



ASYOD ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi



ASİSTAN BULUŞMALARI 1

Crowne Plaza Florya Hotel, İstanbul

Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme

Dr Ülkü Yılmaz

Akciğer kanserinde *DÜN*

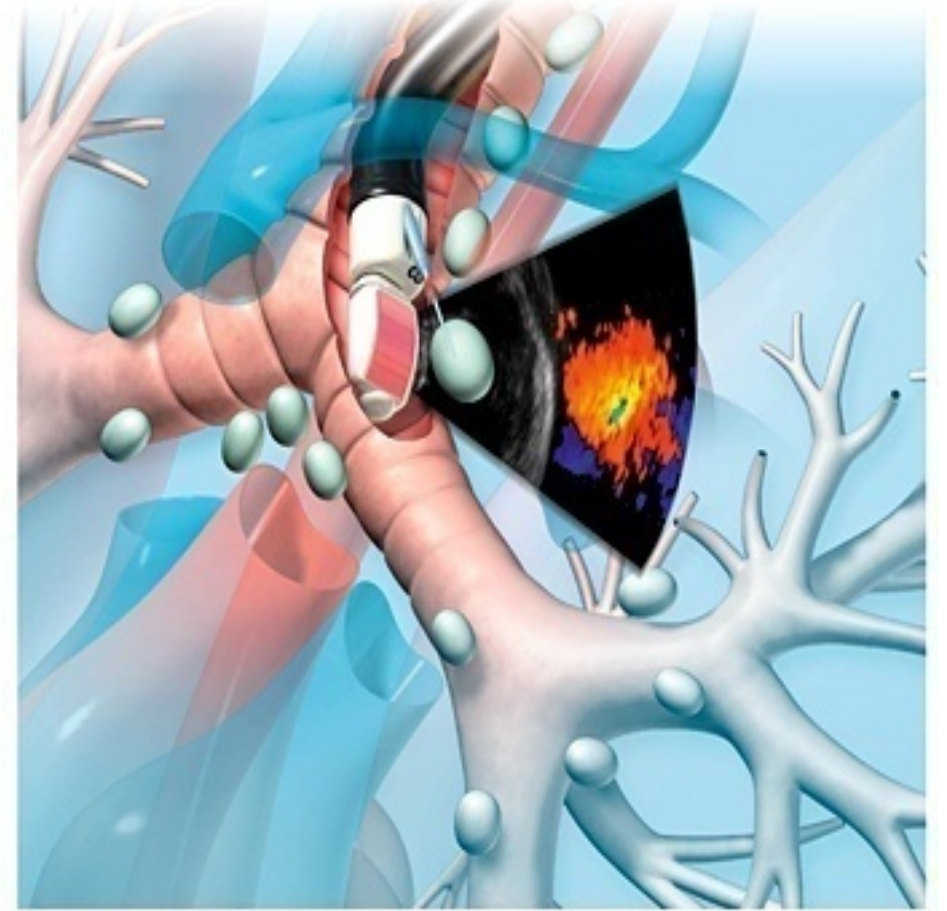
- 1850'lerden itibaren olgu sunuları
- 1912'de Dr Adler 374 olgu

2012 verileri ile yıllık olgu sayısı: 1.8
milyon/yıl yeni olgu

2025 yılında dünya genelindeki yeni tanı alan akciğer kanseri olgularının sayısının yaklaşık 2.5 milyon olacağı tahmin edilmektedir.

Akciğer kanseri şüpheli hastada başlangıç değerlendirme

- Hastalığın klinik yaygınlık ve evresini belirlemek
- Biyopsi için uygun yer ve yöntemi belirlemek
- Spesifik histopatolojik subtipini belirlemek
- Komorbidite varlığı, sekonder komplikasyonlar, paraneoplastik sendromlar ve tedavi seçimine etkileri
- Tanı ve tedavi seçimini etkileyebilecek hasta değer ve seçimlerinin öğrenilmesi



Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulguların sıklığı

Semptom ve bulgular	Yaklaşık görülme sıklığı (%)
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Süperior vena kava sendromu	4
Disfaji	2
Wheezing, stridor	2

Metastatik akciğer kanserini düşündüren klinik bulgular

Öykü	Konstitüsyonel semptomlar; anoreksi, yorgunluk, kilo kaybı >5 kg Kas-iskelet; fokal ağrı Nörolojik; baş ağrısı, senkop, nöbet, kas zayıflığı, mental değişimler
Fizik muayene	Supraklavikuler lenf bezi > 1cm Ses kısıklığı, Vena kava süperior sendromu Hepatomegali Fokal nörolojik bulgular, Papilödem Yumuşak doku kitlesi
Rutin laboratuvar tetkikler	Hematokrit ; Erkeklerde <%40, Kadınlarda<%35, ALP, GGT, AST , kalsiyum düzey yüksekliği

Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar

Endokrin	Cushing sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi , uygunsuz ADH sendromu , jinekomasti, hiperkalsitoninemi*, FSH, LH artışları*, hipoglisemi*, hipertiroidi*, karsinoid sendrom*
Nörolojik	Subakut duyusal nöropati, mononöritis multipleks, intestinal psödo-obstrüksiyon*, Lambert-Eaton sendromu* , kanserle ilişkili retinopati, ensefalomiyelit* (limbik, beyin sapı, subakut kortikal serebellar), nekrotizan miyelopati*
Metabolik	Laktik asidoz*, hipöürisemi*, hiperamilazemi*
İskelet	Parmaklarda çomaklaşma , hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerülonefrit*, nefrotik sendrom*
Cilde ait	Hipertrikoz, lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastik akroketatoz (Bazex hastalığı), eritrodermi (eksfoliyatif dermatit), akantozis nigrikans*, iktiyozis*, palmoplanter keratodermi*, Leser-Trelat bulgusu*, Sweet sendromu*, prürit*, ürtiker*
Hematolojik	Anemi, lökositoz*, eozinofili*, lökomoid reaksiyon*, trombositoz, trombositopenik purpura*
Koagülopatiler	Dissemine intravasküler koagülasyon*, trombofilebit, trombotik nonbakteriyel endokardit*
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon*, hipertansiyon*
Kollagen-vasküler	Dermatomiyozit*, polimiyozit*, sistemik lupus eritematozus*, vaskülit*

*Nadir tutulumlar.

Değerlendirmek için ne kadar zaman var ?

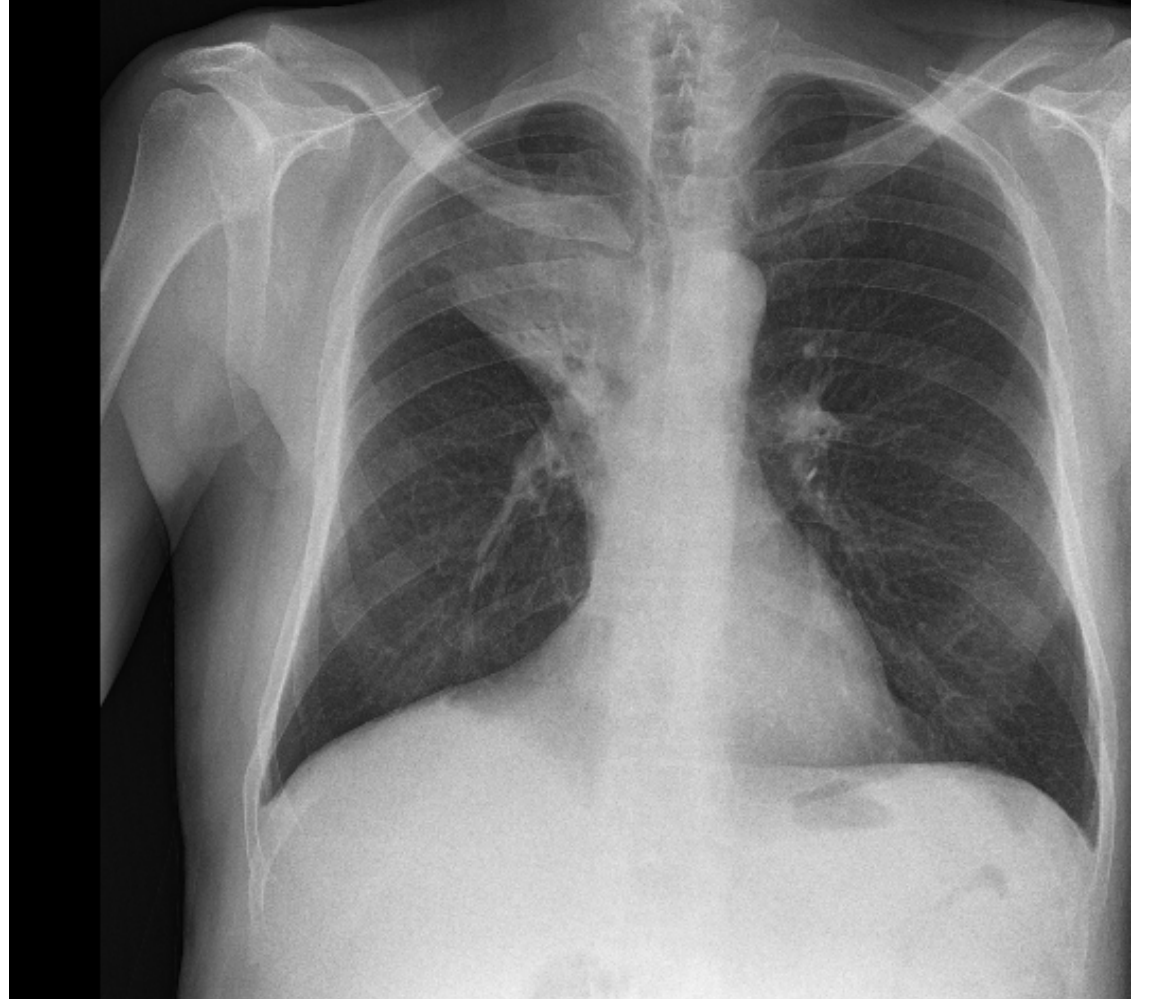
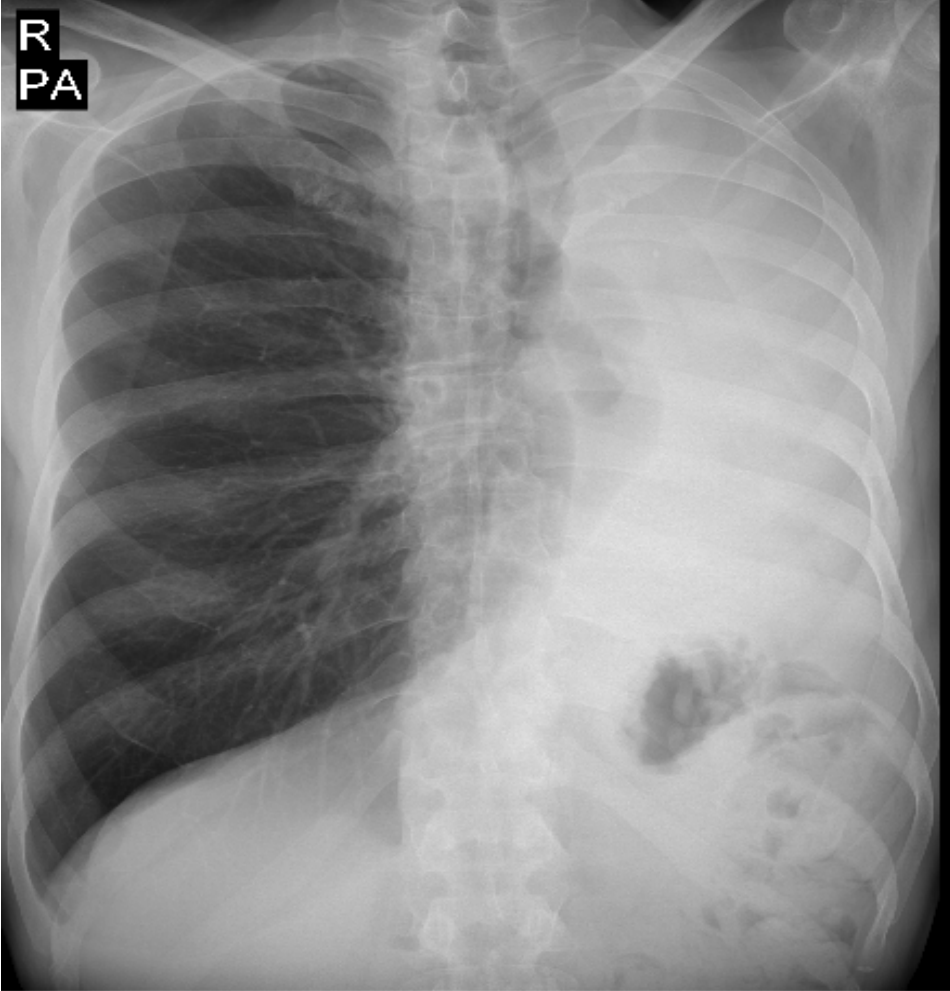
- KHDAK, 40 Hasta evre I-III B
- Tedavi öncesinde en az iki set PET ve BT çekiliyor.
- SONUÇ:
 - ✓ Median interval; 13,4 hafta
 - ✓ Progresyon hızı; 4, 8, 16 haftada; %13, 31, 46
 - ✓ Uzak metastaz 4. hafta; %3, 8. hafta; %13

8 Haftalık gecikmeden sonra yeniden evreleme yapılmalı

Evreleme altı hafta içerisinde tamamlanmalı

Akciğer Grafisinde...

Bronşiyal stenoz ve post stenotik değişiklikler



Akciğer Grafisinde...

Bronşiyal stenoz ve post stenotik değişiklikler



Akciğer Grafisinde...

Kitle lezyon

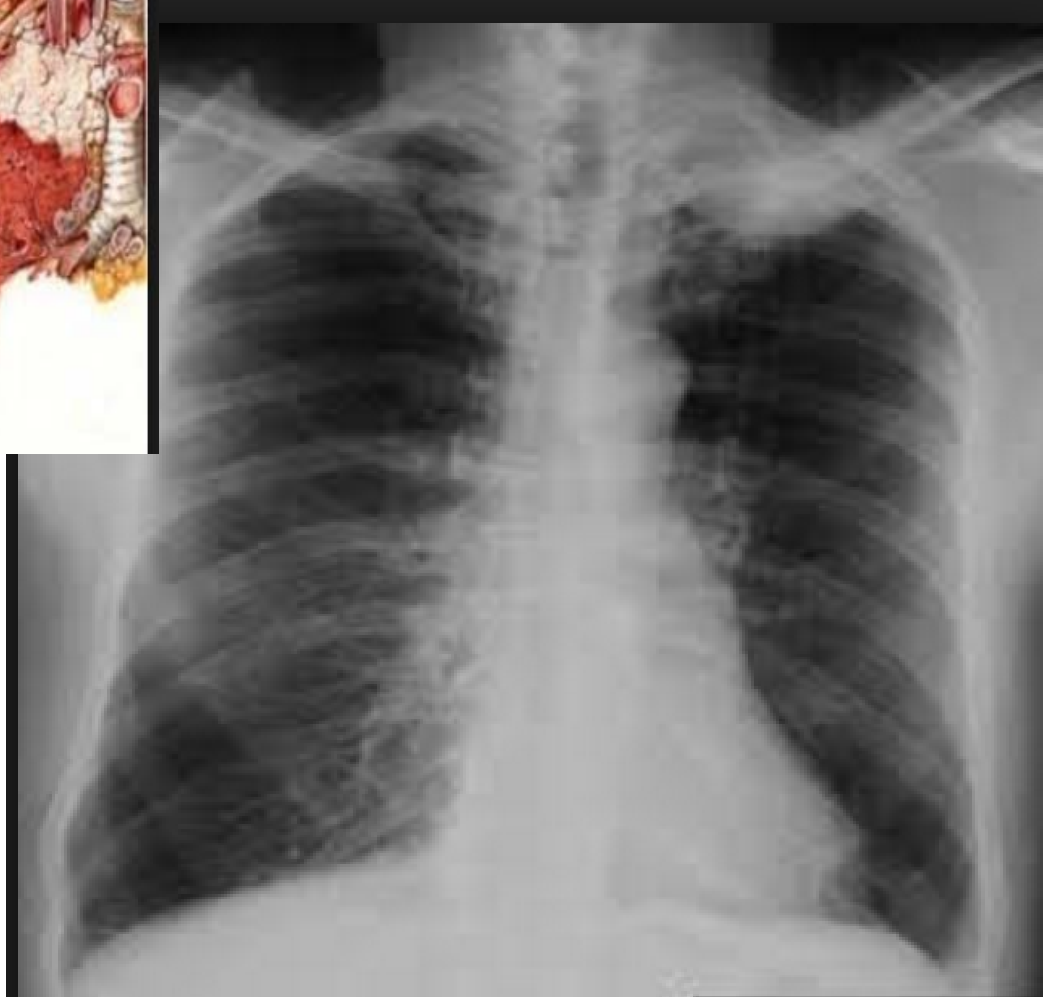
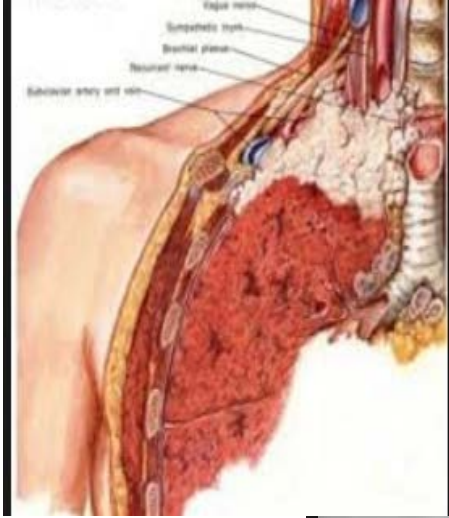


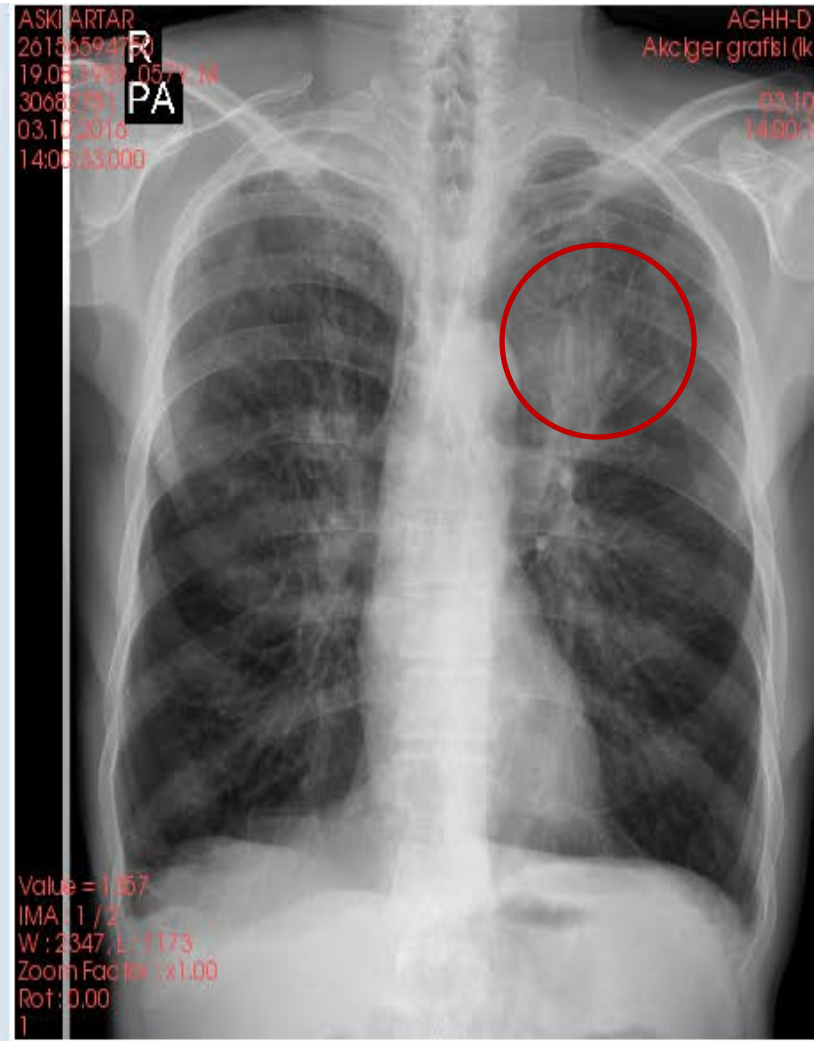
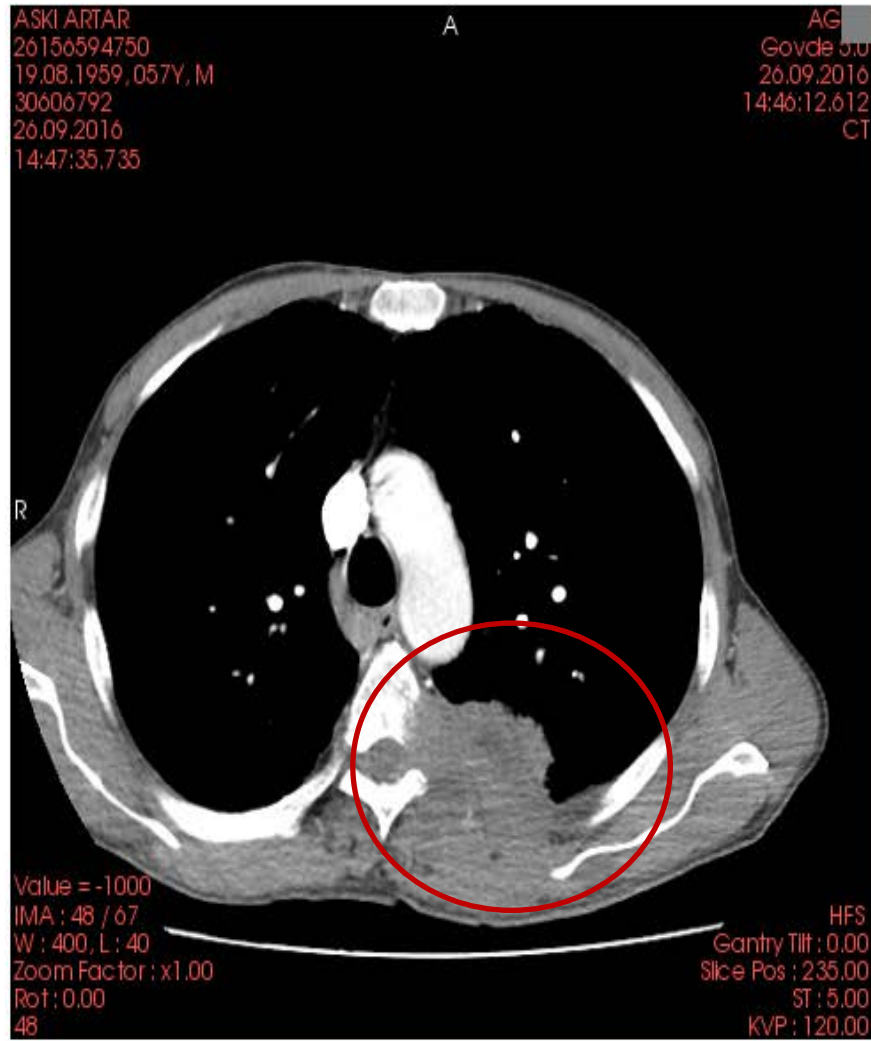
Akciğer Grafisinde...

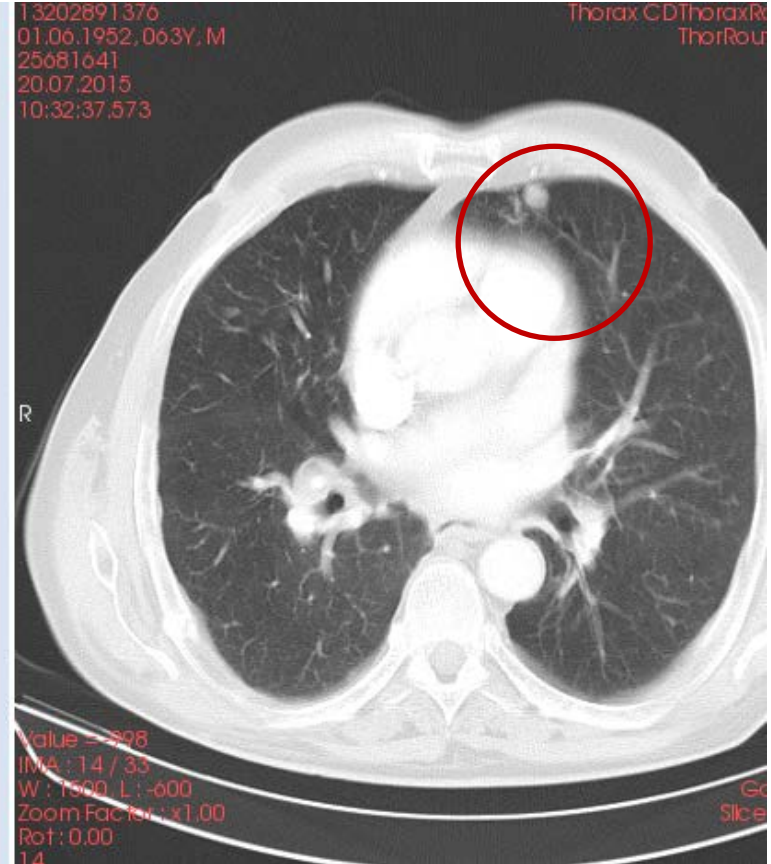
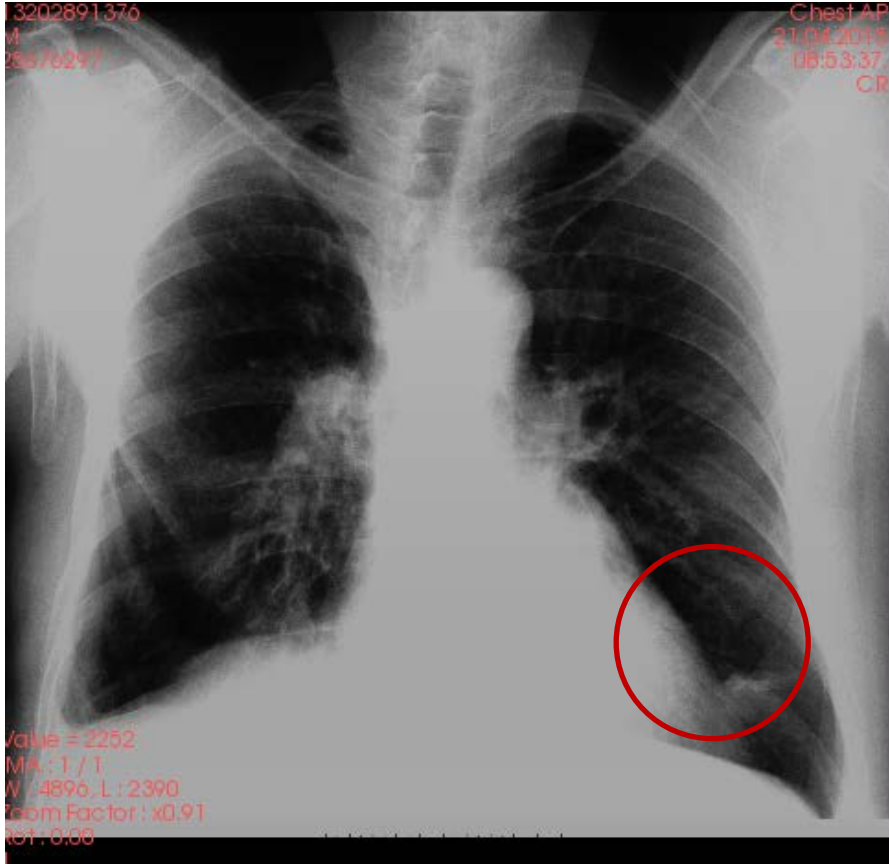
Bölgesel havalanma fazlalığı

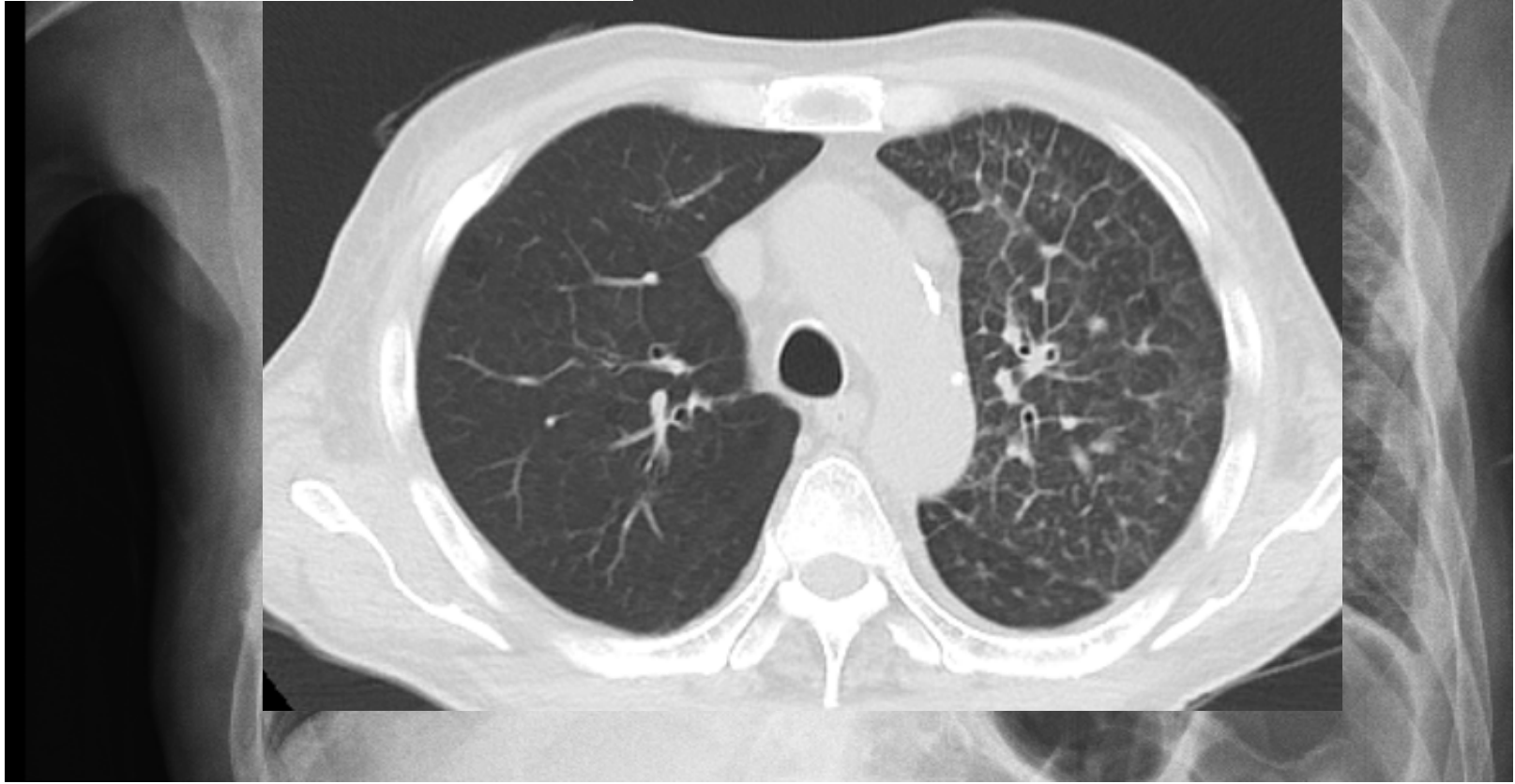
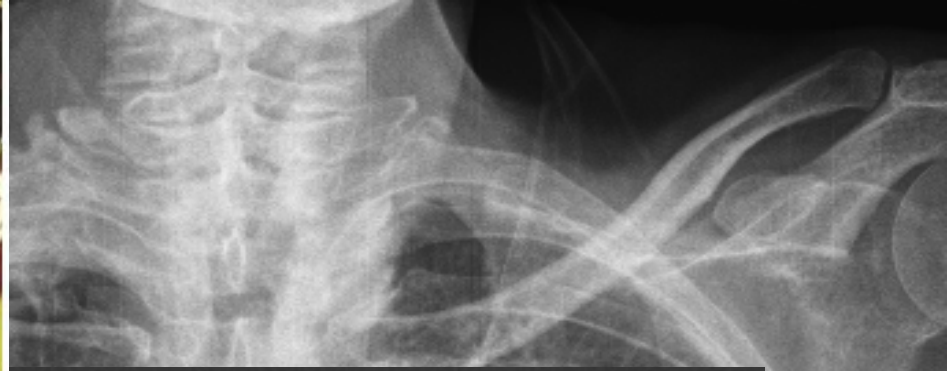
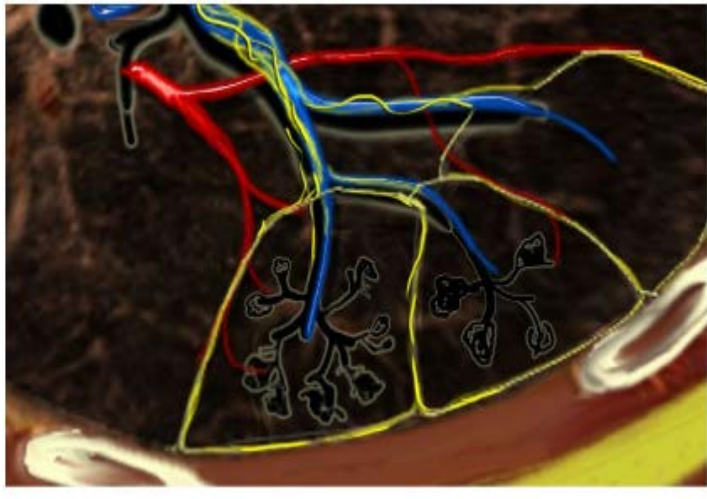


Akciğer Grafisinde...

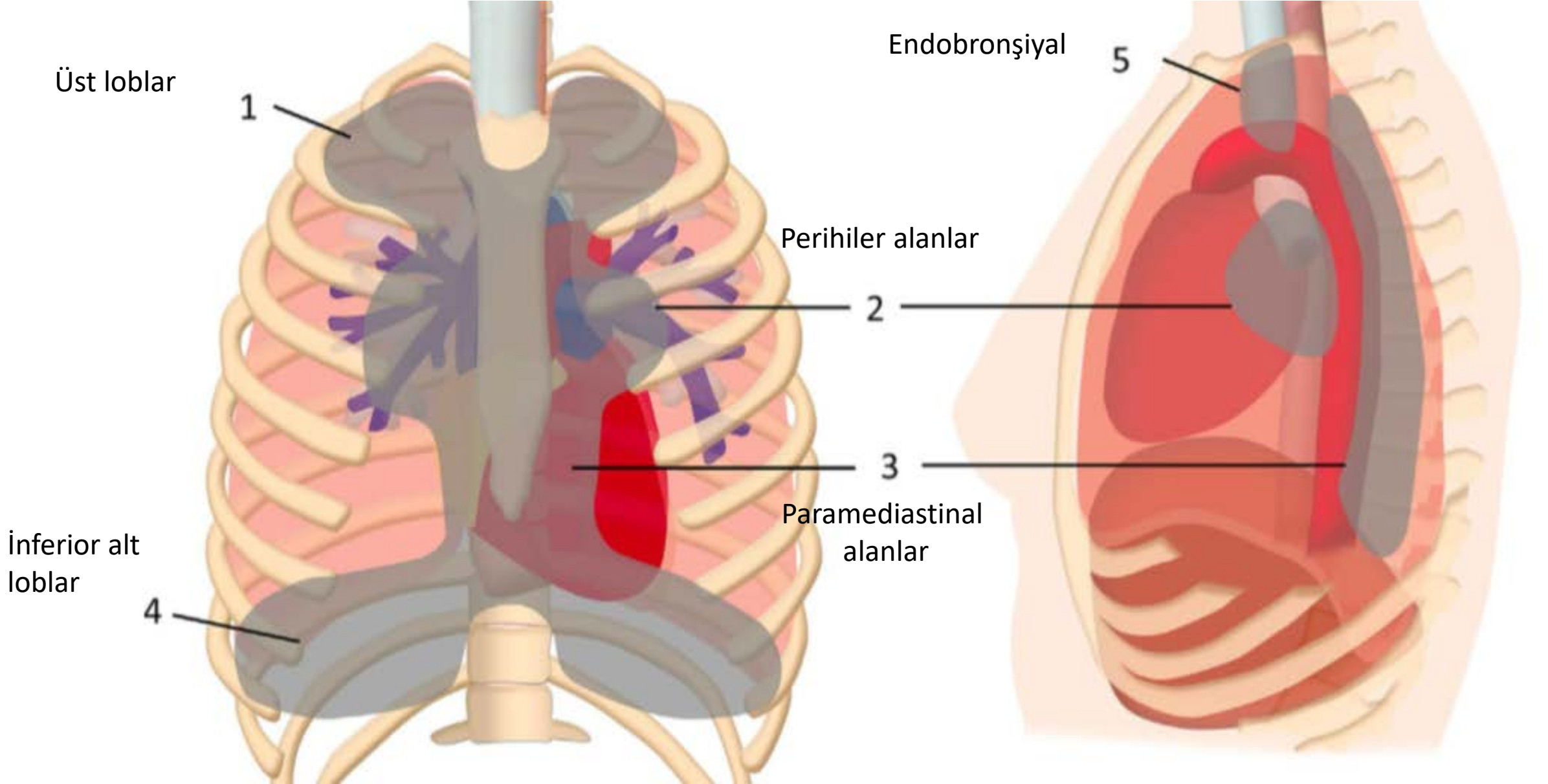


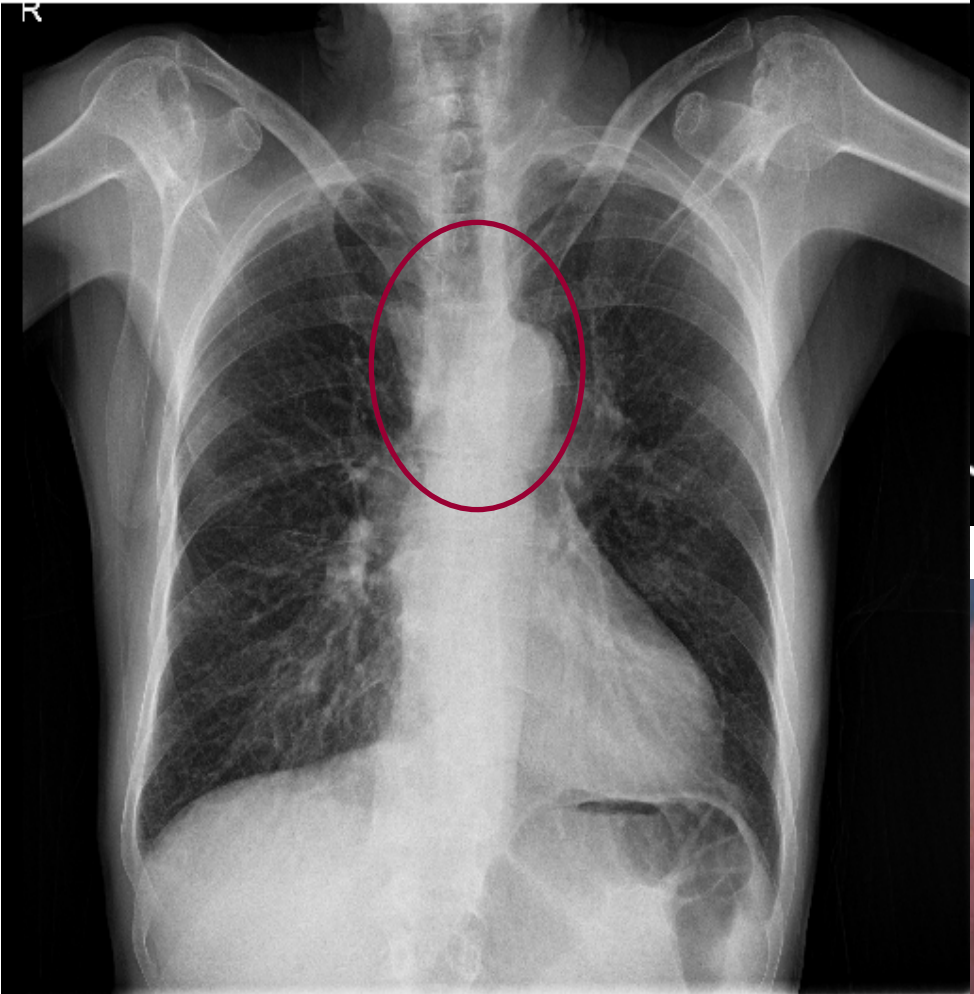


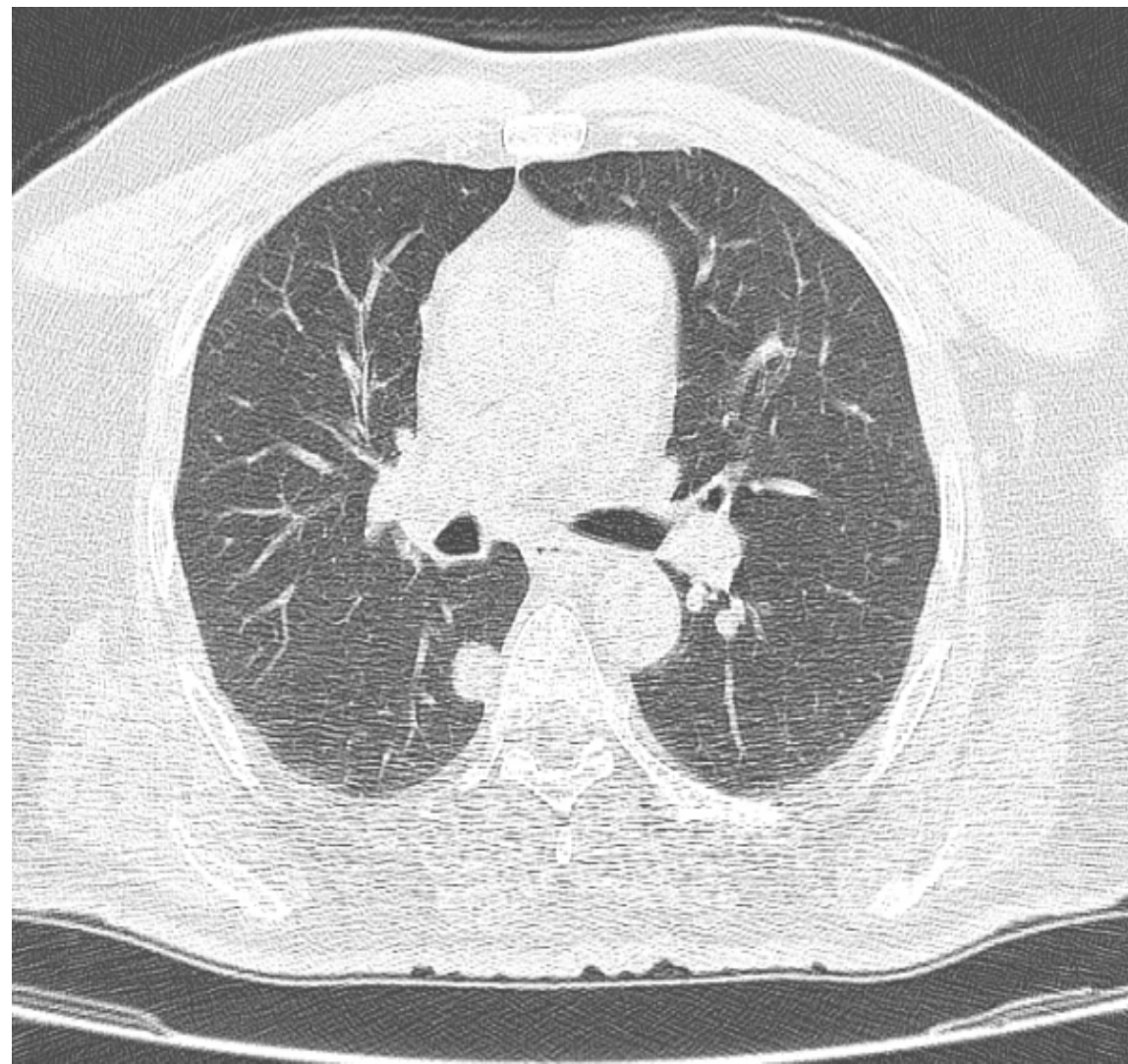
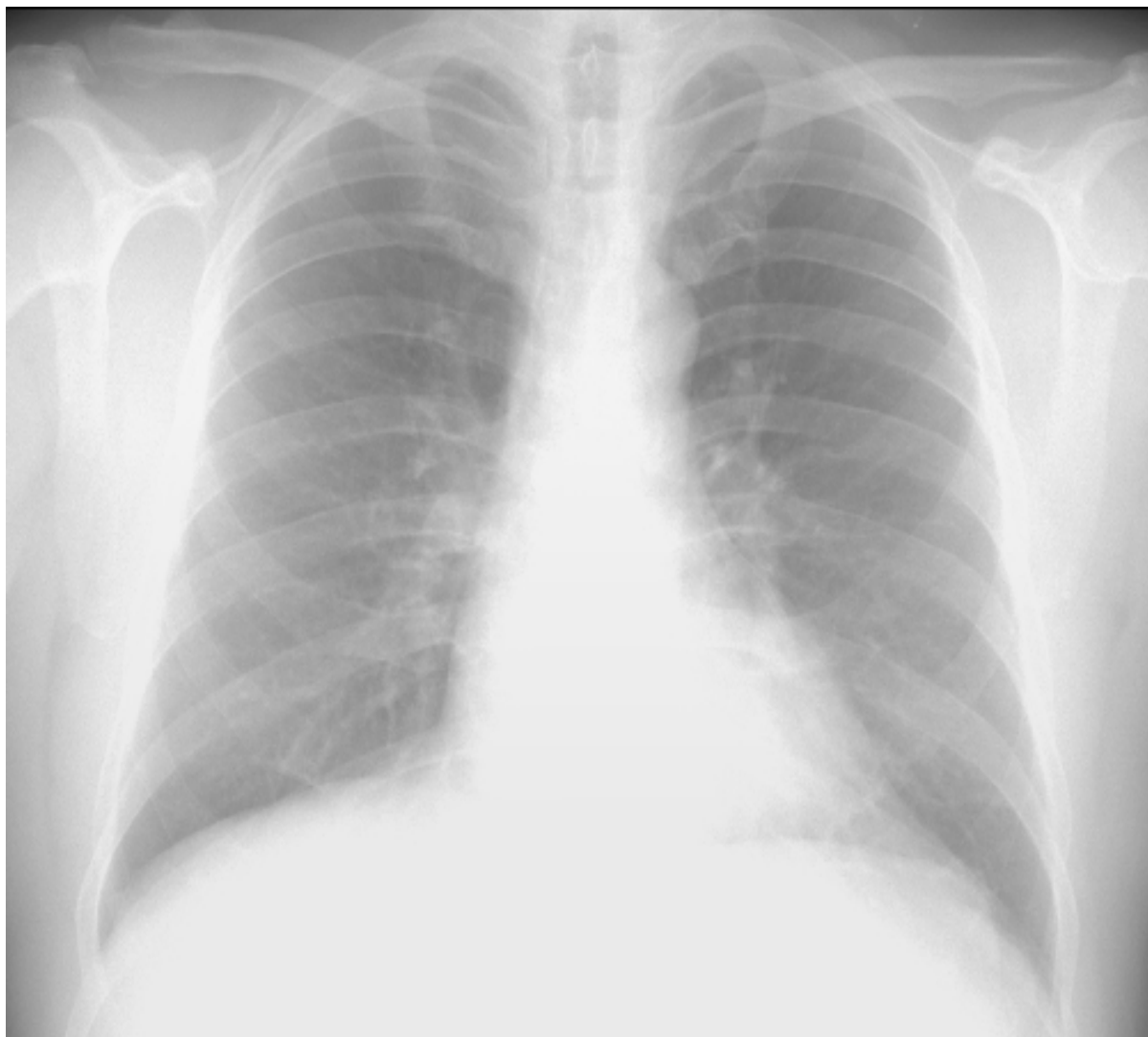




Akciğer grafisinde gözden kaçabilecek lezyonlar







Başlangıç değerlendirme

- Bilgisayarlı tomografi
 - ✓ Toraks ve üst abdomen
- PET-BT
 - ✓ Radikal tedavi düşünülüyorsa
- Solunum fonksiyon testleri
- Kranial görüntüleme (MRG)
 - ✓ Hasta semptomatik ise
 - ✓ Evre III ve IV hastalık söz konusu ise

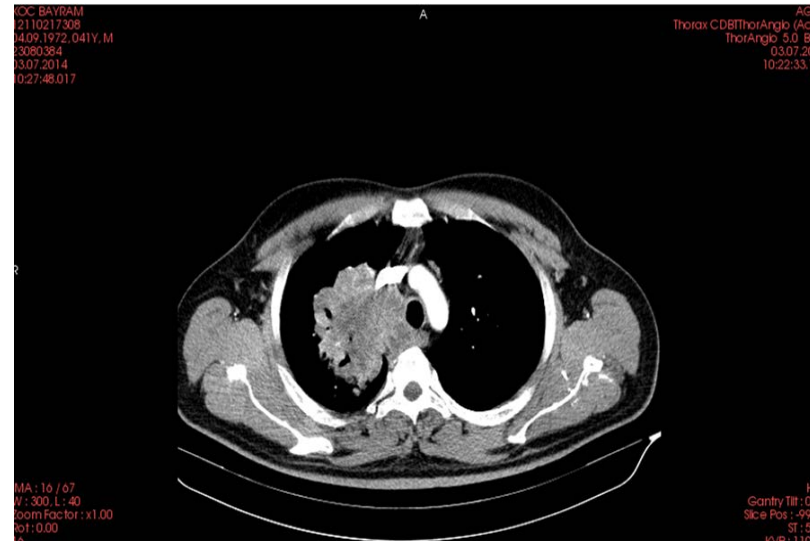
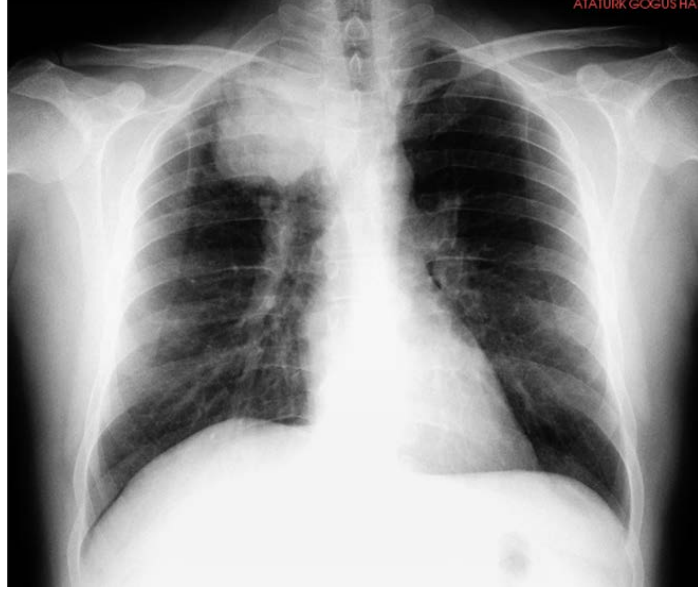
Bilgisayarlı toraks tomografisi

Kontrastlı- üst abdomeni içeren

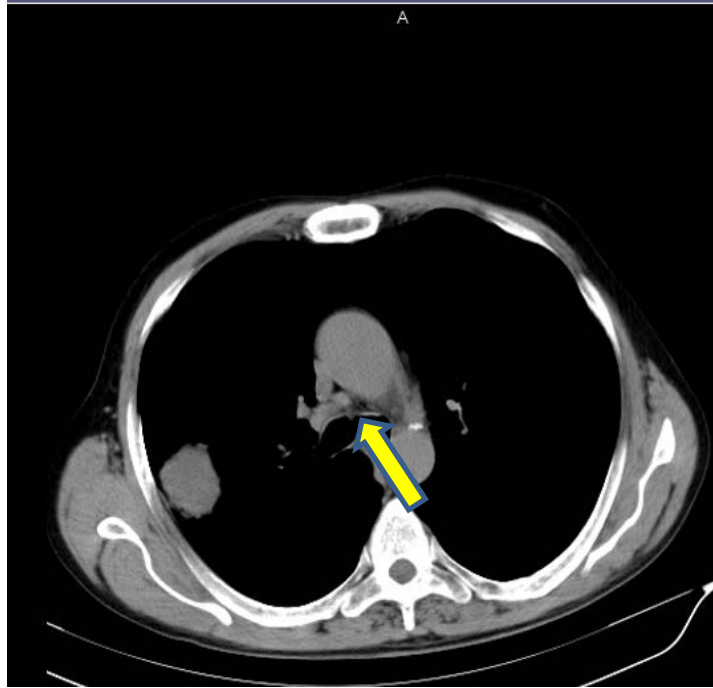
- Tümör *boyutu* ve anatomik lokalizasyonu (**T**), nodal tutulum (**N**) ve plevra, karaciğer, adrenal metasaz (**M**) hakkında bilgi sağlar
- Atelektazi veya post-obstrüktif pnömoni (**T2**),
- Büyük tümör boyutları, göğüs duvarı, mediastinal yapılar, kemik yapılara invazyon(**T3-T4**),
- Uygun biyopsi seçeneğinin belirlenmesi,
- Eşlik eden amfizem, DPAH gibi pulmoner patolojilerin tanınmasını sağlar

Akciğer kanserinin intratorasik radyografik görünümü için dört majör kategori tanımlanmıştır

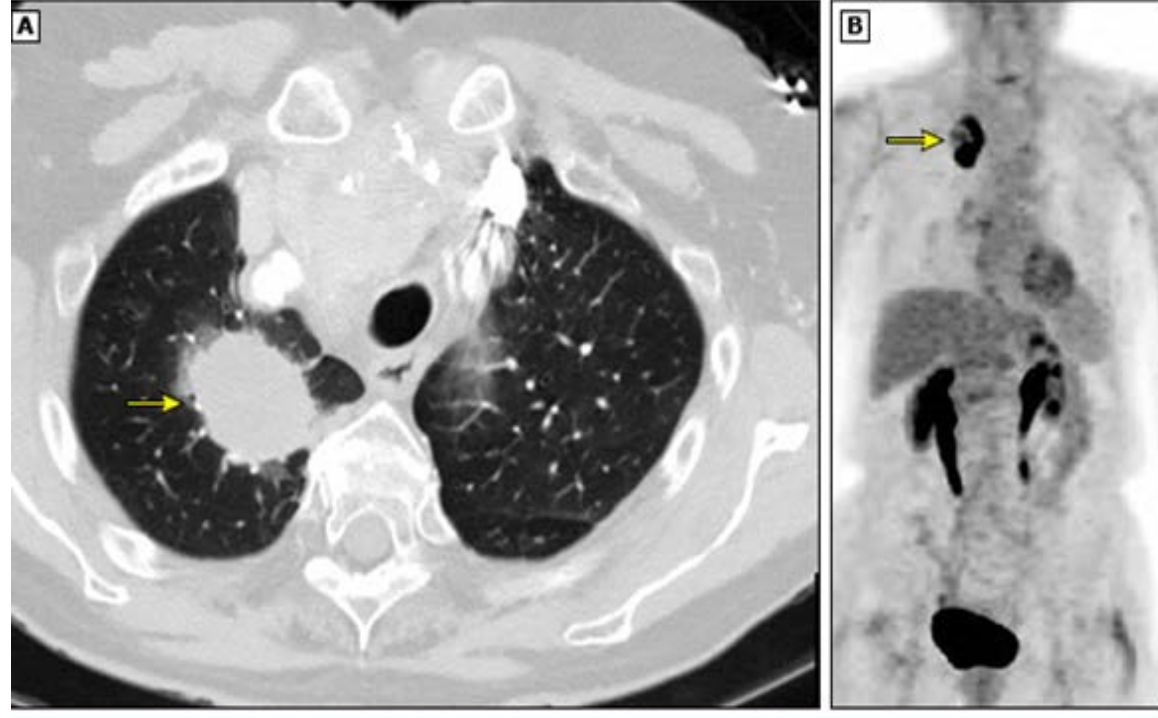
Kategori A- Mediastene infiltre tümör



Kategori B- *Büyük mediastinal lenf bezleri*

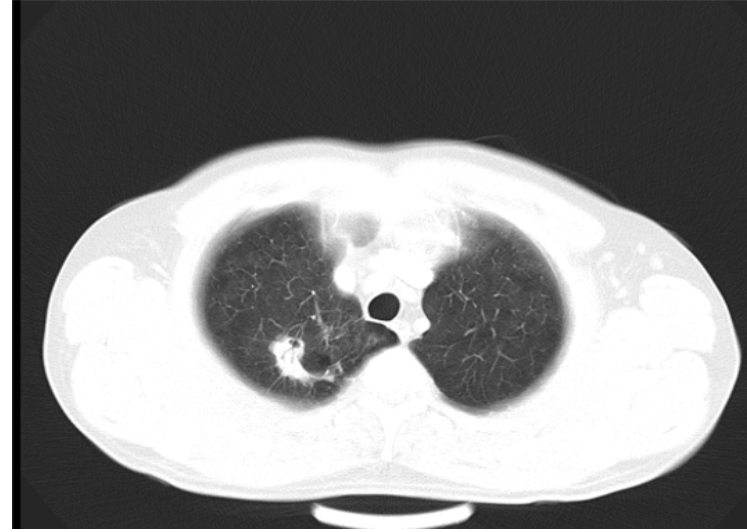


Kategori C- *Klinik evre II veya santral evre I tümör*



Büyük N1 lenf bezi veya santral tümör (Proksimal 1/3 hemitoraks)

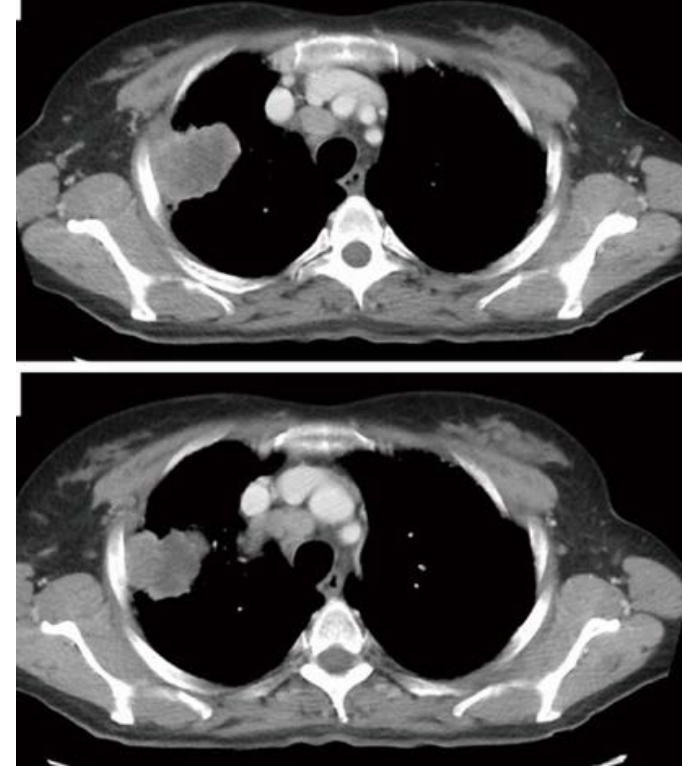
Kategori D- *Periferik yerleşimli klinik evre I tümör*



*Normal mediastinal lenf bezleri- periferik yerleşimli tümör-
hemitoraksın 2/3 dış bölümü*

Göğüs duvarı invazyonu T2-T3 ?

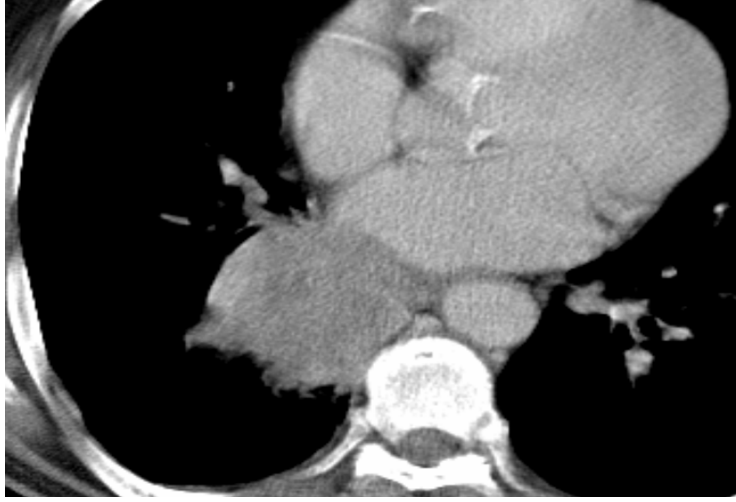
- *Göğüs duvarı ile temas yüzeyi > 3cm*
- *Geniş temas yüzeyi; lezyon/temas yüzeyi > 0,5*
- *Ekstra plevral yağlı plan oblitere ise*
- *Lezyon ve plevra sınırında plevra kalın, sinüs künt ise...*



Arayüz oranı: tümör-plevra temas yüzeyi/maksimum tümör çapı >0.9

(Plevra invazyonu spesifite %89.7, sensitivite %96)

Mediasten invazyonu T4 ?



- Kitle-mediasten temas yüzeyi 3 cm den büyük
- Kitlenin aorta ile çevresel teması $>90^\circ$
- Kitle ve mediasten yapıları arasında yağlı plan izlenmiyor

Toraks bilgisayarlı tomografi kısıtlamaları

- T₃ ve T₄'ün değerlendirilmesinde sensitivite (%55) ve spesifitesi (%89) düşüktür.
- Belirgin kemik destrüksiyonu, damarsal invazyon ve mediastinal invazyon dışında doğrulanmalıdır.
- Lenf nodu tutulumu (genel kabul kısa aks > 1 cm)
 - Sensitivite, spesifitesi, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer:
%55, %81, %58, %83
- Süperior sulkus tümörlerini aksiyal yapı ve omuz artefaktı nedeniyle kısıtlı değerlendirir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

T

- ✓ Tümör ve normal doku yoğunluk farkını daha iyi ayırt eder (yağ, yumuşak doku, vasküler yapı, mediastinal invazyon, göğüs duvarı, vertebra ve diafragma).
- ✓ Süperior sulkus tümörlerinin değerlendirilmesinde önerilir.

N

- ✓ STIR turbo SE görüntülemelerde mediastinal LN'ı %90.1 duyarlılık, %92.2 doğrulukta,
- ✓ DWI: İnflamatuvar-metastatik LN ayırımında PET-BT den daha doğru

J Magn Reson Imaging 2007;26(4):1071-80

J Thorac Imaging 2013;28(3):138-50

M

- ✓ Sürrenal ve kemik lezyonlarında
- ✓ **Beyin: Özellikle posterior fossa ve kafa kaidesi**

Diğer tanısal testler

Kemik sintigrafisi – ne zaman ?

- ^{99}Tc Radyonüklid kemik sintigrafisi rutin preoperatif değerlendirmede yer almaz;
- **Asemptomatik kemik metastazlarının % 5'ini tespit ediyor**
Ağrı ve lokal hassasiyet tanımlayan hastada endike...
- Küçük hücre dışı akciğer kanserine bağlı kemik metastazlarının tanımlanmasında PET/BT daha üstün

PET-BT Görüntüleme

- Preoperatif PET-BT
 - Prospektif-randomize çalışma
 - 189 hasta, KHDAK

Table 4. Futile Thoracotomies According to Clinical Stage at Presentation.*

TNM Stage	PET-CT†		Conventional Staging‡	
	No Futile Thoracotomy	Futile Thoracotomy	No Futile Thoracotomy	Futile Thoracotomy
IA–IIB	20 (51)	10 (48)	13 (37)	14 (37)
IIIA	8 (21)	5 (24)	11 (31)	9 (24)
IIIB–IV	11 (28)	6 (29)	11 (31)	15 (39)
Total	39 (100)	21 (100)	35 (100)	38 (100)

* PET-CT denotes combination positron-emission tomography and computed tomography, and TNM tumor–node–metastasis. Percentages may not total 100 because of rounding.

† P=0.95 for the comparison between the performance of and the nonperformance of thoracotomy.

‡ P=0.70 for the comparison between the performance of and the nonperformance of thoracotomy.

- Konvansiyonel evreleme (Toraks ve üst abdomen BT, bronkoskopi) veya PET BT ye ek olarak konvansiyonel evreleme
- PET-BT: Gereksiz torakotomi sayısını azaltmış, sağ kalım üzerine etkisi yok.

PET-BT Görüntüleme

- **T evre** (SUV_{max} 2,5)
 - Yalancı pozitif: İnfeksiyöz ve inflamatuvar lezyonlar
 - Yalancı negatif:
 - ✓ Karsinoid tümör,
 - ✓ Kontrolsüz diabet,
 - ✓ İçi nekrozlu kaviter lezyon,
 - ✓ < 8 mm lezyonlar
 - ✓ Kimi adenokarsinom türleri,

PET-BT Görüntüleme

- **N evre**

- BT

- Kısa aksı > 10 mm

- sensitivite 57-61%, spesifite 79-82%

- PET

- sensitivite 84%, spesifite 89%

- yalancı negatif: düşük volüm, düşük metabolik aktivite

- yalancı pozitif: inflamasyon → örnekleme

- lenf nodunun boyutu önemli***

}
Biyopsi için yol
gösterici

- **M evre**

- sensitivite 93%, spesifite 96%

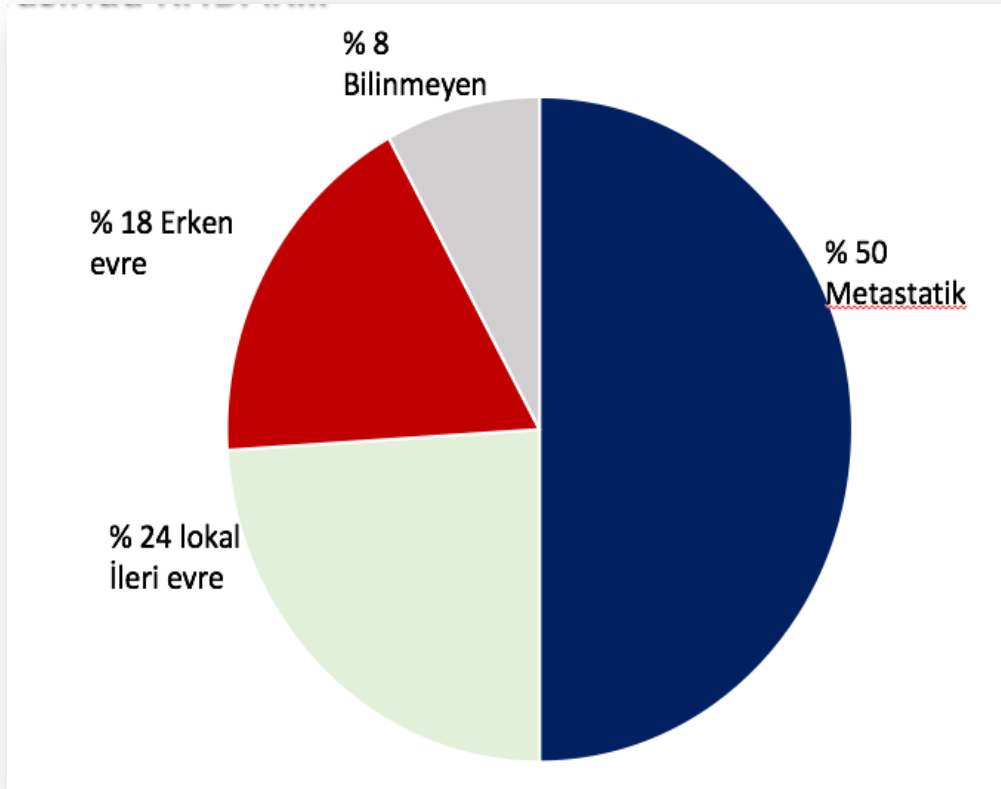
- Metastazları görüntülüyor:

- % 15 daha ileri evre

Lim E, Thorax 2010; 65 (Suppl III); iii1-iii27

Alberts WM, Chest 2007; 132; 1S-19S

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin tanı sırasında evresi..



DSÖ-2015 Akciğer Tümör Klasifikasyonu

Akciğer Kanserleri

- Küçük hücreli % 15
- **Küçük hücreli dışı %85**
 - ✓ Skuamoz hücreli karsinom
 - ✓ Adenokarsinom
 - ✓ Büyük hücreli karsinom
 - ✓ NOS

TABLE 1. 2015 WHO Classification of Lung Tumors^{a,b,c}

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors	
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinoma ^d	8250/3 ^f
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^f
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinoma ^d	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinoma ^d	8253/3 ^f
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^f
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinoma ^d	8144/3
Minimally invasive adenocarcinoma ^d	
Nonmucinous	8256/3 ^f
Mucinous	8257/3 ^f
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^f
Adenocarcinoma in situ ^d	
Nonmucinous	8250/2 ^f
Mucinous	8253/2 ^f
Squamous cell carcinoma	8070/3
Keratizing squamous cell carcinoma ^d	8071/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma ^d	8072/3
Basaloid squamous cell carcinoma ^d	8083/3
Preinvasive lesion	
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2
Neuroendocrine tumors	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Carcinoid tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
Preinvasive lesion	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 ^f
Large cell carcinoma	8012/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Sarcomatoid carcinomas	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
Other and Unclassified carcinomas	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT carcinoma ^d	8023/3 ^f
Salivary gland-type tumors	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Papillomas	
Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8053/0
Glandular papilloma	8260/0
Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Adenomas	
Sclerosing pneumocytoma ^d	8832/0
Alveolar adenoma	8251/0
Papillary adenoma	8260/0
Mucinous cystadenoma	8470/0
Mucous gland adenoma	8480/0
Mesenchymal tumors	
Pulmonary hamartoma	8992/0 ^f
Chondroma	9220/0
PEComatous tumors^d	
Lymphangiomyomatosis	9174/1
PEComa, benign ^d	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PEComa, malignant ^d	8714/3
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Synovial sarcoma	9040/3
Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation ^d	8842/3 ^f
Myoepithelial tumors^d	
Myoepithelioma	8982/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3
Lymphohistiocytic tumors	
Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B cell lymphoma ^d	9712/3
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim-Chester disease	9750/1
Tumors of ectopic origin	
Germ cell tumors	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/1
Intrapulmonary thymoma	8580/3
Melanoma	8270/3
Meningioma, NOS	9530/0
Metastatic tumors	

^aThe morphology codes are from the ICDO.¹ Behavior is coded /0 for benign tumors, /1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intrapithelial neoplasia, and /3 for malignant tumors.

^bThe classification is modified from the previous WHO classification¹ taking into account changes in our understanding of these lesions.

^cThis table is reproduced from the 2015 WHO Classification by Travis et al.¹

^dThese new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

^eNew terms changed or entities added since 2004 WHO Classification.¹

^fLCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma, WHO, World Health Organization; ICDO International Classification of Diseases for Oncology.

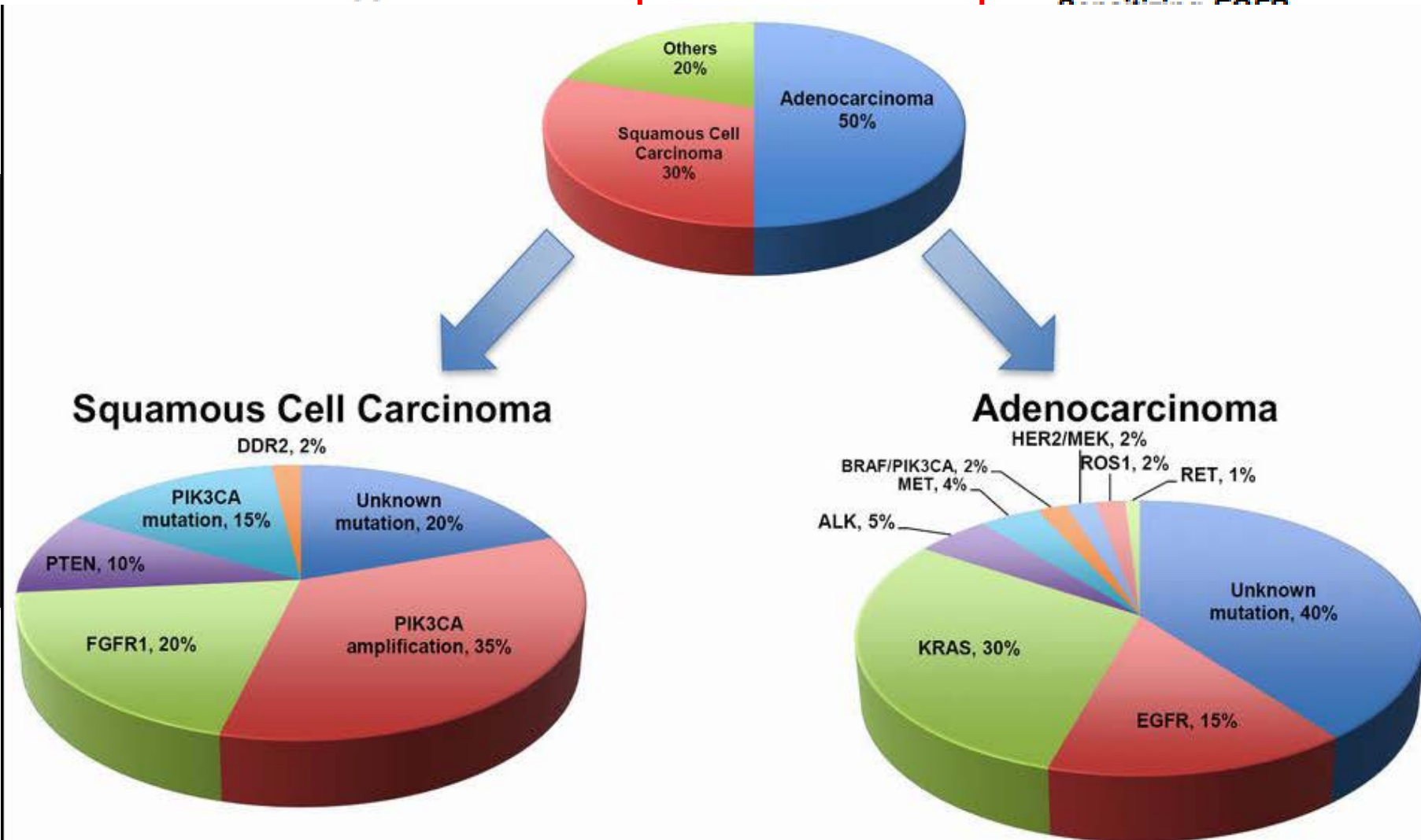
CLINICAL PRESENTATION

HISTOLOGIC
SUBTYPE

TESTING^a

TESTING RESULTS^a

Metastatic
Disease →



- [See NSCL-18](#)
- [See NSCL-21](#)
- [See NSCL-23](#)
- [See NSCL-24](#)
- [See NSCL-25](#)
- [See NSCL-26](#)
- [See NSCL-18](#)
- [See NSCL-21](#)
- [See NSCL-23](#)
- [See NSCL-24](#)
- [See NSCL-25](#)
- [See NSCL-27](#)

Rezeksiyona uygun olmayan hasta

Hedef: **Küçük biyopsi örneği**

Tanısal yaklaşım: Amaç; **yeterli doku**

- Akciğer, lenf bezi, uzak organ (karaciğer, kemik...)
 - ✓ Hastalığın tanı ve evrelemesi için minimum işlem
 - ✓ İmmünohistokimya ve moleküler çalışma için yeterli materyal



En az 1 mm³
doku

William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD, Masayuki Noguchi, MD, Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification

Arch Pathol Lab Med. 2013 May ; 137(5): 668–684. doi:10.5858/arpa.2012-0263-RA.



Nereden biyopsi yapalım?

Öngörülen evre doğrultusunda,
Olgu temelinde, bireysel olarak belirlenir,
Minimum işlem ile tanı ve evreleme birlikte olmalı

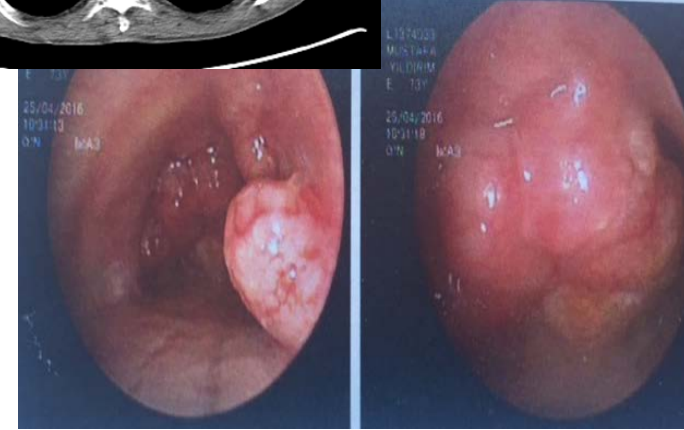
Metastaz ve primer farklı mı?

Primer tümör ve metastaz: her ikisi de uygun...
Nekrotik alan ve kemik uygun değil
Senkron tümör varlığında her biri test edilmeli
Farklı zamanlarda farklı biyopsiler: *Önerilmekte*

Tanısal yaklaşımda *hangi yöntem?* *Santral yerleşimli lezyon*



- Konvansiyonel bronkoskopi (%65-88 tanı)
Bronkoskopik evrelemeye ek olarak
 - ✓ Forseps biyopsi
 - ✓ Fırçalama
 - ✓ Lavaj
- Kriyobiyopsi uygulanacak ise iki örnek alınmalı, nekroz temizlendikten sonra biyopsiye geçilmelidir.



Endobronşial/transbronşial örneklemede multipl biyopsi: **en az beş biyopsi** histopatolojik tanı; IHC ve moleküler analiz için gerekli

Kanıt düzeyi B

Tanısal yaklaşımda *hangi yöntem?*

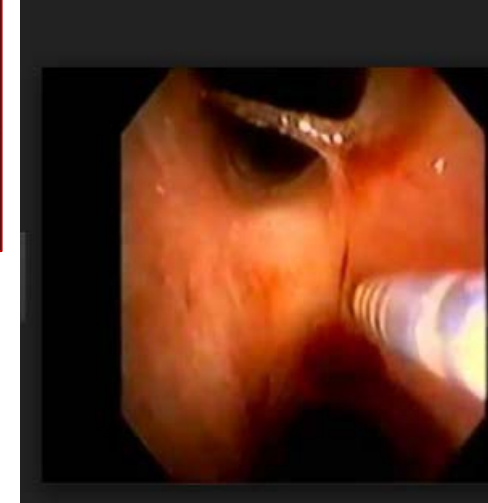
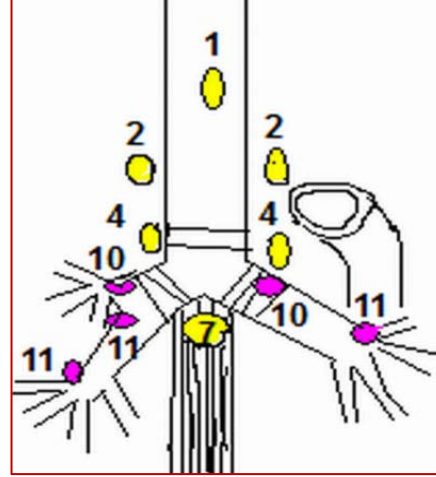
Konvansiyonel TBNA

✓ Transbronşiyal iğne aspirasyonu

✓ Lenf nodu 1,5 cm den büyükse;

✓ Tanısal duyarlılık %70-96

4R, 4L, 7, 10R, 10L Sensitivite %14-100;
median 78, NNP %77

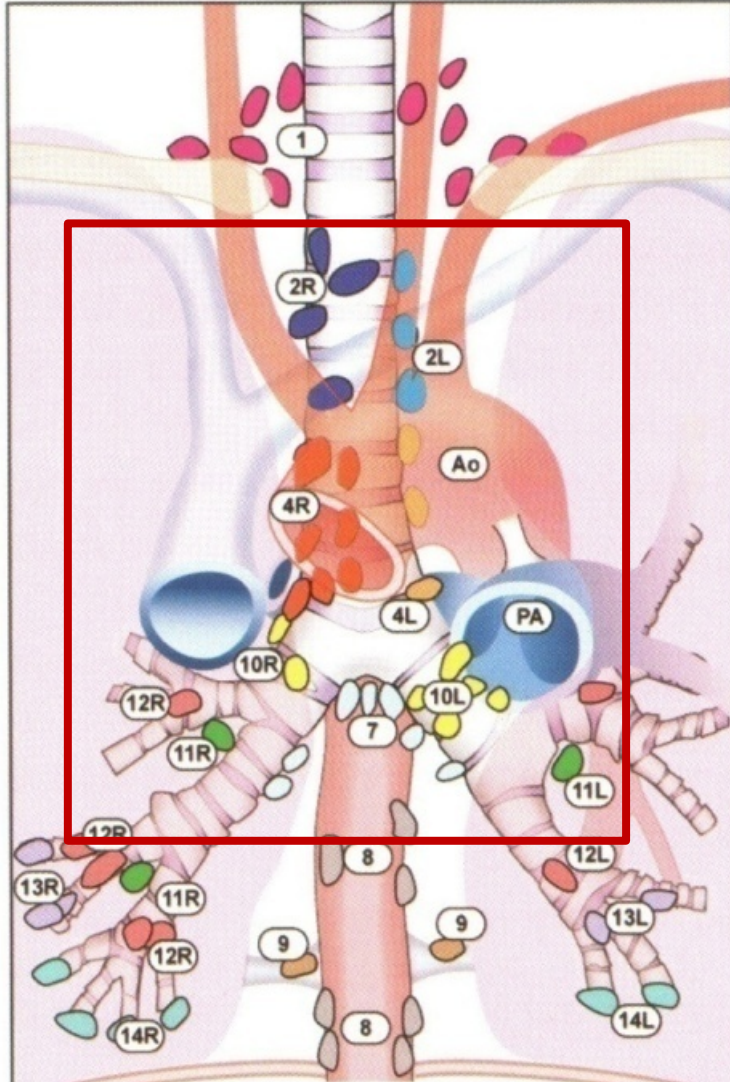


Transbronşiyal örneklemede multipl biyopsi: **en az dört biyopsi** histopatolojik tanı; IHC ve moleküler analiz için gerekli

Kanıt düzeyi 1B

Tanısal yaklaşımda *hangi yöntem?*

Santral yerleşimli lezyon; Endobronşiyal ultrasonografi



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)

Büyük santral lezyonlarda

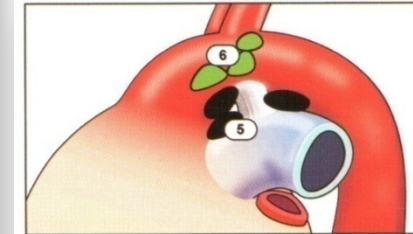
(Duyarlılık %84-85)

Şüpheli mediastinal LN

örneklemesinde

(Duyarlılık %96)

2R, 2L, 3p, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L

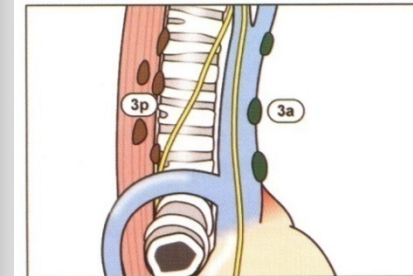


Subcarinal zone

- 7 Subcarinal

Lower zone

- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament



N1 NODES

Hilar/Interlobar zone

- 10 Hilar
- 11 Interlobar

Peripheral zone

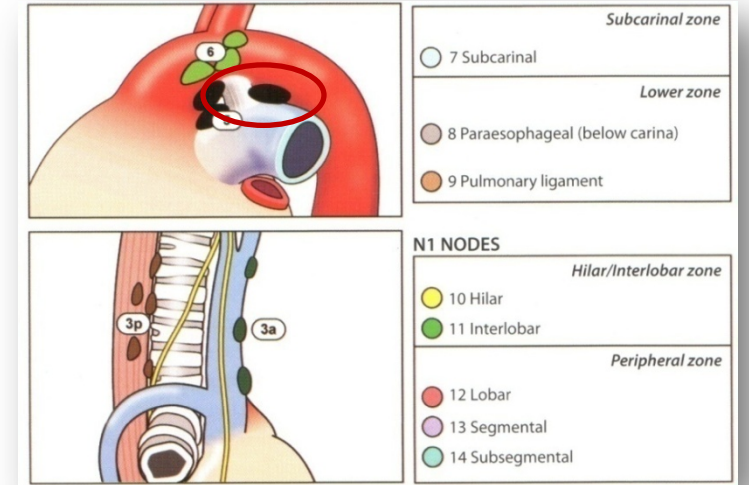
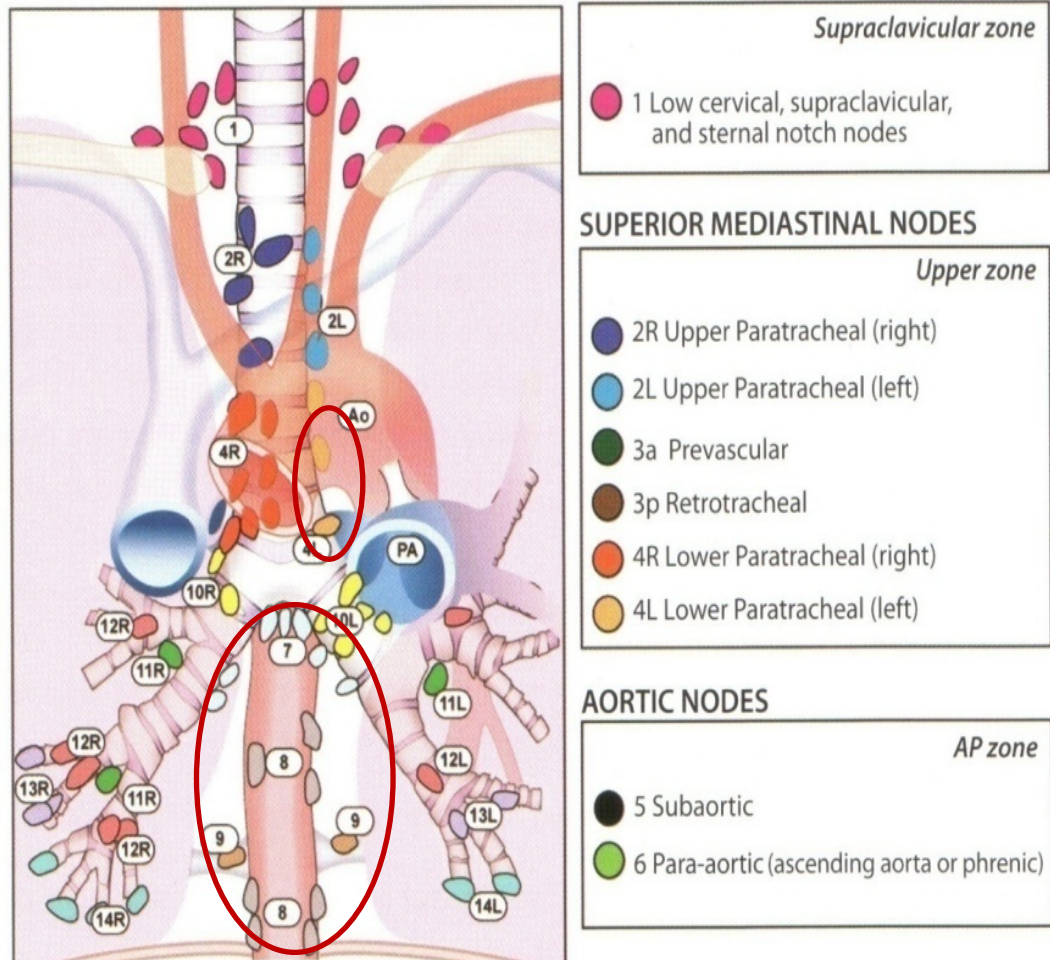
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

Tanışal yaklaşımda *hangi yö*

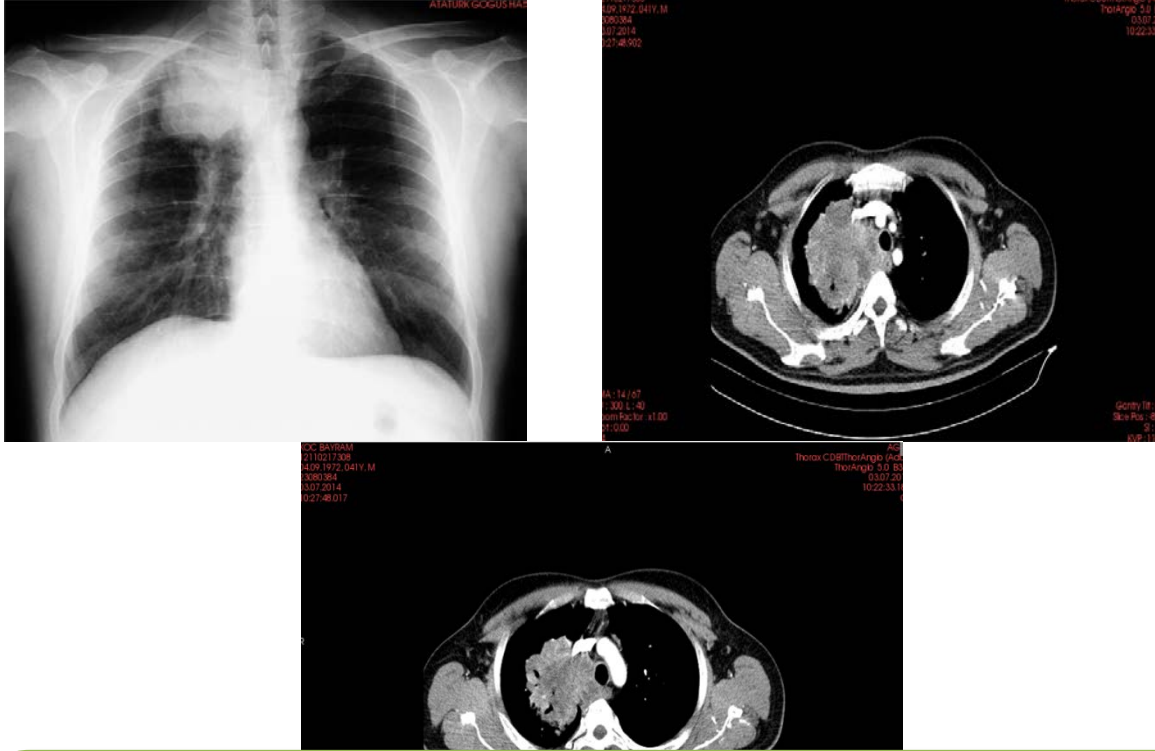
• **Endoskopik ultrasonografi**

EUS ile görüntülenebilen istasyonlar:

- Sol paratrakeal(2L, 4L),
- Subkarinal(7)
- Aortikopulmoner pencere (5)
- Paraözofagal (8)
- İ inferior pulmoner ligament (9)
- Sol sürrenal bez



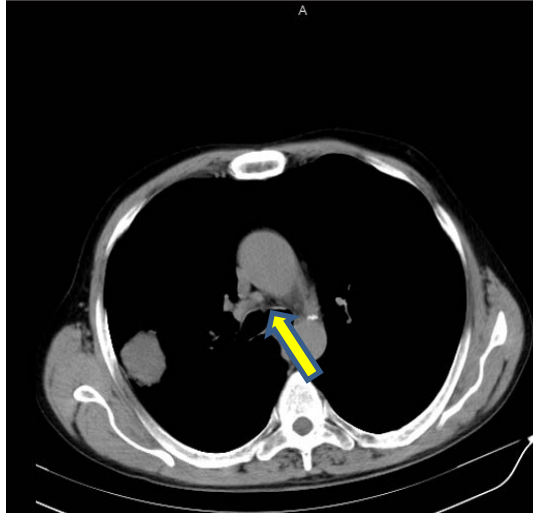
Kategori A- Mediastene infiltre tümör



Radyolojik çalışmalarda mediastene infiltre, ve ekstratorasik yayılım olmayan hastalarda (PET) **en az invaziv ve en güvenli tanı yöntemi**; bronkoskopi ve TBNA, EBUS-NA, EUS-NA, TTNA önerilir. (Grade 1C)

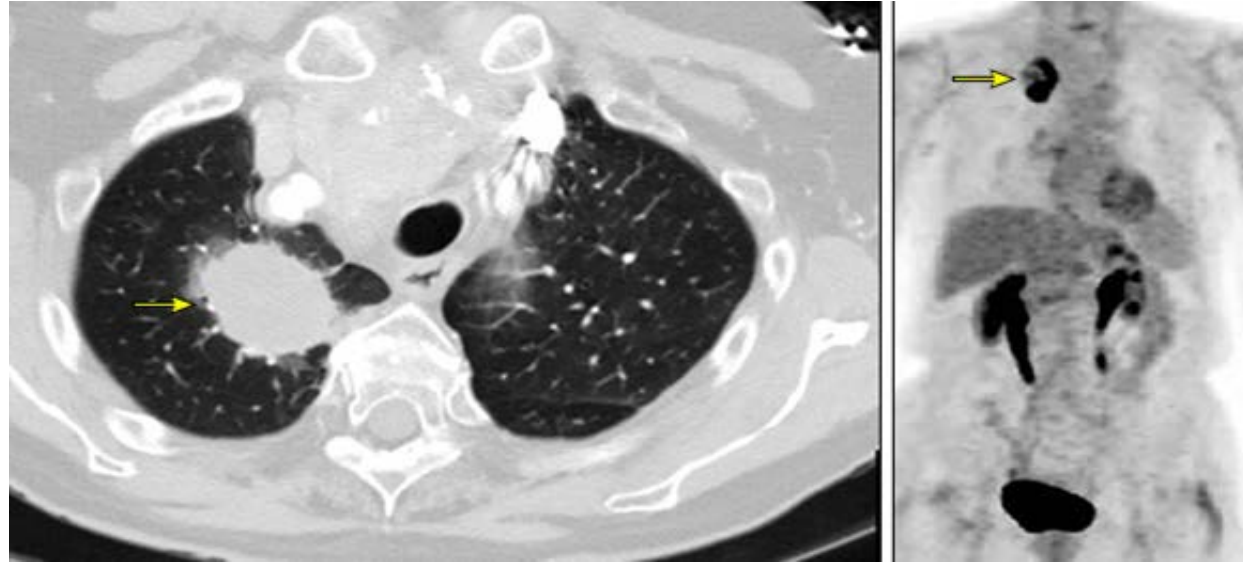
Chest 2013;143:142S-165S

Kategori B- Büyük mediastinal lenf bezleri



N2-3 şüphesi yüksek hastada EBUS-İİAB, EUS-İİAB veya kombine EBUS/EUS İİAB önerilir (Grade 1B)

Kategori C- Klinik evre II veya santral evre I tümör



Büyük N1 lenf bezi veya santral tümör (Proksimal 1/3 hemitoraks)

N2-3 şüphesi yüksek olmayan, santral tümör veya büyük hiler lenf bezi bulunan hastada EBUS-İİAB, EUS-İİAB veya kombine EBUS/EUS İİAB önerilir (Grade 2B)

Kategori D- Periferik yerleşimli klinik evre I tümör



**Normal mediastinal lenf bezleri- periferik yerleşimli tümör-
hemitoraksın 2/3 dış bölümü**

EBUS-TBİA örneklerinde

Alınan örneğin özelliklerini etkileyebilecek faktörler

- İğne boyutları

- Örneklemeye sayısı



Örnek elde edilmesi

- Hasta başı değerlendirme

- Materyal hazırlığı



Örneğin değerlendirilmesi

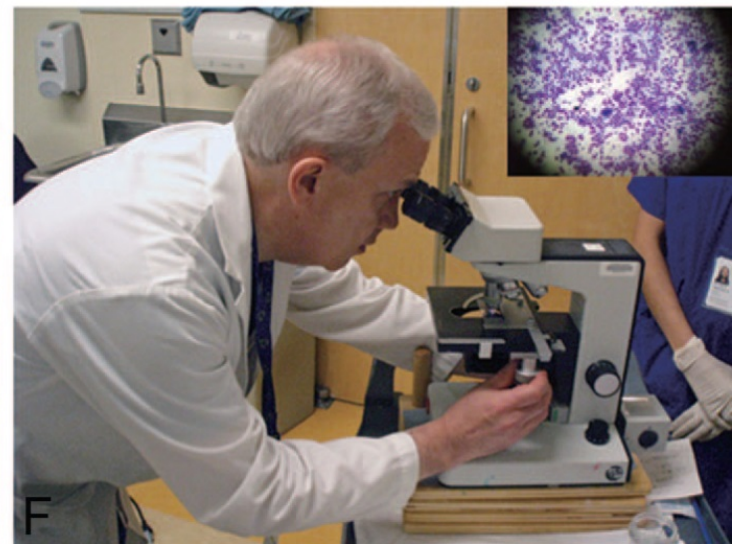
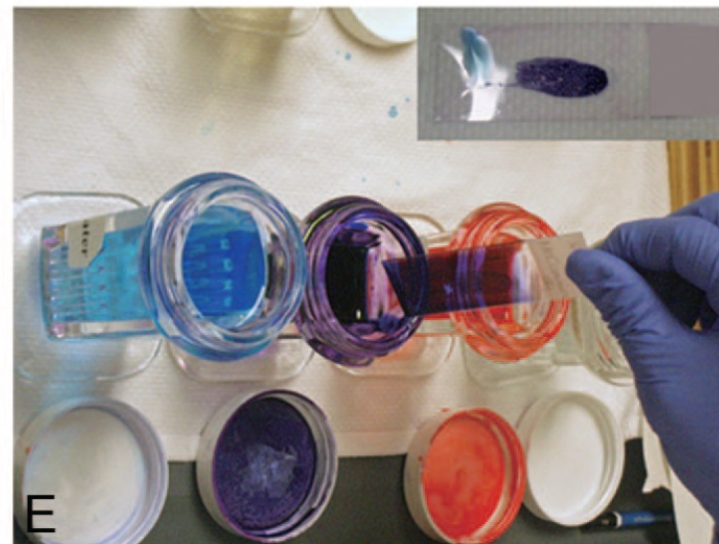
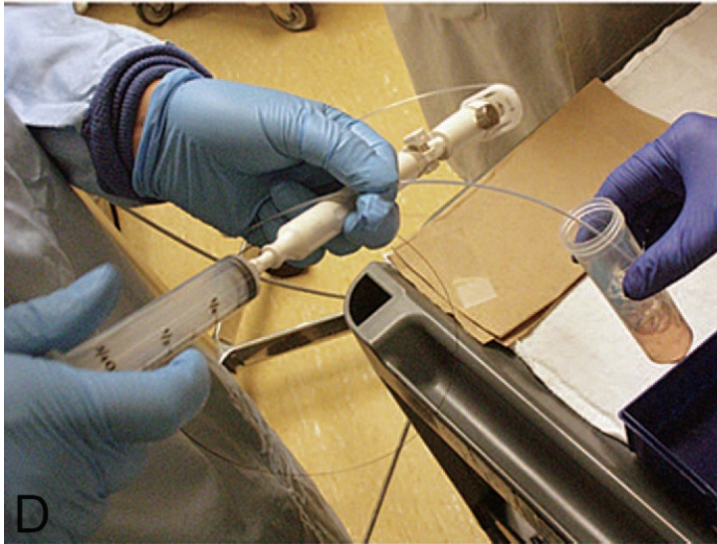
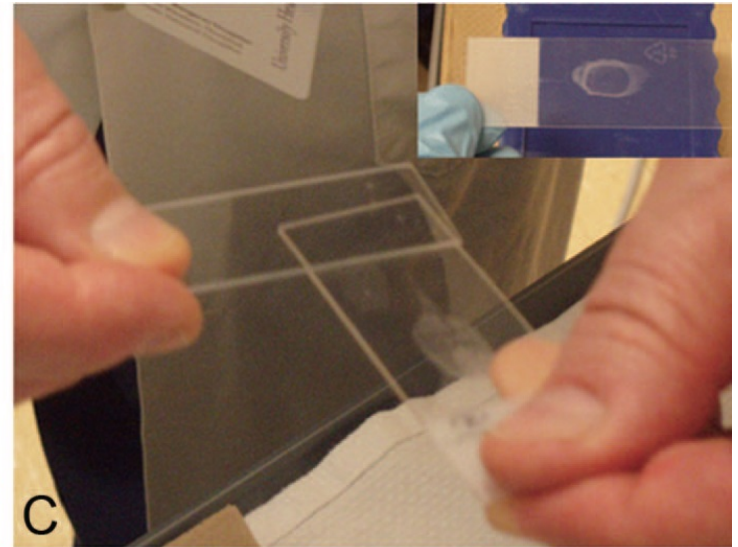
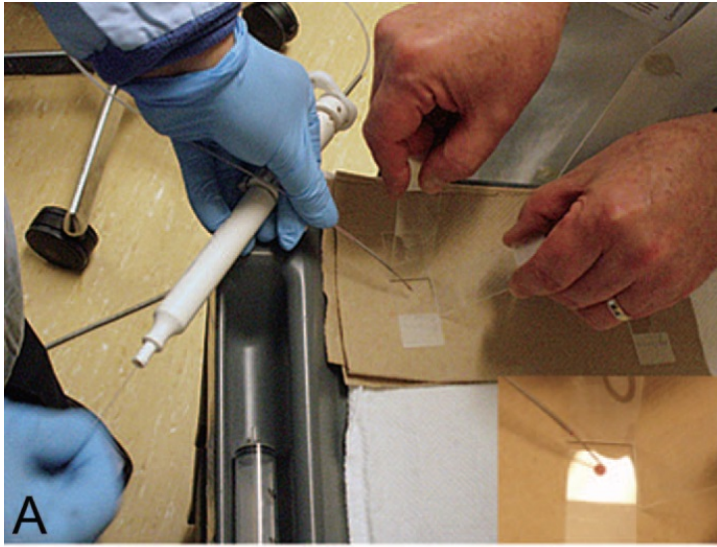
Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration



CHEST Guideline and Expert Panel Report

- Hasta başı değerlendirme mümkün değilse, akciğer kanser ön tanılı hastada, tanısal amaçla her alandan minimum **üç örnekleme** önerilir.
- Moleküler analiz planlanan hastada, tanısal işlemin ötesinde ek örnekleme önerilir.
Grade 1C

Hızlı hasta başı değerlendirme



Randomized Trial of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration With and Without Rapid On-site Evaluation for Lung Cancer Genotyping

End Point	Overall Population (N = 197)			Patients With Nonsquamous NSCLC (n = 126)		
	ROSE (98)	EBUS (99)	P Value	ROSE (65)	EBUS (61)	P Value
Complete genotyping ^a	90.8	80.3	.094
Sensitivity ^b	97.5	95.1	.682	96.9	95.1	.673
Adequacy ^b	94.3	97.1	.357	94.9	97.7	.425

- Hızlı hasta başı değerlendirme EBUS TBİA ile elde edilen materyalin genetik değerlendirme başarısını % 10 artırmıştır
- İleri invaziv işlem gerekliliğini ortadan kaldırabilir.

Tanısal yaklaşımda **hangi yöntem?**

Periferik yerleşimli lezyon

- **Radial EBUS**

Sensitivite % 73

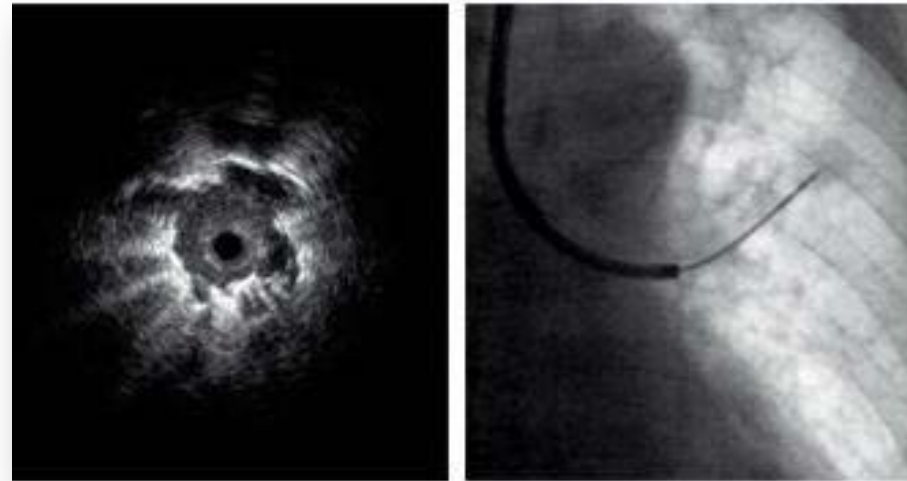
Spesifite % 100

< 2 cm lezyonlarda tanı oranı % 56

> 2 cm % 78

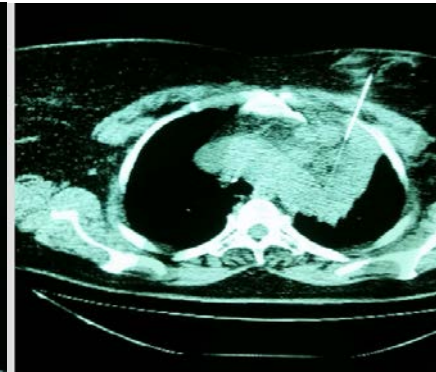
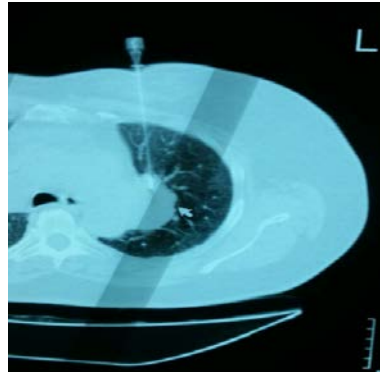
Primer tümör tanısında:
Periferik akciğer nodülü olup,
cerrahi adayı olmayan, doku
tanısı olmayan hastada radial
prob EBUS ek görüntüleme
yöntemi olarak önerilir (grade
1C).

Rivera MP, et al. Chest 2013; 143: e142S-65S.



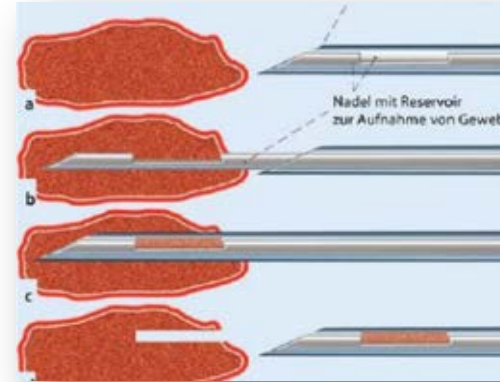
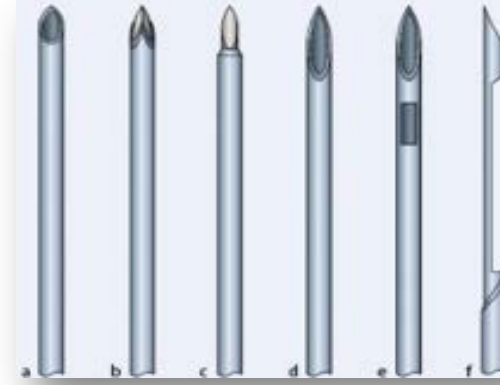
Tanısal yaklaşımda **hangi yöntem?**
Periferik yerleşimli lezyon

- **Transtorasik ince iğne (aspirasyon) biyopsisi**
Perkütan BT rehberliğinde doku biyopsi ya da aspirasyonu.
 - ✓ EBUS TBNA uygun olmadığında denenmeli
 - ✓ < 3 cm lezyonlarda duyarlılık %67-100
 - ✓ > 3 cm; duyarlılık %90
 - ✓ Komplikasyon %10-15 pnx, % 1 kanama



Perkütan akciğer biyopsisi

- Aspirasyon
20-22 G
- Kor-kesici biyopsi
16-20 G



Perkütan biyopsi için en az iki doku örneği alınmalıdır

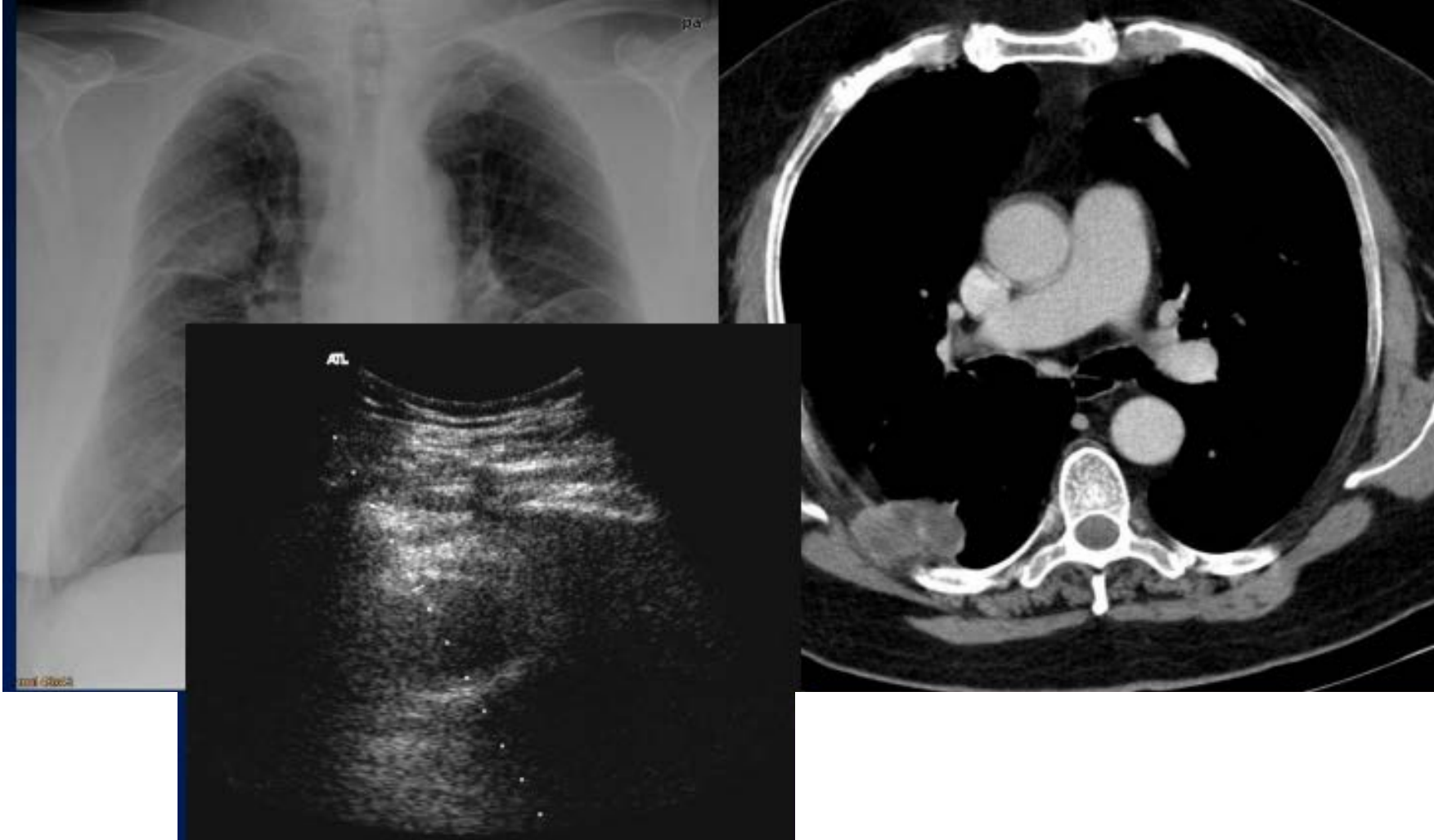
Tanısal yaklaşımda **hangi yöntem?**
Periferik yerleşimli lezyon

Perkütan **ultrasonografi rehberliğinde transtorasik ince iğne biyopsisi**

- *Plevra ile ilişkili lezyonlarda*
- *Güvenli ve etkin alternatif*
- *Maliyet etkin*
- *Pnömotoraks: %4*



Ultrasonografi rehberliğinde transtorasik ince iğne biyopsisi



Tanısal yaklaşımda *hangi yöntem?*

Periferik yerleşimli lezyon

Elektromanyetik navigasyonel bronkoskop

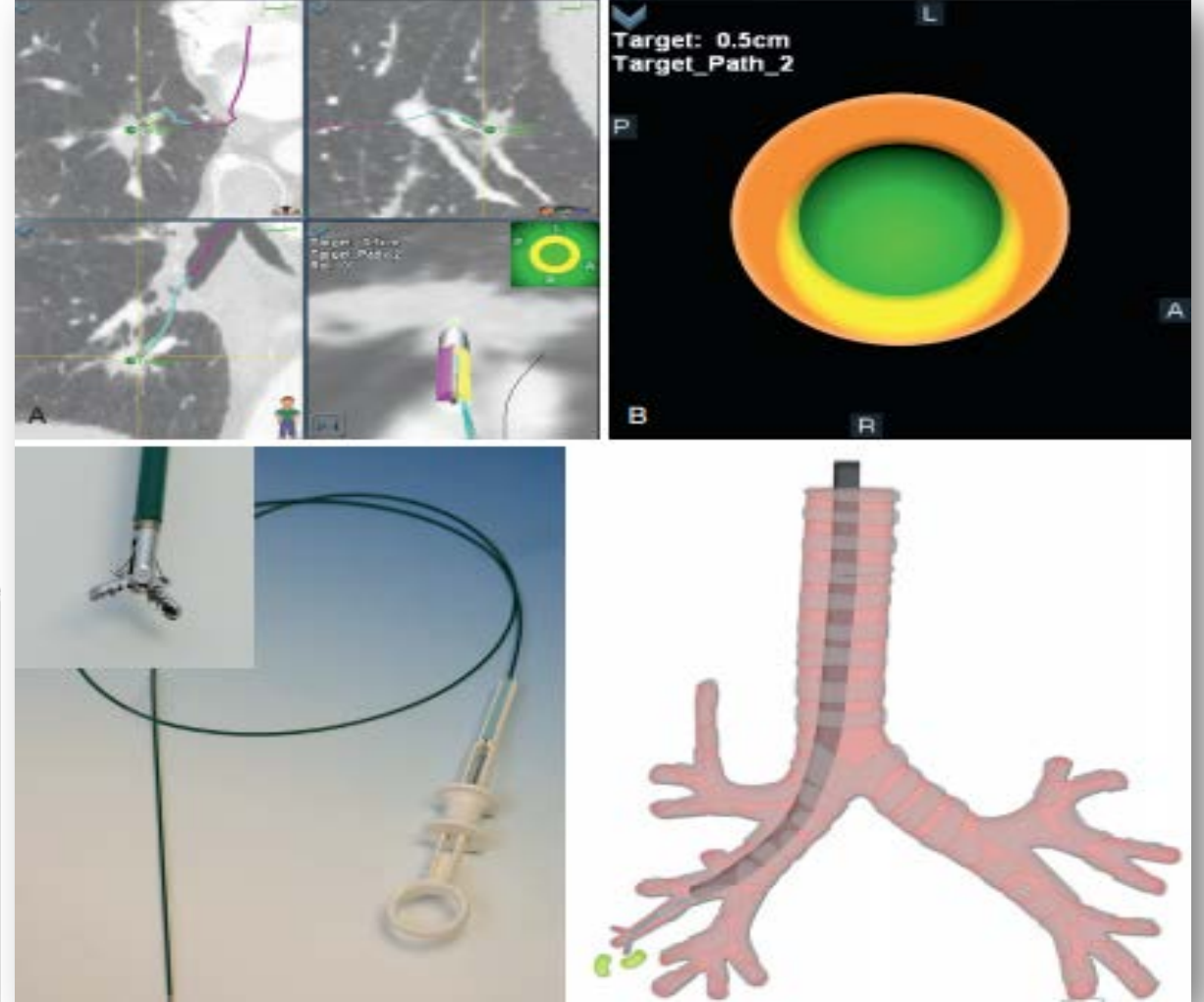
Periferik akciğer lezyonlarında duyarlılığı %
59-74,
BT de bronş işareti varsa % 79,
EBUS ile birlikte % 90

Primer tümör tanısında:

Periferik yerleşimli akciğer lezyonlarında,
konvansiyonel bronkoskopi ile ulaşamıyorsa,
deneyim ve ekipman varlığında EMG önerilir.
(Grade 1C).

*Radial prob ultrasonografiye tamamlayıcı
yöntemdir*

Rivera MP, et al. Chest 2013; 143: e142S-65S.



Tanısal yaklaşımda *hangi yöntem?*
Metastatik lezyonların örneklenmesi: *Plevral efüzyon*

- **Torasentez:**

Miktar; 20-40 ml

- Tanı değeri %50-60
- Tekrarlayan torasentez tanıyı artırır (%30-80)

Tanısal yaklaşımda *hangi yöntem?*

Metastatik lezyonların örneklenmesi: Plevral efüzyon

- Kapalı plevra biyopsisi:

Torasenteze katkısı düşüktür (<%10)

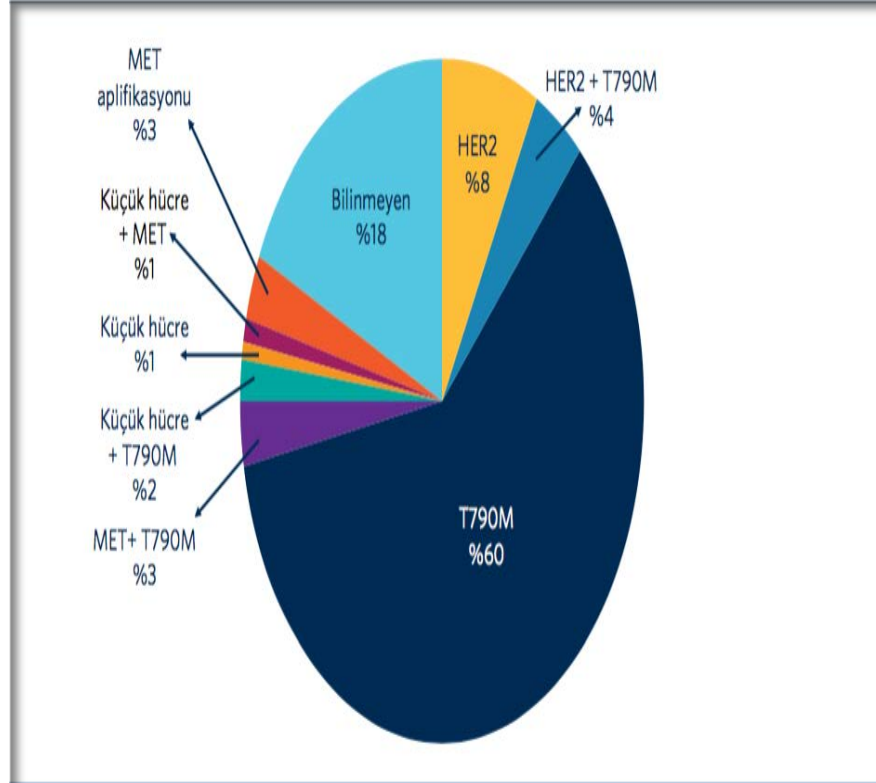
- Görüntüleme eşliğinde iğne aspirasyon biyopsisi Sensitivite %84, NPP %75
- Torakoskopik biyopsi Sensitivite %80-99 Spesifite %93-96

>1 cm plevral kalınlaşma
Nodülarite
>7 mm diyafragmatik
plevral kalınlaşma

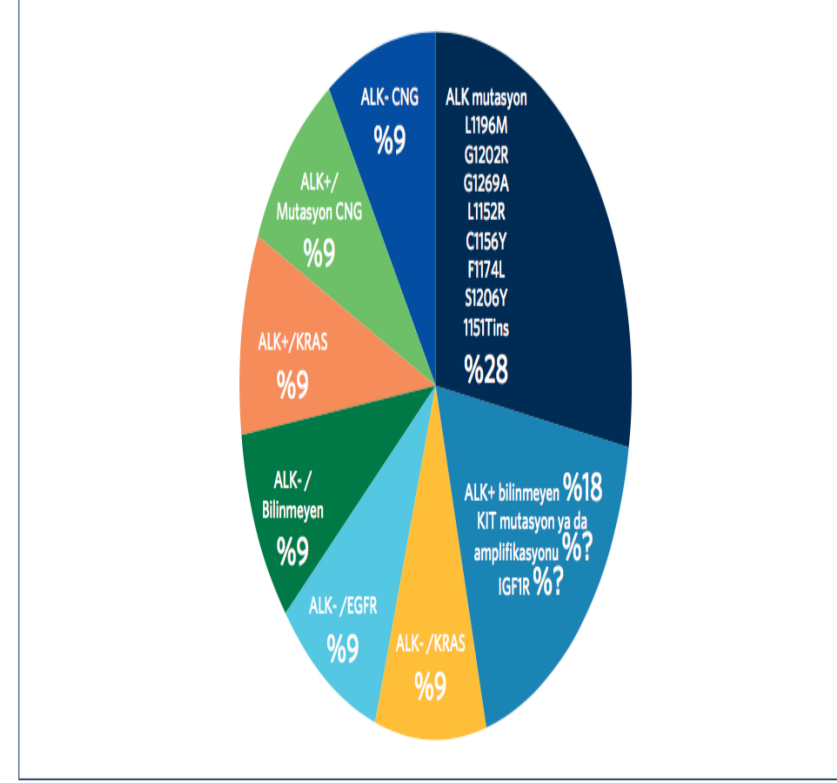
Bilgisayarlı tomografi kesitlerinde plevral sıvıya ilave olarak plevral nodüler lezyonları ya da plevral kalınlaşması olan ve malign plevral patoloji riski yüksek olan hastalarda histopatolojik incelemeler için plevral doku edinmek amacıyla **bilgisayarlı tomografi ya da ultrasonografi eşliğinde Abrams iğnesi veya kesici iğnelerle** yapılan biyopsi ilk işlem olarak tercih edilmelidir.

Kanıt düzeyi A

Duyarlaştırıcı mutasyonu olan hastada progresyon nedeni; **Direnç gelişimi...**



EGFR-TKI'ne kazanılmış direnç mekanizmaları



ALK Pozitif hastada direnç mekanizmaları

Re- biyopsi gerekli mi?



ARTICLE

Received 10 Jul 2016 | Accepted 9 Feb 2017 | Published 7 Apr 2017

DOI: 10.1038/ncomms14922

OPEN

Lkb1 inactivation drives lung cancer lineage switching governed by Polycomb Repressive Complex 2

Haikuo Zhang^{1,2,*}, Christine Fillmore Brainson^{3,4,5,*†}, Shohei Koyama^{1,2}, Amanda J. Redig^{1,2}, Ting Chen^{1,2}, Shuai Li^{1,2}, Manav Gupta^{3,4,5}, Carolina Garcia-de-Alba^{3,4,5}, Margherita Paschini^{3,4,5}, Grit S. Herter-Sprie^{1,2}, Gang Lu^{1,2}, Xin Zhang^{1,2}, Bryan P. Marsh³, Stephanie J. Tuminello⁶, Chunxiao Xu^{1,2}, Zhao Chen^{1,2}, Xiaoen Wang^{1,2}, Esra A. Akbay^{1,2}, Mei Zheng², Sangeetha Palakurthi⁷, Lynette M. Sholl^{1,2}, Anil K. Rustgi⁸, David J. Kwiatkowski^{1,2}, J Alan Diehl⁹, Adam J. Bass^{1,2}, Norman E. Sharpless¹⁰, Glenn Dranoff^{1,2}, Peter S. Hammerman^{1,2}, Hongbin Ji^{11,12}, Nabeel Bardeesy¹³, Dieter Saur^{14,15}, Hideo Watanabe⁷, Carla F. Kim^{3,4,5} & Kwok-Kin Wong^{1,2,7,16}

Adenosquamous lung tumours, which are extremely poor prognosis, may result from cellular plasticity. Here, we demonstrate lineage switching of KRAS + lung adenocarcinomas (ADC) to squamous cell carcinoma (SCC) through deletion of *Lkb1* (*Stk11*) in autochthonous and transplant models. Chromatin analysis reveals loss of H3K27me3 and gain of H3K27ac and H3K4me3 at squamous lineage genes, including *Sox2*, *ΔNp63* and *Ngfr*. SCC lesions have higher levels of the H3K27 methyltransferase EZH2 than the ADC lesions, but there is a clear lack of the essential Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) subunit EED in the SCC lesions. The pattern of high EZH2, but low H3K27me3 mark, is also prevalent in human lung SCC and SCC regions within ADSCC tumours. Using FACS-isolated populations, we demonstrate that bronchioalveolar stem cells and club cells are the likely cells-of-origin for SCC transitioned tumours. These findings shed light on the epigenetics and cellular origins of lineage-specific lung tumours.

Akciğer kanserinde likid biyopsi

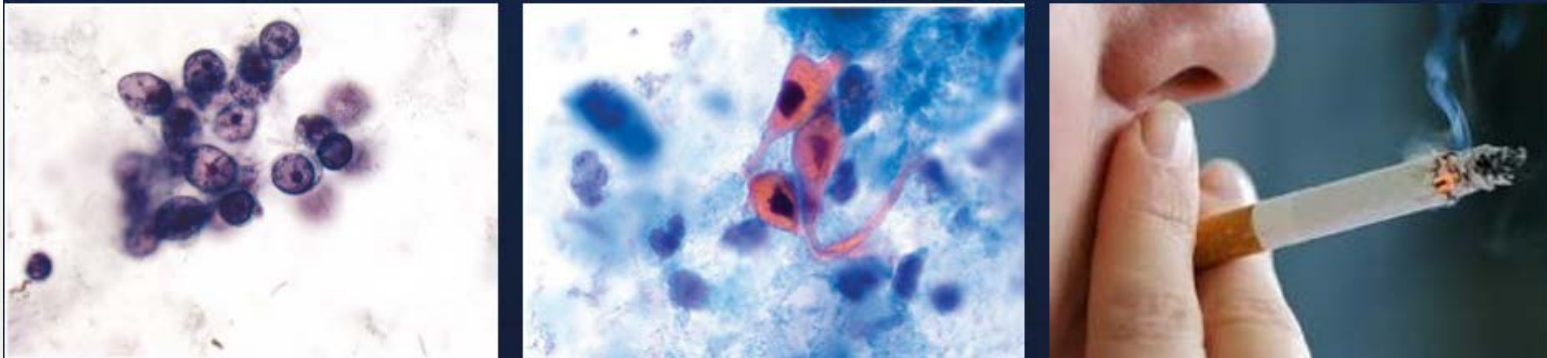
- Kanserli hastada tanısal, prognostik ve prediktif biyobelirteçlerin non invaziv yöntemlerle ortaya konmasını sağlamaktadır
- Güncel yaklaşımda;
 - ✓ Tedavi etkinliğini basitçe değerlendirmek; *rekürrensi, direnç mekanizmasını belirlemek*
 - ✓ Biyopsiye uygun olmayan yada >1 biyopsi sonrası yetersiz sonuç alınan hastada bir alternatif olabilir.
 - ✓ Tümör heterojenitesini değerlendirmede bir alternatif olabilir

Güncel yaklaşımda seçkin tanı yöntemi doku biyopsisidir

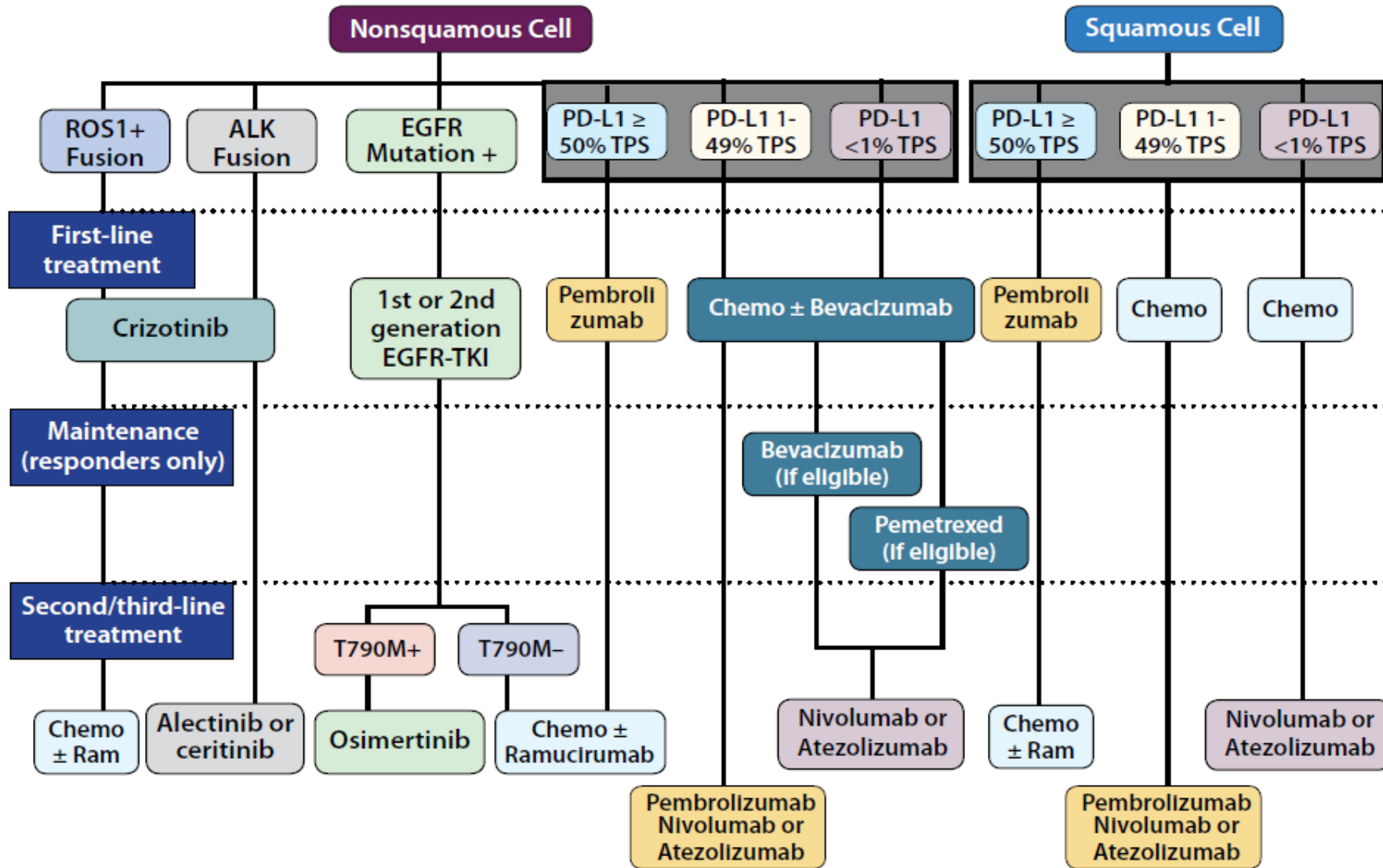
4-97

Sürücü mutasyon için değerlendirme kimlere?

- **Primer akciğer adenokanserli** hastalar,
- Küçük biyopsi örneğinden skuamoz hücreli karsinom tanısı alan, adenokarsinomun dışlanamadığı, klinik özellikler ile adenokarsinom olduğu düşünülen hastalar.
- Sadece klinik özellikler genetik test için değerlendirmede yön gösterici olmamalıdır.
- Multipl primer tümör; ayrı ayrı değerlendirilmeli
- Pür SCC, küçük hücreli, large cell karsinom adenokarsinom IHC yoksa önerilmemekte.
- Evre I,II,III tümör varlığında yapılması önerilir ancak lokal multidisipliner ekibin kararıdır.
- **Süre:** 10 iş günü



İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ



EVRELEME

- TNM sistemi.
 - ‘T’ primer tümörün uzanımı,
 - ‘N’ bölgesel lenf nodlarının tutulumu
 - ‘M’ uzak alanlara yayım
- Küçük hücreli akciğer kanserinin evrelemesinde kullanılan ikili sistem:
 - Sınırlı hastalık
 - Yaygın hastalık



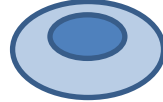
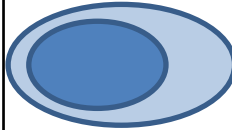
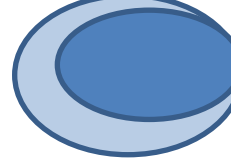
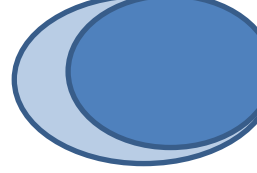
Güncel 8. Evrelemede Küçük hücreli Akciğer Kanseri için TNM evrelemesi önerilmektedir

*Staging Manual in Thoracic Oncology.
Nicholson AG. J Thorac Oncol 2016; 11: 300.*

8. Evrelemede T Faktör

	7.TNM	8.TNM
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1 - 2 cm	T1a	T1b
> 2 - 3 cm	T1b	T1c
> 3 – 4 cm	T2a	T2a
> 4 – 5 cm	T2a	T2b
> 5 – 7 cm	T2b	T3
> 7 cm	T3	T4
Ana bronş tutulumu Karina mesafesi <2 cm	T3	T2
Total atelektazi / pnömonitis	T3	T2
Diyafragma invazyonu	T3	T4
Mediastinal plevra invazyonu	T3	-

Akciğer Adenokarsinom klinik ve patolojik evre önerileri

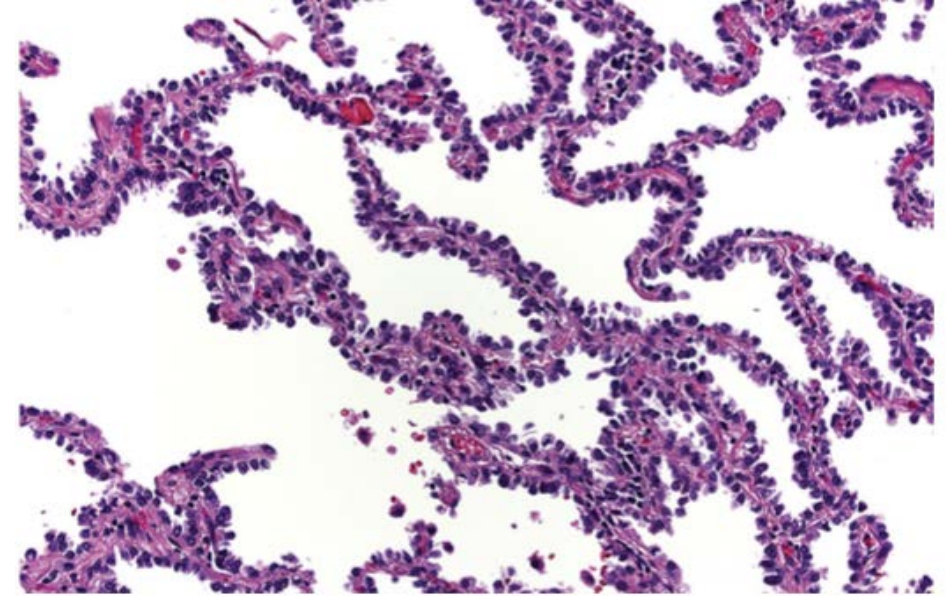
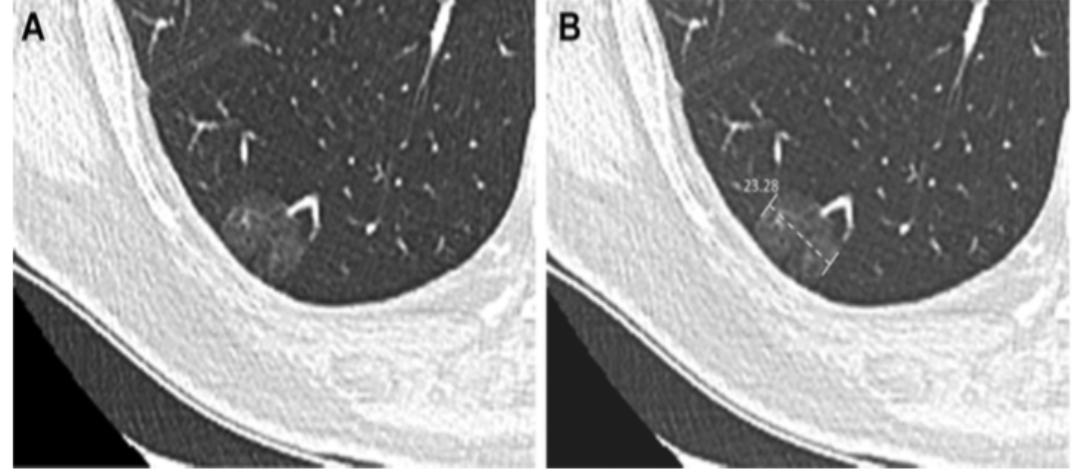
cT	BT Görünümü						
	Solid bölüm	0 cm	0 cm	≤ 0,5 cm	0,6-1 cm	1,1-2 cm	2,1-3 cm
	Buzlu cam içeren total tümör boyutu	≤ 0,5 cm	0,6-3 cm	≤ 3 cm	0,6-3 cm	1,1-3 cm	2,1-3 cm
	Patolojik ayırıcı tanı	AAHİ, AİS,MİA	AİS, MİA, LPA	AİS; MİA; LPA	LPA, invaziv AD, MİA	İnvaziv AD, LPA	İnvaziv AD
	Klinik evre		cTis	cT1mi	cT1a	cT1b	cT1c
pT	İnvaziv bölüm	0 cm	0 cm	≤ 0,5 cm	0,6-1 cm	1,1-2 cm	2,1-3 cm
	Lepidik patern içeren tümör boyutu	Genellikle≤ 0,5 cm	≤ 3 cm	≤ 3 cm	0,6- 3 cm	1,1- 3 cm	2,1- 3 cm
	Patoloji	AAH	AİS	MİA	Lepidik komponenti olan invaziv AD	Lepidik komponenti olan invaziv AD	Lepidik komponenti olan invaziv AD
	Patolojik evre		pTis	pT1mi	pT1a	pT1b	pT1c

Atipik adenomatoz hiperplazi

- Sıklıkla 5 mm altında, lokalize, çeşitli derecelerde atipik özellik taşıyan alveoler duvar ile sınırlı hücre proliferasyonu
- Periferik, yuvarlak veya oval buzlu cam nodülü
- ***Solid bileşen yok***
- Düzgün kenarlı
- Genellikle ***5 mm'den küçük***

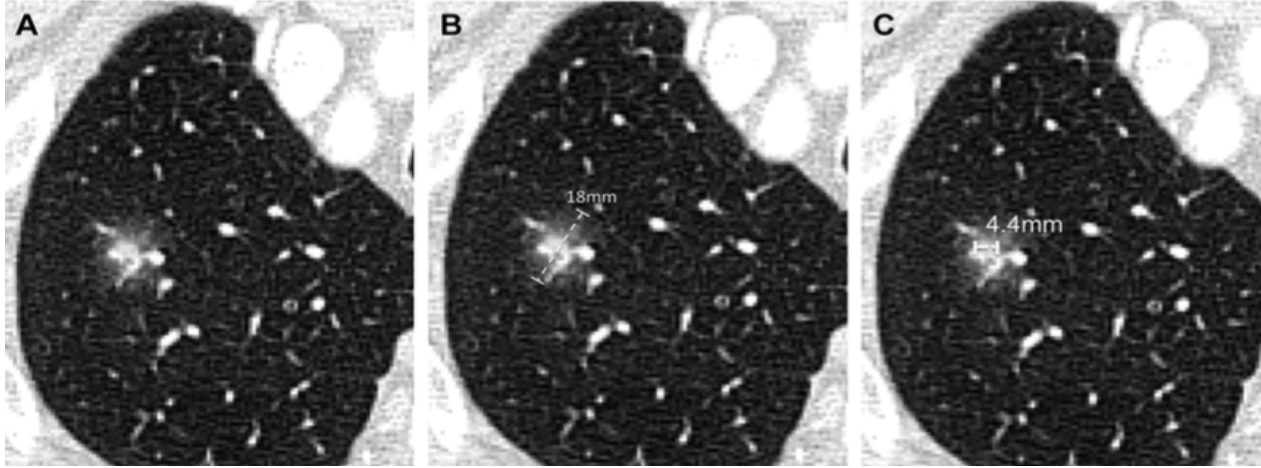
Adenokarsinoma *insitu*

- ≤ 3 cm
- Vasküler, plevral, stromal büyüme göstermez, alveolar duvarlar ile sınırlı
- Non-invazif, çok iyi prognoz



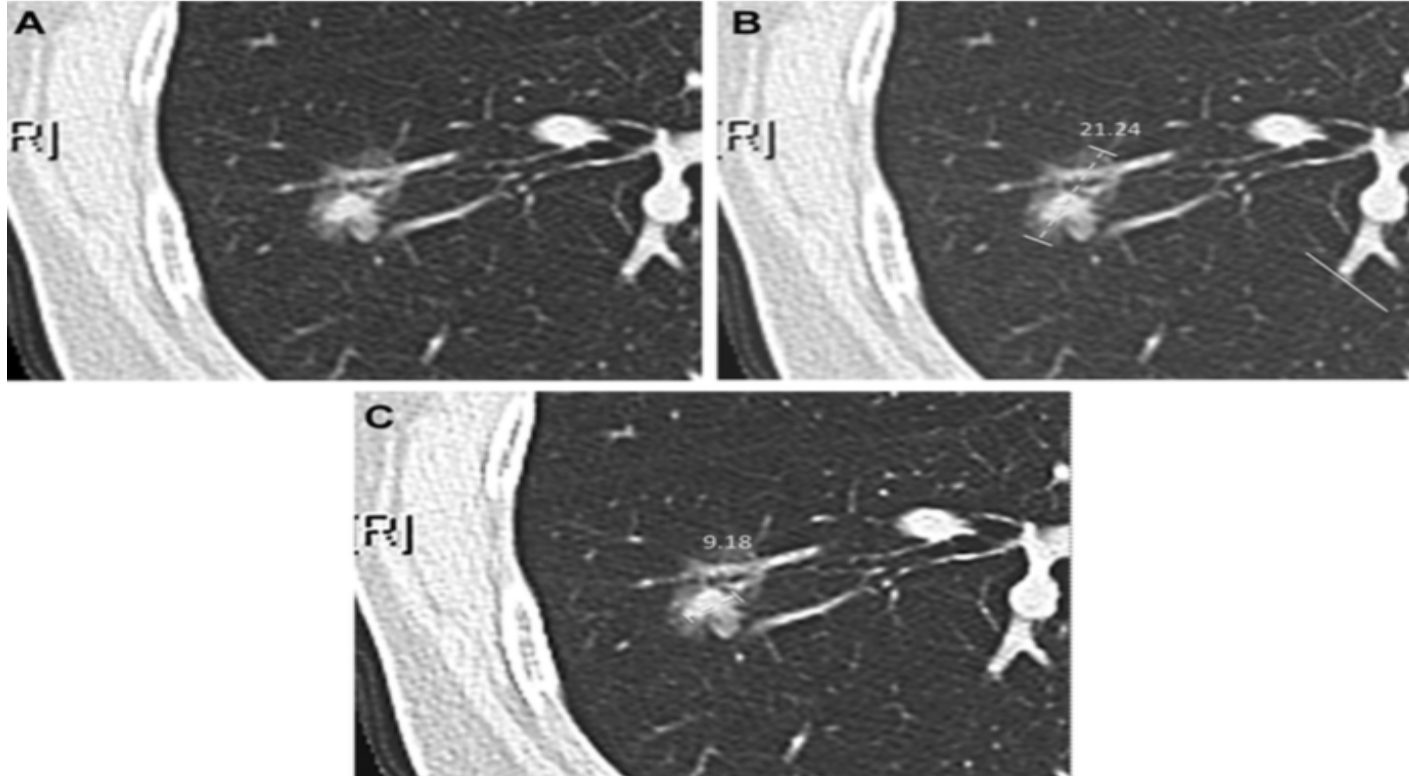
Minimal invaziv adenokanser

- ≤ 3 cm
- Baskın olarak lepidik büyüme paterni
- İnvazif bileşenin en büyük ***boyutu ≤ 5 mm***



Lepidik paternde adenokarsinoma

- İnvaziv komponenti ***5 mm üzerinde***
- Alveoler yapı boyunca yerleşim gösterir



8.TNM - T evresi

- Tümör boyutu
- Ana bronş tutulumu
- Atelektazi / pnömonitis
- Visseral plevra invazyonu
- Diafragma invazyonu
- Diğer T3 ve T4 tanımlayıcıları

T Evre

- Tx: Primer tümör belirlenemez, balgam veya bronşiyal yıkamada malign hücreler var, bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemez
- T0: Primer tümör yok
- Tis: Karsinoma in situ: T1is (AIS): adenokarsinoma in situ
Tis (SCIS): Skuamoz karsinoma in situ

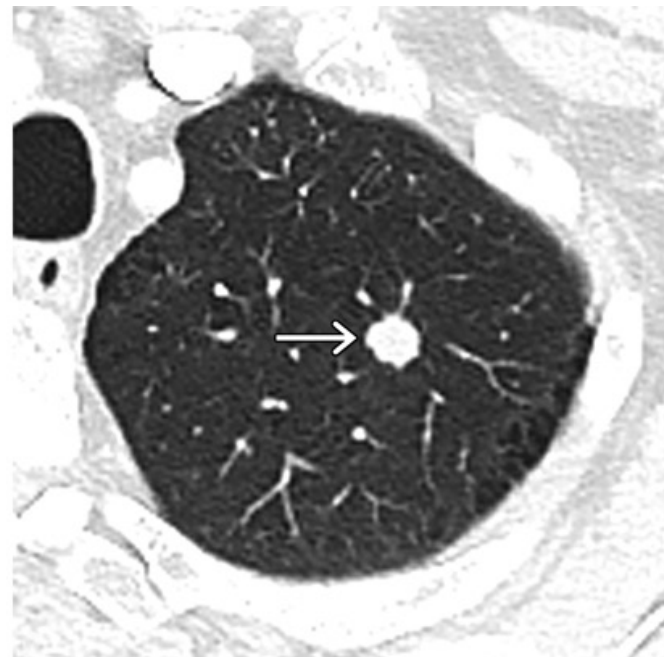
T Evre

- **T1 Tümör:** Tümör 3 cm veya daha küçük, akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrili, lobar bronştan daha proksimale invazyonu yok (ana bronş tutulumu yok).
- Herhangi bir boyutta, yüzeysel, invaziv komponenti bronşiyal duvar ile sınırlı tümör: **T1a**
- **T1mi:** Minimal invaziv adenokarsinom

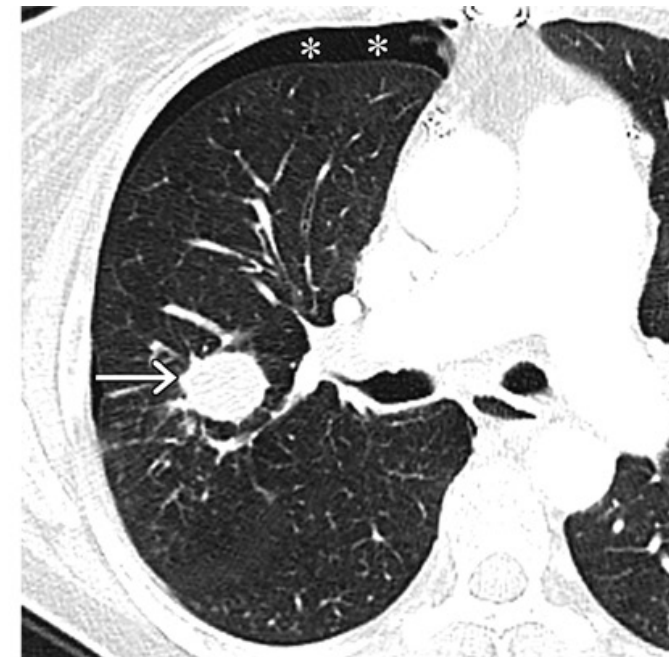
	7.TNM	8.TNM
≤ 1 cm	T1a	T1a
$> 1 - 2$ cm	T1a	T1b
$> 2 - 3$ cm	T1b	T1c



T1a

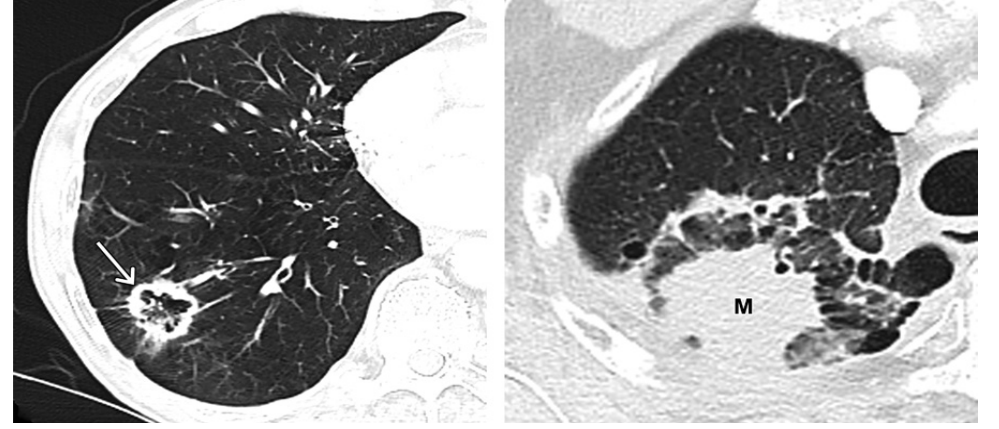


T1b



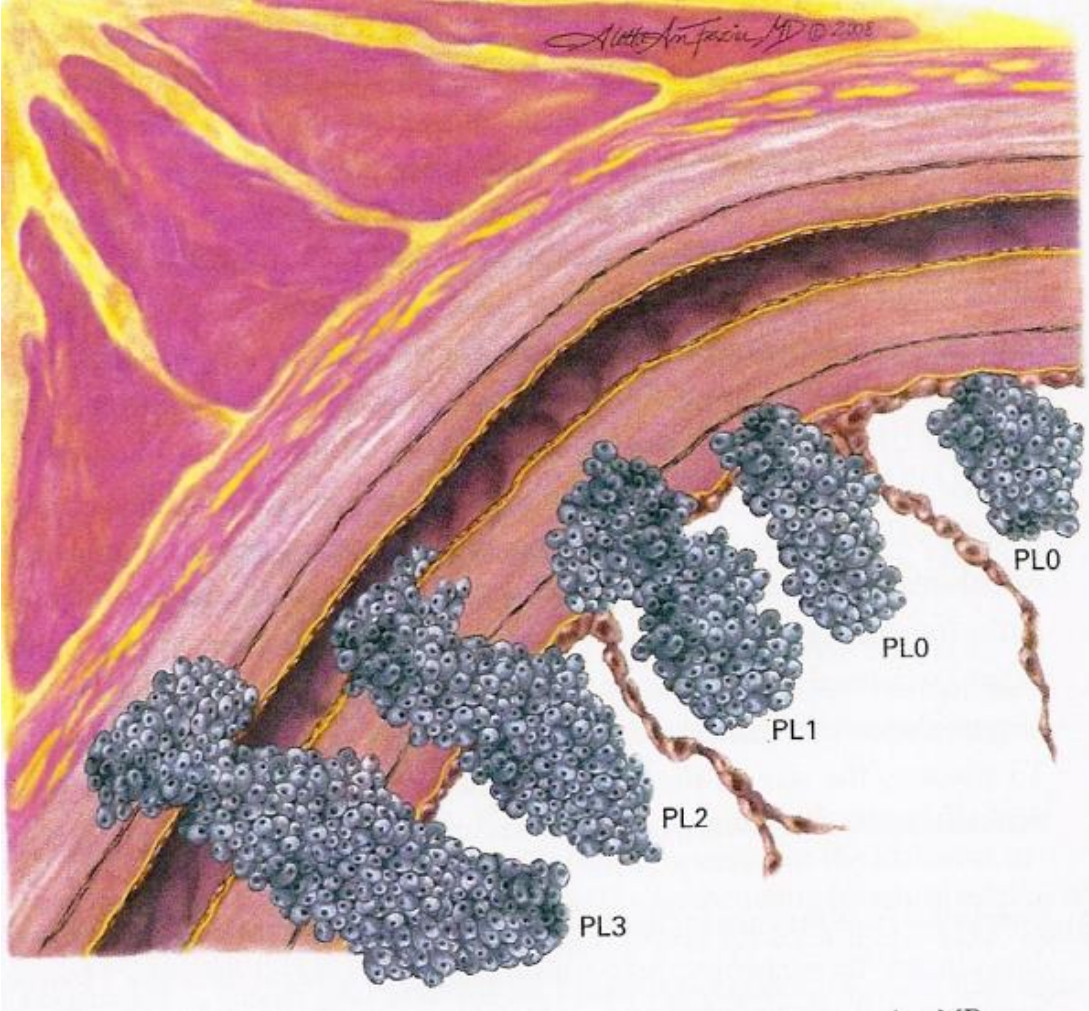
T1c

T2 Tumor



- Boyut: 3-5 cm
 - T2a: 3-≤4 cm***
 - T2b 4- ≤ 5cm***
- Ana karinayı invaze etmeyen ana bronş tutulumu(karinaya uzaklığı önemli değil)
- Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total)
- Visseral plevra invazyonu: Histopatolojik değerlendirmede elastik membranı aşan tümör
- Bitişik loba invaze tümör, bir başka özelliği ile daha yüksek evre değilse T2a olarak evrelenir

Visseral plevra invazyonu



▶ **PL0** : subpleural akciğer parankimindeki yada plevral konnektif dokuyu elastik tabakanın altında yüzeysel invaze eden

▶ **PL1**: elastik tabakayı aşan

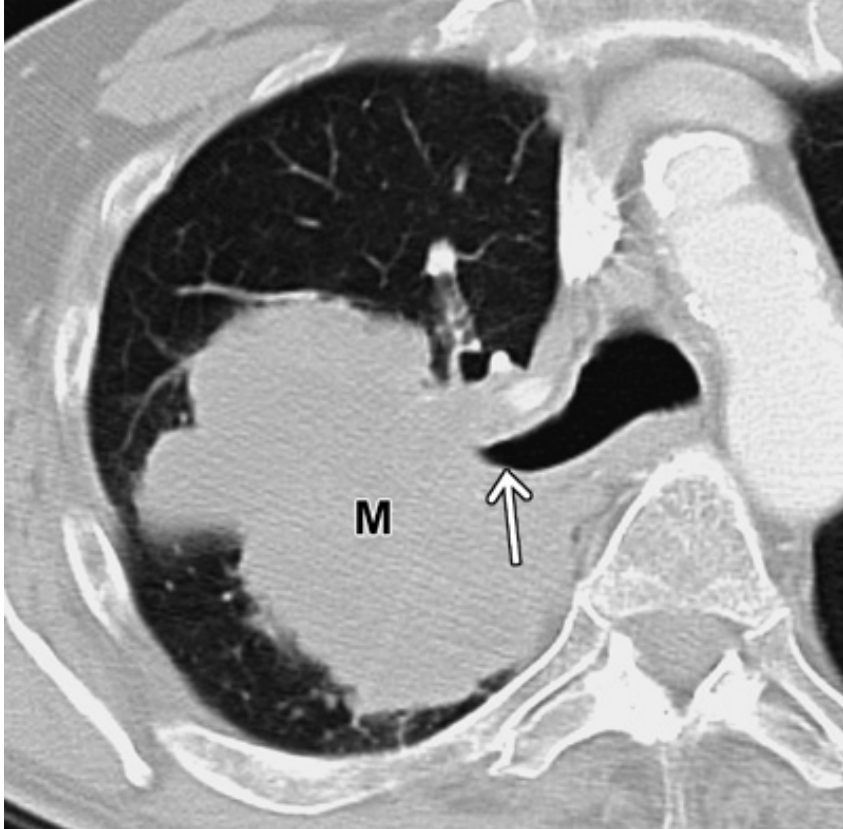
▶ **PL2**: plevral yüzeye invaze olan

▶ **PL3**: paryetal plevraya invaze olan

PL1 ve PL2 ----- T2a

PL3 ----- T3

	7.TNM	8.TNM
Ana bronş tutulumu Karina mesafesi <2 cm (invazyon olmaksızın)	T3	T2



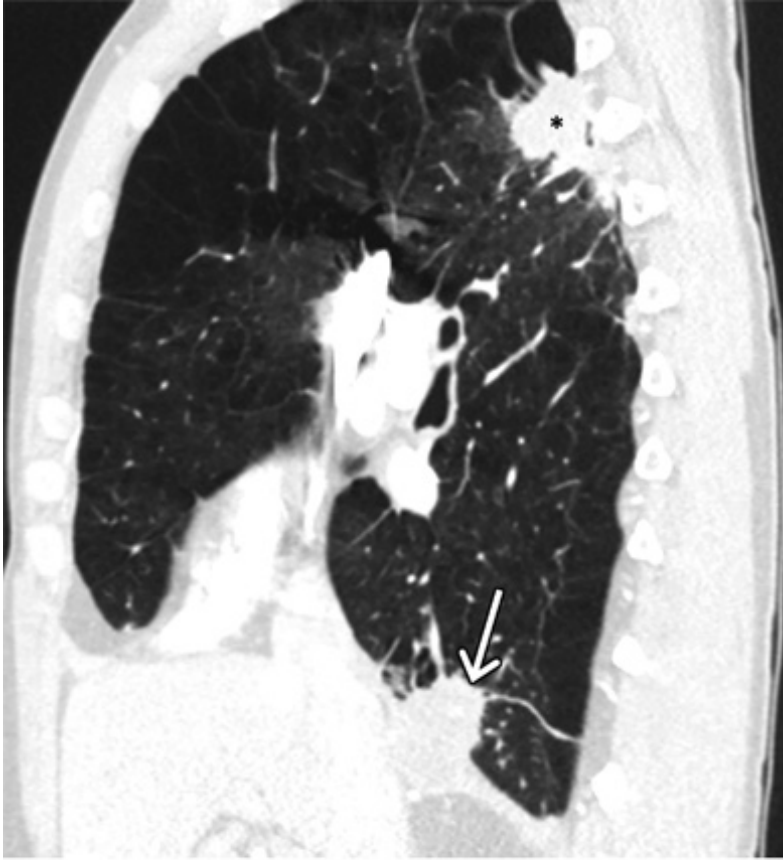
Sağ ana bronş invaze lezyon,
ancak tümör boyutuna göre T4 e
yükselme ihtimali önemli!!

T3 Tumor

- T3: 5- \leq 7 cm
- Parietal plevra invazyonu (PL3)
- Göğüs duvarı invazyonu (süperior sulkus tumor)
- Frenik sinir
- Parietal perikard
- Aynı lobda farklı nodül



	7.TNM	8.TNM
Diyafragma invazyonu	T3	T4



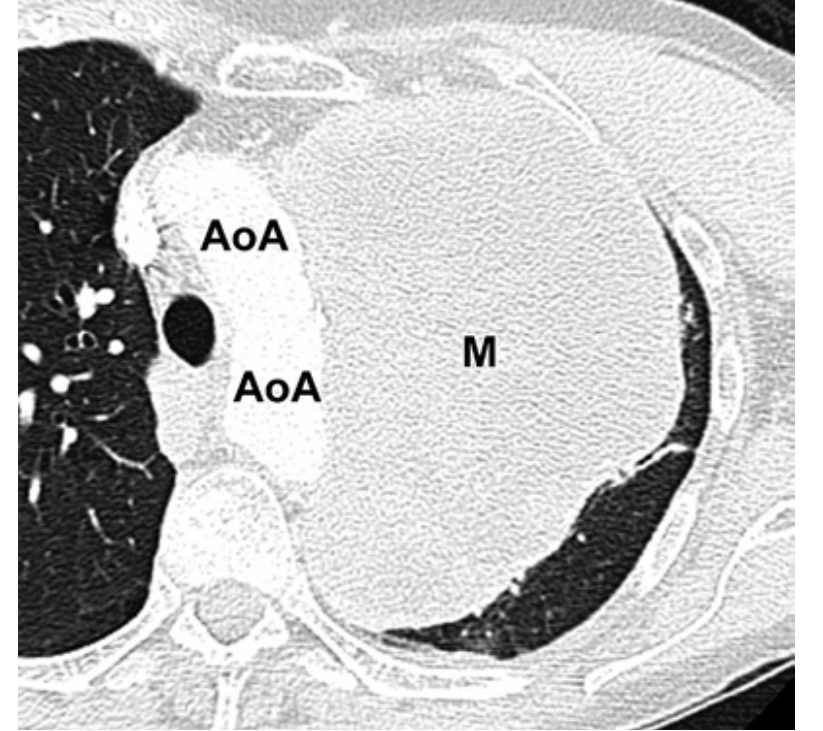
a.



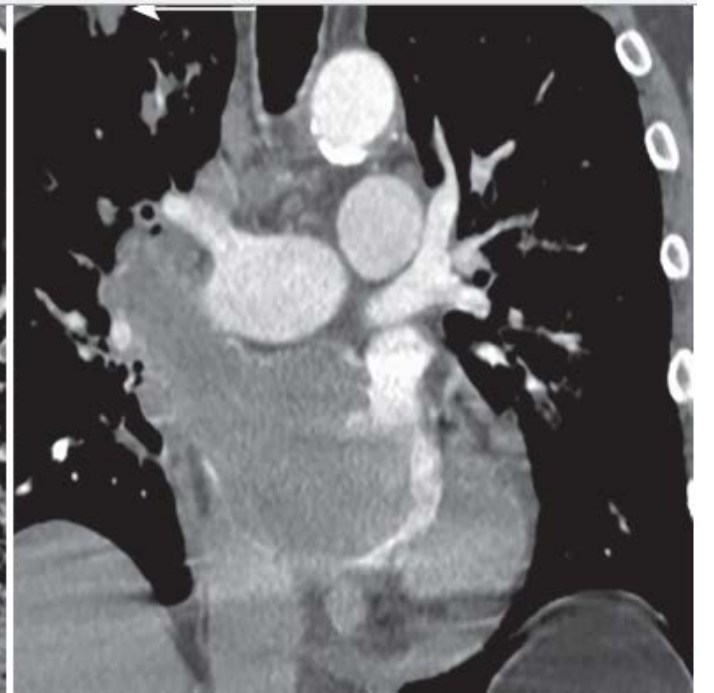
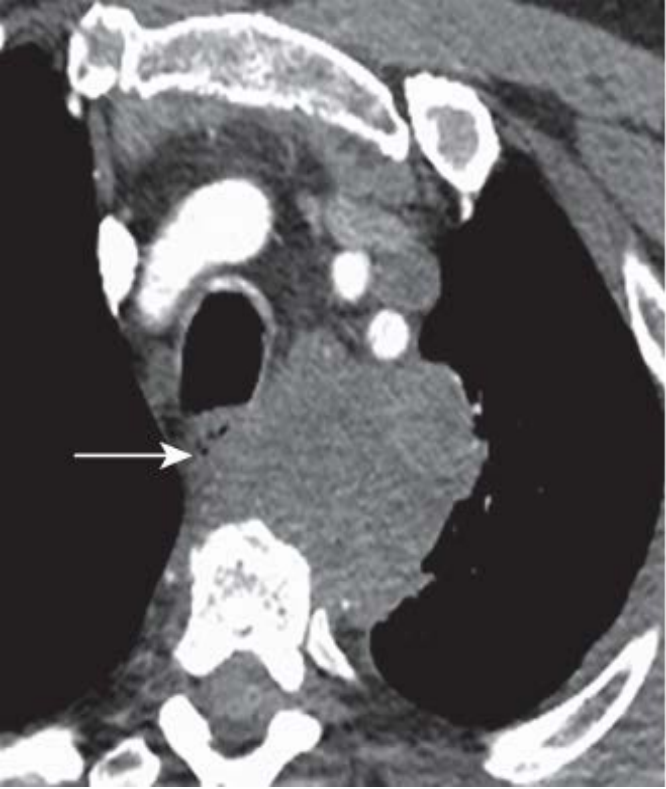
b.

T4 Tumor

- Tumor > 7 cm
- Diyafragma invazyonu
- Mediasten, büyük damar, trakea, rekürren sinir, özofagus invazyonu
- Vertebra invazyonu
- Karina invazyonu
- Aynı akciğerde farklı lobda nodül



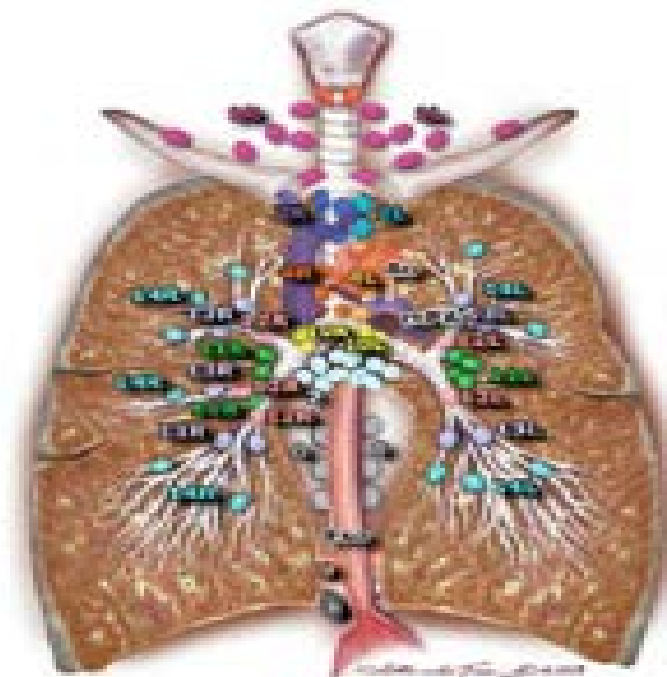
T4 Tumor



8. Evreleme— N—

Değişiklik yok,

7 zon



- 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 Paracophageal (below carina)
 - 9 Pulmonary ligament

N1 nodes

- Hilar/interlobar zone**
- 10 Hilar
 - 11 Interlobar
- Peripheral zone**
- 12 Lobar
 - 13 Segmental
 - 14 Subsegmental

8. Evreleme–

N– kayıt için öneriler

- Lenf nodlarının yerleşimi (N1, N2, N3),
- Tutulan istasyon sayısı (pN1a, pN2a, pN1b, pN2b)
- Skip metastaz olup olmadığı (pN2a1, pN2a2),

Asamura H. J Thorac Oncol 2015;10: 1675.

Detterbeck FC. J Thorac Oncol 2016; 11: 639.

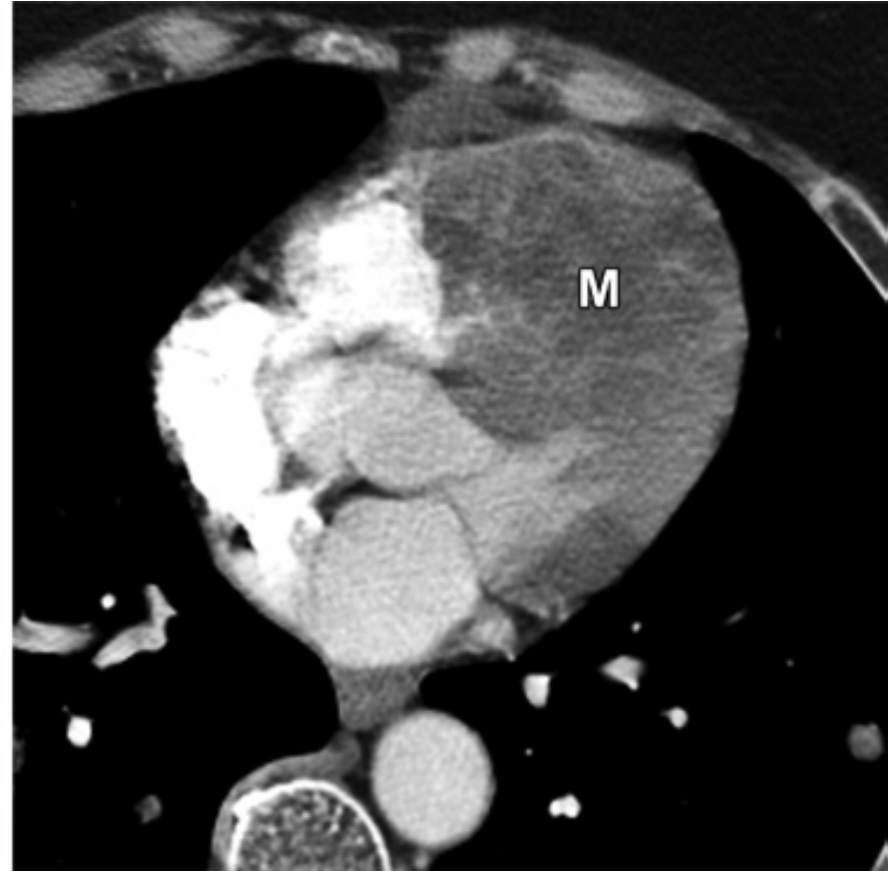
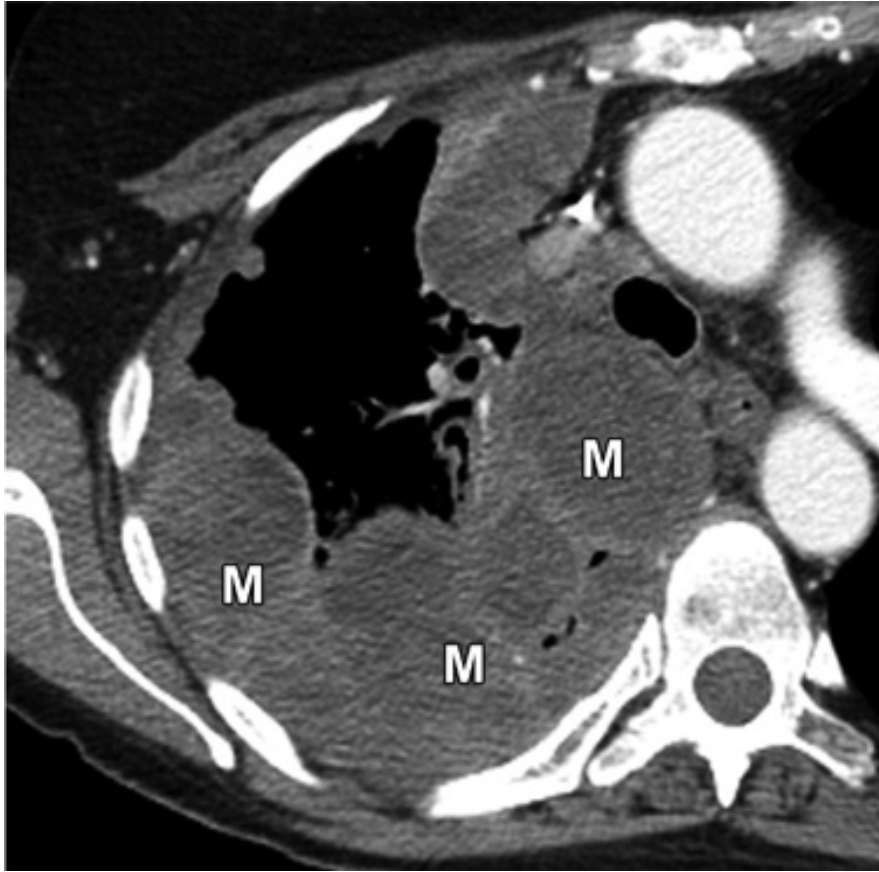
Carter BW. J Thorac Imaging 2016; 31: 201.

8.Tnm pN önerileri

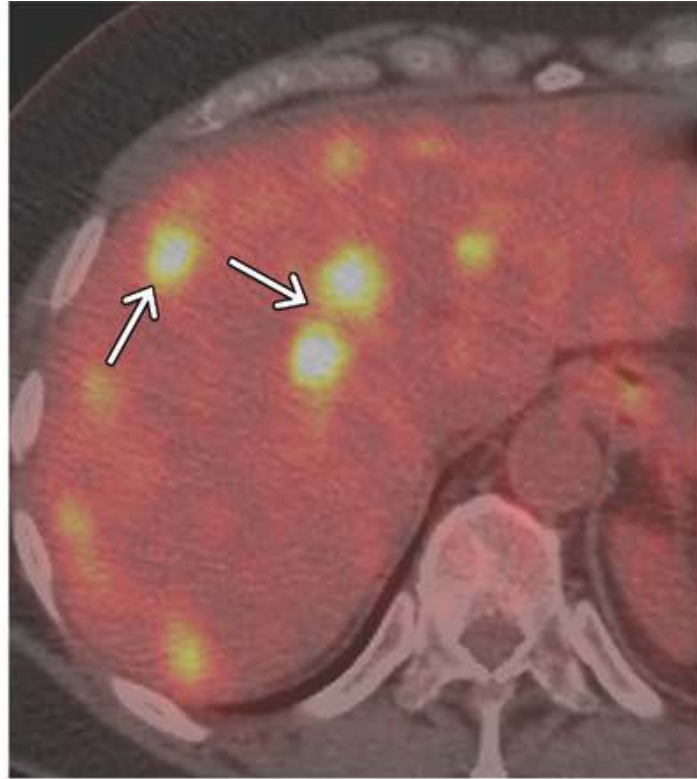
- pN1a : tek pN1
- pN1b : multipl pN1
- pN2a1 : skip tek pN2 metastazı
- pN2a2 : pN1 ile birlikte tek pN2
- pN2b : multipl pN2
- pN3

8.TNM M evre

M0		Uzak metastaz yok
M1	M1a	Plevral/perikardiyal efüzyon Bilateral/kontralateral pulmoner nodül Plevral/perikardiyal nodül Çok sayıda M1a kriter varlığı
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda tek bir metastaz
	M1c	Tek veya çok organda çok sayıda ekstratorasik metastaz



M1a



M1c

8.TNM

	N0	N1	N2	N3	M1a any N	M1b any N	M1c any N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Özel durumlar

1. Multipl primer akciğer kanserleri
2. Ayrı nodüllerle olan akciğer kanseri
3. Multipl buzlu cam / lepidik lezyonlar
4. Konsolidasyon

Senkron ve Metastatik Tümör Ayrımında Patolojik Kriter Önerileri

Senkron tümörler için:

- Kesin farklı tümör histolojisi (Skvamöz ve adeno karsinom gibi)
- Karşılaştırmalı histolojik değerlendirmede net farklılık saptanması
- Karsinoma insitudan gelişen squamöz hücreli kanser tespiti
- Farklı biyo-belirteç özelliği, senkron tümör tanısı konulabilir.

Metastatik tümörler için:

- Karşılaştırmalı genetik hibridizasyonda net eşleşen yapı
- Karşılaştırmalı histolojik değerlendirmede eşleşme
- Aynı biyo-belirteç paterni
- Sistemik ve nodal metastaz varlığı ile metastatik tümör tanısı konulabilir.

Senkron ve Metastatik Tümör Ayrımında Klinik Kriter Önerileri

Senkron tümörler için:

- Kesin farklı tümör histolojisi varsa (squamöz ve adeno ca vb),
- Farklı radyolojik özellik yada metabolik aktivite
- Farklı büyüme özelliği
- Nodal ve sistemik metastaz yokluğu

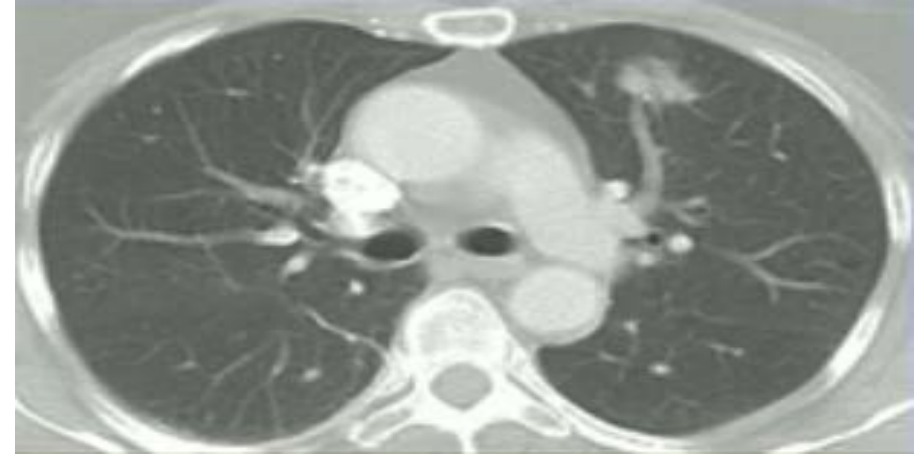
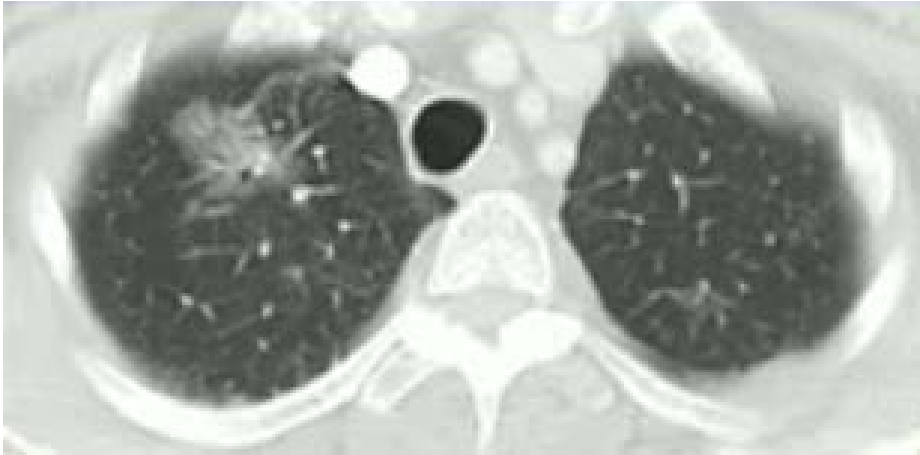
Metastatik tümörler için:

- Benzer radyolojik görünüm, büyüme paterni,
- Aynı histoloji ve biyo-belirteç özelliği
- Nodal ve sistemik metastaz

Multifokal buzlu cam/lepidik paternde akciğer adenokarsinomu

Klinik kriterler

- Saf buzlu cam veya sub-solid görünümlü çok sayıda nodül mevcuttur. Bu nodüllerden en az bir tanesi kesin olarak tanımlı veya kanser şüphelidir
- Bu tanım nodüllere biyopsi yapılarak veya yapılmadan kullanılabilir
- Nodül >%50 solid, buzlu cam zemininden ortaya çıktığı düşünülürse diğer sub-solid nodüller için de bu tanım kullanılabilir
- AAH şüpheli 5 mm'den küçük nodüller değerlendirilmez



Multifokal buzlu cam/lepidik paternde akciğer adenokarsinomu

Patolojik kriterler

- Çok sayıda LPA, MIA veya AIS odağı vardır
- Bu tanım, ayrıntılı histolojik değerlendirmede aynı veya farklı olma durumunda kullanılır
- Bu tanım bir lezyona LPA, MIA, AIS tanısından sonra diğer lezyonlara biyopsi yapılmadan kullanılır
- Bu tanımlama nodül(ler) pre op dönemde tanı koyularak ya da patolojik değerlendirmede tespit edilebilir
- AAH dikkate alınmaz

Multifokal buzlu cam/lepidik paternde akciğer adenokarsinomu

Nasıl evreliyoruz?

- *Multifokal buzlu cam/lepidik patern lezyonda: en büyük lezyona göre T evresi ve sayı belirtilir,*
- **ÖRNEK:** T1a₍₃₎N0M0
T1b_(m)N0M0
- *Difüz pnömonik tip: Aynı lob T3
Farklı lob T4
Karşı akciğer M1a*

Pnömonik tip adenokarsinoma tanı kriterleri

Klinik kriterler

- Kanser pnömonik infiltrasyon veya konsolidasyon gibi bölgesel dağılım gösterir. Bu tanım, birleşme eğilimli dansiteler veya farklı alanların varlığında kullanılabilir. Bu görünüm bir lob içerisinde, farklı loblarda veya bilateral olabilir.
- Tutulu alan buzlu cam , solid konsolidasyon veya bunları kombinasyonu şeklinde olabilir
- Bu tanı güçlü malignite şüphesinde, lezyon(lar)a doku tanısı ile veya olmaksızın konur.
- Ayrı nodüllerde (GG/L) bu tanım kullanılmamalıdır.
- Bu tanım, bronşiyal obstrüksiyon, obstrüktif pnömoni veya atelektazi durumunda kullanılmamalıdır.

Pnömonik tip adenokarsinoma tanı kriterleri

Patolojik kriterler

- Akciğerde tek bir ayrı bir kitle veya farklı ayrı kitleler yerine, akciğerin farklı alan(lar)ına difüz dağılım gösteren adenokarsinoma
- Tipik olarak ***invaziv müsinöz adenokarsinom***dur; miks müsinöz-non müsinöz patern olabilir.
- Tümör; asiner, papiller ve mikropapiller büyüme paterni gösterebilir ancak genellikle lepidik predominant patern gösterir.

Teşekkür ederim

ulku.yilmaz@sbu.edu.tr