

# Akciğer ve Plevra Tümörleri

Bir patolog gözüyle  
Dr.Serpil Dizbay Sak  
Patoloji ABD

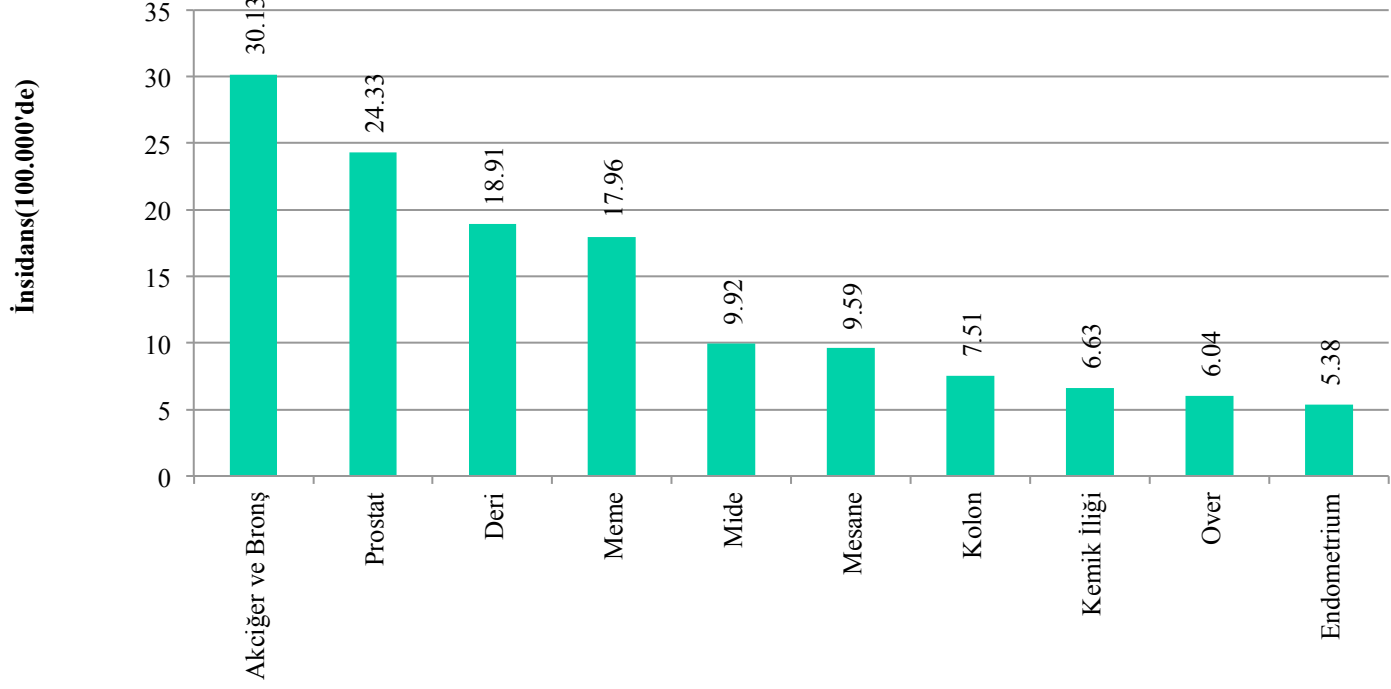
# Akciğer kanseri/ mezotelyoma

- Epidemiyoloji-etyoloji
- Klinik özellikler ve evreleme
- Genetik-moleküler değişiklikler
- Histopatolojik tipler (pratik)

# Epidemiyoloji

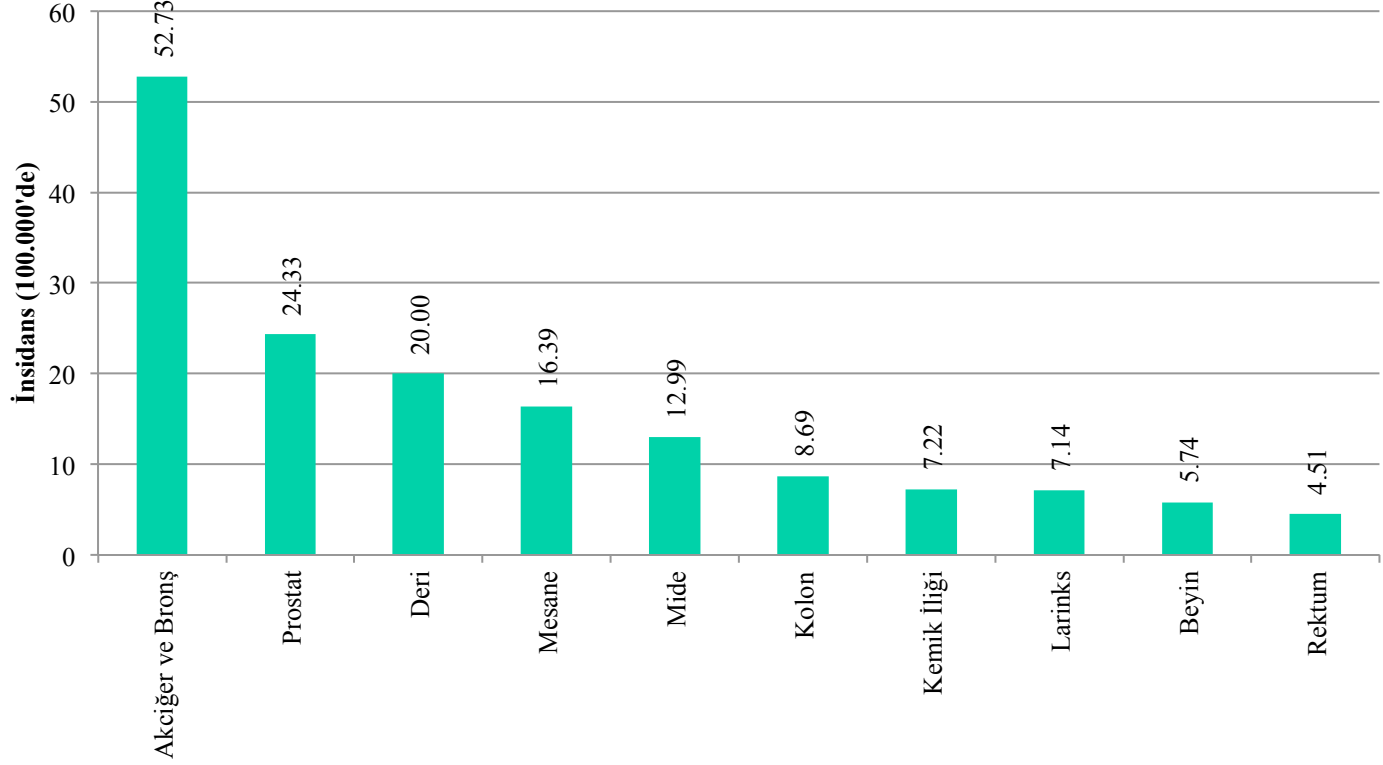
- En çok öldüren kanser: Tüm kanser ölümlerinin %18 kadarı
  - 2008’de
    - 1.6 milyon yeni olgu
    - 1,380,000 ölüm
- En sık Avrupa, KuzeyAmerika
  - sigara ile ilgili eğilimleri yansıtır

Türkiye İlk 10 Kanser Türü (2005)





Erkeklerde Görülen İlk 10 Kanser Türü (2005)



Kadınlarda Görülen İlk 10 Kanser Türü (2005)



# Epidemiyoloji

- 1990 lardan beri erkeklerde insidans azalmaktadır (sigara içiminin azalmasına bağlı olarak)
- Kadınlarda ise bu azalma belirgin değildir.
  - 1987'den beri akciğer kanserinden ölüm oranları meme kanserini geçmiştir.

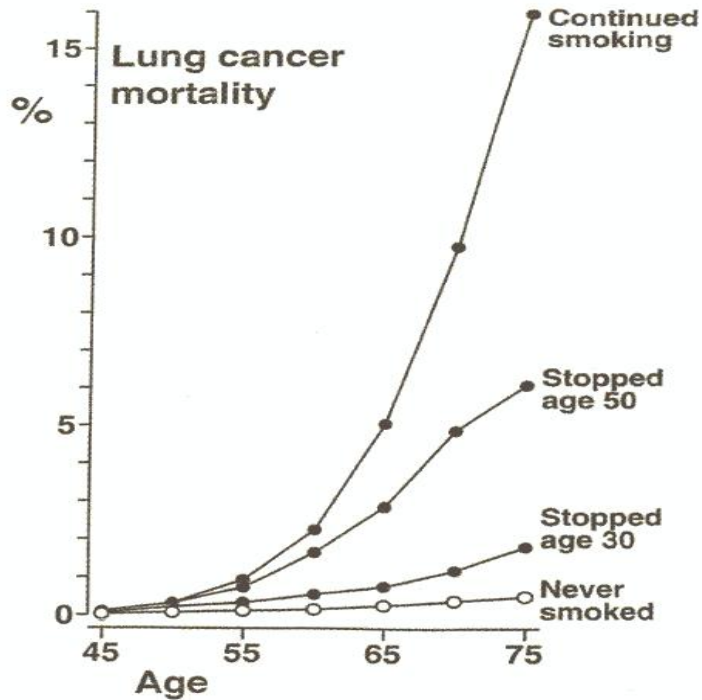
# Yaş

- En çok 40-70 yaşları arasında
- Pik 50-60 yaş
- %5'den azı 40 yaş altında

# Sigara en önemli risk faktörü

- Akciğer kanseri olgularının % 80'i
  - Aktif olarak sigara kullananlar ya da yeni bırakanlar arasından çıkıyor.
- Sigara içmeyen ile ağır içici arasındaki risk farkı 60 kat
- Kadınlar sigaradaki karsinojenlere daha duyarlı
- Pipo ve sigar da riski artırır ancak sigara kadar değil
- Pasif içicilik riski artırıyor.
  - Her yıl yaklaşık 3000 sigara içmeyen birey bu yüzden ölüyor

# Sigara-Akciğer kanseri



**Fig. 1.04** The effects of stopping smoking at different ages on the cumulative risk (%) of death from lung cancer up to age 75. From R. Peto et al. {1588A}.

- Sigarayı bırakmak her yaşta yarar sağlıyor ama risk normale inmiyor

# Sigara

- Ac Kanserinin %90'ından sorumlu
- 4800 kimyasal-60'ı karsinojen
- PAH, N-nitrozaminler, aromatik aminler, aldehitler, nitro bileşikleri, metaller, .....
- Sitokrom P450 sistemi ile metabolizasyon
- Elektrofilik metabolitler DNA adduct'ları oluşturur
- GlutatyonS transferaz ile detoksifikasyon

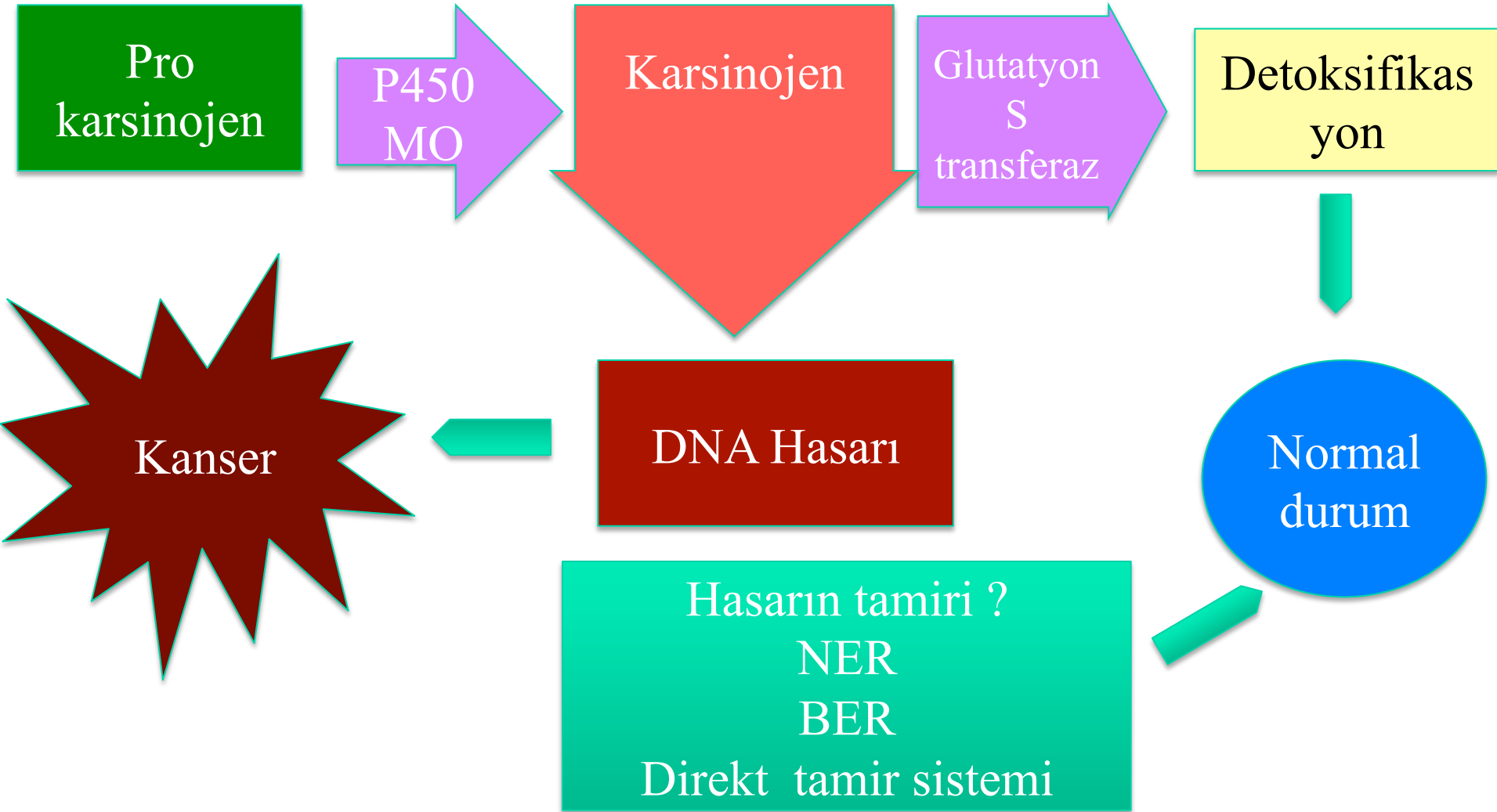
# Sigara

- DNA adduct'larının bir bölümü tamir edilebilir:
  - NER Nükleotid excision repair
  - BER Base excision repair
  - Direkt tamir sistemi



# Karsinojenlerin mutajenik etkileri genetik özelliklere göre fark gösteriyor

- Ağır sigara kullanıcılarının ancak %11 kadarı akciğer kanseri oluyor.



Pro  
karsinojen

P450  
MO

Karsinojen

Glutatyon  
S  
transferaz

Detoksifikas  
yon

Kanser

DNA Hasarı

Hasarın tamiri ?

NER

BER

Direkt tamir sistemi

Normal  
durum



Polimorfizm

P450 monooksijenaz  
Glutasyon S transferaz  
DNA tamir enzimleri

Karsinojenlerin mutajenik etkileri  
genetik özelliklere göre fark  
gösteriyor

# Sigara içmeyenlerde kanser olmaz mı?

- Akciğer kanserlerinin %25 kadarı sigara içmeyenlerde meydana geliyor

D

## Endüstriyel:

- Asbest
- Uranyum
- Arsenik
- Kadmiyum
- Nikel
- Vinil klorid
- Hardal gazı

- Asbestoza maruz kalanlarda en çok görülen kanser akciğer kanseri
- Sigara içmeyenlerde risk 5 kat içenlerde 55 kat artıyor

# Akciğer Kanserleri

- Adenokarsinoma
- Yassı hücreli (skuamöz) karsinoma
- Küçük Hücreli Dışı Karsinom
  - Non-small cell
    - NSCLC
- Karsinoid Tümör
- Tükürük bezi tipi karsinomlara
- Küçük hücreli karsinoma

# Akciğer kanserinde moleküler değişiklikler

- Tümör hücreleri bir çok mutasyon içerir.
  - Tümör baskılayıcı genlerin fonksiyonunun azalması
  - Onkogenlerin fonksiyonlarının artması
- Bazı mutasyonlar tümör hücrelerinin yaşaması ve çoğalması için şarttır:
  - DRIVER (Sürücü) mutasyonlar

# Yassı hücreli karsinoma

- Sigara ile çok yakın ilişkili
- Tumor supresör gen lokuslarında kayıplar
  - 3p (FHIT ve başka TS genler)
  - 9p (CDKN2A)
  - 17p (P53)
- Retinoblastoma geninin ekspresyonunda kayıp %15
- FGFR1 amplikasyonu



# Küçük hücreli karsinoma

- Sigara ile en çok ilişki gösteren akciğer kanseri türü
- Tümör süpresör genlerin aktivitesinde kayıplar
  - P53 %75-90
  - RB %100
  - 3 p delesyonları
- Myc amplifikasyonları

# Adenokarsinoma

- Büyüme faktörü reseptörlerinin sinyal yolağında onkojen aktivasyonları:

-EGFR

-RAS

-ALK

-ROS

-MET

-RET

-BRAF

Driver  
mutasyonlar

# Sigara içmeyenlerde kanser

- Akciğer kanserlerinin %25 kadarı
  - Batı ülkelerinde daha düşük: %10-15 kadar
  - Uzak doğuda daha çok
- Çoğu kadınlarda
- Çoğu adenokarsinom
- EGFR mutasyonları hakim

Hava iletim sistemi  
Proksimal bronşlar

Gaz deęişim sistemi  
Distal parankim

Santral havayolları

Terminal respiratuar  
ünite

Sigara  
kullanan

•Küçük  
hücreli Ca.

•Yassı  
hücreli Ca.

KRAS

Adeno

karsinoma

Diğer

Hiç  
kullan-  
mayan

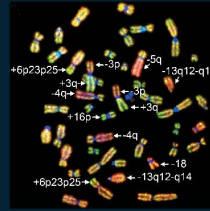
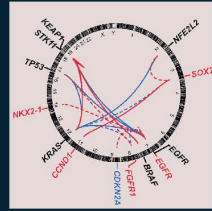
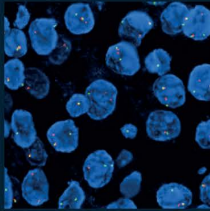
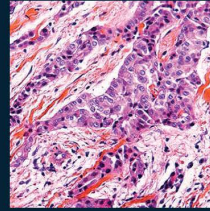
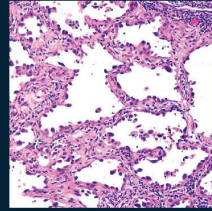
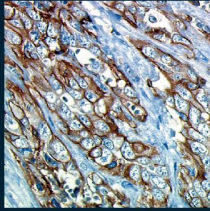
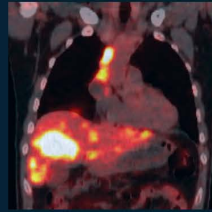
EGFR



# AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOLOJİK TİPLER

# WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

Edited by  
William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Allen P. Burke, Alexander Marx, Andrew G. Nicholson



2015  
Dünya Sağlık  
Örgütü  
Sınıflaması



# WHO classification of tumours of the lung<sup>a,b</sup>

|  |         |  |         |
|--|---------|--|---------|
| <b>Epithelial tumours</b>                                    |         | <b>Papillomas</b>  |         |
| Adenocarcinoma   | 8140/3  | Squamous cell papilloma  | 8052/0  |
| Lepidic adenocarcinoma                                       | 8250/3* | Exophytic  | 8052/0  |
| Acinar adenocarcinoma  | 8551/3* | Inverted   | 8053/0  |
| Papillary adenocarcinoma                                     | 8260/3  | Glandular papilloma  | 8260/0  |
| Micropapillary adenocarcinoma                                | 8265/3  | Mixed squamous cell and glandular papilloma  | 8560/0  |
| Solid adenocarcinoma   | 8230/3  | <b>Adenomas</b>  |         |
| Invasive mucinous adenocarcinoma                             | 8253/3* | Sclerosing pneumocytoma  | 8832/0  |
| Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma      | 8254/3* | Alveolar adenoma   | 8251/0  |
| Colloid adenocarcinoma                                       | 8480/3  | Papillary adenoma  | 8260/0  |
| Fetal adenocarcinoma   | 8333/3  | Mucinous cystadenoma   | 8470/0  |
| Enteric adenocarcinoma                                       | 8144/3  | Mucous gland adenoma   | 8480/0  |
| Minimally invasive adenocarcinoma                            |         | <b>Mesenchymal tumours</b>   |         |
| Non-mucinous   | 8250/2* | Pulmonary hamartoma  | 8992/0  |
| Mucinous   | 8257/3* | Chondroma  | 9220/0  |
| Preinvasive lesions  |         | PEComatous tumours   |         |
| Atypical adenomatous hyperplasia                             | 8250/0* | Lymphangi leiomyomatosis   | 9174/1  |
| Adenocarcinoma in situ                                       | 8140/2  | PEComa, benign   | 8714/0  |
| Non-mucinous   | 8410/2  | Clear cell tumour  | 8005/0  |
| Mucinous   | 8253/2  | PEComa, malignant  | 8714/3  |
| Squamous cell carcinoma                                      | 8070/3  | Congenital peribronchial myofibroblastic tumour  | 8827/1  |
| Keratinizing squamous cell carcinoma                         | 8071/3  | Diffuse pulmonary lymphangiomatosis  |         |
| Non-keratinizing squamous cell carcinoma                     | 8072/3  | Inflammatory myofibroblastic tumour  | 8825/1  |
| Basaloid squamous cell carcinoma                             | 8083/3  | Epithelioid haemangioendothelioma  | 9133/3  |
| Preinvasive lesion   |         | Pleuropulmonary blastoma   | 8973/3  |
| Squamous cell carcinoma in situ                              | 8070/2  | Synovial sarcoma   | 9040/3  |
| Neuroendocrine tumours                                       |         | Pulmonary artery intimal sarcoma   | 9137/3  |
| Small cell carcinoma   | 8041/3  | Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation                         | 8842/3* |
| Combined small cell carcinoma                                | 8045/3  | Myoepithelial tumours  |         |
| Large cell neuroendocrine carcinoma                          | 8013/3  | Myoepithelioma   | 8982/0  |
| Combined large cell neuroendocrine carcinoma                 | 8013/3  | Myoepithelial carcinoma  | 8982/3  |
| Carcinoid tumours  |         | <b>Lymphohistiocytic tumours</b>   |         |
| Typical carcinoid  | 8240/3  | Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) | 9699/3  |
| Atypical carcinoid   | 8249/3  | Diffuse large B-cell lymphoma  | 9680/3  |
| Preinvasive lesion   |         | Lymphomatoid granulomatosis  | 9766/1  |
| Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia | 8040/0* | Intravascular large B-cell lymphoma  | 9712/3  |
| Large cell carcinoma   | 8012/3  | Pulmonary Langerhans cell histiocytosis  | 9751/1  |
| Adenosquamous carcinoma                                      | 8560/3  | Erdheim-Chester disease  | 9750/1  |
| Pleomorphic carcinoma  | 8022/3  | <b>Tumours of ectopic origin</b>   |         |
| Spindle cell carcinoma                                       | 8032/3  | Germ cell tumours  |         |
| Giant cell carcinoma   | 8031/3  | Teratoma, mature   | 9080/0  |
| Carcinosarcoma   | 8980/3  | Teratoma, immature   | 9080/1  |
| Pulmonary blastoma   | 8972/3  | Intrapulmonary thymoma   | 8580/3  |
| Other and unclassified carcinomas                            |         | Melanoma   | 8720/3  |
| Lymphoepithelioma-like carcinoma                             | 8082/3  | Meningioma, NOS  | 9530/0  |
| NUT carcinoma  | 8023/3* | <b>Metastatic tumours</b>  |         |
| Salivary gland-type tumours                                  |         |  |         |
| Mucoepidermoid carcinoma                                     | 8430/3  |  |         |
| Adenoid cystic carcinoma                                     | 8200/3  |  |         |
| Epithelial-myoepithelial carcinoma                           | 8562/3  |  |         |
| Pleomorphic adenoma  | 8940/0  |  |         |

# Akciğer Kanserleri

- Adenokarsinoma
- Yassı hücreli (skuamöz/epidermoid) karsinoma
- Büyük hücreli karsinoma
- Adenoskuamöz karsinoma
- Küçük hücreli karsinoma
- Pleomorfik sarkomatoid/sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar
- Karsinoid Tümör
  - Tipik/atipik
- Tükürük bezi tipi karsinomlar



# En sık görülen kanserlerin oranları

- Adeno (% 30-40) ↑
- Yassı (%20-30) ↓
- Küçük hücreli (%13-17)
- Büyük hücreli (% 2-10)

- Kadınların sigara içmesindeki artış
- Filtreler ve hafif sigaraların kullanımı ile karsinojenin akciğerin daha periferik kısmına ulaşabilmesi

# Prekürsör (preinvaziv/öncü) lezyonlar

- Bunların mutlaka invaziv tümöre ilerlemesi şart değildir.
- İlgili oldukları invaziv tümörde izlenen moleküler değişiklikler bunlarda da saptanır.

# Prekürsör (preinvaziv/öncü) lezyonlar

- Skuamöz displazi ve skuamöz karsinoma in-situ

Skuamöz hücreli kanser

- Atipik adenomatöz hiperplazi

- Adenokarsinoma in-situ

Adenokarsinom

- Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi

Karsinoid tümör

# ADENOKARSİNOMA VE ÖNCÜLERİ

# Atipik adenomatöz hiperplazi

- Alveolleri döşeyen pnömositlerin displazisi ile karakterli
- 5 mm.den küçük
- Tek yada birden fazla
- Genellikle başka bir nedenle (tümör) çıkarılmış loblarda tümör etrafında ya da uzakta

# Atipik adenomatöz hiperplazi

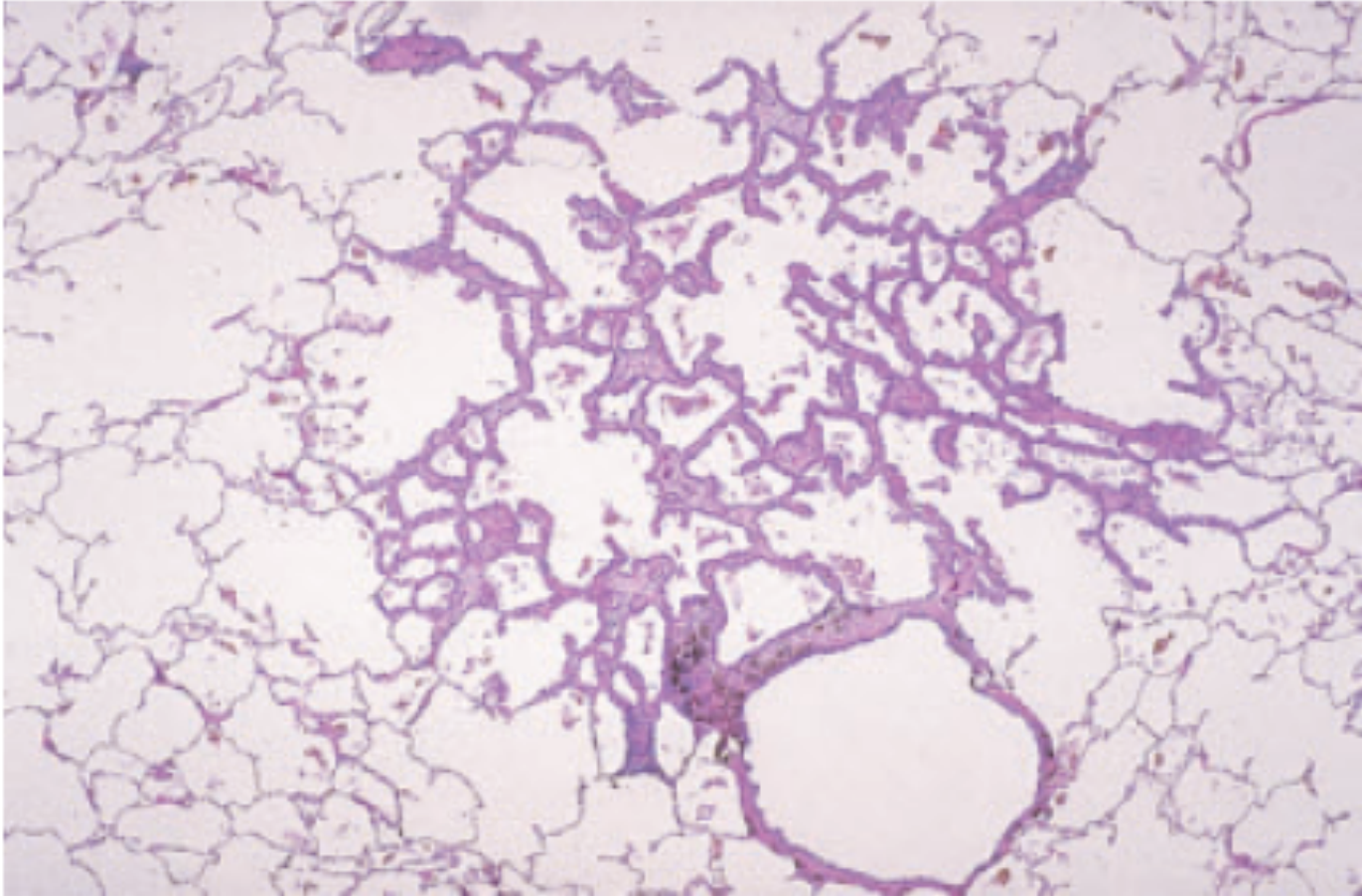


Fig. 1.77 Atypical adenomatous hyperplasia showing localised centriacinar alveolar wall thickening and increased numbers of alveolar lining cells. From Travis et al. {2024}.

# Adenokarsinom

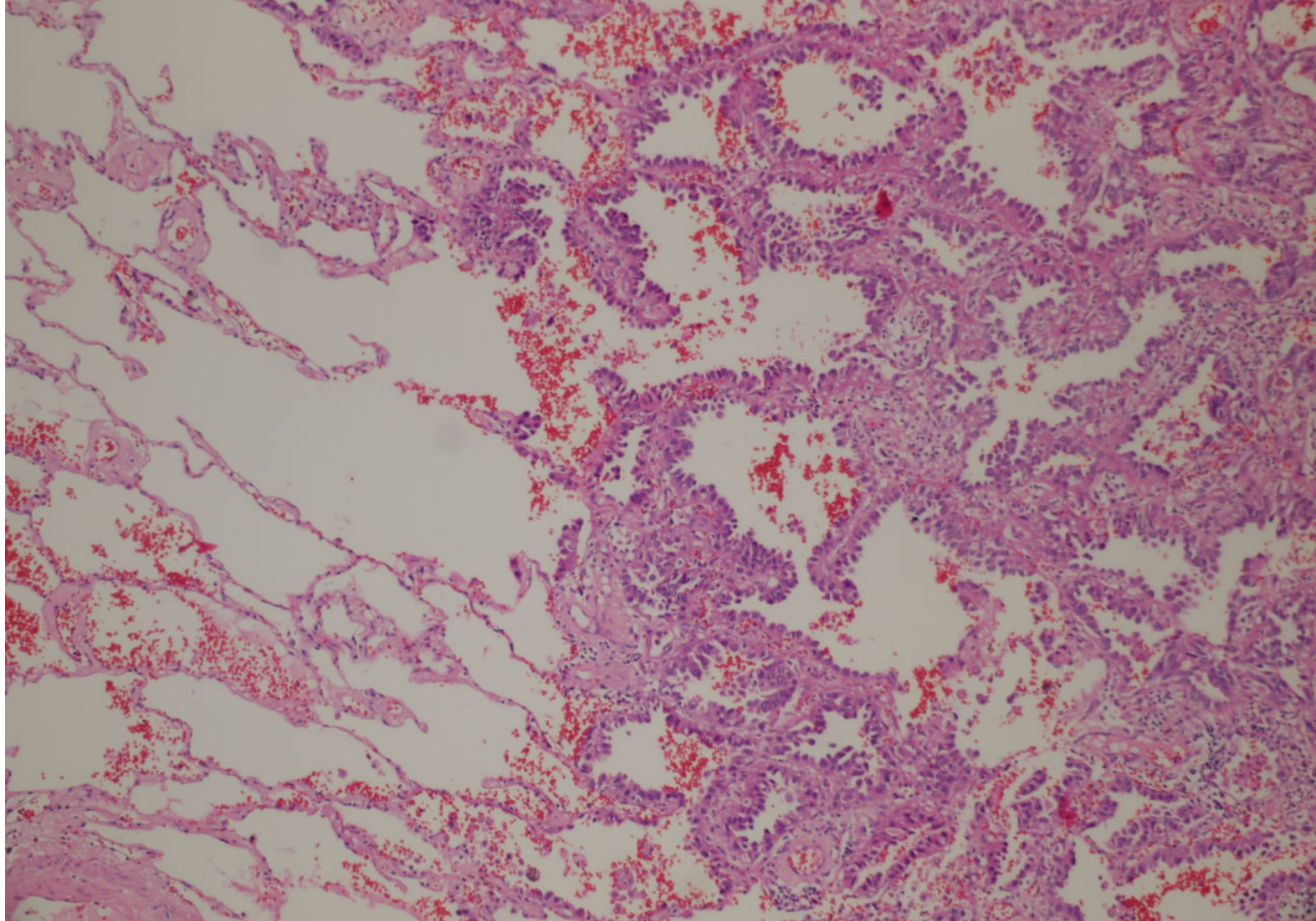
- Glandüler farklılaşma ya da müsin yapımı gösteren invaziv malign tümör
- Büyüme paterni:
  - Lepidik (alveol duvarları boyunca)
  - Asiner
  - Papiller
  - Mikropapiller
  - Solid

# Adenokarsinom

- Genellikle periferik lezyonlar
- Genellikle İHK ile
  - TTF1+
  - Napsin+

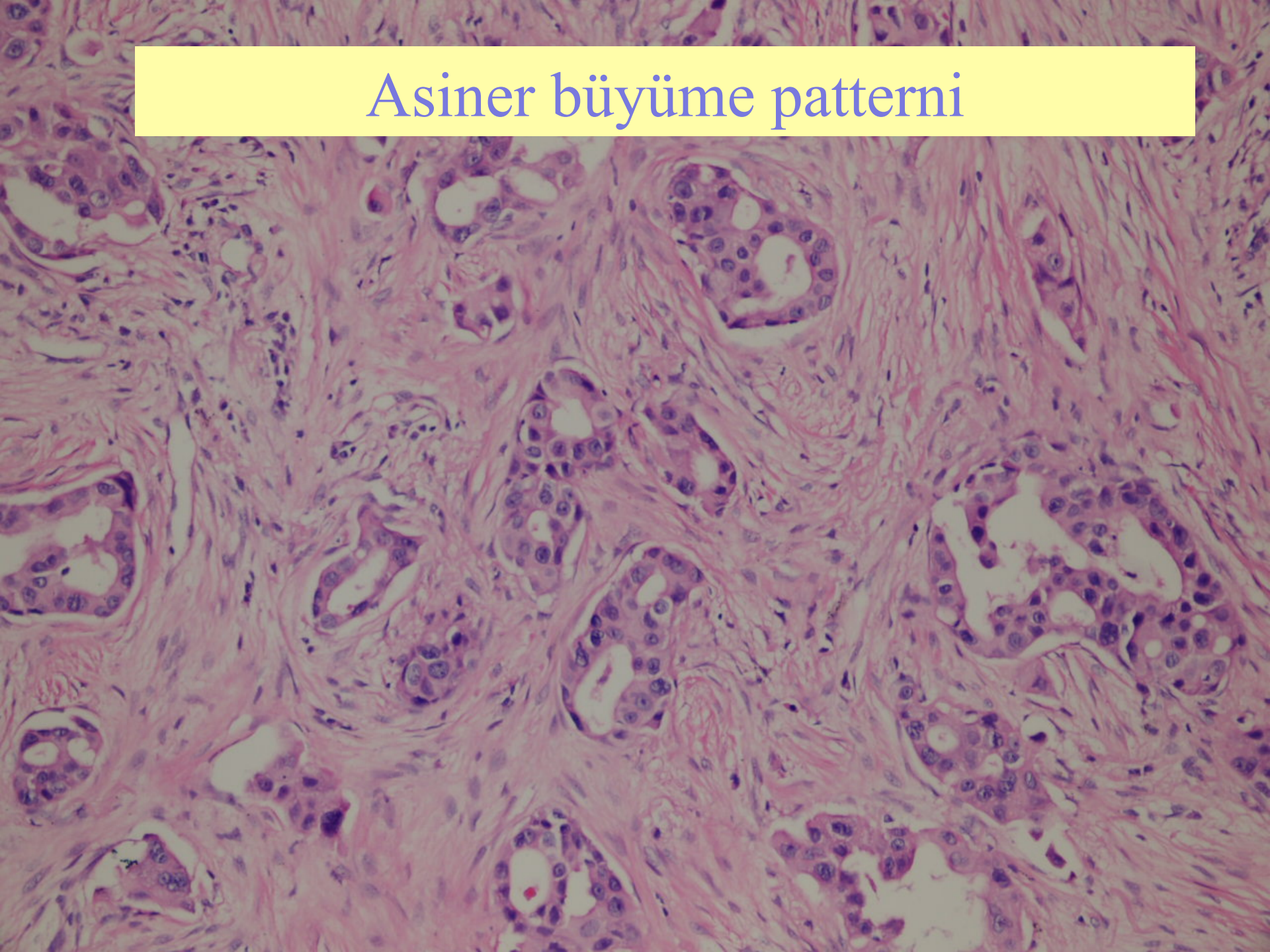


Lepidik büyüme patterni: in-situ gelişimi ifade eder

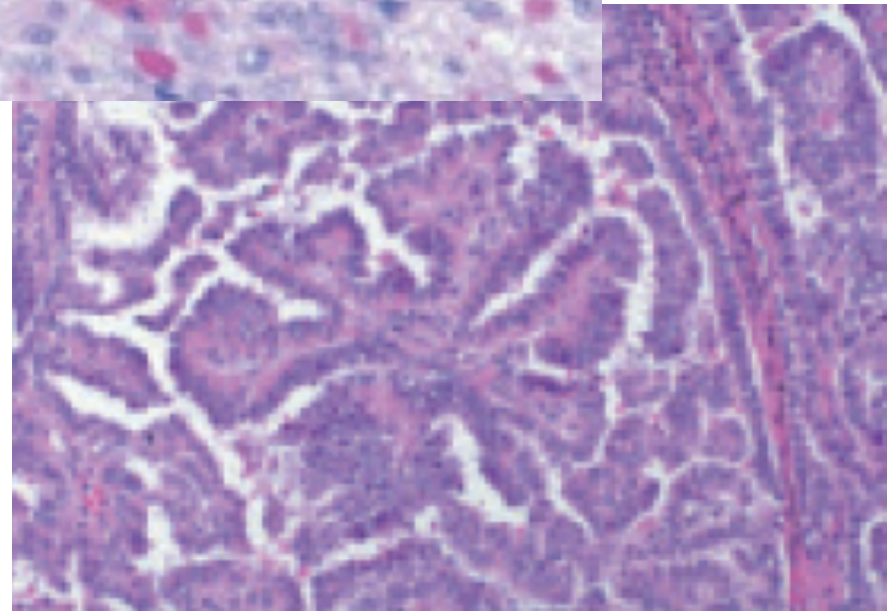
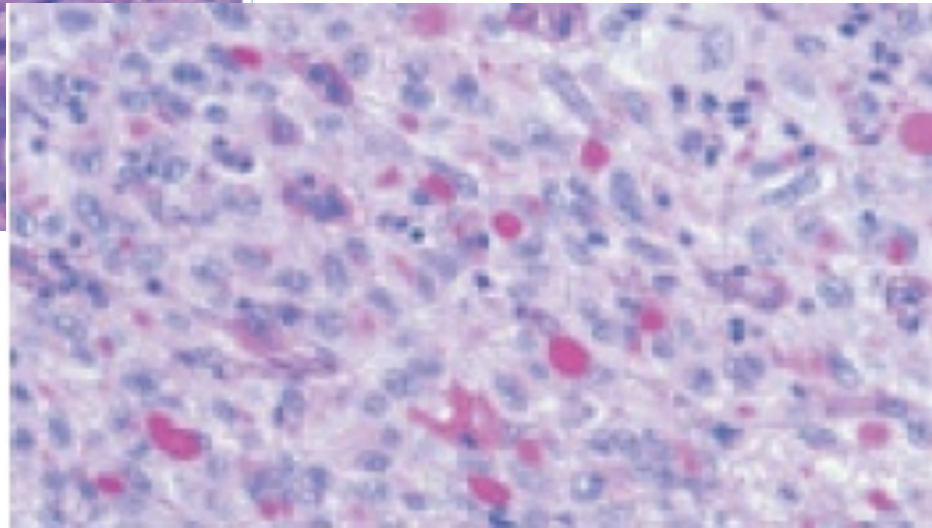
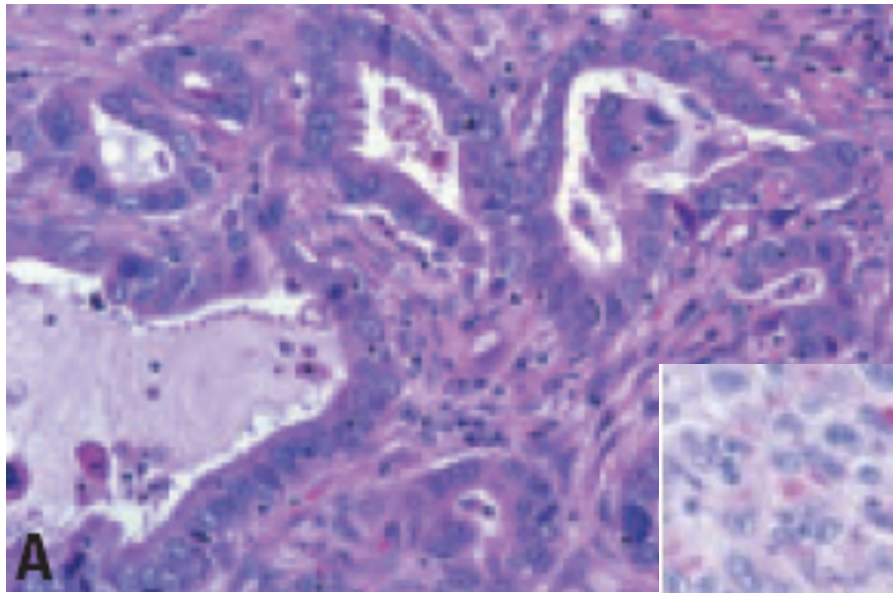




# Asiner büyüme patterni







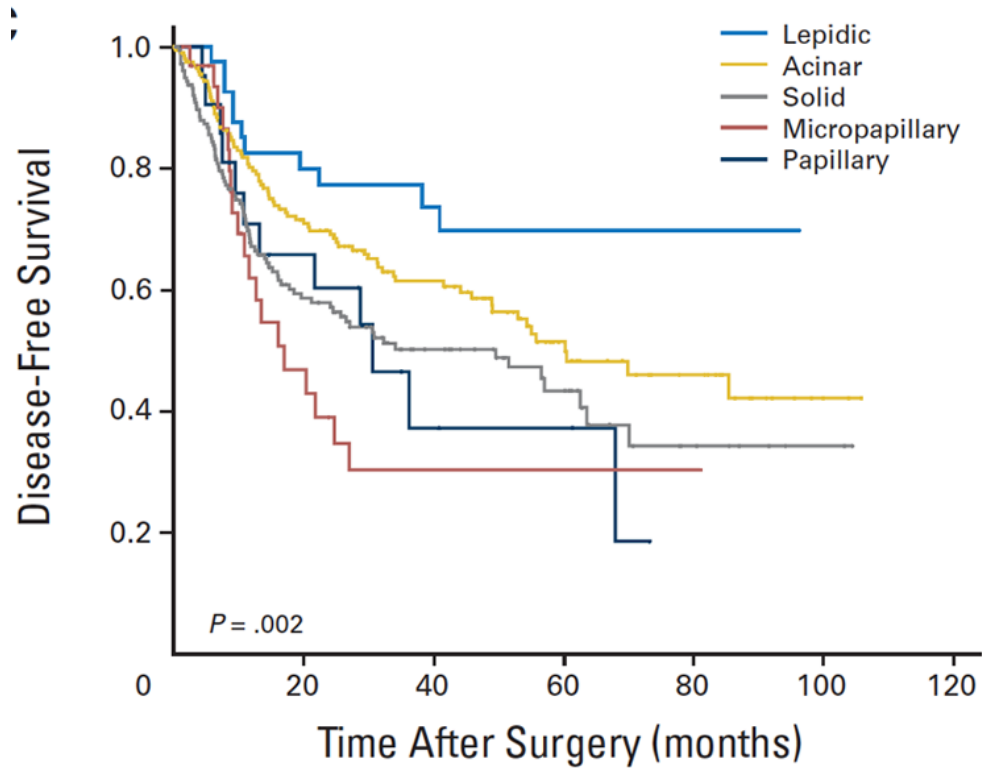
WHO 2004

# İsimlendirme

- Bir tümörde birden fazla patern bulunabilir.
- İsimlendirme baskın olan paterne göre yapılır:
  - Asiner adenokarsinom
  - Papiller adenokarsinom
  - .....

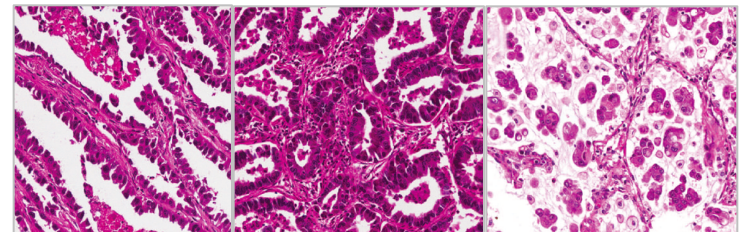
- Pür lepidik (in-situ) ve minimal invazyonlu adenokarsinomanın 10 yıllık yaşam şansı % 90'ın üzerindedir

# Histolojik pattern & prognoz



Warth A, J Clin Oncol 2012

Anami et al  
JTO 2009



Grade1

G2

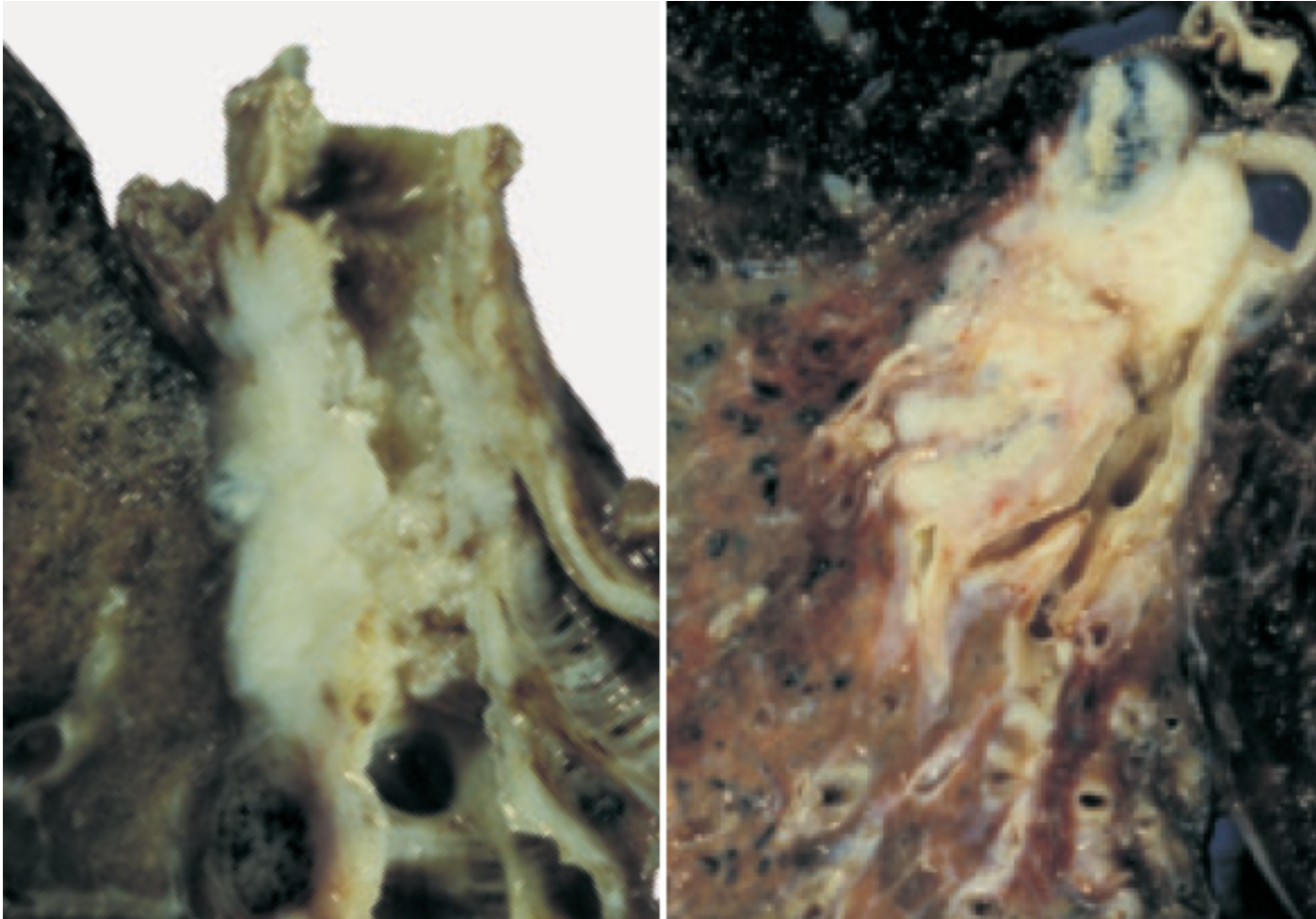
G3

# SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMA VE ÖNCÜLERİ

- Yassı hücreli (skuamöz) kanser
  - Displazi-CIS: Kalınlaşma olarak başlar
  - İnvaziv hale gelir. Kitle oluşturur.
  - Lümen içine, etrafına doğru büyür.
  - Kanama nekroz ortaya çıkar.
  - Plevra, perikard, trakea, göğüs duvarı infiltre olur.
  - Metastaz
    - Lenfatik: mediastianal lenf nodülleri
    - Adrenal, karaciğer, beyin, kemik



# Yassı Hücreli Karsinoma

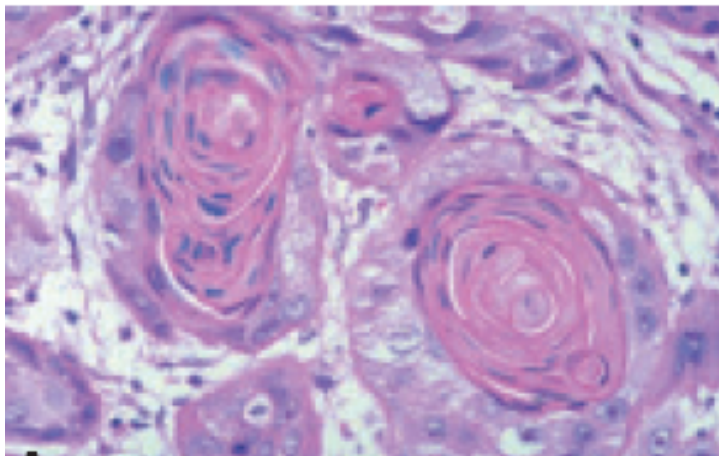
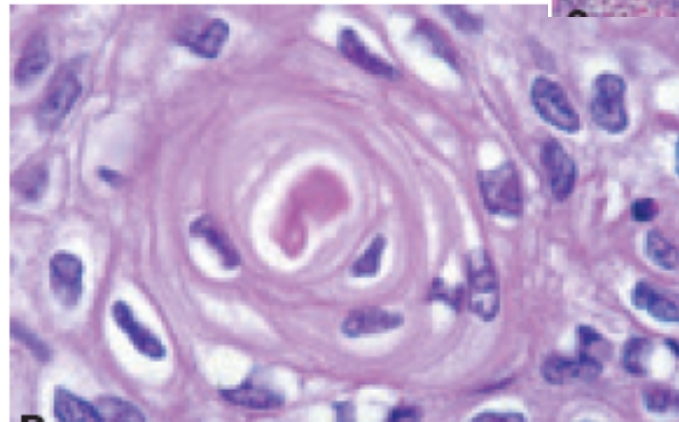
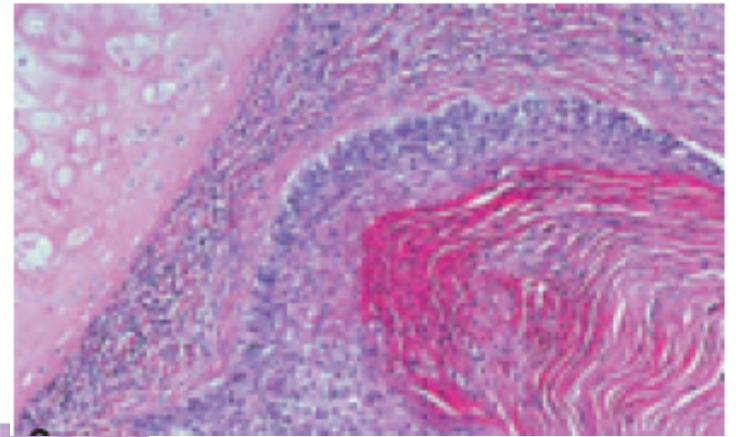


WHO

# Yassı Hücreli Karsinoma: (Skvamöz-epidermoid)

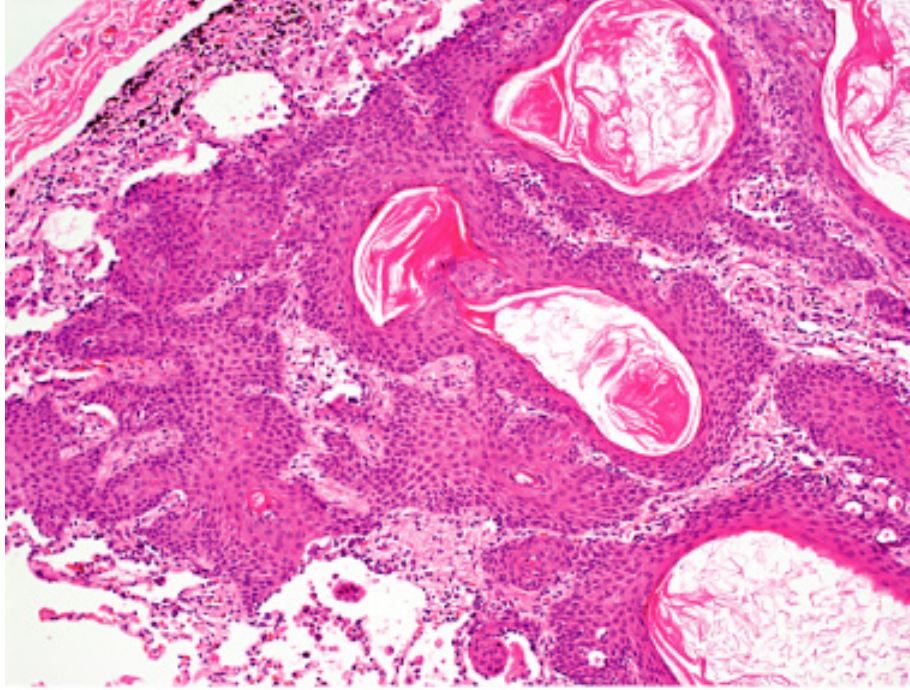
Genellikle erkek ve sigara tiryakisi

- 1.Keratinizasyon
  - Keratin incileri
  - Tek hücre keratinizasyonu (çok eozinofilik bir sitoplazma)
- 2. Hücreler arası köprüler
- Çevre bronş epitelinde metaplazi, displazi, CIS olabilir
- IHK: Tümör hücreleri TTF1 ve Napsin A ile boyanmaz (-)
- P40, p63 ve CK5/6 pozitifdir (+)



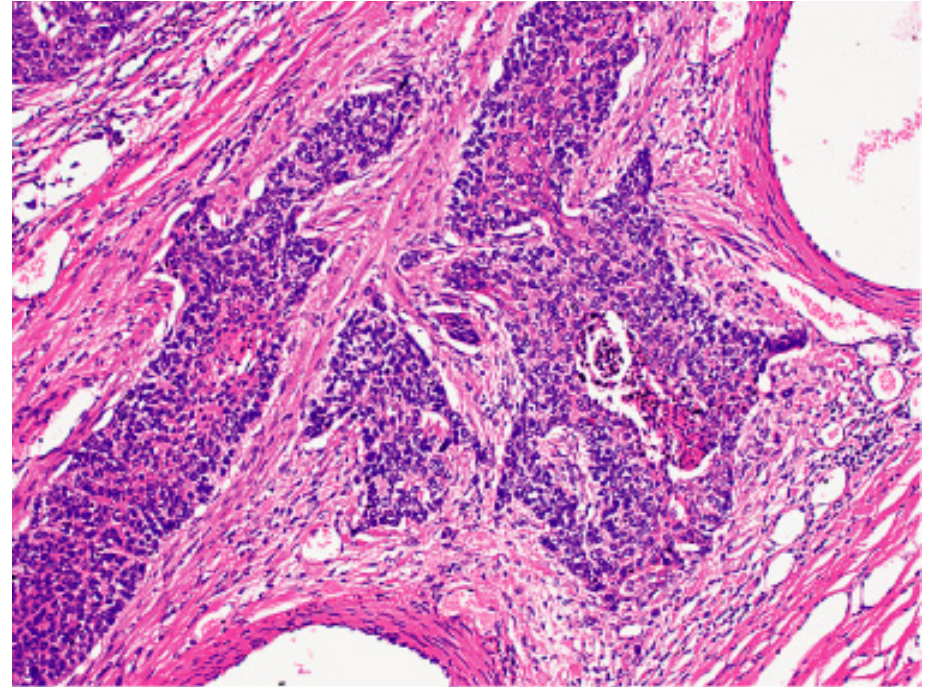
WHO 2004





İyi differansiye

© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



Az differansiye

© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

# Adenoskuamöz karsinoma

- Hem yassı hem adenokarsinoma komponentleri içeren bir kanser (en az %10)
- Sıklığı artıyor
- Sigara ile ilişkili
- Klinik adenokansere benzer.

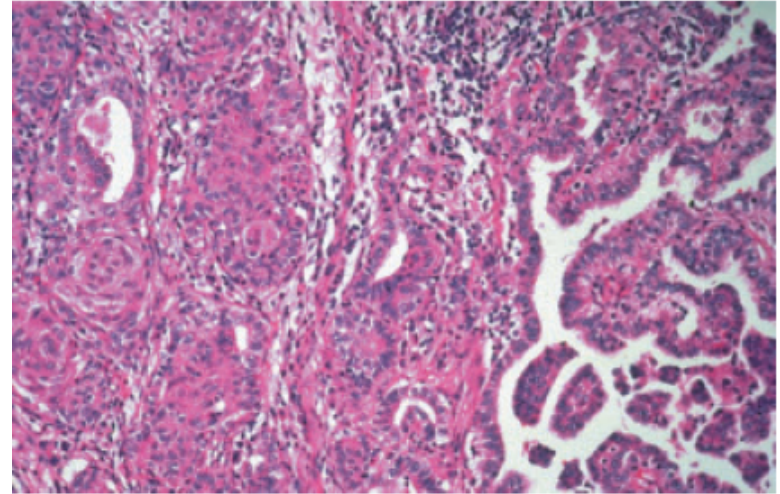


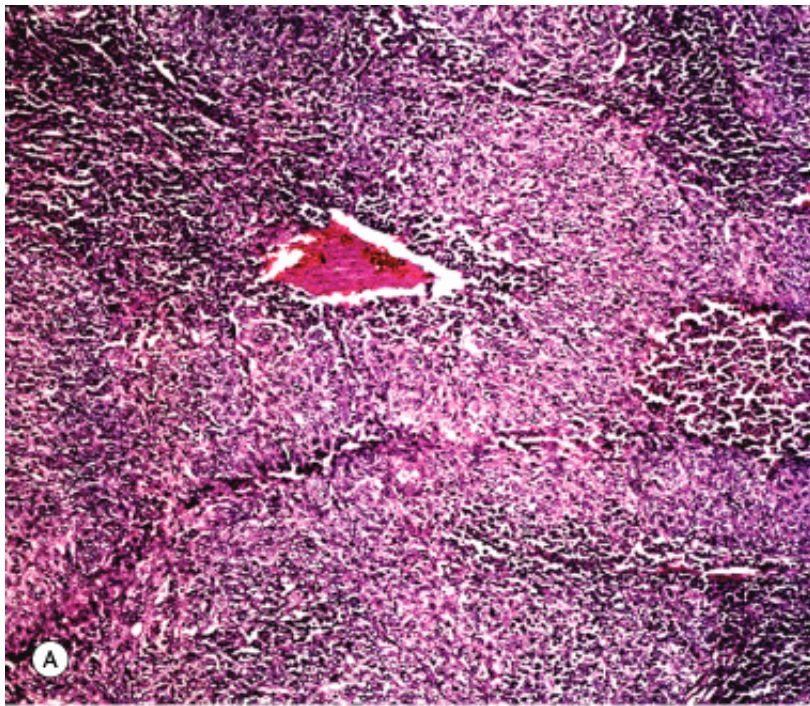
Fig. 1.49 Adenosquamous carcinoma. The tumour consists of squamous cell carcinoma (left) and papillary adenocarcinoma (right). From Travis et al. (2024).

# BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOMA

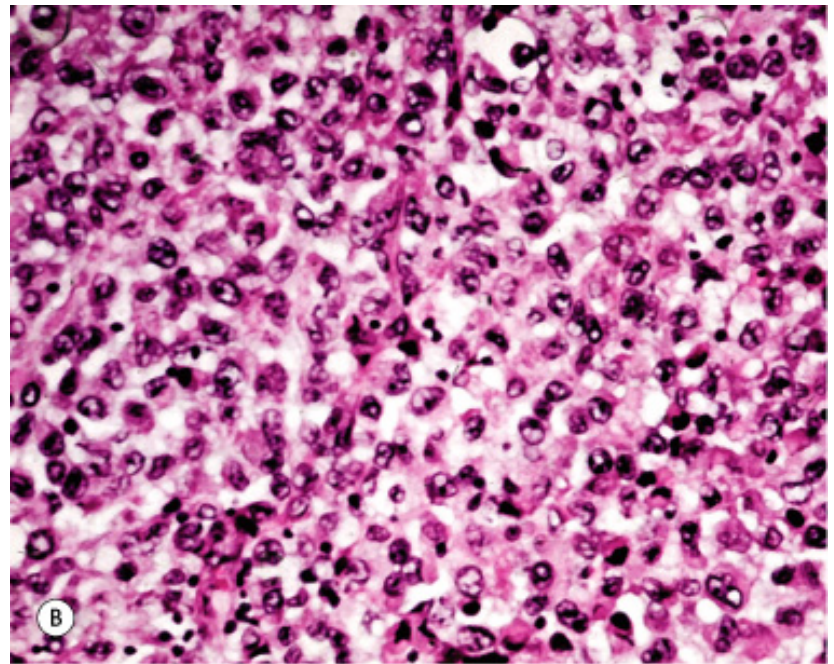
# Büyük Hücreli Karsinoma

- İndiferansiye bir kanser
- Dışlama tanısı
  - Morfolojik olarak: küçük hücreli, skuamöz ya da glandüler diferansiasyon yok
  - İmmünohistokimyasal olarak adenokansere özgü (TTF1, napsin) ya da skuamöz hücreli karsinoma özgü (p40, p63, CK5/6) belirteçler negatif
  - Büyük belirgin nukleollü indiferansiye hücreler

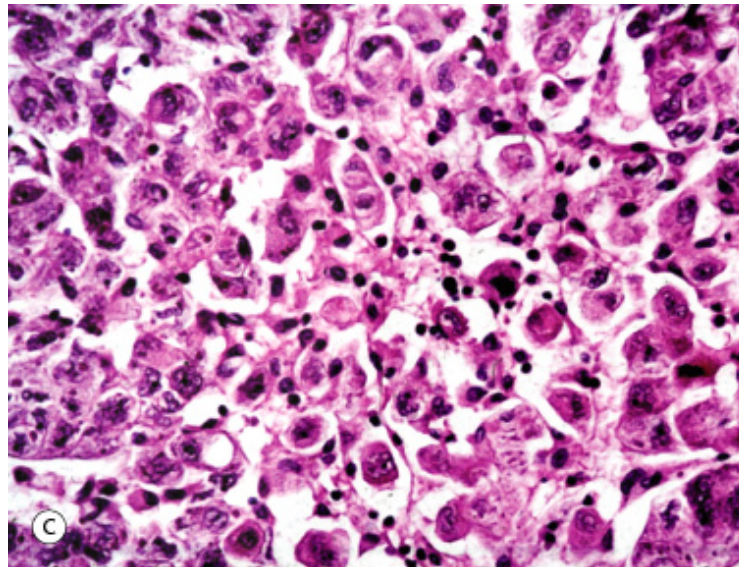




© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



# NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

# Akciğerin Nöroendokrin Tümörleri

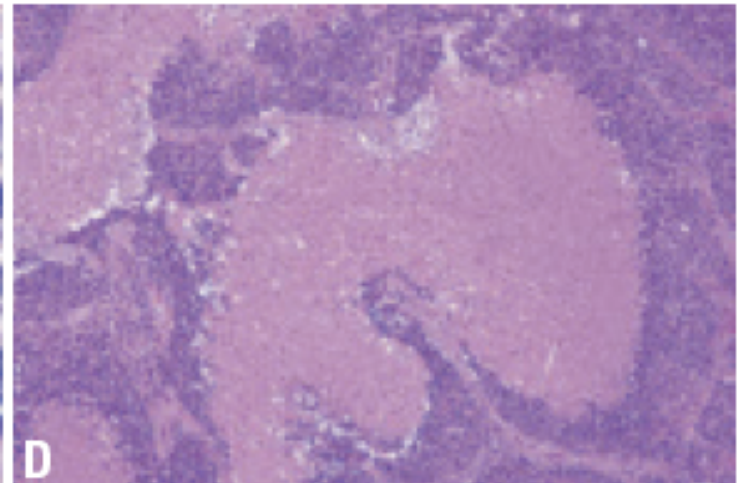
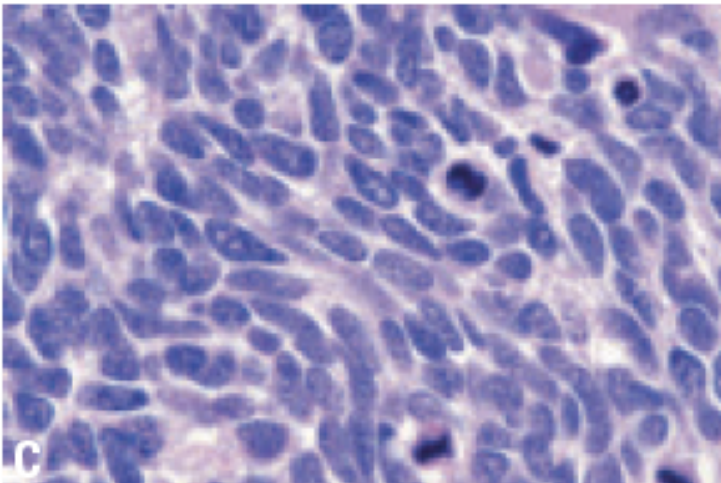
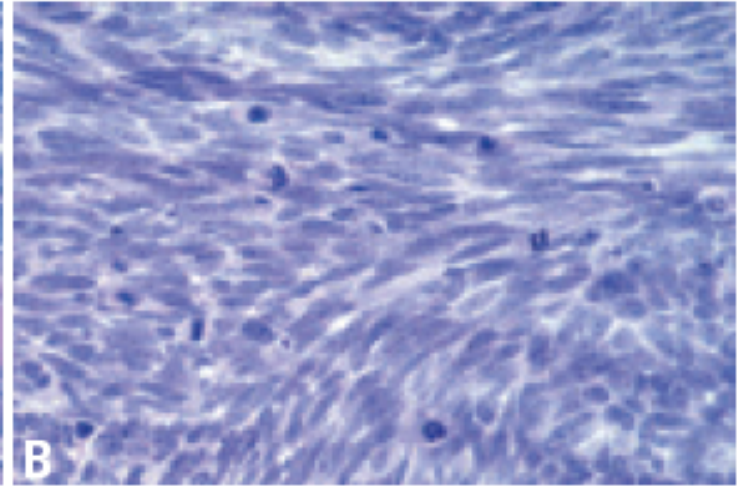
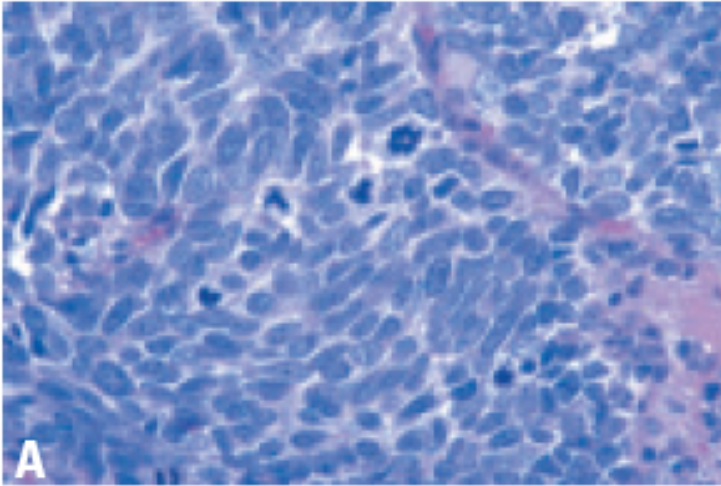
- Tümörlet
- DIPNECH: Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi
- Karsinoid
- Atipik karsinoid
- Küçük Hücreli Karsinoma
- Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinoma

## Küçük Hücreli Kanser: Sigara içen hasta; hiler ya da periferik

- Bilinen bir öncüsü yoktur. Küçük, dar sitoplazmalı hücreler
- Nükleol belirsiz
- Glandüler ya da skuamöz differansiasyon yok
- Nekroz bol
- EM ile nörosekretuar granüller (Kulchitsky hücrelerine benzer)

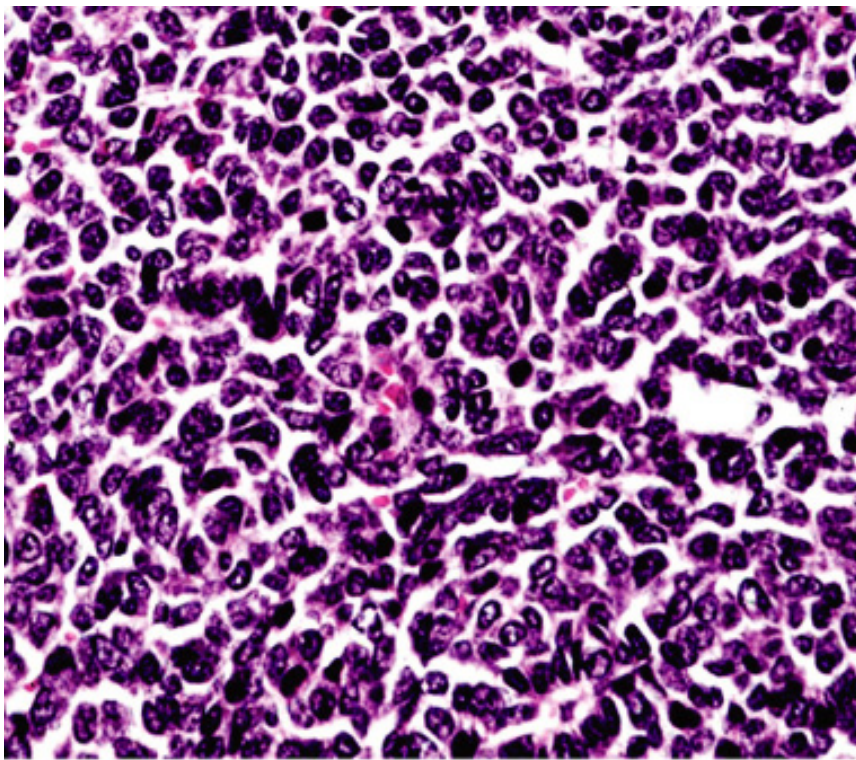
# Küçük hücreli karsinoma- hücresel özellikler

- Dar sitoplazma
- Nükleer molding  
(eklemleşme)
- İnce granüler kromatin
- Nükleol belirsiz

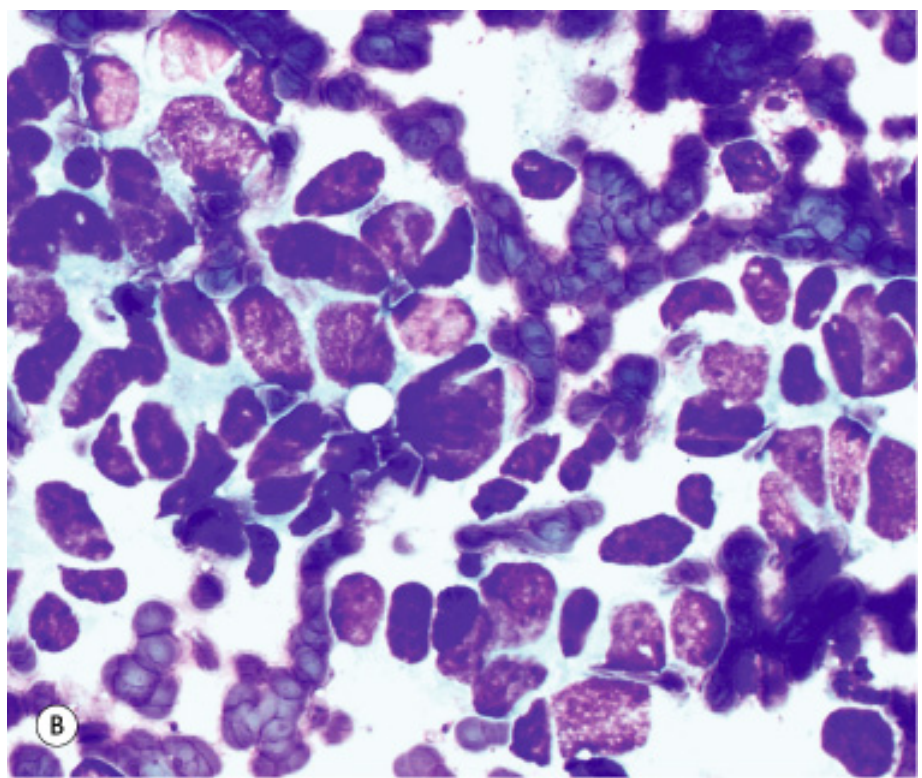


WHO2004

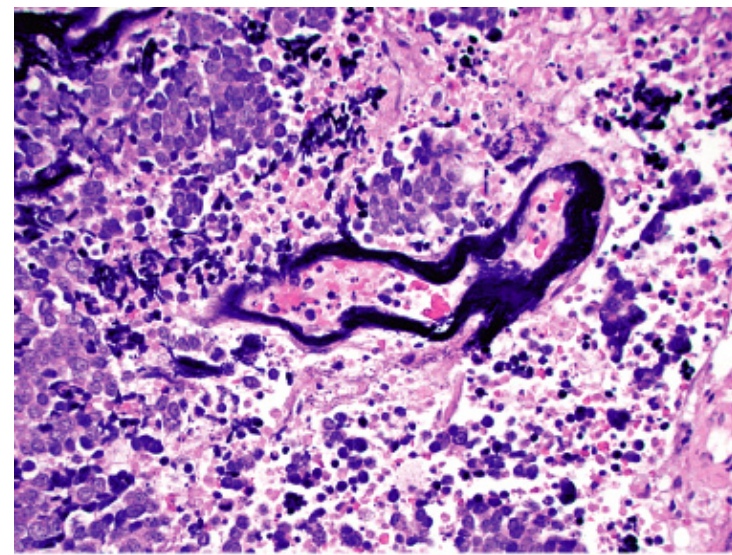




© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

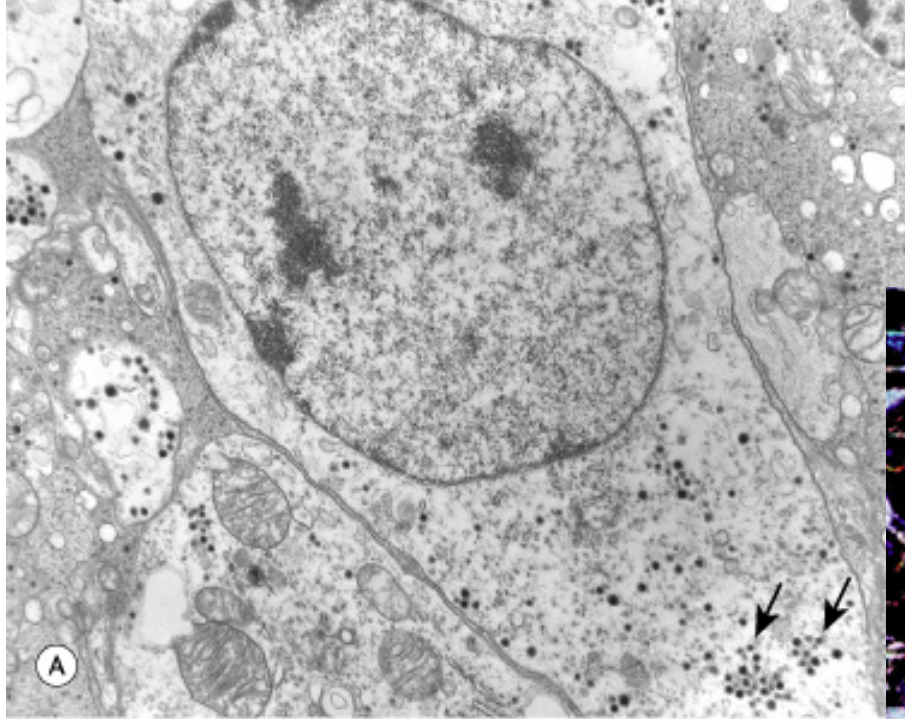


© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

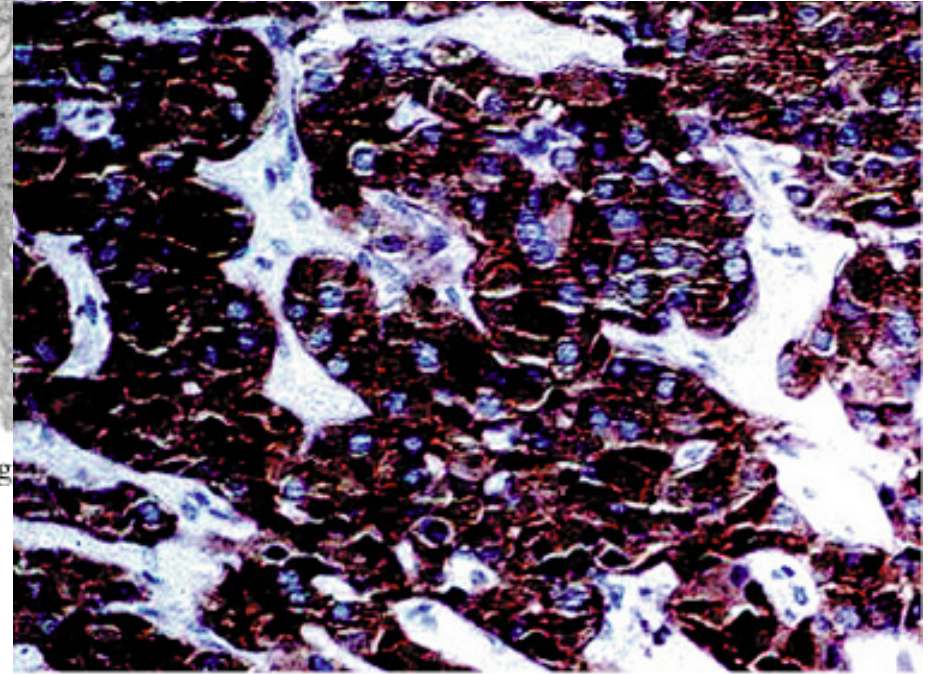
Azopardi  
etkisi



# Akciğerin NE tümörlerinde ortak bulgular



EM ile “dense-core” granüller



© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

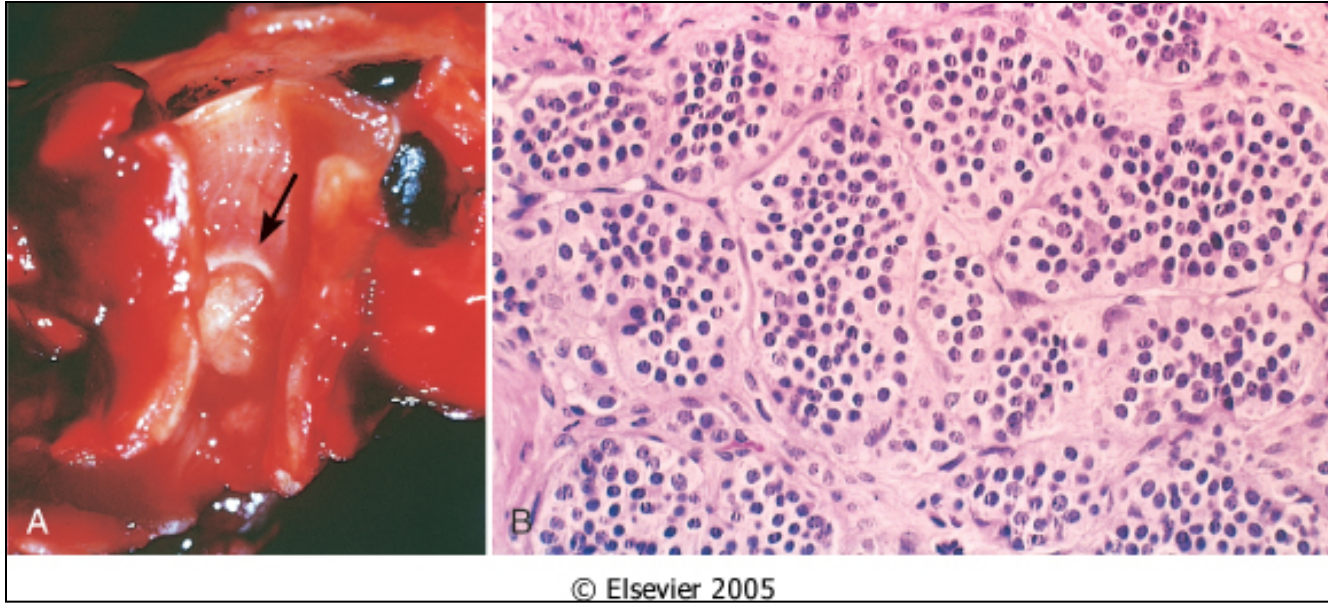
IHK ile nöroendokrin  
markerlar: kromogranin,  
synaptofizin, CD56 vs.

© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

Karsinoid tümör:

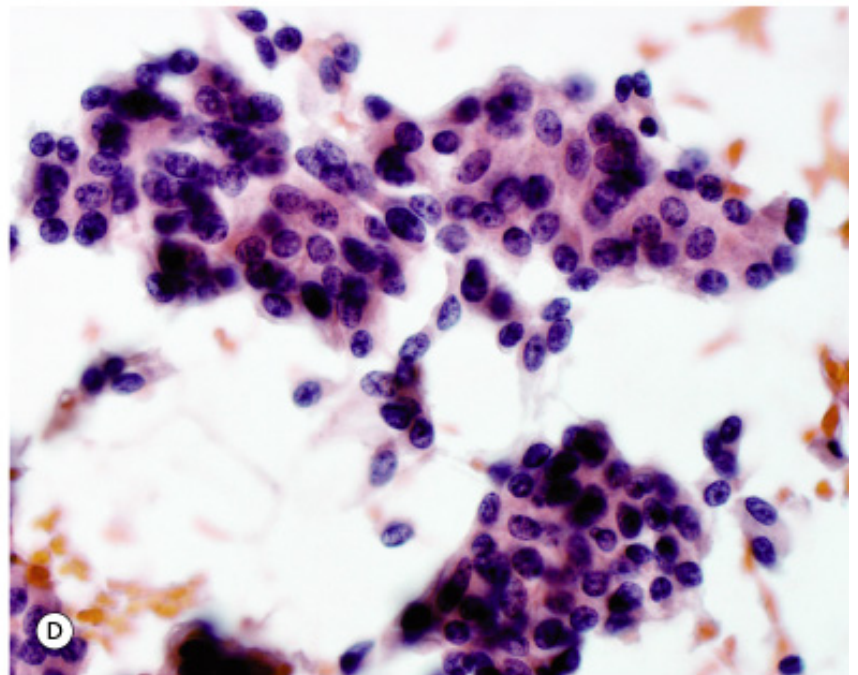
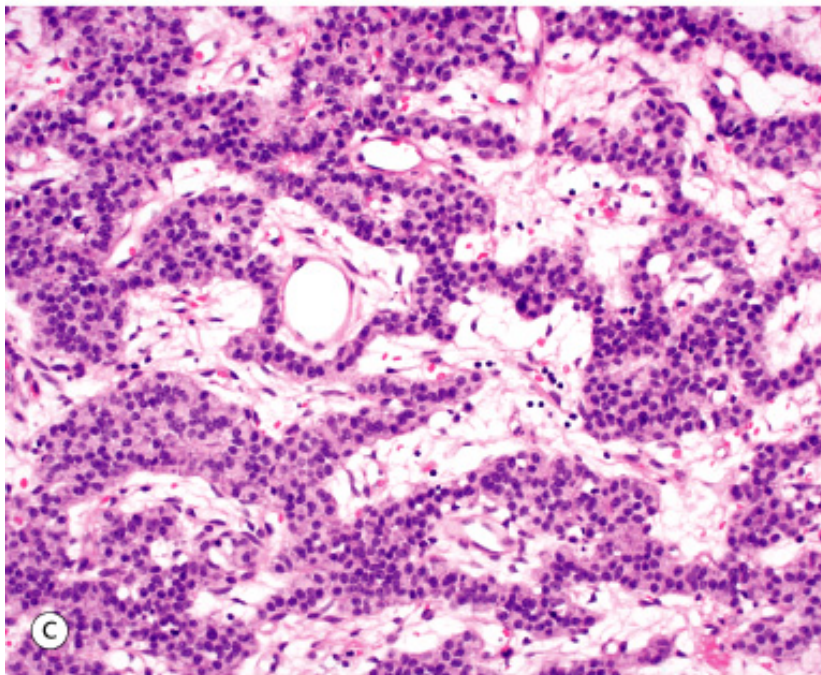
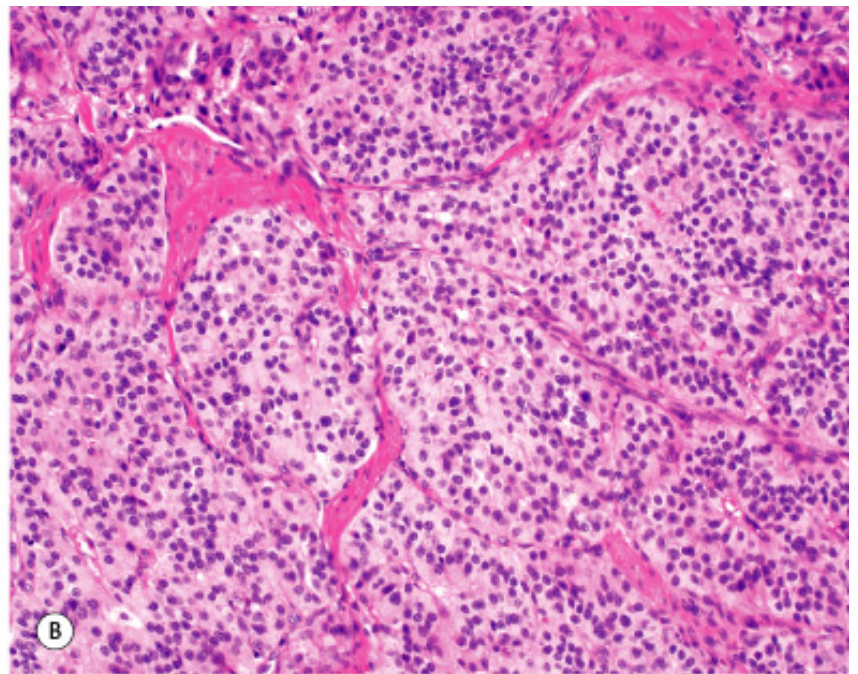
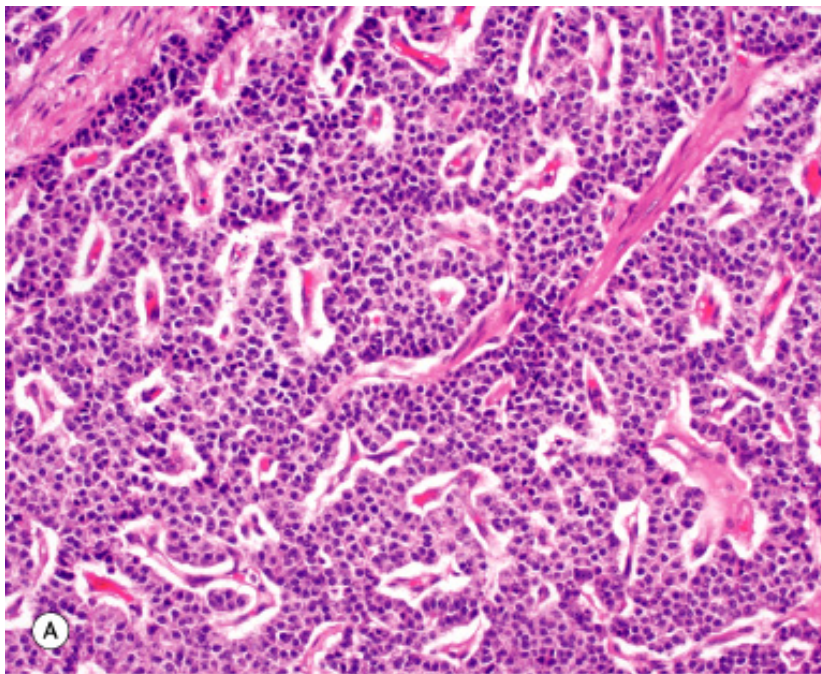
-Çoğu santral, %10-20 periferde

-Mitoz ve nekroza göre tipik-atipik



Tümörlet: 5mm altında ise







# Atipik karsinoid: artmış mitoz ve veya nekroz gösteren karsinoid

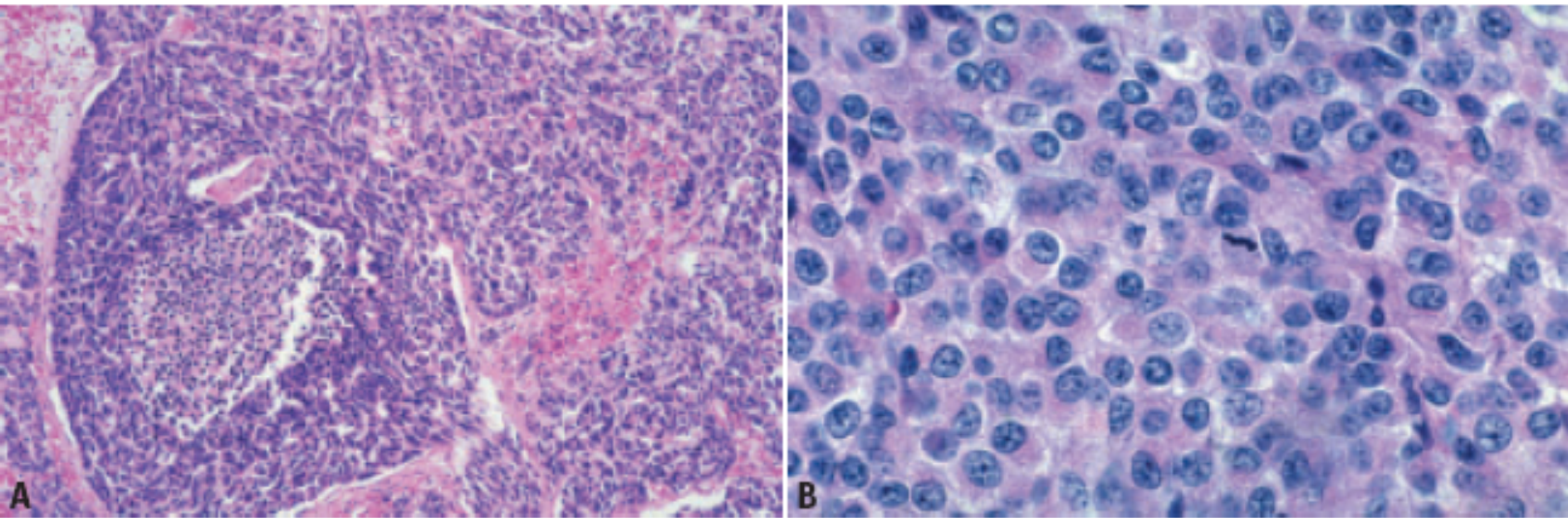
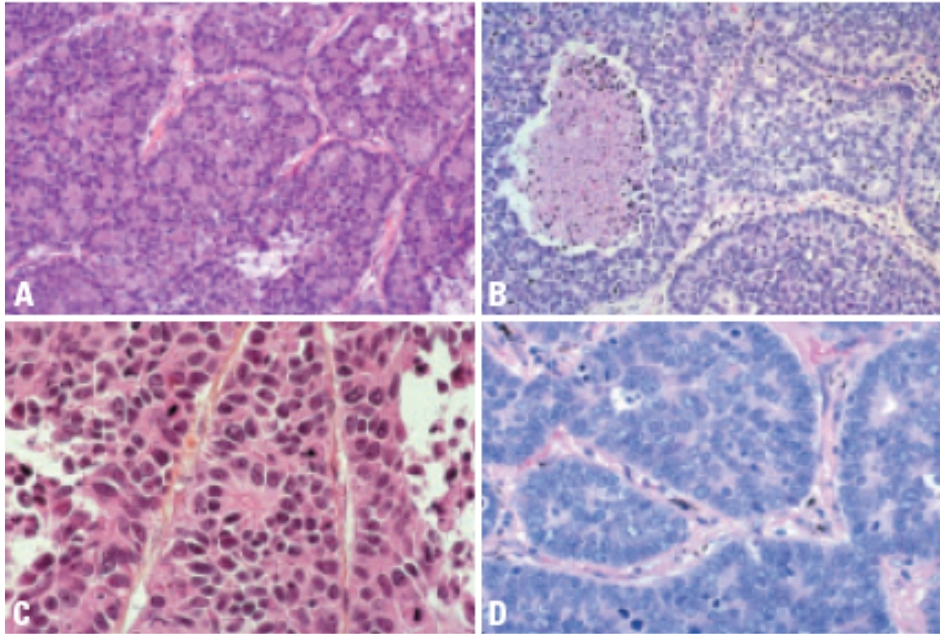


Fig. 1.65 Atypical carcinoid. **A** Small necrotic focus. **B** A single mitosis is present in this high power field. The tumour cells show carcinoid morphology with moderate eosinophilic cytoplasm and finely granular nuclear chromatin. From Travis et al. (2024).

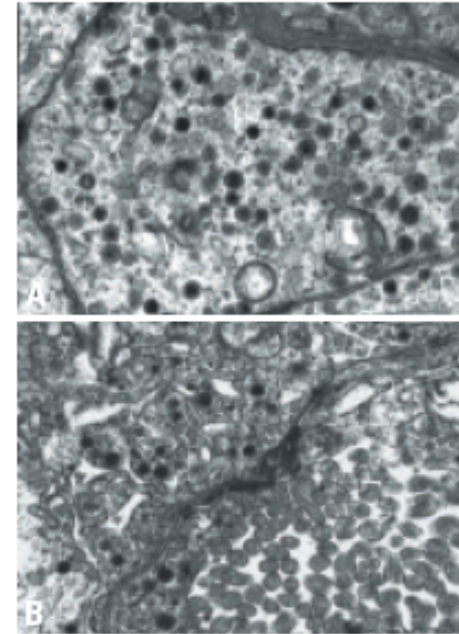
# Karsinoid

- Metastaz riski
  - Tipik olanda %5-10
  - Atipik olanda % 30-50 kadar

# Büyük hücreli nöroendokrin karsinoma



**Fig. 1.39** Large cell neuroendocrine carcinoma. **A** Note numerous rosettes. **B** Palisading at the periphery of the nests of tumour cells and rosettes can be seen. Necrosis is present and mitoses are numerous. From Travis et al. {2024}. **C** High magnification shows details of rosettes and nuclei with vesicular chromatin. **D** Palisading and rosette-like formations. Numerous mitoses. The nuclear chromatin is vesicular and many cells have prominent nucleoli. From Travis et al. {2024}.



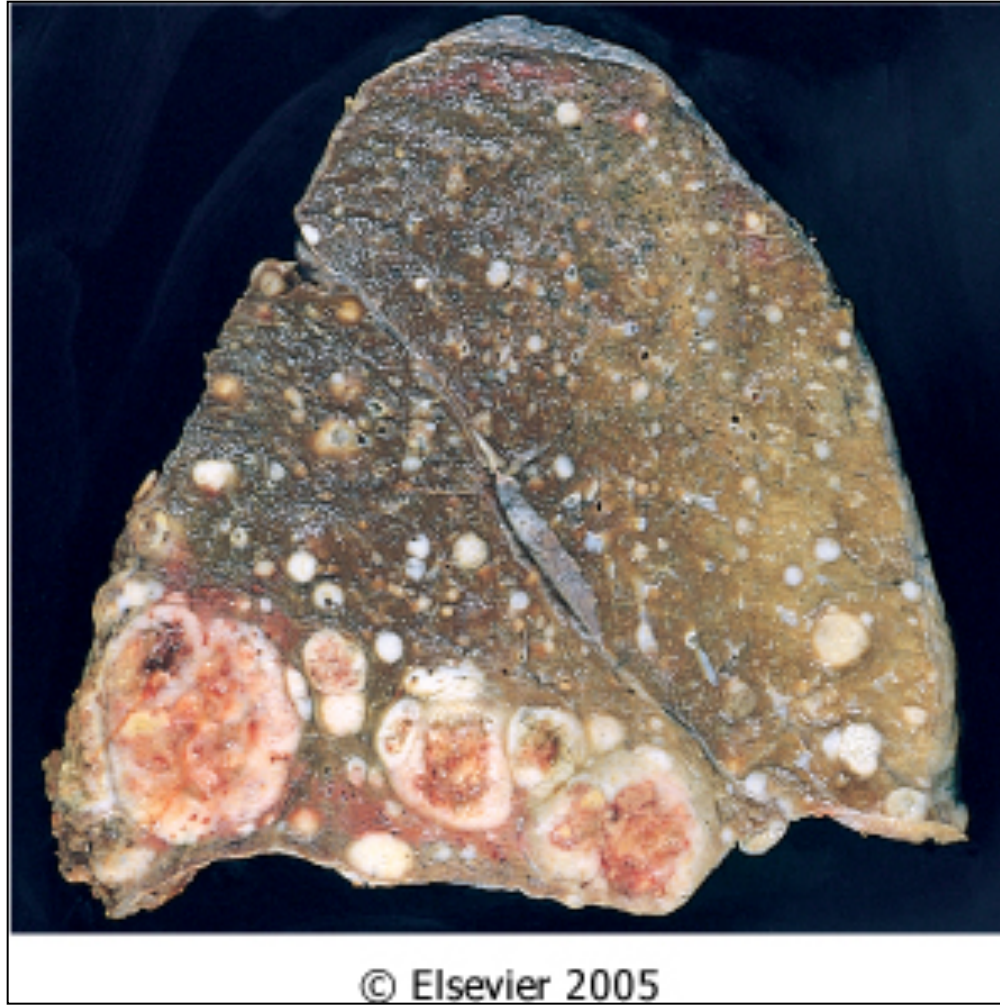
**Fig. 1.40** **A** Ultrastructural aspect of neuroendocrine cells in a large cell neuroendocrine carcinoma. Numerous dense core neurosecretory granules are present in the cytoplasm. **B** Ultrastructural features in a combined large neuroendocrine carcinoma showing within the same cell acinus formation with apical microvilli and typical neurosecretory granules.

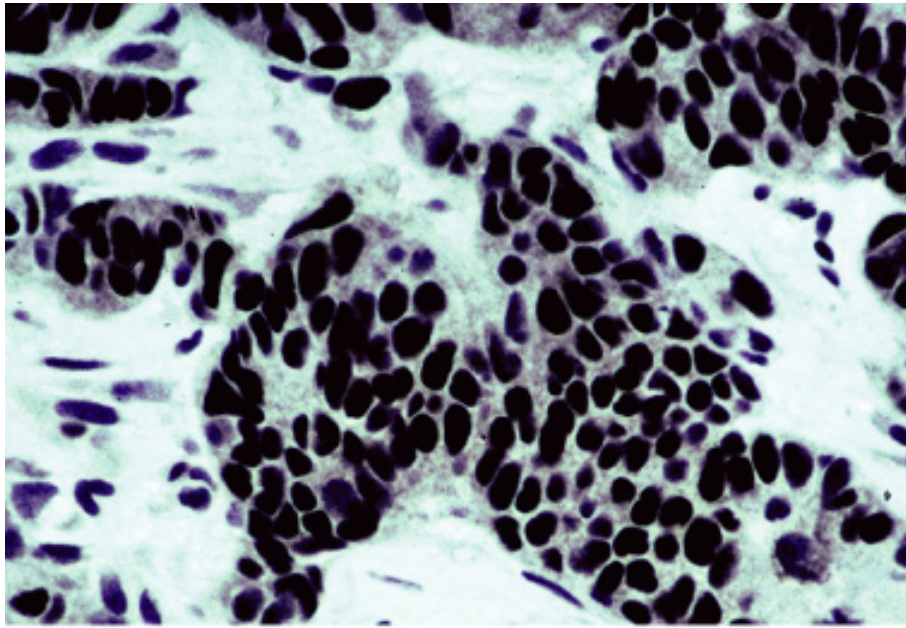
# Metastatik Tümörler

- Akciğer tüm organlardan metastaz alabilir
- Metastazlar genellikle multiple



## Akciğerde metastatik tümör





TTF1

© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

Akciğer orijinini göstermek için IHK

-Tiroid transkripsiyon faktörü1 (tiroid tümörlerinde de pozitif)

-Sulfaktan apoprotein

-Napsin

# AKCİĞER KANSERİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER



# Semptomlar

- Öksürük %75
- Kilo kaybı %40
- Hemoptizi %25-50
- Göğüs ağrısı %40
- Dispne %20
- Pnömoni
- Plevral effüzyon
- SVK sendromu
- Horner Sendromu

# Praneoplastik sendromlar :%1-10

## Hormon ve benzeri maddeler

- ADH: Hiponatremi
- ACTH: Cushing
- Parathormon/PH related peptit: Hiperkalsemi
- Kalsitonin: Hipokalsemi
- Gonadotropin: Jinekomasti
- Serotonin/bradikinin: karsinoid sendrom

## Diğer

Küçük Hücreli

Skvamöz

aton miyastenik

öropati

nigrikans

- Derin ven trombozları
- Hipertrofik pulmoner osteoartropati: parmaklarda çomaklaşma

Paraneoplastik bulgular tümöre ait bulgulardan önce gelişebilir

# TNM classification of carcinomas of the lung

## Evreleme TNM

### T – Primary Tumour

|     |  |
|-----|--|
| TX  | Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy   |
| T0  | No evidence of primary tumour  |
| Tis | Carcinoma in situ  |
| T1  | Tumour $\leq 3$ cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus, i.e. not in the main bronchus <sup>a</sup>  |
| T1a | Tumour $\leq 2$ cm in greatest dimension   |
| T1b | Tumour $> 2$ cm but $\leq 3$ cm in greatest dimension  |
| T2  | Tumour $> 3$ cm but $\leq 7$ cm or tumour with any of the following features (T2 tumours with these features are classified T2a if $\leq 5$ cm or if size cannot be determined and T2b if $> 5$ cm but $\leq 7$ cm.): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Involves main bronchus, <math>\geq 2</math> cm distal to the carina</li> <li>• Invades visceral pleura</li> <li>• Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung</li> </ul> |
| T2a | Tumour $> 3$ cm but $\leq 5$ cm in greatest dimension  |
| T2b | Tumour $> 5$ cm but $\leq 7$ cm in greatest dimension  |
| T3  | Tumour $> 7$ cm or one that directly invades any of the following: chest wall (including superior sulcus tumours), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumour in the main bronchus $< 2$ cm distal to the carina <sup>a</sup> but without involvement of the carina <sup>a</sup> ; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung; or separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary  |
| T4  | Tumour of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary  |

### N – Regional Lymph Nodes

|    |  |
|----|--|
| NX | Regional lymph nodes cannot be assessed  |
| N0 | No regional lymph node metastasis  |
| N1 | Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension |
| N2 | Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph nodes  |

N3 Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

### M – Distant Metastasis

|     |  |
|-----|--|
| M0  | No distant metastasis  |
| M1  | Distant metastasis   |
| M1a | Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural nodules or malignant pleural or pericardial effusion <sup>b</sup> |
| M1b | Distant metastasis   |

### Notes:

**a)** The uncommon superficial spreading tumour of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is classified as T1a.

**b)** Most pleural (and pericardial) effusions with lung cancer are due to tumour. In a few patients, however, multiple cytopathological examinations of the pleural (pericardial) fluid are negative for tumour, and the fluid is non-bloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgement dictate that the effusion is not related to the tumour, the effusion should be excluded as a staging element and the patient should be classified as M0.

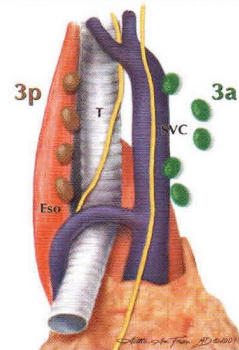
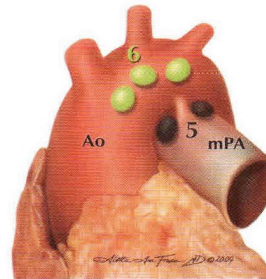
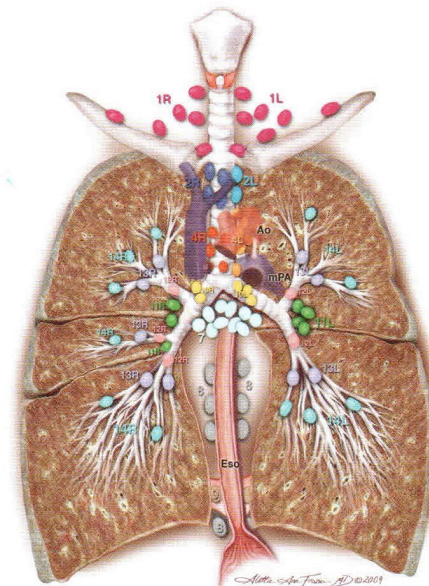
### Stage Grouping

|                  |          |       |       |     |
|------------------|----------|-------|-------|-----|
| Occult carcinoma | Tx       | N0    | M0    |     |
| Stage 0          | Tis      | N0    | M0    |     |
| Stage IA         | T1a      | N0    | M0    |     |
|                  | T1b      | N0    | M0    |     |
| Stage IB         | T2a      | N0    | M0    |     |
| Stage IIA        | T1a      | N1    | M0    |     |
|                  | T1b      | N1    | M0    |     |
|                  | T2a      | N1    | M0    |     |
| Stage IIB        | T2b      | N0    | M0    |     |
|                  | T2b      | N1    | M0    |     |
|                  | T3       | N0    | M0    |     |
| Stage IIIA       | T1       | N2    | M0    |     |
|                  | T2       | N2    | M0    |     |
|                  | T3       | N1    | M0    |     |
|                  | T3       | N2    | M0    |     |
| Stage IIIB       | T4       | N0    | M0    |     |
|                  | T4       | N1    | M0    |     |
|                  | T4       | N2    | M0    |     |
| Stage IIIA       | Any T    | N3    | M0    |     |
|                  | Stage IV | Any T | Any N | M1a |
|                  |          | Any T | Any N | M1b |

Compiled from references [2420,652A]

TNM help desk: <http://www.uicc.org/resources/tnm/helpdesk>





**Supraclavicular zone**  
 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

**SUPERIOR MEDIASTINAL NODES**

**Upper zone**  
 2R Upper Paratracheal (right)  
 2L Upper Paratracheal (left)  
 3a Prevascular  
 3p Retrotracheal  
 4R Lower Paratracheal (right)  
 4L Lower Paratracheal (left)

**AORTIC NODES**

**AP zone**  
 5 Subaortic  
 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

**INFERIOR MEDIASTINAL NODES**

**Subcarinal zone**  
 7 Subcarinal

**Lower zone**  
 8 Paraesophageal (below carina)  
 9 Pulmonary ligament

**N1 NODES**

**Hilar/Interlobar zone**  
 10 Hilar  
 11 Interlobar

**Peripheral zone**  
 12 Lobar  
 13 Segmental  
 14 Subsegmental

Fig. 1.01 The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) lymph node map, including the proposed grouping of lymph node stations into zones for the purpose of prognostic analysis. Ao, aorta; AP, aortopulmonary; Eso, oesophagus; mPA, main pulmonary artery; SVC, superior vena cava; T, trachea. Reproduced from Rusch VW et al.

# Prognoz

- 5 yıl sağkalım %16
  - Lokalize hastalıkta %52
  - Uzak metastaz varsa % 4

# Tedavi

## **Küçük hücreli dışı**

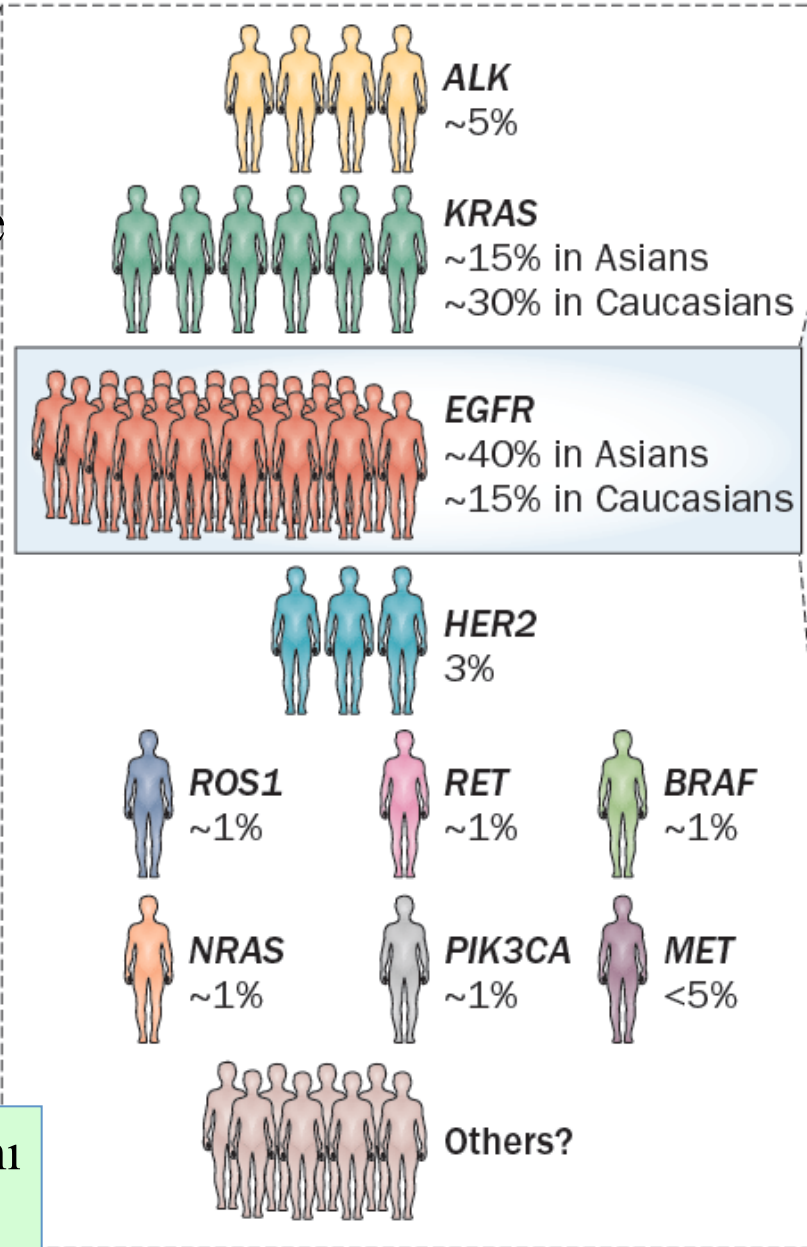
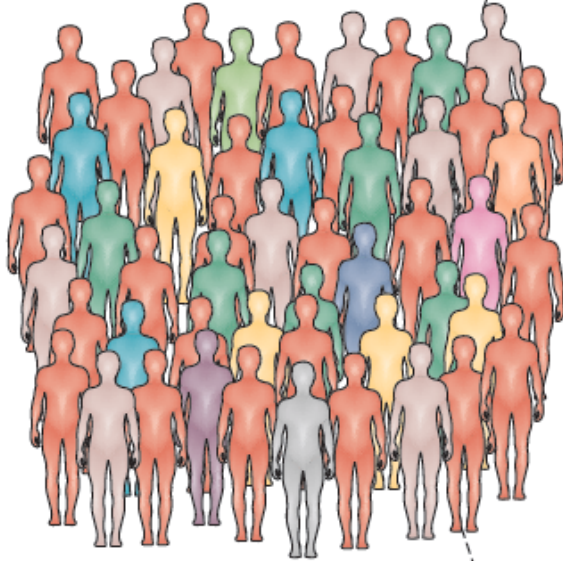
- Erken evrede cerrahi
- Geç evrede
  - Kemoterapi
  - Hedefe yönelik tedaviler

## **Küçük hücreli**

- Tamamına yakını geç evrede ortaya çıkar
- Radyoterapi ve kemoterapiye duyarlı
- Tedavi ile ortalama 1 yıl yaşam beklentisi var



# Küçük hücreli dışı karsinoma için kişiselleştirilmiş tedavi hedefleri: driver mutasyona göre



~ % 70 küçük biyopsi ve sitoloji ile tanı alır (inoperable)

# HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

- Driver mutasyonlara yönelik tedaviler:
- Aşırı aktif olması nedeniyle tümöre büyüme ve çoğalma yeteneği veren genin ürününü baskılamak
  - Böylece tümör büyümesini sınırlamak

# Driver mutasyonlara yönelik tedaviler

## HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

- Adenokarsinomlarda
  - EGFR mutasyonları 18,19, 20 ve 21. eksonlarda çeşitli mutasyonlar: Daha çok kadınlarda, hiç sigara kullanmamış olanlarda ve Asyalılarda (Avrupalılarda %10-20; Doğu Asyalılarda %50)
    - Gefitinib, erlotinib, afatinib

# Driver mutasyonlara yönelik tedaviler

## HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

- Adenokarsinomlarda
  - ALK geni yeniden düzenlenmeleri: Daha çok sigara kullanmamış olanlarda
  - EML4 geni ile %3-7 oranında füzyon
  - Krizotinib

# HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

- Artık patoloji raporlarında ilaç hedefi olan mutasyonların belirtilmesi isteniyor
- Bu ilaçlar sadece mutant olan olgularda iş görüyor:
- Adenokarsinomlarda rutin olarak araştırılanlar:
  - EGFR
  - ALK
  - ROS

# Malign Mezotelyoma



# Malign Mezotelyoma

- Mezotel hücrelerinden gelişen ve farklı histolojik patternler gösterebilen malign tümör.
- Nadir bir tümör:
  - Periton ve perikarddan da gelişebilir ancak en sık plevrada

# Malign Mezotelyoma/Etyoloji

- Asbest
  - Mesleki ve coğrafi maruziyet:
  - Ağır maruziyeti olanlarda %7-10
  - 25-45 yıl latent dönem
- Erionit (Türkiye özellikle Kapodokyada yaygın coğrafi maruziyet)
- SV40

# Malign Mezotelyoma/Makroskopik özellikler

- Erken dönemde
  - multiple küçük kum taneleri gibi
  - fokal kalınlaşma

# Malign Mezotelyoma/Makroskobi

- Daha sonra bunların birleşmesi ile daha kalın ve pürtüklü bir görünüm



Fissürlere invazyon



Akciğer dokusuna invazyon





# Malign Mezotelyoma/Makroskobi

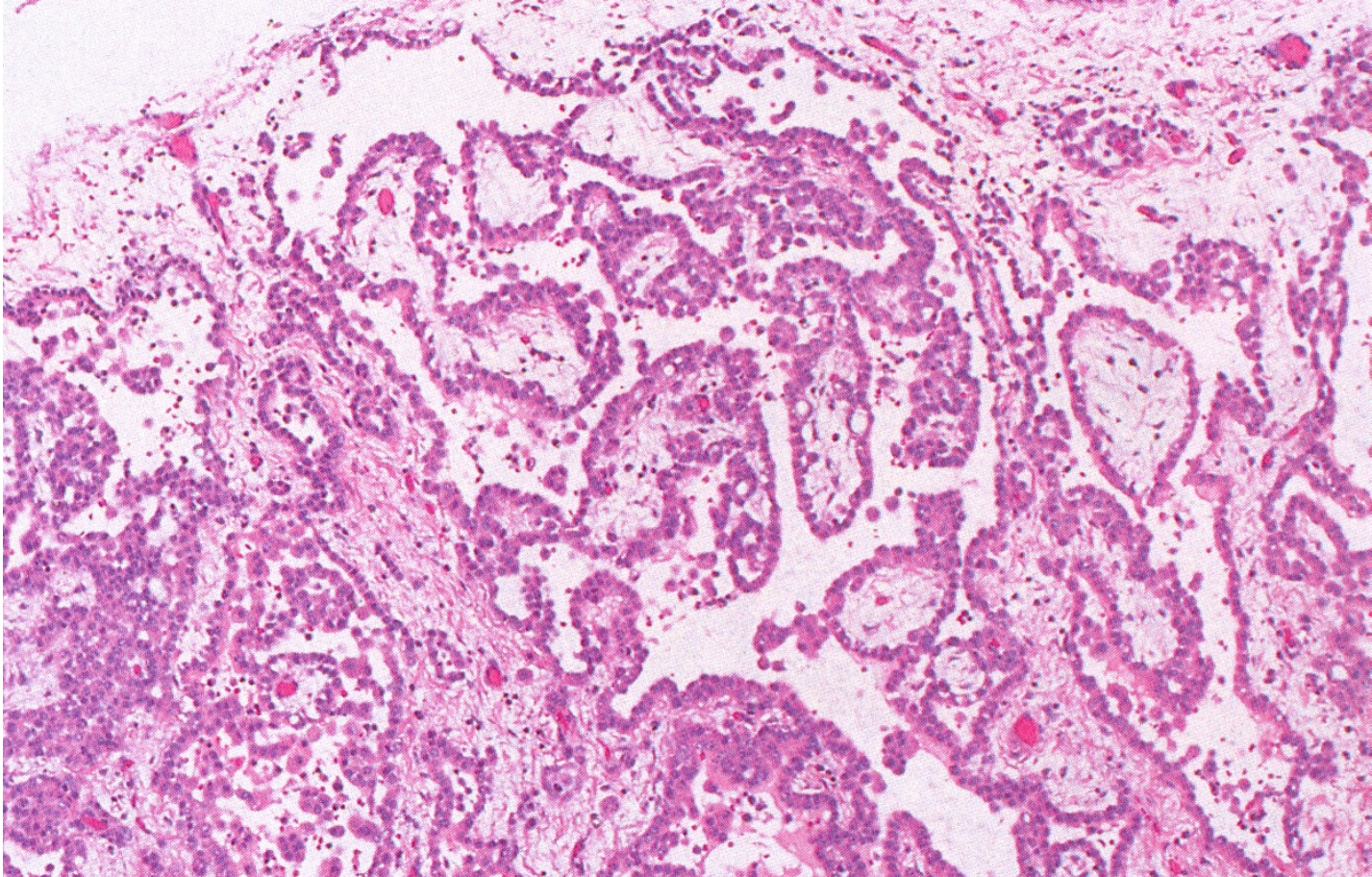
- Geç dönemde akciğer ve intratorasik organları saran bir zırh
- Kontrilateral plevraya geçiř

# Malign Mezotelyoma

- Epiteloid
- Sarkomatoid
  - Desmoplastik
- Bifazik
- Varyantlar
  - Şeffaf hücreli
  - Desiduoid
  - Lenfohistiositik
  - .....

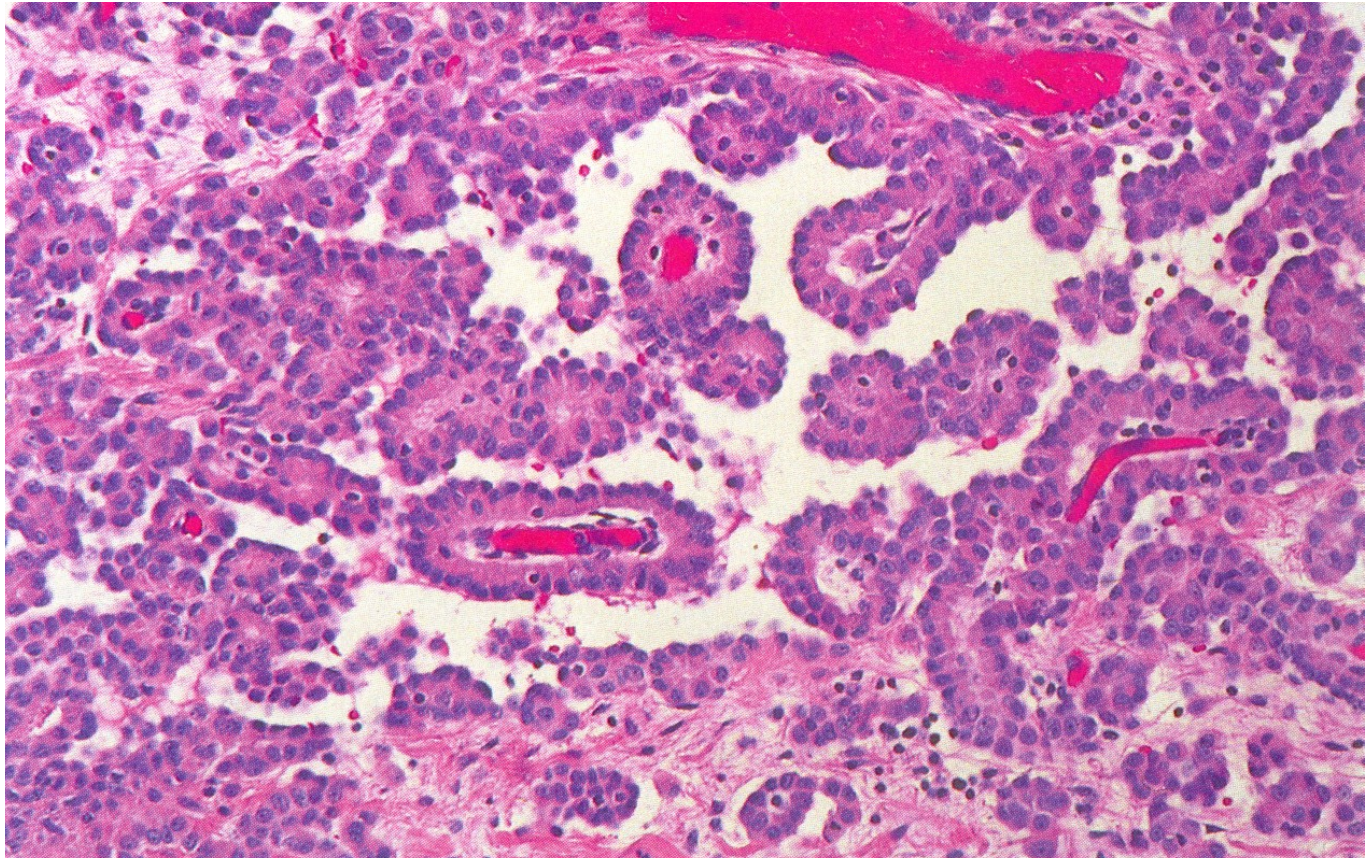
# Epiteloid Tip MM

- Tubuller
- Asinüsler
- Papillalar
- Diffüz hücre yığınları

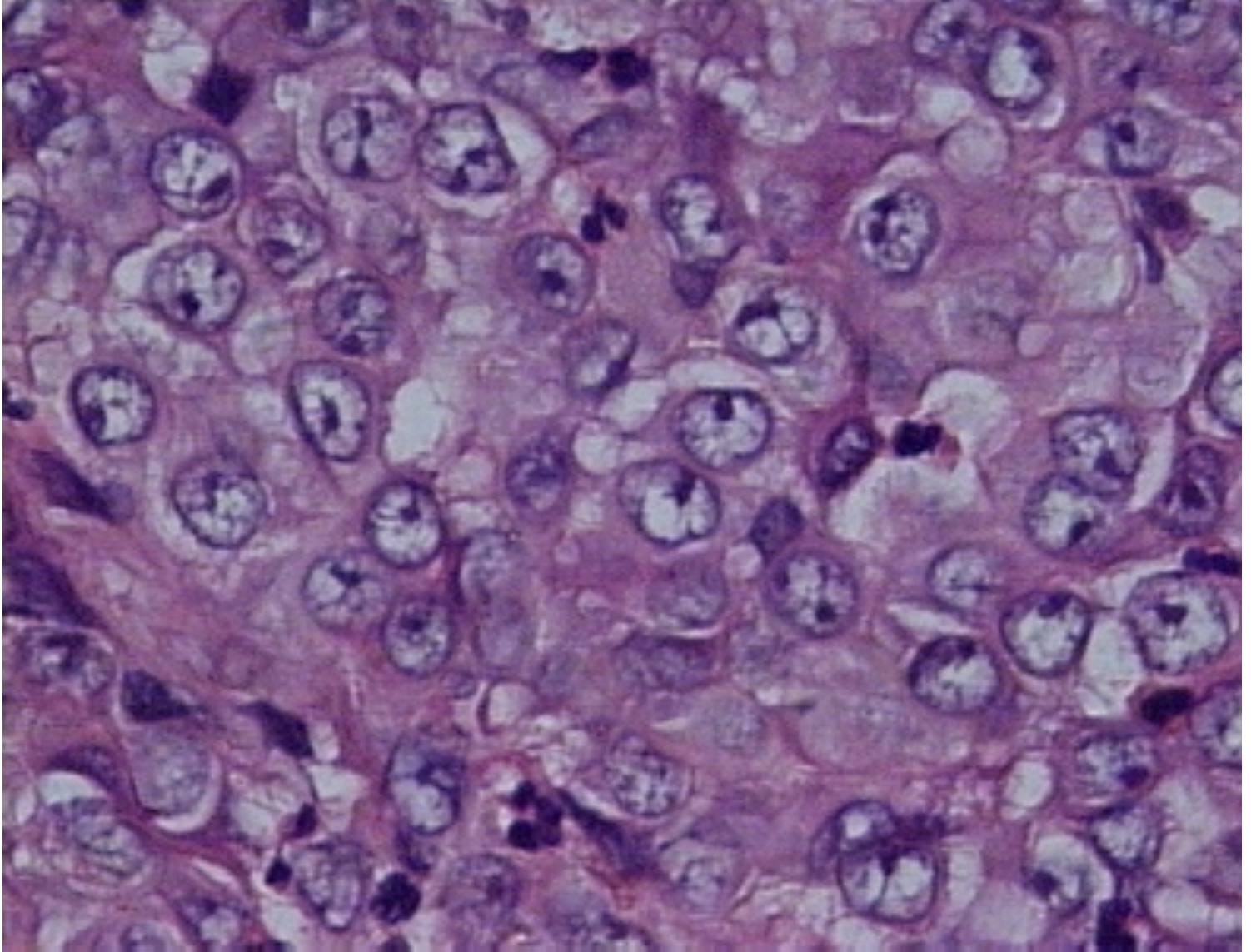


papillalar







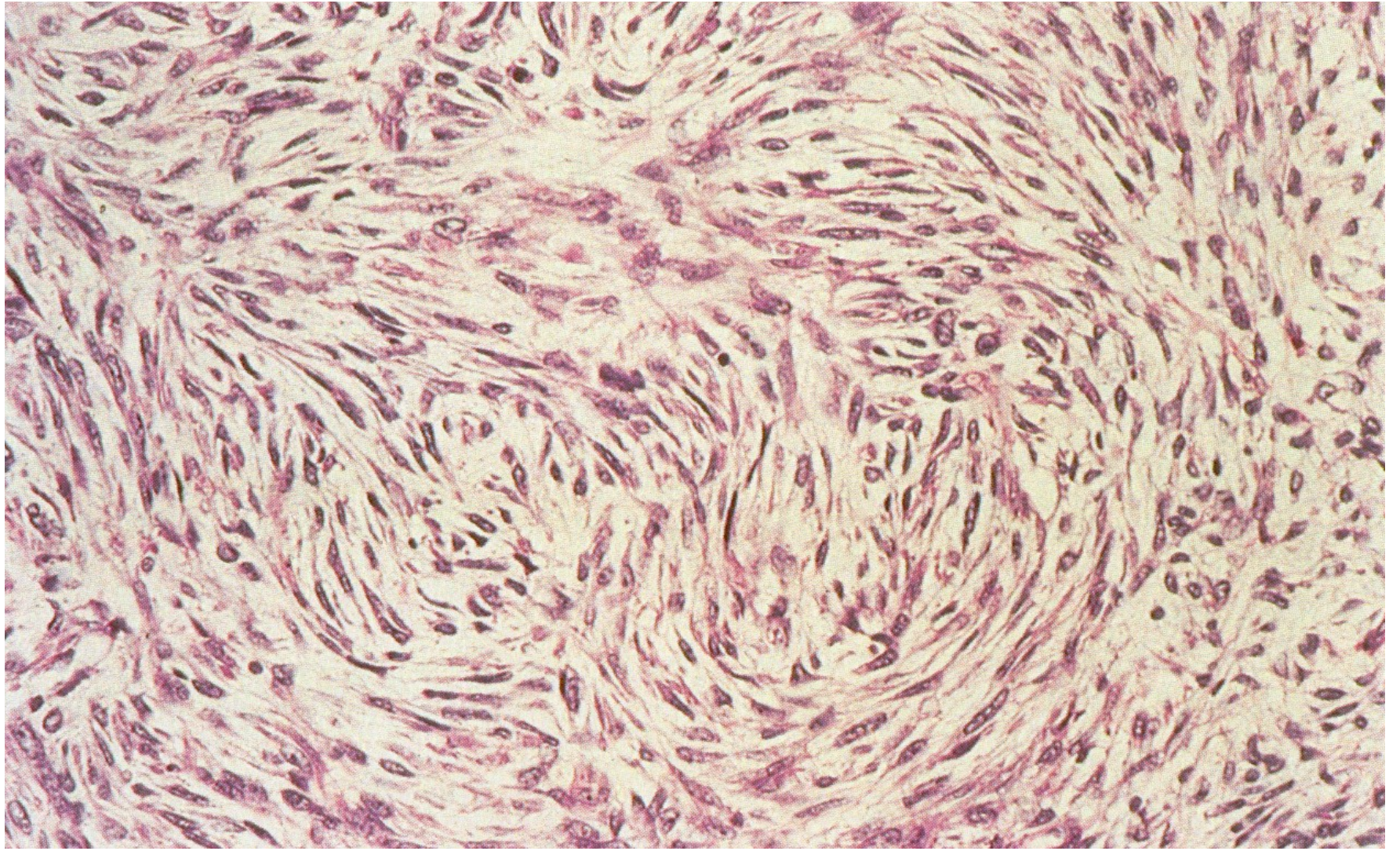


YıǓınlar-tabakalar



# Sarkomatoid tip MM

- Fibrosarkomaya benzer iğsi hücreler
- MFH benzeri alanlar
- Osteosarkoma
- Kondrosarkoma



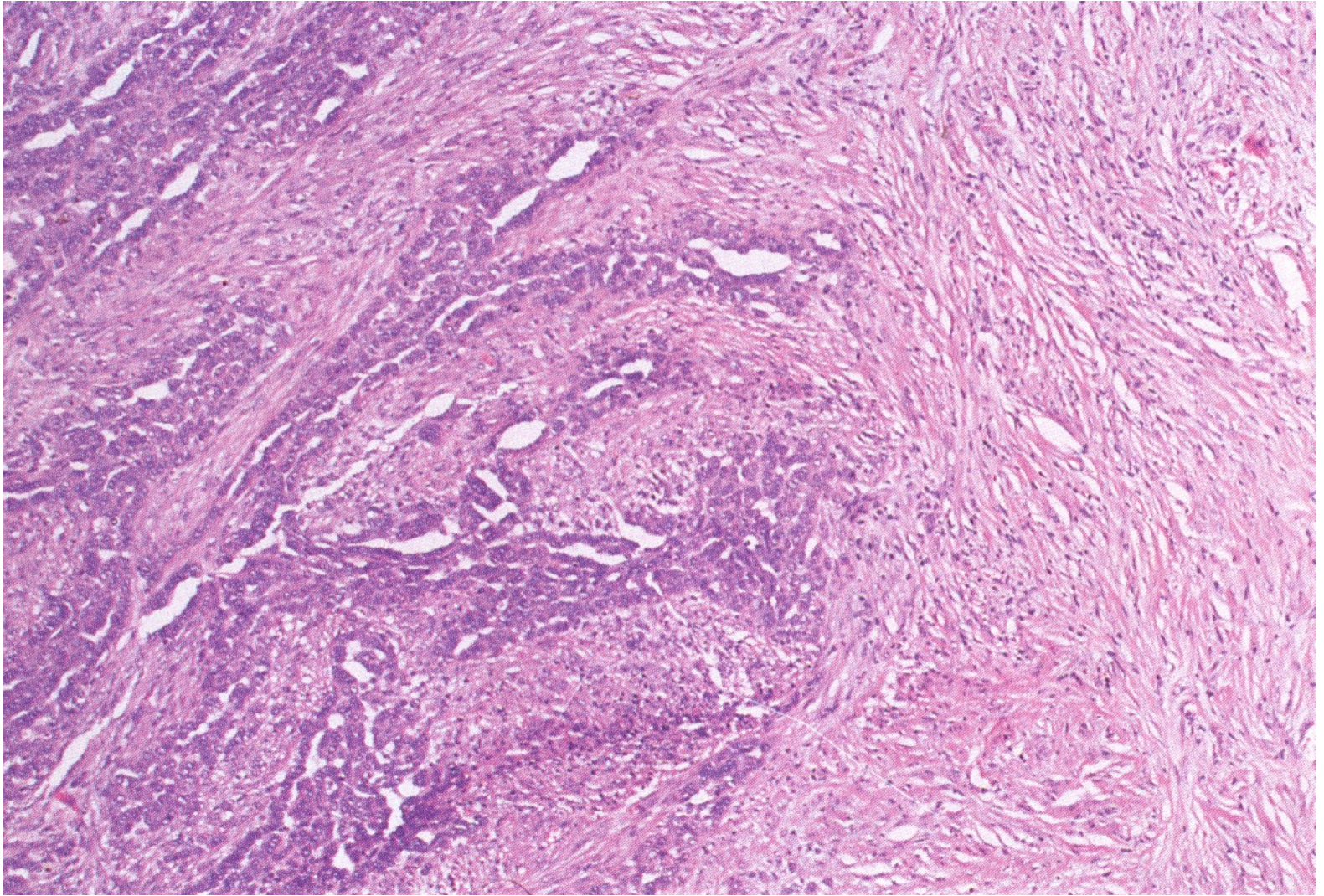
# Desmoplastik mezotelyoma

- %50'si dens kollajenöz stroma ve (hafif) atipi gösteren hücrelerin oluşturduğu düzensiz yarıklanmalardan meydana gelen sarkomatoid mezotelyoma

# Bifazik (mikst) mezotelyoma

- Herbiri en az %10'unu oluşturacak şekilde
- Epiteloid ve sarkomatoid alanlar





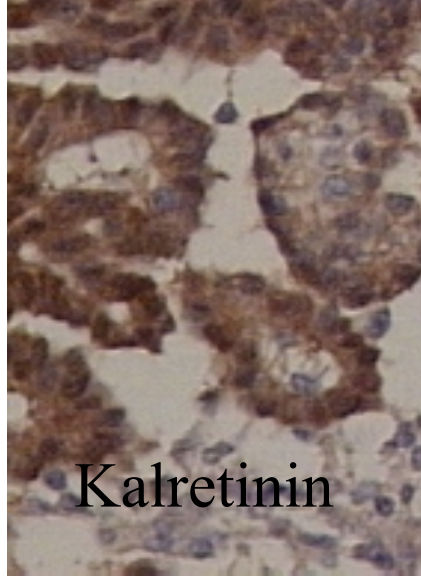
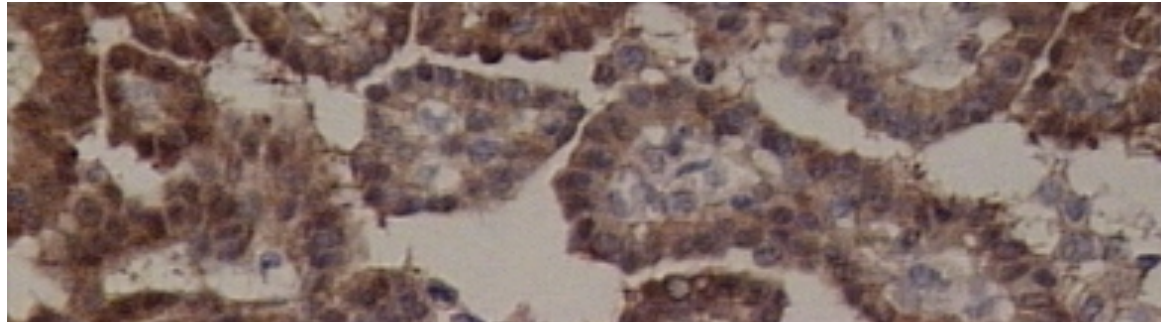


# Malign mezotelyoma:IHK

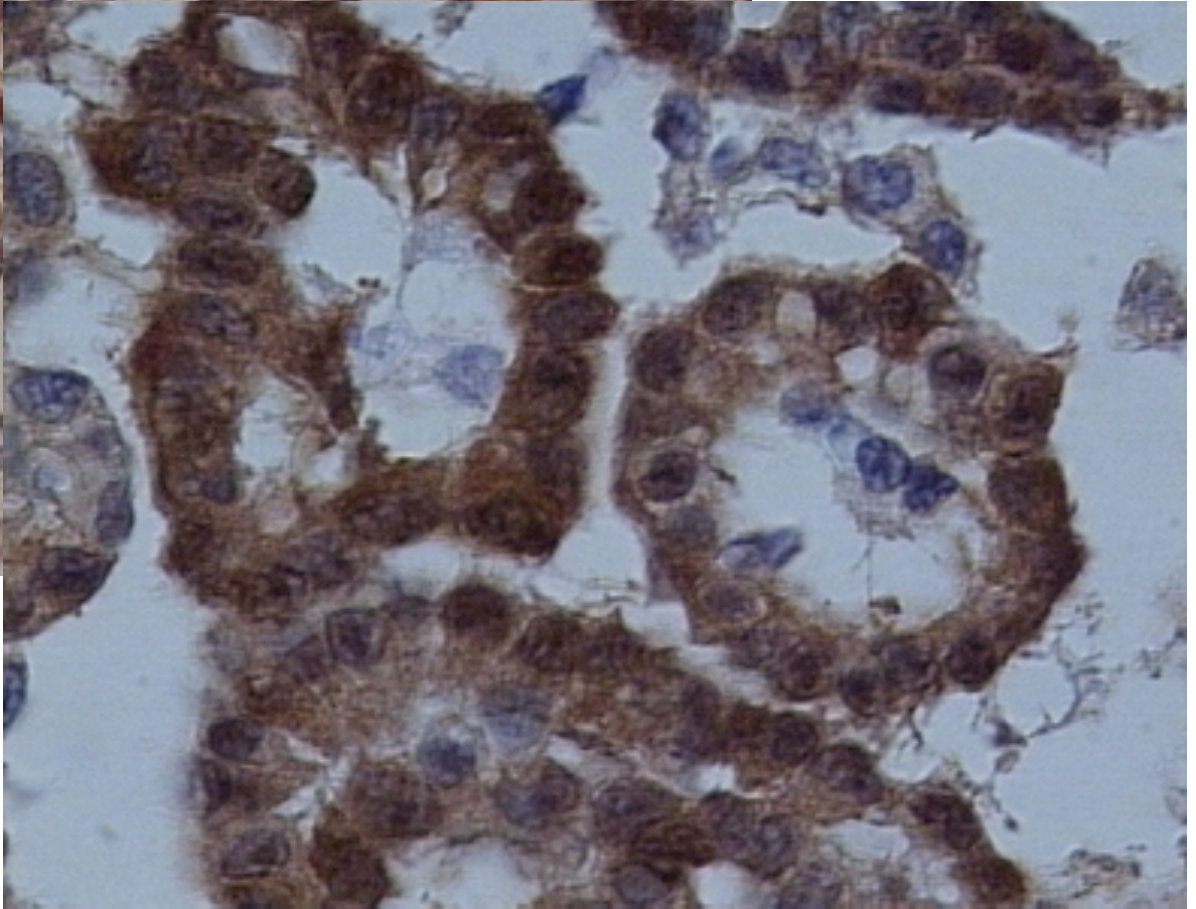
- “mezotelyoma” antikorları
  - Kalretinin
  - Mezotelin
  - CK 5/6
  - Trombomodulin
  - CD44H
  - N-cadherin
  - Podoplanin
  - D2-40
  - WT1

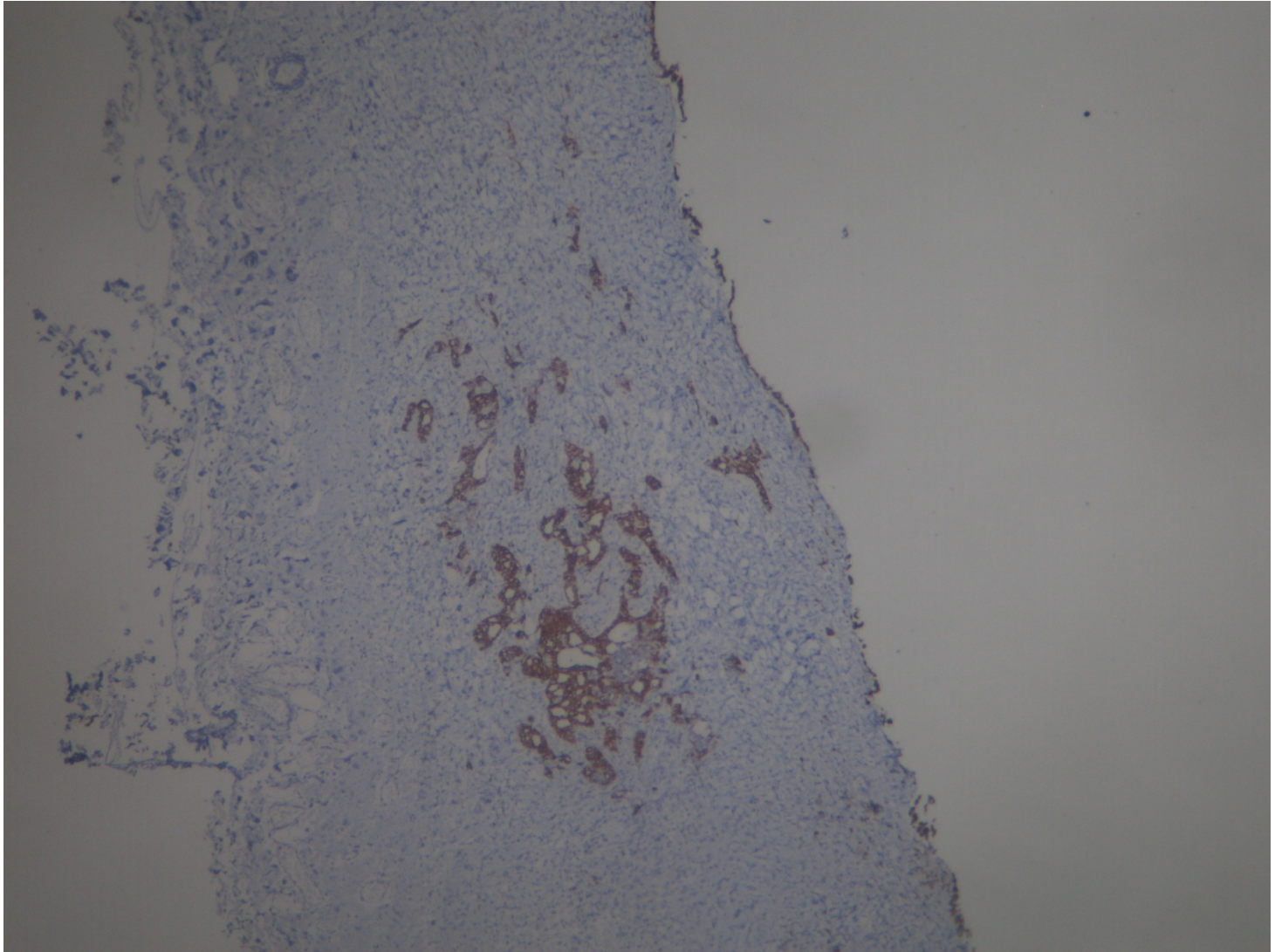
# Malign mezotelyoma:IHK

- Adenokarsinoma lehinde delil sağlayan belirleyiciler
  - CEA
  - LeuM1 (CD15)
  - CEA
  - HMFG (EMA)
  - Ber-EP4
  - B72.3 (TAG72)
  - MOC31
- Akciğer belirleyicileri
  - TTF1
  - Sülfaktan
- Böbrek belirleyicileri
  - RCC
  - CD10
- Meme belirleyicileri
  - ER, PR
  - GCDFP15



Kalretinin





CK5/6