



# SCLC DAN NSCLC

PATOLOGI ANATOMI UNISSULA

# TUMOR PARU

- Karsinoma : 95% kanker paru → tersering
- Karsinoid, keganasan mesenkimal (fibrosarkoma, leiomyosarkoma), limfoma dan beberapa lesi jinak : 5%
- Tumor jinak yang sering : hamartoma bulat, berukuran kecil, berbata tegas, lesi seperti koin pada radiografi dada. Hamartoma terdiri atas tulang rawan matur, bercampur dengan lemak, jaringan ikat dan pembuluh darah

# KARSINOMA PARU

- Tipe histologis utama karsinoma paru :

- **Adenokarsinoma**

- Tumor paru primer tersering. Tersering yang terjadi pada perempuan, orang yang tidak pernah merokok, dan orang yang lebih muda dari 45 tahun

- **Karsinoma sel squamosa**

- Dulunya sebagai tumor paru primer tersering, namun digantikan pada adenokarsinoma beberapa tahun terakhir. Merupakan asosiasi yang paling kuat dengan rokok

- **Karsinoma sel kecil**

- Merupakan asosiasi yang paling kuat dengan merokok

- **Karsinoma sel besar**

- Ke empat tipe tersebut terdapat juga kombinasinya. Misalnya karsinoma sel kecil dengan adenokarsinoma

- Hingga baru baru ini karsinoma paru diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar :

### ■ **Kanker paru sel kecil (small cell lung cancer-SCLC)**

- Hampir semua SCLC telah bermetastasis pada waktu didiagnosis dan tidak dapat disembuhkan dengan operasi
- SCLC lebih baik diberi kemoterapi dengan atau tanpa terapi radiasi

### ■ **Kanker paru bukan sel kecil (non-small cell lung cancer-NSCLC)**

- Mencakup adenokarsinoma, karsinoma sel squamosa dan karsinoma sel besar
- Lebih mungkin di reseksi
- Biasanya menunjukkan respon buruk terhadap kemoterapi

# ETIOLOGI & PATOGENESIS

## Etiologi

- merokok dan gangguan lingkungan
- Inaktivasi gen supresor tumor di lengan pendek kromosom 3 (3p)
- Mutasi TP 53
- Aktivasi onkogen K-RAS
- Mutasi EGFR (epidermal growth factor receptor)
- fusi gen tirosin kinase EML4-ALK
- amplifikasi gen tirosin kinase c-MET
- polimorfisme genetik gen p-450

## Patogenesis

Merokok dan gangguan lingkungan → pengaktifan metabolik sistem enzim monooksigenase P-450 → Inaktivasi gen supresor tumor → Mutasi TP 53/ Aktivasi onkogen K-RAS → mutasi epitel jalan napas (efek lapanganfield effect ) → hiperplasia sel basal dan metaplasia skuamosa → displasia skuamosa dan karsinoma in situ → akumulasi sel-sel mutasi → karsinoma paru



MORFOLOGI

# KARSINOMA SEL SKUAMOSA

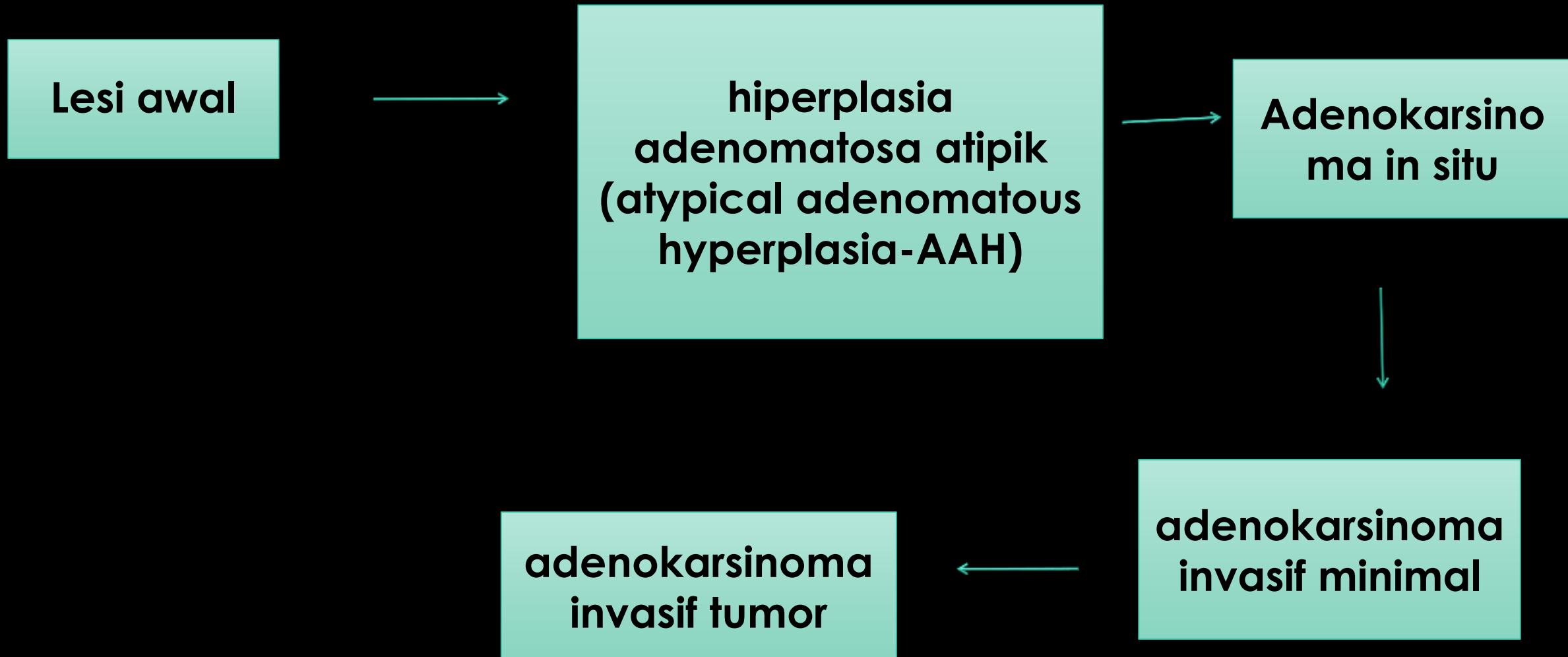
- **Karsinoma sel skuamosa** lebih sering ditemukan pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan dan sangat berkorelasi dengan riwayat **merokok**; karsinoma ini cenderung **timbul di daerah sentral pada bronkus utama** dan akhirnya menyebar ke kelenjar getah bening hilus lokal
- Lesi yang besar dapat mengalami nekrosis sentral, sehingga timbul **kavitasi**.
- Karsinoma sel skuamosa seringkali didahului oleh **metaplasia atau displasia skuamosa** epitel bronkus, yang berkembang selama bertahun-tahun dan kemudian berubah menjadi **karsinoma in situ**, sebagai fase yang dapat berlangsung selama beberapa tahun

# ADENOKARSINOMA

- **Adenokarsinoma** adalah tipe kanker paru **tersering pada perempuan dan bukan perokok**; dapat terjadi sebagai lesi sentral mirip varian sel skuamosa namun lebih sering **terletak perifer**, dan banyak yang **disertai skar di bagian tengahnya**.
- Adenokarsinoma **tumbuh lambat** dan membentuk massa yang lebih kecil dibandingkan dengan subtipe yang lain, namun kanker ini cenderung sudah **bermetastasis** luas pada **fase awal**.
- Adenokarsinoma dapat menyerupai berbagai bentuk, termasuk tipe **asinus** (berbentuk kelenjar), **papiler**, **musinosum** (sebelumnya karsinoma bronkioloalveolus musinosum, yang seringkali multifokal dan dapat bermanifestasi sebagai konsolidasi seperti pneumonia), dan **solid**.



# ADENOKARSINOMA



## **(a) Hiperplasia adenomatosa atipik (atypical adenomatous hyperplasia-AAH)**

- Pada pemeriksaan mikroskopik, **AAH** dikenali sebagai **fokus berbatas tegas** yang tersusun oleh **proliferasi epitel** (dengan ketebalan 5 mm atau kurang) terdiri atas **sel-sel kuboid hingga torak rendah**, yang menunjukkan **atipia sitologik** dalam berbagai derajat, misalnya hiperkromasia inti, pleomorfisma, anak inti mencolok.
- Analisis genetik telah menunjukkan bahwa **lesi AAH** merupakan **proliferasi monoklonal**, dan mengandung banyak **aberasi molekul** yang berhubungan dengan adenokarsinoma (misalnya, **mutasi K-RAS**).

**(b) Adenokarsinoma in situ (AIS)**, sebelumnya disebut sebagai **karsinoma bronkioloalveolus**

- Sering mengenai bagian perifer paru sebagai nodul tunggal
- Berdiameter 3 cm atau kurang
- Arsitektur alveolusnya dipertahankan
- Bisa nonmusinosum, musinosum, atau campuran
- Tumbuh berlapis tunggal di sepanjang septum alveolus, yang berfungsi sebagai penyangga (sehingga disebut sebagai pola pertumbuhan "lepidik", sel-sel neoplastik mirip dengan kupu-kupu yang hinggap di pagar).

## (c) Adenokarsinoma invasif

- Dapat timbul melalui sekuens atypical adenomatous hyperplasia adenokarsinoma in situ adenokarsinoma invasif.
- Setelah jejas paru perifer → **BASC** (bronchioalveolar stem cells) yang multipoten mengalami **ekspansi** → mengganti **tipe sel normal** (sel Clara di bronkiolus dan sel alveolus) yang ditemukan di lokasi ini → membantu **regenerasi epitel** → BASC membantu **proses onkogenik awal** (misalnya, mutasi K-RAS somatik) yang memungkinkan sel-sel ini menghindari **mekanisme "tempat pemeriksaan/checkpoint"** yang normal → terjadi **adenokarsinoma paru**.
- **adenokarsinoma invasif minimal** (tumor berukuran kurang dari 3 cm dan mengandung komponen invasif berukuran kurang dari atau sama dengan 5 mm),
- **adenokarsinoma invasif tumor** dengan ukuran berapa pun yang telah menginvasi lebih dalam dari 5 mm).

# KARSINOMA SEL BESAR

Karsinoma sel besar adalah **tumor epitelial ganas tidak berdiferensiasi** gambaran selnya tidak seperti sel karsinoma sel kecil dan tidak berdiferensiasi kearah kelenjar maupun skuamosa.

- Sel-sel ini biasanya berinti besar, anak inti prominen, dan sitoplasma sedang.
- Karsinoma sel besar mungkin merupakan sel skuamosa atau adenokarsinoma yang sangat tidak berdiferensiasi sehingga tidak dapat dikenali pada mikroskop cahaya.
- Pada pemeriksaan ultrastruktur, dapat ditentukan diferensiasinya kearah kelenjar atau skuamosa.

# KARSINOMA SEL KECIL PARU (SCLC)

Karsinoma sel kecil paru (SCLC) biasanya tampak sebagai :

- Massa abu-abu pucat, terletak sentral, dengan perluasan ke parenkim paru
- Keterlibatan kelenjar getah bening hilus serta mediastinum pada fase dini/dengan cepat.
- Tersusun oleh sel-sel tumor berbentuk bulat hingga spindel, sitoplasma sedikit, dan kromatin granuler halus.
- Gambaran mitosis sering terlihat
- Sel neoplastik biasanya dua kali lipat ukuran limfosit pada fase istirahat
- Nekrosis banyak dan bisa luas.
- Sel tumor sangat rapuh dan seringkali menunjukkan fragmentasi dan crush artifact pada spesimen biopsi kecil.
- Nuclear molding (inti yang saling menekan) yang terjadi akibat posisi sel tumor dengan sitoplasma sedikit yang saling berdekatan.
- Tumor ini seringkali mengekspresikan berbagai petanda neuroendokrin juga mensekresikan berbagai hormon polipeptida yang dapat mengakibatkan sindrom paraneoplastik

# POLA KOMBINASI

- Sebagian kecil, namun signifikan, karsinoma paru menunjukkan **lebih dari satu jenis diferensiasi sel**, kadang kadang beberapa mengindikasikan bahwa semuanya berasal dari sel progenitor multipoten.

# METASTASIS NEOPLASMA

Untuk semua neoplasma ini, dimungkinkan untuk metastasis ke :

- Berbagai kelenjar getah bening di sekitar carina, mediastinum, dan leher (kelenjar getah bening scalene) dan regio klavikularis
- Keterlibatan kelenjar getah bening supraklavikula kiri (kelenjar getah bening Virchow) sangat khas dan kadang-kadang mengarahkan pada diagnosis tumor primer yang tersembunyi.
- Rongga pleura atau perikardia, mengakibatkan peradangan dan efusi. Kondisi ini dapat menekan atau menginfiltrasi vena kava superior dan menyebabkan kongesti vena atau sindrom vena
- Neoplasma apikal, dapat menginvasi pleksus simpatis brakialis atau servikalis dan menyebabkan rasa sangat nyeri pada distribusi nervus ulnaris atau mengakibatkan *sindrom Horner* (enofthalmos ipsilateral, ptosis, miosis, dan anhidrosis). Neoplasma apikal tersebut kadang disebut sebagai **Tumor Pancoast** seringkali disertai oleh destruksi costa pertama dan kedua, dan kadang-kadang vertebra toraks.
- Kategori tumor kelenjar getah bening metastasis (TNM) telah dibuat untuk mengindikasikan ukuran dan penyebaran neoplasma primer.



# SCLC & NSCLC COMPARISON & CLINICAL COURSE

- COMPARISON 1

	NSCLC	SCLC
<b>Incidence</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 85% of lung cancers</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 14% of lung cancers</li></ul>
<b>Description</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Most common form of lung cancer, particularly adenocarcinoma</li><li>• Can occur in any part of the lung</li><li>• A subtype of NSCLC, adenocarcinoma, is the most frequently occurring type of lung cancer in nonsmokers</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• May be more aggressive than NSCLC</li><li>• Almost always diagnosed when metastasis has already occurred</li><li>• Tends to occur centrally</li><li>• Occurs almost exclusively in current or former smokers</li></ul>
<b>Subtypes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Non-squamous carcinoma<ul style="list-style-type: none"><li>– Adenocarcinoma</li><li>– Large cell carcinoma</li></ul></li><li>• Squamous cell (epidermoid) carcinoma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Small cell carcinoma</li><li>• Combined small cell carcinoma</li></ul>

- COMPARISON 2

**Table 1.** Summary of histological features differentiating SCLC and LCNEC (12).

Histological feature		SCLC	LCNEC
Cytological features	Size	<i>Small cells (&lt;3 resting lymphocytes)</i>	<i>Large cells with neuroendocrine morphology</i>
	N/C ratio	High (scant cytoplasm)	Low (abundant pink cytoplasm)
	Nuclear chromatin	Finely granular nuclear chromatin	Vesicular, coarse or fine chromatin
	Nucleoli	Absent or inconspicuous	Frequent (not always present)
	<i>Nuclear moulding</i>	<i>Present</i>	<i>Infrequent</i>
	Nuclear smearing	Often	Infrequent
	Cell borders	Indistinct	Distinct
Mitotic rate	≥ 11 per 10 HPF	≥ 11 per 10 HPF	
Necrosis	Present (large zones)	Present (large zones)	
IHC	Can be diagnosed without IHC	Positive staining for ≥ 1 neuroendocrine marker	

SCLC, Small cell lung cancer; LCNEC, Large cell neuroendocrine carcinoma; N/C ratio, nuclear/cytoplasmic ratio; HPF, high power field; IHC, immunohistochemistry.



- CLINICAL COURSE

Carcinoma of lung are silent, insidious lesions that in many cases have spread so as to be unresectable

Some metastatic spread to the brain, liver or bones

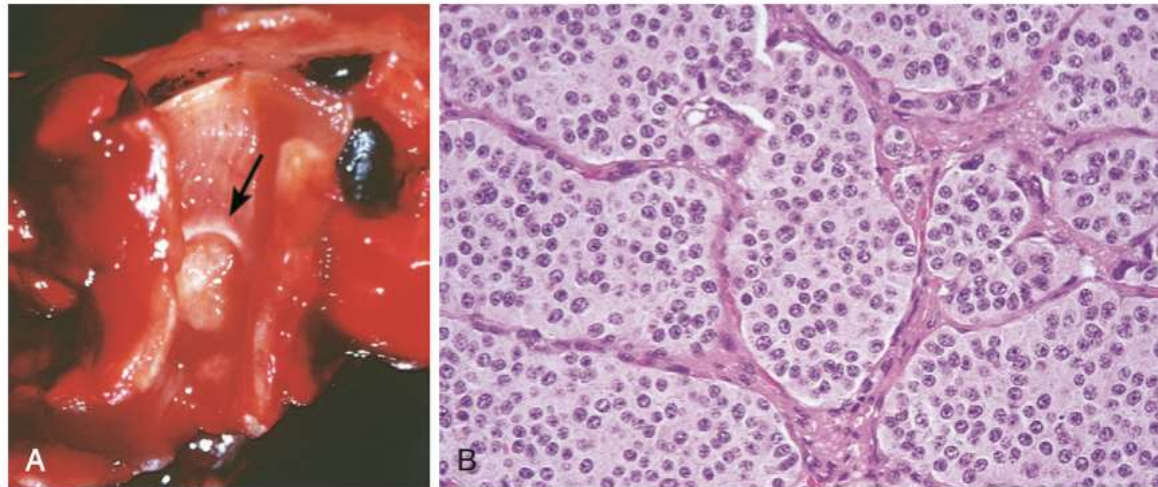
NSCLC has a better prognosis than SCLC bcs they were detected before metastatic or local spread, cure is possible with lobectomy or pneumonectomy

3%-10% of all patients with lung cancer develop clinically overt paraneoplastic syndrome that include hypercalcemia, cushing syndrome, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormones, neuromuscular syndrome, clubbing fingers and etc

# TUMOR KARSINOID

- Tumor karsinoid adalah tumor ganas yang terdiri atas sel sel yang mengandung granula neurosekresi.
- Tumor ini diklasifikasikan menjadi karsinoid tipikal (derajat rendah) dan karsinoid atipikal (derajat menengah); keduanya dapat seringkali dapat direseksi dan disembuhkan.
- Karsinoid bronkus terjadi pada usia rata rata 40 tahun dan merupakan 5% dari semua neoplasma paru.
- Sebagian besar tumor karsinoid bermanifestasi dengan tanda dan gejala yang berkaitan dengan pertumbuhannya yang intraluminal misalnya, menyebabkan batuk, hemoptysis, dan infeksi bronkus

- Tumor perifer seringkali asimtomatik dan ditemukan secara kebetulan pada radiografi dada. Jarang sekali tumor ini menginduksi sindrom karsinoid, yang ditandai dengan diare, rasa panas, dan sianosis.



**Figure 12-49** Bronchial carcinoid. **A**, Carcinoid growing as a spherical, pale mass (*arrow*) protruding into the lumen of the bronchus. **B**, Histologic appearance demonstrating small, rounded, uniform nuclei and moderate cytoplasm.

*(Courtesy of Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois.)*

# KARSINOMA NASOFARING

- Berkaitan dgn EBV (epstein barr virus)
- Diperkirakan bahwa EBV setelah menginfeksi pejamu akan bereplikasi di epitel nasofaring dan kemudian menginfeksi sel B tonsil di dekatnya → transformasi sel epitel → proliferasi keras limfosit T reaktif → limfositosis atipik, sebagaimana terlihat di darah tepi, dan kelenjar getah bening yang membesar.
- Sama halnya dgn Karsinoma nasofaring, influks limfosit matur yang banyak juga dapat ditemukan – maka neoplasma ini juga disebut "limfoepitelioma"

- Karsinoma nasofaring ini sering disebut juga limfoepitelioma, tp nama ini adalah nama yg salah. Karena limfosit di sini bukanlah bagian dari proses neoplastik, dan juga tumor tersebut **tidak jinak/ganas**.
- Adanya sel neoplastik berukuran besar dengan latar belakang limfosit reaktif dapat memberikan gambaran yang **mirip dengan limfoma non-Hodgkin**
- Karsinoma nasofaring menginvasi secara lokal, dan menyebar ke kelenjar getah bening leher, dan kemudian bermetastasis ke tempat jauh.
- Bersifat radiosensitif.
- Sekitar 50% dapat bertahan 5 tahun.

# TUMOR LARING

- Neoplasma jinak dan ganas yang berasal dari epitel dan mesenkim yang timbul dilaring namun hanya pada nodul pita suara, papilloma, dan karsinoma sel skuamosa.

## LESI NON-MALIGNA

- Nodul (polip) pita suara adalah tonjolan yang mulus, berbentuk setengah bola (biasanya berdiameter kurang dari 0,5 cm) dan terletak paling sering pada pita suara sejati. Lesi ini terjadi terutama pada perokok berat/penyanyi (benjolan penyanyi/singer's node) yang mengindikasikan lesi ini terjadi akibat iritasi kronik atau penggunaan yang berlebihan.



- Penyebab paling mungkin untuk penyakit ini pada anak-anak adalah transmisi langsung dari ibu yang terinfeksi pada saat melahirkan. Vaksin HPV yang dapat melindungi dari infeksi tipe 6 dan 11 dan juga merupakan pencegah RRP pada anak-anak.
- papiloma laring adalah neoplasma jinak, biasanya terletak dipita suara sejati, yang membentuk pertumbuhan mirip buah trambusia yang lembut dan jarang sekali berdiameter lebih dari 1 cm. papilloma biasanya tunggal pada orang dewasa tapi sering multiple pada anak-anak, pada kondisi tersebut sering disebut papilomatosis respirasi rekuren (RRP) karena papiloma ini sering tumbuh lagi setelah eksisi. Lesi ini disebabkan virus papilloma manusia/humanpapillomavirus (HPV) tipe 6 dan 11, yang tidak menjadi ganas, dan sering sekali regresi spontan pada masa pubertas.