

BÖLÜM 13

Akciğer Kanserlerinde Patoloji



Halide Nur ÜRER¹
Cansu BENLİ IŞIK²

Giriş

Patoloji, doku ve sitolojik örnekleri kullanarak histolojiden moleküler analize kadar çeşitli in vitro yöntemlerle hastalıkların tanımlandığı bir bilim dalıdır. Hastalıkların oluşum mekanizması, biyolojik davranışını ve histolojik sınıflandırmasını yaparak cerrahi girişimi nasıl, neden ve ne zaman gerektiğini açıklamasına hizmet eder. Bu bölümde patolojinin göğüs cerrahi yönüyle genel kapsamı özetlendi.

Tanı Yöntemleri

Patoloji değerlendirmenin temel ilkesi hastalığın tanı ve ayırıcı tanısını yapmaktır. Örnekler preanalitik, analitik ve postanalitik evre olmak üzere üç aşamadan oluşan bir travaydan geçer.

İlk evre örneklemenin yapıldığı sıfırıncı dakikayla başlayan laboratuvar kabul zaman aralığıdır. Bu evre her ne kadar patoloğun etki alanının dışında yer alsa da tanı ve tedavide majör role sahiptir. Örneklerin niteliğine göre en uygun fiksasyona hızla alınması son derece önemlidir. Gecikme durumunda hücrelerde gelişen geri dönüşümsüz protein bozulması patolojik değerlendirmenin en büyük düşmanıdır. Alınan materyal anında uygun transfer kaplarına yerleştirilir, kayıt tamamlanır ve en geç dakikalar içinde laboratuvara ulaştırılır. Bu mümkünde değilse en fazla bir saat içinde +4 derecede doku korunabilir.

İkinci evre laboratuvara kabul ile raporlama zaman aralığıdır. Tanı için uygun diseksiyon ve örneklemeye yöntemleri, doku takibi, histopatolojik değerlendirme, gereken durumda immunohistokimyasal, moleküler ek testleri içerir.

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki EAH, Tıbbi Patoloji, nururer@gmail.com

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, cansubenli19@hotmail.com

Son evre raporlama sonrası aşamadır. Tüm örnekler Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenmiş standardizasyon kurallarına göre uygun koşullarda ve sürede arşivlenir. Böylece yeni gelişen lezyonların karşılaştırması, kanserli hastaların hedefe yönelik tedavi-takipleri için tekrar biyopsi gereksinimi olmaz.

Sınırlı Biyopsiler

Sınırlı biyopsiler, cerrahi girişime göre nispeten minimal invaziv yöntemlerle elde edilen doku ve hücre örnekleridir.(1) Tüm lezyonun son derece küçük bir bölgesini temsil eden örnekte benign ve malign ayırımı ardında spesifik tanının ne olabileceği değerlendirilir. Sınırlı örnekler ince iğne aspirasyonu, bronş yıkama, plevral effüzyon, endoskopik biyopsi, tru-cut biyopsilerdir. Biyopsi yapıldığı an dokuda tümör hücre miktarı bilinmediğinden mümkün olduğu kadar örnek çeşitlendirilir. Böylece kullanılabilir tümör dokusu maksimize edilir. İnce iğne aspirasyonu, serozal membran efüzyon ve lavaj sitolojilerden hem yayma hem de hücre bloğu elde edilmesi rutin uygulamanın en kolay yöntemlerinde biridir. Benzer şekilde endoskopi veya tru-cut biyopsiler forsepten çıkarıldığı an henüz fiksatif koruyucu öncesinde yuvarlama veya dokundurma ile yayma yapmak mümkündür.

Cerrahi Rezeksiyon

Akciğer kanseri patoloji TNM evrelemenin temeli cerrahi tümör rezeksiyonuna dayanır. Anatomik rezeksiyon piyesin niteliğine göre uygun şekilde sistematik makroskopik tariflenir. Tümör parametrelerinin tespit edildiği bu aşamayı etkileyen faktörler vardır.

İlki tümör üç boyutun fiksasyon öncesi ölçümüdür. Standart fiksatif formaldehit dokuda su kaybına neden olduğundan tümör çapında %10 azalmaya yol açar. Bu durum tümör çapında ve T evresinde azalmaya yol açar.

İnatratümöral punch örnekleme doğru tümör çapı ve plevral tutulumun düzeyini belirlemeyi engeller. Bu şekilde doku bütünlüğü kaybolur ve tümörün üç boyutlu uzaysal uzanımı saptanamaz. Doğru tümör çapı lezyonun komplet rezeksiyonuna bağlıdır.

Bronş sleeve rezeksiyonu, göğüs duvarı rezeksiyonu ya da mediastinal rezeksiyonda birden fazla cerrahi sınırın özel işaretlerle belirlenmesi her birinin patoloji raporunda doğru tanımlanmasına olanak sağlar.

Makroskopik tarifi takiben fiksatif için hazırlık kesitleri yapılır. Patoloji ek immunohistokimyasal ve moleküler testin başarısı uygun ve yeterli formaldehit fiksasyona bağlıdır. Bu nedenle rezeksiyon materyali kendi hacminin en az iki katı tamponlanmış formaldehitte 24-48 saat bekletilir. Bazı durumlarda bu süre uzasa da 72 saati aşmaması gerekir.

İntraoperatif Konsültasyon-Frozen

Taze (henüz fikse edilmemiş) dokuların operasyon sırasında makroskopik ve/veya mikroskopik acil patolojik değerlendirmesidir. Diseksiyonu yapılan doku örneği kryostat (frozen) cihazında dakikalar içinde -10/-30 dereceye kadar dondurulur. Tüm katman ve yüzeylerinde eşitlenen sıcaklık 3-4 mikron kalınlığında kesit alınmasını sağlar. Kesitler cihazın içinde soğuk ortamda yapılır. Ardından lamin hızlı histokimya boyama ve kapa-ması tamamlanarak histopatolojik incelemeye hazır hale gelir. Kimi zaman sürece dokudan dokundurma veya yaymayla yapılan smear eklenir ya da gerekliyse salt sitolojik değerlendirme üzerinden intraoperatif konsültasyon uygulanır. Laboratuvara girişten sonucun iletildiği ana kadar geçen tüm süreçte her bir doku örneği için universal standart maksimum süre 20 dakikadır. İşlemin keskin zaman aralığı patolog ve cerrah üzerinde baskı yara-

tır. Bu durum operasyon öncesi planlama ve iş birliğini zorunlu kılar.

İntraoperatif göğüs cerrahi konsültasyonunun endikasyon çerçevesi belirlidir.

1. Cerrahın, operasyon gidişatını belirleme zorumluluğudur. Örneğin torasik tümör cerrahisinde birden fazla mediastinal lenf nodu istasyonunda metastaz durumu.
2. Cerrahi girişimin kapsamını belirleyecek durumlar. Soliter pulmoner nodülde benign/malign ayırımı operasyonun niteliğini belirler.
3. Bronş, vasküler, mediastinal ya da göğüs duvarı gibi cerrahi sınır değerlendirmesi
4. Doku yeterliliği. Örneğin mediastinal lezyonda neoplastik ve non neoplastik ayırımı.

İntraoperatif konsültasyonda doku, prosedürün doğası gereği rutin incelemeye göre daha fazla travmatize olur. Limitasyonlar, intraoperatif konsültasyonun gerektiği durumlarda yapılmasını zorunlu kılar. Bunun dışındakalan kontrendikasyonlar ise şunlardır.

1. Merak ve cerrahın öznel aciliyeti
2. Cerrahi operasyonun yönünü değiştirmeyecek talepler
3. Planlanmamış girişimler. Örneğin torasik cerrahi girişim yapılmak üzeri ameliyathaneye alınmış hastada son anda fark edilmiş subkutan nodülden frozen talebi
4. Makroskopik tanısı aşık olan hastalıklar. Örneğin kist hidatik kütiküler membranı

İntraoperatif Konsültasyonda Güçlükler

İntraoperatif patoloji tanısı hastanın cerrahi tedaviden maksimum fayda sağlamasına hizmet eder. Gereksiz cerrahi operasyon tekrarı ve tümörsüz dokunun korunması yanı sıra erken dönemde medikal tedavinin hızla başlamasına zemin hazırlar. Ancak yöntemin

sınırları da bulunmaktadır. İntraoperatif-rutin patoloji tanısı arasında uyumsuzluk %3,2-1 arasındadır.(2) Teknik yetersizlik, örnekleme hatası, patolojik değerlendirme eksikliği, iletişim eksikliği yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuca yol açan nedenlerdir. Torasik patoloji intraoperatif konsültasyonda elverişsiz durumlar bulunmaktadır. Bunlar soliter pulmoner nodülde benign malign ayırımı. Birbirini taklit eden morfolojilere sahip lezyonlarda sık rastlanır.(3) Bunlar Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Frozen: benign malign tümör ayırıcı tanı güçlüğü

Benign Lezyon/Tümör	Malign Tümör
Sklerozan pnömositoma, glandüler papillom	Adenokarsinom
Deskuamatif pnömoni, granülom, organize pnömoni	Adenokarsinom
Skuamöz metaplazi, displazi	İnvaziv skuamöz hücreli karsinom
Reaktif lenfoid hiperplazi, Castleman hastalığı	Küçük hücreli karsinom

İn situ, minimal ve lepidik baskın invaziv adenokarsinomda ayırıcı tanı. İntraoperatif konsültasyonun kısıtlı şartlarında, üç cm'ye eşit veya küçük çaplı lepidik paternli tümörde invazyon parametrelerini tespit etmek her zaman mümkün değildir. Hatta reaktif epitelyal değişiklikler, termal veya kesit artefaktları yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

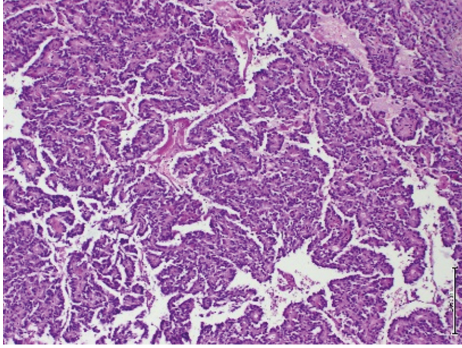
- Parankimal cerrahi sınır. Cerrahi uygulamaya göre değişmekle birlikte sıklıkla kullanılan 3 sıralı metal stapler önemli bir sorundur. Metalik stapler, frozen cihazında kesilemez; zorlanırsa cihaza zarar verdiği gibi optimal doku kesiti elde edilemez. Bu nedenle merkezlerin tercihinine göre stapler hattın üstü veya altından örnekleme yapılması sıklıkla kullanılır.

- Adenokarsinomda hava yolu tümör yayılımı (STAS). Adenokarsinomun ana kitlesi dışında devamlılık göstermeyen intraalveolar tek veya küçük gruplar halinde neoplastik hücrelerin varlığı-havayolu tümör yayılımı frozenda aşırı ya da yetersiz tanımlanma riski bulunur.(4) Duyarlılık ve özgünlük %55-80 olması ve sınırlı kama rezeksiyonlarında yüksek nüks riski nedeniyle endikasyonu iyi değerlendirmek gerekir.(5)

Benign Neoplaziler ve Neoplazi Taklitçileri

Sklerozan Pnömositoma

Tip 2 pnömositlerden köken alan nadir benign bir tümördür. Hastalar sıklıkla asemptomatik olup, genellikle rutin göğüs filmlerinde insidental olarak saptanırlar. Solid, papiller, sklerozan ve hemorajik olmak üzere 4 ana patern gösterir (resim 1). Birçok malign tümörü de içine alan geniş ayırıcı tanı listesi olup, kesin tanı immünohistokimya ile kombine histopatolojik inceleme ile verilebilir.



Resim 1. Papiller yapılarla karakterize sklerozan pnömositoma, H&E x200

Hamartom

Hamartom, akciğerin en sık benign tümördür. Pulmoner neoplazilerin yaklaşık %8'ini

kapsar. Hamartom klasik tanım olarak, o bölgede normalde bulunan dokuların disorganize olarak büyümesi olarak tariflenir. Ancak son yıllarda pulmoner hamartomun daha çok gerçek bir neoplastik süreç olduğuna işaret eden mutasyonların varlığı gösterilmiştir (6).

Pulmoner Adenofibrom

Epitelyal ve stromal komponentten oluşan nadir benign bifazik tümördür. Histolojik görünümü kadın genital sistemin Mülleryen adenofibromuna benzer.

Endobronşiyal Lipoma

Klinik olarak bronşiyal obstrüksiyona bağlı bulgular ile ortaya çıkar (7). Histolojik incelemede atipi göstermeyen matür yağ doku ile karakterizedir.

İntrapulmoner Schwannoma

Genellikle periferik yerleşimli intraparan-kimal nodül ya da polipoid endobronşiyal kitle şeklinde görülür (8). Histolojik olarak kuvvetli S100 protein ekspresyonu gösteren, sakin görünümde dalgalı nükleuslu iğsi hücrelerden oluşur.

İntrapulmoner Soliter Fibroz Tümör

Viseral veya parietal plevradan ya da parankimal fibroblastlardan gelişen sporadik mezenchimal neoplazidir (8). Histolojik olarak stromada sklerotik değişiklikler, hiyalinize kollajen birikimi gösteren, sakin görünüşlü iğsi hücre proliferasyonu ile karakterizedir.

Alveoler Adenoma

Sıklıkla insidental saptanan, plevral veya subplevral yerleşimli, çok nadir, benign bir tümördür. Histolojik incelemede tip 2 pnömosit benzeri hücrelerle dōşeli multiple kistik boşluklarla karakterizedir (9).

Müköz Gland Adenomu

Başlıca santral bronş yerleşimli çok nadir benign bir tümördür. Proksimal havayollarındaki serömüsinöz submukozal bezlerden köken aldığı genel kabul görmüştür. Histolojik olarak dilate musin içeren kistler, glandlar ve tubullerle karakterizedir.

Diğer Benign Neoplazi ve Neoplazi Taklitçileri

Teratom, meningotelyal nodül, inflamatuvar psödötümör, alveoler proteinozis, plasental transmogrifikasyon gibi daha birçok benign tümör ve tümörü taklit eden süreç mevcuttur. Romatoid nodül, tüberküloz, vaskülit, infarktoid nodül, nontüberküloz granülomlar gibi benign soliter pulmoner nodüller de hem klinik hem de histolojik düzeyde tümörlerle karışabilirler.

Malign Neoplaziler

Akciğerin en sık rastlanan tümörleri epitelyal tümörlerdir. Alveolleri dōşeyen epitelden, ana bronşları dōşeyen yassı epitelden, nöroendokrin hücreler gibi özelleşmiş hücrelerden ve bronşial adnekslerden köken alabilirler. Epitelyal tümörler dışında mezenkimal ve lenfohistiyositik tümörleri de mevcuttur.

Akciğer kanserlerini kabaca iki ana gruba ayırabiliriz: Yaklaşık %85'ini oluşturan küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ile büyük hücreli karsinom alt gruplarına ayrılabilir) ve yaklaşık %15'ini oluşturan küçük hücreli karsinom (10).

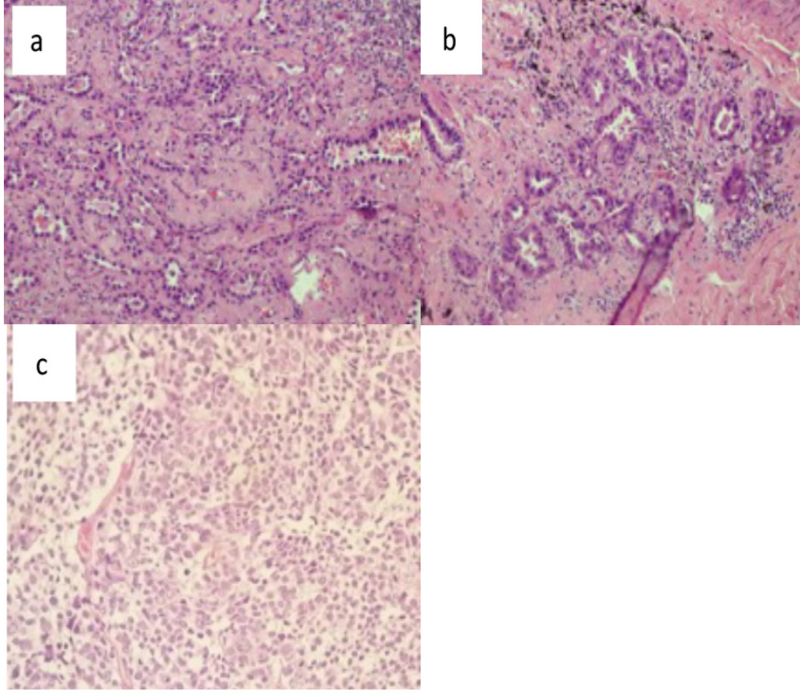
Sık Rastlanan Maligniteler

Adenokarsinom

İnvaziv adenokarsinom; glandüler diferansiyasyon, müsin üretimi veya pnömosit belirteç ekspresyonu gösteren malign epitelyal tümördür (10). En sık akciğer kanseri olma özelliğini taşır. Çoğunluğu tütün kullanımı ile ilişkilidir. Bununla birlikte; tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %25'inde tütün kullanımı öyküsü mevcut olmayıp, bu popülasyondaki en sık histolojik tip de yine adenokarsinomdur (11).

İnvaziv adenokarsinomlar makroskopik olarak, beyaz-ten renkli, merkezi skar veya nekroz alanı içerebilen, genellikle iyi sınırlı ancak kapsülsüz kitlelerdir (12).

Mikroskopik düzeyde lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid histolojik alt tipleri mevcuttur (Resim 2). Tümörlerin büyük kısmı karışık patern içermektedir ve içerdiği baskın paterne göre isimlendirilir: Lepidik patern baskın invaziv adenokarsinom, asiner patern baskın invaziv adenokarsinom vb. Baskın patern dışında diğer paternlerin oranlarının patoloji raporunda yer alması önerilir. Çünkü küçük oranlarda olsalar bile solid veya mikropapiller patern gibi prognostik önemleri olabilir (13).



Resim 2. Alveoller boyunca neoplastik hücrelerin gelişimi, lepidik patern (a), asiner patern oluşturan tümör hücreleri (b), tabaka halinde solid patern oluşturan tümör hücreleri (c)

Lepidik büyüme paterni; önceden var olan alveollerde, duvar yüzeyi boyunca neoplastik hücrelerin büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Lepidik büyüme paterni gösteren tümörlerde nodül boyutu önemlidir. Çünkü lezyon boyutu, invaziv alanın varlığı ve boyutuna göre lezyonun isimlendirmesi değişir(10,14).

İn situ adenokarsinomlar; stromal, vasküler veya plevral invazyon yapmaksızın, ≤ 3 cm olan, pür lepidik patern gösteren soliter tümörlerdir. Asiner, papiller, solid, mikropapiller gibi diğer invaziv paternler ve hava boşlukları boyunca yayılım (STAS) olmamalıdır.

Minimal invaziv adenokarsinomlar; başkin olarak lepidik büyüme paterni gösteren, $\leq 0,5$ cm boyutunda invaziv odak içeren, boyutu ≤ 3 cm olan, soliter tümörlerdir. İnvaziv komponent lepidik dışı herhangi bir histolojik alt tip olabileceği gibi, miyofibroblastik stromayı infiltre eden tümör hücreleri şeklinde de olabilir. Lenfatik, kan damarı veya plev-

ra invazyonu, tümör nekrozu varlığı ve hava boşlukları boyunca yayılım minimal invaziv adenokarsinom tanısını dışlar. Bu özellikler küçük endoskopik ve iğne biyopsilerde saptanamayacağından “in situ adenokarsinom ve minimal invaziv adenokarsinom” tanısı bu materyallerde verilemez. Rezeksiyon materyallerinde bu tanıların verilmesi için ise cerrahi örneğin tümü incelenmelidir.

Asiner patern; merkezlerinde lüminal bir boşluk ve boşluğu çevreleyen tümör hücrelerinden oluşan, yuvarlak-oval şekilli glandüler yapılardır.

Papiller patern; merkezi fibrovasküler bir kor etrafında büyüyen kübik- kolumnar yapıda glandüler hücre proliferasyonudur.

Mikropapiller patern; fibrovasküler kolları olmayan, papiller tomurcuklar şeklinde gelişen tümör hücrelerinden oluşur. Alveol boşlukları içinde yüzer görünümde olabilirler.

Solid patern; adenokarsinom paterni göstermeksizin tabakalar halinde gelişen poligonol tümör hücrelerinden oluşur. Eğer bir tümörün tamamı solid patern oluşturuyorsa; her 2 büyük büyütme alanında en az 5 veya daha fazla hücrede histokimyasal boyalarla konfirme edilen intrasellüler musin varlığı saptanmalıdır

2015 WHO sınıflaması invaziv adenokarsinomları baskın histolojik patern zemininde sınıflar ve prognostik olarak 3 gruba ayırır: Düşük dereceli (lepidik baskın), orta dereceli (asiner veya papiller baskın), yüksek dereceli (solid veya mikropapiller baskın). Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (IASLC), baskın histolojik patern ve yüksek dereceli patern varlığı ve oranını temel alan yeni bir derecelendirme sistemi önermiştir (15). Buna göre lepidik baskın ve yüksek dereceli patern içermeyen ya da %20'den az yüksek dereceli patern içeren tümörler iyi diferansiye; asiner veya papiller baskın ve yüksek dereceli patern içermeyen ya da %20'den az içeren tümörler orta derecede diferansiye; %20 veya daha fazla yüksek dereceli patern içeren tümörler ise az diferansiye olarak derecelendirilmektedir. Solid, mikropapiller ve kompleks glandüler paternler yüksek dereceli patern olarak kabul edilmektedir.

İmmunohistokimyasal olarak akciğer adenokarsinomları TTF-1 ve Napsin A pozitifler. Yaklaşık %30 kadarı p63 boyanması da gösterir.

Skuamöz Hücreli Karsinom

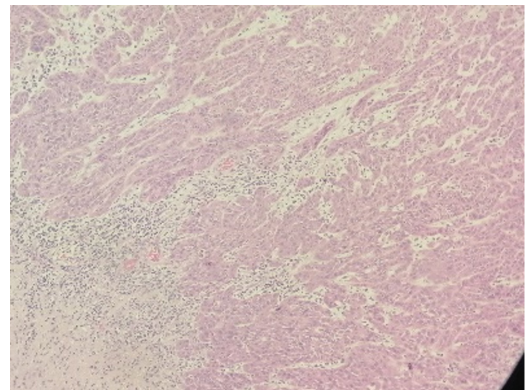
Skuamöz hücreli karsinom; keratinizasyon ve/veya intersellüler köprüler gösteren veya immunohistokimyasal olarak skuamöz hücre diferansiyasyon belirteci eksprese eden andiferansiye küçük hücreli dışı karsinom morfolojisinde malign epitelyal tümördür. Kuvvetle tütün kullanımı ile ilişkilidir. Tümörlerin

2/3'si santral, 1/3'i periferik yerleşimlidir. Trakeobronşial bazal hücrelerden, tip 2 alveoler hücrelerden veya "club" hücrelerinden köken alabilirler.

Makroskopik olarak skuamöz hücreli karsinomlar, beyaz-gri renkli, sıklıkla yumuşak ve frajildir. Desmoplazi oranına göre sert kıvamlı olabilirler. Bazı tümörler santral nekroza bağlı kavitasyon gösterebilir.

Histolojik olarak keratinize veya nonkeratinize olabilirler (Resim 3). İyi, orta ve az diferansiye olarak derecelendirilirler. Keratinizasyon, keratin incileri ve intersellüler köprüler iyi diferansiye tümörlerin belirgin özellikleridir. Bu özellikler diferansiyasyon derecesiyle koreledir, diferansiyasyon derecesi azaldıkça görülme sıklıkları azalır. Orta derece diferansiye tümörlerde keratinizasyon fokal alanlarda gözlenir, intersellüler köprüler azdır veya bulunmaz. Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinomların tanısı için immünohistokimya gereklidir. Skuamöz hücre belirteçlerinin yaygın pozitifliği ile büyük hücreli karsinomdan ayrılırlar.

Skuamöz hücreli karsinom sıklıkla yüksek dereceli displazi ya da in situ karsinom alanı içerir.



Resim 3. Keratinizasyon göstermeyen az derecede diferansiye skuamöz hücreli karsinom, H&Ex100

Ayırıcı tanıyı zorlaştıracak farklı morfolojik özellikler gözlenebilir. Renal hücreli karsi-

nom başta olmak üzere berrak hücreli karsinom metastazları ile karışabilen, bol glikojen nedeniyle oluşmuş berrak hücreli görünüm; sarkomları taklit edecek şekilde iğsi hücreli görünüm; küçük hücreli nöroendokrin karsinoma benzer şekilde tümör hücrelerinin dar sitoplazmalı küçük görünümü. Kuşkusuz bu morfolojilerle karşılaşıldığında immünohistokimya kullanımı kaçınılmaz olacaktır. Ancak küçük biyopsilerde tanının netleştirilmesinde güçlükler yaşanacağı ve bazen kesinleştirilemeyeceği bir gerçektir.

Ayrıca skuamöz hücreli karsinomun bazaloid varyantı tanımlanmıştır. Bazaloid skuamöz hücreli karsinom, periferik palizadlanma ve lobuler yapılanma gösteren küçük hücrelerden oluşur. Skuamöz hücre morfolojisi göstermezler ancak skuamöz hücre belirteçlerini eksprese ederler. Yüzde 50'den fazla bazaloid komponent içeren keratinize veya nonkeratinize skuamöz hücre komponenti içeren tümörler "bazaloid skuamöz hücreli karsinom" olarak sınıflandırılır.

İmmünohistokimyasal olarak skuamöz hücreli karsinomlar p63, p40, CK5/6 gibi skuamöz hücre belirteçlerini eksprese ederler. Ancak az diferansiye tümörlerde ekspresyonları azalmış ya da kaybolmuş olabilir. Bu nedenle az diferansiye tümörlerin küçük biyopsilerde sınıflandırılmaları her zaman mümkün olmayabilir.

Büyük Hücreli Karsinoma

Büyük hücreli karsinoma, sitolojik, yapısal ve immünohistokimyasal olarak adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom veya küçük hücreli karsinom özellikleri göstermeyen andiferansiye karsinomdur. Tipik olarak periferik yerleşimlidirler.

Histolojik olarak tabakalar veya yuvalar halinde organize olan, belirgin nükleollü, orta miktarda sitoplazma bulunduran, geniş poligon hücrelerden oluşur.

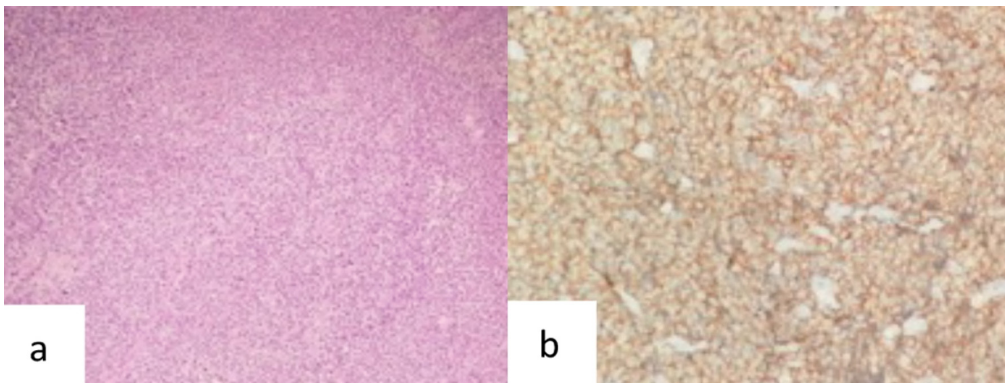
Bir dışlama tanısıdır. O nedenle bu tanı rezeksiyon materyallerinde verilebilir.

Nöroendokrin Tümörler

Küçük Hücreli Karsinom

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'i bu kategoridedir.

Dar sitoplazmalı, hücre sınırları net olmayan, granüler kromatin dağılımı gösteren, belli-belirsiz nükleollü veya nükleol bulundurmayan, sıklıkla nükleer "molding" gösteren, yuvarlak-oval veya iğsi şekilli hücrelerden oluşan malign epitelyal tümördür. Yüksek mitoz oranına sahiptirler ve sıklıkla nekroz barındırırlar.



Resim 4. Nükleositoplazmik oranı artmış, dar sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu hücrelerle kurulu küçük hücreli karsinom, H&E x100 (a), aynı tümörde immünohistokimyasal olarak sinaptofizin pozitifliği, x200 (b)

Tanı histolojik veya sitolojik düzeyde verilebilmekle birlikte, tanıyı konfirme etmek için immünohistokimiyadan faydalanılabilir (Resim 4). Sıklıkla CD56, sinaptofizin, kromogranin A gibi nöroendokrin belirleyicilerle pozitifdir. Ancak bu belirteçlerle değişen oranlarda pozitiflik gösterebileceği, negatifliklerinin tanıyı dışlamayacağı unutulmamalı, son karar hematoksilen&eoazin kesitlerle verilmelidir. Nöroendokrin belirteçler negatif olduklarında küçük biyopsilerde yanıltıcı olabilirler.

Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom; histolojik olarak nöroendokrin morfoloji gösteren ve immünohistokimyasal olarak nöroendokrin belirteçleri eksprese eden küçük hücreli dışı karsinomdur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluştururlar ve çoğunluğu periferik yerleşimlidir.

Histolojik olarak trabeküller, organoid yuvalar, rozet yapıları, periferik palizadlanma gibi nöroendokrin büyüme paterni gösterir. Hücreler; büyük, genişçe sitoplazmalı, nükleositoplazmik oranı düşük, belirgin nükleollü hücrelerdir. Yüksek mitoz (>10/ 10 büyük büyütme alanı) ve nekroz içerirler.

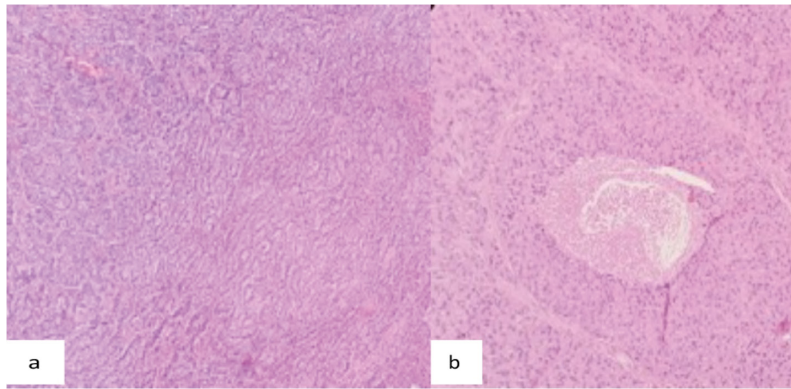
Tanımı gereği nöroendokrin diferansiyasyonun kanıtlanması gerektiğinden, tüm olgulara immünohistokimya uygulanmalıdır.

Karsinoid Tümör

Karsinoid tümörler tipik ve atipik karsinoid olarak 2 alt gruba ayrılan nöroendokrin epitelial malignitelere aittir. Tipik karsinoidler 2 milimetrekarede 2'den az mitoz içerirler ve nekroz yoktur (Resim 5). Atipik karsinoid tanısı içinse 2 milimetrekarede 2-10 mitoz ve/veya nekroz odağı bulunmalıdır. Küçük endoskopik biyopsilerde mitoz sayımının yapılması güç olabilir. Ayrıca tümör hücrelerinin sıkışma artefaktı göstermesi veya işsi morfolojide olması, daha yüksek dereceli bir tümör ya da lenfoma açısından ayırıcı tanı tuzakları oluşturabilir.

Akciğerin Az Diferansiye Nadir Tümörleri

Akciğer neoplazileri arasında heterojen bir grup oluşturan bu nadir tümörlerin sıklığı %0,1-3'dür. Çoğunlukla akciğer yerleşimlidir. Daha seyrek mediasten ve göğüs duvarından kaynaklanır. Az diferansiye akciğer tümörleri agresif seyirli ve kötü prognoza sahiptirler. Etiyolojide sigara kullanımı, somatik sürücü



Resim 5. Trabeküller ve yuvalar halinde organoid büyüme paterni gösteren tipik karsinoid tümör, H&E x100 (a), atipik karsinoid tümörde nekroz alanı, H&E x200 (b).

mutasyonlar içerirler. Günlük pratikte göreceli sık karşılaşılan karsinom ve mezenkimal sarkomlar aşağıda özetlendi.

Sarkomatoid Karsinomlar

Karsinom ve sarkom komponentli sıklıkla bifazik heterojen tümör grubudur. Sarkomatoid karsinomlarda epitelyal mezenkimal transformasyon potansiyeline sahiptir. Bu nedenle E-cadherin ekspresyonu, miR-200, ZEB-1, SNA-1, cMET mutasyonu gösterirler. Üç alt tipi bulunur.

Pleomorfik karsinom: Karsinom komponenti adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom veya büyük hücreli karsinomdan biridir. Sarkom komponenti ise iğsi ve/veya dev hücrelerden oluşur. Her bir komponent için minimum %10 oranı tanı kriteridir. Daha nadiren tümör saf iğsi veya dev hücreli paternden ibarettir. Tümörün morfolojik özellikleri nedeniyle ayırıcı tanıda sarkomatoid mezotel-yoma yer alır.

Karsinosarkom: Karsinom komponenti pleomorfik karsinomdan farklı değildir. Sarkom komponenti ise kondrosarkom, osteosarkom, liposarkom, rabdomyosarkom gibi diferansiye elemanlardır.

Pulmoner blastom: Primitif mezenkimal hücreli stromayla birlikte fetal adenokarsinomdan oluşan tümördür. Nadiren spesifik mezenkimal diferansiyasyon gözlenebilir. Kanser kök hücre gelişimi ve farklılaşmasında etkin olan WNT sinyal yolağında CTNNB1 mutasyonu pulmoner blastomda tipiktir. Bu nedenle nükleer beta katenin immünreaksiyonu tanısaldır.

Adenoskuamöz Hücreli Karsinom

Adenokarsinom ve skuamöz hücreli bimodal paternde karsinomdur. Bu komponentler ge-

rek morfolojik gerekse biyobelirteçlerle kanıtlanabilir. Tanıda bir komponentin en az %10 oranı şarttır.

Lenfoepitelyal Karsinom

Yoğun nonneoplastik lenfoplazmasitik zeminde az diferansiye skuamöz hücrelerden oluşur. Sinsityal nonkeratinize skuamöz hücreler tipik olarak ebstein barr virüs RNA pozitifliği bulunur.

NUT Karsinomu

Testis nükleer protein (NUT) gen yeni düzenlemeyle karakterize özellikle çocuk ve gençlerde agresif gidişli karsinomdur. En sık (15;19) (q14; p13.1) translokasyon saptanır. Olguların %75'i NUTM1-BRD4 füzyonu bulunur. Tabakalar halinde andiferansiye tümörde fokal keratinize hücreler ve NUT biyobelirteç pozitifliği tipiktir.

SMARCA4 Eksik Andiferansiye Torasik Tümör

Switch/Sukroz nonfermente (SWI/SNF) kromatinin yeniden şekillenmesinde rol oynayan bir protein ailesidir. Kompleksin bir subünitesi SMARCA4 (BRG1) 19p13.2 kromozom bölgesinde kodlanır ve ATP- bağımlı transkripsiyon düzenlemesinde rol oynar. Torasik SMARCA4 eksik andiferansiye tümör 2021 Dünya Sağlık Örgütü yeni tümör sınıflamasında tanımlandı. Tümör andiferansiye ve/veya rabdoid fenotipli high grade bir malignitedir.

AKCİĞERİN MALİGN MEZENKİMAL TÜMÖRLERİ

Karsinomlara göre oldukça nadir tümörlerdir.

Plöropulmoner Blastom (PPB)

İnfant ve erken çocukluk çağı tümörüdür. Kistik ve solid nitelikte embriyonel neoplazmadır. Kistik görünümde genişlemiş alveolar boşluklar ve normale göre hafif kalınlaşmış bir interstisyum tip I PPB infantlarda rastlanır. Daha geniş solid adalar oluşturan tip II ve III PPB ise erken çocukluk çağında siktir. Prognoz patolojik tip ve komple rezeksiyonla ilişkilidir.

Pulmoner Arterin İntimal Sarkomu

Pulmoner dolaşımında intralüminal ekspansif büyümeyle karakterize obstrüktif nitelikte bir sarkomdur. Başlıca MDM2, CDK4, PDGFR amplifikasyon gösteren atipik iğsi hücreli neoplastik proliferasyon izlenir.

Primer Pulmoner EWSR1-CREB1 Füzyonlu Miksoid Sarkom

Akciğerin primer miksoid sarkomudur. Metastatik sarkomlardan endobronşial komponenti ve EWSR1-CREB1 füzyonuyla ayrılır. Rezeksiyonla %90 tam kür sağlanır.

Akciğer Kanserinde İmmünohistokimya (İHK)

İmmünohistokimya, dokularda hedef özgün antijenlere bağlanan antikör kompleksinin ışık mikroskopta görünür hale gelmesiyle tanımlanan yöntemdir. Çok sayıda biyobelirteç rutin patoloji pratiğinde teranostik amaçla kullanılır. Yöntem genomik, diferansiyasyon, proliferasyon, progresyon, adezyon ve anji-

yogenez moleküllerin dokuda tespitine dayanır. Toraks lezyonlarında ise başta akciğer karsinomları, mezenkimal tümörler, hematolenfoid lezyonların tanı ve ayırıcı tanısında önemli rol oynar.

Torasik cerrahi patoloji rutininde İHK, en sık tipik histopatolojik diferansiyasyon göstermeyen tümör tanısında kullanılır. Neoplaziler köken aldığı dokunun fenotipik özelliklerini her zaman ve tümörün her alanında içermeyebilir. Örneğin skuamöz hücreli karsinomda tanısal olan keratinizasyon ve hücreler arası desmozom her tümörde bulunmaz. Ya da adenokarsinom skuamöz hücreli karsinomu taklit ederek, diffüz tabakalı mimarı çatıdan oluşup skuamoid sitolojiye sahip olabilir. Bu noktada en kolay, hızlı ve güvenilir ayırıcı tanı yöntemi İHK'dır. Bir nükleer transkriptik faktör olan Tiroid Transkriptik Faktör-1 (TTF-1) akciğer nonmüsinöz adenokarsinomda %80'in üzerinde nükleer ekspresyon gösterir. TTF-1 antikoru 8G7G/1 klonu yüksek duyarlılık ve özgünlük oranıyla başta skuamöz hücreli karsinom olmak üzere primer ve metastatik karsinom ayırıcı tanısında etkindir. Napsin A, sürfaktan protein B'nin üretiminden sorumlu aspartik proteinazdır. Akciğer primer adenokarsinomu tanısında TTF-1'e alternatif seçenektir.

Skuamöz hücreli karsinomda TP53 ailesinin bir üyesi olan p63 nükleer ekspresyon gösteren bir biyobelirteçtir. P63'ün isoformundan biri Np63 (p40) skuamöz hücreli karsinomda duyarlılığı %77-100, özgünlüğü %85-100 iken P63'de bu değerler düşüktür. (16) Keratinize olmayan skuamöz hücreli karsinomlarda p40'in %50'nin üzerinde pozitifliği tanısaldır. Torasik tümörlerde kullanılan başlıca biyobelirteçler tablo 2'de özetlendi.

Tablo 2. Torasik tümörlerin tanı ve ayırıcı tanısında biyobelirteçler

Grup	Biyobelirteçler	Hedef
Sitokeratin biyobelirteçler	Pansitokeratin, CAM5.2, 34beta12, Sitokeratin 7, GATA3, ER, PR, sitokeratin 20, CDX2	Karsinom, sarkom ve lenfoma ayırımı Primer ve metastatik karsinom ayırımı
Nöroendokrin biyobelirteçler	Kromgranin A, sinaptofizin, CD56, INSM1, hASH1, OTP	Küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, karsinoid tümör
Proliferatif biyobelirteçler	Ki-67, PCNA, topoisomerez	Tümörlerde mitotik aktivasyon tespiti Örnek: Tipik atipik karsinoid tümör ayırımı
Mezenkimal tümör biyobelirteçleri	Vimentin, S-100, SMA, desmin, myogenin, FL1, Kalretinin, sitokeratin 5/6, WT-1, podoplanin	Mezotelyoma, anjiyosarkom, liposarkom, leiomyosarkom, rabdomyosarkom, diğerleri
Lenfoid biyobelirteçler	LCA, CD3, CD20, CD79a, CD15, CD30, CD21, MUM-1, bcl-2, bcl-6	Hodgkin lenfoma, B hücreli lenfoma, T hücreli lenfoma ayırımı

Torasik karsinomlarda medikal tedaviye yön verecek önemli prediktif ve prognostik biyobelirteçler de mevcuttur. Bunlar patoloji raporunda güncel rehberlere göre kendine özgü skorlama sistemiyle raporlanır.

Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı-1 (Programmed Death- Ligand 1-PD-L1)

Tümörler immün sistemin antitümör yanıtlarını (kontrol noktaları) baskılayan inhibitör yollardan yararlanarak immün yanıtın korunma yeteneğine sahip olabilirler. Tümör hücre membran ve sitoplazmasında programlanmış hücre ölüm ligandı T lenfosit yüzeyinde programlanmış ölüm reseptörüyle birleşerek tolerans gelişir ve tümör immün yanıtın korunur. Antitümör immün yanıtın tekrar aktivasyonunda en etkin kontrol noktası PD-L1 blokajıdır. Tümör hücre membranında PD-

L1 ekspresyona sahip akciğer küçük hücreli dışı karsinom olgularında PD-L1blokerleri sağ kalıma önemli fayda sağlar.(17) Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonuna yönelik ticari antikör klonları bulunmaktadır. Bunların arasında özellikle akciğer karsinomlarına özgü biyobelirteçler tercih edilir. İmmünohistokimyasal analizde tümör proporsiyon skoru kullanılır. Buna göre %1'in altı negatif; %1-49 pozitif, düşük skor; %50-100 pozitif, yüksek skor olarak raporlanır. (18,19)

Anaplastik lenfoma kinaz (anaplastic lymphoma kinase-ALK)

İkinci kromozomun kısa kolu yerleşen gen bölgesinde kodlanan proteindir. Normal akciğer dokusunda ekspresyonu izlenmez. Anaplastik büyük hücreli lenfoma, inflamatuvar myofibroblastik tümör gibi akciğerin küçük

hücreli dışı karsinomunda mutasyon saptanır. Floresan in situ hibridizasyon yöntemi ALK gen yeniden düzenleme tespitinde standarttır. Diğer taraftan ALK'nin immünohistokimyasal analiz sonucu FISH ile uyumluluğu yüksektir. Bu nedenle ALK immünoreaksiyonla olgu tarama ve FISH yönteminin doğruluğunun sağlanması önerilir.

ROS-1

İnsan ROS1 geni 6p22 bölgesinde kodlanan insülin reseptör ailesinden tirozin kinaz reseptör proteinidir. ALK gibi normal akciğer dokusunda bulunmaz ve küçük hücreli dışı karsinomlarda yeni gen düzenleme mutasyonu gösterir. ALK'ya benzer immünohistokimyasal, FISH ve yeni nesil dizileme analiziyle mutasyon tespit edilir. Yöntemler arasında FISH standarttır.

BAP-1

BRCA1 ilişkili protein1 BAP1 genini kodlar. Mutasyonu epitelyal mezotelyoma, malign melanom böbrek hücreli karsinomda rastlanır. Özellikle tipik klinik ve patoloji bulguları belirsiz in situ mezotelyomada tanısal değere sahiptir.

Akciğer Kanserinde Moleküler Patolojinin Yeri

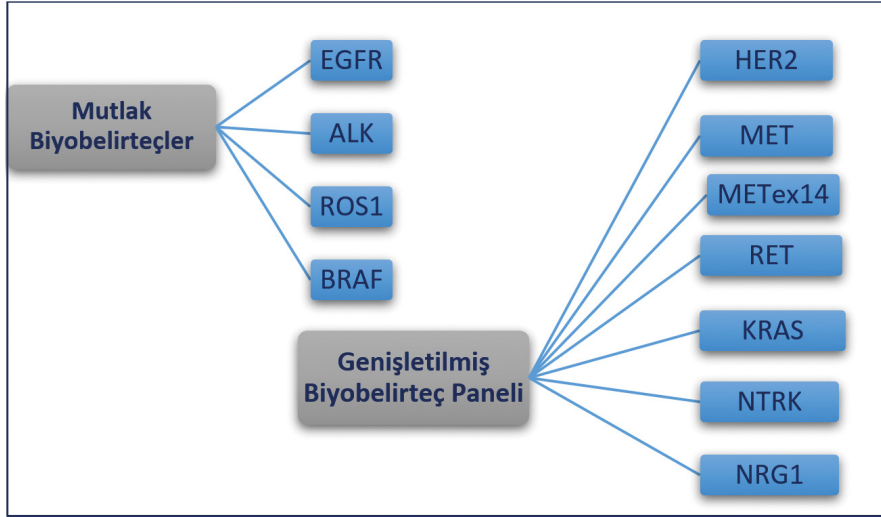
İlk kez 2004 yılında akciğer adenokarsinomda bir sürücü mutasyon epidermal büyüme faktör reseptörü (epidermal growth factor receptor-EGFR)'ne özgü hedefe yönelik tedaviyle başlayan süreç yaklaşık 18 yılda yeni sürücü mutasyonlar ve spesifik kemoterapotik ajanların eklenmesiyle hızla gelişti. Günümüzde

ise moleküler patoloji yöntemleriyle bireyselleşmiş kemoterapi için farklı mutasyonlar ve immünoterapi hedefleri tespit edilmektedir.

Akciğer kanserlerinde adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, büyük hücreli karsinom, spesifiye edilemeyen küçük hücreli dışı karsinom test endikasyonunda yer almaktadır. Ayrıca adenokarsinom komponenti bulunan karsinomlarda bu kapsamdadır. Küçük hücreli karsinom, nöroendokrin tümörler ve bazı skuamöz hücreli karsinom olgularında testler kontrendikedir. Ancak genç, hiç sigara içmemiş veya kısa süreli kullanım öyküsü bulunan skuamöz hücreli karsinom da klinik şüphe bulunması halinde bu tümörlerde moleküler profil analizi yapılabilir.

Akciğer küçük hücreli dışı karsinomda hedef molekül ve biyobelirteçler çeşitlilik göstermektedir. Bunlar farklı platformda farklı yöntemlerle tespit edilir. Temel de kullanılan yöntemler immünohistokimya, in situ hibridizasyon (floresan, kromojenik, gümüşleme) ve DNA-RNA analizidir. Her biri farklı protein ve mutasyonu tespit etmek için kullanılır. Bu nedenle her bir olguda testler harmonize edilir. Özellikle cerrahi rezeksiyon dokuları son derece kullanışlıdır. Endoskopik biyopsi ve sitoloji örnekleri (plevral effüzyon, endobronşial ultrasonografik aspirasyon, ince iğne aspirasyonları) gibi sınırlı örneklerde test sonuçlanmasını etkileyen en önemli faktör preanalitik ve analitik standart uygulamadır.

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomda test algoritması mevcuttur. Buna göre hedef moleküler ajanı bulunan moleküler ile henüz üzerinde çalışmaların devam ettiği ya da ruhsat almamışlar klinikopatolojik değerlendirmeye göre test paneli oluşturulur (Şekil 1).



Şekil 1. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomu test algoritması

Tablo 3. Akciğer Küçük Hücreli dışı Karsinomlarda mutasyonların özellikleri

Hedef Gen	Sıklık (%)	Kemoterapötik ajan	Direnç mekanizması
Epitelyal büyüme faktör reseptörü (EGFR)	10-15	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimertinib	<ul style="list-style-type: none"> EGFR T790M, C797, 20. ekzon insersiyonları Diğer genlerde mutasyonlar (TP53, PIK3CA, KRAS) Küçük hücreye transformasyonu
B-raf proto-onkogen (BRAF)	2	Dabrafenib Trametinib	<ul style="list-style-type: none"> MAPK sinyal yolağı aktivasyonları
ALK	3-5	Crizotinib, Brigatinib, Certinib, Alectinib, Lorlatinib	<ul style="list-style-type: none"> ALK nokta mutasyonları (özellikle 1123.-1269.) ALK kopya sayısı değişimleri Diğer gen mutasyonlar Küçük hücre transformasyonu
ROS1	1-2	Crizotinib, Ceritinib, Entrectinib	<ul style="list-style-type: none"> ROS1 G2032R, D2033N, L2026M, S1986F/Y mutasyonları Diğer gen mutasyonları
KRAS	25	Adagrasib, Sotorasib	<ul style="list-style-type: none"> NTRK nokta mutasyonları (NTRK1 G595R, F589L, G667S) (NTRK3 G623R, G696A) IGF1R yolağı aktivasyonu
RET	1-2	Selpercatinib, Cabozantinib Alektinib, Apatinib,	<ul style="list-style-type: none"> RET V804L, G810A mutasyonları
MET	3	Crizotinib, Cabozantinib, Capmatinib, Tepotinib	<ul style="list-style-type: none"> MET Y1230C, D1228N Diğer gen mutasyonları

Test edilen hedef moleküllerin özgün mutasyonlarına yönelik kullanılan ajanlara tedavinin ilerleyen dönemlerinde direnç gelişerek tümör nüksü ve progresyonu oluşabilir. Gelişen direncin primer mutasyon ve hedef ajanı tablo 3'de gösterildi.

Sonuç olarak patoloji doku ve sitoloji örneklerinde yapılan harmonize biyobelirteç analizi, akciğerin küçük hücreli dışı karsinomunda ciddi sağ kalım fayda sağlamaya yardımcı olan en önemli yöntemler arasındadır.

Kaynaklar

1. Travis W, Brambilla E, ... MN... of P and, 2013 undefined. specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. meridian.allenpress.com [Internet]. [cited 2022 Jan 1]; Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article-abstract/137/5/685/132524>
2. White VA, Trotter MJ. Intraoperative consultation/final diagnosis correlation: relationship to tissue type and pathologic process. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Dec 20];132(1):29–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18181670/>
3. Borczuk AC. Challenges of Frozen section in thoracic pathology lepidic lesions, limited resections, and margins. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2017 Jul 1;141(7):932–9.
4. Mukhopadhyay S, Sudarshan M. Spread through airspaces (STAS) on frozens: too much, too soon. Mod Pathol [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34702995/>
5. Zhou F, Villalba JA, Sayo TMS, Narula N, Pass H, Mino-Kenudson M, et al. Assessment of the feasibility of frozen sections for the detection of spread through air spaces (STAS) in pulmonary adenocarcinoma. Mod Pathol [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326485/>
6. Fan M, Lin Y, Oncology LLJ of T, 2014 undefined. Multiple pulmonary chondroid hamartoma. jto.org [Internet]. [cited 2022 Jan 1]; Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)30342-7/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)30342-7/abstract)
7. Moran C, Suster S, ... MK pathology: an official journal of the, 1994 undefined. Endobronchial lipomas: a clinicopathologic study of four cases. europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Jan 1]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/8008745>
8. Rao N, Moran C, Manual SSCG, 2013 undefined. Tumors of the lungs and pleura. Springer [Internet]. [cited 2022 Jan 1]; Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-34516-6_3
9. Roshkovan L, Thompson J, ... SKJ of T, 2020 undefined. Alveolar adenoma of the lung: multidisciplinary case discussion and review of the literature. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jan 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7711389/>
10. Tsao M, Nicholson A, Maleszewski J, ... AMJ of T, 2022 undefined. Introduction to 2021 WHO Classification of Thoracic Tumors. jto.org [Internet]. [cited 2022 Jan 1]; Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)03255-X/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)03255-X/abstract)
11. Ferone G, Lee MC, Sage J, Berns A. Cells of origin of lung cancers: lessons from mouse studies. Genes Dev [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 1];34(15–16):1017–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747478/>
12. Anderson K, Heindinger B, ... YCA journal of, 2017 undefined. Measurement Bias of Gross Pathologic Compared With Radiologic Tumor Size of Resected Lung Adenocarcinomas Implications for the T-Stage Revisions in the. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jan 1]; Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article-abstract/147/6/641/3860302>
13. Cha M, Lee H, Lee K, Jeong J, ... JHT of thoracic, 2014 undefined. Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jan 1]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522313011422>
14. Yoshizawa A, Motoi N, Riely G, ... CSM, 2011 undefined. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on. nature.com [Internet]. [cited 2022 Jan 1]; Available from: <https://www.nature.com/articles/modpat-hol2010232>
15. Moreira A, Ocampo P, Xia Y, ... HZJ of T, 2020 undefined. A grading system for invasive pulmonary adenocarcinoma: a proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jan 1]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086420304688>
16. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. p40 (Δ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. Mod Pathol [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 Dec 23];25(3):405–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056955/>
17. Bodor JN, Bumber Y, Borghaei H. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC). Cancer. 2020 Jan 15;126(2):260–70.
18. Hernandez A, Brandler TC, Chen F, Zhou F, Xia Y, Zhong J, et al. Scoring of programmed death-Ligand 1 immunohistochemistry on cytology cell block specimens in non-Small cell lung carcinoma an interobserver agreement study. American Journal of Clinical Pathology. 2020 Jun 27;154(4):517–24.
19. Paver EC, Cooper WA, Colebatch AJ, Ferguson PM, Hill SK, Lum T, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation. Pathology. 2021 Feb 1;53(2):141–56.

