

Akciğer Kanserinde Morfolojik Tanı ve Sınıflama

Neşe Arzu Yener, Duygu Düşmez Apa

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Akciğer kanseri 2004 Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) sınıflaması
- Akciğer Kanseri Çalışmaları Uluslararası Birliği/ Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (IASLC/ATS/ERS) 2011 akciğer adenokarsinom kategorileri
- IASLC/ATS/ERS 2011 sınıflamasında yeni kavramlar (adenokarsinoma in situ, minimal invaziv adenokarsinom, lepidik patern)
- Sık görülen akciğer kanseri türlerinin tipik patolojik bulguları
- Histopatolojik derecelendirme
- Nöroendokrin tümör sınıflaması
- Akciğer kanseri ayırıcı tanısında immunhistokimya ve moleküler testler

Giriş

Akciğer kanseri, tüm dünyada mortalitesi ve insidansı en yüksek olan kanser türüdür [1]. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) 2004 akciğer tümörleri histolojik sınıflaması genel çizgileriyle aşağıdaki gibidir [2]:

Preinvaziv lezyonlar

Malign epitelyal tümörler

Skvamöz hücreli karsinom

Küçük hücreli karsinom

Kombine küçük hücreli karsinom

Adenokarsinom

Büyük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Sarkomatoid karsinom

Pleomorfik karsinom

İğsi hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

Karsinoid tümör

Tükrük bezi tümörleri

Mukoepidermoid karsinom

Adenoid kistik karsinom

Epitelyal-myoepitelyal karsinom

Mezenkimal tümörler

Benign epitelyal tümörler

Lenfoproliferatif tümörler

Metastatik tümörler

Sınıflandırılmayan tümörler

Farklı kıtalardan elde edilen epidemiyolojik verilere göre, kadınlarda kimi ülkelerde azalmakla birlikte her iki cinste de akciğer adenokarsinomu (ADK), skuamöz hücreli karsinomdan (SHK) daha sık görülmektedir [3]. Son yıllarda akciğer kanseri konusunda tıbbın her alanında büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Özellikle ileri evre akciğer ADK olgularından epi-

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

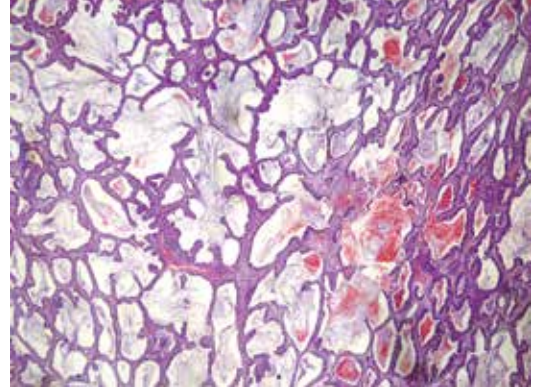
✉ Neşe Yener • nese.yener@maltepe.edu.tr

dermal büyüme faktörü reseptörü (epidermal growth factor receptor, EGFR) gen mutasyonu taşıyanlarda, EGFR-tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) kullanılmaya başlanmıştır. Yine son yıllarda malign plevral mezotelyoma ve nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kansinomunda (KHDAK) tercih edilen bir folat antagonisti olan “pemetrexed” kullanıma girmiştir. Bir diğer yeni antikanser ajan ise bir anjiyogenez inhibitörü olan ve SHK olgularında ciddi pulmoner hemoraji yapabileceği için, sadece nonskuamöz kanser olgularına verilen “bevacizumab”dır [4]. Tüm bunlardan anlaşılacağı gibi, artık patolojik tanıda küçük hücreli karsinom (KHK)-KHDAK ayrımına ek olarak, tedaviye yön vereceği için KHDAK alt tiplerinin de olabildiğince belirtilmesi gerekmektedir. Ancak tanı için alınan patoloji materyalleri %70 olguda kısıtlı miktardaki sitolojiler ya da biyopsi parçalarıdır. Tüm bu nedenlerle, 2011’de *International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS)*’nin multidisipliner konsensus toplantısı sonucu, 2004 WHO akciğer kanseri sınıflamasında değişikliklere gidilmiş; bu tip kısıtlı patoloji materyallerine yaklaşımlar belirlenmiş, özellikle ADK tanısı ile ilgili yenilikler getirilmiştir [2,5]. Buna göre, KHDAK ya da KHDAK-NOS gibi genel terimler olabildiğince az kullanılmalı, her olguda immunhistokimya (İHK) ve gerekirse moleküler testler (MT) yapılarak başlıca ADK, KHK ya da SHK histolojik tipleri belirlenmeye çalışılmalıdır. Bu toplantı sonucu ayrıca, rezeksiyon spesimenleri için de aşağıda belirtilen akciğer ADK kategorileri tanımlanmıştır [5] (Tablo 1).

Akciğer Kanseri Preinvaziv Lezyonları

1) Atipik Adenomatöz Hiperplazi: ≤ 5 mm çapta, lokalize lezyondur. Alveol ya da kimi zaman respiratuar bronşiyol duvarında yer alan Clara hücrelerinin proliferasyonu sonucu oluşur. Hafif-orta düzeyde hücresele atipi vardır [5].

2) Adenokarsinoma İn Situ: Bu lezyon, WHO 2004 sınıflamasında BAK’a karşılık gelir. ≤ 3 cm, lepidik büyüme paterni (stromal,



Resim 1. Adenokarsinom, nonmüsinöz lepidik patern, H&e; X40.

vasküler ya da plevral invazyon yapmaksızın alveol duvarları boyunca ilerleyen) gösteren, genelde kübik-nonmüsinöz ya da daha seyrek olarak kolumnar-müsinöz tipte atipik epitel hücre proliferasyonlarıdır (Resim 1). Skleroz ile birlikte hafif alveolar septal kalınlaşma izlenir. Hastalığa bağlı sağkalım %100 olarak bildirilmektedir [5].

3) Skuamöz Displazi: İnvaziv SHK öncüdür. Bazal membranı aşmayan, skuamöz epitelde görülen atipidir. Tüm epitel katlarını tutan karsinoma in situ ile benzer morfolojidedir. Tek başına ya da SHK’ya komşu bronş mukozasında görülür [2].

4) Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi: Bronş ya da bronşiyol duvarında sınırlı, bazen tüm akciğerde yaygın odaksal ekstralüminal nodül oluşturan nöroendokrin tümör öncülü proliferasyonlardır [2].

Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MİA)

2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasında önerilmiştir [5]. ≤ 3 cm çapta, lepidik büyüme paterni gösteren, bir ya da birden fazla, ≤ 5 mm’lik invazyon alanı taşıyan, prensip olarak soliter ve iyi sınırlı lezyonlara denir [5]. İnvazyon; mikropapiller, asiner, solid ya da papiller paternde olur. Lenfatik, kan damarı, plevra invazyonu ve tümör nekrozu bulunmaz. Birden fazla invazyon odağı varsa, invazyon için en büyüğünün çapı söylenir. Bunlar intrapulmoner metastazdan çok senkron tümörler olarak kabul edilir [5]. Minimal invaziv adenokarsi-

Tablo 1: IASLC/ATS/ERS'nin belirlediği akciğer adenokarsinom kategorileri [5].**1. Preinvaziv Lezyonlar**

- Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH)
- Adenokarsinoma İn Situ (AIS) [≤ 3 cm, WHO 2004'e göre bronkioloalveolar karsinom (BAK)]
 - ✓ Nonmüsinöz
 - ✓ Müsinöz
 - ✓ Mikst müsinöz/nonmüsinöz

2. Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MİA) [≤ 5 mm invazyon alanı taşıyan, ≤ 3 cm lepidik predominant tümör]

- Nonmüsinöz
- Müsinöz
- Mikst müsinöz/nonmüsinöz

3. İnvaziv Adenokarsinom

- Lepidik predominant [>5 mm invazyon alanı gösteren, WHO 2004'e göre nonmüsinöz BAK]
- Asiner predominant
- Papiller predominant
- Mikropapiller predominant
- Müsin üreten, solid predominant

4. İnvaziv Adenokarsinom Varyantları

- İnvaziv müsinöz adenokarsinom [WHO 2004'te müsinöz BAK]
- Kolloid karsinom
- Fetal varyant (düşük/yüksek dereceli)
- Enterik varyant

nomda tümör boyutları belirlenirken sadece nonlepidik yani invaziv patern görülen alanların boyutları ölçülür [6].

İnvaziv Tümörler**Adenokarsinom (ADK):**

Genelde sigara öyküsü olmayan kişilerde, kimi zaman skar dokusu zemininde gelişen bu tümör, terminal bronşiyol epitelinden köken alır. Tümör, histopatolojik olarak çoğu kez kompleks heterojen bir yapıya sahiptir. Bu yapı, lepidik, papiller, asiner, mikropapiller ve solid paternlerin bir ya da birkaçından oluşur (Resim 2). Çoğu olguda bu kompleks yapılanma görüldüğü için 2011 sınıflamasında "Mikst ADK" tanımlaması kaldırılarak bunun yerine, tümör

dokusu içerisinde en az %5 alanda görülen paternlerin, semikantitatif olarak tanıya yazılması önerilmiştir [5]. En yaygın görülen patern ise "predominant" patern olarak tanımlanır. Örneğin; tümör %40 alanda lepidik, %35 alanda asiner, %25 alanda papiller patern gösteriyorsa, tanı şöyle olmalıdır: Lepidik predominant (%40), %35 asiner, %25 papiller paternler taşıyan invaziv adenokarsinom. Tümörde, solid ya da mikropapiller paternlerin ağırlıkta olması, sağkalımı olumsuz etkiler [7,8].

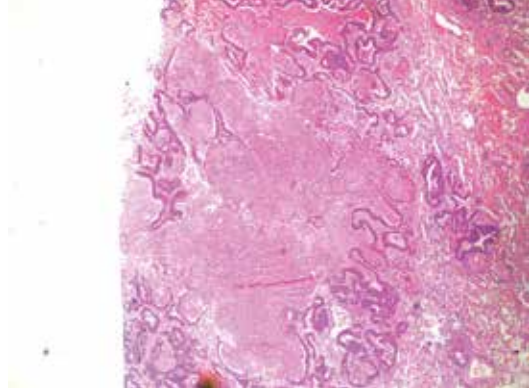
Skumöz Hücreli Karsinom (SHK):

Bronş epitelinde skumöz metaplazi/displazinin ilerlemesiyle gelişen, sigara ile ilişkili, genelde santral yerleşimli tümörlerdir. Gross olarak perihiler yumuşak dokular, akciğer pa-

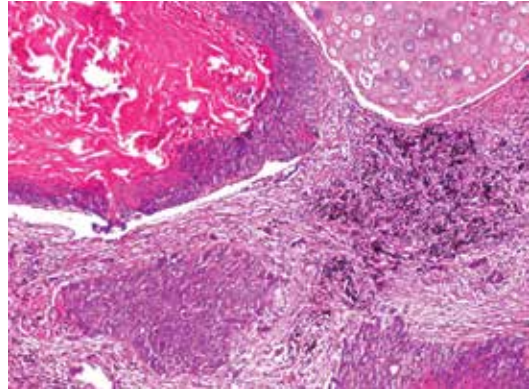
rankimi ve hiler lenf nodlarını infiltre edebilir. Periferik yerleşimlerde nodüler büyüme, santral nekroz ve kavitasyon gözlenir. Histo-patolojik olarak skuamoid hücrelerin yaptığı, ortası keratinize solid hücre adaları (keratin incileri-glob korne), tek hücre keratinizasyonu, hücrelerarası köprüleşmeler en tipik özellikleridir (Resim 3). Morfolojik olarak 4 varyantı vardır [1]: Şeffaf hücreli, küçük hücreli, papiller, bazaloid varyantlar. Papiller varyant, genelde iyi diferansiye olup, ekzofitik olarak bronş lümenine doğru çıkıntı yaptığı için bronşiyal obstrüksiyona yol açabilir. Bazaloid varyant oldukça agresif klinik seyirlidir. Şeffaf hücreli ve küçük hücreli varyantların klinik önemi saptanamamıştır [4].

Küçük hücreli karsinom (KHK):

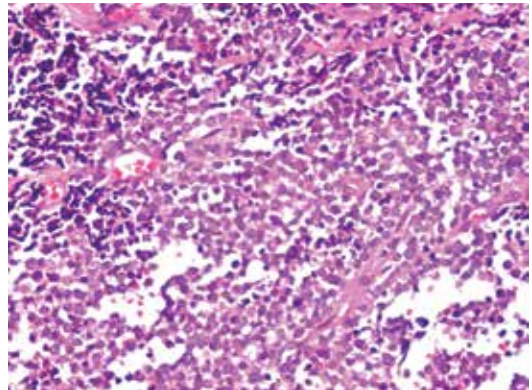
Tüm akciğer kanseri olgularının %14 kadarını oluşturan, hemen tüm olgularda sigara ile ilişkili, tanı anında çoğu olgunun ileri evre olduğu akciğer kanseri türüdür [9]. Tümör hücreleri tipik olarak ezilme, çekilme, yığılma artefaktı oluşturan, yüksek mitotik aktivite gösteren ince granüler kromatine sahip, nükleolü belirsiz, yuvarlak ya da fuziform küçük nükleuslu, dar sitoplazmalıdır (Resim 4) [9]. Çoğu olguda nekroz vardır. Damar duvarlarında tümör hücrelerinden çıkan artmış miktardaki DNA'nın oluşturduğu bazofilik görünüm tipik bir bulgudur (Azzopardi etkisi). Saf ya da kombine KHK tiplerinde olabilir. Tümörün en az %10 alanında BHK komponenti varsa "Kombine küçük ve büyük hücreli karsinom" adını alır. Bunun yanı sıra tümör içerisinde ADK ya da SHK komponentleri olduğunda, benzer şekilde sırasıyla "Kombine KHK ve ADK" ya da "Kombine KHK ve SHK" tanısı verilir. **Küçük hücreli karsinom komponenti, tedaviyi ve sağkalımı etkileyeceği için mutlaka araştırılmalıdır.** Tanı için çoğu olguda hematoksilen&eoziin boyalı kesitler yeterlidir. İmmunhistokimyasal olarak CD56, kromogranin, sinaptofizin belirteçleri, nöroendokrin ayrışmayı belirleyebilmek için kullanılır ancak bunlar negatif bile olsa tipik morfolojik bulgular varsa KHK tanısı verilir [9]. Ayırıcı tanıda;KHKDAK tiplerinden bazaloid SHK, büyük hücreli karsinom (BHK), büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK), len-



Resim 2. Adenokarsinom, papiller ve asiner paternler, H&e; X40.



Resim 3. Skuamöz hücreli karsinom, H&e; X100.



Resim 4. Küçük hücreli karsinom, H&e; X400.

foma, kronik enflamasyon, nöroendokrin ayrışma gösteren akciğer tümörlerinden karsinoid tümör, yüksek dereceli metastatik karsinomlar (Örn; meme, prostat kanseri) yer alır [9].

Büyük hücreli karsinom:

Morfolojik olarak skuamöz ya da glandüler ayrışma göstermeyen, iri, poligonal nükle-

leuslu, belirgin nükleoluslu hücrelerden oluşan tümördür. Sigara ile ilişkili heterojen klinikopatolojik bir antitedir [10]. Alt tipleri aşağıdaki gibidir [2, 10]:

- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom (kombine ya da saf)
- Lenfoepitelyoma-benzeri karsinom
- Bazaloid karsinom
- Şeffaf hücreli karsinom
- Rabdoid fenotipli BHK
- Hiç ayrılaşmamış BHK*

*Hiç ayrılaşmamış BHK alt tipi, ultrastrüktürel ya da immunhistokimyasal olarak SHK, ADK, adenoskuamöz karsinom ve BHNEK yönünde ayrılaşma gösterilemeyen alt tip olarak önerilmektedir [10].

Histopatolojik Derecelendirme

Tüm akciğer kanseri türleri için standart olarak uygulanan sistem aşağıdaki gibidir:

Derece X (Grade X, GX): Değerlendirilemiyor

Derece 1 (G1): İyi ayrılaşmış

Derece 2 (G2): Orta derecede ayrılaşmış

Derece 3 (G3): Kötü ayrılaşmış

Derece 4 (G4): Hiç ayrılaşmamış

Buna göre prensip olarak; SHK ve ADK G1, 2 ya da 3 olarak; KHK ve BHK ise G4 olarak derecelendirilirler. Adenokarsinom derecelendirilirken ise, lepidik patern G1, papiller ve asiner paternler G2, mikropapiller, solid ve müsinoz paternler ise G3 olarak belirtilir [11].

Nöroendokrin Tümör Sınıflaması

1) Tümörlet: ≤ 5 mm, tek veya multipl olabilen nöroendokrin neoplazidir [2].

2) Tipik karsinoid: ≥ 5 mm çapta, nekroz içermeyen, mitoz sayısı $\leq 2/10$ BB (2 mm^2) olan, karsinoid morfolojisinde tümördür.

3) Atipik karsinoid: Mitoz sayısı 2-10/10 BB (2 mm^2) olan, karsinoid morfolojisinde tümördür. Tümör içinde punktat nekroz görülebilir.

4) Büyük hücreli nöroendokrin karsinom: Nöroendokrin morfolojide (organoid, yuvalanma, palizatlanma, rozetler, trabeküller) olup, mitoz sayısı $\geq 11/10$ BB (2 mm^2) olan, sıklıkla geniş nekroz alanları içeren, belirgin nükleoluslu, büyük poligonal hücrelerden oluşan tümördür.

5) Küçük hücreli karsinom

Küçük Hücreli Dışı Karsinomlarda Nöroendokrin Ayrışma

Morfolojik olarak görülmesi de, özellikle ADK'larda olmak üzere tüm KHDAK'larının %10-20'sinde, nöroendokrin ayrışma, immunhistokimyasal ve ultrastrüktürel olarak görülebilir [2]. Bu özelliğin sağkalım ya da tedaviye etkisi tartışmalıdır [5].

Akciğer Kanserinde İmmunhistokimya ve Moleküler Testler

İmmunhistokimya

Akciğer kanseri hücrelerinin taşıdığı antijene karşı antikor uygulanması ve bu "immun" reaksiyonun gözle görülür hale getirilmesi esasına dayalı olan bu yöntem, tümörün alt tipini belirlemeye yarar. Özellikle histolojik paternin seçilemediği az diferansiye karsinom olgularında ya da küçük bir alanda malignite taşıyan biyopsi parçalarında müsini boyaları ve uygun İHK paneli kullanılarak KHDAK alt tipleri ayırt edilebilir [4,12] (Tablo 2). **Küçük biyopsi ya da sitoloji materyallerinden alt tiplene yapılacaksa immunhistokimyasal çalışma, bir tane SHK (Örn: p63), bir tane de ADK (Örn: TTF-1, napsin A) belirteci ile sınırlandırılmı, moleküler testler için materyal ayrılmalıdır [13,14].**

Moleküler Testler

Adenokarsinomda EGFR gen mutasyon ve amplifikasyonları (%20-30), K-RAS (Kristen rat sarcoma oncogene) mutasyonları (%30), ALK (anaplastic lymphoma kinase) gen düzenlenimi %2-13 görülür [4,16]. **Epidermal büyüme faktörü reseptörü gen değişiklikleri, sigara öyküsü bulunmayan, Asyalı (batılı olmayan), periferik kitleye sahip kadın hastalarda, nonmüsinoz lepidik (WHO 2004: nonmüsinoz BAK), papiller ve/veya mikropapiller patern içeren adenokarsinom olgularında siktir [13]. Müsinoz adenokarsinom ve batılı, sigara öyküsü olan olgularda ise çoğunlukla K-RAS mutasyonları görülür [16]. İyi bilinen bir onkogen olmasına karşın, bunu hedefleyen bir antikanser ajan henüz bulunmadığı için tümör dokusundan rutin olarak K-RAS mutasyonu çalışılması tartışmalıdır [16].**

Tablo 2: Kanser tiplerinin ayırımında kullanılan başlıca İHK belirteçleri [4,12-15].

Primer Akciğer ADK	TTF-1 (+), napsin A (+), CK 7 (+)
Metastatik ADK	TTF-1 (-), napsin A (-), CK 20 (+)*
SHK	p63 (+), p40 (+), CK5/6 (+)
KHK	TTF-1 (+), Kromogranin (+), Sinaptofizin (+), CD56 (+)
Malign mezotelyoma	TTF-1 (-), BerEP4 (-), Kalretinin (+), CK5/6 (+), WT1 (+)

TTF-1: Thyroid transcription factor-1; CK: Sitokeratin; ADK: Adenokarsinom; SHK: Skuamöz hücreli karsinom; KHK: Küçük hücreli karsinom

(*): CK20 (+) tümörlerin (Örn; kolorektal) metastazları pozitiflik (+) gösterir.

Skuamöz hücreli karsinomda tanımlanmış genetik değişiklikler ise başlıca p53 mutasyonu (%30-50), PI3KCA (phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha polypeptide) ve SOX2 (sex determining region Y-box 2) gen amplifikasyonları (%33), FGFR1 (fibroblast growth factor receptor) gen amplifikasyonu (%22) [4]. Klinik özelliklerine bakılmaksızın tüm akciğer adenokarsinom olgularına EGFR ve ALK moleküler testleri yapılarak EGFR-RTKI tedavisi verilecek hastalar seçilmelidir [13]. Hedefe yönelik tedavi, adenokarsinomdaki kadar iyi sonuçlar vermese de SHK'da da tümör hücrelerinin MET (mesenchymal-epithelial transition factor) amplifikasyonu, FGFR1 ya da DDR2 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2) mutasyonu gösterdiği olgularda bunlara yönelik ilaçlar denenmektedir [13].

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) güncel kılavuzuna göre ADK, BHK, KHDAK-NOS olgularında ve hiç sigara içmemiş, kısıtlı yerlilikteki biyopsi materyalinde SHK tanısı alan olgularda moleküler test yapılmalıdır [13]. EGFR ve ALK, primer ya da metastatik lezyonlardan çalışılabilir. Multifokal tümörlerde her bir tümörden ayrı ayrı moleküler test yapılabilir ancak tek bir tümörün farklı alanlarından test yapılması zorunlu değildir. Sitoloji materyalleri ve formalin fikse parafine gömülmüş dokular, moleküler test için kullanılır [17]. Gen değişiklikleri, in situ hibridizasyon (FISH, CISH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da (ALK için) immunhistokimyasal yöntemler ile çalışılabilir [13].

Kaynaklar

- [1]. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917 [CrossRef]
- [2]. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, Harris CC, eds. Pathology and genetics: tumors of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization classification of tumors. Lyon, France: IARC, 2004.
- [3]. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014; 84: 13-22 [CrossRef]
- [4]. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2443-51. [CrossRef]
- [5]. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y 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* 2011; 6: 244-85. [CrossRef]
- [6]. Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Chirieac LR, Dacic S et al. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. *Mod Pathol* 2012; 25: 1574-83. [CrossRef]
- [7]. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1155-62. [CrossRef]
- [8]. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 52-61. [CrossRef]
- [9]. Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and ot-

- her non-small cell carcinomas. *Mod Pathol* 2012; 25: 512-30. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Sholl LM. Large-cell carcinoma of the lung: a diagnostic category redefined by immunohistochemistry and genomics. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 324-31. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Butnor KJ, Beasley MB, Cagle PT, Grunberg ST, Jones K, Kong F-M et al. Protocols for the examination of the specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung. CAP Protocols. *Thorax-Lung*. Last updated Oct 2013: 1-18.
- [12]. Ao MH, Zhang H, Sakowski L, Sharma R, Illei PB, Gabrielson E et al. The utility of a novel triple marker (combination of TTF1, napsin A and p40) in the subclassification of NSCLC. *Hum Pathol* 2014; 45: 926-34. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR et al. NCCN guidelines version 4.2014 non-small cell lung cancer, principles of pathologic review, available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- [14]. Whithaus K, Fukuoka J, Prihoda TJ, Jagirdar J. Evaluation of napsin A, cytokeratin 5/6, p63, and TTF-1 in adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 155-62. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Zandwijk NV, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2013; 5: 254-307.
- [16]. Shtivelman E, Hensing T, Simon GR, Dennis PA, Otterson GA, Bueno R et al. Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer. *Oncotarget* 2014; 30: 1392-433.
- [17]. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 828-60. [\[CrossRef\]](#)

Akciğer Kanserinde Morfolojik Tanı ve Sınıflama

Neşe Arzu Yener, Duygu Düşmez Apa

Sayfa 282

2) Adenokarsinoma İn Situ: Bu lezyon, WHO 2004 sınıflamasında BAK'a karşılık gelir. ≤ 3 cm, lepidik büyüme paterni (stromal, vasküler ya da plevral invazyon yapmaksızın alveol duvarları boyunca ilerleyen) gösteren, genelde kübik-nonmüsinöz ya da daha seyrek olarak kolumnar-müsinöz tipte atipik epitel hücre proliferasyonlarıdır.

Sayfa 284

Küçük hücreli karsinom komponenti, tedaviyi ve sağkalımı etkileyeceği için mutlaka araştırılmalıdır.

Sayfa 285

Küçük biyopsi ya da sitoloji materyallerinden alt tipleme yapılacaksa immunhistokimyasal çalışma, bir tane SHK (Örn: p63), bir tane de ADK (Örn: TTF-1, napsin A) belirteci ile sınırlandırılmalı, moleküler testler için materyal ayrılmalıdır.

Sayfa 285

Epidermal büyüme faktörü reseptörü gen değişiklikleri, sigara öyküsü bulunmayan, Asyalı (batılı olmayan), periferik kitleye sahip kadın hastalarda, nonmüsinöz lepidik (WHO 2004: nonmüsinöz BAK), papiller ve/veya mikropapiller patern içeren adenokarsinom olgularında siktir [13]. Müsinöz adenokarsinom ve batılı, sigara öyküsü olan olgularda ise çoğunlukla K-RAS mutasyonları görülür.

Sayfa 286

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) güncel kılavuzuna göre ADK, BHK, KHDAK-NOS olgularında ve hiç sigara içmemiş, kısıtlı yeterlilikteki biyopsi materyalinde SHK tanısı alan olgularda moleküler test yapılmalıdır.

Akciğer Kanserinde Morfolojik Tanı ve Sınıflama

Neşe Arzu Yener, Duygu Düşmez Apa

1. Hangisi en sık görülen primer akciğer kanseri tiplerinden değildir?
 - a. Adenokarsinom
 - b. Skuamöz hücreli karsinom
 - c. Küçük hücreli karsinom
 - d. Büyük hücreli karsinom
 - e. Mukoepidermoid karsinom
2. 2014 moleküler test kılavuzuna göre hangi akciğer kanseri tiplerinde EGFR, ALK, KRAS moleküler testleri yapılması önerilmektedir?
 - a. ADK
 - b. BHK
 - c. Hiç sigara içmemiş SHK
 - d. KHDAK, NOS
 - e. Hepsi
3. Lepidik büyüme paterni için hangisi doğrudur?
 - a. ADK paternidir.
 - b. ≤ 3 cm çaptaki bir tümör, sadece bu paternden oluşuyorsa in situ ADK'dır.
 - c. Stromal, vasküler, plevral invazyon yapmaksızın alveol duvarını örten malign hücreleri ifade eder.
 - d. Eski sınıflamadaki nonmüsinöz BAK'ı ifade eder.
 - e. Hepsi
4. Hangisi yanlıştır?
 - a. Bronş biyopsisinde BHK tanısı verilebilir.
 - b. MİA'da 5 mm'yi aşmayan birden fazla invaziv alan olabilir.
 - c. Papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli, bazaloid hücreli alt tipler SHK alt tipleridir.
 - d. Solid, mikropapiller, papiller, asiner, lepidik paternler invaziv ADK'ya ait paternlerdir.
 - e. Lepidik patern, in situ adenokarsinomu tanımlar.
5. EGFR mutasyonları hangi hasta grubunda daha sık görülür?
 - a. Asyalı (batılı olmayan) kadın
 - b. Sigara öyküsü olmayan hasta
 - c. Periferik yerleşimli kitle
 - d. Lepidik predominant invaziv ADK
 - e. Hepsi