

KLINIČKE, PATOHISTOLOŠKE I BIOLOŠKE KARAKTERISTIKE UDRUŽENE POJAVE KARCINOMA BRONHA I TUBERKULOZE PLUĆA

Prim dr sci med Tatjana
Radosavljević

ISTORIJAT

- Udružena pojava karcinoma bronha i tuberkuloze pluća privlači pažnju lekara poslednja dva i po veka.
- Prvi opis ovog fenomena: Bojl 1805 »**RAKOVA FTIZA**«
- **Teorija Rokitanskog** :karcinom bronha i tuberkuloza pluća isključuju jedno drugo(važila desetinama godina u devetnaestom veku)
- Saznanja bazirana na analizi **obdukcionog materijala**
- Početkom dvadesetog veka opisano dosta slučajeva udružene pojave ove dve bolesti, ali i udruženosti tuberkuloze sa malignomima u drugim organima
- Prvi opis udružene pojave karcinoma bronha i tuberkuloze pluća u našoj zemlji 1932, Vasić i sar.

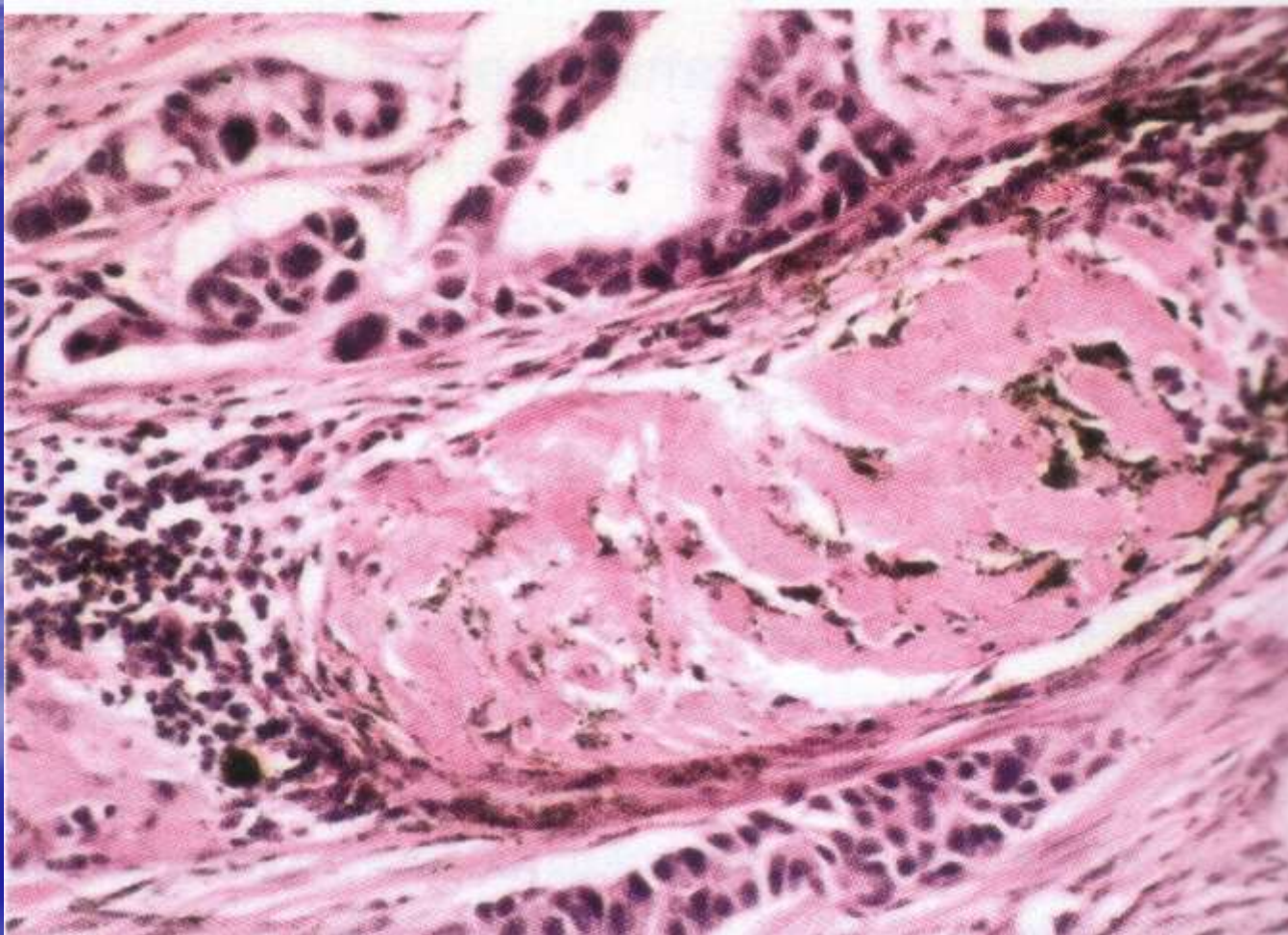
EPIDEMIOLOGIJA

- Incidenca udružene pojave karcinoma bronha i tuberkuloze pluća kreće se od **0, 23% do 13%**, incidenca pojave karcinoma na ožiljku je od **7-15%**.
- Aktivna tuberkuloza pluća i karcinom bronha udruženi se nalaze kod **0, 16 %** lečenih i kod **2, 6%** umrlih osoba.
- Na obdukcionom materijalu udružena pojava karcinoma bronha i plućne tuberkuloze nalazi se kod **13%** obolelih od tuberkuloze pluća i kod **15, 6%** obolelih od karcinoma pluća. Učestalost obe bolesti u obdukcionim serijama kreće se od **1% do 12, 5%**

PATOGENEZA

- Smanjivanje smrtnosti od tuberkuloze i produženje života uz prisustvo faktora rizika za karcinom bronha jedan je od razloga za udruženu pojavu ove bolesti.
- Loša ventilacija delova pluća na mestima tuberkuloznih sekvela može da dovede do dužeg zadržavanja karcinogena i razvoja karcinoma bronha sa iste strane.
- Karcinom bronha kao kasna posledica tuberkuloznog zapaljenja (tuberkulozni ožiljak, ožiljak od bronhoperforacije) povezuje se sa nastankom metaplazije epitela bronha u pločasto slojevit, sa keratinizacijom, atipijom ćelija i displazijom i razvojem Carcinoma in situ.
- **Opisani su slučajevi metastaziranja karcinoma u stara tuberkulozna ognjišta.**

PATOHISTOLOŠKI NALAZ ADENOKARCINOMA NA OŽILJKU

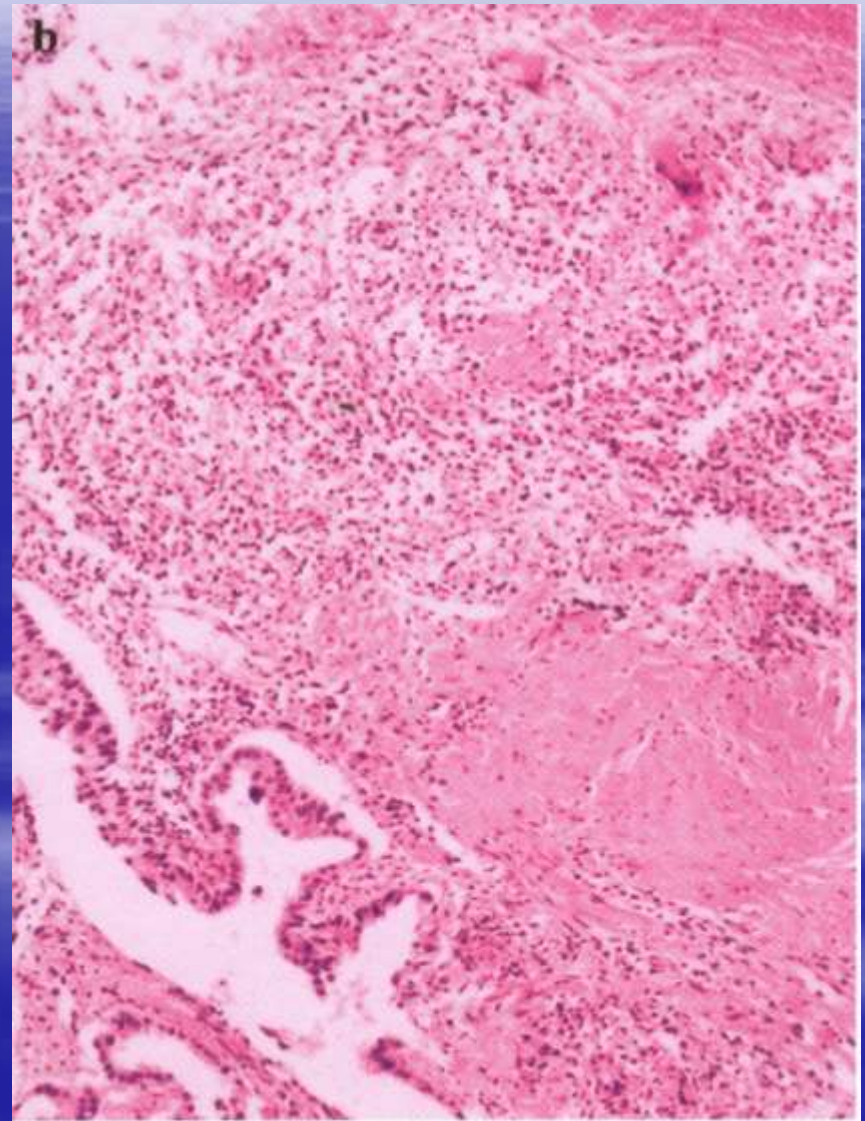


**UDRUŽENA POJAVA KARCINOMA BRONHA I
TUBERKULOZE PLUĆA U BLISKOM KONTAKTU-
MAKROSKOPSKI IZGLED RESEKATA**

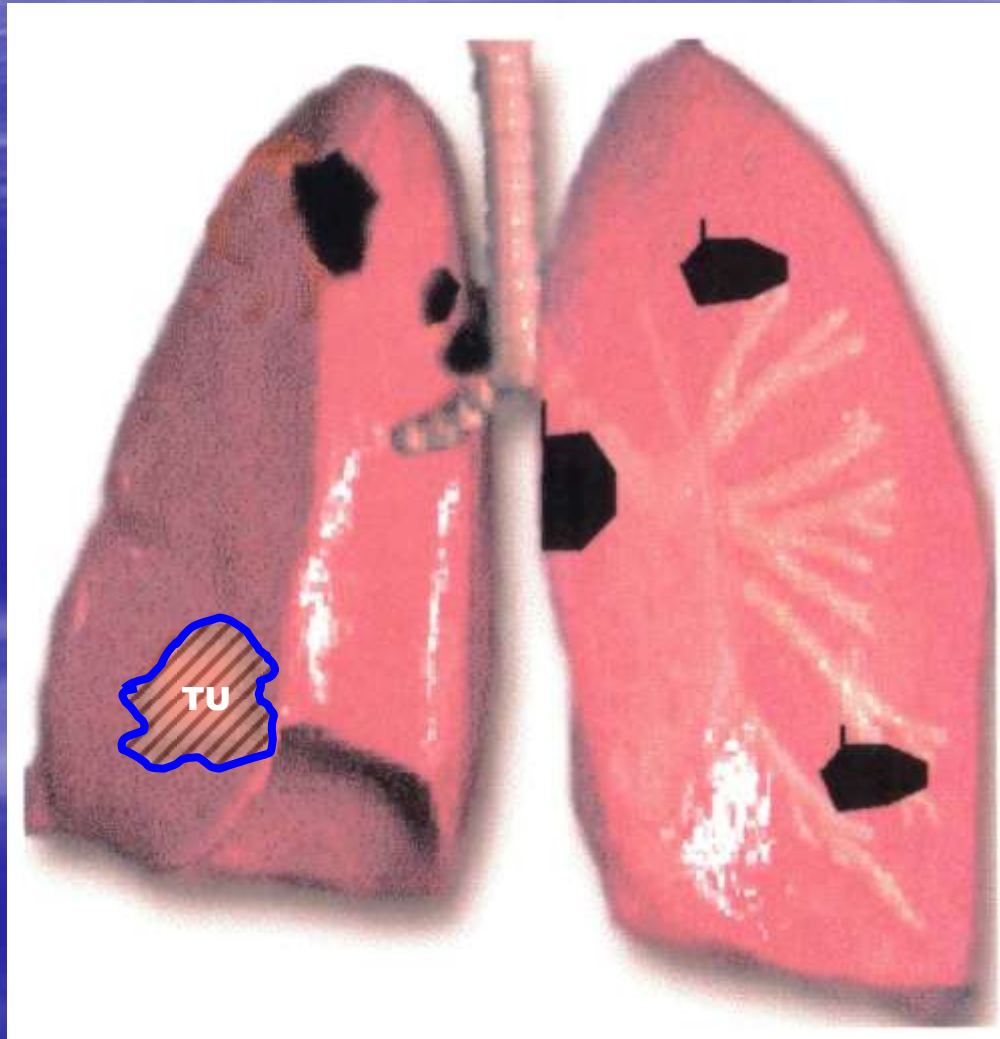


KLINIČKI OBLICI

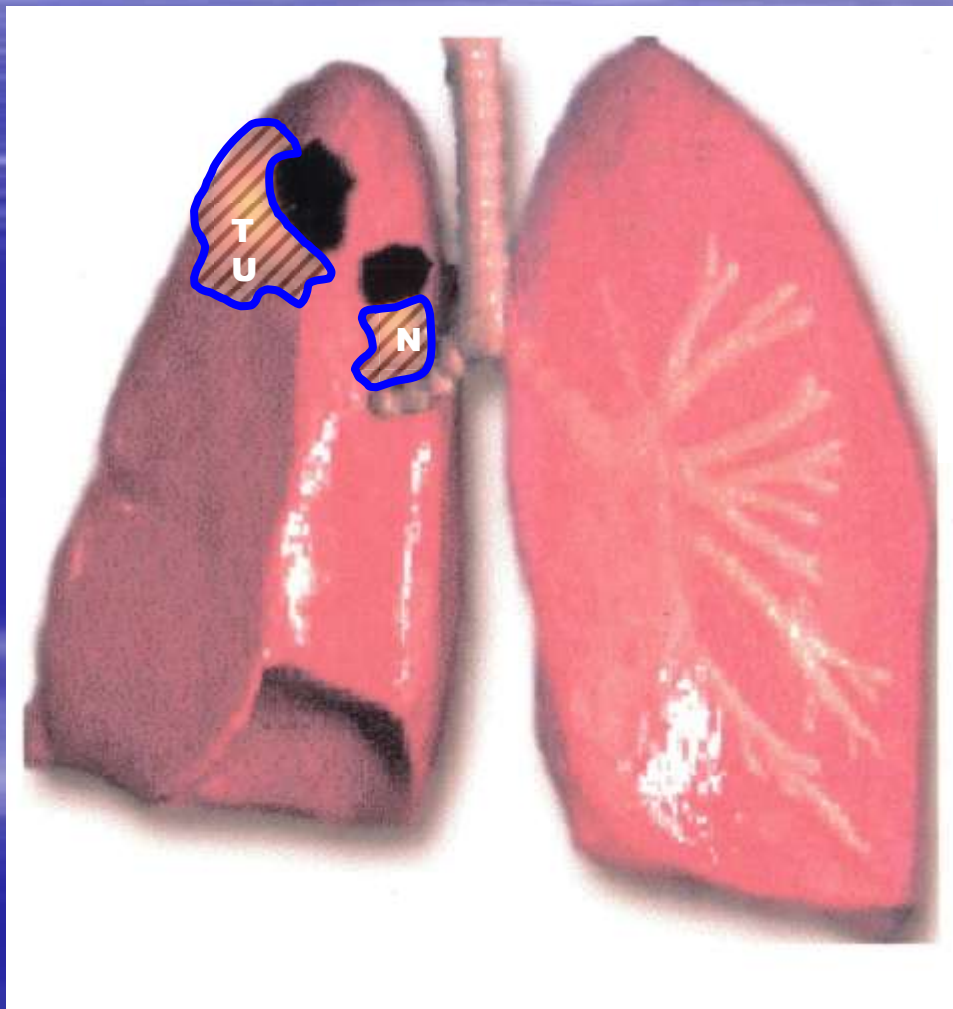
- Karcinom bronha i aktivna plućna tuberkuloza (5-10%)
- Karcinom bronha i sekvele plućne tuberkuloze (90-95%)



ŠEMATSKI PRIKAZ TUMORA PLUĆA I SEKVELA PLUĆNE TUBERKULOZE KOJI NISU U BLISKOM KONTAKTU



ŠEMATSKI PRIKAZ TUMORA PLUĆA I TUBERKULOZE PLUĆA U BLISKOM KONTAKTU-TEORIJA MEHANIČKE DESTRUKCIJE



PATOGENETSKI MEHANIZMI (aktivna plućna tuberkuloza i karcinom bronha)

- **TEORIJA MEHANIČKE DESTRUKCIJE**
- **TEORIJA IMUNOSUPRESIJE**

MODALITETI MEDJUSOBNOG UTICAJA KARCINOMA BRONHA I TUBERKULOZE PLUĆA

- Tuberkuloza kao etiološki faktor za tuberkulozu
- Karcinom kao aktivirajući faktor u razvoju tuberkuloze
- Karcinom bronha i tuberkuloza pluća kao koincidentni nalaz

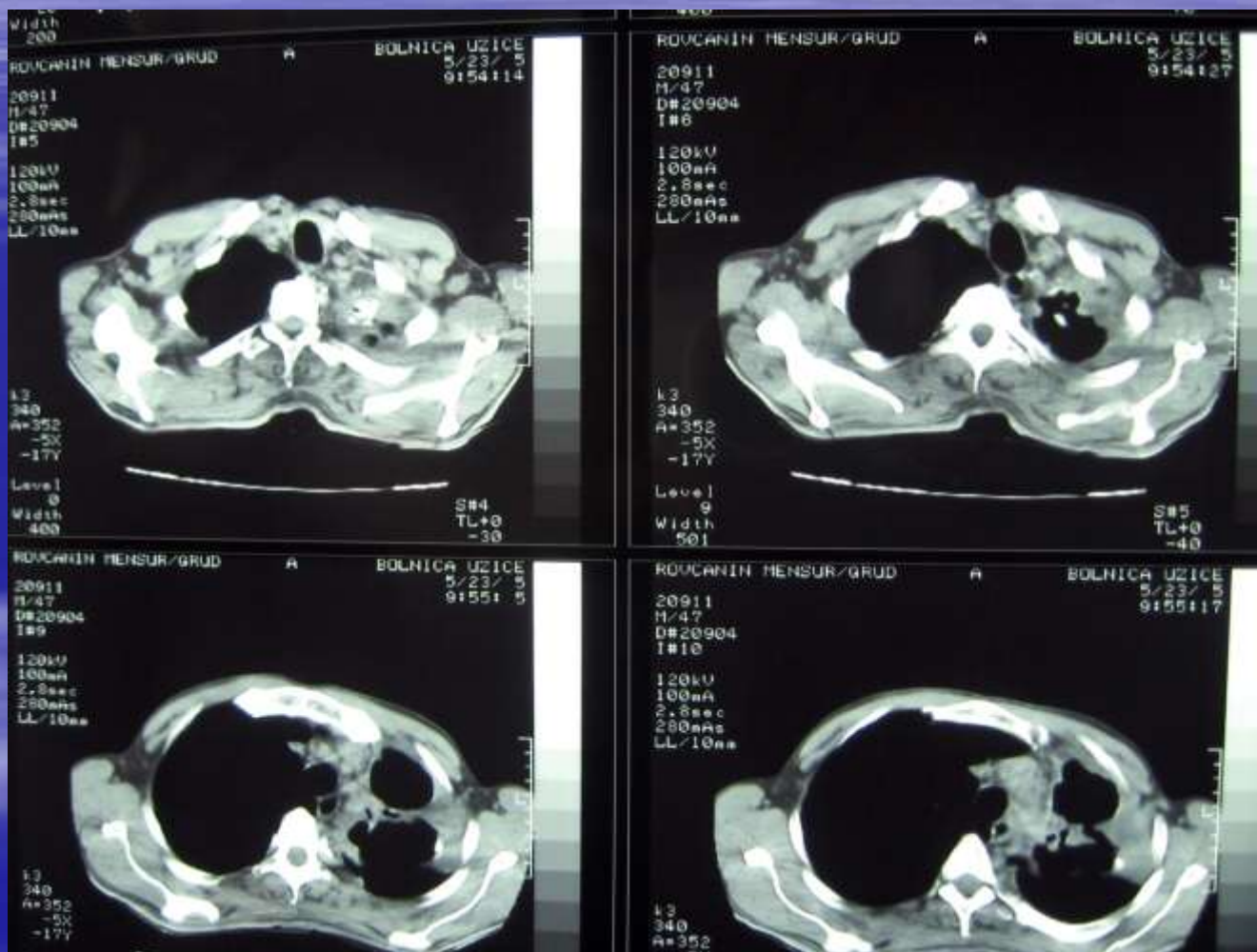
RADIOLOŠKI IZGLED UDRUŽENE POJAVE KARCINOMA U TUBERKULOZE- PA GRAFIJA PLUĆA



ENDOSKOPSKI IZGLED UDRUŽENE POJAVE KARCINOMA BRONHA I TUBERKULOZE PLUĆA U BLISKOM KONTAKTU



CT NALAZ UDRUŽENE POJAVE KARCINOMA I TUBERKULOZE



MOLEKULARNA ZBIVANJA U TOKU TUBERKULOZE

- **CITOKINI**
 - IL1
 - IL12
 - IL 2
 - IL6
 - IFN gama
- **TNF alfa** korespondira sa težinom tuberkuloze, proizvode ga alvelarni makrofagi, povišen u aktivnoj tuberkulozi. Dovodi do oštećenja endotelih ćelija, pireksije i gubitka težine, može da uzrokuje tkivna oštećenja, kazeoznu nekrozu, omekšanje i likvefakciju
- Smanjuje se koncentracija u hroničnoj fazi
- **TGF beta** (Džinovske ćelije Langhansovog tipa, manje epitelioidne ćelije), inhibiše TNF alfa, utiče na formiranje granuloma, dovodi do depresije ćelijskog kraka imunog odgovora)

MOLEKULARNA ZBIVANJA U TOKU TUBERKULOZE

- **ADHEZIONE MOLEKULE**

- Visok nivo IKAM 1 kod odmakle i milijarne tuberkuloze

- **APOPTOZA**

- Spontana, ili indukovana M. tbc
- Povišena kod pacijenata sa tuberkulozom
- Apoptoza reaktivnih ćelija koja vodi u T hiporeaktivnost

- **HROMOZOMALNE ABERACIJE**

- Prisutne, izazvane M. tbc ili terapijom

- **TKIVNA HIPOKSIJA**

PREKANCEROZE

- Hiperplazija (bazalne ćelije)
- Skvamozna ćelijska metaplazija sa gubitkom cilija
- Atipija sa metaplazijom
- Displazija i atrofija bronhijalnog epitela
- Adenomatoza i proliferacija sa atipijom
- Adenomatозна hiperplazija

PREKANCEROZE

- SKVAMOZNA METAPLAZIJA JE PREKURSOR SKVAMOCELULARNOG KARCINOMA
- ATIPIČNA ADENOMATOZNA HIPERPLAZIJA JE PREKURSOR ADENOKARCINOMA-prava prekanceroza

PREKANCEROZE

■ Tuberkulozna lezija

- Skvamozna metaplazija
- Displazija
- Atrofija bronhijalnog epitela
- Fibroza sa hiperplazijom bazalnih ćelija,
- ćelijska atipija
- Morfološka atipija sa ekspresijom p 53, c-myc, Ki 67
- Adenوماتozna proliferacija sa atipijom

■ Tuberkulozni ožiljak

- Bazalna hiperplazija
- Skvamozna metaplazija
- Adenوماتozna hiperplazija

CILJ RADA

- Da se ustanovi da li je udružena pojava karcinoma bronha i tuberkuloze pluća konicidencija, ili se radi o uzročno povezanim bolestima
- Da se otkriju neke kliničke i patohistološke karakteristike karcinoma bronha povezanog sa plućnom tuberkulozom
- Da se otkriju neki prognostički parametri značajni za biološko ponašanje karcinoma bronha udruženog sa plućnom tuberkulozom.

HIPOTEZA

- udružena pojava karcinoma bronha i tuberkuloze pluća nije koincidencija,
- ove dve bolesti su usko uzročno povezane,
- određeni patohistoloski tipovi karcinoma bronha su češće povezani sa tuberkulozom,
- karcinom bronha se otkriva u ovoj grupi u odmaklom stadijumu.
- postoji grupa parametara koji određuju biološko ponašanje karcinoma bronha povezanog sa plućnom tuberkulozom.

PATOHISTOLOŠKI KRITERIJUMI ZA POSTOJANJE PLUĆNE TUBERKULOZE

- **Za aktivnu plućnu tuberkulozu:**
 - prisustvo specifičnih tuberkuloznih granuloma
 - prisustvo kazeozne nekroze
 - nalaz bacila tuberkuloze u biopsiji (bojenje po Ziehl Nilsenu)
- **Najčešće patohistološke dijagnoze (aktivna plućna tuberkuloza)**
 - milijarni čvorić
 - tuberkulozni granulom sa ili bez kazeuma (nalaz Mycobacterium tuberculosis bojenjem po Ziehl Nilsenu: štapići prebojeni crveno)
 - pnemonia caseosa
 - bronchopneumonia caseosa
 - nodulus miliaris
 - tuberculoma
 - lymphadenitis chr granulomatosa sa ili bez kazeozne nekroze
 - pleuritis granulomatosa.
 - caverna

TUBERKULOZNE SEKVELE

- prisustvo fibroze
- prisustvo hijalinizacije
- prisustvo kalcifikacija
- prisustvo antrakoze
- prisustvo granuloma bez dokaza o prisustvu bacila
- prisustvo ožiljaka

PATOHISTOLOŠKI KRITERIJUMI ZA OŽILJAK

- prisustvo solidnih zona hijalinizovanog veziva
- obilni depoziti antrakotičnog pigmenta
- igličaste pukotine od ispranih kristala holesterola

UZORCI

- U periodu od 1992. do 1998. ukupno je od karcinoma bronha operisano **2502**, od kojih je **168** imalo patohistološki nalaz plućne tuberkuloze uz karcinom bronha(**6, 7%**).
- **ispitivana grupa: 125** bolesnika, kod kojih se karcinom bronha nalazi u **bliskom kontaktu** sa bilo kojim oblikom tuberkuloze u plućnom parenhimu, limfnim žlezdama ili pleuri
- **kontrolna grupa: 43** bolesnika kod kojih se karcinom bronha **ne** nalazi u **bliskom kontaktu** sa bilo kojim oblikom tuberkuloze.
- **Aktivna plućna tuberkuloza** postojala je kod **19 (12%)** bolesnika

VARIJABLE

- starost
- pol
- zanimanje
- simptomi
- postojanja traume grudnog koša u anamnezi
- pozitivna radna anamneza
- navika pušenja
- porodična anamneza u odnosu na malignu bolest bilo koje lokalizacije
- anamneza prethodno preležane tuberkuloze
- prisustvo kontakta sa tuberkulozom
- način dijagnoze tumora
- način dijagnoze tuberkuloze
- dijagnoza tuberkuloze poznata preoperativno
- endoskopski nalaz za tuberkulozu
- endoskopski nalaz za tumor
- endoksopksi nalaz udružene pojave tumora i tuberkuloze
- radiološka lokalizacija tumora

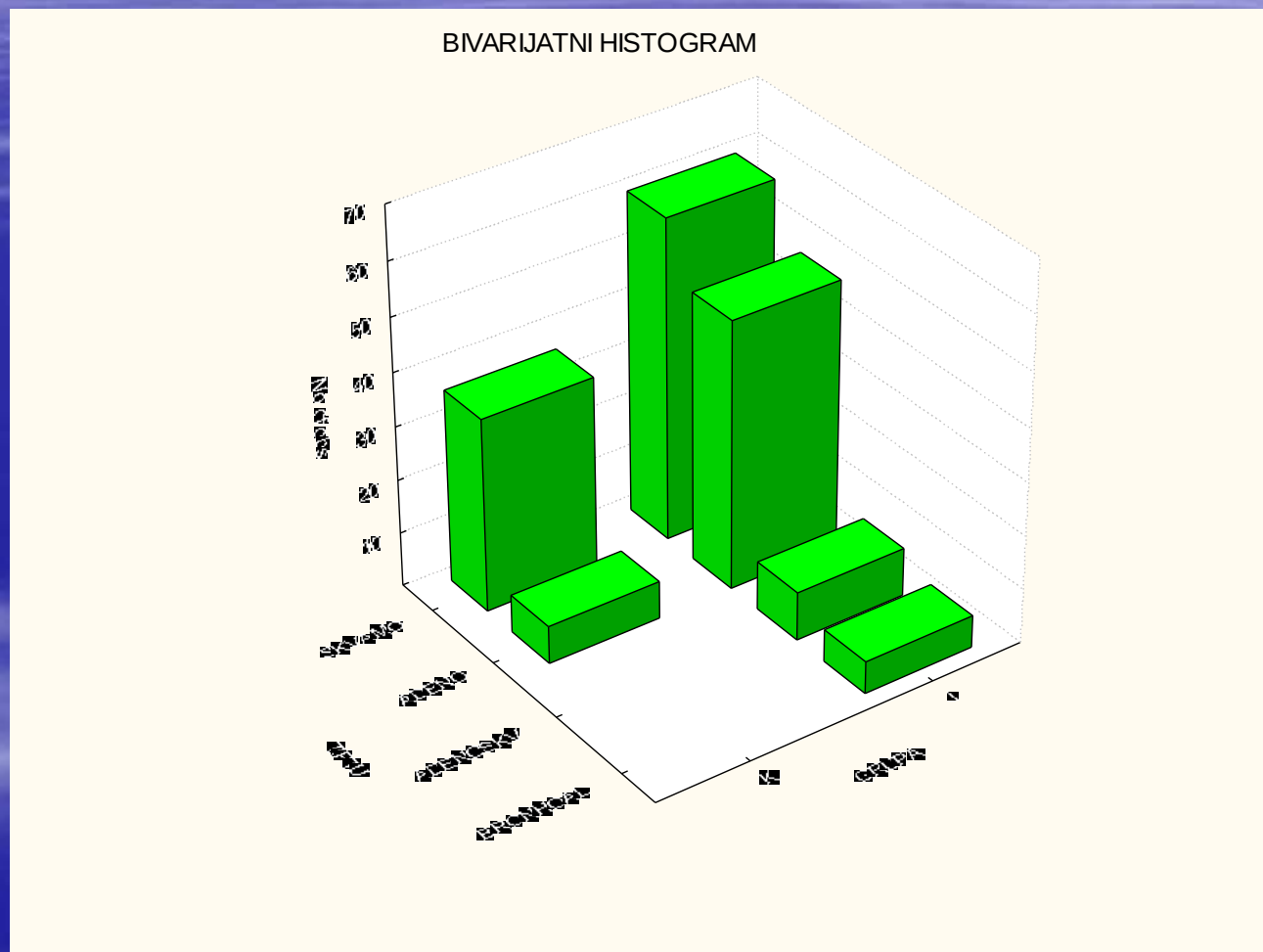
VARIJABLE

- radiološka nalaz tumora
- radiološki nalaz udružene pojave tumora i tuberkuloze
- vrsta operacije
- lokalizacija tumora
- radiološki nalaz za tuberkulozu
- radiološki odnos tumora i tuberkuloze
- tuberkuloza poznata preoperativno
- prisutvo paraneoplastičnog sindroma
- patohistološki tip tumora
- gradus tumora
- veličina tumora
- zahvatanje pleure tumorom
- T status tumora
- N status tumora
- staging tumora
- bronh na rezu
- patohistološka lokalizacija tumora

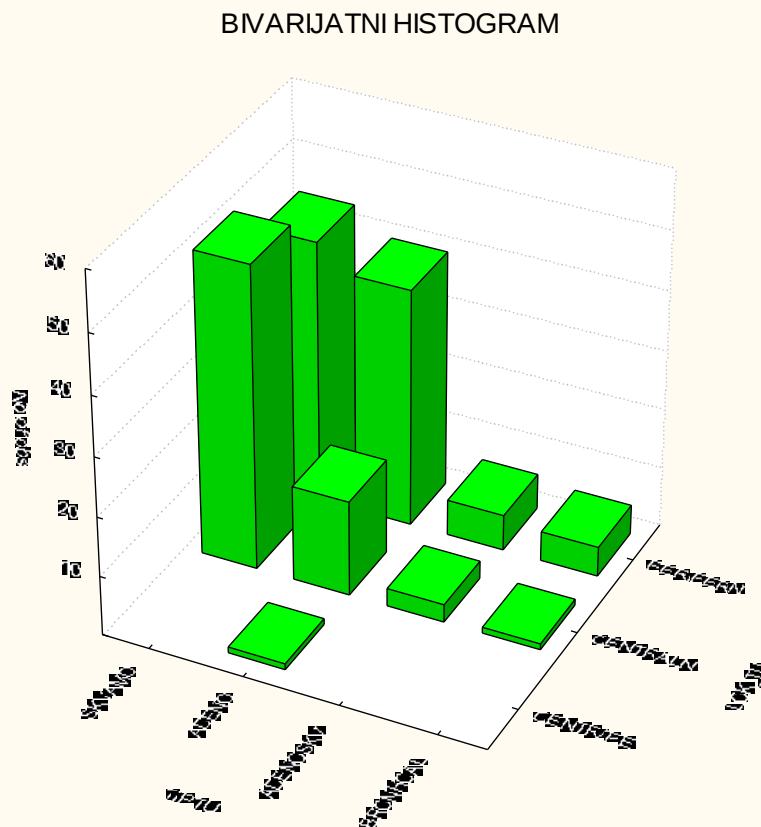
VARIJABLE

- zahvaćenost glavnog bronha
- zahvaćenost limfnih žlezda tumorom
- mitotski indeks
- nekroza u tumoru
- dezmozplazija
- invazija krvnih i limfnih sudova
- zapaljenje u tumoru
- neuralna invazija
- karcinom in situ
- zahvatanje parenhima tumorom
- tuberkulozne promene u plućnom parenhimu
- tuberkulozne promene u limfnim žlezdama
- tuberkulozne promene u pleuri
- aktivna tuberkuloza
- patomorfološki tumor i tuberkuloza u bliskom kontaktu
- patomorfološki tumor i tuberkuloza udaljeni
- patomorfološki tumor jednostrano, tuberkuloza obostrano

REZULTATI: ANALIZA TIPa TUMORA U ISPITIVANOJ I KONTROLNOJ GRUPI (statistička značajnost)

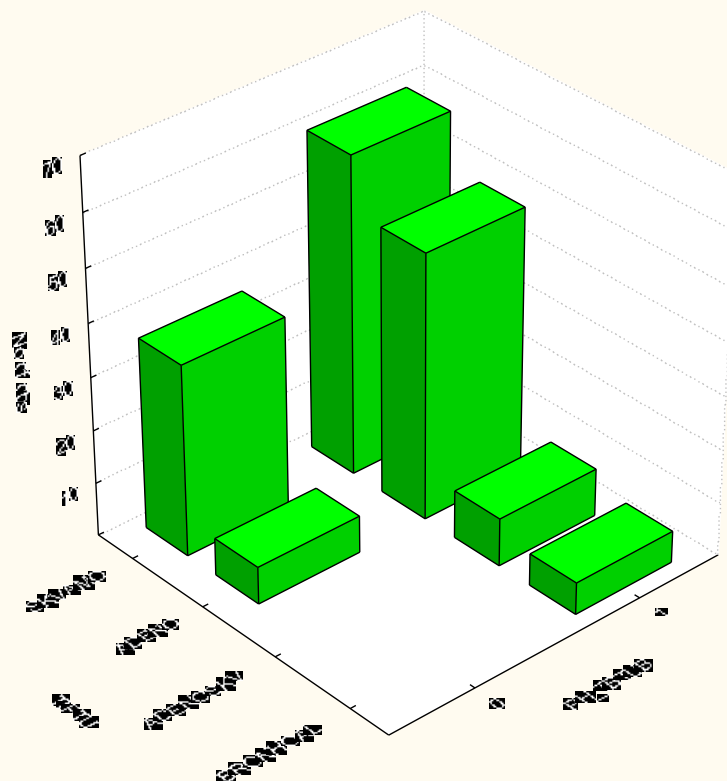


REZULTATI: ANALIZA POVEZANOSTI LOKALIZACIJE TUMORA I TIP TUMORA (statistička značajnost)

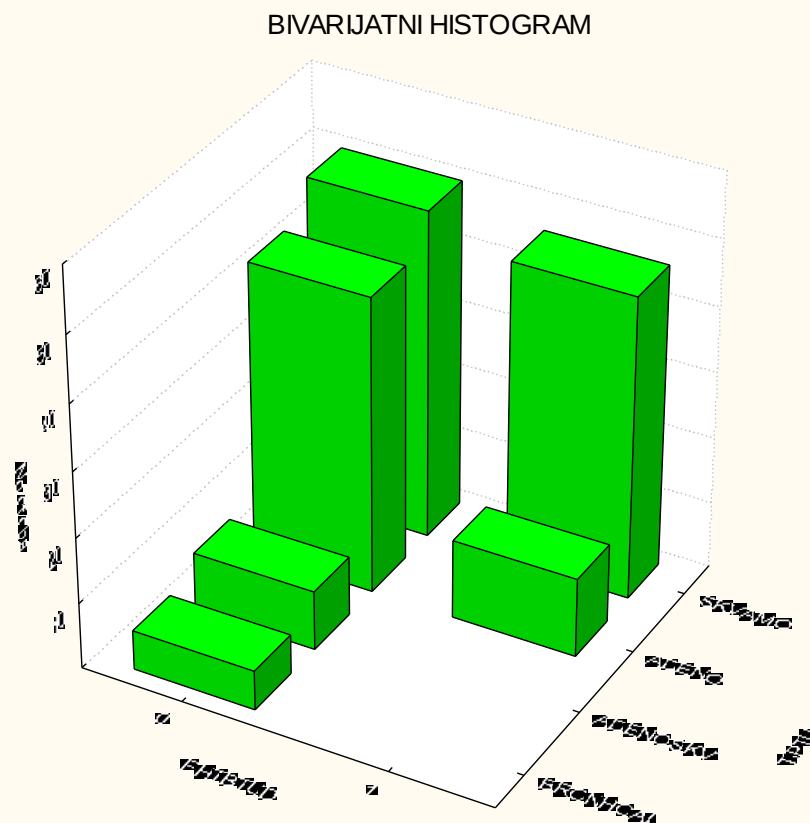


REZULTATI: POSEBNA ANALIZA TIPOVA TUMORA U GRUPI BOLESNIKA U KOJOJ SU TUMOR I TUBERKULOZA U BLISKOM KONTAKTU (statistička značajnost)

BIVARIJATNI HISTOGRAM

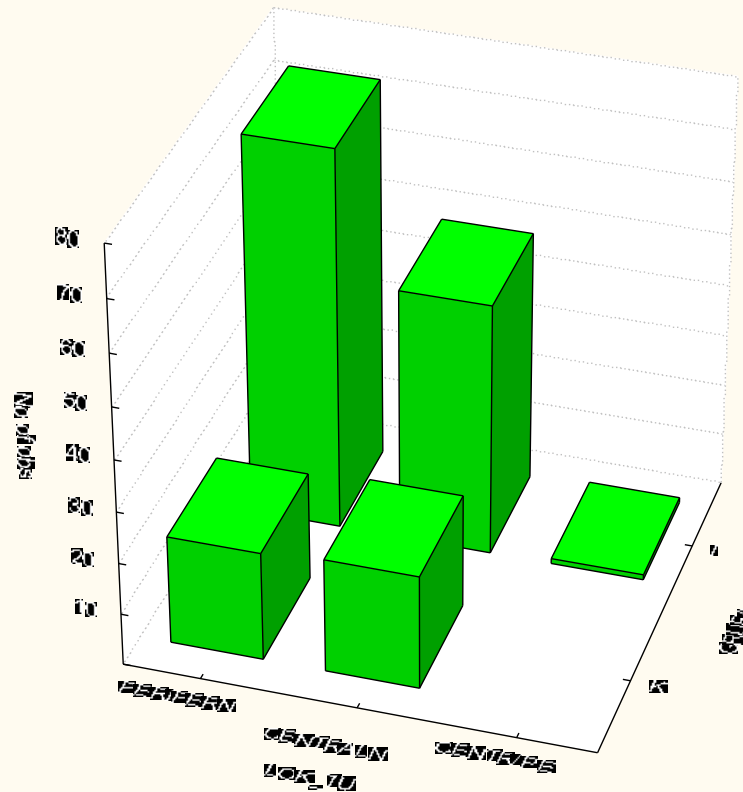


REZULTATI: POSEBNA ANALIZA TIPOVA TUMORA U GRUPI BOLESNIKA U KOJOJ SU TUMOR I TUBERKULOZA UDALJENI (statistička značajnost)



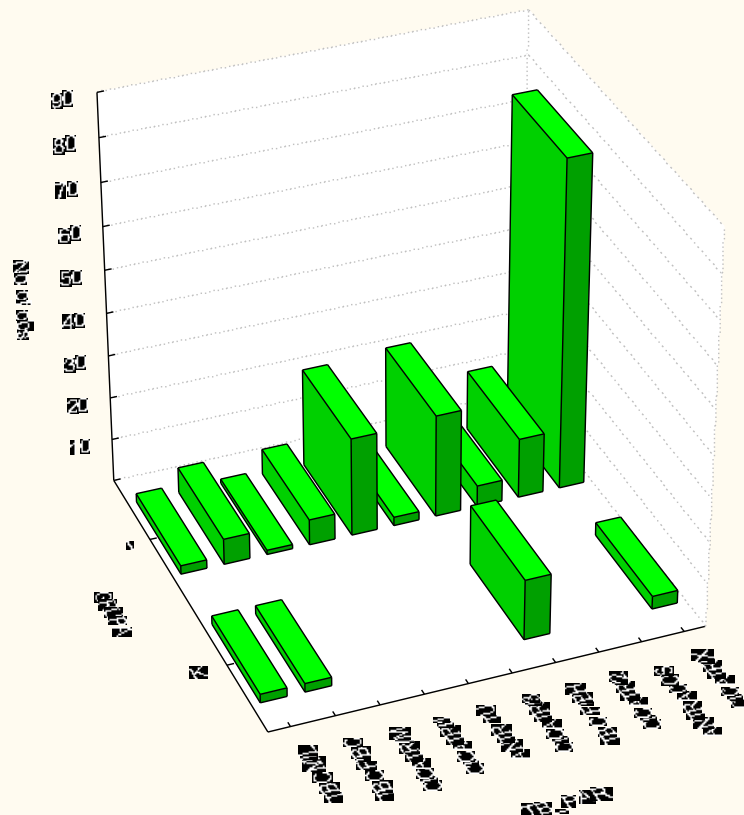
REZULTATI: ANALIZA LOKALIZACIJE TUMORA U ISPITIVANOJ I KONTROLNOJ GRUPI

BIVARIJATNI HISTOGRAM



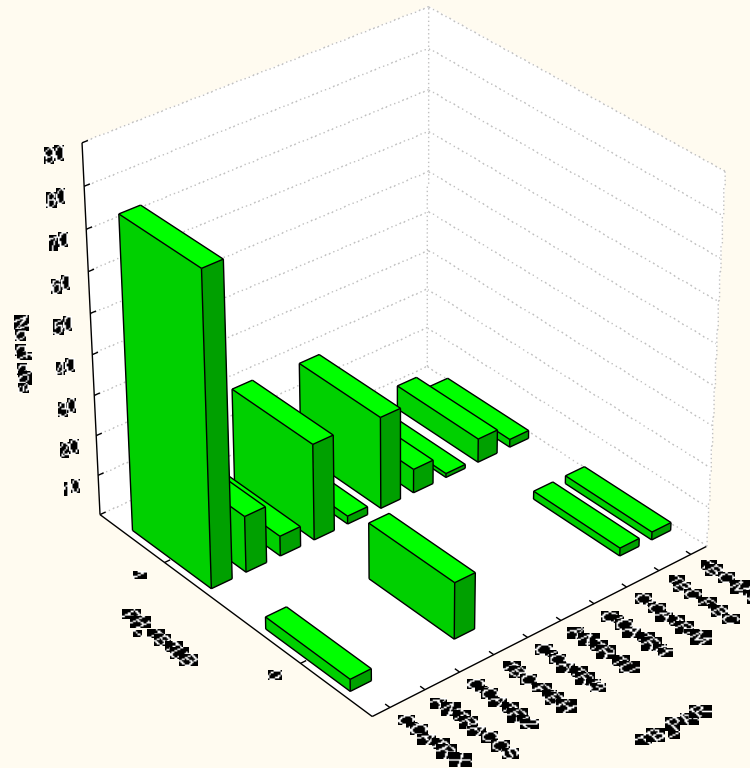
REZULTATI: ANALIZA TBC PROMENA U PLUĆNOM PARENHIMU U ISPITIVANOJ I KONTROLNOJ GRUPI (statistička značajnost)

BIVARIJATNI HISTOGRAM



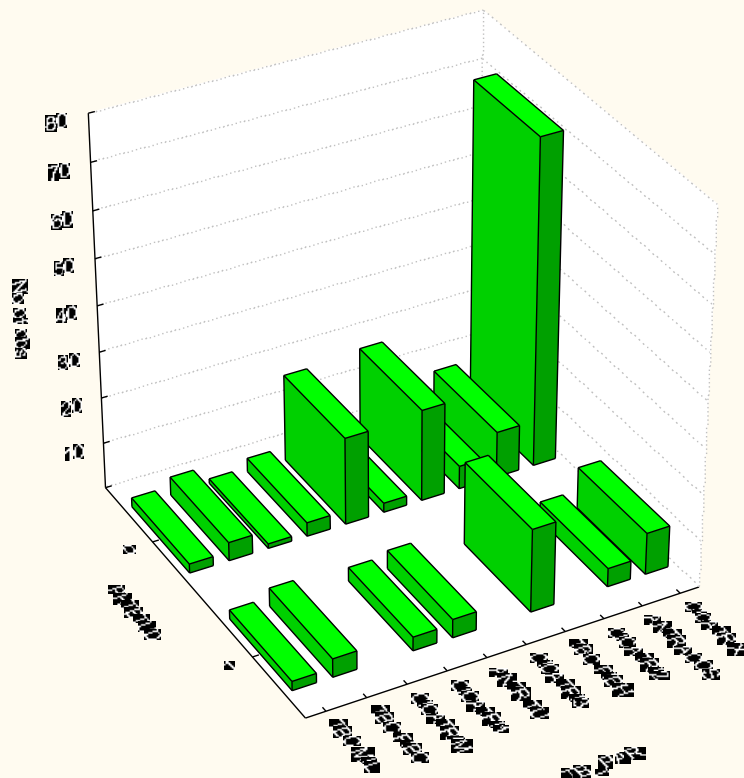
REZULTATI:ANALIZA TBC PROMENA U PLUĆNOM PARENHIMU U GRUPI BOLESNIKA KOD KOJIH SU TUMOR I TUBERKULOZA U BLISKOM KONTAKTU(statistička značajnost)

BIVARIJATNI HISTOGRAM

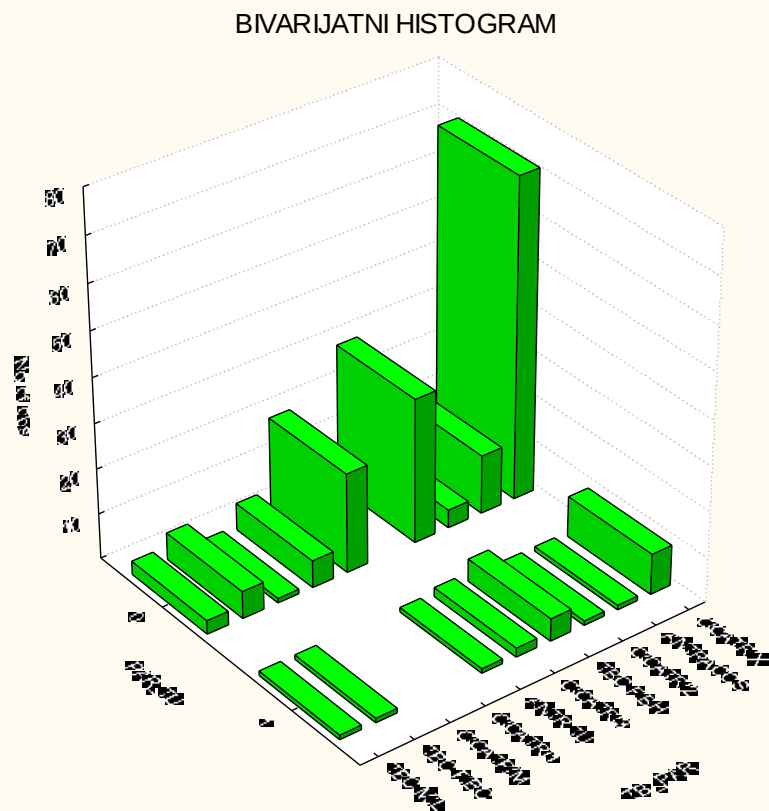


REZULTATI: ANALIZA TBC PROMENA U PLUĆNOM PARENHIMU U GRUPI BOLESNIKA KOD KOJIH SU TUMOR I TUBERKULOZA UDALJENI (statistička značajnost)

BIVARIJATNI HISTOGRAM

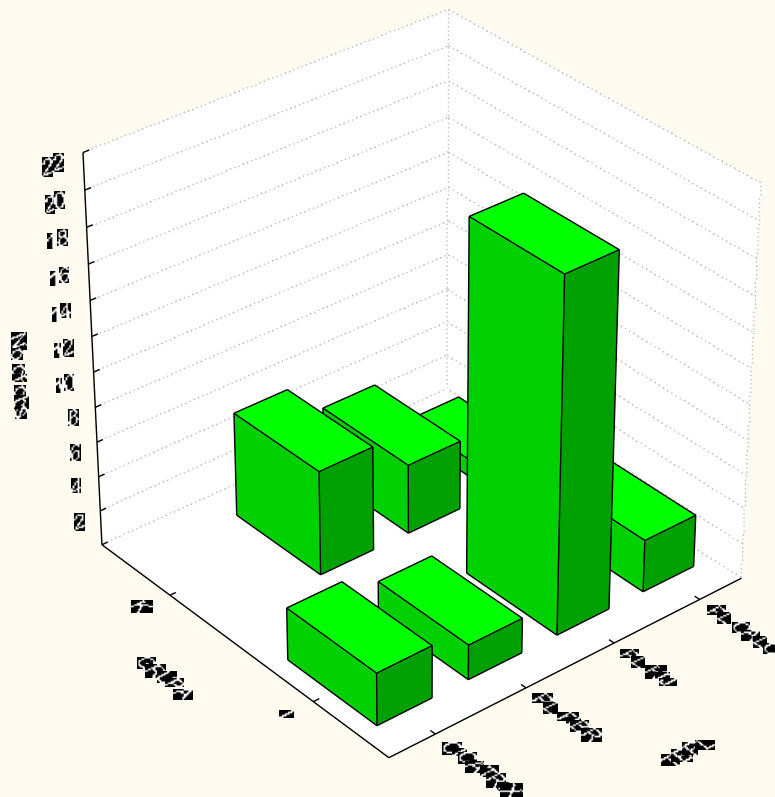


PARENHIMA TUMOROM I TBC PROMENE U PLUĆNOM PARENHIMU (statistička značajnost)



REZULTATI: ANALIZA ZAHVATANJA PLEURE TUBERKULOZOM U ISPITIVANOJ I KONTROLNOJ GRUPI (statistička značajnost)

BVARIJATNI HISTOGRAM



KARAKTERISTIKE KARCINOMA BRONHA KOJI JE U BLISKOM KONTAKTU SA TUBERKULOZOM

- dijagnoza tuberkuloze prethodno poznata i poznata preoperativno
- radiografski tumor i tuberkuloza u bliskom kontaktu, češće sa iste strane
- tumori češći u gornjim režnjevima, kao i tuberkulozne sekvele (radiološki i patomorfološki)
- periferni tumori češći
- centralni tumori u ovoj grupi pokazuju pozitivan endoskopski nalaz za tuberkulozu (sekvele)
- adenokarcinom statistički značajno češći tip tumora
- tumor obično visokog gradusa, češće zahvataju pleuru

KARAKTERISTIKE KARCINOMA BRONHA KOJI JE U BLISKOM KONTAKTU SA TUBERKULOZOM

- visok T tumora povezan je sa endoskopskim nalazom direktnih znakova tumora i tuberkuloznih sekvela
- tumori odmaklog stadijuma, češće zahvataju glavni bronh
- invazija krvnih i limfnih sudova, kao i neuralna invazija češće prisutna
- najčešća tuberkulozna lezija tuberkulozni ožiljak, i to uglavnom u perifernim tumorima
- nalaz hijalinih granuloma češći je kod odmaklih tumora sa visokim T i N statusom tumora
- aktivne tuberkulozne lezija (fibrokazeozna i milijarna tuberkuloza) nalaze se češće kod tumora odmaklog stadijuma
- tuberkulozne promene na pleuri češće su kod većih tumora i tumora u odmaklom stadijumu, a najčešći nalaz je pleuritis hialinisata

KLINIČKE I PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE UDRUŽENE POJAVE KARCINOMA BRONHA I TUBERKULOZE PLUĆA

- pneumonektomija je operacija izbora za bolesnike sa pozitivnim endoskopskim nalazom, sa zahvatanjem glavnog bronha, sa velikim tumorima, visokim N statusom, neuralnom invazijom, odmaklim stadijumom tumora, i tumorima koji zahvataju pleuru
- centralni tumori imaju direktne endoskopske znake tumora, zahvataju glavni bronha, većeg su T statusa, N status, dakle odmaklijeg su stadijuma, uz radiološki najčešći nalaz atelektaze
- adenokarcinom je najčešći kod perifernih tumora, a skvamocelularni karcinom kod centralnih tumora.
- kod muškaraca i pušača je češći skvamocelularni karcinom
- karcinom in situ češće se nadje uz skvamocelularnog karcinoma
- adenokarcinoma se češće širi u plućni parenhim

BIOLOŠKO PONAŠANJE KARCINOMA BRONHA KOJI JE UDRUŽEN SA TUBERKULOZOM PLUĆA ODREDJUJU

- T status
- N status
- stadijum tumora
- neuralna invazija
- invazija krvnih i limfnih sudova
- zahvatanje pleure
- zahvatanje glavnog bronha
- gradus tumora
- mitotski indeks
- zahvatanje parenhima tumorom

MOGUĆI MEHANIZMI NASTANKA KARCINOMA BRONHA UZ TUBERKULOZNU LEZIJU

- karcinogeni deluju na hronično izmenjenu sluzokožu zbog tuberkuloze
- u ožiljcima je zbog kaptaže koncentracija karcinogena povišena
- ožiljne promene dovode do dekompozicije plućnog tkiva, disfunkcije elastičnosti, degeneracije epitela, pojave atelektaza, paraožilnog emfizema, karnifikacije, retencionih pneumonitisa i fibrinoznih pleuritisa.
- skvamozna metaplazija može da postoji u drenažnom bronhu starih tuberkuloznih kaverni, na mestima hronične supuracije, u zidu stacionarne kaverne, u ožiljnom tkivu, i u ostacima granulacionog tkiva oko ognjišta kazezozne nekroze
- insuficijencija procesa apoptoze odgovorna za karcinogenezu može da postoji u zonama tuberkuloznih promena
- TNF kao endogeni tumorski promoter se više luči u prisustvu kord faktora iz M. tbc
- hronično tuberkulozno zapaljenje može da dovede do oksidativnog oštećenja DNA ćelija

ZAKLJUČAK : U grupi pacijenata kod kojih su karcinom bronha i tuberkuloza pluća u bliskom kontaktu

- Pacijenti su mlađe životne dobi
- Češće muškarci
- Dijagnoza tuberkuloze prethodno poznata i poznata preoperativno
- Radiološki nalaz tumora u tuberkuloze u bliskom kontaktu češći je u istom pluću, sa iste strane, u gornjim režnjevima
- Periferni tumori se češći
- Adenokarcinom značajno češći patohistološki tip tumora
- Tumori su odmaklog stadijuma i prošireniji, češće zahvataju pleuru, glavni bronh, vrše invaziju krvnih i limfnih sudova tumorskim tkivom, kao i neuralnu invaziju
- Najčešća tuberkulozna promena u plućnom parenhimu je tuberkulozni ožiljak
- Najčešća tuberkulozna promena u pleuri je pleuritis hijalinisata
- Priisutna aktivna tuberkuloza

ZAKLJUČAK

- Odrednice - prediktori biološkog ponašanja tumora kod bolesnika sa karcinomom pluća i plućnom tuberkulozom u bliskom kontaktu su:
 - T status tumora
 - N status tumora
 - staging tumora
 - neuralna invazija
 - invazija krvnih i limfnih sudova
 - zahvatanje pleure tumorom
 - zahvatanje glavnog bronha tumorom
 - gradus tumora
 - mitotski indeks
 - zahvatanje parenhima tumorom