, že užitím této klasifikace jsou relativně často diagnostikovány smíšené typy. Ve skupině adenokarcinomů se ukázalo, že existují podtypy s významně odlišnou prognózou. V roce 2011 byla publikována jako kolektivní dílo International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) a European Respiratory Society (ERS) klasifikace plicních adenokarcinomů, která zohlednila řadu dalších faktorů.^[4] Zejména zohlednění prognostických subtypů všech typů nádorů včetně odpovědi a citlivosti na biologickou terapii tumorů se promítlo i do WHO klasifikace plicních nádorů z roku 2015.^[5]

Dlaždicobuněčný karcinom

Dlaždicobuněčný karcinom (syn. skvamocelulární karcinom) se častěji objevuje u mužů, představuje 44 % plicních karcinomů u mužů a 25 % plicních karcinomů u žen. Obvykle vyrůstá centrálně, ale může se objevit periferně i subpleurálně. Zhruba u poloviny pacientů se objevují příznaky z bronchiální obstrukce (infekce, kašel, hemoptýza). V centru nádorového ložiska může docházet poměrně často k nekrotickému rozpadu za vzniku centrální kavity. Ve sliznici bronchů přiléhajících k tumoru je obvyklá skvamózní metaplasie včetně nálezu carcinoma in situ; tyto změny mohou zasahovat až několik centimetrů od tumoru. Předpokládá se, že právě tato dlaždicobuněčná metaplasie je výchozí lézí, která dala vzniknout až malignitě.

Klíčem k mikroskopické diagnostice v rutinním barvení je průkaz keratinizace a mezibuněčných můstků. Keratin může být pouze v jednotlivých buňkách, typickou formou jsou keratinové perly. Průkaz intracytoplazmatických kapek mucinu diagnózu dlaždicobuněčného karcinomu nevylučuje, ale je indikováno imunohistochemické vyšetření, protože do diferenciálně diagnostické rozvahy vstupují zejména solidní adenokarcinom a mukoepidermoidní karcinom. Imunohistochemické vyšetření by mělo být doplněno vždy, kdy je vzorek malý a nejsou v něm jednoznačně prokazatelné typické morfologické rysy dlaždicobuněčného karcinomu. Zásadní imunochemické markery dlaždicobuněčného karcinomu jsou CK5/6 (pozitivní), p63 (pozitivní), p40(deltaNp63) (pozitivní) a TTF-1 (negativní), tyto se doporučují v diferenciální diagnostice. Dlaždicobuněčný karcinom bývá reaktivní s nízkou i vysokomolekulárními keratiny a involukrinem. Může být zjištěna i imunoreaktivita s vimentinem, EMA, HMF6-2, S-100 proteinem, Leu-M1 a CEA, cytokeratin CK7 bývá naopak obvykle negativní. Zhruba u pětiny případů lze prokázat přítomnost HPV.

Grading dlaždicobuněčného karcinomu na dobře, středně a špatně diferencovaný se provádí na základě množství keratinu a intercelulárních můstčích v převažující komponentě nádoru:

- **Grade 1:** Výrazná keratinizace a jasné patrné mezibuněčné můstky.
- **Grade 2:** Keratinové perly ubývají, mezibuněčné můstky jsou hůře patrné. Naopak nekrózy bývají četnější.
- **Grade 3:** Značná ztráta diferenciace, prakticky úplné vymizení keratinových perel i mezibuněčných můstků.

WHO klasifikace rozlišuje čtyři histologické varianty:

1. **Malobuněčná varianta** má malé buňky, které keratinizují pouze fokálně. Obtížně se odlišuje od malobuněčného karcinomu. Jádra malobuněčné varianty jsou více vesikulární a mají lépe definovaná jádérka, hnízda nádorových buněk jsou ostřeji ohraničena, stroma nádoru je zralejší a v nádoru je méně nekroz.
2. **Světlobuněčná varianta** je obvykle podmíněna akumulací glykogenu, ale stále je patrná i keratinizace.
3. **Papilární varianta** je velmi dobře diferencovaná diskrétní intrabronchiální léze buď bez patrné stromální invaze, nebo s jen minimální invazí. Nekrózy se prakticky neobjevují.
4. **Bazaloidní varianta** představuje málo častý a velmi agresivní podtyp s morfologickými rysy bazocelulárního karcinomu.

V dlaždicobuněčném karcinomu se mohou příležitostně objevit i další morfologické rysy. Zvýšený počet mitochondrií může dát vzniknout až onkocytoidnímu vzhledu nádorových buněk. Na keratin může tělo reagovat jako na cizí těleso a v nádoru se mohou objevit obrovské buňky z cizích těles. Může se objevit i poměrně masivní infiltrace neutrofilů nebo jinými zánětlivými buňkami. Na periférii tumoru je možné pozorovat lepidické^[pozn. 1] šíření do dýchacích cest.

Adenokarcinom

Plicní adenokarcinomy se vyskytují relativně častěji u žen a u nekuřáků, protože jejich asociace s kouřením je méně těsná než u jiných typů plicních nádorů. Vznikají na podkladě atypické adenomatózní hyperplazie.

Adenokarcinomy bývají častěji lokalizovány na periférii plicí, takže mohou být poměrně dlouho asymptomatické a tak bývají diagnostikovány spíše v pokročilejším stádiu, možný je ale výskyt kdekoli v plicích. Není neobvyklý synchrotronní nebo metatronní výskyt několika ložisek. Makroskopicky se adenokarcinom obvykle prezentuje jako špatně ohraničené šedožluté ložisko. Při zvláště hojné produkci mucinu může mít nádor gelatinózní vzhled. Nekrotický rozpad rozsáhlejší oblasti, kavitace, se objevuje jen zcela výjimečně. Při periferní lokalizaci často dochází k retrakci pleury. Někdy se kolem tumoru objevuje výrazná fibroprodukce až jizvení. Příležitostně dochází ke konsolidaci plicí, která makroskopicky připomíná konsolidaci při pneumonii. Někdy může i poměrně malý tumor prorůstat pleurou a následně se masivně šířit v pleurální dutině.

Typickou mikroskopickou známkou adenokarcinomu je formování glandulárních struktur a produkce mucinu. Někdy není možné diagnostikovat jen na základě barvení v hematoxylinu-eosinu a je třeba ozřejmit produkci mucinu histochemickými technikami. Pro definitivní diagnózu je třeba provést imunohistochemické vyšetření. Plicní

adenokarcinomy exprimují cytokeratiny vč. CK7, často, ale rozhodně ne vždy, je prokazatelná jaderná pozitivita TTF-1. Pozitivní bývají napsin A a surfaktantový protein. Jen málo častá a obvykle jen slabá a fokální je pozitivita proteinu p63. Téměř třetina adenokarcinomů exprimuje synaptofyzin, chromogranin, NSE, CD56 či CD57. Imunohistochemie má své nezastupitelné místo při rozhodování, zda jde o primárně plicní tumor, nebo zda jde o metastázu adenokarcinomu z jiných lokalit.

Obvyklé schéma gradingu vychází ze stupně difenreciace adenokarcinomu:

- **Grade 1:** Dobře diferencované glandulární nebo acinární struktury představují více než 90 % plochy tumoru.
- **Grade 2:** Poměrně dobře diferencované glandulární nebo acinární struktury se špatně formovanými lumen představují alespoň 50 % plochy tumoru.
- **Grade 3:** Špatně diferencované struktury.

V literatuře jsou studovány i jiné přístupy ke gradingu, které vycházejí například z mitotické aktivity.

Klasifikace adenokarcinomů prodělala poměrně zásadní změny ve srovnání s WHO klasifikací z roku 2004. Původní klasifikace se totiž ukázala jako nevyhovující, více než 90 % všech případů bylo diagnostikováno jako smíšený typ. Z toho důvodu byla zavedena klasifikace plicních adenokarcinomů podle ASLC/ATS/ERS^[4], která byla v zásadě zohledněna i v nové klasifikaci WHO 2015^[5]:

- Preinvazivní léze
 - Atypická adenomatózní hyperplazie
 - Adenokarcinom in situ
 - nemucinózní
 - mucinózní
 - smíšený mucinózní a nemucinózní
- Minimálně invazivní adenokarcinom (méně než 3 cm, v případě predominantně lepidického způsobu růstu méně než 5 mm invaze)
 - nemucinózní
 - mucinózní
 - smíšený mucinózní a nemucinózní
- Invazivní adenokarcinom
 - predominantně lepidický
 - predominantně acinární
 - predominantně papilární
 - predominantně mikropapilární
 - predominantně solidní s produkcí mucinu
 - Varianty invazivního adenokarcinomu
 - invazivní mucinózní adenokarcinom
 - koloidní
 - fetální (low a high grade)
 - enterický

Klasifikace respektuje častý smíšený charakter invazivních adenokarcinomů, proto se nádor klasifikuje podle dominující složky, měla by být zmíněna i každá další složka, která představuje víc než 5 % tumoru. Informace o podtypu má i prognostický význam, například predominantně lepidická forma plicního adenokarcinomu má výbornou prognózu.

Růstové vzory invazivního adenokarcinomu jsou následující:

- **Lepidický vzor** je charakterizován tím, že nádorové buňky se šíří podél alveolárních sept bez prokazatelné stromální, vaskulární nebo pleurální invaze.
- **Acinární vzor** je tvořen aciny a tubuly z kubulárních až sloupcovitých buněk produkujících mucin.
- **Papilární vzor** je charakterizován papilárním růstem s výrazným fibrovaskulárním jádrem.
- **Mikropapilární vzor** je naopak charakterizován malými papilárními agregáty buněk s jen zcela nevýrazným fibrovaskulárním jádrem.

Neuroendokrinní tumory

Prekurzorovou lézí, ze které neuroendokrinní tumory vycházejí, je hyperplazie buněk neuroendokrinního systému, které je definováno především velikostí do 2 mm. Hyperplazie přechází růstem v tumorlet, který je definován velikostí do 5 mm. Nález hyperplazie neuroendokrinních buněk a tumorletů poměrně běžný u řady chronických plicních onemocnění. Postižení může být difúzní a proro je poměrně obvyklý vznik vícečetných karcinoidů.

Mezi neuroendokrinní tumory se počítají následující typy:

1. typický karcinoid,
2. atypický karcinoid,
3. malobuněčný karcinom,
4. velkobuněčný neuroendokrinní karcinom.

Obecně je diagnóza neuroendokrinního tumoru založena na nálezů typických neuroendokrinních znaků v barvení hematoxylin-eosin:

- tvorba rozet,
- tvorba trabekul,

- palisádování,
- krajkovité a organoidní uspořádání buněk,
- ve světelné mikroskopii má chromatin charakteristický vzhled "pepř a sůl".

S výjimkou velkobuněčného neuroendokrinního tumoru je obvykle již přehledné barvení dostačující pro stanovení diagnózy.

Typický karcinoid

Typický karcinoid je low-grade neuroendokrinní karcinom (NEC grade I), je definován jako dobře diferencovaná neuroendokrinní léze o průměru větším než 5 mm. Představuje asi 1-2 % plicních tumorů. Více než v jedné třetině případů se objevují i tumorlety, které nelze pokládat za metastázy.

Typický karcinoid se může vyskytovat centrálně i periferně, centrální výskyt je častější, představuje asi 70 % případů. Centrálně se vyskytující tumor se manifestuje jako endobronchiálně rostoucí hmota s příznaky obstrukce, periferně lokalizovaný tumor může být asymptomatický. Na řezu je typický karcinoid obvykle dobře ohraničené žluté až žlutohnědé nodulární ložisko.

Mikroskopicky je patrný neuroendokrinní růst s řadou typických vzorů: organoidní, trabekulární, rosetiformní, pseudoglandulární a mikroacinární. Mitózy nebývají častější než 2 na 10 HPF (2 mm²), při vyšetření proliferčního markeru Ki67 je mitotická aktivita nižší než 5 %. Nekrózy se v typickém karcinoidu neobjevují, naopak se může objevit jaderná polymorfie. Imunohistochemicky bývají pozitivní markery neuroendokrinní diferenciace (chromogranin, synaptofyzin a CD56). Cytokeratin může být negativní až u 20 % případů, proto je při negativitě vhodné vyšetřit i jiný epiteliální antigen, např. EMA.

Typický karcinoid má dobrou prognózu, pětileté přežití je zhruba 90 %.

Atypický karcinoid

Atypický karcinoid je neuroendokrinní karcinom středního stupně malignity (NEC grade II), je podobný typickému karcinoidu. Je podobný typickému karcinoidu, liší se především histologickým obrazem svědčícím pro vyšší neklid. Diagnózu atypický karcinoid lze vyslovit u jinak typického karcinoidu, kde je splněna alespoň jedna z následujících podmínek:

- Mitotická aktivita je vyšší, obvykle 2-10 mitóz na deset HPF (2 mm²). Proliferační marker Ki67 je pozitivní u 5 až 20 %.
- Jsou přítomny nekrózy v nádorech. Pro atypický karcinoid jsou charakteristické zejména nekrózy charakteru komedonových nekroz.

Prognóza atypického karcinoidu je ve srovnání s typickým karcinoidem horší.

Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom

Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom je neuroendokrinní tumor vysokého stupně malignity (NEC grade III). Je méně častý, představuje asi 9 % všech plicních karcinomů. Makroskopicky se obvykle jeví jako léze s nekrotizací, která infiltrativně vrůstá do přilehlých struktur. Lokalizován je obvykle periferně, ale možná je i centrální lokalizace.

Vlastní nádorové buňky jsou velké s hojnou eosinofilní cytoplazmou. Jaderný chromatin má typickou strukturu "pepř a soli", patrná jsou prominující jádérka. Mitotická aktivita buněk je vysoká, typicky desítky mitóz na 10 HPF (2 mm²). Histologický vzor je typicky organoidní. Nádorové buňky se difúzně barví cytokeratinem a spíše slabě i neuroendokrinními markery (synaptofyzin, chromogranin, CD56). Zhruba polovina případů se barví TTF1. Známky neuroendokrinní diferenciace lze prokázat i ultrastrukturně.

Malobuněčný karcinom

Malobuněčný (neuroendokrinní) karcinom je neuroendokrinní tumor vysokého stupně malignity (NEC grade III). Představuje zhruba 20 % všech plicních karcinomů. Epidemiologicky je patrná velmi silná asociace s kouřením, u nekuřáků se objevuje jen raritně. Malobuněčný karcinom se klinickým chováním vč. odezvy na terapii, průběhem i původem výrazně liší od ostatních plicních tumorů, proto je rozlišení přinejmenším malobuněčných a nemalobuněčných karcinomů mimořádně důležité.

Malobuněčný karcinom byl jednoznačně vymezen jako samostatná entita na konci 50. let 20. století. Mezi evropským a americkým patologickým školami došlo k terminologickému rozdělení, kdy evropští patologové používali starší pojem ovískový karcinom (navazující na starší pojem ovískový sarkom, protože původně se předpokládalo mezenchymální původ), zatímco američtí patologové preferovali spíše označení malobuněčný karcinom.^[6]

Tumor se makroskopicky prezentuje jako měkká, drobná hmota. Objevuje se obvykle centrálně kolem velkého bronchu, lokalizace na periférii je možná, ale málo obvyklá. Obliterace příslušného bronchu je v pozdějším stádiu onemocnění možná, ale primární endobronchiální růst je krajně neobvyklý.

Histologicky nemusí být buňky malobuněčného karcinomu doopravdy malé, mohou dosahovat až trojnásobku velikosti zralého lymfocyty. Klíčem k diagnóze jsou především cytologické charakteristiky nádorových buněk. Ve své neobvyklejší podobě jsou buňky skutečně menší, okrouhlé až oválné, takže mohou připomínat lymfocyty.

Někdy mohou buňky nabývat až vřetenitého tvaru. Nádorové buňky mají jen velmi málo cytoplazmy, v rutinním barvení nemusí být vůbec patrná. Jádro nádorových buněk je jemně granulární a výrazně hyperchromatické s nenápadnými jadérky. V nádoru jsou patrné hojné mitózy a výrazná nekrotická ložiska. Růstový vzor malobuněčného nádoru je obvykle solidní, ale mohou se objevit i pruhovité formace, stužky, rozety a pseudorozety, tubuly a duktuly.

Při zpracování zejména cytologických vzorků se objevuje poměrně často artefakt: Jaderný molging. Játra jsou protažená a deformovaná, shlukují se, chromatin difunduje. Pokud je zpracováván přímo resekát tumoru nebo metastaticky postižené uzliny, bývá cytoplazma hojnější než u cytologických vzorků a vzorků z malých biopsií; je tedy možné, že nezřetelná cytoplazma je do jisté míry artefakt. Zcela obecně platí, že zejména u bronchoskopických vzorků má poměrně vysoký počet arteficiálně rozdrčených buněk diagnostickou hodnotu, zvyšuje pravděpodobnost, že jde skutečně o malobuněčný karcinom.



Imunohistochemicky se malobuněčné karcinomy barví řadou cytokeratinů i neuroendokrinních markerů, obvyklá je pozitivita TTF-1.

Odkazy

Poznámky pod čarou

1. Přídavné jméno **lepidický** je odvozeno od řeckého slova >>lepis<< (kůra, kůže, blána). Termín zavedl John George Adami (1862-1926), profesor patologie na McGillově univerzitě, jako termín popisující tumor vycházející z povrchově ležících buněk. Někdy je pojmu mylně přisuzován etymologický původ vycházející ze srovnání s motýly, protože latinské pojmenování řádu motýlů je *Lepidoptera*; ve skutečnosti jde jen o stejný původ slov. Termín byl téměř po celé dvacáté století prakticky zapomenut, zmíněn je pouze v několika knihách. V současnosti se význam termínu posunul a je navázán výhradně na patologii plic. Lepidický rostoucí tumor je totiž **proliferace nádorových buněk podél povrchu intaktních alveolárních stěn bez patrné stromální nebo vaskulární invaze**. Zdroj: JONES, K.D.. Whence lepidic? The history of a Canadian neologism. *Arch Pathol Lab Med* [online]. 2013, vol. 137, no. 12, s. 1822-4, dostupné také z <<https://pinnacle-secure.allenpress.com/action/getSharedSiteSession?redirect=http%3A%2F%2Fwww.archivesofpathology.org%2Fdoi%2Fpdf%2F10.5858%2Farpa.2013-0144-HP&rc=0&code=coop-site>>. ISSN 1543-2165.

Virtuální preparáty

	
adenokarcinom, H&E	malobuněčný karcinom, H&E
zdroj: de.Pathowiki.org (http://de.pathowiki.org/)	zdroj: de.Pathowiki.org (http://de.pathowiki.org/)

Reference

1. DELA CRUZ, C.S., L.T. TANOUE a R.A. MATTHAY. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* [online]. 2011, vol. 32, no. 4, s. 605-644, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864624/>>. ISSN 1557-8216.
2. PEŠEK, M.. Současná situace a pokroky v diagnostice a léčbě bronchogenního karcinomu. *Interní Med* [online]. 2009, vol. 6, no. 11, s. 272-275, dostupné také z <<http://solen.cz/pdfs/int/2009/06/05.pdf>>. ISSN 1803-5256.
3. ZATLOUKAL, P.. Karcinom plic. *Med pro Praxi* [online]. 2008, vol. 1, no. 5, s. 23-27, dostupné také z <<http://solen.cz/pdfs/med/2008/01/06.pdf>>. ISSN 1803-5310.
4. TRAVIS, W.D., E. BRAMBILLA a M. NOGUCHI, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* [online]. 2011, vol. 6, no. 2, s. 244-85, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4513953/>>. ISSN 1556-1380.
5. PETERSEN, I. a A. WARTH. Karzinome der Lunge: Entwicklungen, Konzepte und Ausblick auf die neue WHO-Klassifikation. *Pathologe*. 2014, vol. 35, no. 6, s. 547-56, ISSN 1432-1963.
6. HADDADIN, S. a M.C. PERRY. History of small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2011, vol. 12, no. 2, s. 87-93, ISSN 1938-0690.

Související články

- Bronchogenní karcinom
- Nádory plic

Externí odkazy

- Dundr P., Hornychová H., Matěj R., Ryška A., Staněk L., Tichý T.: Doporučený postup pro histologické vyšetření karcinomu plic (http://patologie.info/soubor/standardy/21-NSCLC_guideline_web.pdf). Společnost českých patologů.

Literatura

- ROSAI, J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10. vydání. Elsevier, 2011. ISBN 9780323069694.
- RAO, N. a C.A. MORAN. *Pulmonary Pathology*. 1. vydání. DemosMedical, 2014. ISBN 9781936287345.
- POVÝŠIL, C., I. ŠTEINER a P. DUŠEK, et al. *Speciální patologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. 430 s. ISBN 978-807262-494-2.