T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ A.B.D.

# AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA DİSKOHEZİV BÜYÜME PATERNİNİN DİĞER PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

**Dr. Sena GERÇEK CİVELEK**

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Yetkin AĞAÇKIRAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA, 2025**

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ A.B.D.

# AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA DİSKOHEZİV BÜYÜME PATERNİNİN DİĞER PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

**Dr. Sena GERÇEK CİVELEK**

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Yetkin AĞAÇKIRAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA, 2025**

# TEŞEKKÜR

Derin patoloji bilgisi, çalışma azmi ve titizliği ile hepimize örnek olan, tez sürecim ve asistanlık eğitimimde emeğini ve tecrübesini esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Yetkin Ağaçkıran'a

Asistanlığım süresince her derdimizi dikkatle dinleyen ve engin tecrübesiyle bize her zaman yol gösteren kıymetli hocamız Prof. Dr. Fazlı Erdoğan'a

Asistanlık eğitimim boyunca eğitimime emek veren, özveriyle katkıda bulunan, desteklerini her daim hissettiren çok kıymetli hocalarım, Prof. Dr. Sezer Kulaçoğlu, Prof. Dr. Nesrin Turhan, Prof. Dr. Nuran Süngü, Prof. Dr. Hayriye Tatlı Doğan, Prof. Dr. Nilüfer Onak Kandemir, Prof. Dr. Tuba Dilay Kökenek Ünal, Prof. Dr. Aydan Kılıçarslan, Prof. Dr. Aylin Yazgan, Doç. Dr. Aynur Albayrak, Doç. Dr. Ayşegül Aksoy Altınboğa, Doç. Dr. Serra Kayaçetin, Doç. Dr. Hilal Balta, Doç.Dr.Esra Karakuş, Doç. Dr. Servet Güreşçi, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Doğan, Başasistan Uzm. Dr. Esra Uçaryılmaz Özhamam, Uzm. Dr. Asiye Şafak Bulut'a ve birlikte çalışma şansı bulduğum uzman abi ve ablalarıma

Varlıklarıyla asistanlık sürecini kolaylaştıran ve keyifli hale getiren, birlikte bu zorlu yolda yürümekten mutluluk duyduğum başta Dr. Seda Er Özilhan olmak üzere Dr. Selda Pelin Eren, Dr. Feray Durmuş, Dr.Gülnaz Kurt Çevik ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hekimliği seçmemde bana ilham kaynağı olan, hayata karşı duruşu, bakış açısı, görgü ve bilgisiyle rol model olarak aldığım, emeğini ve sevgisini her daim hissettiğim kıymetli babam Kudret Gerçek'e, zorlu eğitim sürecimde pes etmek üzere olduğum anlarda bana hedeflerimi hatırlatan, bana her zaman güvenen, sevgisiyle tüm hayatımı kuşatan canım annem Nazan Gerçek'e ve her koşulda yanımda olan, desteğini her daim hissettiğim biricik kardeşim Dilara Gerçek Devecioğlu'na,

Ve son olarak hayatta tüm zorlu yolları benimle aşan, varlığı bana sonsuz güven veren, sevgisini, emeğini bana koşulsuz sunan, en iyi arkadaşım, sevgili eşim İsa' ya ve hayatın bana verdiği en güzel armağan olan, ömrümün neşesi canım oğlum Muhammed Yağız'a…

# İÇİNDEKİLER

**TEŞEKKÜR** ..... i

**İÇİNDEKİLER** ..... ii

**KISALTMALAR** ..... iv

**TABLOLAR** ..... vi

**ŞEKİLLER** ..... vii

**RESİMLER** ..... viii

**ÖZET** ..... ix

**ABSTRACT** ..... x

**1. GİRİŞ** ..... 1

**2. GENEL BİLGİLER** ..... 2

**2.1. AKCİĞER ANATOMİSİ** ..... 2

**2.2. AKCİĞERİN EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ** ..... 3

**2.3. AKCİĞER KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOLOJİSİ** ..... 6

**2.4. AKCİĞER KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI** ..... 7

**2.4.1. Adenokarsinom** ..... 9

**2.4.1.1.Minimal İnvaziv Adenokarsinom** ..... 9

**2.4.1.2.1. Lepidik adenokarsinom** ..... 11

**2.4.1.2.2. Asiner adenokarsinom** ..... 12

**2.4.1.2.3. Papiller adenokarsinom** ..... 13

**2.4.1.2.4.Solid adenokarsinom** ..... 14

**2.4.1.2.5. Mikropapiller adenokarsinom** ..... 15

**2.4.1.2.7. Akciğer Non-Müsinöz Adenokarsinomlarında İmmünohistokimya** ..... 17

**2.4.1.3. İnvaziv müsinöz adenokarsinom** ..... 17

**2.4.1.4. Kolloid adenokarsinom** ..... 18

**2.4.1.5. Fetal adenokarsinom** ..... 18

**2.4.1.6. Enterik adenokarsinom** ..... 19

**2.5.TÜMÖR TOMURCUKLANMASI** ..... 20

**2.6. DİSKOHEZİV BÜYÜME PATERNİ** ..... 23

**3.GEREÇ VE YÖNTEM** ..... 29

**3.1. ETİK KURUL ONAYI** ..... 29

**3.2. OLGULARIN SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI** ..... 29

**3.4.ÇIKAR ÇATIŞMASI** ..... 33

**4. BULGULAR** ..... 334

**4.1.OLGULARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ** ..... 34

**4.2.TANIMLAYICI ANALİZ SONUÇLARI** ..... 36

**4.3.LOJİSTİK REGRESYON MODELİ** ..... 38

**4.4.COX REGRESYON MODELİ**……..40

**4.5.KAPLAN MEİER MODELİ**…….43

**5.TARTIŞMA** ..... 45

**6. SONUÇ** ..... 53

**7. KAYNAKÇA** ..... 54

**8. ÖZGEÇMİŞ** ..... 62

# KISALTMALAR

| | | |
|---|---|---|
| **ALK** | **:** | Anaplastik Lenfoma Kinaz |
| **BRAF** | **:** | B Type Rapidly Accelerated Fibrosarcoma |
| **DİSKO-P** | **:** | Diskoheziv büyüme paterni |
| **DNA** | **:** | Deoksiribonükleik Asit |
| **DSÖ** | **:** | Dünya Sağlık Örgütü |
| **EGFR** | **:** | Epidermal Büyüme Faktör Reseptör |
| **EMT** | **:** | Epitelyal mezenkimal transizyon |
| **FISH** | **:** | Floresan In Situ Hibridizasyon |
| **GDP** | **:** | Guanozin Difosfat |
| **GTP** | **:** | Guanozin Trifosfat |
| **H&E** | **:** | Hematoksilen ve Eozin |
| **HER2** | **:** | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 |
| **HSK** | **:** | Hastalıksız Sağkalım |
| **IMA** | **:** | İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom |
| **IASLC** | **:** | International Association for the Study of Lung Cancer |
| **ITBCC** | **:** | Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensüs Konferansı |
| **İAH** | **:** | İnterstisyel Akciğer Hastalığı |
| **İPF** | **:** | İdiyopatik Pulmoner Fibrozis |
| **KHAK** | **:** | Küçük Hücreli Akciğer Kanserleri |
| **KHDAK** | **:** | Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserleri |
| **KK** | **:** | Kolorektal karsinom |
| **KRAS** | **:** | Kirsten Ras Oncogene Homolog Gene |
| **LVI** | **:** | Lenfovasküler invazyon |

| | | |
|---|---|---|
| **MİA** | **:** | Minimal İnvaziv Adenokarsinom |
| **GS** | **:** | Genel sağkalım |
| **PCR** | **:** | Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| **pL** | **:** | Plevral invazyon |
| **PNI** | **:** | Perinöral invazyon |
| **TP53** | **:** | Tümör Protein 53 |
| **TT** | **:** | Tümör tomurcuklanması |
| **TTF1** | **:** | Tiroid Transkripsiyon Faktör |
| **UICC** | **:** | Birleşmiş Miletler Uluslararası Kanser Kontrol Örgütü |

# TABLOLAR

**Tablo 2.1.** Akciğer Tümörlerinin DSÖ sınıflaması, 2021 ..... 8

**Tablo 2.2**: İnvaziv adenokarsinomların alt tiplerine göre derecelendirilmesi ..... 11

**Tablo 3.1.** AJCC 8.edisyon TNM sınıflaması ..... 30

**Tablo 3.2**. Akciğer Kanserinde Evreleme ..... 31

**Tablo 3.3.** Tümör Tomurcuklanması Sınıflaması ..... 32

**Tablo 3.4.** Plevral İnvazyonun Sınıflaması ..... 32

**Tablo 4.1.** Demografik ve klinik veriler ..... 35

**Tablo 4.2.** Histopatolojik veriler ..... 37

**Tablo 4.3.** Lojistik regresyon modeli ..... 38

**Tablo 4.4.** Disko-p'nin sağkalıma göre değerlendirildiği Cox regresyonda yapılan Omnibus testi ..... 39

**Tablo 4.5.** Disko-p'nin sağkalıma göre değerlendirildiği Cox regresyona göre kovaryatlara göre değerlendirildiği skorlar ..... 40

# ŞEKİLLER

**Şekil 4.1.** Olguların histopatolojik patern dağılımı ..... 35

**Şekil 4.2.** Olguların klinik evre dağılımı ..... 36

**Şekil 4.3.** Disko-p ile diğer değişkenlerin beraberlik durumu..... 38

**Şekil 4.4.** Modelin eğri altında kalan alan grafiği ..... 39

**Şekil 4.5.** Kovaryanslar için aya göre sağkalım analizi..... 40

**Şekil 4.6.** Kovaryanslar için aya göre hazard fonksiyonu ..... 41

**Şekil 4.7.** Aya baglı olarak disko-p'nin evre açısından sağ kalım grafiği..... 42

**Şekil 4.8.** Aya baglı olarak disko-p'nin plevra invazyonu açısından sağ kalım grafiği ..... 43

**Şekil 4.9.** Aya baglı olarak disko-p'nin perinöral invazyon açısından sağ kalım grafiği ..... 44

# RESİMLER

**Resim 2.1.** Lepidik Adenokarsinom (Hemotoksilen-Eozin x100)..... 12

**Resim 2.2**: Asiner Adenokarsinom (Hemotoksilen-Eozin x100) ..... 13

**Resim 2.3**: Papiller Adenokarsinom (Hemotoksilen-Eozin x100)..... 14

**Resim 2.6.** Tümör tomurcuklanması derece 1 (Hemotoksilen&Eozin x200)..... 21

**Resim 2.7.** Tümör tomurcuklanması derece 2 (Hemotoksilen&Eozin x200)..... 22

**Resim 2.8.** Tümör tomurcuklanması derece 3 (Hemotoksilen&Eozin x200)..... 22

**Resim 2.9.** İnce trabeküler yapılar halinde diskoheziv büyüme paterni (Hemotoksilen-Eozin x100)..... 26

**Resim 2.10.** Diskoheziv büyüme paterni tek tek giden tümör hücreleri ve yuvalar oluşturan tümör hücreleri (Hemotoksilen-Eozin x200 ve 100) ..... 27

**Resim 2.11**: Yuvalar halinde diskoheziv büyüme paterni gösteren tümör hücreleri (Hemotoksilen-Eozin x200)..... 28

**Resim 2.12**: Ana tümör içerisinde ve çevresinde tek hücreler, yuvalar, ince trabeküller oluşturan tümör hücreleri (Hemotoksilen-Eozin x200)..... 28

# ÖZET

**Amaç:** Akciğer kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir. Akciğer kanseri sınıflamasında tümörün kötü prognostik paternlerin oranının belirlenmesinin önemi artmıştır. Bu çalışma akciğer adenokarsinomlarındaki diskoheziv büyüme paterninin bilinen diğer prognostik parametreler ile ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2019-2023 yılları arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği'nde rezeksiyon materyalleri değerlendirilmiş, 144 akciğer non-müsinöz adenokarsinom olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait hemotoksilen eozin boyalı preparatlarda tümördeki diskoheziv büyüme paterni (disko-p), tümör tomurcuklanması (TT), lenfovasküler/perinöral invazyon, plevral invazyon, akciğerdeki hava yolu boşluklarına tümör yayılımı (STAS) parametreleri 2 patolog tarafından değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

**Bulgular**: Çalışmamıza dahil edilen 144 adenokarsinom olgusunun ortalama yaşı 64,9 olup, olguların 112' si erkekti. Olguların 32'sinde disko-p tespit edildi. Disko-p lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ileri evre plevral invazyon (pL2-pL3), yüksek dereceli adenokarsinom (grade 3), ileri evre hastalık (evre 3, evre 4) ve yüksek dereceli olduğu bilinen histopatolojik paternler (solid, kribriform, mikropapiller) ile istatistiksel olarak ilişkili olarak bulundu. Disko-p'nin ayrıca TT2 ve TT3 ile istatistiksel olarak güçlü şekilde ilişkili olduğu tespit edildi ancak sağkalım ve mortalite ile istatiktiksel olarak bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Bulgularımız, disko-p'nin bilinen kötü prognostik faktörler ile ilişkili olması nedeniyle akciğerin non-müsinöz adenokarsinomlarında kötü prognozun bir ön öngörücüsü olabileceğini düşündürmektedir**.** İleri evre hastalarda disko-p varlığı düşük sağkalımı düşündürebilir ancak bunun ispatı için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer adenokarsinomu, Diskoheziv büyüme paterni, Tümör tomurcuklanması, Sağkalım oranı

# ABSTRACT

**Aim:** Lung cancer is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. In the classification of lung cancer, determining the proportion of tumor patterns known to be associated with poor prognosis has gained increasing importance. This study aimed to investigate the relationship between the discohesive growth pattern and other established prognostic parameters in lung adenocarcinomas.

**Materials and methods:** Resection specimens evaluated between 2019 and 2023 at the Pathology Department of Ankara Bilkent City Hospital were reviewed, and 144 cases of pulmonary non-mucinous adenocarcinoma were included in the study. H&E-stained slides were assessed by two pathologists for the presence of a discohesive growth pattern, tumor budding, lymphovascular/perineural invasion, pleural invasion, and spread through air spaces (STAS).

**Results:** The mean age of the 144 adenocarcinoma cases was 64.9 years, and 112 of the patients were male. A discohesive growth pattern was identified in 32 cases. This pattern was found to be statistically associated with lymphovascular invasion, perineural invasion, advanced-stage pleural invasion, high histologic grade, advanced disease stage, and high-grade histopathologic patterns (solid, cribriform, micropapillary). A strong statistical correlation was also observed between the discohesive growth pattern and tumor budding grades TT2 and TT3. However, no statistically significant association was found between the discohesive growth pattern and overall survival or mortality.

**Conclusion:** Given its significant association with established adverse prognostic factors, the presence of the discohesive growth pattern may represent a potential independent indicator of poor prognosis in pulmonary non-mucinous adenocarcinomas. Particularly in patients with advanced-stage disease, its presence may be suggestive of reduced survival. However, further large-scale and well-designed studies are warranted to elucidate the prognostic significance of this pattern more definitively.

**Keywords:** Adenocarcinoma of lung, discohesive growth pattern, tumor budding, Survival rate

# 1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir [1]. Günümüzde kansere bağlı ölüm nedenleri açısından erkeklerde ilk, kadınlarda ikinci sırada olduğu bilinmektedir. Akciğer kanseri, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Küçük hücreli dışı karsinomlar içerisinde ise adenokarsinomalar %40, skuamöz hücreli karsinom %25-30 ve büyük hücreli karsinomlar ise %10-15 oranında saptanmaktadır [2].

Akciğer adenokarsinomu, moleküler, klinik, radyolojik, cerrahi ve patolojik yönleri açısından heterojen bir tümör olarak kabul edilir ve primer akciğer kanserinin en yaygın histolojik alt tipidir. 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre, akciğer adenokarsinomu beş ana histolojik paterne ayrılır: lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid adenokarsinom. Ek olarak; kribriform, filigre patern, diskoheziv büyüme paterni (disko-p) ve tümör tomurcuklanması (TT) gibi nadir gözlenen morfolojik durumlar ve bunların prognoz üzerindeki etkileri de bildirilmiştir [3].

Diskoheziv büyüme paterni, akciğer adenokarsinomlarında, desmoplastik stroma içinde tek tek giden tümör hücreleri, ince trabeküller veya küçük tümör hücresi kümeleriyle karakterizedir. Midenin "diffüz karsinomu" veya "zayıf kohezif karsinomu" ile benzerlik gösterir ancak, adlandırması veya alt sınıflandırması konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Disko-p varlığının kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [3,4].

Bu çalışmanın birincil amacı, disko-p'nin akciğer adenokarsinomlarında bağımsız prognostik faktör olup olmadığını araştırmaktır. DSÖ'e göre kötü prognostik paternlerin tümör derecelendirilmesinde önemi artmıştır. Disko-p'nin kötü prognoz ile ilişkisini incelemek ve böylece akciğer tümör sınıflamasına katkı sağlamak amaçlanmıştır. Sekonder amaç ise disko-p'nin akciğer adenokarsinomunun bilinen diğer prognostik parametreleri ile ilişkisini saptamaktır. Bu şekilde, akciğer tümör sınıflamasına ve tedavisine katkı sunmak istenmiştir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. AKCİĞER ANATOMİSİ

Solunum organı olan akciğerler, koni şeklinde ve bilateral olarak toraks boşluğunda yer alır ve her iki akciğer birbirinden kalp ve mediastendeki diğer yapılar tarafından ayrılır. Her bir akciğerin, diyafram üzerine oturan bir tabanı ve yukarı doğru, klavikulanın yaklaşık 2,5 cm üzerine uzanan bir apeksi bulunur [5]. Akciğerin ayrıca medial bir yüzeyi ve üç kenarı (ön, arka ve alt) bulunur. Geniş kostal yüzey, toraksa bitişik olarak bulunur; daha küçük olan mediastinal yüzey ise mediale bakar. Akciğerler, bronş, kan damarları, lenf damarları ve sinirleri, mediastinal yüzeyde yer alan “hilus” adı verilen bir boşluktan alır. Hilustan giren bu yapılar, akciğerin “kök”ünü (radix pulmonis) oluşturur [6]. Sağ akciğer, sol akciğere kıyasla daha büyük ve ağırdır. Kalbin sola doğru eğimli olması nedeniyle sol akciğer, sağ akciğere göre daha küçüktür ve kalbin yerleşimini sağlamak amacıyla "kardiyak çentik" (cardiac impression) olarak adlandırılan bir girinti içerir. Bu girintide, üst lobun alt ve ön kısımlarının ince, dil şeklinde bir çıkıntısı olan lingula bulunur [7]. Her bir akciğer, fissürler (yarıklar) ile loblara ayrılmıştır. Her iki akciğerde oblik fissür bulunur; sağ akciğerde buna ek olarak yatay (horizontal) bir fissür daha vardır. Sol akciğerdeki oblik fissür, üst ve alt lobları birbirinden ayırır. Sağ akciğerde ise oblik ve yatay fissürler, akciğeri üst, orta ve alt lob olmak üzere üç loba ayırır. Bu nedenle sağ akciğerde üç, sol akciğerde ise iki lob bulunur. Her lob, bir lobar bronş ile beslenir. Loblar, segmental bronşlarla beslenen bronkopulmoner segmentlere ayrılır [8].

Trakeadan respiratuvar bronşiollere kadar uzanan tüm solunum yolları, "trakeobronşial ağaç" olarak adlandırılır. Trakea, sternal açı hizasında sağ ve sol birincil bronşlara ayrılır; bu bronşlar sırasıyla sağ ve sol akciğere girer. Sağ ana bronş, sol ana bronşa göre daha geniş çaplı ve daha dik bir açıya sahiptir; bu nedenle trakea ile daha doğrusal bir hizadadır [6].

Fonksiyonel olarak akciğer, bronkopulmoner segmentlere ayrılmıştır. Bronkopulmoner segmentler, bir lobun en büyük alt birimini meydana getirir. Bu segmentler, komşu segmentlerden bağ dokusu septaları ile ayrılır bu nedenle cerrahi

olarak çıkarılabilmektedir. Sağ akciğerde 10, sol akciğerde ise 8 ila 10 arasında bronkopulmoner segment bulunur [9].

Bronşlar daha küçük dallara ayrılarak, çapı 1 mm'den küçük olan bronşiolleri oluşturur. Her bir bronşiol, 50 ila 80 adet terminal bronşiole ayrılır. Terminal bronşioller, respiratuvar bronşiollerin son dallarını oluşturur. Akciğerin fonksiyonel birimi olan asinüsler; respiratuvar bronşioller, alveoler kanallar, alveol keseleri ve alveolleri içerir. Trakeadan terminal bronşiollere kadar yaklaşık 16 dal oluşumu gerçekleşir. Akciğer içerisindeki hava yolları küçüldükçe, duvar yapıları da buna bağlı olarak değişiklik gösterir [9].

Aortadan çıkan bronşiyal arterler, solunumla doğrudan ilişkili olmayan hava yollarına, plevraya ve bağ dokusuna kan sağlar. Buna karşılık, pulmoner arterler, gaz değişiminin gerçekleştiği solunumsal birimler olan asinüslere kan taşır ve bu süreçte gaz alışverişine katılırlar [7].

Pulmoner venöz drenajın büyük kısmı, sağ ve sol süperior ve inferior pulmoner venler olmak üzere dört pulmoner ven aracılığıyla gerçekleşir. Ancak, daha büyük bronşların duvarlarından olan venöz drenaj, bronşiyal venler tarafından sağlanır. Tüm pulmoner venler, sol atriyuma drene olur [7].

## 2.2. AKCİĞERİN EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

Alt solunum sistemi organları (larinks, trakea, bronşlar ve akciğerler) embriyonik yaşamın 4. haftasında, endoderm kökenli kaudal farinksin ventral kısmından çıkan medyan bir çıkıntı ile gelişmeye başlar. Bu yapı daha sonra larengotrakeal tüp veya respiratuar divertikül olarak isimlendirilir. Divertikülün endodermal örtüsü, larinks, trakea, bronşlar ve akciğer alveollerinin epitel dokusunu ve bezlerini meydana getirir. Çevresini saran splanknik mezoderm ise bu solunum organlarının kıkırdak, düz kas ve bağ dokularını geliştirir.

Başlangıçta, respiratuar divertikül, ön bağırsak (foregut) ile iletişim halindedir. Mezodermden kaynaklanan trakeoözofageal septum, ön bağırsağın kranial kısmını ventral ve dorsal olmak üzere iki segmente ayırır. Ventral segment, trakea ve akciğer tomurcuklarını oluşturacak olan larengotrakeal tüpü meydana getirirken, dorsal

segment özofagusu (yemek borusu) oluşturur. Respiratuar divertikül, kranial yönde uzayarak trakeayı, kaudal yönde uzayarak sağ ve sol akciğer tomurcuklarını oluşturur.

Gelişimin yaklaşık 5. haftasında, akciğer tomurcukları olgunlaşarak bronşiyal tomurcuklara dönüşür ve bunlar genişleyerek sağ ve sol ana bronşları oluşturur. Sağ ana bronş, üç adet sekonder (lobar) bronşa; sol ana bronş ise iki adet sekonder bronşa dallanır. Bu sekonder bronşlar, perikardioperitoneal kanallara ve ilkel plevral boşluğa doğru aşağı ve yana doğru büyür. Gelişimin ilerleyen evrelerinde, bu sekonder bronşlar sağ akciğerde 10, sol akciğerde ise 8 ila 9 adet tersiyer (segmental) bronşa ayrılır ve bu şekilde erişkin akciğerin bronkopulmoner segmentleri oluşur. Yaklaşık 24. haftada, segment içi dallanmalar ve respiratuvar bronşioller dahil olmak üzere yaklaşık 17 jenerasyonluk dallanma meydana gelir. Doğum sonrası dönemde ise bu dallanmalara ek olarak 6 ila 7 jenerasyon daha oluşur.

Akciğer gelişimi, dört evrede gerçekleşir;

- **Psödoglandüler evre**, solunum yollarının birçok kez dallandığı ve terminal bronşiollerin oluştuğu dönemdir. Bu evrede respiratuvar bronşioller veya alveoller henüz mevcut değildir.
- **Kanaliküler evre**, daha küçük respiratuvar bronşiollerin, alveoler kanalların oluşumu, yoğun anjiyogenez, kan-hava bariyerlerinin oluşması ve Tip II pnömositler tarafından sınırlı düzeyde sürfaktan üretimi ile karakterizedir. Tip II pnömositlerin yeterli miktarda sürfaktan üretmeye başlamasıyla birlikte fetal yaşam olasılığı ortaya çıkar.
- **Terminal sakkül evresinde**, daha fazla terminal sakkül veya ilkel alveol oluşur ve bu yapılar genişlemeye devam eder. Tip II pnömositler çoğalır ve olgunlaşarak sürfaktan üretiminde artış sağlar.
- **Alveolar evre**, olgun alveollerin oluştuğu ve sürfaktan üretiminin daha da arttığı son evredir. Bu evre, doğumdan sonra da devam eder ve çocukluk boyunca sürer [10].

Hava yolları mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisyadan oluşur. Bronşiyal epitel hava yolu lümenini kaplar ve psödostratifiye silyalı kolumnar epitel hücreleri, aralara serpiştirilmiş goblet hücreleri, nöroendokrin hücreleri ve altta yatan

bazal hücreleri içerir. Silyalı solunum epitel hücreleri ve goblet hücreleri, mukosiliyer temizleme mekanizmalarında işlev gören özel hücrelerdir. Goblet hücreleri, solunan parçacıkları yakalamak için önemli olan mukus salgılar, siller mukusu ve yakalanan parçacıkları ortadan kaldırılabilecekleri farenkse doğru iter. Bronşlarda ayrıca hasarlı bronşiyal mukozayı yenileyebilen pluripotansiyel rezerv hücreleri olan bazal hücreler bulunur. Dağınık nöroendokrin hücreler de solunum epitelinde serpiştirilmiştir.

Bronşiollerde, goblet hücreleri belirgin apikal sitoplazmaya sahip silyasız kolumnar hücrelerle (Clara hücreleri) değişir. Clara hücreleri yüzey aktif madde benzeri madde üretir, solunan toksinleri biriktirir, detoksifiye eder ve hasarlı bronşiyol epitel hücreleri ile muhtemelen alveoler epitel hücrelerinin rejenerasyonu için progenitor hücreler olarak görev yapar.

Tüm hava yolları, tip III kollajen, altta yatan elastik lifler ve düz kas demetlerinden oluşan bir bazal membrana sahiptir. Hava yolları, vagus sinirinin dallarından (parasempatik) ve sempatik liflerden oluşan pulmoner pleksus tarafından zengin bir şekilde innerve edilir. Parasempatik efferent lifler bronşiyal bez salgısını, bronşiyal düz kas kasılmasını ve pulmoner vasküler genişlemeyi uyarırken, sempatik efferent lifler bronşiyal genişlemeyi engeller, bronşiyal kasları gevşetir ve vazokonstriksiyonu uyarır. Visseral afferentler, uyarıları vagus sinirinin duyusal ganglionuna iletir. Kan damarları ve lenfatikler de hava yolu submukozasından geçer.

Alveolar keseler iki tip epitel ile kaplıdır. Tip I pnömositler yassı çekirdeklere ve dar sitoplazmaya sahiptir. Yüzey döşeyici hücrelerin 40'ını oluştururlar, ancak bol ve ince sitoplazmaları nedeniyle alveolar yüzeyin %90'ını kaplarlar. Tip I pnömositler, sitoplazmaları boyunca gaz değişimini sağlarlar. Tip II pnömositler, büyük bazalde yer alan çekirdeklere, belirgin nükleollere ve granüler veya vakuollü sitoplazmaya sahip kübik hücrelerdir. Bu epitel hücreleri alveol yüzey döşeyici hücrelerinin %60'ını oluştururlar, ancak hava boşluğu yüzeyinin yalnızca %5'ini kaplarlar. Tip II pnömositler, yüzey gerilimini düşüren ve düşük alveoler basınçlarda alveolar çökmeyi önleyen bir fosfolipid olan sürfaktan salgılamanın yanı sıra, doğuştan gelen savunma mekanizmalarını düzenler ve alveolar hasardan sonra bölünüp tip I hücreler ile

muhtemelen terminal ve solunum bronşiyol hücrelerine farklılaşabilen alveolar kök hücreler olarak görev yaparlar [11].

### 2.3. AKCİĞER KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOLOJİSİ

Akciğer kanseri, dünya çapında kanser ölümlerinin en yaygın nedenidir. Erkeklerde kadınlardan daha yaygındır. Ölüm ve insidans oranları genellikle yüksek gelirli ülkelerde, özellikle ABD ve Avrupa ülkelerinde çok yüksektir. Akciğer kanseri, 2018'de küresel olarak tahmin edilen 2 milyondan fazla yeni vaka ve 1,7 milyon ölümle kanser insidansı ve mortalitesinin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir [12].

Sigara içmek, radon maruziyeti, diğer mesleki ajanlar (örneğin asbest) ve hava kirliliği dahil olmak üzere akciğer kanseri için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Sigara içenlerde riskler, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile artar ve sigarayı bıraktıktan sonra giderek azalır ancak hiç sigara içmeyenlerdeki seviyeye düşmez.

Avrupa'da akciğer kanseri olan erkeklerin yaklaşık %90'ı, kadınların da %60'ı sigara kullanmaktadır. Sigara kullanımı ile en güçlü ilişki skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli akciğer karsinomunda gözlenmiştir, bunu akciğer adenokarsinomu takip eder [13]. 65 yaşına kadar akciğer kanserinden ölme riski ağır sigara içicilerde sigara içmeyenlere kıyasla 30 kat daha fazladır [14]. Diğer akciğer kanseri tiplerinden farklı olarak, akciğer adenokarsinomu, özellikle kadınlarda, sigara içmeyenlerle de ilişkilidir [15]. Sigaranın akciğer kanserine yol açtığı mekanizmalar iyi tanımlanmıştır. Sigara dumanında 80'den fazla kanserojen olduğu bilinmektedir. Ayrıca sigara dumanı akciğer ile hava yollarında proinflamatuar ve mutajenik etkiye sahiptir [16]. Sigara dumanındaki kanserojenler, akciğer adenokarsinomlarının başlaması ve ilerlemesi için kritik öneme sahip mutasyonlara yol açabilen DNA adüktleri üretir.

Akciğer kanseri gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler arasında silika, asbest, ağır metaller, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ile kaynak dumanlarına mesleki maruziyet, konut ve mesleki radyasyona maruziyet, hava kirliliği, akciğer tüberkülozu, HIV enfeksiyonu ve akciğer kanseri aile öyküsü yer alır.

Genom çalışmaları, 5p15'teki *TERT* geninin 15q25'inde (CHRNA5, CHRNA3 ve CHRNB4) genetik değişikliklerin akciğer kanseri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. *TP53'teki* EGFR p.T790M mutasyonları ve bazı ERBB2 mutasyonları da akciğer adenokarsinomunun gelişiminde rol oynamaktadır [17]. Moleküler değişikliklerin akciğer adenokarsinomlarının gelişiminde kademeli bir şekilde biriktiği düşünülmektedir. Preneoplastik lezyonlarda (atipik adenomatöz hiperplazi ve adenokarsinoma in situ) KRAS ve EGFR mutasyonları ile birden fazla tümör baskılayıcı gen içeren heterozigosite kaybı görülmektedir [18]. Akciğer adenokarsinomlarının patogenezinde sıklıkla rol oynayan büyüme sinyal yolları arasında EGFR (HER1)/RAS/PI3K yolu ve p53/RB1/p14/STK11 büyüme inhibitör yolu bulunur [19]. Tümör baskılayıcı gen TP53*'ün* inaktive edici mutasyonları akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %45'inde görülür ve genellikle sigarayla ilişkilidir. KRAS'taki aktive edici mutasyonlar akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %20'sinde görülür ve sigarayla güçlü bir şekilde ilişkilidir. EGFR'yi içeren aktive edici mutasyonlar kadınlarda, hiç sigara içmeyenlerde ve Asyalılarda daha sık görülür. Adenokarsinomların küçük bir alt kümesi ALK füzyonları gibi genetik yeniden düzenlemelerle yönlendirilir. Bu füzyonlara sahip olanlar ALK negatif tümörlere sahip olanlardan daha gençtir ve belirgin etnik farklılıkları yoktur. Akciğer adenokarsinomunun patogenezinde rol oynayan diğer faktörler arasında apoptozis inhibisyonu, telomeraz aktivasyonu ve konak bağışıklığından kaçınma yer alır [20].

## 2.4. AKCİĞER KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI

Akciğer kanserlerinin hemen tamamı karsinomdur. Baskın histolojik tipler adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri ve büyük hücreli karsinomdur. Ayrıca nispeten nadiren preinvaziv lezyonlar, iyi huylu epitelyal tümörler, lenfoproliferatif tümörler ve diğer çeşitli tümörler de izlenmektedir. 2015 yılında DSÖ Akciğer, Plevra, Timus ve Kalp Tümörleri Sınıflandırması adlı dördüncü baskının yayınlanmasından bu yana, birkaç yeni tanımlanmış antite dışında histopatolojik sınıflandırma aynı kalmıştır. 2021 akciğer tümörleri DSÖ sınıflaması tablo 2.1'de gösterilmiştir [12].

**Tablo 2.1.** Akciğer Tümörlerinin DSÖ sınıflaması, 2021

| |
|---|
| Epitelyal Tümörler |
| *1. Adenokarsinom* |
| Minimal invaziv adenokarsinom<br>• Müsinöz<br>• Non-müsinöz |
| İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom<br>• Lepidik<br>• Asiner<br>• Papiller<br>• Mikropapiller<br>• Solid |
| İnvaziv müsinöz adenokarsinom<br>• Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz |
| Kolloid adenokarsinom |
| Fetal adenokarsinom |
| Enterik adenokarsinom |
| Preinvaziv lezyonlar<br>• Atipik adenomatöz hiperplazi<br>• Adenokarsinoma in situ |
| *2. Skuamöz hücreli karsinom* |
| Keratinize skuamöz hücreli karsinom |
| Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom |
| Bazaloid skuamöz hücreli karsinom |
| Lenfoepitelyal karsinom |
| Preinvaziv lezyonlar<br>• İn situ skuamöz hücreli karsinom |
| *3. Büyük hücreli karsinom* |
| *4. Adenoskuamöz karsinom* |
| *5. Sarkomatoid karsinom*<br>Pleomorfik karsinom<br>• *Dev hücreli karsinom*<br>• *İğsi hücreli karsinom*<br>Pulmoner blastom<br>Karsinosarkom |
| *6. Tükrük bezi tipi tümörleri* |
| *7. Diğer epitelyal tümörler*<br>NUT karsinomu<br>Torasik SMARCA4 eksikliği olan farklılaşmamış tümör |
| Nöroendokrin Tümörler |
| *1. Küçük hücreli karsinom*<br>Kombine küçük hücreli karsinom |
| *2. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom*<br>Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom |
| *3. Karsinoid tümör*<br>Tipik karsinoid<br>Atipik karsinoid<br>Mitoz ve/veya ki-67 proliferasyon indeksi yüksek NET/Karsinoid Tümör |
| *4. Preinvaziv lezyonlar*<br>Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi |
| Mezenkimal Tümörler |
| *1. Pulmoner hamartom* |
| *2. Pulmoner kondrom* |
| *3. Diffüz lenfanjiyomatoz* |
| *4. Plöropulmoner blastom* |
| *5. İntimal sarkom* |
| *6. Pulmoner arter intimal sarkom* |
| *7. Konjenital peribronşiyal myofibroblastik tümör* |
| *8. EWSR1-CREB1 füzyonlu primer pulmoner miksoid sarkom* |
| Hematolenfoid Tümörler |
| *1. MALT lenfoma* |
| *2. Diffüz büyük B hücreli lenfoma* |
| *3. Lenfomatoid granülomatozis* |
| *4. İntravasküler büyük B hücreli lenfoma* |
| *5. Langerhans hücreli histiositoz* |
| *6. Erdheim-Chester hastalığı* |
| Ektopik Doku Tümörleri |
| *1. Melanom* |
| *2. Menenjiyom* |

### 2.4.1. Adenokarsinom

Ülkemizde, akciğer kanserlerinin yaklaşık %80,4'ünü küçük hücreli dışı akciğer kanserleri oluşturmaktadır [21]. En yaygın görülen alt tipi, %47,9 oranıyla adenokarsinomdur. Adenokarsinomdan sonra en sık rastlanan alt tipi ise %37,4 oranıyla skuamöz hücreli karsinomdur. Geçmişte, adenokarsinomun sigara ile ilişkisiz bir kanser türü olarak tanımlanmışken, günümüzde sigara tüketimi ile bağlantılı olduğuna dair veriler ortaya çıkmıştır [22]. Sigara, özellikle skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom ile daha sık ilişkilendirilse de günümüzde tüm akciğer kanseri türleriyle bir ilişkisinin olduğu kesin olarak anlaşılmıştır[23]. Adenokarsinom genellikle akciğerin periferinden köken alır ve tümör hücreleri tübüler, asiner ya da papiller diferansiyasyon gösterebilir. Ayrıca, müsin üretme kapasitesine de sahiptirler. Sitoplazma, granüler veya homojen bir görünümde olabilir ve sitoplazmada müsin içeren vakuolizasyonlar da gözlemlenebilir.

Akciğer adenokarsinomları DSÖ beşinci baskıda 5 grupta incelenmiştir;

1. İnvaziv Non-Müsinöz Adenokarsinom
2. İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom
3. Kolloid Adenokarsinom
4. Fetal Adenokarsinom
5. Enterik Adenokarsinom

#### 2.4.1.1.Minimal İnvaziv Adenokarsinom

Minimal invaziv adenokarsinom (MİA), baskın olarak lepidik bir paternde, ≤5 mm invazyon gösteren, ≤30 mm boyutta ve soliter bir adenokarsinomdur. MİA tanısı koyabilmek için histolojik olarak lezyonun tamamının değerlendirildiği bir rezeksiyon örneği gereklidir. Bu tanı, küçük biyopsi veya sitoloji örneklerine dayanarak yapılamaz. Lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), tümör nekrozu veya tümör dışına hava yolu boşluklarına yayılım izlenirse MİA tanısı dışlanır. Genellikle akciğerin periferinde izlenir. Makroskopik olarak kollabe periferal akciğer dokusu ile çevrili küçük (≤5 mm), santralinde solid alanlar içeren, krem renkli nodül

olarak izlenir. Antrakotik pigmentasyon ve plevral çekinti de oluşturabilir. Boyut açısından bilgisayarlı tomografi ile korelasyon önemlidir. İnvaziv komponent ölçümünde lepidik patern dışındaki histolojik subtipler (asiner, papiller, mikropapiller ve/veya daha az sıklıkta kolloid, enterik, fetal, invaziv müsinöz adenokarsinom) ve infiltratif tümör hücreleri içeren myofibroblastik stroma dikkate alınır. Müsinöz, non-müsinöz ve miks olarak 3 alt tipe ayrılır [24,25].

#### 2.4.1.2. İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom

İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom, morfolojik veya immünohistokimyasal olarak glandüler farklılaşma gösteren küçük hücreli olmayan akciğer karsinomudur. Lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid adenokarsinom olma üzere 5 alt tipe ayrılır. Adenokarsinomların diğer küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tiplerine göre akciğerin periferik kısmında yerleşme olasılığı daha yüksektir ancak tümör santralde de ortaya çıkabilir. Çoğu invaziv adenokarsinom, antrakoz içeren ve plevral çekinti oluşturan merkezinde skar dokusu yer alan, gri-beyaz nodüller olarak görünür [26].

Non-müsinöz akciğer adenokarsinomları genellikle lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternlerin bir karışımından oluşur ve baskın paterne göre alt tiplere ayrılır. Rezeksiyon örneklerinde, her patern tahmin edilmeli ve %5-10'luk artışlarla kaydedilmelidir. İki belirgin bileşenin eşit yüzdelere sahip olması mümkün olsa da tek bir baskın patern seçilmelidir [25].

Mevcut non-musinöz adenokarsinom sınıflandırması prognozla iyi bir korelasyon gösterse de akciğer adenokarsinomları için resmi derecelendirme sistemi eksiktir. Genel olarak, lepidik baskın adenokarsinomlar, asiner veya papiller baskın adenokarsinomdan daha iyi bir prognoza sahiptir ve mikropapiller veya solid baskın adenokarsinomlar en kötü prognoza sahiptir [27]. “Predominant alt tip” sınıflandırma şemasında eksiklikler mevcuttur. Özellikle mikropapiller patern olmak üzere kötü prognostik paternlerin, tümörün minör komponentini oluştursalar bile prognoza olumsuz etki ettiği gösterilmiştir[28]. Bu nedenle, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından invaziv non-musinöz adenokarsinomlar için

önerilen üç kademeli bir derecelendirme sistemi ile az miktarda yüksek dereceli paternleri içeren, resmi bir derecelendirme sisteminin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır [29]. Bu önerilen derecelendirme sistemi, baskın histolojik ve kötü prognostik paternin bir kombinasyonuna dayanmaktadır. Kötü prognostik paternler mikropapiller, solid, kribriform ve kompleks glandüler paterndir. Bu paternlerden birisi eğer tümörün en az %20'sini oluşturuyorsa, tümör derece 3 olarak sınıflandırılır (Tablo 2.2).

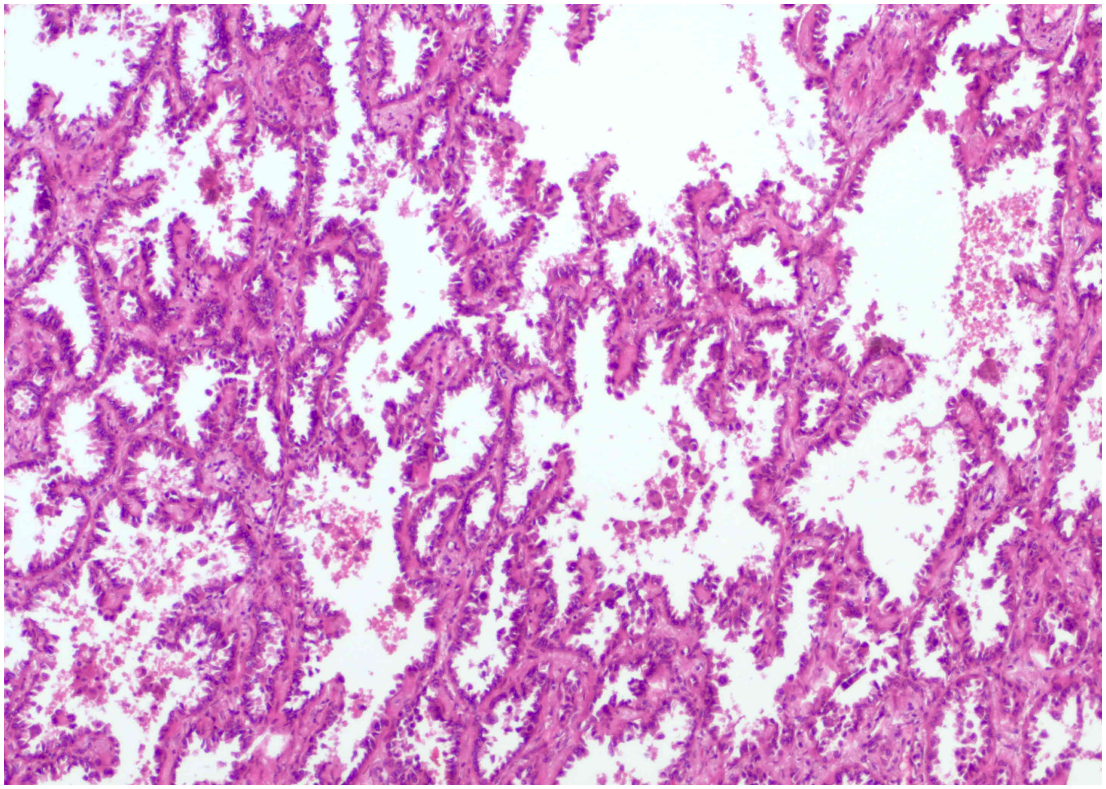
***Tablo 2.2**: İnvaziv adenokarsinomların alt tiplerine göre derecelendirilmesi*

| Derece | Diferansiyasyon | Patern |
|---|---|---|
| **1** | İyi diferansiye | Lepidik patern baskın,<br>yüksek dereceli patern yok veya <%20 |
| **2** | Orta derecede diferansiye | Asiner veya papiller baskın, yüksek dereceli patern yok veya <%20 |
| **3** | Kötü diferansiye | Herhangi bir tümör, ≥%20 yüksek dereceli patern mevcut (solid, mikropapiller, kribriform veya kompleks glandüler patern*) |

*Desmoplastik stroma içinde tek hücre infiltrasyonu ve birleşmiş gland yapıları

#### 2.4.1.2.1. Lepidik adenokarsinom

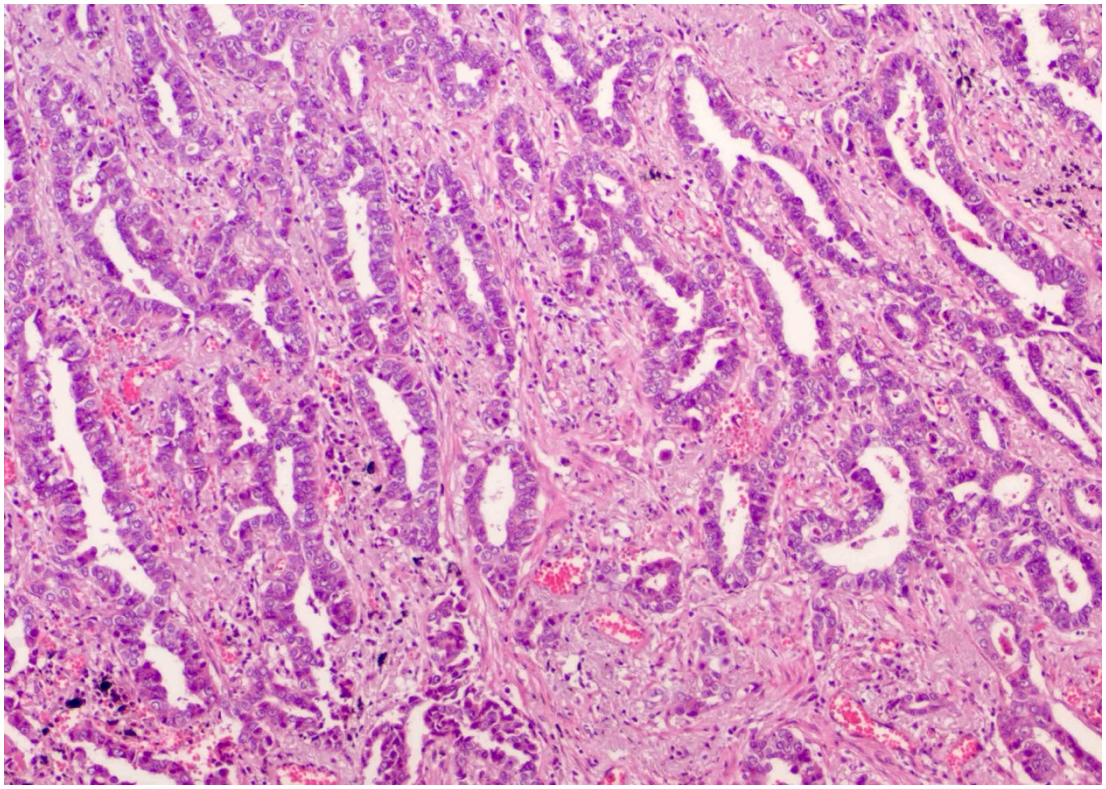
Lepidik adenokarsinomda alveolar yüzey boyunca büyüme gösteren pnömositik hücreler (tip 2 pnömositler veya club hücreleri) izlenmektedir (Resim 2.1). İnvaziv komponent >5 mm ve lepidik patern dışındaki histolojik alt tipler (yani asiner, papiller, mikropapiller, solid veya daha az sıklıkla kolloid, enterik, fetal ve/veya invaziv müsinöz adenokarsinom) veya myofibroblastik stromayı infiltre eden tümör hücrelerinden meydana gelir [30].



**Resim 2.1.** Lepidik Adenokarsinom (Hemotoksilen-Eozin x100)

#### 2.4.1.2.2. Asiner adenokarsinom

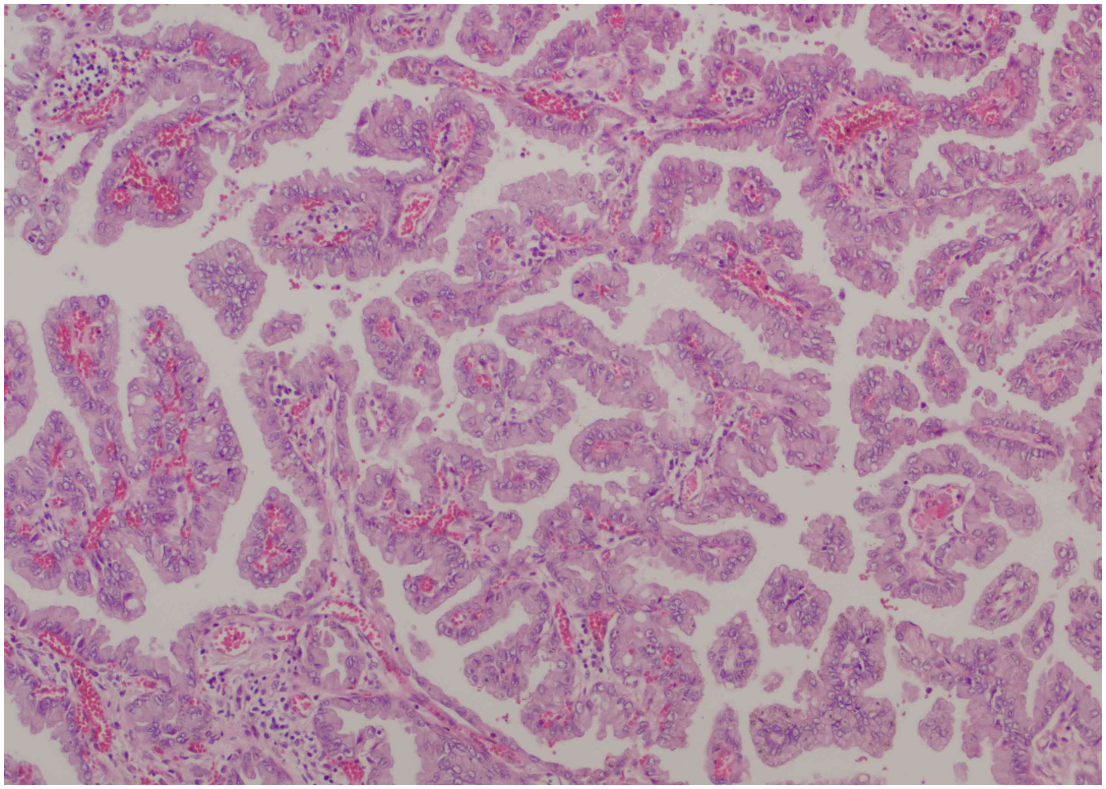
Asiner adenokarsinom, tümör hücrelerinin ortasında boşluk bulunan, köşeli, yuvarlak veya oval şekilli glandüler yapılar halinde (Resim 2.2) organize olduğu bir kanser türüdür [25]. Bu tümörlerde, hücreler ve glandüler boşluklar müsin içerebilir. Neoplastik bezler, myofibroblastik stromayı infiltre ederek akciğerin temel alveolar yapısını yıkar[31].



**Resim 2.2**: Asiner Adenokarsinom (Hemotoksilen-Eozin x100)

#### 2.4.1.2.3. Papiller adenokarsinom

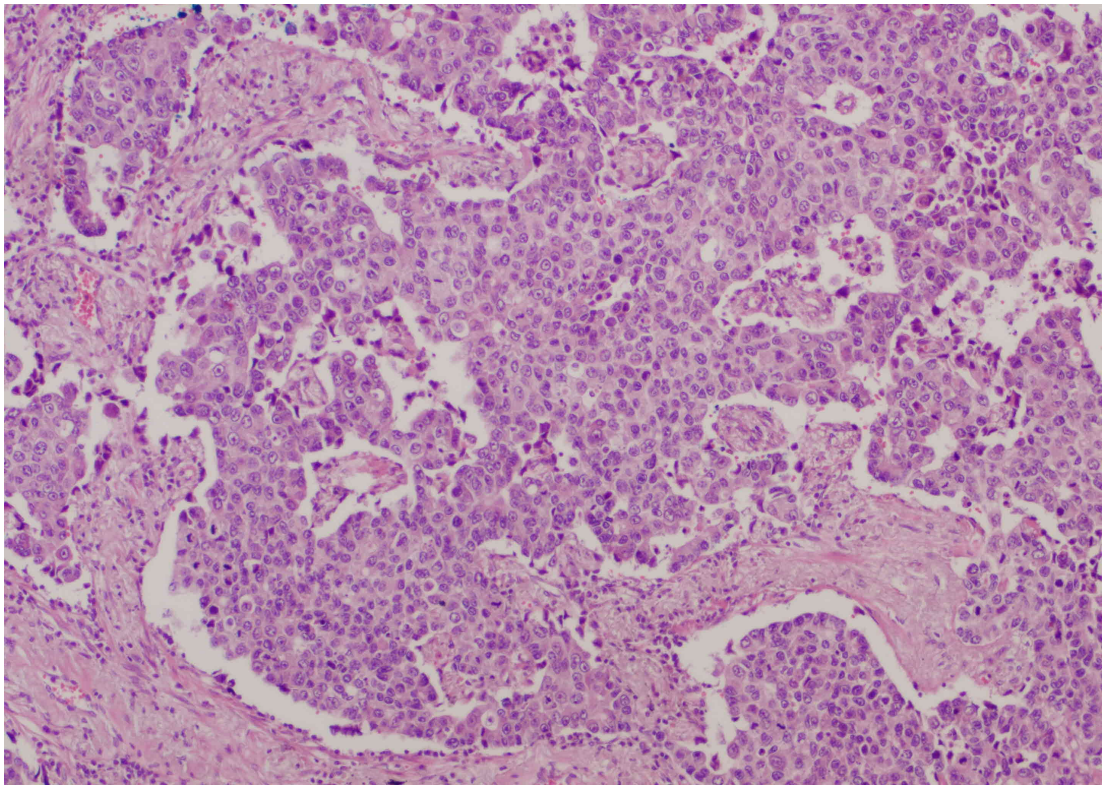
Papiller adenokarsinom, fibrovasküler korlarla çevrelenen glandüler tümör hücrelerinin varlığıyla karakterizedir (Resim 2.3). Papiller adenokarsinom tanısının koyulmasında myofibroblastik stromanın varlığı zorunlu değildir. Papiller adenokarsinomun prognozu, papiller yapıların boyutuna ve hücresel nükleer derecesine bağlı olarak değişir [32].



**Resim 2.3**: Papiller Adenokarsinom (Hemotoksilen-Eozin x100)

**2.4.1.2.4.Solid adenokarsinom**

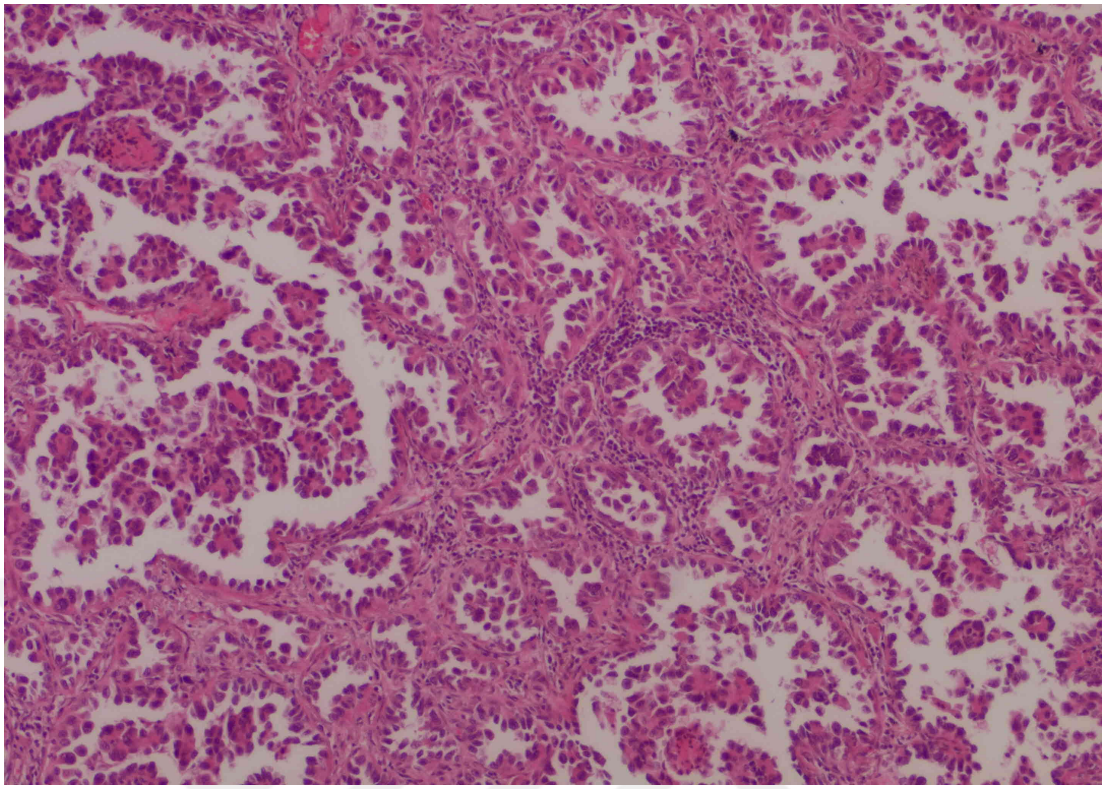
Bu patern, lepidik, asiner, papiller veya mikropapiller yapılar göstermeyen, tabakalar halinde düzenlenmiş poligonal tümör hücrelerinden oluşur (Resim 2.4). Solid tümörlerde, glandüler diferansiyasyonu doğrulamak için bir pnömosit belirtecinin (TTF1 ve/veya napsin A) pozitifliği ve p40 negatifliğinin veya 2 büyük büyütme alanında en az 5 tümör hücresinde intraselüler müsinin histokimyasal (d-PAS veya müsikarmin) olarak saptanması gereklidir [33]. TTF1 immünhistokimyasal boyaması, solid adenokarsinom tanısında müsin varlığından daha yüksek duyarlılığa sahiptir [34].



**Resim 2.4**: Solid Adenokarsinom (Hemotoksilen-Eozin x100)

#### 2.4.1.2.5. Mikropapiller adenokarsinom

Mikropapiller adenokarsinom, fibrovasküler korları bulunmayan, papiller kümeler halinde büyüyen ve alveoler duvarlardan ayrılmış ya da duvara bağlı şekilde görünen tomurcuklanma gösteren papiller yapıda tümör hücrelerinden oluşur (Resim 2.5). Alveolar boşluklarda, serbest yüzen glandüler yapılar ve psammoma cisimcikleri de gözlemlenebilir. Eğer lepidik, asiner veya papiller paternlerle çevrili hava boşluklarında mikropapiller patern bulunursa, prognozu daha kötü olduğu için bu patern, mikropapiller adenokarsinom olarak sınıflandırılmalıdır [35]. Mikropapiller paternin morfolojik spektrumu, fibrovasküler kor olmadan, ≥3 hücreden oluşan ince, dantel benzeri, dar yığınlar halinde büyüyen tümör hücrelerinden oluşan filigre paternin tanınmasıyla yakın zamanda genişletilmiştir [36].



**Resim 2.5**: Mikropapiller Adenokarsinom (Hemotoksilen-Eozin x100)

#### 2.4.1.2.6.Tümörün Hava Yollarına Yayılımı

Tümörün hava boşluklarına yayılımı (STAS), ana tümörün kenarındaki hava boşlukları içinde bulunan tümör hücreleri olarak tanımlanır. STAS ilk olarak 1980 yılında bildirilmiştir. STAS'ta tümör hücreleri; tek hücreler, mikropapiller kümeler ve solid yuvalar olmak üzere 3 şekilde yayılım gösterir [37]. STAS, artefakt benzeri durumlardan ayırt edilmelidir. Bunlar; doku kesitinin kenarında dağınık yerleşimli düzensiz sınırlı tümör hücre kümeleri, tümör hücre kümelerinde düzensiz sınırların izlenmesi, benign sitolojik özellikler ve silya içeren normal benign pnömositler veya bronş hücreleri, alveolar duvardan ayrılmış linear hücre şeritleridir. [38]. Son yıllarda yapılan çok sayıda bağımsız çalışma, STAS varlığının, akciğer adenokarsinomlarında ve akciğer kanseri alt tiplerinin çoğunda kötü klinik prognoz ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, STAS'ın prognostik bir biyobelirteç olarak dikkate alınması gerektiğini ve rezeksiyon sonrası nüks riskinin öngörülmesinde potansiyel bir rolü olabileceğini ortaya koymaktadır [39]. Ayrıca STAS, 2015 DSÖ sınıflamasında akciğer adenokarsinomlarının invaziv olduğunu

gösteren kritik bir parametre olarak kabul edilmiş ve rekürrens riski ile ilişkilendirilmiştir [40].

#### 2.4.1.2.7. Akciğer Non-Müsinöz Adenokarsinomlarında İmmünohistokimya

İmmünohistokimya, primer akciğer adenokarsinomunu, pulmoner metastazlardan ayırt etmek için faydalıdır ve aynı zamanda solid patern baskın akciğer adenokarsinomu tanısının konulması için gereklidir. Pnömosit belirteçleri olan TTF1 ve napsin A, akciğer adenokarsinomları için %100 duyarlılığa veya özgüllüğe sahip immünohistokimyasal belirteçler olmamakla birlikte, vakaların çoğunda (yaklaşık %75–80) pozitiftir [41]. Eğer sınırlı bir panel kullanılabiliyorsa TTF1'in kullanılması önerilmektedir [42]. Aynı tümörde TTF1 ve p40 pozitif bulunursa, genellikle adenokarsinom lehinedir ancak adenoskuamöz karsinom ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır [42].

### 2.4.1.3. İnvaziv müsinöz adenokarsinom

İnvaziv müsinöz adenokarsinom (IMA), yüksek miktarda intrasitoplazmik müsin içeren goblet hücresi veya kolumnar hücre morfolojisi gösteren neoplastik hücreleri içeren bir akciğer adenokarsinomudur. IMA genellikle akciğerin periferinde ve sıklıkla multifokal, multilober ve bilateral olarak görülür. Bu tür adenokarsinomlar, non-müsinöz adenokarsinomlara kıyasla daha azdır ve akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %3-10'unu oluşturur [43]. IMA tanılı hastaların demografik özellikleri, non-müsinöz akciğer adenokarsinomuna sahip hastalara benzerlik gösterir [44]. Bu tümörler genellikle CK7 ekspresyonu gösterirken, fokal CK20 veya CDX2'i ekspresyonu da içerebilir. Bununla birlikte, TTF1 ve napsin A genellikle negatif bulunur [45].

İnvaziv müsinöz adenokarsinomlar, makroskopik olarak genellikle yumuşak yapıda ve mukoid bir görünüme sahip lezyonlar olarak dikkat çeker. Bu tümörler, nodüller ya da pnömoni benzeri bir konsolidasyon alanı şeklinde görülebilir. Tümör hücreleri, bol miktarda intrasitoplazmik müsin içerir ve genellikle bazale yerleşmiş,

küçük çekirdekli, goblet ya da kolumnar hücrelerden oluşur. Nükleer atipi genellikle belirgin değildir. Alveolar boşluklar çevresinde çoğunlukla müsin birikimi gözlemlenir. Bu tümörler, farklı büyüme paternleri sergileyebilmekle birlikte, genellikle lepidik tipte baskın bir büyüme gösterir. Müsinöz ve non-müsinöz bileşenleri içeren tümörlerde, her iki bileşenin de tümörün %10'undan fazlasını oluşturduğu durumlarda, tümör mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom olarak sınıflandırılmalıdır [46].

#### 2.4.1.4. Kolloid adenokarsinom

Kolloid adenokarsinom, geniş ekstraselüler müsin birikintilerinin alveolar boşlukları genişleterek alveoler duvarları yıktığı (altta yatan akciğer parankiminin tamamen silinebildiği) invaziv bir adenokarsinom türüdür. Bu tümörler genellikle akciğerin perifer bölgesinde yerleşir. Makroskopik olarak, kapsülsüz, tek başına bulunan, yumuşak ve mukoid özellik gösteren tümörlerdir. Kesit yüzeyinden dışarı taşarlar. Nadiren belirgin şekilde kistik görünebilirler. Ortalama olarak 24 mm boyutundadır. Bilgisayarlı tomografide rastlantısal olarak tespit edilirler. [47]. Biriken müsin, akciğer parankimini genişleterek ve parçalayarak büyük matriks gölcükleri meydana getirir. Tümör hücreleri, müsin içeren küboidal veya uzun kolumnar hücrelerdir ve bazen taşlı yüzük şeklinde morfoloji sergileyebilirler. Tümör hücrelerinin iyi diferansiye olmaları durumunda küçük biyopsiler ve frozen kesitlerde tanı koymak zorlaşabilir. Psödostratifikasyon ve sitolojik atipi görülebilse de genellikle mitoz sayısı düşüktür ve nekroz görülmez. Müsine karşı histiyosit ve dev hücrelerden oluşan inflamatuar yanıt gelişebilir. Kolloid adenokarsinom, intestinal belirteçlerin (CDX2, MUC2, CK20) ekspresyonunu gösterir. Bununla birlikte, kolloid adenokarsinomlar CK7 pozitiftir. TTF-1, napsin A ve EMA (MUC1) boyanması ise genellikle negatif ya da zayıf ve fokaldir [48].

#### 2.4.1.5. Fetal adenokarsinom

Fetal adenokarsinomu, fetal akciğerde gelişen psödoglandüler evreye benzeyen bir pulmoner adenokarsinom türüdür. Düşük dereceli fetal adenokarsinomlar

genellikle insidental olarak tespit edilir. Tümörler genellikle akciğerin periferine yerleşir ve makroskopik olarak iyi sınırlı, gri-beyaz renklidir. Boyutları ise 10 ile 120 mm arasında değişir [49]. Düşük dereceli fetal adenokarsinom, daha genç bireylerde görülür ve kadın ve erkeklerde neredeyse eşit oranda görülür. Yüksek dereceli fetal adenokarsinom, genellikle ağır sigara içicisi, yaşlı erkeklerde daha sık görülür[50]. Bu tümörler, fetal akciğerin hava yolu epiteline benzer yapılar gösterir. Glikojenden zengin, berrak veya hafif eozinofilik sitoplazmaya sahip, subnükleer vakuoller oluşturan psödostratifiye kolumnar hücrelerden oluşan kompleks glandüler, papillotübüler ya da kribriform yapılar oluşturur. Düşük dereceli fetal adenokarsinomda düşük dereceli nükleer atipi gösteren, rölatif olarak küçük, yuvarlak ve monoton nükleuslu tümör hücreleri ve morül formasyonu izlenir [51]. Yüksek dereceli fetal adenokarsinom, diffüz nükleer atipi ve geniş nekroz izlenirken morül formasyonu görülmez [52]. Tanı konulabilmesi için tümörün en az %50'sinin yüksek dereceli fetal adenokarsinom histolojisi göstermesi gereklidir.

#### 2.4.1.6. Enterik adenokarsinom

Enterik tip adenokarsinom, kolorektal adenokarsinomla benzer histolojik özelliklere sahip bir primer pulmoner adenokarsinomdur. Klinik belirtileri, diğer akciğer adenokarsinomlarıyla hemen hemen aynıdır. Bu tümör genellikle yaşlı ve sigara içen erkeklerde ortaya çıkar [53]. Makroskopik olarak 10-115 mm boyutta, sıklıkla sarımtırak noktasal-coğrafik nekroz içeren, iyi sınırlı, beyaz-gri renktedir. Histolojik yapısı, kolorektal adenokarsinoma oldukça yakın olduğundan, tanı sırasında kolorektal adenokarsinom metastazı dışlanmalıdır. Mikroskopik olarak, intraluminal nekrotik hücresel debri ile asiner, kribriform ya da papillotübüler yapılar görülür [54]. Enterik patern, diğer adenokarsinom paternleriyle birlikte bulunabilir; enterik adenokarsinom tanısı, enterik komponentin tümörün %50'sinden fazlasını oluşturması durumunda konulmalıdır [55]. Morfolojik özellikler, pozitif intestinal belirteçlerle desteklenmektedir; CK20 ve MUC2 sırasıyla olguların yaklaşık yarısında ve üçte birinde eksprese olurken, CDX2, villin ve HNF4α çoğu olguda eksprese edilmektedir [56]. Tümör hücrelerinin %80'inden fazlasında CK7 ekspresyonu saptanması,

kolorektal adenokarsinomdan ayırıcı tanıda yardımcı olur. TTF-1 ekspresyonu ise olguların yarısından fazlasında negatif olabilir [56].

## 2.5.TÜMÖR TOMURCUKLANMASI

Tümör tomurcuklanması, tümörün invaziv sınırındaki myofibroblastik stromal dokuda tek bir tümör hücresi veya dört hücreye kadar olan küçük kümeler olarak tanımlanır (Resim 2.6). TT, ilk olarak kolorektal adenokarsinomlarda tanımlanmış olup yıllar içinde yapılan çalışmalar ile birçok adenokarsinomda morfolojik olarak görüldüğü bildirilmiştir. TT'nin, birçok kanser türünde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir, Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensüs Konferansı (ITBCC) 2016 yılında toplanarak tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesi ile ilgili standartları belirlemişlerdir. Buna göre, en fazla TT içeren hemotoksilen&eozin (H&E) ile boyanmış kesitte tümör invazyon sınırı boyunca, desmoplastik stroma içerisinde, x10 büyütmede, en az 10 farklı alanın taranmasını ve en yoğun alanın değerlendirilmesi belirtmişlerdir (Resim 2.6-2.8). En yoğun alanda x20 ile yapılacak sayımda 0-4 arası hücre kümesi görülürse TT1 (düşük derece), 5-9 arası hücre kümesi görülürse TT2 (orta derece), 10 ve üzeri hücre kümesi görülürse TT3 (yüksek derece) olarak sınıflanması kararlaştırılmıştır [57] (Tablo 3.3).

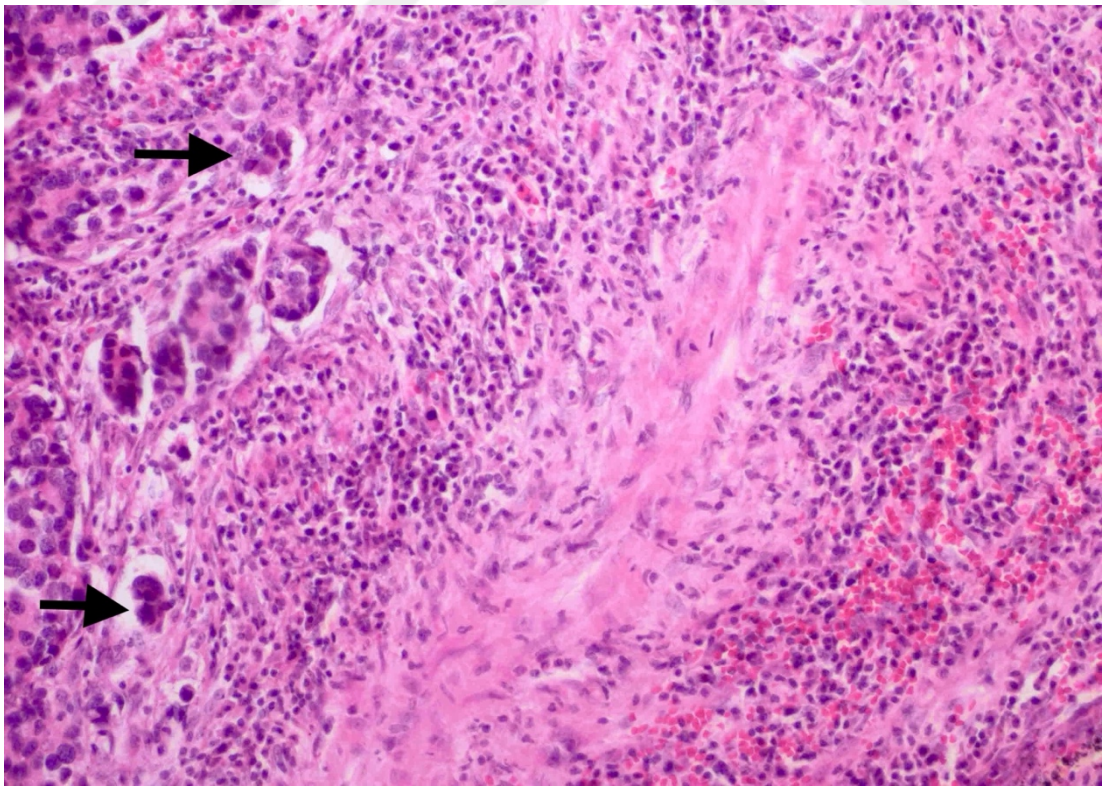
Tümör tomurcuklanması için verilerin çoğu H&E değerlendirmesi kullanan çalışmalara dayanmaktadır. Nispeten az sayıda çalışma tümör tomurcuklanmasını immünohistokimya ile değerlendirmiştir [58]. Meta analizler, H&E veya immünhistokimya ile değerlendirilen tümör tomurcuklanmasının prognostik açıdan farklı olmadığını ileri sürmektedir [59]. Verilerin büyük çoğunluğunun H&E değerlendirmesine dayanmasından dolayı ITBCC grubu, TT'nın H&E ile değerlendirilmesini önermektedir. Kolorektal karsinomlarda (KK) Birleşmiş Miletler Uluslararası Kanser Kontrol Örgütü (UICC), TT'yi bağımsız bir prediktif faktör olarak resmi olarak kabul etmiş ve değerlendirilmesi ve raporlanması, KK'nin kılavuzlarına ve evreleme sistemlerine dahil edilmiştir. Diğer prognostik faktörlerle birlikte, TT, KK hastalarının neoadjuvan veya adjuvan tedaviye aday olup olmadığını belirlemek için

kullanılmaktadır. Ayrıca, dil, serviks ve uterin kanserlerin evrelemesinin, tomurcuklanma değerlendirmesi ile iyileştirilebileceği önerilmiştir [60].

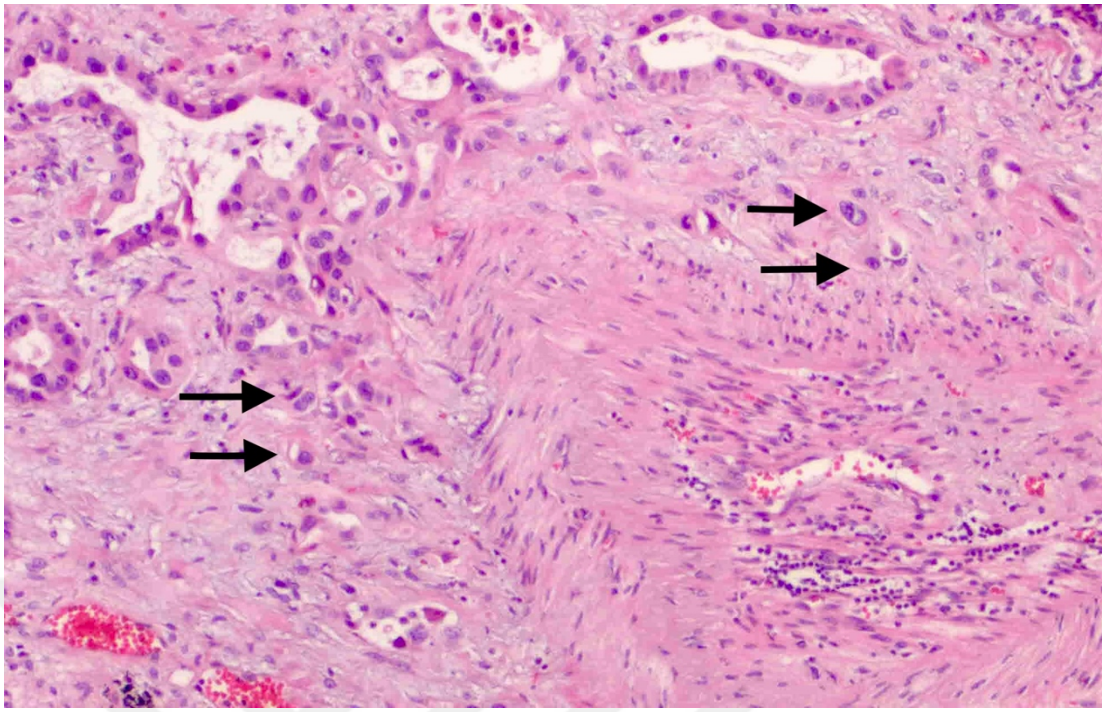
2025 yılında Volmonen ve ark. tarafından yayınlanan 207 akciğer adenokarsinomu ile yapılan bir çalışmada hastalar yüksek dereceli TT (≥10 tomurcuk) ve düşük dereceli TT (<10 tomurcuk) olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmaya göre yüksek dereceli TT grubunun hastalıksız ve ortalama sağkalımı düşük dereceli TT içeren gruba göre daha kötüydü [60].

Rokutan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer adenokarsinomlarında yüksek dereceli TT'nin daha büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı, lenfovasküler ve plevral invazyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak çok değişkenli analizlerde TT bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmamıştır [4].

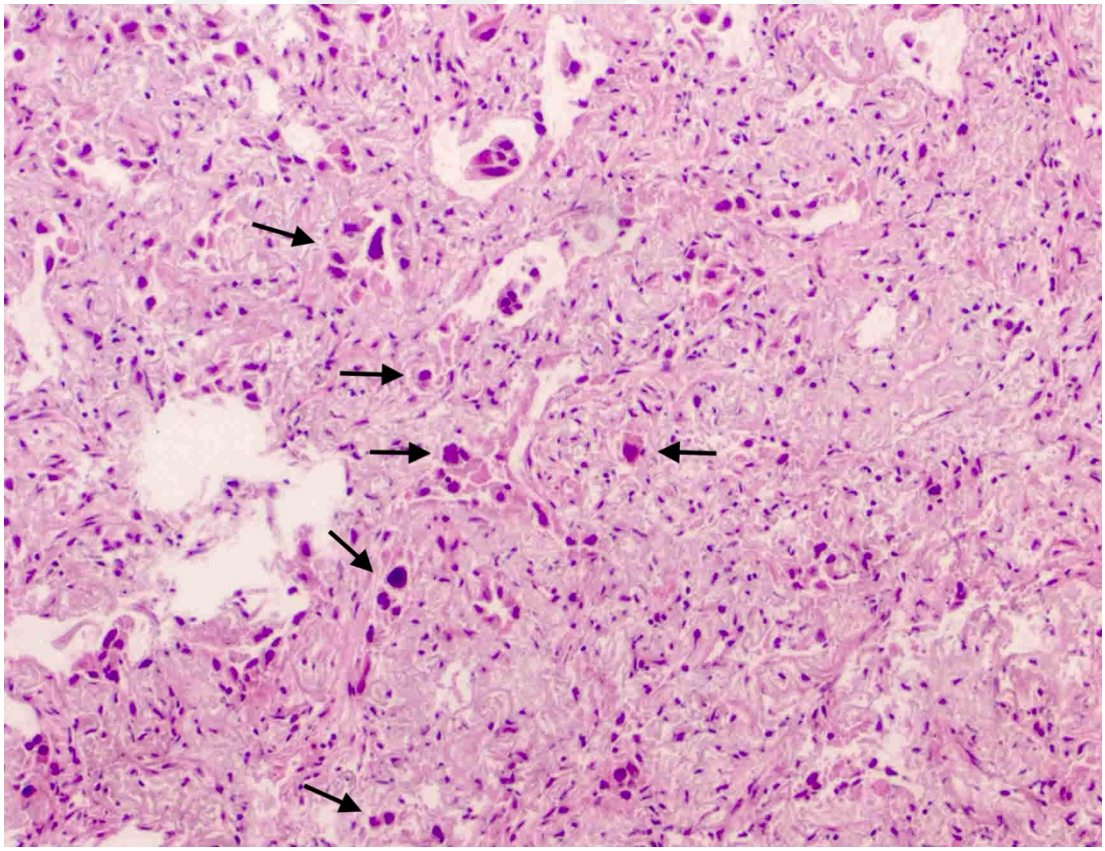
Tümör tomurcuklanması akciğer adenokarsinomlarda da görülmesine rağmen, klinik sonuçlarla ilişkisine yönelik kanıtların eksikliği nedeniyle, DSÖ'nün 2021 sınıflamasında resmi olarak değerlendirilmesi önerilmemektedir [30].



**Resim 2.6.** Tümör tomurcuklanması derece 1 (Hemotoksilen&Eozin x200)



**Resim 2.7.** Tümör tomurcuklanması derece 2 (Hemotoksilen&Eozin x200)



**Resim 2.8.** Tümör tomurcuklanması derece 3 (Hemotoksilen&Eozin x200)

## 2.6. DİSKOHEZİV BÜYÜME PATERNİ

Akciğer adenokarsinomu, primer akciğer kanserlerinin en sık görülen histolojik alt tipidir ve histopatolojik olarak oldukça heterojen bir yapıya sahiptir. DSÖ'nün tanımladığı 5 ana paternin ötesinde, tümör davranışlarını etkileyebilecek başka invaziv paternlerin de varlığı bildirilmektedir. Bunlardan biri olan Disko-p, desmoplastik stromayla ilişkili tek tek infiltrasyon gösteren tümör hücreleri, küçük hücre kümelerinden veya ince trabeküler yapılardan (Resim 2.9 ve 2.10) oluşan invaziv bir yapıyı tanımlar. Bu patern, mikropapiller patern, tümör tomurcuklanması ve kompleks glandüler patern gibi diğer invaziv yapılarla benzerlik göstermektedir, ancak özgün morfolojik ve klinik özellikler taşımaktadır [4] Disko-p, midenin "diffüz karsinomu" veya "zayıf kohezif karsinomu" olarak da bilinen patern ile benzerlik gösterir.

Modern Pathology dergisinde yayımlanan geniş çaplı bir çalışmada Rokutan-Kurata ve Ark (2020), rezeksiyon uygulanmış 1062 akciğer adenokarsinomu olgusunu retrospektif olarak incelemiş ve diskoheziv büyüme paterninin klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisini detaylı biçimde ortaya koymuştur. Çalışmada, disko-p varlığı; erkek cinsiyet, sigara öyküsü, büyük tümör boyutu, ileri evre, lenf nodu metastazı, plevral, vasküler ve lenfatik invazyon gibi kötü prognostik göstergelerle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca disko-p STAS ve yüksek dereceli tümör tomurcuklanması ile de korelasyon göstermiştir. Multivaryant analizlerde ise disko-p hem genel hem de hastalıksız sağkalım (HSK) açısından bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır [4].

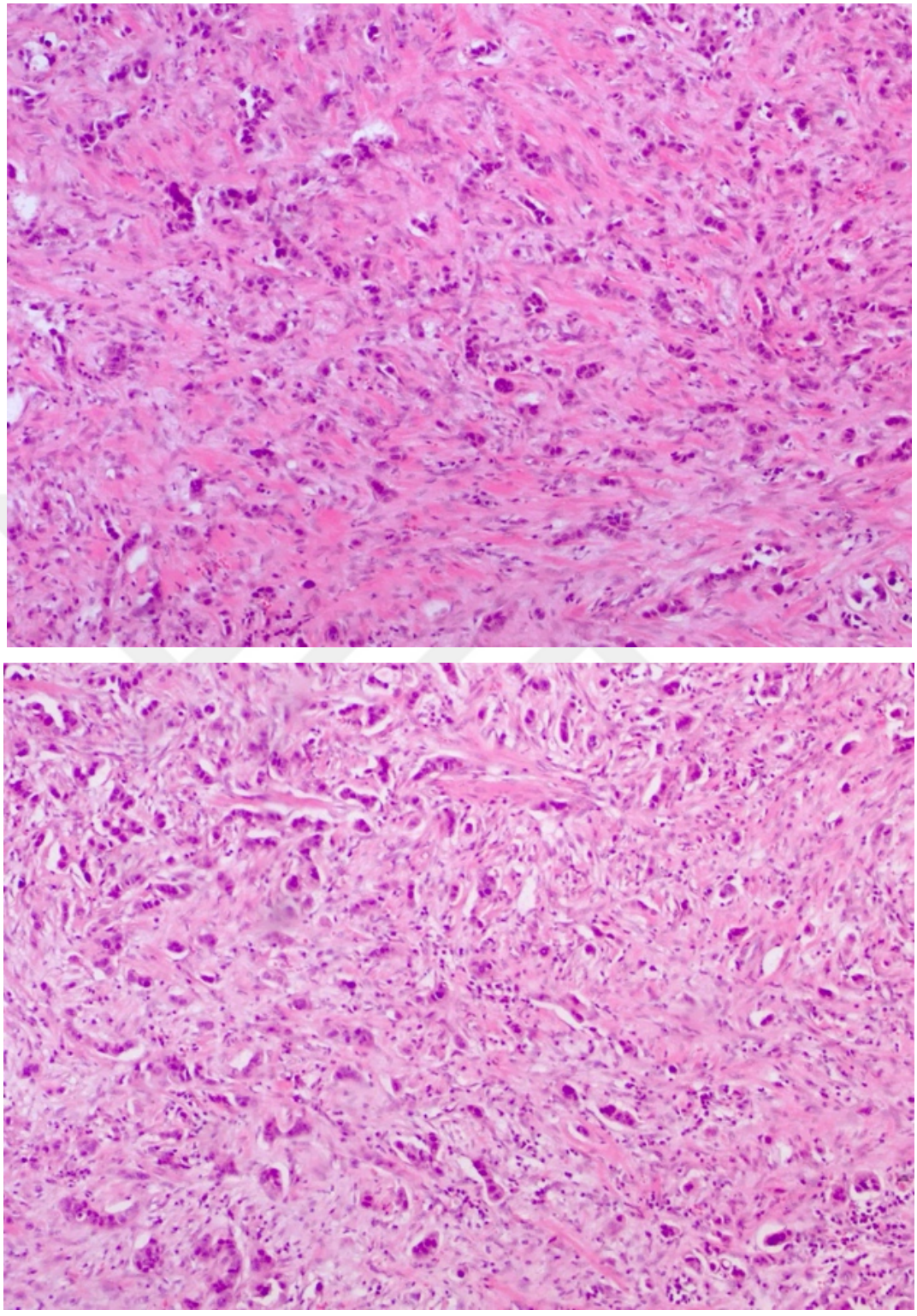
Diskoheziv büyüme paterni sıklıkla glandüler, solid veya mikropapiller büyüme paternlerinin yanında gözlenmektedir. Disko-p'nin solid paternden ayrımında, disko-p'de görülen trabeküllerin bir veya iki tümör hücre sırasından oluşan ince trabekülerden oluşması önemlidir. Yarık benzeri bir yapı içerisinde küçük tümör hücre yuvalarının gözlenmesi mikropapiller paternden ziyade disko-p lehine bir bulgudur. Ancak, küçük tümör yuvaları laküner boşluklar içinde yüzüyorsa, bu alan mikropapiller patern olarak değerlendirilebilir. Yuvayı oluşturan tümör hücrelerinin

sayısı sınırlamaya tabi değildir. Disko-p sadece tümör çevresinde değil, tümörün içinde de gözlenebilmektedir. Bu yönüyle de tümör tomurcuklanmasından ayrılmaktadır. Disko-p, CK7 (klon, OVTL12/30, Dako, Danimarka) immünoekspresyonu ile vurgulanabilir [4].

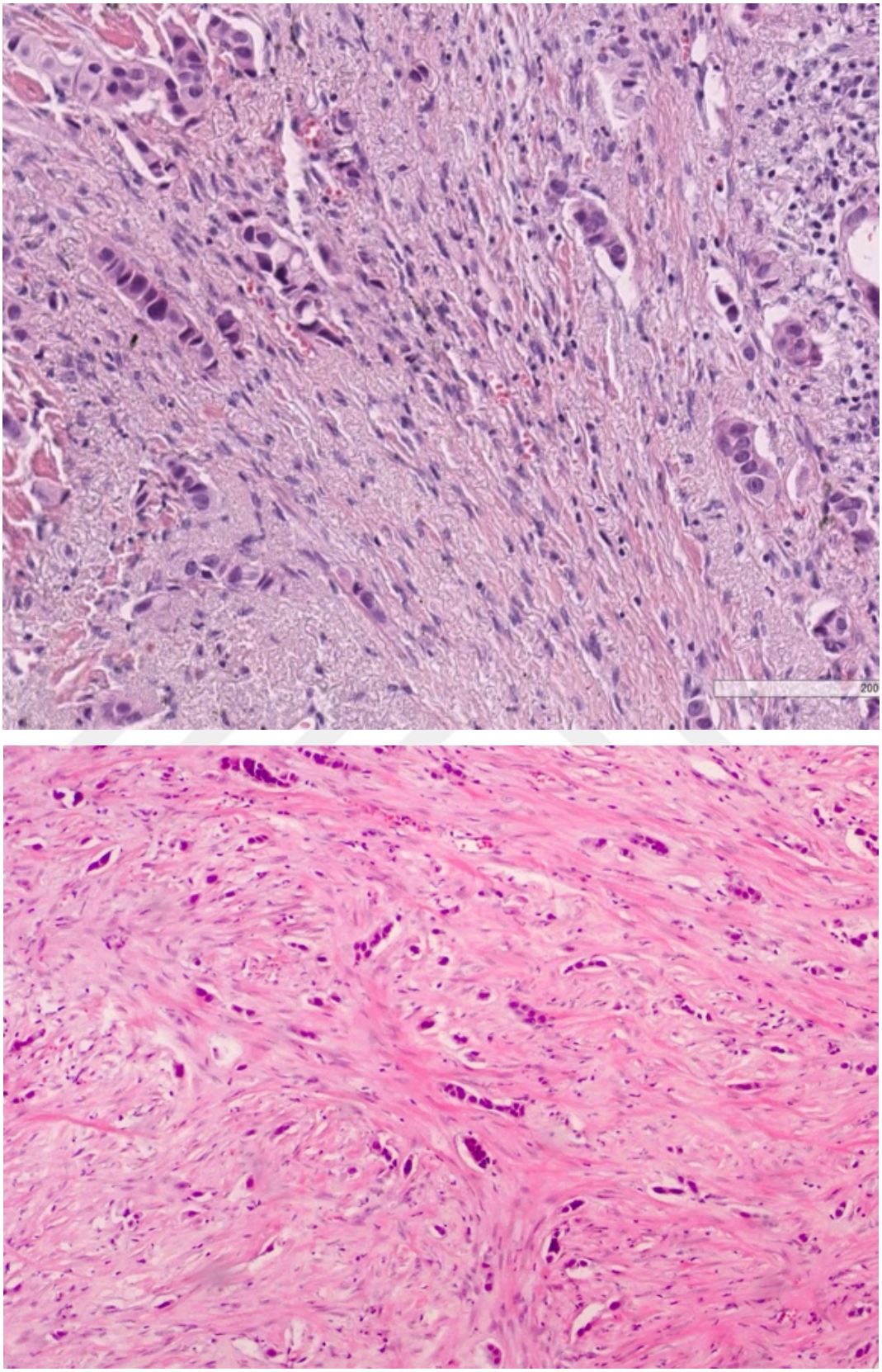
Diskoheziv büyüme paterninde görülen morfoloji epitelyal-mezenkimal geçişte (EMT) görülen fenotip ile kısmen benzerdir. EMT, epitel hücrelerinin mezenkimal kök hücrelerin fenotipini edindiği bir süreç olup, gen ekspresyonundaki değişiklikler, hücre polaritesi ve bağlantılarının kaybı, motilite ve invaziv özellik kazanımı ile karakterizedir. EMT süreci, embriyonik morfogenez, doku fibrozisi, yara iyileşmesi, tümör hücre migrasyonu ve kanser hücrelerinin metastazı gibi birçok temel süreçte yer alır. EMT sırasında, E-kaderin, β-katenin gibi epitel hücre belirteçlerinin ekspresyonları azalırken, N-kaderin, vimentin, fibronektin gibi mezenkimal hücre belirteçlerinin ekspresyonlarında artış görülür. Böylece, hücre migrasyonu ve invazyon için gelişmiş bir yetenek kazanarak, kanser hücrelerinin metastatik özellikleri artar [61].

Akciğer adenokarsinomlarında, benzer invaziv patern önceki çalışmalarda TT olarak tartışılmıştır. TT, özellikle kolorektal karsinomda olmak üzere çeşitli kanserlerde tanımlanmıştır ve prognoz üzerindeki klinik etkisi yoğun şekilde incelenmiştir. Kadota ve arkadaşları, TT' nın evre I akciğer adenokarsinomu için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir [62]. Yamaguchi ve arkadaşları, TT'nin küçük boyutlu akciğer adenokarsinomu olan 181 hastanın %43,1'inde gözlemlendiğini ve TT pozitif olan vakalarda 5 yıllık genel sağkalımın TT negatif olan olgulara göre daha düşük olduğunu göstermiştir [63]. TT tanımı genellikle 5'ten az hücre içeren küçük kümelere odaklanmakta, ince trabeküler yapıları veya 5 ten fazla hücre kümelerini içeren invaziv örüntüler göz ardı edilmektedir. Ayrıca, TT değerlendirmesi çoğunlukla tümörün invaziv sınırına odaklanırken, disko-p tümörün iç alanlarında da yaygın olarak görülebilmektedir [3].

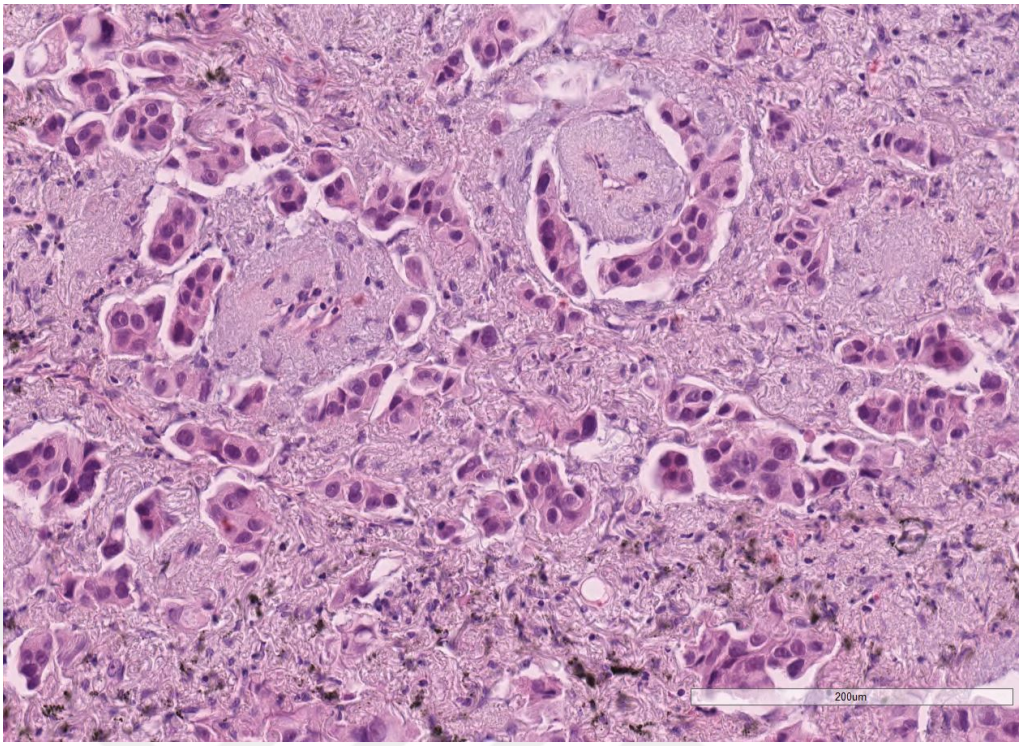
Bu bağlamda, disko-p, klasik histolojik sınıflamalara dahil olmayan, ancak klinik seyir üzerinde belirgin etkisi olan, TT' a göre uygulama kolaylığı sağlayan, yeni bir invaziv morfolojik özellik olarak öne çıkmaktadır [4].



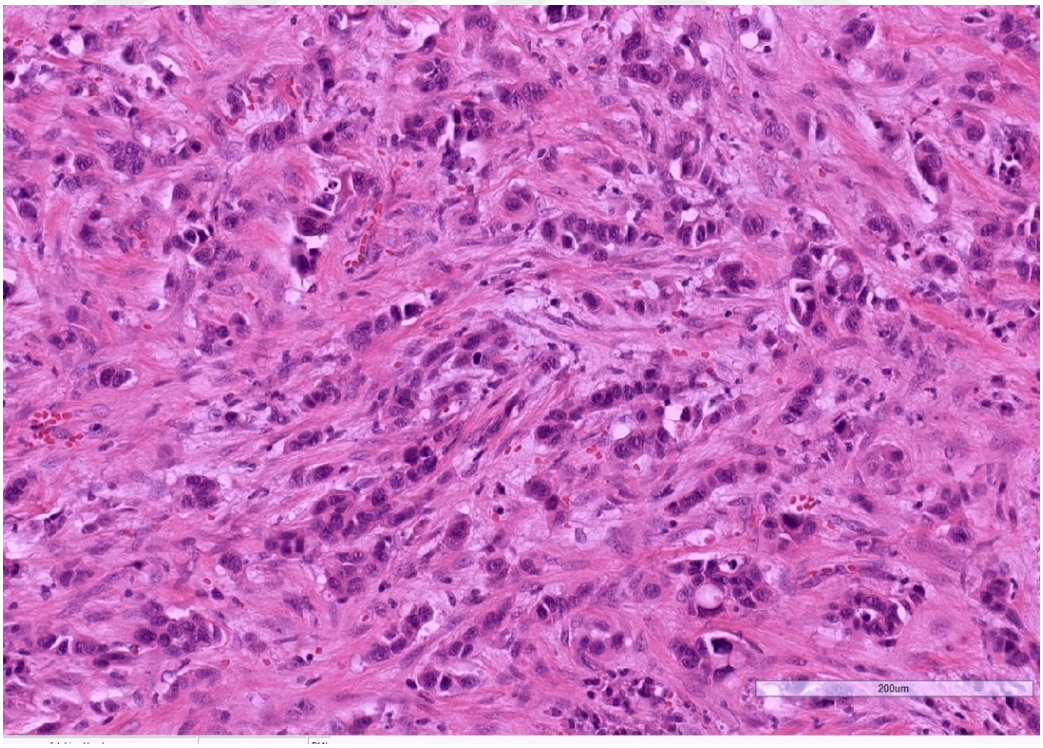
**Resim 2.9.** İnce trabeküler yapılar halinde diskoheziv büyüme paterni (Hemotoksilen-Eozin x100)



**Resim 2.10.** Diskoheziv büyüme paterni tek tek infiltrasyon gösteren tümör hücreleri (Hemotoksilen-Eozin x200 ve x100)




**Resim 2.11**: Yuvalar halinde diskoheziv büyüme paterni gösteren tümör hücreleri (Hemotoksilen-Eozin x200)




**Resim 2.12**: Ana tümör içerisinde ve çevresinde tek hücreler, yuvalar, ince trabeküller oluşturan tümör hücreleri (Hemotoksilen-Eozin x200)

# 3.GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Klinik Araştırma ve Etik Kurul Başkanlığı'nın 13/12/2023 tarihindeki 4428 numaralı kararı ile etik kurul onayı almıştır. (Bkz: Ek 1)

## 3.2. OLGULARIN SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Bu çalışmaya 2019-2023 yılları arasında, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 18 yaşından büyük, primer akciğer invaziv non-müsinöz adenokarsinom tanısı alan 150 olgu ardışık olarak retrospektif olarak incelemeye alındı. Bu olgular içerisinde minimal invaziv adenokarsinom ve adenokarsinoma in situ tanısı alanlar, mikst tümörler ve adenokarsinom non-müsinöz dışı varyantları içeren 6 olgu çalışmadan çıkarıldı. Olguların tamamında incelenen dokular eksizyon materyaline ait dokulardı.

Olguların; yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, ameliyat bilgileri, TNM evrelemeleri, patoloji raporlarına HICAMP hastane bilgi sisteminden elde edildi. Sağ kalım bilgilerine ise kanser takip birimi sisteminden ulaşıldı. Tüm veriler Microsoft Excel ve SPSS 22.0 programına kaydedildi.

Tümöre ait H&E kesitleri tek bir gözlemci tarafından tümör hücresi yeterliliği açısından değerlendirildi. Dışlanma kriterlerine göre değerlendirme yapıldıktan sonra primer akciğer non-müsinöz adenokarsinomu tanılı 144 olgunıun preparatları çalışmaya dahil edildi. Preparatlar 3.5 mikron (μ) kalınlığında kesilmiş, Hemotoksilen-Eozin boyası (H&E) ile boyanmış şekilde Nikon Eclipse 80i marka ışık mikroskobu altında 2 patolog (Prof.Dr.Yetkin Ağaçkıran, Dr.Sena Gerçek Civelek) tarafından incelendi. Patoloji preparatlarının geriye dönük incelemesi ile tümör alt tipi, tümör derecesi, tümör tomurcuklanması, STAS, plevral invazyon, LVI, PNI, disko-p, filigre patern bilgileri de kayıt altına alındı. LVI, PNI, STAS, disko-p ve filigre patern, yok veya mevcut olarak kaydedildi. Patolojik evre, UICC/American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen sekizinci TNM evrelemesine göre belirlendi

(Tablo 3.1 ve Tablo 3.2). Primer akciğer adenokarsinomu tanısı alan olgular, 2021 DSÖ sınıflamasına göre sınıflandırıldı. IASLC/ATS/ERS sınıflamasına göre solid, asiner, papiller, mikropapiller ve lepidik olmak üzere beş alt tipe ayrıldı. Belirlenen alt tiplere göre IASLC'nin derecelendirme sistemi kullanılarak Tümörler derece-1, derece-2, derece-3 olarak sınıflandırıldı.

***Tablo 3.1.*** *AJCC 8.edisyon TNM sınıflaması*

| Kategori | Tanım |
|---|---|
| **T0** | Tümör yok |
| **Tis** | Karsinoma in-situ |
| **T1mi** | Minimal invaziv adenokarsinom |
| **T1a** | ≤ 1 cm |
| **T1b** | > 1 cm ve ≤ 2 cm |
| **T1c** | > 2 cm ve ≤ 3 cm |
| T2a-b | > 3 cm ve ≤ 5 cm çap veya viseral plevra invazyonu, ana bronş tutulumu (karinadan ≥ 2 cm uzakta), lobar atelektazi varlığı |
| **T2a** | > 3 cm ve ≤ 4 cm |
| **T2b** | > 4 cm ve ≤ 5 cm |
| **T3** | > 5 cm ve ≤ 7 cm çap veya göğüs duvarı / perikard / inferior diyafram / frenik sinir invazyonu, ya da aynı lobda ayrı nodül (ler) |
| **T4** | > 7 cm çap veya mediastinum / diyafram / kalp / büyük damarlar / rekürren laringeal sinir / karina / trakea / özofagus / omurga invazyonu, ya da ipsilateral farklı bir lobda ayrı nodül (ler) |
| **N0** | Bölgesel lenf nodu metastazı yok |
| **N1** | İpsilateral pulmoner veya hiler nodlarda metastaz |
| **N2** | İpsilateral mediastinal veya subkarinal nodlarda metastaz |
| **N3** | Kontralateral mediastinal, hiler veya supraklavikular nodlarda metastaz |
| **M0** | Uzak metastaz yok |
| **M1a** | Kontralateral lobda ayrı tümör nodülü (leri), malign plevral veya perikardiyal efüzyon, veya plevral/perikardiyal nodüller |
| **M1b** | Tek ekstratorasik metastaz |
| **M1c** | Bir veya birden fazla organda çoklu ekstratorasik metastaz |

***Tablo 3.2**. Akciğer Kanserinde Evreleme*

| | N0 | N1 | N2a | N2b | N3 |
|---|---|---|---|---|---|
| T1a | IA | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| T1b | IA | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| T1c | IA | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| T2a | IB | IIB | IIIA | IIIB | IIIB |
| T2b | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IIIB |
| T3 | IIB | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC |
| T4 | IIIA | IIIA | IIIB | IIIB | IIIC |
| M1a | IVA | IVA | IVA | IVA | IVA |
| M1b | IVA | IVA | IVA | IVA | IVA |
| M1c | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB |

Diskoheziv büyüme paterninin aşağıdaki klinikopatolojik faktörlerle ilişkisi değerlendirilmiştir:

- Cinsiyet
- Yaş
- Sigara kullanımı
- Tümör boyutu
- Tümör derecesi
- Histolojik alt tip
- Lenfatik invazyon
- Vasküler invazyon
- Plevral invazyon
- Tümör tomurcuklanması
- STAS
- 8.Baskı TNM evrelemesi

Diskoheziv büyüme paterni desmoplastik stroma içerisinde, tümör içerisinde ve tümör çevresinde, tek tek giden tümör hücreleri, ince trabeküller ve küçük tümör yuvaları olarak değerlendirildi (x40 ve x100 büyütmede). Hücre kümelerini oluşturan

tümör hücresi sayısına sınırlama getirilmedi. Olgular disko-p mevcut olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırıldı. Solid büyüme paterninden ayrımında, trabeküler yapıların yalnızca bir ya da iki hücre sırasından oluşan ince yapıda olması kriteri kullanılmıştır. Disko-p ile mikropapiller patern ayrımı dikkatle yapılmıştır: eğer küçük hücre kümeleri yarık benzeri yapılar içinde yer alıyorsa Disko-p olarak değerlendirilmiştir. Buna karşılık, belirgin laküner boşluklar içinde yüzmekte olan küçük kümeler gözlenmişse, bu alanlar mikropapiller patern olarak sınıflandırılmıştır.

Tümör tomurcuklanması 10x ve 20x büyütmede değerlendirildi. ITBCC, önerileri doğrultusunda mevcut vakalara ait preparatlarda H&E boyama yeterli bulundu. Pansitokeratin boyamaya gerek duyulmadı. TT tomurcuklanması tümörün invazyon sınırındaki desmoplastik stroma içerisinde 5'ten az sayıda tümör hücresi içeren gruplar olarak belirlendi. İlk önce x10 büyütmede 10 alan incelenerek TT yoğunluğu en çok olan alan seçildi. Daha sonra x20 büyütme ile bu alan değerlendirmeye alındı.

Buna göre;

***Tablo 3.3.*** *Tümör Tomurcuklanması Sınıflaması*

| | |
|---|---|
| Düşük derecede tomurcuklanma (TT1) | 0-4 arasındaki tomurcuklanma |
| Orta derecede tomurcuklanma (TT2) | 5-9 arası tomurcuklanma |
| Yüksek derecede tomurcuklanma (TT3) | 10 ve üstü tomurcuklanma |

Plevral invazyon Modifiye Hammar Sınıflamasına göre pL0, pL1, pL2, pL3 olarak sınıflandırıldı [64] (Tablo 3.4).

***Tablo 3.4.*** *Plevral İnvazyonun Sınıflaması*

| | |
|---|---|
| **pL0** | Tümör akciğer parankiminde sınırlı |
| **pL1** | Tümör visseral plevranın elastik tabakası boyunca devam ediyor |
| **pL2** | Tümör visseral plevranın dış yüzeyine çıkmış |
| **pL3** | Tümör parietal plevraya ulaşmış |

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, medyan ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak raporlanmıştır. Normal dağılımlı sayısal verilerin gruplar arası karşılaştırmasında iki örneklemli t-testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA); normal dağılım göstermeyen sayısal verilerde ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırma gerektiren durumlarda, normal dağılımlı verilerde Tukey post-hoc testi, dağılım bozukluğu gösteren verilerde ise Dunn–Bonferroni post-hoc testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare veya gerekiyorsa Fisher'ın kesin testi tercih edilmiştir. Tüm bu analizler disko-p durumu ("yok" vs. "var") bazında gerçekleştirilmiştir.

Model kurulum aşamasında hedef değişken olarak ikili disco-p durumu ("yok" ve "var") kullanılmıştır. Binominal hedefi tahmin etmek için lojistik regresyon (logit ailesi) yöntemi seçilmiştir. Modelde yalnızca bir sayısal öngörücü bulunduğundan aykırı ve uç değer tespiti için tek değişkenli yöntemler uygulanmıştır. Tahminleme aşamasında toplam altı farklı model değerlendirilmiştir. Modellerin performansı duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specificity), doğruluk (accuracy), ROC eğrisi ve AUC (ROC altındaki alan) değerleri ile karşılaştırılmış; optimal eşik değerler Youden indeksi temel alınarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $\alpha = 0.05$, test gücü $(1–\beta) = 0.80$ olarak kabul edilmiş; $p < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 3.4.ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışmada araştırmacılar arasında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması yoktur.

# 4. BULGULAR

## 4.1.OLGULARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

Bu çalışmada, 144 akciğer adenokarsinomu tanısı almış olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların 110'u erkek (%76,4), 34'ü ise kadındır (%23,6). Yaş dağılımı 41 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 64,9 ± 8,49 yıl olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1). Mortalite oranı %27,8 (n=40) olarak saptanmıştır. Klinik evreleme açısından bakıldığında, olguların %53,5'i erken evrede (evre 1–2), %46,5'i ise ileri evrede (evre 3–4) yer almaktadır (Şekil 4.2). Tümör boyutu yalnızca 8 olguda 1 cm'nin altında saptanmış, geri kalan olgularda tümör çapı daha büyük ölçülmüştür. Olguların klinik evre dağılımı ve histopatolojik patern dağılımı Şekil 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir.

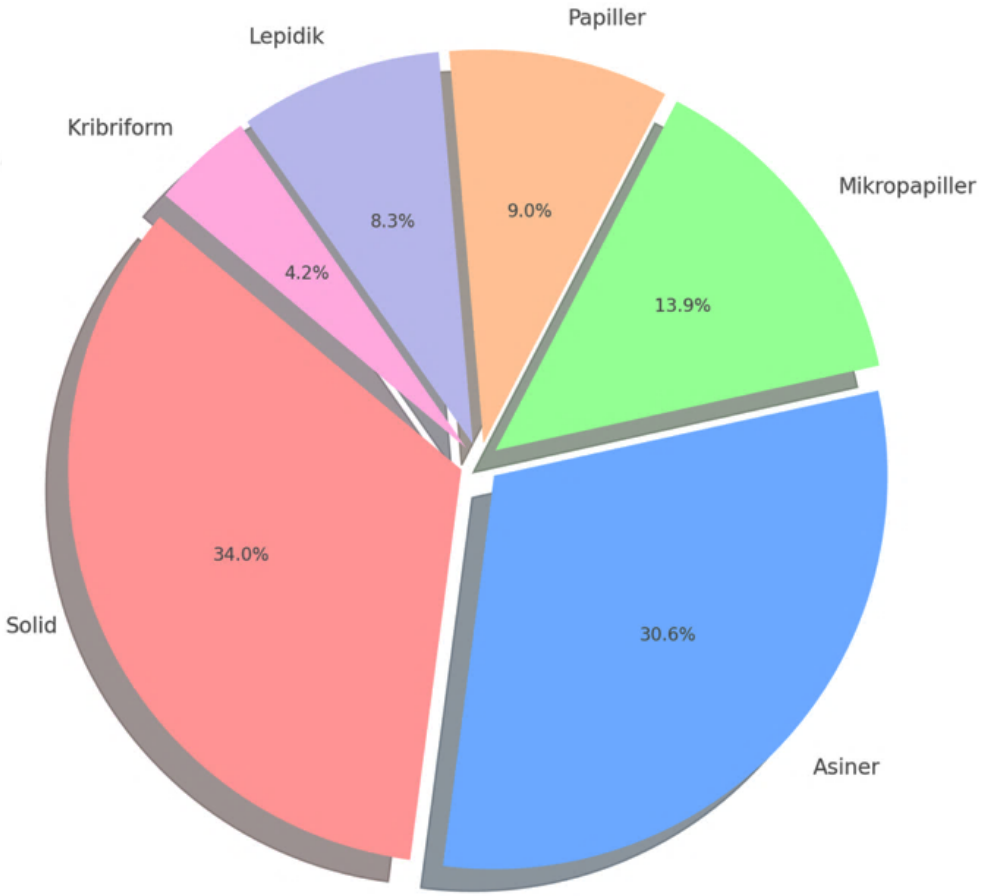
Sigara içme öyküsü disko-p varlığı ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Sigara içen olgularda disko-p varlığı belirgin şekilde daha yüksek oranda izlenmiş ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,015). Klinik evre açısından yapılan değerlendirmede, ileri evre (evre 3–4) olguların daha büyük kısmında disko-p pozitifliği saptanmıştır (p=0,008).

Histopatolojik değerlendirmede, çalışmaya dahil edilen olgular arasında disko-p 32 olguda (%22,2) izlenmiştir. Disko-p varlığı erkek olgularda daha yüksek oranda gözlenmiş olmakla birlikte, cinsiyet ile disko-p varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,345). Benzer şekilde yaş ve operasyon türü ile disko-p varlığı arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

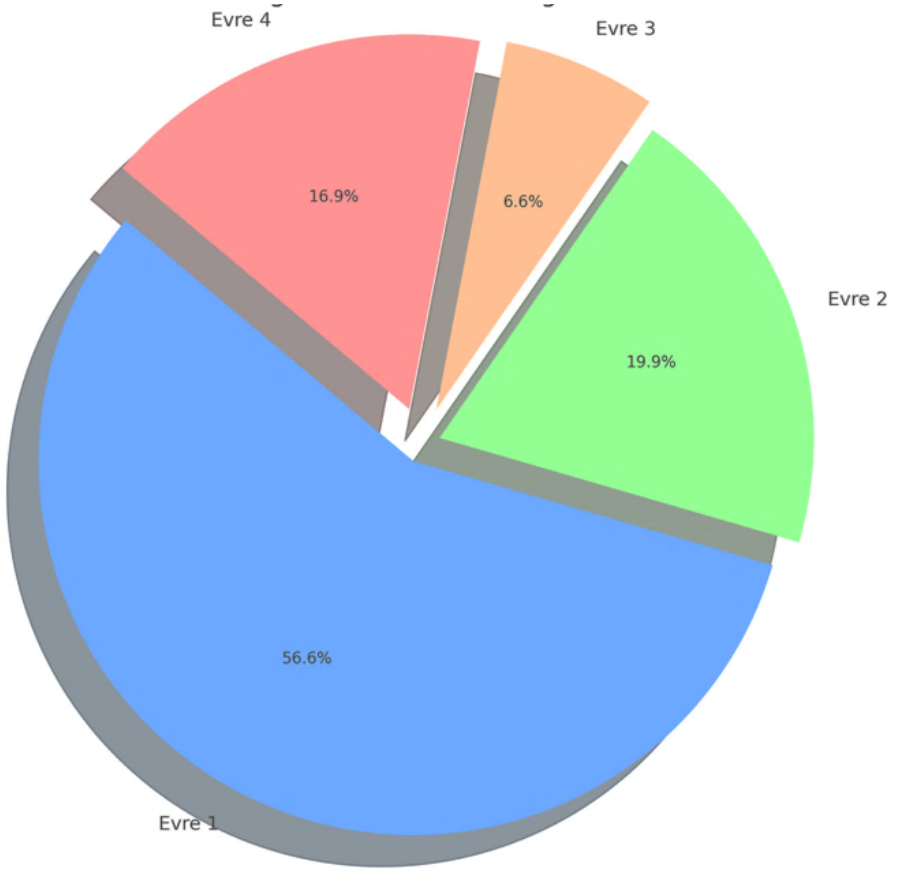
***Tablo 4.1.*** *Demografik ve klinik veriler*

| | | Disko-p negatif (n) | Disko-p pozitif (n) | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| ***Yaş*** | <60 | 29 (%25,9) | 4 (%12,5) | 0.111 |
| | >60 | 83 (%74,1) | 28 (%87,5) | |
| ***Cinsiyet*** | Erkek | 84 (%74,1) | 27 (%84,4) | 0,345 |
| | Kadın | 29 (%25,9) | 5 (%15,6) | |
| ***Sigara*** | Var | 82 (%73,2) | 30 (%93,8) | **0,015** |
| | Yok | 30 (%26,8) | 2 (%6,2) | |
| ***Operasyon türü*** | Wedge rezeksiyon | 13 (%11,6) | 3 (%9,4) | 1,000 |
| | Lobektomi/pnömektomi | 99 (%88,4) | 29 (%90,6) | |
| ***Boyut*** | <1 cm | 6 (%5,4) | 2 (%6,2) | 0,848 |
| | >1 cm | 106 (%94,6) | 30 (%93,8) | |
| ***Evre*** | 1 ve 2 | 93 (83.0%) | 19 (59.4%) | **0,008** |
| | 3 ve 4 | 19 (17.0%) | 13 (40.6%) | |
| ***Mortalite*** | Var | 30 (26.8%) | 10 (31.2%) | 0,657 |
| | Yok | 82 (73.2%) | 22 (68.8%) | |

***Disko-p:*** *Diskoheziv büyüme paterni*




**Şekil 4.1.** Olguların histopatolojik patern dağılımı




**Şekil 4.2.** Olguların klinik evre dağılımı

### 4.2.TANIMLAYICI ANALİZ SONUÇLARI

Tanımlayıcı analizlerde bazı histopatolojik ve klinik değişkenler açısından disko-p varlığının anlamlı farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Histolojik paternler ile disko-p varlığı karşılaştırıldığında, solid, mikropapiller ve kribriform paternlerin daha yüksek oranda disko-p ile ilişkili olduğu görülmüş ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,044). Tümör derecelendirmesi açısından değerlendirildiğinde ise yüksek dereceli (grade 3) tümörlerde disko-p varlığı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,018).

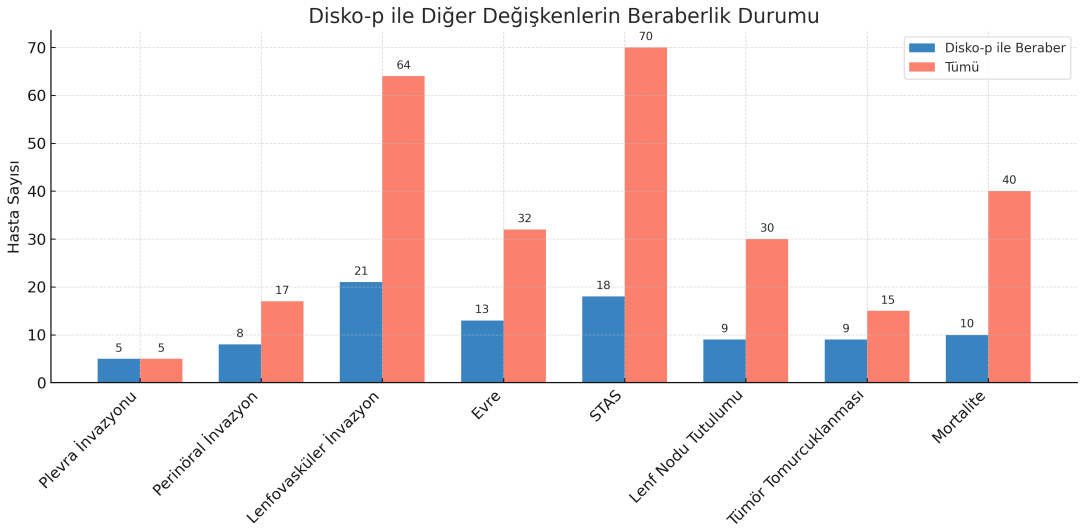
Ayrıca, invazyon parametreleri üzerinden yapılan analizlerde, LVI (p=0,008) ve PNI (p=0,025) varlığı disko-p ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (Şekil 4.3). Plevral invazyon düzeyi de disko-p ile anlamlı ilişki göstermiştir; özellikle PL2 ve PL3 plevral invazyon gösteren olguların tamamı disko-p pozitif grupta yer almıştır (p<0,001).

Tümör tomurcuklanması, disko-p ile en güçlü ilişkili parametrelerden biri olarak saptanmış ve bu bulgu istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Disko-p pozitif grupta, TT2 ve TT3 tomurcuklanma oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir.

***Tablo 4.2.*** *Histopatolojik veriler*

| | | **Disko-p negatif (n)** | **Disko-p pozitif (n)** | **p değeri** |
|---|---|---|---|---|
| ***Patern*** | Solid, Mikropapiller, Kribriform | 53 (47.3%) | 22 (68.8%) | **0,044** |
| | Asiner, Lepidik, Papiller | 59 (52.7%) | 10 (31.2%) | |
| ***Patern detay*** | Lepidik | 11 (9.8%) | 1 (3.1%) | 0,251 |
| | Asiner | 36 (32.1%) | 8 (25.0%) | |
| | Papiller | 12 (10.7%) | 1 (3.1%) | |
| | Solid | 33 (29.5%) | 16 (50.0%) | |
| | Mikropapiller | 16 (14.3%) | 4 (12.5%) | |
| | Kribriform | 4 (3.6%) | 2 (6.2%) | |
| ***Derece*** | Düşük-orta | 45 (40.2%) | 5 (15.6%) | **0,018** |
| | İleri | 67 (59.8%) | 27 (84.4%) | |
| ***Lenfovasküler invazyon*** | Var | 43 (38.4%) | 21 (65.6%) | **0,008** |
| | Yok | 69 (61.6%) | 11 (34.4%) | |
| ***Perinöral invazyon*** | Var | 9 (8.0%) | 8 (25.0%) | **0,025** |
| | Yok | 103 (92.0%) | 24 (75.0%) | |
| ***STAS*** | Var | 52 (46.4%) | 18 (56.2%) | 0,423 |
| | Yok | 60 (53.6%) | 14 (43.8%) | |
| ***Plevra invazyonu*** | 0 ve 1 seviyesindeler | 112 (100.0%) | 27 (84.4%) | **<0,001** |
| | 2 ve 3 seviyesindeler | 0 (0.0%) | 5 (15.6%) | |
| ***Lenf nodu tutulumu*** | N0 | 91 (81.2%) | 23 (71.9%) | 0,323 |
| | N1+N2 | 21 (18.8%) | 9 (28.1%) | |
| ***Bronş cerrahi sınır tutulumu*** | Var | 1 (0.9%) | 0 (0.0%) | 1,000 |
| | Yok | 111 (99.1%) | 32 (100.0%) | |
| ***Vasküler cerrahi sınır tutulumu*** | Var | 1 (0.9%) | 0 (0.0%) | 1,000 |
| | Yok | 111 (99.1%) | 32 (100.0%) | |
| ***Filigre patern*** | Var | 8 (7.1%) | 3 (9.4%) | 0,708 |
| | Yok | 104 (92.9%) | 29 (90.6%) | |
| ***Tümör Tomurcuklanması*** | TT1 | 106 (94.6%) | 23 (71.9%) | **<0,001** |
| | TT2-TT3 | 6 (5.4%) | 9 (28.1%) | |

***DiskoP:*** *Diskoheziv büyüme paterni,* ***STAS:*** *Hava boşluklarına tümör yayılımı,* ***TT1:*** *0-5 tümör tomurcuklanması,* ***TT2:*** *5-9 arası tümör tomurcuklanması,* ***TT3:*** *9'dan fazla tümör tomurcuklanması*



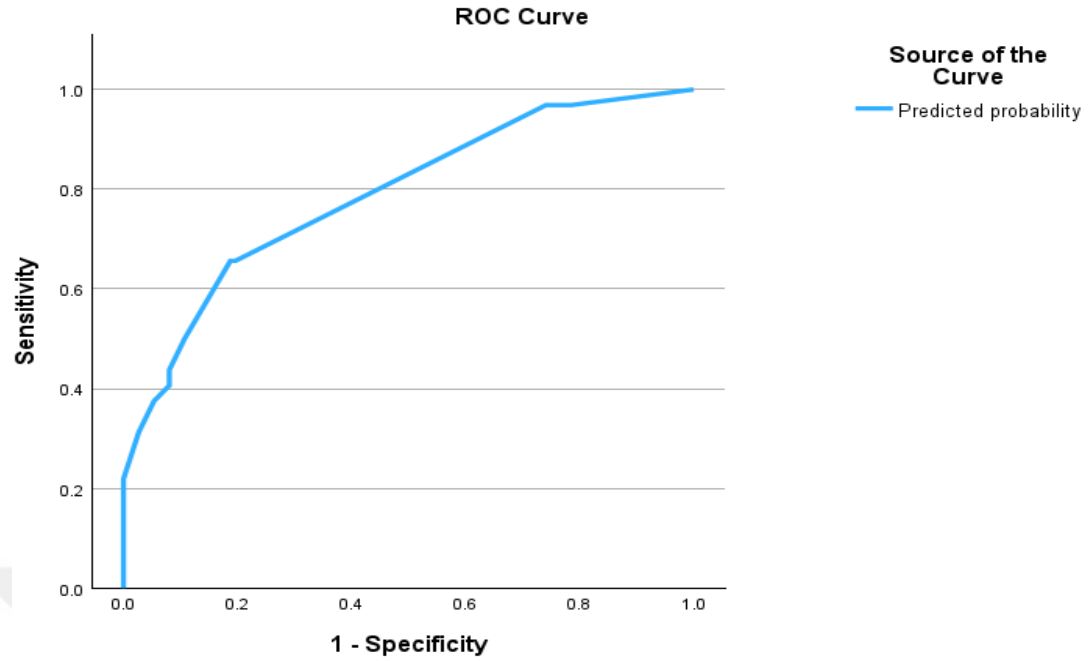

**Şekil 4.3.** Disko-p ile diğer değişkenlerin beraberlik durumu

### 4.3.LOJİSTİK REGRESYON MODELİ

Çalışmada, istatistiksel anlamlılık gösteren değişkenler temel alınarak bir lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur (Tablo 4.4). Modelde tümör tomurcuklanması, sigara öyküsü ve klinik evre gibi parametreler yer almıştır. Analiz sonucunda, yalnızca tümör tomurcuklanması değişkeni bağımsız bir prediktör olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,010; OR=5,05; %95 GA: 1,463–17,432). Modelin ROC eğrisi altında kalan alan 0,788 olarak hesaplanmış olup, bu değer modelin orta düzeyde bir ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermektedir (Şekil 4.4).

***Tablo 4.3.*** *Lojistik regresyon modeli*

| | P değeri | | 95% C.I.for EXP (B) | |
|---|---|---|---|---|
| | | Exp (B) | Alt değer | Üst Değer |
| ***Tümör tomurcuklanması*** | **0,010** | 5.050 | 1.463 | 17.432 |
| ***Sigara*** | 0,087 | 3.863 | .822 | 18.159 |
| ***Stage*** | 0.145 | 2.132 | .770 | 5.905 |
| ***Plevral invazyon*** | 0.999 | 3780117048SS.345 | .000 | . |
| ***Perinöral invazyon*** | 0.231 | 2.232 | .601 | 8.292 |




**Şekil 4.4.** Modelin eğri altında kalan alan grafiği

### 4.4.COX REGRESYON MODELİ

Cox regresyon analizinde, disko-p skoru sağkalım açısından değerlendirilmiştir. Kovaryans olarak plevral invazyon, evre ve PNI kullanılmıştır (Tablo 4.4). Buna göre, modelin geçerliliği istatistiki açıdan anlamlı bir fark ile gösterilmiştir (p = 0.045).

***Tablo 4.4.*** *Disko-p'nin sağkalıma göre değerlendirildiği Cox regresyonda yapılan Omnibus testi*

| | Overall (score) | | | Change From Previous Step | | | Change From Previous Block | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| -2 Log olabilirlik | Ki-kare | df | Anlamlılık. | Chi-square | df | Sig. | Chi-square | df | Anlamlılık |
| 213.907 | 8.039 | 3 | .045 | 8.071 | 3 | .045 | 8.071 | 3 | .045 |

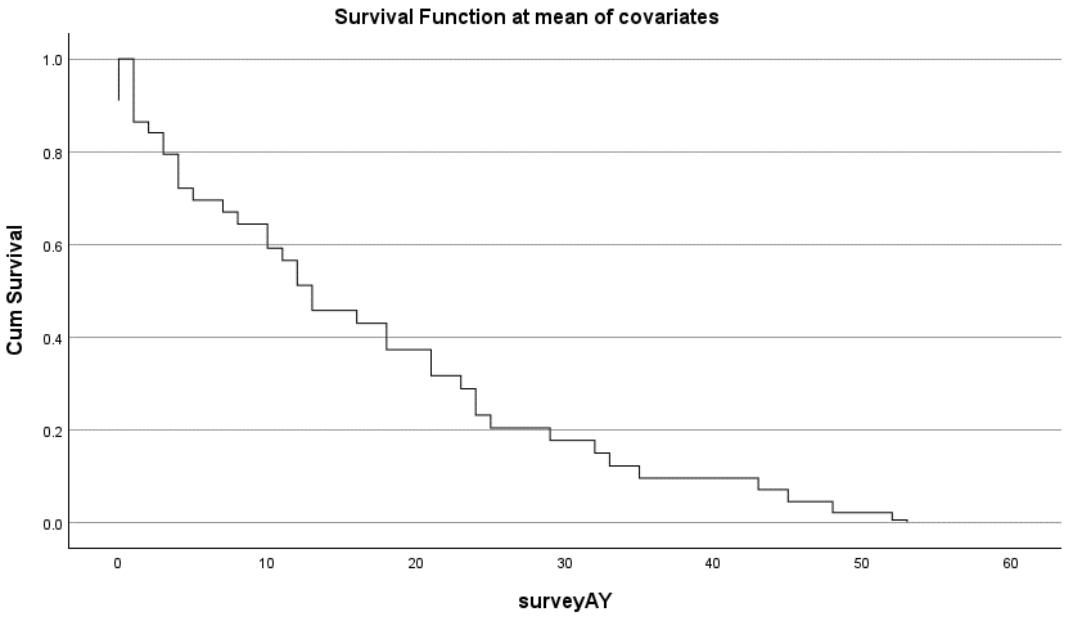
**a.** Beginning Block Number **1.** Method = Enter

Bu modele göre bu değişkenler modele katkı sağlasalar da tek başlarına değerlendirildiklerinde modele anlamlı bir katkı sağlamamaktadırlar (Tablo 4.5). Kovaryanslara göre aya göre sağkalım ve aya göre hazard fonksiyonu Şekil 4.5 ve 4.6'te gösterilmektedir.

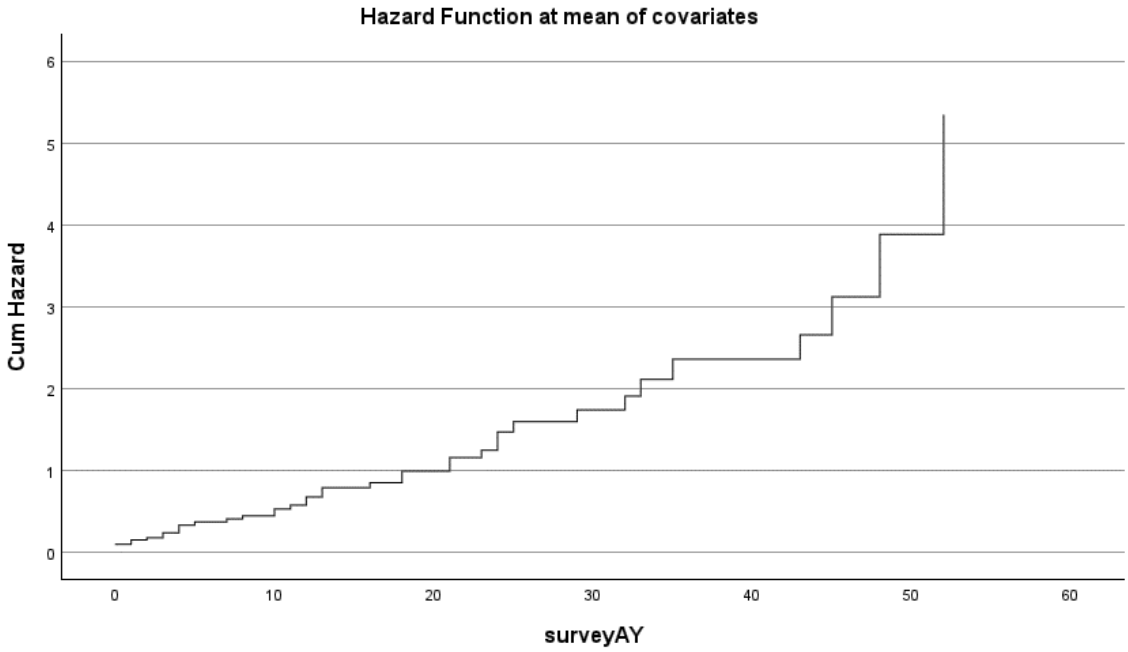
***Tablo 4.5.*** *Disko-p'nin sağkalıma göre değerlendirildiği Cox regresyona göre kovaryatlara göre değerlendirildiği skorlar*

*Variables in the Equation*

| | | | | | | | 95.0% CI for Exp (B) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | B | SE | Wald | df | p değeri | Exp (B) | Alt | Üst |
| Plevral invazyon | 1.449 | 1.076 | 1.814 | 1 | .178 | 4.259 | .517 | 35.073 |
| Evre | -.663 | .350 | 3.594 | 1 | .058 | .515 | .260 | 1.023 |
| Perinöral invazyon | -.707 | .460 | 2.358 | 1 | .125 | .493 | .200 | 1.216 |

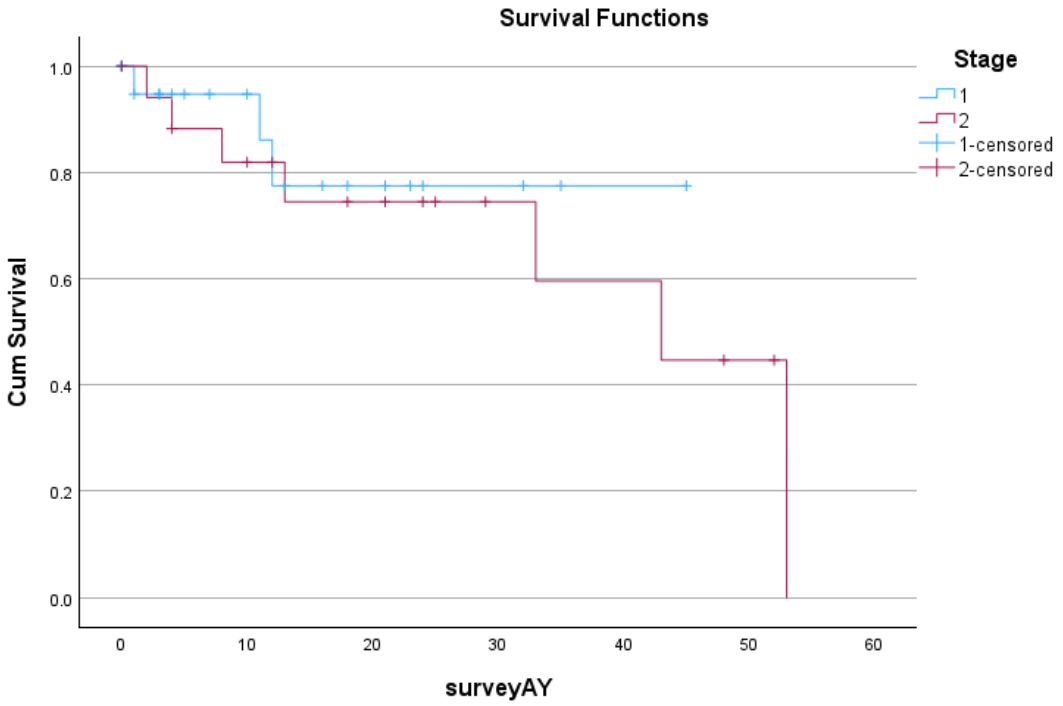



**Şekil 4.5.** Kovaryanslar için aya göre sağkalım analizi



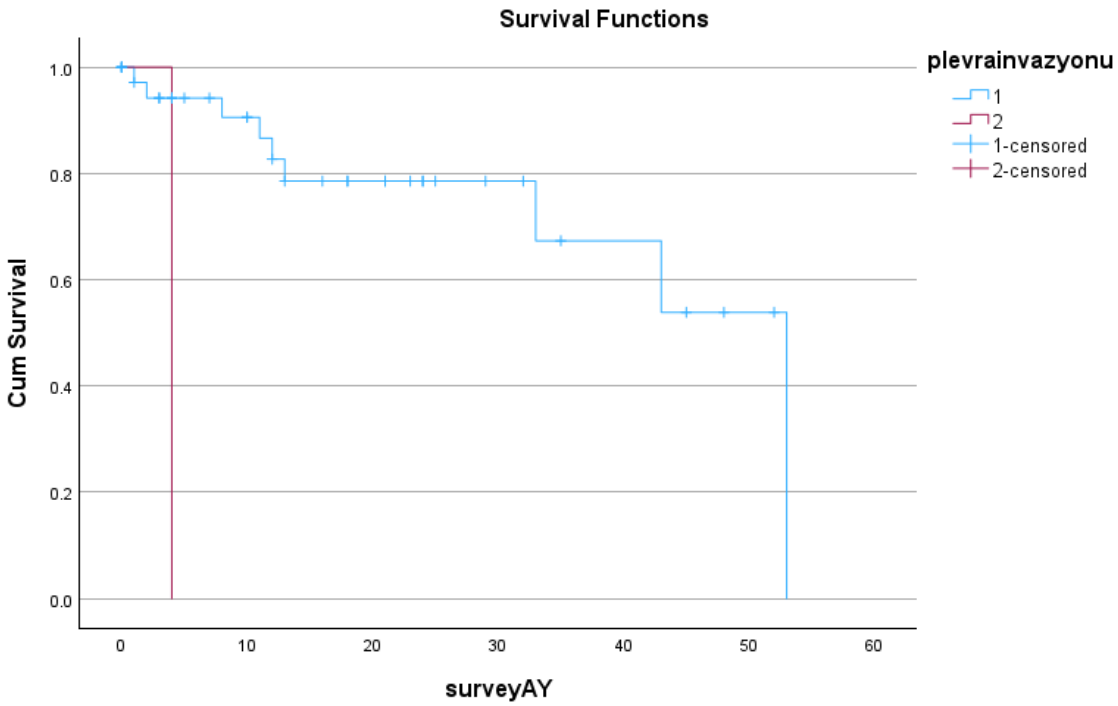

**Şekil 4.6.** Kovaryanslar için aya göre hazard fonksiyonu

## 4.5.KAPLAN MEİER MODELİ



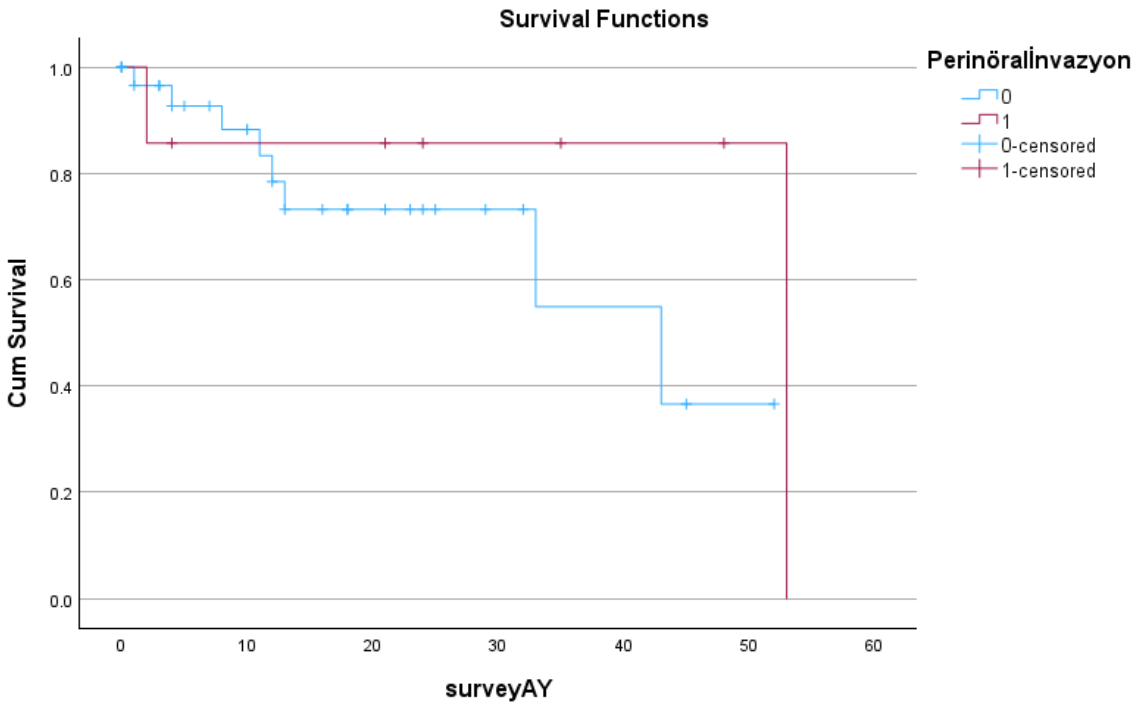

**Şekil 4.7.** Aya baglı olarak disko-p'nin evre açısından sağkalım grafiği

Disko-p ile evreye (stage) göre sağkalım sürelerinin Log-rank testi ile değerlendirilmesi sonucunda, disko-p ve ileri evre birlikte olsa da bu durum sağkalım üzerinde belirgin bir fark yaratmamıştır (p=0.562).




**Şekil 4.8.** Aya baglı olarak disko-p skorunun plevra invazyonu açısından sağkalım grafiği

Disko-p ile plevra invazyonuna göre sağkalım sürelerinin Log-rank testi ile değerlendirilmesi sonucunda, ileri evre plevral invazyon (pL2-3) ve disko-p mevcut olan hastalarda sağ kalım süresi olumsuz etkilenmiştir (p=0.002). Ancak çalışmamızda ileri evre plevral invazyonu olan 5 hasta olması ve bu hastalardan 1 tanesinde mortalite görülmesi nedeniyle bu sonuç dikkatli yorumlanmalıdır.




**Şekil 4.9.** Aya baglı olarak disko-p'nin perinöral invazyon açısından sağ kalım grafiği

Disko-p ile perinöral invazyona göre sağkalım sürelerinin Log-rank testi ile değerlendirilmesi sonucunda, disko-p ile perinöral invazyon birlikteliği sağ kalım üzerinde belirgin bir fark yaratmamıştır (p=0.308).

# 5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri, dünya çapında kanserle ilişkili ölümün önde gelen nedenidir ve adenokarsinom akciğer kanserinin en yaygın alt tipidir [65]. Küratif cerrahi veya radyoterapi hastaların yalnızca %25'ine yöneliktir ve tümör nüksü uzun vadeli sağ kalım için önemli bir engel olmaya devam etmektedir. Tümör heterojenliği nedeniyle benzer patolojik evrelerdeki akciğer adenokarsinomları takip sırasında lokal nüks veya metastatik hastalık için farklı risklere sahiptir [29].

Patolojik evre ve hasta performans durumuna ek olarak, hastaların sağ kalımı tümör derecesi, LVI veya plevral invazyon, STAS ve baskın adenokarsinom paterni, minör histolojik komponenti oluştursalar bile kötü prognostik paternlerin tümörde bulunma yüzdesi dahil olmak üzere tümöre ait çok sayıda histomorfolojik özelliğe bağlıdır. Bu nedenle, her bir hasta için en iyi tedavi ve takip protokolünü belirlemek için birden fazla histopatolojik prognostik belirteç gereklidir [60].

Akciğer adenokarsinomlarının ortalama olarak görülme yaşı 60-70 yaş olarak bildirilmektedir [66]. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 64.9 hesaplanmış olup literatür bilgisi ile de uyumlu olduğu gözlenmiştir [67]. Dünya genelinde akciğer kanseri erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastaların da %76,4'ü erkektir. Akciğer kanserinin en önemli sebebinin sigara içimi olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da disko-p pozitif saptanan hastaların %93,8'inin sigara tüketimi olduğu saptanmıştır. Yapılan analizde sigara tüketimi ile disko-p arasında istatiktiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir.

Bu çalışmada, invaziv non-müsinöz akciğer adenokarsinomlu 144 olgunun histopatolojik değerlendirmesinde disko-p 32 (%22,2) hastada saptanmıştır. Rokutan ve ark. yaptıkları çalışmada bu oran %19,1 olarak raporlanmıştır [4]. Çalışmamızda saptadığımız bu oranın literatürdeki az sayıda bulunan çalışmalar ile uyumlu olduğu düşünülmüştür [3,4].

Tümör boyutu, akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri olup, TNM evrelemesinin temel bileşenlerinden birini oluşturur. Bu durum, Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) kayıtları

ve IASLC gibi büyük veri tabanlarını içeren birçok yayında, tümör boyutunun sağkalım için bağımsız bir öngörücü olduğunu göstermektedir [68]. Çalışmamızdaki hastalar arasında disko-p pozitif olanların %93,8'inde tümör çapının 1 cm'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Ancak çalışmanın verileri ile yapılan analizlerde tümör boyutu artışı ile disko-p arasında anlamlı istatiktiksel bir ilişki saptanmadı. Ek olarak çalışmamızdaki hastaların sadece %5,5'inde tümör boyutu 1 cm altında olarak kaydedilmiştir. Sınırlı hasta sayısının, elde edilen sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Campos ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada, 46.030 evre IV akciğer adenokarsinomu hastasının verileri analiz edilmiş ve ileri evre tümörün düşük sağ kalımla ilişkisi gösterilmiştir [69]. Literatürde ileri evre hastalığın kötü prognoz ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmektedir [66]. Çalışmamızda da benzer şekilde disko-p ve ileri evre hastalık (evre 3 ve 4) arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu bulgu, disko-p'nin klinik olarak daha agresif seyreden olgularla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda disko-p pozitif adenokarsinomlu grupta, disko-p negatif gruba göre lenfovasküler invazyon (LVI) ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Choe ve ark.'nın 2024 yılında yayımladıkları bir çalışmada, evre I akciğer adenokarsinomu hastalarında LVI ile HSK arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçlar, LVI'nin özellikle solid adenokarsinomlarda HSK'yı olumsuz etkilediğini göstermiştir [70,71]. Cai ve ark.'nın 2022 yılında yaptıkları bir başka çalışmada, evre IA küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında LVI'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir [72]. Literatür incelendiğinde, disko-p ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırma sayısının ileri derecede kısıtlı olduğu görülmüştür. Zang ve ark.'nın 2022 yılında yaptıkları çalışmada, bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak belirtilen iki parametre arasında anlamlı bir ilişki saptandığı raporlanmıştır [3].

Akciğer adenokarsinomlarında PNI pozitifliğinin kötü prognostik faktör olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur [73,74]. Ancak literatürde PNI ile disko-p ilişkisini inceleyen çalışma bulunamamıştır. Yaptığımız çalışmada ise PNI ve disko-p arasında istatiktiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Disko-p negatif olan

hastalar arasında PNI pozitifliği %8 oranında mevcutken, disko-p pozitif olan hastalar arasında bu oran %25 olarak saptanmıştır. Liu ve ark. tarafından 2023 yılında yayımlanan bir meta-analizde, cerrahi olarak çıkarılmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında PNI genel sağkalım (GS) üzerindeki etkisi incelenmiştir. Toplam 2.279 hastayı kapsayan 11 çalışmanın analizinde, PNI'nin GS üzerinde anlamlı bir olumsuz etkisi olduğu bulunmuştur [73]. Sayar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, evre I küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında PNI sağkalım üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir [75]. Bu çalışmada, PNI pozitif hastaların 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %69,8 ve %23,3 iken, PNI negatif hastalarda bu oranlar %91,6 ve %63,2 olarak bulunmuştur. Kötü bir prognostik faktör olarak bildirilen PNI ile disko-p ilişkisinin daha ileri çalışmalar ile incelenmesi gerekmektedir.

2017 yılında Wang ve ark'nın yaptıkları bir meta-analiz, plevral invazyonun (PL) derecesinin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Sonuçlar, PL1 ve PL2 gruplarının PL0 grubuna göre daha kötü GS oranlarına sahip olduğunu göstermiştir [76]. Ayrıca, PL2 grubunun PL1 grubuna göre daha düşük sağkalım oranlarına sahip olduğu bulunmuştur. 2020 yılında yayımlanan bir çalışmada, pT1-2N2M0 evresindeki küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında plevral invazyonun sağkalım üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir [77]. Sonuçlar, plevral invazyonun GS'yi olumsuz etkilediğini ve plevral invazyonu mevcut olan hastalarda sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Bizim bulgularımız disko-p ile plevral invazyon açısından istatiksel olarak ilişki bulunduğunu göstermektedir. Özellikle PL2 ve PL3 seviyesinde plevral invazyonu bulunan hastalarının tamamında (n=5) disko-p pozitif olarak saptanmıştır. Bu bulgu, Disko-p'nin daha agresif histolojik davranışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir. Plevral invazyon ile disko-p ilişkisini inceleyen mevcut iki çalışmada da anlamlı ilişki saptanmıştır [3,4].

Liang ve ark. tarafından 2023 yılında yayınlanan bir çalışmada, akciğer adenokarsinomu hastalarında lenf nodu metastazı riskini tahmin etmek için bir model geliştirilmiştir [78]. Bu model, lenf nodu metastazının prognoz üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. Ancak çalışmamızda, adenokarsinom hastalarında lenf nodunun

metastatik tutulumu ile disko-p arasında istatiktiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatüre baktığımızda; 2024 yılında yayımlanan Wong ve ark. yaptığı geniş çaplı bir çalışmada, klinik evre I küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalım üzerindeki etkisi incelenmiştir [79]. Çalışmada, pozitif cerrahi marjinlerin sublobar rezeksiyon sonrası daha sık görüldüğü ve bu durumun 5 yıllık GS oranlarını anlamlı derecede düşürdüğü bulunmuştur (pozitif marjinlerde %44,0, negatif marjinlerde %69,2). Cerrahi sınır pozitifliğinin sağ kalım üzerindeki kötü prognostik etkisi bilinmesine karşın, çalışmamızda disko-p ile anlamlı bir istatistiksel ilişki saptamadık. Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği olan sadece bir adet hasta olmasının bunun üzerinde etkisi olabileceği düşünülmüştür.

STAS, akciğer adenokarsinomu hastalarında prognozu etkileyen önemli bir belirteç olarak bildirilmiştir [37]. STAS, 2015 WHO sınıflamasında akciğer adenokarsinomlarının invazivliğini tanımlayan kritik bir parametre olarak kabul edilmiş ve rekürrens riski ile ilişkilendirilmiştir [40]. Zhang ve ark. çalışmasında STAS ve disko-p birlikteliğini bildirilmiş ve bu morfolojik özelliklerin tümör hücrelerinin çevre dokulara yayılma eğilimini artırabileceğini öne sürülmüştür [3]. Çalışmamızda ise disko-p ile STAS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Rokutan ve ark'nın yaptıkları çalışmada disko-p ile yüksek grade (Grade 3 ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır[4] Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yüksek grade ile disko-p arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu durum disko-p'nin agresif tümör davranışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Mehmet Çetin ve ark'nın 2025 yılında yaptığı çalışmada; akciğer adenokarsinomlarında, özellikle mikropapiller alt tipin minör bileşen olarak dahi bulunması ve ikinci yaygın histolojik komponenti oluşturması durumunda, tümör biyolojisinin daha agresif seyir gösterdiği ve bunun da prognozu olumsuz etkilediğini iddia etmişlerdir[74] Çalışmamızda kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen paternler (mikropapiller, solid, kribriform) ile disko-p arasında istatiktiksel olarak anlamlı ilişki

saptanmıştır. Rokutan ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde disko-p en çok solid paternde sonra sırasıyla mikropapiller patern, asiner patern, papiller paternde pozitif olarak raporlanmıştır, ek olarak lepidik paternde disko-p gözlenmediği bildirilmiştir [4]. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızdaki bu bulgular, disko-p'nin daha agresif biyolojik davranış sergileyen tümör alt tipleriyle birliktelik gösterdiğini öne sürmektedir.

Bizim çalışmamızda disko-p ve filigre patern varlığının beraberliği istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum bizim çalışmamızda filigre patern saptanan hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Diskoheziv büyüme paternin biyolojik temeli henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da bu büyüme biçiminin EMT ile yakından ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. EMT, epitel hücrelerinin mezenkimal özellikler kazanarak hücre-hücre bağlantılarını kaybettiği ve invazyon/migrasyon kapasitesinin arttığı bir biyolojik süreçtir. Disko-p gösteren tümörlerde E-cadherin ekspresyonunun azaldığı, vimentin gibi mezenkimal belirteçlerin arttığı ve buna paralel olarak daha agresif bir fenotipin geliştiği bildirilmektedir. Bu bağlamda, disko-p'nin, EMT'ye bağlı fenotipik dönüşümün histomorfolojik yansıması olduğu ileri sürülmüştür [80,81]. ALK füzyonu pozitif akciğer adenokarsinomlarının EMT ile ilişkili agresif morfolojiler göstermesi (signet-ring hücreler, solid paternler) ve disko-p ile korelasyon göstermesi bu görüşü destekler niteliktedir [81].

Ammour ve arkadaşları, tümör kümesindeki toplam hücre sayısının EMT süreciyle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmalarına göre EMT bir anda değil, hücre kümesinin büyüklüğüne göre değişen aşamalarda gerçekleşiyor olabilir. Bu da demek oluyor ki, sadece "<5 hücre" demek, EMT ile ilgili biyolojik süreci her zaman doğru yansıtmayabilir. Günümüzde kullanılan TT değerlendirme yöntemi, <5 tümör hücresi içeren yapıları esas almaktadır; ancak bu eşik değerin moleküler olarak tam olarak doğrulanmadığı belirtilmiştir [61].

Tümör tomurcuklanması disko-p ile benzerlik gösteren invaziv bir patolojik entitedir. TT, genellikle tümörün invaziv kenarında 5'ten az tümör hücresinden oluşan küçük adacıklar veya tekil hücreler olarak tanımlanmakta olup, kolorektal karsinomlar

başta olmak üzere birçok malignitede kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [82] Çiftlik ve ark'nın yaptıkları çalışmada TT, plevral invazyon**,** lenfovasküler invazyon**,** perinöral invazyon ve stromal fibrozis ile ilişkili olarak bulunmuştur[83] Yaptığımız çalışmada TT ile disko-p arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. İleri analiz olarak lojistik regresyon analizinde TT ile disko-p arasındaki ilişkiyi göstermektedir (OR:5,05). Bu bulgu, tomurcuklanmanın, disko-p varlığını öngörmede güçlü bir biyolojik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak, Rokutan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek dereceli TT daha büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı, LVI, plevra invazyonu, STAS ve disko-p ile ilişkilendirilmiştir [4].

Literatürde kolorektal karsinomlarda tanımlanan tümör tomurcuklanması genellikle tümörün derin invaziv kenarında izlenmektedir. Oysa akciğer adenokarsinomlarında ince trabeküler paternler ya da küçük tümör adacıkları desmoplastik stromayla çevrili şekilde tüm tümör alanına dağılmış olarak gözlemlenebilir. Bu nedenle, akciğer tümörlerinde TT değerlendirmesi için en uygun alanın düşük-orta büyütmede dikkatli seçilmesi gereklidir. Ancak bu değerlendirme süreci oldukça zahmetlidir. Bu zorlukları aşmak amacıyla Rokutan-Kurata ve arkadaşları, tümör hücresi sayısından bağımsız olarak tek tek infiltrasyon gösteren hücreler, ince trabeküller veya solid küçük tümör yuvaları şeklinde tanımlanan ve desmoplastik stromayla ilişkili olan disko-p invaziv bir büyüme modeli olarak tanımlamışlardır. Disko-p, tümör dokusunda orta büyütmede daha kolay tanımlanabilmekte ve TT'ye kıyasla değerlendirme açısından daha pratik bir yöntem sunmaktadır. Nitekim TT, başta kolorektal kanser olmak üzere birçok tümörde kötü prognozla ilişkilendirilmiş olup, akciğer adenokarsinomlarında da benzer şekilde yüksek dereceli TT'nin daha büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı, lenfovasküler ve plevral invazyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak çok değişkenli analizlerde TT bağımsız bir prognostik faktör olarak ortaya konamamıştır.[4] Bu durum, sayısal sınıflandırmadan ziyade özgün bir büyüme paterninin tanımlanmasının, prognozun daha doğru öngörülmesinde önemli olabileceğini düşündürmektedir[4]. Ancak bunu göstermek için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatür, disko-p'nin TT'den morfolojik olarak ayrılabilir olduğunu ve klinik önemi açısından potansiyel olarak daha güçlü bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Ancak her iki yapının da hücre kohezivitesinde azalma, stromal invazyon ve muhtemel EMT aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde, biyolojik olarak örtüşen yönlerinin bulunduğu ve birlikte değerlendirilmesinin tümör invazivliği ve agresifliğinin daha bütüncül bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanıyabileceği söylenebilir.

Bizim çalışmamızda, diskoheziv büyüme paterninin varlığı ile ortalama sağkalım ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Ancak Rokutan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada disko-p, çok değişkenli analizde hem GS hem de HSK için bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır [4]. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Rokutan arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde disko-p'nin bağımsız bir kötü prognostik parametre olduğu bulunmuştur [3]. Örneklem sayısının büyüklüğünün elde edilen sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca akciğer kanseri tedavisinin oldukça heterojen olması da sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir.

Bu çalışmada disco-p skoru ile sağkalım arasındaki ilişki Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizleri ile incelenmiştir. Kaplan-Meier analizinde, disco-p varlığı ile plevral invazyon birlikteliğinin sağkalımı anlamlı olarak etkilediği gösterilmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde model genel olarak anlamlı bulunmuş, ancak bireysel değişkenlerin tek başına istatistiksel olarak anlamlı etki göstermediği gözlenmiştir. Özellikle plevral invazyonun sağkalımı yaklaşık 4 kat azalttığı görülse de bu bulgu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Bununla birlikte, ileri derecede plevral invazyon saptanan sadece 5 hastanın bulunması ve bunlardan sadece birinde mortalite gelişmiş olması, analizlerde bu değişkenin etkisinin yeterince yansıtılamamasına yol açmış olabilir. Bu durum, örneklem büyüklüğünün ve olay sayısının istatistiksel analiz gücü üzerindeki etkisini göstermektedir.

Elde edilen veriler, disko-p'nin sağkalımı etkileyen potansiyel bir faktör olduğunu; özellikle plevral invazyon gibi invazif parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde prognostik değerinin artabileceğini düşündürmektedir.

Lenf nodu metastazı, cerrahi sınır pozitifliği ve mortalite parametreleri ile disko-p varlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmaması, bu parametrelerin yalnızca diskoheziv paternin varlığına bağlı olarak değil, tümörün genel biyolojik davranışını belirleyen çok faktörlü bir süreç dahilinde gerçekleştiğini düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçları diskoheziv patern varlığının LVI, PNI ve plevral invazyon gibi bilinen kötü prognostik faktörlerle ilişkili bulunması, bu parametrenin kötü prognoz göstergesi olabilecek bir biyolojik özellik olarak değerlendirilebileceğini ancak disko-p varlığının tek başına doğrudan mortalite ile ilişkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Bazı çalışmalar disko-p'nin tespiti için immünhistokimyasal olarak sitokeratinden faydalanmıştır[4]. Ancak sitokeratin yalnızca disko-p'nin varlığını göstermekte olup, paternin kapsamlı histopatolojik değerlendirilmesine anlamlı bir katkı sunmamaktadır. İmmünhistokimyasal yöntemlerin, yalnızca H&E boyamasına kıyasla daha doğru sonuçlar verebileceği öne sürülse de bu yöntemler hem maliyet hem de uygulama açısından daha zahmetlidir. Çalışmamızda, H&E boyamasının diskoheziv büyüme paterninin ayırt edilmesinde yeterli bir yöntem olduğu kanaatine varılmıştır.

### 5.1.KISITLILIKLAR

Çalışmanın retrospektif tasarıma sahip olması önemli kısıtlılıklarındandır. Ek olarak, bu çalışmadaki hastaların çoğu radikal rezeksiyon geçirdiği için; nüks ve metastaz insidansı düşüktü ve bu da nüks ve metastaz risk faktörlerini belirleme zorluğunu artırıyordu. Disko-p tanımlanmasında gözlemciler arası değişkenlik potansiyeli, çalışmanın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır.

# 6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada disko-p sağkalım ile doğrudan ilişkili bulunmamış olsa da disko-p ve ileri evre plevral invazyonu mevcut olan hastalarda sağkalım daha düşük bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde disko-p ile perinöral invazyon ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda disko-p pozitif hastalarda perinöral invazyon görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazladır. Çalışmamızın disko-p ile perinöral invazyon ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle, literatüre önemli katkı sunacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada TT'nın disko-p'yi ön görme açısından 5 kat anlamlı bir bağımsız değişken olduğunu gösterdik. Daha geniş örneklemlerle yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalar, disko-p'nin TT ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesiyle birlikte, akciğer adenokarsinomlarında gerçek prognostik değerinin netleştirilmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızda disko-p'nin daha agresif biyolojik davranış sergileyen tümör alt tipleriyle birliktelik gösterdiği ortaya koyulmaktadır. Literatürdeki verilerle birlikte değerlendirildiğinde, disko-p'nin potansiyel prognostik değeri, bu paternin patolojik değerlendirmelerde dikkatle incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Bu konuda daha geniş örneklemlerle yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 7. KAYNAKÇA


[1] Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007;132:29S-55S. https://doi.org/10.1378/CHEST.07-1347.

[2] Macconaill LE. Advancing Personalized Cancer Medicine in Lung Cancer n.d. https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0244-SA.

[3] Zhang Y, Zhang Y, Hu Y, Zhang S, Zhu M, Hu B, et al. Validation of the novel International Association for the Study of Lung Cancer grading system and prognostic value of filigree micropapillary and discohesive growth pattern in invasive pulmonary adenocarcinoma. Lung Cancer 2023;175:79–87. https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2022.11.022.

[4] Rokutan-Kurata M, Yoshizawa A, Nakajima N, Teramoto Y, Sumiyoshi S, Kondo K, et al. Discohesive growth pattern (Disco-p) as an unfavorable prognostic factor in lung adenocarcinoma: an analysis of 1062 Japanese patients with resected lung adenocarcinoma. Mod Pathol 2020;33:1722–31. https://doi.org/10.1038/S41379-020-0537-9.

[5] Scanlon V anders,. Scanlon, VC, anders, T. Essentials of anatomy and physiology. 6th eds. F.A. Davis. Philadelphia, 2011 Essentials of anatomy and physiology. 6th eds. F.A. Davis. Philadelphia, 2011. 6th ed. 2011.

[6] Drake RVWMAGH. Drake, RL, Vogl, W, Mitchell, AW, Gray, H. Gray's anatomy for Students 2nd ed. Philadelphia : Churchill Livingstone/Elsevier, 2010. 2nd ed. 2010.

[7] Moore KDAAA. Moore, KL, Dalley, AF, Agur, AM. Clinically oriented anatomy. 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. 7th ed. 2014.

[8] Chaurasia BD. Chaurasia BD. Human Anatomy Regional and Applied Dissection and Clinical. Vol 1. CBS Publishers and Distributors Pvt Ltd, 2010 . vol. 1. 2010.

[9] Seeley RSTTP. Seeley, RR, Stephens, TD, Tate, P. Essentials of anatomy and physiology. 6th eds. Mc Graw-Hill, 2006. 6th ed. 2006.

[10] Schittny JC. Development of the lung. Cell Tissue Res 2017;367:427–44. https://doi.org/10.1007/S00441-016-2545-0.

[11] Zander DS, M. Pulmonary Pathology: Foundations in Diagnostic Pathology, Third Edition. 3rd ed. 2025.

[12] Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol 2022;17:362–87. https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2021.11.003.

[13] Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer 2001;31:139–48. https://doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00181-1.

[14] Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What Are the Odds that Smoking Will Kill You? n.d.

[15] Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung Cancer Incidence in Never Smokers. Journal of Clinical Oncology 2007;25:472–8. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.2983.
[16] Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. Food and Chemical Toxicology 2003;41:807–17. https://doi.org/10.1016/S0278-6915(03)00021-8.
[17] Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, De Andrade M, Wiest JS, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. Am J Hum Genet 2004;75:460–74. https://doi.org/10.1086/423857.
[18] Kadara H, Scheet P, Wistuba II, Spira AE. Early Events in the Molecular Pathogenesis of Lung Cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2016;9:518–27. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-15-0400.
[19] Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. Eur Respir J 2009;33:1485–97. https://doi.org/10.1183/09031936.00014009.
[20] Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. J Mol Diagn 2018;20:129–59. https://doi.org/10.1016/J.JMOLDX.2017.11.004.
[21] Türkiye Kanser İstatistikleri 2018, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ankara, 2022. n.d.
[22] Gray N. The consequences of the unregulated cigarette. Tob Control 2006;15:405–8. https://doi.org/10.1136/TC.2006.017277.
[23] Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. Am J Epidemiol 2005;162:326–33. https://doi.org/10.1093/AJE/KWI204.
[24] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Arch Pathol Lab Med 2013;137:685–705. https://doi.org/10.5858/ARPA.2012-0264-RA.
[25] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of Lung Adenocarcinoma in Resected Specimens: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. Arch Pathol Lab Med 2013;137:685–705. https://doi.org/10.5858/ARPA.2012-0264-RA.
[26] Tsuta K, Kawago M, Inoue E, Yoshida A, Takahashi F, Sakurai H, et al. The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. Lung Cancer 2013;81:371–6. https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2013.06.012.
[27] Wang W, Hu Z, Zhao J, Huang Y, Rao S, Yang J, et al. Both the presence of a micropapillary component and the micropapillary predominant subtype predict

poor prognosis after lung adenocarcinoma resection: a meta-analysis. J Cardiothorac Surg 2020;15:154. https://doi.org/10.1186/s13019-020-01199-8.

[28] Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. Modern Pathology 2011;24:653–64. https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.2010.232.

[29] Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. Journal of Thoracic Oncology 2020;15:1599–610. https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2020.06.001.

[30] Thakur N, Ailia MJ, Chong Y, Shin OR, Yim K. Tumor Budding as a Marker for Poor Prognosis and Epithelial–Mesenchymal Transition in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol 2022;12. https://doi.org/10.3389/FONC.2022.828999.

[31] Travis, W.D., E. Brambilla, A.P. Burke, A. Marx, and A.G. Nicholson. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. J Thorac Oncol. 2015.

[32] Travis, W.D., E. Brambilla, A.P. Burke, A. Marx, and A.G. Nicholson. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. J Thorac Oncol 2015; 10: 1240-1242. 2015:1240–2.

[33] Thunnissen, E., M. Noguchi, S. Aisner, M.B. Beasley, E. Brambilla, L.R. Chirieac, et al. Reproducibility of histopathological diagnosis in poorly differentiated NSCLC: an international multiobserver study. J Thorac Oncol 2014; 9: 1354-1362., n.d.

[34] Micke, P., J. Botling, J.S.M. Mattsson, M. Planck, L. Tran, H. Vidarsdottir, et al. Mucin staining is of limited value in addition to basic immunohistochemical analyses in the diagnostics of non-small cell lung cancer. Sci Rep 2019; 9: 1319. n.d.

[35] Emoto K, Eguchi T, Tan KS, Takahashi Y, Aly RG, Rekhtman N, et al. Expansion of the Concept of Micropapillary Adenocarcinoma to Include a Newly Recognized Filigree Pattern as Well as the Classical Pattern Based on 1468 Stage I Lung Adenocarcinomas. J Thorac Oncol 2019;14:1948–61. https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2019.07.008.

[36] Zhu E, Xie H, Gu C, Su H, Zhao S, Ren Y, et al. Recognition of filigree pattern expands the concept of micropapillary subtype in patients with surgically resected lung adenocarcinoma. Mod Pathol 2021;34:883–94. https://doi.org/10.1038/S41379-020-00711-8.

[37] Feng Y, Ding H, Huang X, Zhang Y, Lu M, Zhang T, et al. Deep learning-based detection and semi-quantitative model for spread through air spaces (STAS) in lung adenocarcinoma. NPJ Precis Oncol 2024;8. https://doi.org/10.1038/S41698-024-00664-0;SUBJMETA=1350,1612,2321,4028,67,692,699;KWRD=CANCER+IMAGING,NON-SMALL-CELL+LUNG+CANCER.

[38] Kadota K, Nitadori J-I, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR, et al. Tumor Spread Through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts

the Frequency and Location of Recurrences Following Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas n.d. https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000486.

[39] Onozato ML, Kovach AE, Yeap BY, Morales-Oyarvide V, Klepeis VE, Tammireddy S, et al. Tumor islands in resected early-stage lung adenocarcinomas are associated with unique clinicopathologic and molecular characteristics and worse prognosis. American Journal of Surgical Pathology 2013;37:287–94. https://doi.org/10.1097/PAS.0B013E31826885FB.

[40] WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Research on Cancer; 2015.

[41] Warth A, Muley T, Herpel E, Meister M, Herth FJF, Schirmacher P, et al. Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. Histopathology 2012;61:1017–25. https://doi.org/10.1111/J.1365-2559.2012.04308.X.

[42] Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. J Thorac Oncol 2019;14:377–407. https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2018.12.005.

[43] Russell, P.A., Z. Wainer, G.M. Wright, M. Daniels, M. Conron, and R.A. Williams. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. J Thorac Oncol 2011; 6: 1496-1504. 2011:1496–504.

[44] Wislez M, Antoine M, Baudrin L, Poulot V, Neuville A, Pradere M, et al. Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib. Lung Cancer 2010;68:185–91. https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2009.05.021.

[45] Wu J, Chu PG, Jiang Z, Lau SK. Napsin A expression in primary mucin-producing adenocarcinomas of the lung: an immunohistochemical study. Am J Clin Pathol 2013;139:160–6. https://doi.org/10.1309/AJCP62WJUAMSZCOM.

[46] Geles A, Gruber-Moesenbacher U, Quehenberger F, Manzl C, Al Effah M, Grygar E, et al. Pulmonary mucinous adenocarcinomas: architectural patterns in correlation with genetic changes, prognosis and survival. Virchows Arch 2015;467:675–86. https://doi.org/10.1007/S00428-015-1852-2.

[47] Zenali MJ, Weissferdt A, Solis LM, Ali S, Tang X, Mehran RJ, et al. An update on clinicopathological, immunohistochemical, and molecular profiles of colloid carcinoma of the lung. Hum Pathol 2015;46:836–42. https://doi.org/10.1016/J.HUMPATH.2014.10.032.

[48] Sonzogni A, Bianchi F, Fabbri A, Cossa M, Rossi G, Cavazza A, et al. Pulmonary adenocarcinoma with mucin production modulates phenotype according to common genetic traits: a reappraisal of mucinous adenocarcinoma and colloid adenocarcinoma. J Pathol Clin Res 2017;3:139–52. https://doi.org/10.1002/CJP2.67.

[49] Ricaurte LM, Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Cardona AF. Comprehensive review of fetal adenocarcinoma of the lung. Lung Cancer (Auckl) 2018;9:57–63. https://doi.org/10.2147/LCTT.S137410.

[50] Morita S, Yoshida A, Goto A, Ota S, Tsuta K, Yokozawa K, et al. High-grade lung adenocarcinoma with fetal lung-like morphology: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 17 cases. Am J Surg Pathol 2013;37:924–32. https://doi.org/10.1097/PAS.0B013E31827E1E83.

[51] Nakatani Y, Dickersin GR, Mark EJ. Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung: a clinicopathologic study of five cases with immunohistochemical and ultrastructural characterization. Hum Pathol 1990;21:1097–107. https://doi.org/10.1016/0046-8177(90)90145-U.

[52] Nakatani Y, Kitamura H, Inayama Y, Kamijo S, Nagashima Y, Shimoyama K, et al. Pulmonary adenocarcinomas of the fetal lung type: a clinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade and high-grade forms. Am J Surg Pathol 1998;22:399–411. https://doi.org/10.1097/00000478-199804000-00003.

[53] Zhao L, Huang S, Liu J, Zhao J, Li Q, Wang HQ. Clinicopathological, radiographic, and oncogenic features of primary pulmonary enteric adenocarcinoma in comparison with invasive adenocarcinoma in resection specimens. Medicine 2017;96. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008153.

[54] Zhao L, Huang S, Liu J, Zhao J, Li Q, Wang HQ. Clinicopathological, radiographic, and oncogenic features of primary pulmonary enteric adenocarcinoma in comparison with invasive adenocarcinoma in resection specimens. Medicine (United States) 2017;96. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008153.

[55] Inamura K, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Tsuchiya E, Fukayama M, et al. Pulmonary adenocarcinomas with enteric differentiation: histologic and immunohistochemical characteristics compared with metastatic colorectal cancers and usual pulmonary adenocarcinomas. Am J Surg Pathol 2005;29:660–5. https://doi.org/10.1097/01.PAS.0000160438.00652.8B.

[56] Chen M, Liu P, Yan F, Xu S, Jiang Q, Pan J, et al. Distinctive features of immunostaining and mutational load in primary pulmonary enteric adenocarcinoma: implications for differential diagnosis and immunotherapy. J Transl Med 2018;16. https://doi.org/10.1186/S12967-018-1449-Z.

[57] Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Modern Pathology 2017 30:9 2017;30:1299–311. https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46.

[58] van Wyk HC, Park J, Roxburgh C, Horgan P, Foulis A, McMillan DC. The role of tumour budding in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev 2015;41:151–9. https://doi.org/10.1016/J.CTRV.2014.12.007.

[59] De Smedt L, Palmans S, Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: what do we know and what can we do? Virchows Arch 2016;468:397–408. https://doi.org/10.1007/S00428-015-1886-5.

[60] Volmonen KK, Rönty MJ, Sederholm A, Paajanen JI, Ilonen IK, Jartti AE, et al. Evaluating tumour budding could improve the new grading system for lung adenocarcinoma. Lung Cancer 2025;199:108067. https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2024.108067.
[61] Enderle-Ammour K, Bader M, Ahrens TD, Franke K, Timme S, Csanadi A, et al. Form follows function: Morphological and immunohistological insights into epithelial-mesenchymal transition characteristics of tumor buds 2017. https://doi.org/10.1177/1010428317705501.
[62] Kadota K, Yeh YC, Villena-Vargas J, Cherkassky L, Drill EN, Sima CS, et al. Tumor Budding Correlates With the Protumor Immune Microenvironment and Is an Independent Prognostic Factor for Recurrence of Stage I Lung Adenocarcinoma. Chest 2015;148:711–21. https://doi.org/10.1378/CHEST.14-3005.
[63] Yamaguchi Y, Ishii G, Kojima M, Yoh K, Otsuka H, Otaki Y, et al. Histopathologic features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung: tumor budding as an index to predict the potential aggressiveness. J Thorac Oncol 2010;5:1361–8. https://doi.org/10.1097/JTO.0B013E3181EAF2F3.
[64] Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, et al. Visceral pleural invasion: Pathologic criteria and use of elastic stains: Proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2008;3:1384–90. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818e0d9f.
[65] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024;74:229–63. https://doi.org/10.3322/CAAC.21834,.
[66] Myers J. Chapter 10 Lung. In: Goldblum J, Lamps L, McKenney J, editors. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology - 2 Volume Set - 11th Edition, vol. 1. 11th ed., 2017, p. 399–402.
[67] Staaf J, Aine M, Nacer DF, Planck M, Arbajian E. Molecular characteristics of lung adenocarcinoma with respect to patient age at diagnosis. Int J Cancer 2023;153:197–209. https://doi.org/10.1002/IJC.34523,.
[68] Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2016;11:1204–23. https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2016.03.025/ATTACHMENT/98ECA032-FB3F-47F5-84D2-6C86AA74DE9F/MMC1.DOCX.
[69] Campos-Balea B, de Castro Carpeño J, Massutí B, Vicente-Baz D, Pérez Parente D, Ruiz-Gracia P, et al. Prognostic factors for survival in patients with metastatic lung adenocarcinoma: An analysis of the SEER database. Thorac Cancer 2020;11:3357–64. https://doi.org/10.1111/1759-7714.13681.
[70] Choe J, Lee SM, Park S, Choi S, Do KH, Seo JB. The prognostic value of lymphovascular invasion for stage I lung adenocarcinoma based on the presence of ground-glass opacity. Eur Radiol 2024;35:2256–64. https://doi.org/10.1007/S00330-024-11048-0/METRICS.

[71] Mollberg NM, Bennette C, Howell E, Backhus L, Devine B, Ferguson MK. Lymphovascular invasion as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Thorac Surg 2014;97:965–71. https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2013.11.002.
[72] Cai JS, Wang X, Yang F, Li Y, Qiu MT. Lymphovascular invasion: A non-sized T descriptor for stage IA non-small cell lung cancer. Thorac Cancer 2022;13:2413–20. https://doi.org/10.1111/1759-7714.14530.
[73] Liu W, Ren S, Zeng C, Hu Y. Prognostic value of perineural invasion in resected non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Heliyon 2023;9:e15266. https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2023.E15266.
[74] Çetin M, Fındık G, Türk İ, Solak N, Ağaçkıran Y, Aydoğdu K. The Critical Role of Minor Histological Patterns in Prognosis Prediction in Early-Stage Lung Adenocarcinomas. Int J Surg Pathol 2025. https://doi.org/10.1177/10668969251326257,.
[75] Sayar A, Turna A, Solak O, Kiliçgün A, Ürer N, Gürses A. Nonanatomic prognostic factors in resected nonsmall cell lung carcinoma: The importance of perineural invasion as a new prognostic marker. Annals of Thoracic Surgery 2004;77:421–5. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01645-X.
[76] Wang T, Zhou C, Zhou Q. Extent of Visceral Pleural Invasion Affects Prognosis of Resected Non-small Cell Lung Cancer: A meta-analysis. Sci Rep 2017;7. https://doi.org/10.1038/S41598-017-01845-7.
[77] Zhang X, Xie J, Hu S, Peng W Da, Xu B, Li Y, et al. Prognostic value of visceral pleural invasion in the stage pT1-2N2M0 non-small cell lung cancer: A study based on the SEER registry. Curr Probl Cancer 2021;45. https://doi.org/10.1016/J.CURRPROBLCANCER.2020.100640.
[78] Liang S, Huang YY, Liu X, Wu LL, Hu Y, Ma G. Risk profiles and a concise prediction model for lymph node metastasis in patients with lung adenocarcinoma. J Cardiothorac Surg 2023;18:1–12. https://doi.org/10.1186/S13019-023-02288-0/FIGURES/6.
[79] Wong LY, Dale R, Kapula N, Elliott IA, Liou DZ, Backhus LM, et al. Impacts of Positive Margins and Surgical Extent on Outcomes After Early-Stage Lung Cancer Resection. Ann Thorac Surg 2024;118. https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2024.05.032.
[80] Kim H, Jang SJ, Chung DH, Yoo SB, Sun P, Jin Y, et al. A Comprehensive Comparative Analysis of the Histomorphological Features of ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma Based on Driver Oncogene Mutations: Frequent Expression of Epithelial-Mesenchymal Transition Markers than Other Genotype. PLoS One 2013;8. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0076999,.
[81] Voena C, Varesio LM, Zhang L, Menotti M, Poggio T, Panizza E, et al. Oncogenic ALK regulates EMT in non-small cell lung carcinoma through repression of the epithelial splicing regulatory protein 1. Oncotarget 2016;7:33316–30. https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.8955,.
[82] Berg KB, Schaeffer DF. Tumor budding as a standardized parameter in gastrointestinal carcinomas: More than just the colon. Modern Pathology 2018;31:862–72. https://doi.org/10.1038/s41379-018-0028-4.

[83] Ciflik KB, Dogan HT, Dogan E, Ciflik BO, Kocer B, Karaoglanoglu N, et al. Can tumour budding change the future of pulmonary adenocarcinoma? Pathol Res Pract 2023;250:154808. https://doi.org/10.1016/J.PRP.2023.154808.

# 8. ÖZGEÇMİŞ

| | | |
|---|---|---|
| **Ad-Soyad** | **:** | Sena GERÇEK CİVELEK |
| **Doğum Tarihi ve Yeri** | **:** | |
| **Uyruk** | **:** | Türkiye Cumhuriyeti |
| **Medeni Hal** | **:** | Evli |
| **Dil** | **:** | Türkçe, İngilizce |
| **İletişim** | **:** | |
| **Eğitim** | **:** | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015 |
| | | Sivas Fen Lisesi, 2008 |
| | | Sivas Anadolu Selçuk İlköğretim Okulu |
| **Unvan** | **:** | Doktor |
| **Mesleki Deneyim** | | Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği (2021 – halen) |
| | | Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıd Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği (2016– 2018) |
| | | İstanbul Kartal Toplum Sağlığı Merkezi, 2015 |
| **Üye Olunan Dernek ve Vakıflar** | | |