

Multifokal Akciğer Kanseri Tanısında Morfolojik ve Moleküler Yaklaşım

Morphological and Molecular Approach to Diagnosis of Multifocal Lung Cancer

Dr. Funda DEMİRACI

SBÜ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Multifokal akciğer karsinomu tanısı; radyolojik metodların kullanımı, akciğer taramaları ve yeni akciğer kanseri tedavilerine bağlı olarak artmaktadır. Multipl akciğer tümörleri için 8. Akciğer Kanseri Evrelemesi'nde 4 patern tariflenmiştir. Multiple akciğer karsinomları; ikinci primer karsinoma, ayrı tümör nodülleri, multifokal buzlu cam nodülleri ve diffüz pnömonik tip olarak sınıflanmaktadır. İntrapulmoner metastazın bağımsız pulmoner tümörlerden ayrımının; evrelemeye ve potansiyonel tedavi stratejilerine etkisi nedeniyle büyük klinik önemi vardır. Kapsamlı histolojik subtiplendirme; bağımsız primer tümörleri intrapulmoner metastazdan ayırt etmek için önerilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin morfolojik özelliklerinin çeşitli olması; kapsamlı histolojik tiplendirmede rol oynar. Kapsamlı histolojik tiplendirme moleküler özellikler ile tutarlıdır. İki lezyonun senkron primer kanserler ya da metastaz olup olmadığını aydınlatmak için karar vermede; klinik, görüntüleme ve histolojik özellikleri içeren bütün faktörler temel alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Multipl tümörler, akciğer kanseri, akciğer kanser evrelemesi, patoloji.

SUMMARY

Diagnosis of multifocal lung carcinoma is increasing dependig on the use of radiological methods, lung cancer screening and new lung cancer treatments. Four patterns were described for multiple lung tumours in 8th Lung Cancer Staging. Multiple lung carcinomas were classified as second primary carcinoma, separate tumour nodules, multifocal ground glass nodules and diffuse pneumonic types. The distinction of intrapulmonary metastases from independent primary tumors is of great clinical importance as it influences staging and potentially therapeutic strategy. In comprehensive histologic subtyping were suggested for distinguishing independent primary tumors from intrapulmonary metastasis. Because variety of morphological features of nonsmall cell lung cancers; it displays a role in comprehensive histologic subtyping. Comprehensive histologic subtyping is consistent with the molecular features. A decision to classify two lesions as synchronous primary cancers or metastasis should be based on all factors including clinical, imaging and histological features.

Keywords: Multiple tumours, lung cancer, lung cancer staging, pathology.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Funda DEMİRACI
SBÜ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
e-posta: fundademirag@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.037

GİRİŞ

İki ya da daha fazla primer akciğer karsinomunun bir arada olması nadir değildir. Özellikle son yıllarda akciğer kanseri tedavisindeki gelişmelere bağlı yaşam süresinin uzaması, görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve akciğer kanseri taramaları multipl akciğer kanserine tanı konulmasını arttırmıştır. İnsidansı %0.7-15 arasında değişmektedir^(1,2). Hatta senkron tümör insidansının %20 olduğu çalışmalar mevcuttur^(3,4). Bu artışın akciğer kanseri insidansının artmasından mı yoksa gelişmiş görüntüleme tekniklerinin kullanılmasından mı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Adenokarsinomlar için bu oran %1-8 arasında değişmektedir^(5,6). İlk tanıdan sonra yaşayan olgular da evreye göre lokal nüks ya da metastatik hastalık gelişme oranı %20 ile %52 arasında değişmektedir^(7,8). İkinci primer akciğer kanseri gelişme insidansı ise %1-4'tür^(9,10).

Multipl akciğer kanserlerinin ayrı primerler mi, yoksa metastaz mı olduğuna karar verilmesi evreleme ve tedavi planlaması için önemlidir⁽¹¹⁾. Senkron tümörler lokal bir hastalık olarak kabul edilip, cerrahi olarak tedavi edilir. Eğer metastaz olarak kabul edilirse 8. TNM evrelemede yerleşim yerine göre T3, T4, M1a tümör olarak değerlendirilecek, tedaviye kemoterapi ve radyoterapi eklenecektir⁽¹²⁾.

Multipl Tümör Oluşum Yolları

Altmış yıl önce Slaughter sigara içenlerde multipl prekanseröz lezyonların oral kavite epitelinde metakron ve senkron tümör oluşumuna neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu olay alan kanserizasyonu olarak bilinmektedir⁽¹³⁾. Ardından bu tanımlama tüm aero-dijestif sistem için kullanılmış, tümör oluşumu sigaranın alan etkisine bağlanmıştır. Benzer şekilde akciğer kanserlerinin multipl dağılımı ve aktive alanlarının hızlı progresyonu alan kanserizasyonu ile açıklanabilir. Özellikle bazı çalışmalarda sitolojik ve moleküler teknikler kullanılarak sigara içiminin hava yollarının epitelyal hücrelerinde alan zedelenmesi yarattığı gösterilmiştir^(14,15). Ancak multipl kanser gelişiminde ailesel kalıtım, tümör immünitesi, kemoterapi ve radyoterapi gibi iatrojenik faktörler, yaşam sürelerinin uzaması, artan çevre kirliliği, tümör dışı akciğer parankiminin interstisyel akciğer hastalıkları ve pnömokonyoz gibi histolojik özellikleri multipl akciğer kanseri oluşumuna etkili eden diğer faktörlerdendir.

Yapılan çalışmalar multipl adenokarsinomların üst loblarda özellikle de sağ üst lobda yerleşme eğilimi gösterdiğini ortaya koymuştur⁽¹⁶⁾. Bu durum üst loblarda beş ya da daha fazla sayıda atipik adenomatöz

hiperplazinin tespit edildiği çalışmalar ile uyumludur⁽¹⁷⁾. Kronik inflamasyon karsinogenez esnasında genetik değişikliklere neden olabilir. Özellikle tüberküloz infeksiyonunun üst loblara yerleşmesi bu eğilimi açıklamaya yardımcı olabilir. Sağ tarafın baskınlığı ise sağ üst lob bronşunun anatomisi ile ilişkilidir⁽¹⁶⁾.

Multiple Akciğer Kanserlerinin Tanısı İçin Kullanılan Kriterler

Multipl akciğer kanserlerinin tanısı için 1975 yılında Martini ve Melamed Kriterleri tariflenmiştir. Senkron akciğer kanserleri için oluşturulan kriterlere göre tümörler fiziksel olarak belirgin ve ayrı olmalı, ayrıca farklı histolojide olmalıdır. Eğer aynı histolojide ancak farklı segment, lob ya da akciğerde ise bu durumda karsinoma in situ dan köken almalı, ayrıca tanı anında lenfatik içi tümör ve ekstrapulmoner metastaz olmaması gerekmektedir⁽¹⁸⁾.

Multipl akciğer kanserlerinin ayrı primerler ya da intrapulmoner metastaz olarak sınıflanması bir takım güçlükler içerir. İkinci primer akciğer kanseri uzun zamandır TNM sınıflamalarında olmasına rağmen tanısının nasıl olması gerektiği tariflenmemiştir. Aslında iyi bir sınıflama tedaviyi iyi yönlendirmeli, daha iyi yaşam süresi ile beraber olmalı, kolay uygulanabilir ve erişilebilir olmalıdır. Sonucunda da homojen hasta grupları oluşturulabilmelidir. Önceki evrelemeler, ayrı tümör nodüllerini neyin oluşturduğu ve bu morfolojiye moleküler çalışmaların nasıl entegre edileceği konusunda rehberlik yapmamıştır. Evrelemenin 8. versiyonunda multipl akciğer kanseri ile ilişkili 4 patern, klinik ve patolojik özellikleri ile tariflenerek multidisipliner yaklaşım önerilmiştir. Bu yaklaşımda Martini Melamed kriterlerinin bir kısmı, ayrıntılı histolojik değerlendirme ve klinik özelliklerle beraber harmanlanmaktadır (Tablo 1)^(19,20).

8. TNM evrelemesinde multipl tümör nodül paternleri; ikinci primer akciğer kanseri, ayrı tümör nodülleri (intrapulmoner metastaz), multipl buzlu cam ya da lepidik nodüller ve diffüz pnömonik tiptir. İlk patern olan multiple primer tümörler farklı histolojik tip ve subtiplerden oluşup, her bir tümör nodülü bağımsız olarak evrenir. Intrapulmoner metastazlar aynı histolojik tip ve moleküler profili taşır. Bu tümörler aynı lobda ise T3, ipsilateral lobda ise T4 ve kontralateral lobda ise M1a olarak sınıflanır ve hepsi için tek N ve M belirlenir. Radyolojik olarak buzlu cam, histolojik olarak lepidik paternli adenokarsinomdan oluşan üçüncü paternde nodal ve uzak metastaz olasılığı düşüktür. Solid komponent eklendiğinde olasılık ar-

Tablo 1. 8. Evrelemede multifokal akciğer kanseri paternleri^(19,20).

Tümörlerle ilişkili Hastalık paternleri	Görüntüleme Bulguları	Histoloji	TNM sınıflaması
İkinci primer akciğer kanseri	Akciğer kanseri için tipik iki ya da daha fazla belirgin kitle	Farklı histolojik tip ya da subtip	Her bir tümör için ayrı T, N, M
İntrapulmoner metastaz, Ayrı tümör nodülleri	Solid, spiküle tipik akciğer kanseri ile ayrı solid nodül	Aynı histolojik tip ya da subtip	Aynı lobda ise T3 İpsilateral lobda ise T4 Kontralateral lobda ise M1a Hepsi için tek N ve M
Multifokal buzlu cam nodülleri	Multiple buzlu cam ya da parsiyel solid nodüller	AIS, MIA, LPA içeren lepidik paternli adenokarsinom	En büyük T temel alınır Tek N ve M
Diffüz Pnömonik tip	Yama tarzında buzlu cam ve konsolidasyon	Aynı histoloji görünüm sıklıkla invaziv müsinöz adenokarsinom	Aynı lobda ise T3 İpsilateral lobda ise T4 Kontralateral lobda ise M1a Hepsi için tek N ve M

AIS: Adenokarsinoma in situ, MIA: Minimal invaziv adenokarsinom, LPA: Lepidik baskın adenokarsinom.

tar. Dördüncü patern pnömonik tip adenokarsinomdur. İyi sınırlı olmayan nodüllerle karakterize diffüz konsolidasyon radyolojik bulgusudur. Bu patern daha çok invaziv müsinöz adenokarsinomda gözlenir. Ancak müsinöz ve nonmüsinöz paternler karışık bulunabileceği gibi asiner, papiller ve mikropapiller büyüme paternleri içerebilir. Bu tümörlerin ilerleyişi yavaş olmakla beraber buzlu cam paternli olanlardan daha kötü gidişlidir. Evrelemesi intrapulmoner metastazları gibidir^(19,20).

Multipl Tümörlerde Patolojik Değerlendirme

Multipl tümörlerin değerlendirilmesinde patolojinin rolü; nodüllerin malign ya da benign olduğunun belirlenmesi, frozen incelemeler, materyalde frozen veya rutin inceleme ile lezyonları tespit etmek, doğru histopatolojik tiplendirme, ayrıntılı histolojik değerlendirme, biyobelirteçleri çalışmak ve patolojik evreleme verilerini oluşturmayı içerir.

Multipl akciğer nodüllerinin patolojik değerlendirmesi multipl primer tümörleri intrapulmoner metastazdan ayırt etmekte önemli rol oynar. Rezeksiyon materyallerinin incelenmesi ilk adımdır. Bu nedenle spesmen patolojiye gönderilirken ana lezyondan bağımsız lezyonlar konusunda patoloji bilgilendirilmelidir. Spesmende palpasyon ve dilimlere ayrılarak nodüller aranmalıdır (Resim 1). Makroskopik incelemede bu tümörler doğru olarak tariflenmelidir. Dominant lezyondan uzaklıkları ve birbiri ile ilişkileri, bronşa ve visseral plevraya uzaklıkları, çapları, solid, kistik ve kaviter alanlar belirlenmelidir. Visseral plev-

Resim 1. Lobektomi materyalinde bazalde ve apekte iki ayrı kitle.

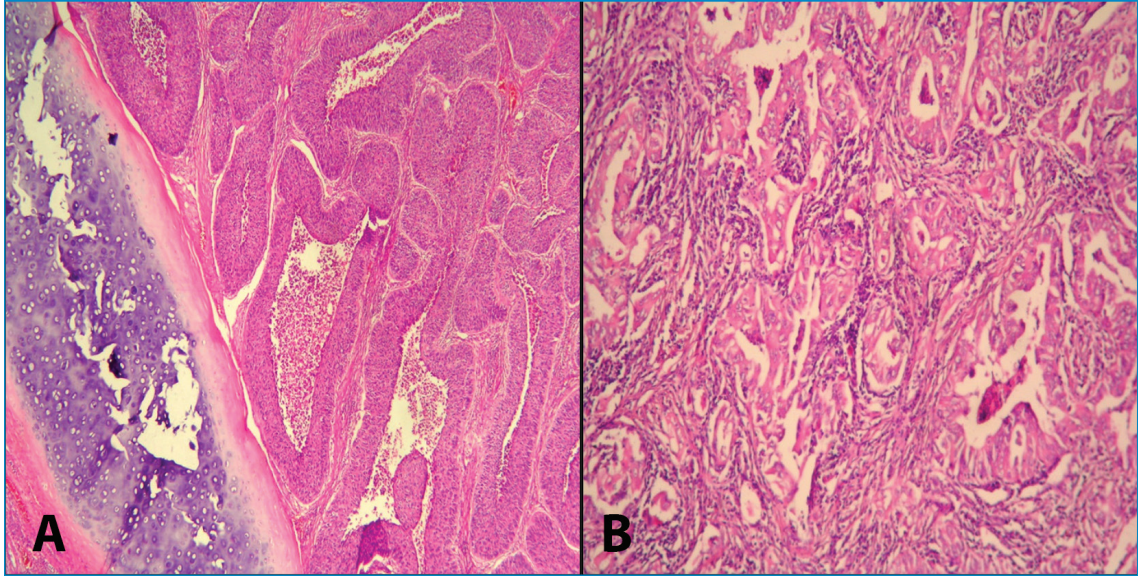
raya komşu lezyonlarda her lezyonun visseral plevra içeren kesitlerinden en uygun olanlara Verhoeff elastika boyanarak visseral plevra invazyonu değerlendirilmelidir. Tümör dışı akciğer parankimi bül, konsolidasyon ve skar alanları açısından incelenip yeterli sayıda örnekleme yapılmalıdır^(21,22).

Mikroskopik incelemede farklı histolojik tiplerin tespiti skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom gibi farklı primerlerin tanısını sağlar (Tablo 2, Resim 2). Oysa senkron primer akciğer tümörlerinin büyük bir kısmı; iki adenokarsinom, iki skuamöz hücreli karsinom gibi aynı histolojidedir⁽²³⁾. Bu nedenle farklı histolojik tip; ayrı primer demek için yeterli olurken, benzer görünümlü her lezyon metastaz olarak tarif-

Tablo 2. İkinci primer ve intrapulmoner metastaz ayrımı^(29,37).

İkinci primer akciğer kanseri	İntrapulmoner metastaz
- Farklı histolojik tip - Kapsamlı histolojik değerlendirmede farklılık - Skuamöz hücreli karsinomun in-situ karsinomdan gelişmesi - CGH da breakpointlerde kesin eşleşme - Farklı biyomarker paterni - Nodal ya da sistemik metastaz olmaması (klinik faktörler ile beraber düşünülmesi)	- Primer akciğer kanseri ile aynı histolojik görünümde - Lezyonlarda Lepidik baskın adenokarsinom, MIA, AIS olmamalı - İkinci primer akciğer karsinomunu sağlayan bulguları olmamalı

CGH: Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, MIA: Minimal invaziv adenokarsinom, AIS: Adenokarsinoma in situ.

Resim 2. Farklı Histolojik tipler: A: Skuamöz hücreli karsinom B: Adenokarsinom Multipl primerler.

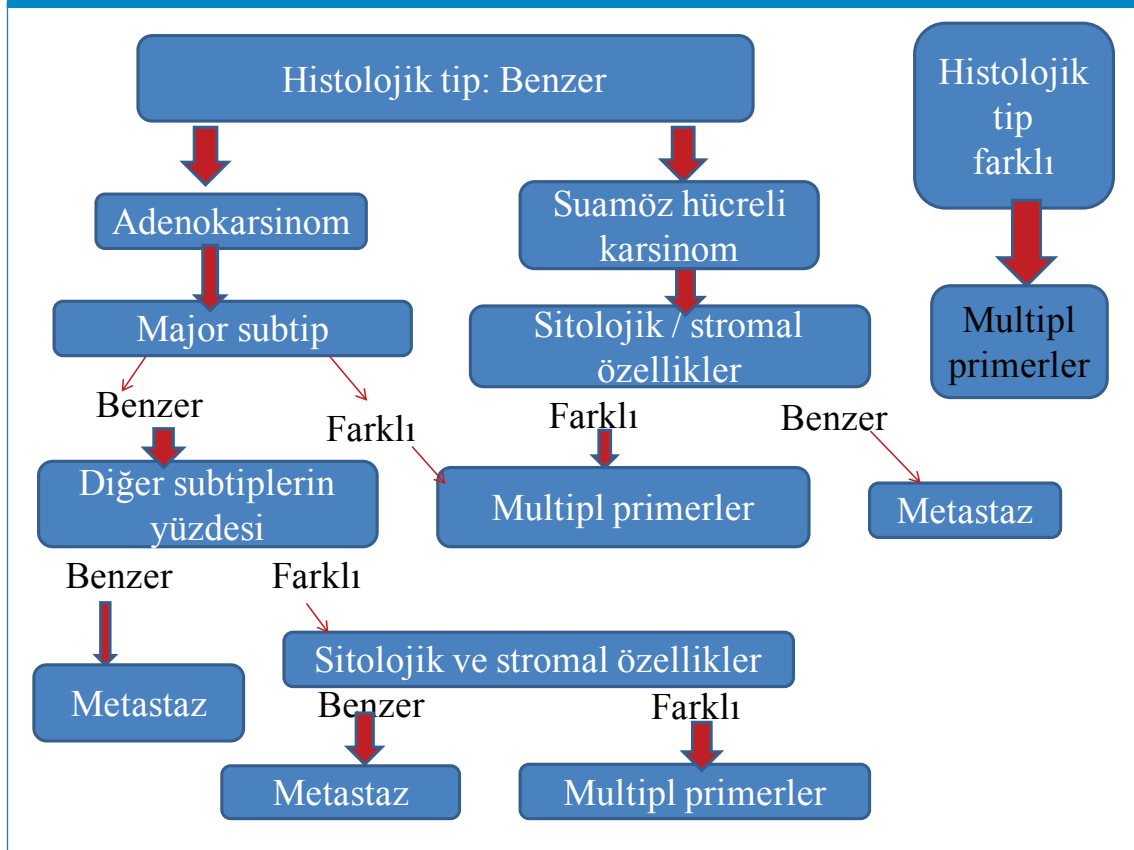
lenemez. Bu durumda subtiplerin rölâtif oranları, grade, hüresel ve stromal özellikler (kollajen, inflamasyon, lenfoid follikül vs.) değerlendirilmelidir (Şekil 1)⁽²⁴⁾. Bu kapsamlı histolojik değerlendirme rezeksiyon materyallerine uygulanabilir. Küçük biyopsi ve frozenda değerlendirilemez. Bazen ayrı nodüllerden transtorasik kesici biyopsi ve bronkoskopik biyopsi yapılarak küçük biyopsi örneklerinin değerlendirmesi istenir. Farklı tipte ise ayrı oldukları söylenebilir. Eğer aynı tip ise yani iki adenokarsinom iki skuamöz hücreli karsinom gibi; biyopside skuamöz karsinoma in situ ya da lepidik patern varlığında farklı tümörler olduğu yorumu yapılabilir.

Kapsamlı histolojik değerlendirmenin, genomik çalışmalar ve yaşam süresi ile uyumlu olması, ek bir işlem gerektirmeden rutin çalışma esnasında yapılabilmesi üstün yönleridir. Ayrıntılı histolojik değerlendirme ile

sınıflanan ayrı kanserli hastalar iyi yaşam süresi gösterirken, benzer tümör olarak sınıflananlar kötü yaşam süresi gösterir. Ne moleküler değerlendirme ne de Martini Melamet kriterlerinin uygulandığı hastalardan daha iyi yaşam süresini öngörmez⁽²⁴⁾. Ayrıca, komparativ genomik hibridizasyon çalışmasında kapsamlı histolojik değerlendirme arasındaki uyum %89'dur⁽²⁵⁾.

Akciğer adenokarsinomlarının heterojen olmaları ve 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasının tümörlerin içerdiği tiplerin oranına dayalı oluşu kapsamlı histolojik değerlendirmeyi kolaylaştırmıştır. Bu sınıflamada lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid patternlerin yanı sıra kolloid, fetal, enterik ve invaziv müsinöz adenokarsinom varyantları tariflenmiştir. Bu tariflenen tiplere ek olarak taşlı yüzük komponenti, şeffaf hücreli değişiklikler, kribriform patern, skuamoid morfoloji ve hepatoid

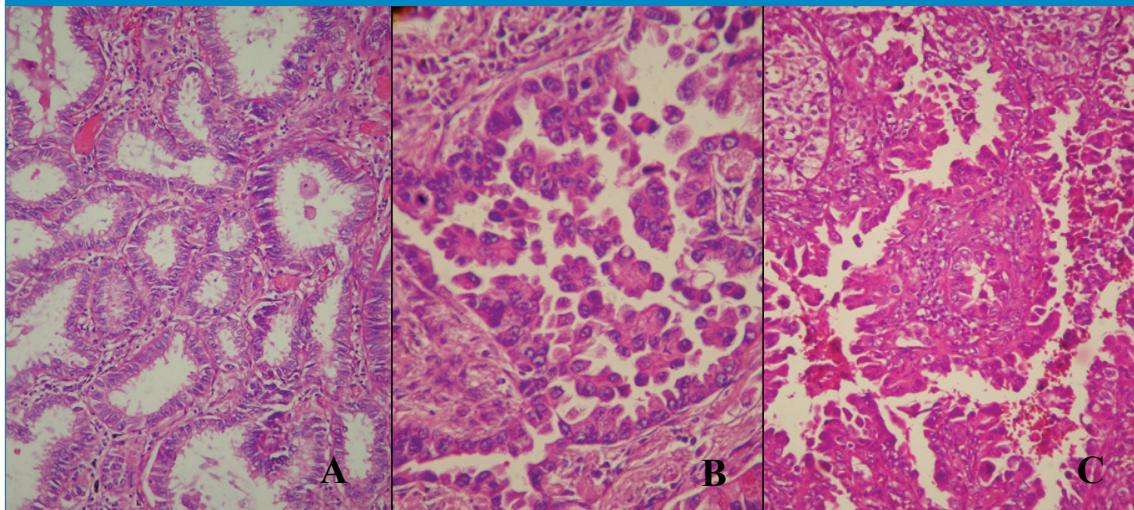
Şekil 1. Kapsamlı histolojik değerlendirme algoritması.

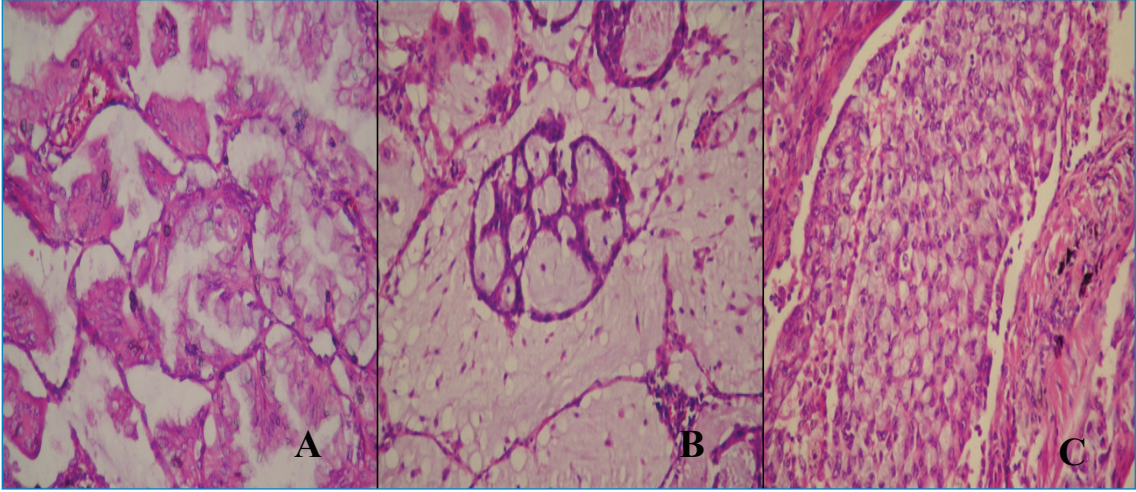
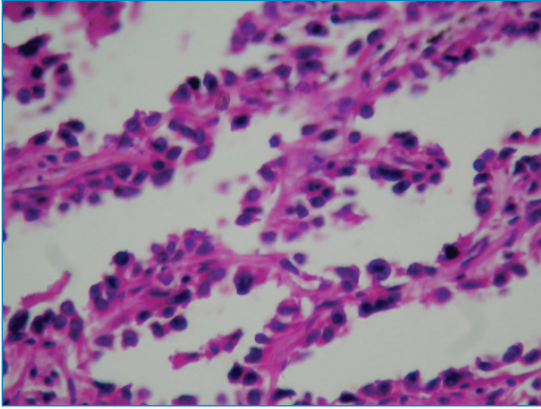


diferansiyasyonun, skuamöz hücreli karsinom komponentinin araştırılması kapsamlı histolojik değerlendirmeye yardımcı olacaktır (Resim 3,4)⁽²⁶⁾. Adenokarsinomlarda in situ komponentin tespiti ayrı primerlerin tespitinde en önemli ipucudur (Resim 5). Tümörlerin keratin 7, keratin 20 ve keratin 5/6

gibi keratin içerikleri, TTF1, Napsin A, surfaktan A pozitiflikleri immünohistokimyasal olarak ortaya konulabilir. Müsin boyaları ile içerdikleri müsinin dağılımı ile iki tümörün bu açıdan da karşılaştırılması yapılabilir (Tablo 3). Ancak kapsamlı histolojik değerlendirmenin sınırlarından en önemlisi, his-

Resim 3. A: Asiner B: Mikropapiller C: Papiller paternler.



Resim 4. A: İnvaziv müsinöz adenokarsinom B: Kolloid adenokarsinom C: Taşlı yüzük hücreli değişiklikler.**Resim 5. Nonmüsinöz tipte in situ adenokarsinom.**

tolojik subtiplerin tespitinde patoloğlar arasındaki uyumdur. IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) yaptığı çalışmada, histolojik subtiplendirmenin tekrarlanabilirliğini kötü ve orta olarak bulmuşlardır⁽²⁷⁾. Ancak bu çalışmanın rutini içermemesi, sadece belli görüntülerin tekrarlanabilirliğine bakılması nedeniyle gerçeği yansıtmamaktadır. Patoloğların eğitiminin tekrarlanabilirliği artırdığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur⁽²⁸⁾. Üçbinyirmiiki hastayı içeren çalışmada, rezeke materyallerde uyum %90'ı bulunmaktadır⁽²⁹⁾.

Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinoma göre daha az heterojendir. 2015 DSÖ sınıflamasında keratinize, nonkeratinize ve bazaloid olmak üzere üç subtipte ayrılır⁽³⁰⁾. Yapılan çalışmalar bu subtiplendirmenin çift skuamöz hücreli karsinomlarda kapsamlı histolojik değerlendirme için uygun olduğunu göstermiştir. Bazaloid morfoloji, şeffaf hücreli de-ğişiklikler, sarkomatoid komponent, keratinizasyon, nekroz miktarı, stromal özellikler, histolojik varyantlar ve in-situ komponentin varlığı karşılaştırma için kullanılabilir (Resim 6,7) (Tablo 3). Ayrıca, pulmoner patoloğlar arasında keratinizasyon, pearl oluşumu, intersellüler köprülerin tespitinde yüksek uyum vardır⁽³¹⁾.

Multip l akciğ er kanserleri her zaman adenokarsinom ya da skuamöz hücreli karsinom morfolojisinde olmaz. Bazen iki adenoskuamöz karsinom aynı anda bulunabilir. Bu durumda adenokarsinom ve skuamöz hücreli komponentlerin oranı, her birinin ayrı ayrı subtiplendirmesi ile karşılaştırılabilir.

Akciğ erde tespit edilen birden fazla kanser, multip l akciğ er kanseri olmayabilir. Bazen örneğ in tümörlerden biri akciğ er adenokarsinomu iken diğ eri renal hücreli karsinom metastazı olabilir. Bu nedenle ekstratorasik maligniteleri açısından öykü alınmalı ve bu bilgi patoloji ile paylaşılmalıdır.

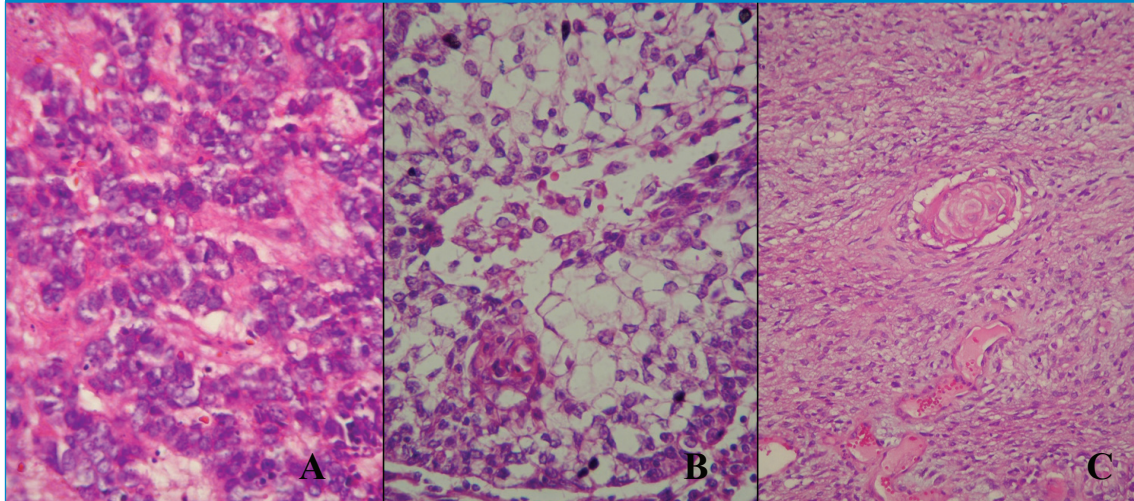
Multifokal akciğ er kanserinin ayrıntılı histolojik subtiplendirmesinin Martini ve Melamed kriterleri ve moleküler teknikler ile karşılaştırıldığında progresyon zamanını tespit etmekte üstün bulunmuştur. Ancak cerrahi olarak daha homojen bir grubun seçildiğ i baş ka bir çalış mada bu özellik gösterilememiştir.

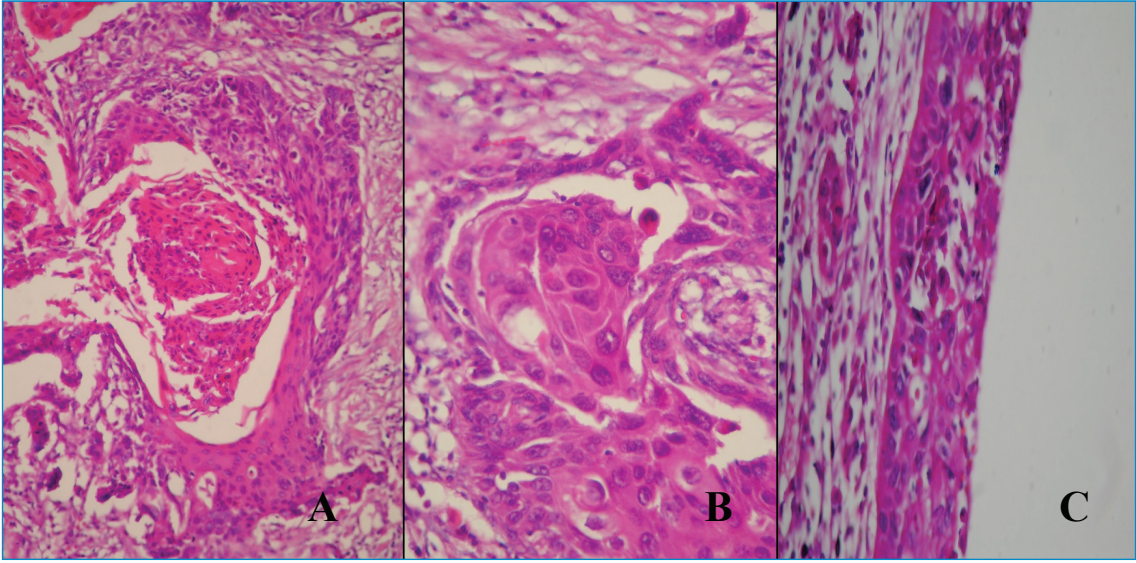
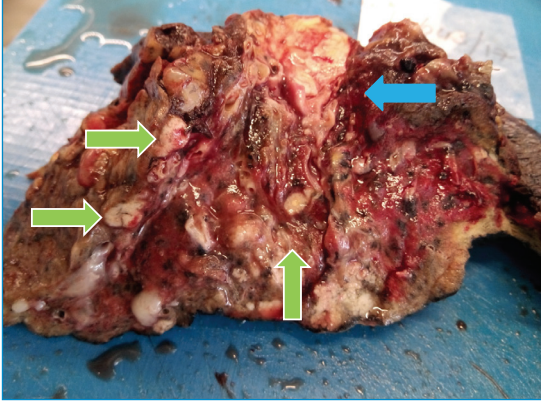
Metastaz tümör hücrelerinin vasküler ve lenfatikler boyunca anatomik yapılara yayılmasıdır. Lob dışında tümör olmadan akciğ er karsinomları intrapulmoner metastaz yapabilir (Resim 8). Bu yayılımı açıklamak için hava yolları ile yayıldığı ileri sürülmektedir. Ayrıca, son yıllarda ana tümörün çevresinde mikroskobik olarak yayıldığı hava boşlukları

Tablo 3. İki adenokarsinom ve iki skuamöz hücreli karsinomu patolojik olarak karşılaştırmak için kullanılabilecek parametreler.

Karşılaştırılacak özellikler	İki adenokarsinomun karşılaştırılması	İki skuamöz hücreli karsinomun karşılaştırılması
Makroskopik özellikler	• Solid, kistik, kaviter olması • Merkezinde skarlaşma içermesi • Antrakotik görünüm	• Solid, kistik, kaviter olması • Merkezinde skarlaşma içermesi • Antrakotik görünüm
Histopatolojik paternler	• Lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternler • Kolloid, fetal, enterik ve invaziv müsinöz adenokarsinom varyantları • Taşlı yüzük komponenti, • Şeffaf hücreli değişiklikler, • Kribriform patern , • Skuamoid morfoloji • Hepatoid diferansiyasyon • Skuamöz hücreli karsinom komponenti • Nekroz miktarı	• Keratinize, nonkeratinize ve bazaloid paternler • Şeffaf hücreli değişiklikler • Üretelyal karsinoma benzer patern • Papiller patern • Spindle ve dev hücreli sakomatoid komponent • Adenokarsinom komponenti • Nekroz miktarı
Stromal özellikler	Stromanın fibröz, hyalinize olması, inflamasyon yoğunluğu	Stromanın fibröz, hyalinize olması, inflamasyon yoğunluğu
İmmünohistokimyasal ve histokimyasal özellikler	keratin 7, keratin 20 ve keratin 5/6 gibi keratin içerikleri, TTF1, Napsin A, surfaktan A pozitifliği müsin karmin ile müsin içeriğinin gösterilmesi	Keratin 5/6, p40 ve p63 ile skuamöz patern desteklenmesi, müsin karmin ile müsin içeriğinin gösterilmesi
İn situ karsinom	Adenokarsinoma in situ	Skuamöz karsinoma in situ
Tümör çevresindeki akciğer parankiminin özellikleri	Büllöz, amfizematöz, pnömokonyotik, interstisyel akciğer hastalıkları ile ilişkili değişiklikler	Büllöz, amfizematöz, pnömokonyotik, interstisyel akciğer hastalıkları ile ilişkili değişiklikler

Resim 6. Suamöz hücreli karsinomda A: Bazaloid subtip B: Şeffaf hücreli değişiklikler C: Sarkomatöz komponent.



Resim 7. A: Keratinize B: Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom C: Skuamöz karsinoma in situ.**Resim 8. Mavi okla işaretlenmiş olan lob bronşundaki ana tümör. Yeşil okla işaretlenenler metastatik odakları göstermektedir.**

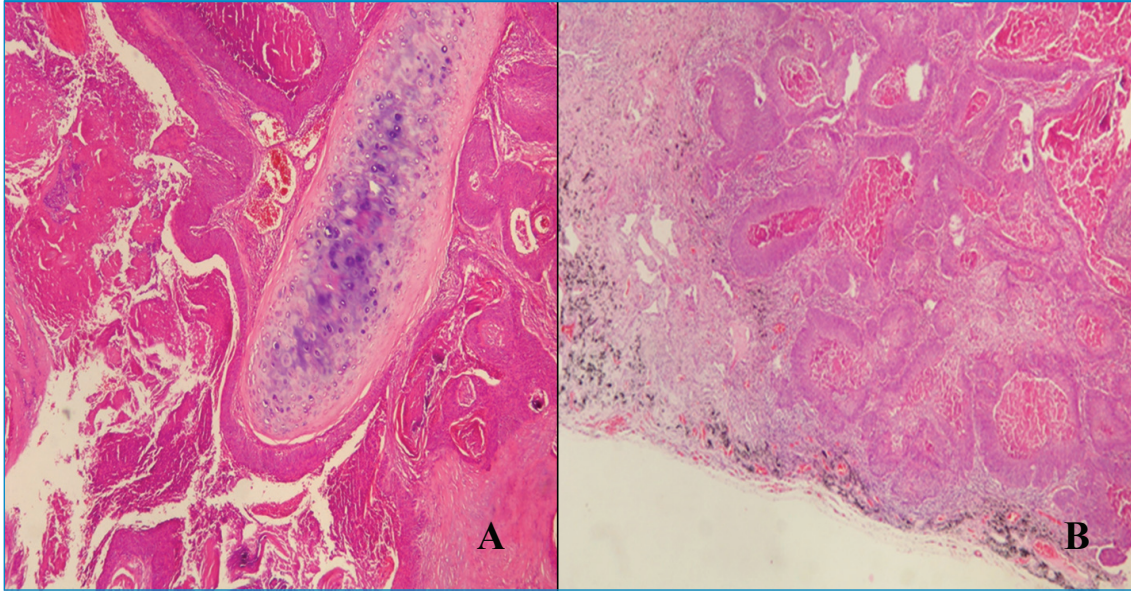
boyunca yayılım (STAS) tariflenmiştir⁽³²⁾. Metastaz esnasında tümör hücreleri farklı fenotiplere diferansiye olur. Önce epitelyal mezankimal geçişle invazyon, daha sonra intravazasyon, migrasyon ile dolaşıma geçer. Dolaşımda yaşamını sürdüren hücreler mezenkimal epitelyal rediferansiyasyon ile ekstravaze olup kolonize olarak metastazı tamamlarlar. Histolojik görünüm yaygın metastaz olduğunda da korunur. Bu nedenle metastaz biyopsileri tanı koymak için yeterlidir (Resim 9). Morfolojik görünüm köken aldığı organı tariflemek için kullanılmaktadır. Metastazlarda görünümün nasıl korunduğu tam anlaşılamamıştır. Spekülatif metastaz mekanizmaları iki pulmoner lezyonu sınıflamak için yeterli değildir⁽³³⁾.

Multipl Akciğer Kanseri Tanısında Biyomarker Paterni Kullanılabilir mi?

Sadece morfolojik kriterleri kullanmak multipl akciğer tümörlerinin ayrı primerler mi, yoksa metastaz mı olduğunu açıklamak için yeterli midir? Metastazlarda histolojik görünümün korunduğu bazen daha diferansiye olduğu, bu nedenle metastaz biyopsilerinin tanı koymak için yeterli olduğu düşünülmektedir. Ancak bazı durumlarda bir histolojik tip diğer histolojik tiplere dönüşebilmektedir. Örneğin; Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) tedavisinden sonra akciğer adenokarsinomları küçük hücreli karsinoma dönüşebilmektedir. Bu durum adenokarsinomun tedavisinde trozin kinaz inhibitörlerine direnç mekanizmalarından biridir⁽³⁴⁾. Yapılan çalışmalarda, adenokarsinomun hem TP53 hem de RB1'un inaktive olması küçük hücreli karsinoma dönüşümünde etkili olduğunu göstermiştir⁽³⁵⁾. Adenokarsinomlarda bu dönüşüm küçük hücreli karsinom ile sınırlı olmayıp skuamöz hücreli karsinoma dönüşüm de gösterilmiştir. Skuamöz hücreli karsinomun da aynı EGFR mutasyonunu gösterdiği tespit edilmiştir⁽³⁶⁾. Laboratuvar çalışmalarında insan memeli hücrelerinin belli kültür ortamlarında adenokarsinom ya da skuamöz hücreli karsinoma dönüşebilmektedir. Ancak klinik gözlemler morfolojik görünümün büyümenin her yerinde korunduğunu desteklemektedir⁽³⁷⁾.

EGFR gen mutasyonlarının akciğer karsinomlarının primer ve metastatik alanları arasındaki uyumsuzluk oranları yapılan çalışmalarda %0 ile %38 arasında değişmektedir. Ancak yöntem olarak florosan in situ

Resim 9. A: Resim 8'deki ana bronştaki mavi ok ile işaretli kitlenin histopatolojik görünümü B: Resim 8'deki yeşil oklarla işaretli metastatik kitleler. Hepsi benzer görünümde olup keratinize tip skuamöz hücreli karsinomdur.



hibridizasyon (FISH) kullanıldığında %23 ile %33 oranları ortaya çıkmakta olup, kullanılan metodlarla da değişmektedir⁽³⁸⁾. Pek çok çalışmada, akciğer kanserinde primer ve metastatik alanlar arasında EGFR, KRAS ve P53 yönlendirici mutasyonlarında uyumsuzluk oranı %12-45 arasında değişmektedir. ALK içinde uyumsuzluklar tespit edilmiştir⁽³⁹⁾. Bu uyumsuzluklar teknik çeşitliliğe, yöntemin duyarlılığına bağlanmıştır. Multipl kontrollerin kullanıldığı çalışmalarda uyumsuzluk tespit edilmemiştir. Kemik gibi farklı metastatik alanlar klonal silinmeye neden olabilir. Tümör progresyon ve metastazı için; klonal gelişme ve seçilme, paralel gelişme ve aynı gen modelleri olmak üzere üç model vardır. Paralel gelişmede uzak organlara tümör hücreleri erken yayılır, primer ve metastazlar arasında oldukça farklı genetik profiller oluşur. Aynı gen modellerinde ise metastaz tümör progresyonunun geç döneminde olur ve primer ve metastaz arasındaki genetik farklılıklar minimal olur⁽⁴⁰⁾. Aynı gen mutasyonları aynı klondan gelişen iki akciğer kanserini ispat etmez. Metakron ikinci primer akciğer kanseri ilk primer tümör ile EGFR ve P53 mutasyonları açısından eşleşir⁽⁴¹⁾. Bu benzer etiyolojilerin ya da bu mutasyonların yüksek sıklığını yansıtır. Ancak akciğer kanseri ile ilişkili 53 genin çalışıldığı bir çalışmada, yönlendirici mutasyon profillerinin karşılaştırılmasının primer ve metastatik tümörler arasında ayırım ve klonal kökenlerini aydınlatmada yardımcı olduğunu belirtmektedir⁽⁴²⁾.

Akciğer kanserli hastaların normal akciğerinde yönlendirici mutasyon sıklığı %7-43'ü bulur^(43,44). Germline EGFR mutasyonları ailesel akciğer kanserli olgularda kuşaklara aktarılır^(45,46). Skuamöz hücreli karsinomlarda PIC3CA ve p16 mutasyonları en sık mutasyonlardır. Ancak bu mutasyonlar rutinde kullanılmadığı gibi, çalışmalarda klonalite ile ilişkili bulunmamıştır. Bu nedenle biyomarkera güvenme konusunda dikkatli olmalıyız. Tek başına mutasyonel profil ayırım için kullanılmamalıdır. KRAS mutasyonu senkron akciğer adenokarsinomlarında sık gözlenmekte ve agresiv seyre neden olabilmektedir. Multifokal adenokarsinomlu hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri için genetik olarak heterojen olmaları opere olamayan hastalarda bütün kanser alanlarının kontrolünde güçlüğe neden olacaktır. Multifokal adenokarsinomlu 78 Asya'lı hasta ile yapılan bir çalışmada, 78 hastanın 38'inde (%48.8) en az bir lezyonda EGFR mutasyonu tespit edilirken, diğer lezyonlarında metastaz gözlenmemiştir. Yalnız 15 hastada (%15) bütün lezyonlarda metastaz tespit edilmiştir⁽⁴⁷⁾. Mutasyonların genel prevalansı, primer ve metastatik alanlar arasındaki uyumsuzluk nedeniyle mutasyon paterni; klinik, radyolojik ve patolojik bulgularla beraber değerlendirilmelidir.

Genetik Karakter İçin Kullanılan Metodların Sınırları

Genetik karakterleri belirlemek için kullanılan değişik metodların her birinin avantaj ve sınırları vardır. Spesifik mutasyonlar, gen amflikasyonları, delesyon-

lar, füzyonlar, yeniden düzenlenmeler bu metodlarla tespit edilebilecek genetik değişikliklerdir. PCR ile mutasyon profili, FISH ile amplifikasyonlar, delesyonlar gösterilebilir. Pahalı değildir, küçük biyopsilere de uygulanabilir. Tümör içeriği az olan heterojen spesmenlerde duyarlılığı düşüktür. Komperatif genomik hibridizasyon (CGH) için yüksek miktarda kaliteli DNA'ya ihtiyaç vardır. Klinik pratiğe uygulanması karmaşıktır. Yaşam süresi ile korelasyonu iyi değildir. Nekst generasyon sekanslama ile genetik değişikliklerin bütün tipleri tespit edilebilir. Çalışmalarda %94'lük yüksek uyum oranı vardır⁽³⁷⁾. Multipl akciğer adenokarsinomlu hastalarda nekst generasyon sekanslama ile yapılan sistematik bir çalışmada 50 gen kullanılarak multipl primerler ve metastaz ayrımının başarıyla yapıldığı ortaya konulmuştur⁽⁴⁸⁾. Böylece somatik mutasyonların klonal ilişkinin potansiyel markeri olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, küçük biyopsilere uygulanabilir. Kompleks biyoinformatik ve istatistik gerektirmesi ve pahalı olması nedeniyle yaygın değildir. Şu an araştırmaya yönelik yöntemdir⁽³⁷⁾.

Sonuç olarak senkron tümör ve metastaz ayrımı klinikopatolojiktir. Ekstrapulmoner primer karsinom olasılığı klinik olarak araştırılmalıdır. Öncelikle makroskopik olarak multipl tümörler klinik bilgi yardımı ile saptanmalıdır. Rezeksiyon materyallerinde ayrıntılı patern analizi yaparak, histolojik özellikler karşılaştırılmalıdır, eğer mümkünse mutasyon profilleri hem ayırım hem de tedaviyi yönlendirmek için uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 120-9.
2. Ferguson MK, DeMeester TR, DesLauriers J, et al. Diagnosis and management of synchronous lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 378-85.
3. Chang YL, Wu CT, Lee YC. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: Experience of 92 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 630-7.
4. Arai J, Tsuchiya T, Oikawa M, et al. Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers. *Lung Cancer* 2012; 77: 281-7.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *A Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29.
6. Kim SW, Kong KA, Kim DY, et al. Multiple primary cancers involving lung cancer at a single tertiary hospital: Clinical features and prognosis. *Thorac Cancer* 2015; 6: 159-65.
7. Virgo KS, McKirgan LW, Caputo MC, et al. Post-treatment management options for patients with lung cancer. *Ann Surg* 1995; 222: 700-10.
8. Lou F, Sima CS, Rusch VW, et al. Differences in patterns of recurrence in early-stage versus locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1755-60.
9. Rice D, Kim HW, Sabichi A, et al. The risk of second primary tumors after resection of stage I nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 1001-7.
10. Van Meerbeeck J, Weyler J, Thibaut A, et al. Second primary lung cancer in Flanders: frequency, clinical presentation, treatment and prognosis. *Lung Cancer* 1996; 15: 281-95.
11. Kırıl N, Salepçi B, Çağlayan B ve ark. Senkron akciğer kanseri üç olgu. *Solunum Hastalıkları* 2007; 18: 30-5.
12. Turna A, Ak G, Kömürcüoğlu BE ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2017; 25: 284-98.
13. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963-8.
14. Gomperts BN, Spira A, Massion PP, et al. Evolving concepts in lung carcinogenesis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 32-43.
15. Smith CJ, Perfetti TA, King JA Perspectives on pulmonary inflammation and lung cancer risk in cigarette smokers. *Inhal Toxicol* 2006; 18: 667-77.
16. Kaneda H, Uemura Y, Nakano T, et al. Lesions in patients with multifocal adenocarcinoma are more frequently in the right upper lobes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 627-32.
17. Maeshima AM, Tochigi N, Yoshida A, et al. Clinicopathologic analysis of multiple (five or more) atypical adenomatous hyperplasias (AAHs) of the lung: Evidence for the AAH-adenocarcinoma sequence. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 466-71.
18. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 606-12.
19. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 639-50.
20. Schneider F, Dacic S. Histopathologic and molecular approach to staging of multiple lung nodules. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6: 540-9.
21. Jones KD1, Churg A, Henderson DW, et al. Data set for reporting of lung carcinomas: recommendations from International Collaboration on Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1054-62.
22. Homer RJ. Pathologists' staging of multiple foci of lung cancer: Poor concordance in absence of dramatic histologic or molecular differences. *Am J Clin Pathol* 2015; 143: 701-6.
23. Yu YC1, Hsu PK, Yeh YC, et al. Surgical results of synchronous multiple primary lung cancers: Similar to the stage-matched solitary primary lung cancers? *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1966-74.
24. Girard N, Deshpande C, Lau C, et al. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1752-64.
25. Murphy SJ, Aubry MC, Harris FR, et al. Identification of independent primary tumors and intrapulmonary metastases

- using DNA rearrangements in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4050-8.
26. Travis WD, Noguchi M, Yatabe Y, et al. Adenocarcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (eds). *WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*, 4th ed. IARC: Lyon 2015: 26-37.
 27. Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk AC, et al. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. *Mod Pathol* 2012; 25: 1574-8.
 28. Noguchi M, Minami Y, Iijima T, Matsuno Y. Reproducibility of the diagnosis of small adenocarcinoma of the lung and usefulness of an educational program for the diagnostic criteria. *Pathol Int* 2005; 55: 8-13.
 29. Paech DC, Weston AR, Pavlakis N, et al. A systematic review of the interobserver variability for histology in the differentiation between squamous and nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 55-63.
 30. Tsao M-S, Brambilla E, Nicholson AG, et al. Squamous cell carcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (eds) *WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. 4th ed. IARC: Lyon 2015: 51-8.
 31. Thunnissen E, Noguchi M, Aisner S, et al. Reproducibility of histopathological diagnosis in poorly differentiated NSCLC: an international multiobserver study. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1354-62.
 32. Warth A. Spread through air spaces (STAS): A comprehensive update. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6: 501-7.
 33. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011; 147: 275-92.
 34. Dorantes-Heredia R, Ruiz-Morales JM, Cano-García F. Histopathological transformation to small-cell lung carcinoma in non-small cell lung carcinoma tumors. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5: 401-12.
 35. Lee JK, Lee J, Kim S, et al. Clonal History and Genetic Predictors of Transformation Into Small-Cell Carcinomas From Lung Adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3065-74.
 36. Le T, Sailors J, Oliver DH, et al. Histologic transformation of EGFR mutant lung adenocarcinoma without exposure to EGFR inhibition. *Lung Cancer* 2017; 105: 14-6.
 37. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 651-65.
 38. Vignot S, Besse B, André F, et al. Discrepancies between primary tumor and metastasis: A literature review on clinically established biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 84: 301-13.
 39. Kim H, Xu X, Yoo SB, et al. Discordance between anaplastic lymphoma kinase status in primary non-small-cell lung cancers and their corresponding metastases. *Histopathology* 2013; 62: 305-14.
 40. Badalian G, Barbai T, Rásó E, et al. Phenotype of bone metastases of non-small cell lung cancer: Epidermal growth factor receptor expression and K-RAS mutational status. *Pathol Oncol Res* 2007; 13: 99-104.
 41. Wu CT, Lin MW, Hsieh MS, et al. New aspects of the clinicopathology and genetic profile of metachronous multiple lung cancers. *Ann Surg* 2014; 259: 1018-24.
 42. Goto T, Hirotsu Y, Mochizuki H, et al. Mutational analysis of multiple lung cancers: Discrimination between primary and metastatic lung cancers by genomic profile. *Oncotarget* 2017; 8: 31133-43.
 43. Chang YL, Wu CT, Lin SC, et al. Clonality and prognostic implications of p53 and epidermal growth factor receptor somatic aberrations in multiple primary lung cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 52-8.
 44. Murphy SJ, Wigle DA, Lima JF, et al. Genomic rearrangements define lineage relationships between adjacent lepidic and invasive components in lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 3157-67.
 45. Ikeda K, Nomori H, Ohba Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in multicentric lung adenocarcinomas and atypical adenomatous hyperplasias. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 467-71.
 46. Gazdar AI, Robinson L, Oliver D, et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 456-63.
 47. Liu M, He WX, Song N, et al. Discrepancy of epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma presenting as multiple ground-glass opacities. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 909-13.
 48. Patel SB, Kadi W, Walts AE, et al. Next-Generation Sequencing: A Novel Approach to Distinguish Multifocal Primary Lung Adenocarcinomas from Intrapulmonary Metastases. *J Mol Diagn* 2017; 19: 870-80.