

AKCİĞER KANSERİNİN SINIFLAMASINDA PATOLOJİDE YENİLİKLER

NEW DEVELOPMENTS IN PATHOLOGIC CLASSIFICATION OF LUNG CANCER

Kürşat Yıldız

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

e-mail: kursatyildiz2010@hotmail.com

DOI: 10.5578/tbc.2017.012

Özet

Akciğer kanserleri, sigarayla etkin mücadele çabalarına rağmen dünyada ve ülkemizde en çok öldüren kanser türü olmaya devam etmektedir. Son yıllarda özellikle kemoterapi alanındaki gelişmeler her bir bireyde ortaya çıkan kanserin özelliklerinin daha fazla irdelenmesini gerektirmekte, kişiye özgü (hedefe yönelik) tedavilerle sağkalm başarısı yükseltilmeye çalışılmaktadır. Akciğer kanserlerinin klinik, radyolojik ve histomorfolojik görünümü yanında antijenik özelliklerini belirleyen protein yapılarının tedavide önemli ipuçları verdiği anlaşıldığından sınıflandırmada yenilikler gerekli olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), diğer organ ve sistemlerde olduğu gibi, akciğer tümörlerinin sınıflandırmasında da tanı ve tedavi alanındaki gelişmeleri izleyerek yenilikler yapmaktadır. İlk olarak 1967'de başlayan akciğer tümör sınıflandırması; 1981, 1999 ve 2004 yıllarında değişik isimlerle yenilenecek yayınlanmıştır. 2015 DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflandırması önemli yenilikler getirmiş, patoloji uzmanları tarafından hızla kullanılmaya başlanmıştır. Küçük biyopsiler ve sitolojik örneklerde histopatolojik tanı algoritmasında immünohistokimyasal incelemenin de yer aldığı yeni bir yaklaşım benimsenmiştir. Bu makalenin amacı, yapılan temel değişiklikleri irdelenmek ve son dönemde kullanılan akciğer kanserleri sınıflandırmasını özetlemektir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanserleri, sınıflandırma, DSÖ, 2015

Abstract

Lung cancer is the leading cause of mortality among all the cancers in Turkey and around the world, despite the effective efforts to prevent smoking. Recent advances in personalized treatment strategies require the utilization of advanced tools to diagnose lung cancer for each patient to increase survival rates. The discovery of antigenic structure of lung cancers by proteomics provided new ways for classifying these cancers in addition to clinical, radiological and histomorphological properties of the tumors. Consequently, the classification of lung cancers was revised. World Health Organization (WHO) updates the lung tumor classifications similar to those of other organs and systems following the developments in diagnostic and therapeutic areas. After its first publication in 1967, classification of lung tumors had been published with different titles in 1981, 1999 and 2004. The 2015 WHO Classification of Lung Tumors incorporates many significant changes, and it had been widely used by pathologists since its release. This new edition recommends the use immunohistochemistry in small biopsies and cytological materials as a part of the diagnostic approach. The aim of this article is to summarize the 2015 WHO Classification of Lung Tumors and explore the main updates to this new edition.

Keywords: Lung cancer, WHO classification, 2015

Giriş

Kanser, kötü huylu tüm tümörlerin ortak adıdır. Bununla birlikte artık çok daha iyi biliyoruz ki, her organ ve sistemde farklı görüntülere sahip binlerce kanser türü var. Bunların klinik seyri de birbirinden çok farklı. Patolojide kanser sınıflandırmalarının amacı, benzer özelliklere sahip tümörlerin aynı başlık altında toplanması, birbirinden farklı nitelikleri olanların da ayrıştırılmasıdır. Böylece tanıyı kolaylaştırması, hastaların klinik seyrini öngörmede yardımcı olması, tedaviye yol

göstermesi beklenir. İyi bir sınıflandırma, kolay uygulanabilir, patoloğlar arasında yüksek oranda tekrarlanabilir ve klinisyenler tarafından da kolay anlaşılır olmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) ile işbirliği yaparak aynı alanda yetkin ve deneyimli patoloğları biraraya getirmekte ve uzlaşma toplantılarının sonucunda kanser sınıflandırmaları güncellenmektedir (1,2).

Son on yılda akciğer kanserleriyle ilgili sınıflandırmanın güncellenmesini gerektiren üç temel değişiklik oldu:

1. Özellikle ileri evre akciğer kanserlerinde küçük biyopsiler ve ince iğne aspirasyon sitolojisi çok yaygın olarak uygulanmaktadır. Patolojik tanı bu sınırlı materyalle verilmektedir. Rezeksiyon materyallerini temel alan 2004 DSÖ sınıflandırmasında değişiklik yapılması gerekli hale gelmiştir (2,4).
2. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde tedavi protokolü uzun süredir adenokarsinom ve yassı epitel hücreli karsinom (YEHK) için belirgin fark göstermektedir. Sınırlı miktarda doku ve hücrede alt tip tayini konusunda ayırıcı tanı yapabilmek için tümörün antijenik özelliklerini yansıtan immünohistokimyasal incelemeye çok sık başvurmak gerekmektedir. Böylece tümörlerin yalnızca histomorfolojik özellikleri değil, protein yapıları da patolojik tanı ve sınıflandırmada önemli olmaktadır.
3. Kişiyi özgü/hedefe yönelik tedavi seçenekleri yaygın olarak uygulanmaya başladığı için tümörün genetik yapısını ortaya koyan moleküler testler gerekli ve günlük uygulamada kullanılabilir hale gelmiştir.

Bütün bu incelemelerle akciğer kanserleri hakkında ortaya çıkan yeni bilgiler, ayırıcı tanı süreçlerinin deneyimleri, klinik seyri izlenen hastalardan edinilen dersler 2015 DSÖ Akciğer Tümör Sınıflandırması'na yansıtılmaya çalışılmıştır (Tablo 1) (1,2). Bu değişiklikler 2011 yılında yayınlanan IASLC/ATS/ERS (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu/ Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği) sınıflandırmasıyla paralel özelliklere sahip olduğundan hızla benimsenmiş ve uygulanmaya başlanmıştır (3).

2015 DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflandırmasında Temel Değişiklikler (1,2)

1. Adenokarsinomların sınıflandırmasında önemli değişiklikler yapılmıştır. "Lepidik, mikropapiller, invaziv müsinöz, enterik, minimal invaziv" altbaşlıkları eklenmiştir. Preinvaziv tümörlerin en bilinen örneklerinden olan "Bronkioloalveoler karsinom" yerine, tümörün özelliklerine göre "in situ adenokarsinom", "minimal invaziv adenokarsinom" ve "lepidik baskın adenokarsinom" terimlerinin kullanılması kararlaştırılmıştır (1,2,4,7).
2. Yassı epitel hücreli karsinomlar keratinize, nonkeratinize ve bazaloid alt gruplara ayrılmıştır. Nonkeratinize YEHK tanısı konulurken immünohistokimyasal incelemeyle yassı epitel yönünde farklılaşmanın gösterilmesi beklenmektedir.
3. Büyük hücreli karsinom tanısının yalnızca herhangi bir yönde morfolojik veya immünohistokimyasal farklılaşma saptanamayan rezeksiyon materyallerinde kullanılması benimsenmiştir.

4. Nöroendokrin tümörler aynı başlık altında toplanmıştır. Böylece daha önce farklı başlıklar altında olan küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, karsinoid tümörler ve diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi bir grup oluşturmaktadır.
5. Sklerozan hemangiom terimi "sklerozan pnömositom" olarak değiştirilip adenomlar başlığı altına alınmıştır.
6. "Hamartom" terimi "Pulmoner hamartom" olarak değiştirilmiştir.
7. "PEComatöz tümörler" ayrı bir başlık olarak tanımlanmıştır.
8. Akciğerde izole germ hücreli tümörler, intrapulmoner timoma, melanom ve meningiomlar "Ektopik kökenli tümörler" başlığı ile eklenmiştir.
9. Nadir görülen ve moleküler testlerle tanı konulan bazı tümörler ayrı başlıklar halinde sınıflandırmaya eklenmiştir:
 - a. Diğer ve sınıflandırılmayan tümörler başlığı altında ayrı bir başlık olarak eklenen NUT karsinomu,
 - b. EWSR1-CREB1 translokasyonu gösteren pulmoner miksoid sarkom,
 - c. EWSR1 gen rearrangement gösteren miyoepitel-yoma ve miyoepitelial karsinom,
 - d. Lenfoproliferatif tümörler grubu altına eklenen Erdheim-Chester hastalığı.
10. Epitelioid hemangioendotelyoma tanısında WTR1-CAM-TA1 füzyonunun tanı değeri olmadığı kabul edilmiştir.

Bunun yanı sıra tümör rezeksiyonları için kullanılan patolojik tanı başlıkları ile küçük biyopsilerde ve sitolojide benzer morfolojide karşılaşılan tümörler için kullanılan terminolojide ayırım gözetilmesi üzerinde birleşilmektedir.

Bu makalede günlük uygulamada patoloğları ve klinisyenleri en çok ilgilendiren ilk dört konudaki değişiklikler üzerinde yoğunlaşılacaktır: Adenokarsinom sınıflandırmasındaki yeni alt başlıklar, yassı epitel hücreli karsinomların üç alt grupta ifade edilmesi, küçük hücreli karsinomların ve nöroendokrin farklılaşma gösteren tümörlerin nöroendokrin tümörler başlığı altında toplanması, büyük hücreli karsinom tanısının eskiye göre daha özel durumlarda kullanılması.

Adenokarsinomların Sınıflandırmasındaki Yeni Alt Başlıklar

Akciğer kanserlerinin çok büyük kısmı epitelial tümörlerdir. Onların yaklaşık %80-85'i küçük hücreli dışı karsinomlar, küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin de yaklaşık %60'ı adenokarsinomlardır. Akciğer kanserlerinin tedavisinde en önemli gelişme, adenokarsinomlarda hedefe yönelik yeni ajanlar uygulanması olmuştur. Bu nedenlerle araştırmalar ve yeni çalışmalar akciğer adenokarsinomları üzerinde yoğunlaşmaktadır (1,2,5-10). 2011 yılında ortaya konulan IASLC/ATS/ERS akciğer adenokarsinomları sınıflandırması, DSÖ 2015 sınıflandırmasında da büyük ölçüde korunmuştur (1,2,6,7).

Tablo 1. DSÖ 2015 akciğer tümörleri sınıflandırması

Histolojik tip ve alt tip	ICDO Kodu
Epitelial tümörler	
Adenokarsinom	8140/3
Lepidik adenokarsinom*	8250/3
Asiner adenokarsinom	8551/3
Papiller adenokarsinom	8260/3
Mikropapiller adenokarsinom*	8265/3
Solid adenokarsinom	8230/3
İnvaziv müsinöz adenokarsinom*	8253/3
Kolloid adenokarsinom	8480/3
Fetal adenokarsinom	8333/3
Enterik adenokarsinom*	8144/3
Minimal invaziv adenokarsinom*	
Nonmüsinöz	8256/3
Müsinöz	8257/3
Preinvaziv lezyonlar	
Atipik adenomatöz hiperplazi	8250/0
Adenokarsinoma in situ*	
Nonmüsinöz	8250/2
Müsinöz	8253/2
Yassı epitel hücreli karsinom	8070/3
Keratinize yassı epitel hücreli karsinom*	8071/3
Nonkeratinize yassı epitel hücreli karsinom*	8072/3
Bazaloid yassı epitel hücreli karsinom*	8083/3
İn situ yassı epitel hücreli karsinoma	8070/2
Nöroendokrin tümörler	
Küçük hücreli karsinom	8041/3
Kombine küçük hücreli karsinom	8045/3
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Karsinoid tümörler	
Tipik karsinoid tümör	8240/3
Atipik karsinoid tümör	8249/3
Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	8040/0
Büyük hücreli karsinom	8012/3
Adenoskuamöz karsinom	8560/3
Sarkomatoid karsinomlar	
Pleomorfik karsinom	8022/3
İğsi hücreli karsinom	8032/3
Dev hücreli karsinom	8031/3
Karsinosarkom	8980/3
Pulmoner blastom	8972/3
Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar	
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	8082/3
NUT karsinom*	8023/3

Tablo 1. DSÖ 2015 akciğer tümörleri sınıflandırması (devamı)

Histolojik tip ve alt tip	ICDO Kodu
Tükrük bezi tipi tümörler	
Mukoepidermoid karsinom	8430/3
Adenoid kistik karsinom	8200/3
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom	8562/3
Pleomorfik adenom	8940/0
Papillom	
Yassı epitel hücreli papillom	8052/0
Glandüler papillom	8260/0
Mikst skuamöz ve glandüler papillom	8560/0
Adenomlar	
Sklerozan pnömositom*	8832/0
Alveoler adenom	8251/0
Papiller adenom	8260/0
Müsinöz kistadenom	8470/0
Müköz gland adenomu	8480/0
Mezenkimal tümörler	
Pulmoner hamartoma	8992/0
Kondroma	9220/0
PEComatöz tümörler*	
Lenfangiomyomatozis	9174/0
PEComa, benign*	8714/0
Berrak hücreli tümör	8005/0
PEComa, malign*	8714/3
Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör	8827/1
Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis	
İnflamatuvar miyofibroblastik tümör	8825/1
Epiteloid hemanjiyomatozis	9133/3
Plevropulmoner blastom	8973/3
Sinovyal sarkom	9040/3
Pulmoner arter intimal sarkom	9137/3
Pulmoner miksoid sarkom, EWSR1-VREB1 translokasyonu*	8842/3
Miyoepitelyal tümörler*	
Miyoepitelyoma	8942/0
Miyoepitelyal karsinoma	8982/3
Lenfositik tümörler	8005/0
MALT lenfoma-Düşük gradeli marjinal zon B hücreli	9699/3
Diffüz büyük hücreli lenfoma	9680/3
Lenfomatoid granülomatozis	9766/1
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma*	9712/3
Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz	9751/1
Erdheim-Chester hastalığı*	9750/1
Ektopik kökenli tümörler	
Germ hücreli tümörler	
Teratom, matür	9080/0

Tablo 1. DSÖ 2015 akciğer tümörleri sınıflandırması (devamı)

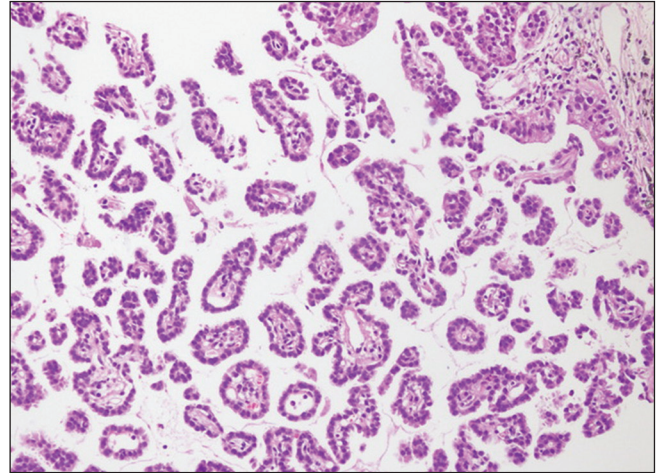
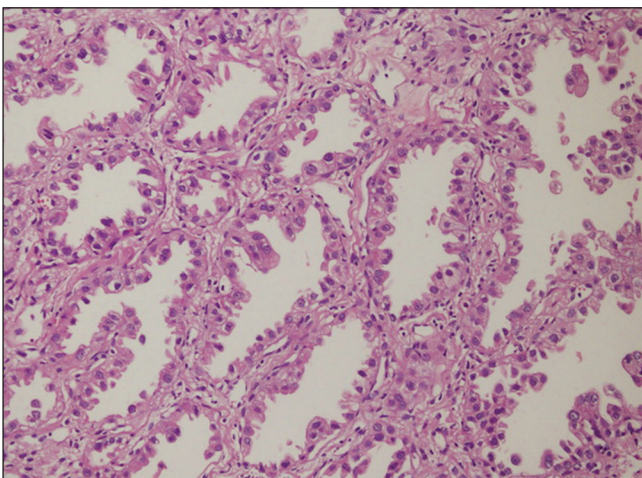
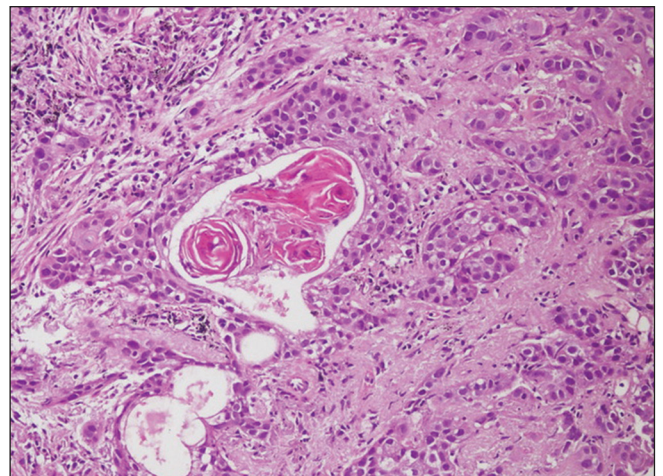
Histolojik tip ve alt tip	ICDO Kodu
Teratom, immatür	9080/1
Intrapulmoner timoma	8580/3
Melanom	8270/3
Meningiom, NOS	9530/0
Metastatik tümörler	
* Sınıflandırmaya yeni eklenen başlıklar.	

Değişikliklerin belki de en önemlisi, bronkioloalveoler karsinom (BAK) terminolojisinin terkedilmesidir. Onun yerine tümörün büyüklüğüne ve invazyon alanına göre üç ayrı başlık tanımlanmıştır: İn situ adenokarsinom, mikroinvaziv adenokarsinom ve lepidik baskın adenokarsinom. Doğal olarak bu başlıklar yalnızca akciğer rezeksiyon materyalleri için söz konusudur. Çünkü in situ adenokarsinomlar çapı 3 cm veya daha küçük, stromal, vasküler ve plevral invazyonu olmayan tümörler için kullanılmaktadır (Resim 1). Mikroinvaziv adenokarsinomlar ise çapı 3 cm veya daha küçük, stromal invazyonu 5 mm veya daha küçük, lepidik patern baskın tümörler için kullanılan bir terim olarak yeni sınıflandırmaya eklenmiştir. Ancak damar, lenfatik, hava boşlukları ve plevra invazyonu olan olgular için bu terimler kullanılmamaktadır. Lepidik baskın adenokarsinom ise çapı 3 cm'den büyük, stromal invazyonu 5 mm'den büyük intraalveoler gelişim gösteren tümörler için kullanılmaktadır (1-3).

İnvaziv adenokarsinomlar ise tümördeki baskın gelişim paternine göre alt başlıklarla ifade edilmektedir. 2004 DSÖ sınıflandırmasında da yer alan asiner, papiller, solid, kolloid, fetal adenokarsinoma lepidik (Resim 2), mikropapiller (Resim 3), invaziv müsinöz, enterik alttıpler de eklenmiştir. Adenokarsinom alt tipleri rezeksiyon materyallerinin değerlendirilmesi sırasında uygulanmakta, küçük biyopsilerde

yalnızca alt tiplere ait özellikler taşıdığı için belirtilmesiyle yetinilmektedir.

Travis ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladığı IASLC/ATS/ERS akciğer adenokarsinomları sınıflandırmasının, akciğer patolojisi konusunda deneyimli uzmanlar arasında yüksek oranda tekrarlanabilir olduğu görülmüştür (11). Alt tipler

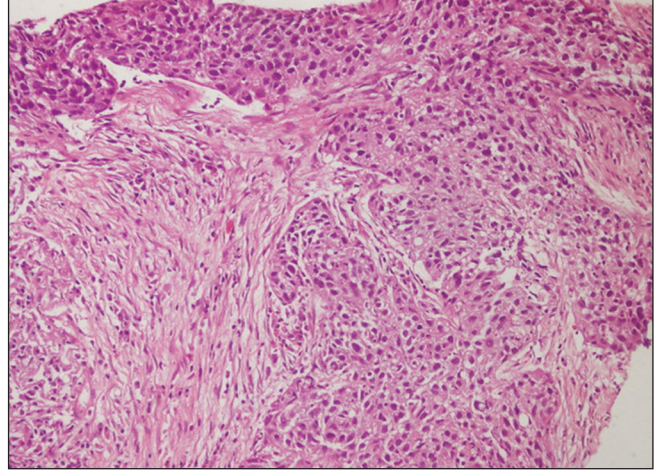
**Resim 2.** Akciğer adenokarsinomlarında mikropapiller gelişim gösteren tümörlerin daha kötü klinik seyir gösterdiği düşünüldüğünden alt tip olarak rapor edilmelidir (HE x100).**Resim 1.** Akciğer adenokarsinomlarında lepidik gelişim paterni (HE x200).**Resim 3.** Keratinize tipte yassi epitel hücreli karsinomda tümör adaları ortasında keratinizasyon görülmektedir (HE x200).

arasında hastalığın klinik seyri bakımından farklılıklar konusunda kesin bir sonuca henüz varılmamıştır. Ancak lepidik ve müsinoz tiplerin daha iyi, solid ve mikropapiller tiplerin daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğuna dair çalışmalar vardır.

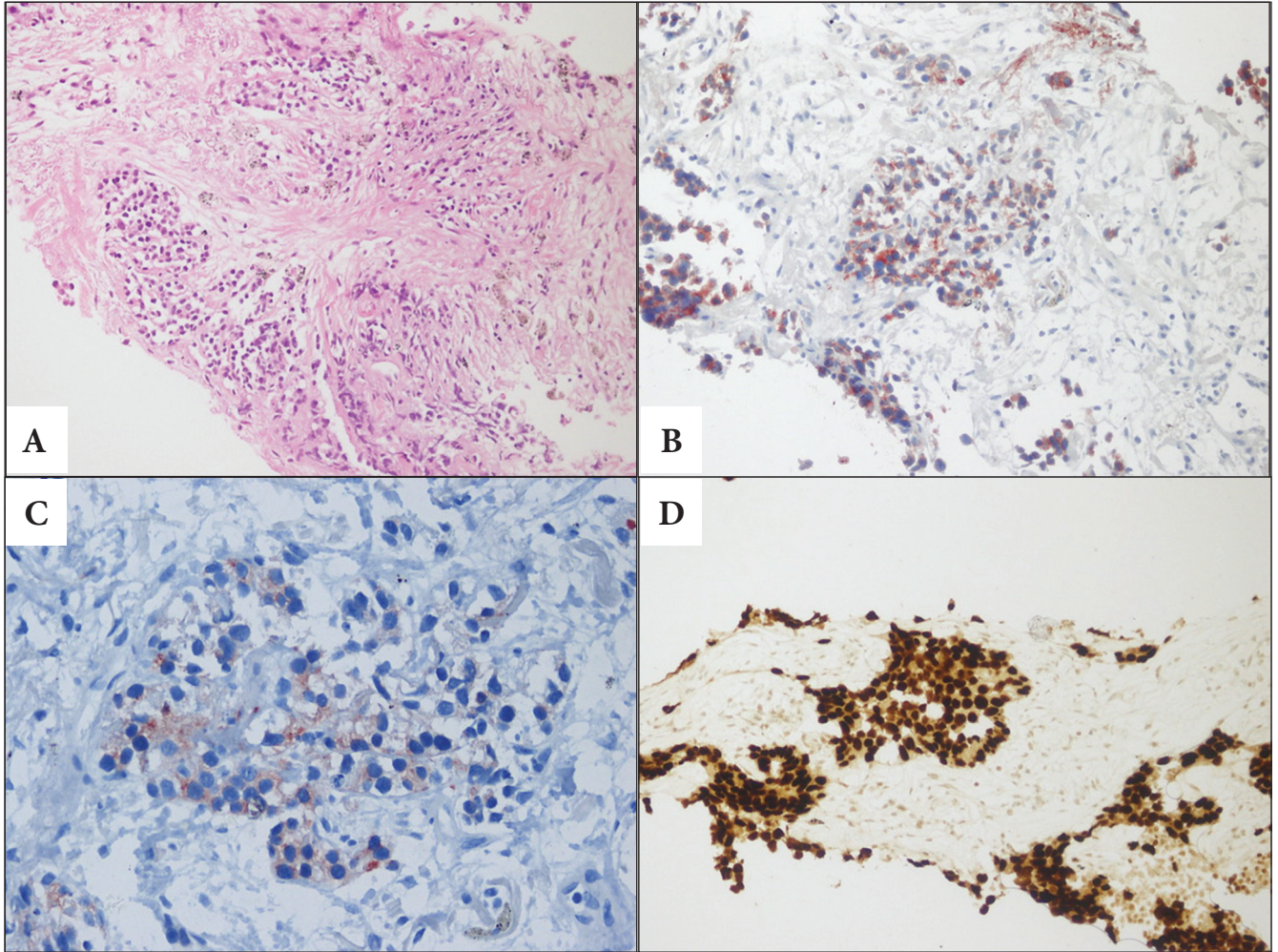
Yapılan meta-analizler, mikroinvaziv adenokarsinom tanısı alan hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının biraz daha düşük (%98.5) olmakla birlikte adenokarsinoma in situ tanısı alan hastalardan (%100.0) anlamlı bir fark göstermediğini ortaya koymaktadır (12).

Yassı Epitel Hücreli Karsinomlar İçin Yeni Alt Tipler

Yassı epitel hücreli karsinomlar daha önce papiller, berak hücreli, küçük hücreli ve bazaloid alt tiplere ayrılmaktaydı. Yeni sınıflandırmada keratinize (Resim 4), nonkeratinize (Resim 5) ve bazaloid alt tipler yer almaktadır. Herhangi bir oranda keratinize olan tümörler keratinize YEHK olarak tanımlanmakta, tümörün yarısından fazlası bazaloid gelişim



Resim 4. Nonkeratinize tipte yassı epitel hücreli karsinom tanısı çoğunlukla immünohistokimyasal belirteçlerle tanının desteklenmesini gerektirmektedir (HE x200).



Resim 5. Küçük hücreli karsinom tanısı için çoğu zaman nöroendokrin belirteçlerin desteği gerekli olmaktadır. Nekroz alanları içeren nükleolü olmayan, ince kromatin ağına sahip çekirdeklere sahip solid tümör infiltrasyonunun (A), immünohistokimyasal incelemede sitokeratin ile sitoplazmik noktasal reaksiyon vermesi (B) küçük hücreli karsinom için uyarıcıdır. Nöroendokrin belirteçler olan sinaptofizin (C) ve TTF1 (D) için pozitif reaksiyon tanıyı desteklemektedir.

paternine sahip ise daha önce olduğu gibi bazaloid YEHK olarak isimlendirilmektedir (1,2). Bazaloid YEHK'lerin daha kötü klinik seyir gösterdiğine ilişkin görüşlere karşın alt tiplerin prognozu belirlemede anlamlı olduğuna dair henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır.

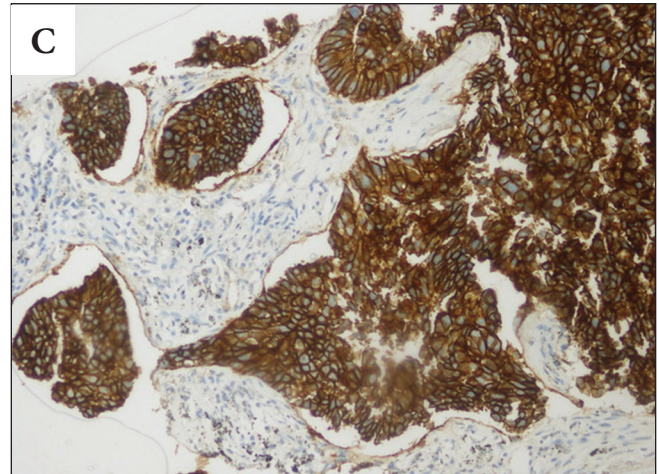
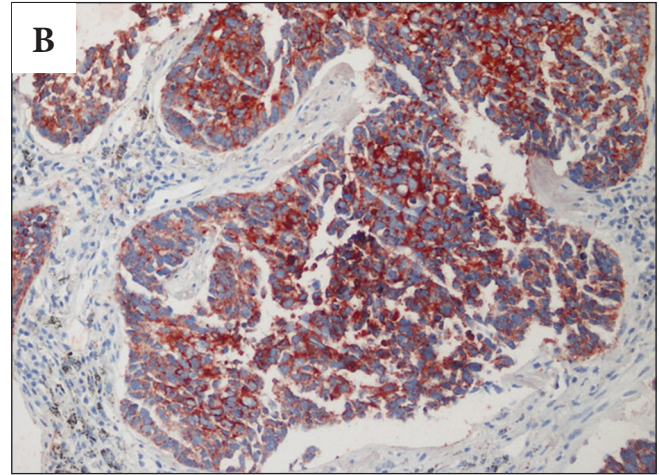
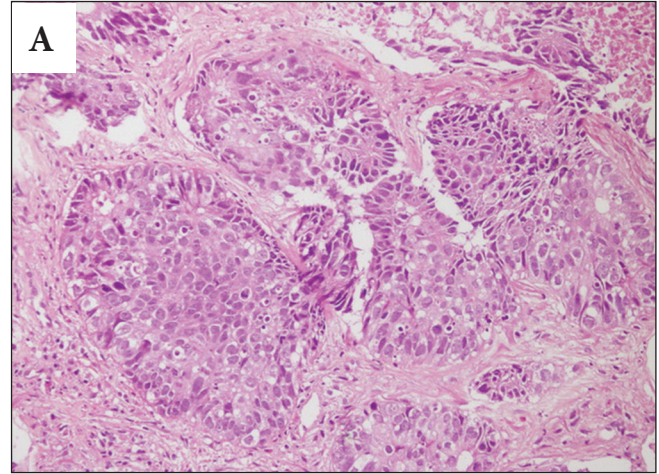
Nöroendokrin Tümörler

Önceki sınıflandırmalarda sürekli yer değiştiren nöroendokrin tümörler 2015 DSÖ sınıflandırmasında aynı başlık altında toplanmıştır. Daha önce ayrı bir başlık olan küçük hücreli karsinom ve karsinoid tümörler ile büyük hücreli karsinom başlığı altında yer alan büyük hücreli nöroendokrin karsinom, yeni sınıflandırmada diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi ile birlikte bir grup oluşturmaktadır (1,2). Bunlar nöroendokrin tümörler arasında bir derecelendirme olarak kabul edilebilir. Küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom için kemoterapi uygulanırken, daha iyi farklılaşma gösteren karsinoid ve atipik karsinoid için cerrahi girişim yeterli olmaktadır.

Küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom daha kötü prognoza sahip tümörler olup adenokarsinom ve YEHK ile kombine olarak görülebilmektedir. Nekroz, mitoz ve Ki67 proliferasyon indeksinin belirlenmesi, karsinoid, atipik karsinoid ve küçük hücreli karsinom ayırımında çoğunlukla yeterli olmaktadır. 2015 DSÖ sınıflandırmasında mitoz sayımına özen gösterilmesi, en sık mitotik aktivitenin olduğu 2 mm² çapında üç alanda mitoz sayılarak ortalamasının alınması önerilmektedir (1,2). Bu tümörlerde tipik çekirdek özellikleri yanında immünohistokimyasal incelemede nöroendokrin belirteçler için pozitif reaksiyon saptanması tanıya yardımcıdır (Resim 5, 6) (13-15). Ancak herhangi bir farklılaşma göstermeyen, hematoksilen-eozin incelemede belirgin nöroendokrin hücre göstermeyen tümörlerde nöroendokrin tümörler için İHK incelemeye başvurulması tartışmalıdır (16,17).

Büyük Hücreli Karsinom

Daha önce adenomatöz veya yassı epitel yönünden farklılaşma göstermeyen, küçük hücreli dışı karsinomlar için kullanılan büyük hücreli karsinom tanısının ancak daha özel durumlar için ve yalnızca rezeksiyon materyallerinde kullanılması gündeme gelmiştir. İmmünohistokimyasal incelemenin yaygın kullanımı, tümörlerin hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde belirlenemeyen farklılaşma özelliklerini adenokarsinomlar için kullanılan TTF-1 ve Napsin A, YEHK için kullanılan p63 ve p40 antikörlerine reaksiyon vererek gösterebildiğini ortaya koymuştur (18). Bu nedenle küçük biyopsilerde belirlenemeyebilen bu tür farklılaşma özelliğinin tümörün rezeksiyonu sonra yapılan İHK incelemede de saptanamadığı durumda büyük hücreli karsinom tanısı kullanılması kararlaştırılmıştır (1,2,19). Küçük biyopsilerde adenomatöz veya yassı epitel yönünden farklılaşma göstermeyen,



Resim 6. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom organoid gelişim paternine sahip solid tümör adalarından oluşmaktadır. Sitokeratin ile sitoplazmik noktasal reaksiyon (B) ve nöroendokrin belirteçlerden CD56 ile pozitif membranöz reaksiyon (C) tanıyı desteklemektedir (x200).

küçük hücreli dışı karsinomlar için “küçük hücreli dışı karsinom, NOS” terminolojisinin kullanılması önerilmektedir. Bu yaklaşımla büyük hücreli karsinom tanısının giderek azalması beklenmektedir. Daha önce büyük hücreli karsinom başlığı

altında yer alan bazaloid, berrak hücreli karsinom ve rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom alt tipleri kaldırılmış, büyük hücreli nöroendokrin tümör alt tipi nöroendokrin tümörler, lenfoepitelyoma benzeri karsinom alt tipi ise "diğer ve sınıflandırılmayan tümörler" altına alınmıştır.

Nadir Görülen Tümörler

Sınıflandırmaya dahil edilen nadir tümörler; NUT gen rearrangement gösteren NUT karsinomu, EWSR1-CREB1 translokasyonu gösteren pulmoner miksoid sarkom, EWSR1 gen rearrangement gösteren miyoepitelyoma ve miyoepitelyal karsinom, lenfoproliferatif tümörler grubu altına eklenen Erdheim-Chester hastalığıdır (1,2,19). Ancak moleküler testlerle tanı konulabilen bu tümör tiplerinde hematoksilen-eozin kesitlerde bazı ipuçları saptanmakta, tanı konulması için İHK incelemeye ek olarak moleküler genetik analiz gerekmektedir. Patoloji uzmanına düşen, alışılmadık tümör morfolojisine sahip tümörlerin ayırıcı tanısında bu tümörleri akılda tutmaktır.

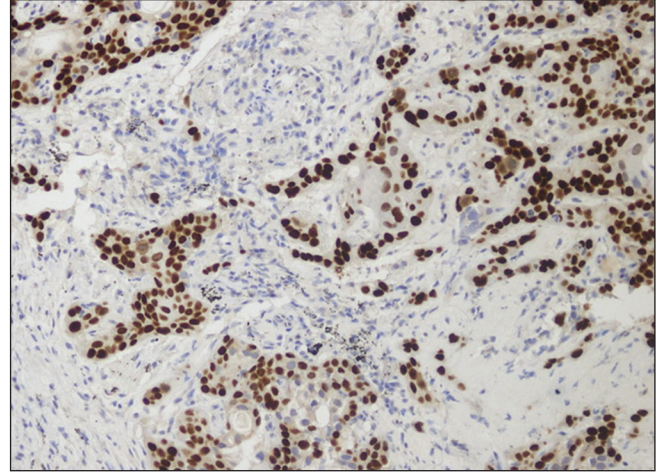
Küçük Biyopsiler ve Sitolojik Tanıda Temel Yaklaşım

Yeni sınıflandırmayla birlikte nadir görülen tümörler bir kenarda bırakılacak olursa patolojik incelemenin akım şeması şöyle özetlenebilir:

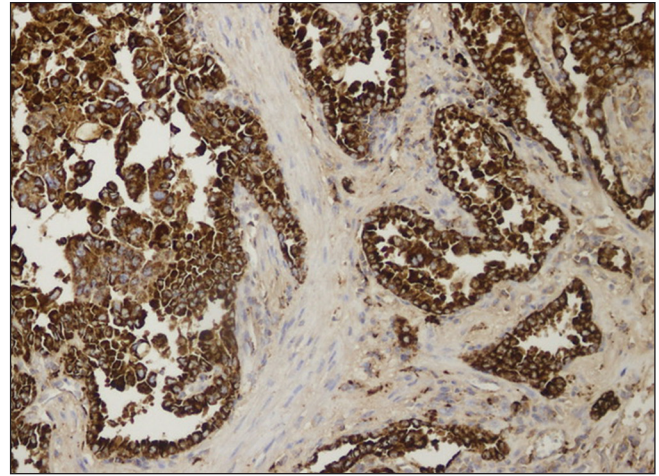
1. Karsinom mu, değil mi?
2. Nöroendokrin tümör mü, değil mi?
3. Küçük hücreli dışı karsinom ise adenokarsinom mu, YEHK mi?
4. Nöroendokrin tümör ise küçük hücreli karsinom mu? Karsinoid veya atipik karsinoid olabilir mi?
5. Adenokarsinom ise primer mi, yoksa metastatik mi?
6. Akciğer adenokarsinomu ise, lepidik, mikropapiller, solid, kribriform, enterik, kolloid, fetal özellikler taşıyor mu? İnvaziv müsinöz adenokarsinom olabilir mi?

Bu akış içinde dikkat edilmesi gereken önemli nokta, doku tasarrufudur. Küçük biyopsilerin ayırıcı tanısı için optimal sayıda İHK inceleme yapılmazsa hastanın tedavisi için gerekli olabilecek moleküler testler için yeterli doku örneği kalmayabilir. Bu nedenle karsinom tanısı için pansitokeratin, küçük hücreli karsinom ve nöroendokrin tümörler için sinaptofizin, kromogranin ve CD56 antikolarından ikisi çoğunlukla yeterli olabilir. Adenokarsinom veya YEHK yönünde farklılaşma göstermeyen küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının ayırıcı tanısında adenokarsinomlar için TTF-1, yassı epitel farklılaşması için p40 veya p63 gibi çekirdek reaksiyonu veren iki antikora yetinilmesi önerilmektedir (Resim 7). Napsin A adenokarsinomların ayırıcı tanısında kullanılan ikinci bir seçenek olarak kullanılmaktadır (Resim 8). Bunlarla ayırıcı tanı yapılamadığı durumda "Küçük hücreli dışı karsinom, NOS" terimi kullanılabilir.

Özellikle küçük biyopsilerde ve yeterli klinik bilgi sağlanmadığı durumlarda karsinom tanısı konulan olgularda primer



Resim 7. Hematoksilen eozin kesitlerde keratinizasyon göstermeyen küçük hücreli dışı karsinomların p63 pozitif reaksiyon vermesi yassı epitel hücreli karsinom tanısını desteklemektedir (x200).



Resim 8. Akciğer adenokarsinomları çoğunlukla Napsin A için kuvvetli sitoplazmik reaksiyon göstermektedir (x200).

ve metastatik karsinom ayırımı yapılamayacağına patoloji uzmanı kadar klinisyen tarafından da dikkate alınması gereklidir. Sınıflandırmada bu nedenle "Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu" yerine "Küçük hücreli dışı karsinom" tanımının tercih edilmesi önerilmektedir. İki arasında ince ayırımın klinisyen tarafından da fark edilmesi beklenmelidir (1,2)

Moleküler Testler ve Akciğer Kanser Sınıflandırmasının geleceği

Özellikle ileri evre akciğer kanserlerinde tedaviye yol gösteren moleküler testler giderek patoloji raporlarının ayrılmaz bir parçası haline gelmektedir. EGFR, ALK, KRAS, ROS-1 ve PDL-1 seçilecek tedaviye ve ilk basamak kemoterapiye dirençli olgularda ikinci basamak tedavi protokolünü belirlemede kullanılmaktadır (20-22). Moleküler testlerin doku ve zaman tasarrufu için bir kerede uygulanması ve bu amaçla boyasız kesitler saklanması önerilmektedir (23,24).

İHK ve moleküler testler, benzer morfolojiye, benzer anjijenik yapıya sahip tümörlerin genetik yapıda ayrışabildiklerini göstermektedir. Bu farklılık, hastanın prognozunu ve tedavisini etkilemektedir. Yapılan çalışmalar yalnızca genetik değil epigenetik belirteçlerin de kanser tanı ve tedavisinde önemli ipuçları verebileceğini göstermektedir (25,26). Küçük biyopsilerde ve sitolojik materyalde uygulanan tanısız ve prognostik incelemelerin kısa süre içinde likid biyopsilerde de uygulanmaya başlanması için önümüzde sayılı günler var.

Bu nedenle patoloğların 11 yıllık İHK inceleme deneyimini yansıtan 2015 sınıflandırmasının kısa bir süre sonra tümörlerin genetik özelliklerini de yansıtan bir sınıflandırmayı yenilenmesi şartı sayılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2015.
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
3. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85.
4. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Kerr KM, Beasley MB. *Advances in Surgical Pathology: Lung Cancer*. Philadelphia, 2011.
5. Zheng M. Classification and pathology of lung cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 2016;25:447-68.
6. Cagle PT, Allen TC, Bernicker EH, Ge Y, Haque A, Barrios R. Impact of recent developments in lung cancer on the practice of pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:322-5.
7. Motoi N, Szoke J, Riely G, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol* 2008;32:811-27.
8. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology* 2009;54:12-27.
9. Wislez M, Antoine M, Pradere M, et al. Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib. *Lung Cancer* 2009;68:185-91.
10. Pirker R, Filipits M. Personalized treatment of advanced non-small-cell lung cancer in routine clinical practice. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35:141-50.
11. Chalela R, Curull V, Enríquez C, Pijuan L, Bellosillo B, Gea J. Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis* 2017;9:2142-58.
12. Urer HN, Ahiskali R, Arda N, et al. Interobserver agreement among histological patterns and diagnosis in lung adenocarcinomas. *Turk Patoloji Derg* 2014;30:105-10.
13. Behera M, Owonikoko TK, Gal AA, et al. Lung adenocarcinoma staging using the 2011 IASLC/ATS/ERS classification: a pooled analysis of adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer* 2016;17:e57-e64.
14. Hilal T. Current understanding and approach to well differentiated lung neuroendocrine tumors: an update on classification and management. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9:189-99.
15. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: clinico-pathologic features, treatment, and outcomes. *Clin Lung Cancer* 2016;17:e121-e129.
16. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, et al. The use of immunohistochemistry improves the diagnosis of small cell lung cancer and its differential diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases. *J Thorac Oncol* 2017;12:334-46.
17. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG. Testing for neuroendocrine immunohistochemical markers should not be performed in poorly differentiated NSCCs in the absence of neuroendocrine morphologic features according to the 2015 WHO classification. *J Thorac Oncol* 2016;11:e26-7.
18. Derks JL, Speel EJ, Dingemans AM. An unmet need in the WHO 2015 biopsy classification: poorly differentiated NSCCs with positive neuroendocrine markers. *J Thorac Oncol* 2015;11:e25-e26
19. Pelosi G, Scarpa A, Forest F, Sonzogni A. The impact of immunohistochemistry on the classification of lung tumors. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:1105-21.
20. Copin MC. Large cell carcinoma, lymphoepithelioma-like carcinoma, NUT carcinoma. *Ann Pathol* 2016;36:24-33.
21. Tsiambas E, Lefas AY, Georgiannos SN, et al. EGFR gene deregulation mechanisms in lung adenocarcinoma: A molecular review. *Pathol Res Pract* 2016;212:672-7.
22. Roskoski R Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in the treatment of ALK-driven lung cancers. *Pharmacol Res* 2017;117:343-56.
23. Villalobos P, Wistuba II. Lung cancer biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31:13-29.
24. Rodriguez-Canales J, Parra-Cuentas E, Wistuba II. Diagnosis and molecular classification of lung cancer. *Cancer Treat Res* 2016;170:25-46.
25. Penault-Llorca F, Tixier L, Perrot L, Cayre A. Strategy for molecular testing in pulmonary carcinoma. *Ann Pathol* 2016;36:73-9.
26. Mari-Alexandre J, Diaz-Lagares A, Villalba M, et al. Translating cancer epigenomics into the clinic: focus on lung cancer. *Transl Res* 2017. pii: S1931-5244(17)30208-6.