

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA
MORFOLOJİK BULGULARIN PROGNOSTİK
ÖNEMİ**

DR. EMEL KARPUZOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2016

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA
MORFOLOJİK BULGULARIN PROGNOSTİK
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMEL KARPUZOĞLU

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. DUYGU GÜREL

TEŐEKKÖR

Bu çalışmanın oluşmasında büyük emeği olan ve her konuda bana destek olan değerli hocam Doç. Dr. Duygu Gürel başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerimize, teknisyenlerimize ve personelimize,

Bugünlere gelebilmemin yegane sebebi olan aileme ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen nişanlım Dr. Bilal Kılıçarslan'a

Sonsuz teőekkürler...

Dr. Emel Karpuzoğlu

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
RESİM LİSTESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ.....	5
1.1 Genel Bilgiler	5
1.1.1 Akciğer Adenokarsinomu Tanımı ve Klinik Özellikleri.....	5
1.1.2 Epidemiyoloji	5
1.1.3 Etiyoloji	6
1.1.3.1 Çevresel ve Mesleki Etkenler	6
1.1.3.2 Moleküler Değişiklikler	7
1.1.4 Patolojik Özellikler:	8
1.1.4.1 Makroskopik Özellikler	8
1.1.4.2 Sitolojik Özellikler	8
1.1.4.3 Adenokarsinomda Histolojik Subtiplerin Sınıflaması.....	9
1.1.4.4 Histopatolojik Prognostik Faktörler	12
2. MATERYAL METOD.....	13
2.1 Hasta Seçimi ve Klinikopatolojik Parametreler	13
2.2 Histopatolojik Değerlendirme	13
2.2.1 Tümör Paterni	13
2.2.1.1 Baskın Tümör Paterni.....	13
2.2.1.2 Solid, Mikropapiller ve Kribriform Patern Varlığı, Solid Patern Yüzdesi	14
2.2.2 Nukleer Boyut.....	16
2.2.3 Mitoz sayısı.....	17
2.2.4 Tümör Tomurcuklanması	17
2.2.5 Diğer Parametreler	18
2.3 İstatistiksel Analiz.....	18
3. BULGULAR.....	19
3.1 Klinik Bulgular	19
3.2 Histopatolojik Bulgular ve Sağkalım/ Rekürrens İlişkileri	20

3.2.1 Tek Değişkenli Analiz.....	20
3.2.2 Baskın Patern ile Sağkalım/ Rekürrens İlişkisi	20
3.2.3 Solid Patern ile Sağkalım/ Rekürrens İlişkisi	20
3.2.4 Kribriiform ve Mikropapiller Patern ile Sağkalım/ Rekürrens İlişkisi	23
3.2.5 Nukleus Boyutu ile Sağkalım/ Rekürrens İlişkisi.....	23
3.2.6 Mitoz Sayısı ile Sağkalım/ Rekürrens İlişkisi	23
3.2.7 Tümör Tomurcuklanması ile Sağkalım/ Rekürrens İlişkisi.....	23
3.2.8 Tümör Boyutu ve pT Evresi ile Sağkalım/ Rekürrens İlişkisi.....	24
3.2.9 Lenf Nodu Metastazı ve Perinodal İnvazyon ile Sağkalım/ Rekürrens İlişkisi	24
3.2.10 Visseral Plevra İnvazyonu ile Sağkalım/ Rekürrens İlişkisi	25
3.2.11 Lenfovasküler İnvazyon ile Sağ Kalım/ Rekürrens İlişkisi.....	25
3.2.12 Nekroz ile Sağ Kalım/ Rekürrens İlişkisi	25
3.2.13 Çok Değişkenli Analiz	27
4. TARTIŞMA.....	28
5. SONUÇLAR.....	32
6. KAYNAKLAR.....	33

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akciğer adenokarsinom olgularında hasta özellikleri ve histopatolojik bulgular ile sağkalım/rekürrens ilişkileri

Tablo 2: Genel sağkalım açısından Cox regresyon analizi

Tablo 3: Uzak metastazsız sağkalım açısından Cox regresyon analizi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Akciğer adenokarsinomunda cerrahi operasyon sonrası genel sağkalım analizi

Şekil 2: Kaplan Meier solid patern- uzak metastazsız sağkalım eğrisi ve uzak metastaz grubu- genel sağkalım eğrisi

Şekil 3: Kaplan Meier mitoz grubu- uzak metastazsız sağkalım eğrisi ve mitoz grubu- genel sağkalım eğrisi

Şekil 4: Kaplan Meier tümör tomurcuk grubu- genel sağkalım eğrisi

Şekil 5: Kaplan Meier lenf nodu metastazı- genel sağkalım eğrisi



RESİM LİSTESİ

Resim 1: Solid Patern

Resim 2: Mikropapiller Patern

Resim 3: Kribriform Patern

Resim 4: Tümör Tomurcuklanması



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

KRAS: “V-K1-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog”

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

ErbB: “Erythroblastosis oncogene B”

HER1: “Human epidermal growth factor receptor 1”

EML4- ALK: “echinoderm microtubule associated protein like 4 – anaplastic lymphoma kinase”

MET: “Mesenchymal- epithelial transition factor”

AAH: Atipik adenomatöz hiperplazi

AIS: Adenokarsinoma in situ

MIA: Minimal invaziv adenokarsinom

IASLC/ATS/ERS: “International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society”

TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktör-1

CDX2: “Caudal Type Homeobox 2”

AJCC: “American Joint Committee of Cancer”

H&E: Hematoksilen&Eozin

BBA: Büyük büyütme alanı

ÖZET

AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA MORFOLOJİK BULGULARIN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Emel Karpuzoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD

emelkarpuzoglu@gmail.com

Amaç: Akciğer kanseri maligniteye bağlı ölümlerin başında gelmektedir. Akciğer adenokarsinomları da en sık görülen histolojik alt tiptir. Bu tümörlerdeki prognostik faktörlerin belirlenmesi ve bunun da tedavide yol gösterici olması önem taşımaktadır. Akciğer adenokarsinomlarında derecelendirme, üzerinde durulan ancak henüz objektif parametrelerin belirlenemediği, patoloji raporlarının olmazsa olmaz komponentidir. Bu çalışmanın amacı birtakım histolojik parametrelerin prognostik önemini ortaya koyabilmektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya 2008-2012 yılları arasında cerrahi olarak tedavi edilmiş ve bir kısmı adjuvan tedavi almış 76 akciğer adenokarsinomu olgusu dahil edilmiştir. Bu olgulara ait tümörlerin hematoksilin&eozen boyalı preparatları ışık mikroskop altında dominant patern, kötü prognostik faktör olarak belirtilen solid, kribriform ve mikropapiller paternlerin varlığı, solid patern yüzdesi, nekroz, tümör tomurcuklanması, nükleer boyut, mitoz sayısı, lenfovasküler invazyon açısından incelenmiştir. TNM sınıflandırması (2013 AJCC), tümör boyutu ve visseral plevra invazyonu belirtilmiştir. Elde edilen verilerin lokal/uzak rekürrens ve sağkalım ilişkisi istatistiksel olarak araştırılmıştır. İstatistiksel olarak tek değişkenli analizlerde ki-kare testi, çok değişkenli analizde ise Cox Regresyon modeli oluşturulmuştur. Klinik veri yaşam analizinde Kaplan Meier testi modeli ile değerlendirme yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: Lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, lepidik patern dışı diğer paternler (asiner, papiller, solid, mikropapiller), $\geq 70\%$ solid patern, solid patern varlığı, 20'lik büyütmede >4 tümör tomurcuğu ve 10 BBA'da ≥ 5 mitoz ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca solid patern varlığı, tümör tomurcuklanması varlığı ve 10 BBA'da ≥ 5 mitoz ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

izlenmiştir. Cox regresyon analizine göre lenf nodu metastazı ($p=0,007$) ve mitoz grubu ($p=0,012$) genel sağkalım açısından; mitoz grubu ($p=0,042$) ve tümör tomurcuklanması varlığı ($p=0,011$) ise uzak metastazsız sağ kalım açısından bağımsız prognostik faktörlerdir. Tümör tomurcuk grubu ($p=0,057$) ve lenfovasküler invazyonu ($p=0,052$) çalışmamızda bağımsız prognostik faktörler olarak saptayamamamıza rağmen ölüm ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuşlardır. ≥ 70 'in üzerinde solid patern varlığı da bağımsız bir prognostik faktör olmamakla birlikte da ölüm ile anlamlı olarak ilişkilidir ($p=0,037$).

Sonuç: Çalışmamızda akciğer adenokarsinomunda sağkalım ve uzak metastaz ile ilişkili bağımsız prognostik faktör olarak saptadığımız mitoz grubu (10 BBA'da ≥ 5) ve uzak metastazsız sağkalım ile ilişkili bağımsız prognostik faktör olarak saptadığımız tümör tomurcuklanmasının patoloji raporlarında yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akciğer adenokarsinomu, derecelendirme, sağkalım, tomurcuklanma, mitoz sayısı

ABSTRACT

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MORPHOLOGICAL FINDINGS IN LUNG ADENOCARCINOMA

Dr. Emel Karpuzoglu

Dokuz Eylul University School of Medicine Department of Pathology

emelkarpuzoglu@gmail.com

Aim: Lung cancer is the leading cause of death from malignancy. Of the histologic types of lung cancer, adenocarcinoma is the most common worldwide. It's important to evaluate prognostic factors to assist in further treatment related decision making. Although grading is a standard component of pathology reports for lung adenocarcinoma, a prognostically significant grading system based on objective criteria has not been established. The aim of this study was to evaluate the prognostic value of histologic parameters for lung adenocarcinoma.

Material and Methods: 76 lung adenocarcinoma patients who were treated with surgery between the years 2008-2012, were included in this study and some of these patients had also received adjuvant therapy after surgery. Dominant histologic pattern, the presence of micropapillary pattern, cribriform pattern and solid pattern, the percentage of solid pattern, the presence of necrosis and tumor budding, nuclear size, mitotic count and lymphovascular invasion were evaluated from hematoxylin&eosin stained slides. pTNM stage (AJCC 2013), tumor size and visceral pleural invasion were also evaluated. The relationship of the datas obtained with overall survival and distant metastasis free survival were analyzed statistically. Chi-Square analyse is applied for univariate analysis. Cox logistic regression model was designed for multivariate analysis. Kaplan Meier test model was used for the survival analysis. Statistical significance in this study was set at $p \leq 0.05$.

Results: There was statistically significant relationship between lymph node involvement, lymphovascular invasion, the patterns except lepidic pattern (acinar, papillary, solid, micropapillary), solid pattern $\geq 70\%$, the presence of solid pattern, the high grade tumor budding (>4) and high grade mitotic count (≥ 5) with poor survival. Distant disease free survival was associated significantly with the presence of solid pattern, tumor budding and

high grade mitotic count (≥ 5). Multivariate analysis revealed that lymph node involvement ($p=0.007$) and high grade mitotic count ($p=0.012$) were independent prognostic factors for overall survival; high grade mitotic count ($p=0.042$) and the presence of tumor budding ($p=0.011$) were independent prognostic factors for distant disease free survival. There was statistically significant relationship between high grade tumor budding ($p=0.057$) and lymphovascular invasion ($p=0.052$) with survival but they are not independent prognostic factors. The presence of solid pattern $\geq 70\%$ was significantly associated with poor survival but it is not an independent prognostic factor.

Conclusion: High grade mitotic count was an independent prognostic factor for overall survival and for distant disease free survival; presence of tumor budding was an independent prognostic factor for distant disease free survival. These two factors must be the components of pathology reports.

Key Words: Lung adenocarcinoma, grading, budding, mitotic count, survival

1.GİRİŞ

1.1 Genel Bilgiler

1.1.1 Akciğer Adenokarsinomu Tanımı ve Klinik Özellikleri

Akciğer adenokarsinomu tanım olarak glandüler diferansiyasyon, mûsin üretimi veya pnömosit belirleyici ekspresyonu olan malign epitelyal tümördür. Morfolojik olarak asiner, papiller, mikropapiller, lepidik veya solid büyüme paterni gösteren oldukça heterojen tümörlerdir (1).

Akciğer kanserlerinin %5-20'si asemptomatik olup, semptomlar tümörün yerleşimine göre farklı olabilir (2). Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %75'i periferik yerleşimlidir. Ağrı, öksürük, nefes darlığı ve tekrarlayan pnömoni atakları periferik yerleşimli tümörlerde sık görülen komplikasyonlardır. Anjina ile karışabilmekle birlikte, ağrının sebebi net olarak anlaşılamamıştır. Santral yerleşimli olanlarda da benzer şekilde öksürük, hemoptizi, hırıltılı solunum, nefes darlığı ve pnömoni ile karşılaşılabilir. Masif kanama ve subkardinal, posterior mediastinal lenf nodları tutulumuna bağlı disfaji ise ender semptomlardır. Apikal yerleşimli tümörler ise Horner sendromuna (tek taraflı miyozis, ptozis, enoftalmi, terleme kaybı) yol açabilir (3, 4).

Tanısal yaklaşım santral tümörlere bronkoskopi eşliğinde lavaj, fırçalama ve biyopsi iken, periferik tümörlerde transtorasik ince iğne aspirasyonu ya da kama biyopsidir.

1.1.2 Epidemiyoloji

Dünyada en sık görülen ve en sık ölüme sebep olan malign tümör akciğer kanseridir (5). Akciğer kanseri %68 erkeklerde, %32 kadınlarda görülmektedir. Erkeklerde akciğer kanseri en sık görülen kanser iken (%16,5), bunu prostat, kolon-rektum, mide ve karaciğer takip eder. Kadınlarda ise en sık görülen kanser olan meme kanserini kolon-rektum ve serviks, ardından akciğer kanseri takip eder (6). Dünya genelinde akciğer kanseri 1985'ten 2002'ye kadar kadınlarda %76, erkeklerde %44 oranında artış göstermiştir (7).

Türkiye'de hastalığın yaygınlığı ve insidans artış hızı ile ilgili kısıtlı çalışma bulunmakla birlikte, 1994 ve 1999 Sağlık Bakanlığı verilerine göre insidans 100.000'de 10,73'ten 14,2'ye yükselmiştir (8, 9).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri en sık 6.-7. dekada görülmektedir. 50 yaş altında görülme oranı %10'dan fazla değilken, %2'den azı 45 yaş altında görülür (10). Genç hastalar

genelde daha ileri evre ile prezente olmaktadırlar. Gençlerde eşlik eden hastalık bulundurma ihtimallerinin daha düşük olması sebebiyle tedavi modalitelerine daha iyi yanıt vermektedirler (10, 11).

Adenokarsinomlar 1950'lerde %5'lik bir alt grubu oluştururken, günümüzde sigara tüketimindeki artışa bağlı olarak, %35-50 oranı ile Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Japonya, Kore ve Çin gibi ülkelerde en sık görülen alt tiptir. ABD'de adenokarsinom 1959'dan 1991'e kadınlarda 17 kat, erkeklerde 10 kat artış göstermiştir (12, 13).

Akciğer adenokarsinomlu olguların çoğu 6.-7. dekatta tanı alır. 50 yaş öncesi tanılar %10'u geçmezken, 40 yaş öncesi tanı oranı %5'ten azdır (14, 15). Türkiye'de ise Sulu E ve ark. Yaptığı çalışmaya göre akciğer kanseri yaş ortalaması 1992'de 56,4, 1998'de 57,9, 2004'te ise 59,1' dir (16).

1.1.3 Etiyoloji

Akciğer kanseri yüksek oranda çevresel etmenlere bağlı olsa da, bireysel duyarlılık da önemli bir faktördür. Kanser, gen ve çevresel etkenlerin etkileşimi sonucu meydana gelir (5).

1.1.3.1 Çevresel ve Mesleki Etkenler

Sigara akciğer kanserinin ana sebebidir. Sigara içen bir insanın, içmeyene kıyasla akciğer kanseri olma riski 20 kat artmıştır. ABD'de akciğer kanseri olan hastaların %90'ı sigara içicisidir (17). Akciğer kanserine yakalanma süresi sigaraya başlama yaşı, ortalama tüketim miktarı, içilen süre, içerdiği tütün miktarı gibi faktörler ile değişmekle birlikte, ortalama 20 yıldır (18). Sigara içen kişi içmeyene göre ortalama 10 yıl erken ölmektedir (19). Ancak akciğer kanserinin kadınlarda %53'ü, erkeklerde ise %15'i sigara ile ilişkili değildir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre ise akciğer kanserinin ortalama %25'i sigara içmeyen bireylerde görülmektedir (20). Sigara içmeyen bireylerde görülen akciğer kanseri ayrı bir antite olarak kabul edilecek olsa dahi, kanser ilişkili ölümlerin 7. sebebidir (7).

Tüm histolojik tipler sigara ile ilişkili olmakla birlikte, bu ilişki skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomda daha belirgindir. Sigara içmeyen bireylerde küçük hücreli akciğer kanseri oldukça nadir iken, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden adenokarsinom sigara içmeyenlerde en sık görülen alt tiptir (21).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan, sigara içen ve içmeyen bireyler kıyaslandığında, sigara içmeyenlerde kadın cinsiyet, genç yaş, adenokarsinom histolojisi baskınlığı ve daha iyi prognoz dikkati çekmektedir (22).

Sigara ilişkili ve sigara ilişkisiz akciğer kanserlerinde moleküler yolaklar farklıdır. Çok büyük çoğunluğu adenokarsinomlarda görülen EGFR ve KRAS mutasyonlarından KRAS mutasyonu sigara içenlerde, EGFR mutasyonu içmeyenlerde görülmektedir (23).

Mesleki etkenlerin en çok sebep olduğu kanser akciğer kanseridir. Sigara içimi de bu etkenlerin etkisini güçlendirir. Katran, fırıncıların maruz kaldığı benzopiren, arsenik, krom, nikel gibi metaller akciğer kanseri için mesleki risk faktörleridir. Asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonların karışımı ve radon da diğer mesleki risk faktörleri arasındadır (5, 24). Silikanın akciğer kanserine yol açıp açmadığı ise halen açıklığa kavuşmamıştır (25).

1.1.3.2 Moleküler Değişiklikler

Son yıllarda akciğer kanserine yol açan genetik değişiklikler üzerinde hedefe yönelik tedaviler açısından durulmakta ve bu konuda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Büyük çoğunluğu adenokarsinomlarda olmak üzere, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde saptanan moleküler değişiklikler, bireysel tedavi modaliteleri açısından oldukça önemlidir. Bununla birlikte saptanan genetik değişikliklerin bir kısmı tedavi hedefi olamamıştır. Bir kısmı ise tedavi bulunmasına karşın (örneğin; tirozin kinaz reseptörlerinde saptanan mutasyon ve translokasyonlar), aslında tümörlerin az bir kısmında görülmektedir (26, 27).

Tümör hücreleri çok sayıda genetik anormallik içermekle birlikte, sadece bir kısmı tümör hücrelerinin yaşaması için olmazsa olmaz, “driver” mutasyonlardır. EGFR, KRAS ve ALK mutasyonları genel olarak akciğer kanseri için “driver” mutasyon kabul edilmekte ve bu mutasyonların neredeyse tümü akciğer adenokarsinomlarında görülmektedir. EGFR ve ALK genlerinde izlenen değişiklikler genelde sigara içmeyen hastalarda, periferik yerleşimli adenokarsinomlarda izlenirken, KRAS mutasyonu genelde sigara içen hastalarda hiler yerleşimli adenokarsinomlarda görülür (28).

ErbB reseptör sinyalizasyonundaki regülasyon bozukluğu memenin duktal karsinomu, glioblastom gibi bir çok malignitede görüldüğü gibi, akciğer adenokarsinomunda da tümör hücre proliferasyonu, migrasyonu, metastaz yeteneğinde artış, programlı hücre ölümünde aksama gibi negatif olaylara sebep olur (29). ErbB ailesi üyelerinden HER1 (EGFR/erbB1) mutasyonu akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %30’unda saptanmış olup, müsinöz dışı,

lepidik komponent içeren invaziv adenokarsinomlar ve adenokarsinoma in situ, minimal invaziv adenokarsinomlar ile ilişkili bulunmuştur (30).

KRAS mutasyonu akciğerde sigara içiciliği ile ilişkilidir ve tirozin kinaz inhibitörlerine primer rezistansdan sorumludur. KRAS, bazı çalışmalarda akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %10'unda mutant ve solid ile invaziv müsinöz alt tipleri ile ilişkili saptanmıştır (30, 31).

ALK gen yeniden düzenlenmesinin en sık görülen şekli olan EML4-ALK translokasyonuna, genç, kadın ve sigara içmeyen bireylerde daha sık rastlanmaktadır (32). Bu yeniden düzenlenme ile hücre çekirdeğine çoğalmayı artıran uyarı gitmektedir.

MET (tirozin kinaz reseptörü) küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %40-50'sinde eksprese edilmektedir. Yüksek miktarda reseptör ekspresyonu bağımsız kötü prognostik faktör olmakla birlikte, EGFR mutant küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tirozin kinaz inhibitörlerine kazanılmış rezistandan da sorumludur (27).

ROS-1 filogenetik olarak ALK ile ilişkili fakat bağımsız bir tirozin kinaz reseptörüdür. ROS-1 kromozomal yeniden düzenlenmesi de EML4-ALK translokasyonu gibi büyük çoğunlukla genç, kadın, sigara içmeyen bireylerde, adenokarsinom histolojisine eşlik eder (27).

1.1.4 Patolojik Özellikler:

1.1.4.1 Makroskopik Özellikler

Akciğer adenokarsinomları sıklıkla tek ve periferik yerleşimli nodül olarak karşımıza çıkar. İnvazyon alanında skar, nekroz, kanama ve kavitasyon izlenebilir. Müsinöz komponent var ise tümör kesit yüzü jelatinöz olarak izlenir. Tümör spiküle uzanımlar yapabilir. Plevra invazyonu, plevral yüzde çekinti alanı olarak uyarıcıdır. Bronş lümeninde tıkanma yapabilen endobronşiyal yayılım paterni, invaziv müsinöz adenokarsinoma has pnömoniyi taklit eden lobar konsolidasyon paterni, yaygın lenfatik tutulumuna bağlı olabilen difüz bilateral akciğer tutulumu paterni ve tümörün mezotelyomayı taklit edencesine visseral plevra boyunca ilerlediği psödomezotelyomatöz karsinom paternleri diğer az görülen paternlerdir (33-35).

1.1.4.2 Sitolojik Özellikler

Akciğer adenokarsinomları histolojik olarak heterojen olduğu gibi, sitolojik olarak da oldukça değişken özelliklere sahiptir. Nukleus sitoplazmanın periferinde yer alma eğilimindedir. Ayrıca genelde veziküler kromatine ve belirgin nukleole sahiptir. Sitoplazma

ise genelde vakuole görünümde olup, sitoplazmik müsin izlenebilir (28). Solid patern gösteren az diferansiye adenokarsinomları ise keratinize olmayan skuamöz hücreli karsinomdan ayırmak morfolojik düzeyde zor olabilir (36). Nukleer derece ile histolojik derece arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir (37).

1.1.4.3 Adenokarsinomda Histolojik Subtiplerin Sınıflaması

1.1.4.3.1 Preinvaziv Lezyonlar

1.1.4.3.1.1 Atipik Adenomatöz Hiperplazi

Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), lokalize, genelde 5 mm ya da daha küçük boyutlu, hafif- orta derecede atipik tip II pnömosit ve/veya Clara hücrelerinin alveol duvarı boyunca dizilmesi ile karakterize, preinvaziv lezyondur. Yuvarlak ya da alçak kolumnar/ küboidal hücreler, boşluklu olarak lepidik dizilim gösterir (38). AAH ve in situ adenokarsinom (AIS) arasında keskin bir geçiş olmayıp, birbirleri ile devamlılık gösteren antitelerdir (39).

1.1.4.3.1.2 İn Situ Adenokarsinom

AIS, 3 cm ya da daha küçük boyutta, tümör hücrelerinin lepidik dizilim gösterdiği soliter neoplastik lezyondur. Atipik tip II pnömosit/Clara hücreleri alveol duvarı boyunca aralıksız dizilim gösterir. Bu hücreler AAH'deki hücelere göre daha atipiktir. AIS müsinöz ve müsinöz olmayanlar olarak ikiye ayrılırlar. Müsinöz AIS nadir olup, tümör hücreleri bazalde yerleşmiş nukleusa, yoğun müsin içeriğine sahip yüksek kolumnar hücrelerden oluşur (39, 40). AIS'un 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı bazı çalışmalarda %100 olarak belirtilmektedir (10, 41, 42).

1.1.4.3.2 Minimal İnvaziv Adenokarsinom

Minimal invaziv adenokarsinom (MIA), AIS zemininde 0,5 cm ya da daha küçük boyutlu invaziv odak olmasıdır (43). Minimal invazyon gösteren bu tümörler cerrahi rezeksiyon sonrası %100 hastalıksız sağkalım gösterdikleri için bu yeni tanımlamaya ihtiyaç duyulmuştur (44-46).

1.1.4.3.3 İnvaziv Adenokarsinom

2004 DSÖ sınıflandırmasına göre histolojik olarak lepidik, asiner, papiller, solid ve mikst olmak üzere 5 alt tip kullanılmakta idi (47). Ancak akciğer adenokarsinomlarının heterojen yapıya sahip tümörler olması sebebi ile adenokarsinomların çoğu “mikst” olarak kategorize edilmekteydi (48). 2011'de “International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS)” yeni

bir sınıflama önerdi (49). Bu sınıflama 2015 DSÖ mavi kitapta da yer aldı (28). Yeni sınıflamaya göre %5'in üstündeki histolojik paternler yüzde olarak ifade edilmekte ve baskın paterne göre sınıflanmaktadır.

1.1.4.3.3.1 Alt Tipler

1.1.4.3.3.1.1 Lepidik Adenokarsinom

AIS ve MIA ile benzer şekilde, tip 2 pnömosit/Clara hücrelerinin alveol duvarı boyunca dizilim göstermesi ile karakterizedir. MIA'dan farkı invaziv komponentin 5 mm'den büyük olmasıdır. İnvazyonun 5 mm'den az olduğu durumlarda lenfovasküler veya plevral invazyon, hava yolları boyunca yayılım ya da tümör nekrozu varlığında da bu tümör MIA değil, lepidik adenokarsinom olarak adlandırılmalıdır. Lepidik baskın invaziv adenokarsinomun invaziv kısmı asiner, solid, papiller ya da mikropapiller yapıda olabilir (49).

1.1.4.3.3.1.2 Asiner Adenokarsinom

Baskın olarak yuvarlak- oval şekilli, santral lüminal boşlukların tümör hücreleri tarafından sarıldığı glandüler yapılardan oluşan varyanttır. Glandüler yapıların lümeni her zaman net bir şekilde seçilemeyebilir. Lepidik alanlar kollapsa uğradığında asiner paterni taklit edebilir. Ancak alveolar çatı kaybolduğunda ve myofibroblastik stroma varlığında tanı asiner adenokarsinomdur (40). Kribriform patern ise asiner adenokarsinomun bir paterni olarak geçmesine rağmen, daha kötü prognoza sahiptir (50).

1.1.4.3.3.1.3 Papiller Adenokarsinom

Santral fibrovasküler kor etrafına dizilmiş glandüler hücrelerden oluşan tümördür. Lepidik adenokarsinom ya da AIS tanjansiyel kesildiğinde benzer görüntü ile karşımıza çıkabilir. Bu tanı için myofibroblastik stromaya gerek yoktur (40).

1.1.4.3.3.1.4 Mikropapiller Adenokarsinom

Baskın olarak küçük, fibrovasküler koru olmayan papiller kümelerden oluşan adenokarsinomdur. Bu yapılar alveol duvarından ayrılmış olabilir. Tümör hücreleri genelde küçük ve küboidaldir. Atipi ise değişkendir. Vasküler ve stromal invazyon sık olup, psammom cisimcikleri eşlik edebilir (40).

1.1.4.3.3.1.5 Solid adenokarsinom

Baskın olarak adenokarsinomun kolay tanınan asiner, papiller, mikropapiller veya lepidik paternlerini göstermeyen, tabakalar şeklinde dizilim gösteren poligonal tümör hücrelerinden oluşur. Eğer tümör %100 solid ise, iki büyük büyütme alanının her birinde 5' ten fazla tümör hücresinde intrasellüler müsin izlenmeli, histokimyasal olarak konfirme

edilmelidir (49). Yeni sınıflamada, daha önceki sınıflamada büyük hücreli karsinom olarak adlandırılan tümörlerden TTF-1/Napsin-A gibi pnömosit belirleyici pozitifliği gösterenler, solid adenokarsinom olarak adlandırılmaktadır (28).

1.1.4.3.3.2 Varyantlar

1.1.4.3.3.2.1 İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom

Daha önceki sınıflamada müsinöz bronkioloalveolar karsinom olarak adlandırılan, goblet hücresi veya kolumnar morfolojiye sahip, belirgin olarak intrasitoplazmik müsin içeren tümör hücrelerinden oluşan adenokarsinomdur. Tümör solid patern hariç, lepidik başta olmak üzere diğer tüm paternleri oluşturabilir (28). Nukleer atipi genelde yoktur. Tümörü çevreleyen alveolar boşluklar müsin doludur. Mikst invaziv müsinöz/müsinöz olmayan adenokarsinom tanısı ise her iki komponent de %10'dan fazla ise konur. İnvaziv müsinöz adenokarsinomu müsinöz adenokarsinoma in situ veya minimal invaziv adenokarsinomdan ayırmak güç olabilir. Kriterlere dikkat edilmelidir. Metastatik müsinöz adenokarsinomlar da pulmoner invaziv müsinöz adenokarsinom ile aynı morfolojiye sahiptir. Klinik/radyolojik korelasyon yapılmalıdır (51-53).

1.1.4.3.3.2.2 Kolloid Adenokarsinom

Alveol duvarlarını yok eden geniş müsin gölcükleri içinde yüzen veya alveol duvarlarını döşeyen, az sayıda ve minimal atipili kolumnar/goblet şekilli tümör hücrelerinden oluşan adenokarsinomdur. Tümör hücrelerinde minimal atipi ve psödostratifikasyon izlenebilir (28, 54).

1.1.4.3.3.2.3 Fetal Adenokarsinom

Fetal akciğeri taklit eden pulmoner endodermal tumor, fetal akciğer tubullerine benzer şekilde glikojenden zengin, silyasız hücrelerden oluşan tübüllerle karakterize olan farklı bir adenokarsinom varyantıdır. Subnukleer ve supranukleer glikojen vakuelleri nedeniyle endometriyoid görünüm sergiler. Endometriyoid adenokarsinomdaki skuamöz morüllere benzer şekilde, yoğun eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip poligonal hücrelerden oluşan morüller sık izlenir (28, 49). Yer yer berrak hücreler görülebilir. Fetal adenokarsinom sıklıkla iyi diferansiye olmasına karşın bazı çalışmalarda kötü diferansiye formlar tanımlanmıştır (55).

1.1.4.3.3.2.4 Enterik Adenokarsinom

Enterik adenokarsinom, kolorektal adenokarsinoma benzer şekilde asiner ve/veya kribriform ya da papillotübüler yapılar oluşturan akciğer adenokarsinomlarıdır. Enterik patern %50'yi aştığında bu tümör enterik adenokarsinom olarak adlandırılır. Enterik patern

morfolojik ve immunhistokimyasal olarak kolorektal adenokarsinoma benzerlik gösterebilir (56). Enterik belirleyiciler (CDX-2, CK20) pozitif olabilir. Bu durumlarda kolorektal karsinom metastazı/ primer akciğer karsinomu ayırıcı tanısı için klinik korelasyon yapılmalıdır.

1.1.4.4 Histopatolojik Prognostik Faktörler

Son yıllarda akciğer kanseri kişiselleştirilmiş tedavi uygulanan kanser tiplerinin öncülerinden olmuştur. Tümörlerin moleküler özellikleri ve bunlara yönelik tedavi seçenekleri hakkında dünya genelinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Kişiselleştirilmiş tedaviler hastaların prognozunu iyileştirmekle birlikte, tek başına yeterli gelmemiştir (57). Bu nedenle invaziv tümörün boyutu, lenf nodu statusu gibi patolojik evreyi belirleyen, prognostik önemi iyi bilinen faktörler haricinde, son yıllarda hasta prognozunu ön gören histomorfolojik çalışmalara da ağırlık verilmiştir (58).

Birçok epitelyal neoplazide prognostik önemi iyi bilinen, iyi tanımlanmış histolojik derecelendirme kriterleri mevcuttur (59-62). DSÖ 2015 sınıflandırmasında, adenokarsinomları tamamen kalitatif değerlendirme ile, normal akciğere benzerlik oranına göre yapısal paternleri baz alarak derecelendirmeyi önermektedir. Örneğin %80-94'ü birkaç farklı histolojik büyüme paternini bir arada bulunduran akciğer adenokarsinomları, artık baskın paterne göre adlandırılmaktadır (48). Her bir histolojik alt tipin de ayrı bir prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Bu tümörleri önceki DSÖ sınıflamasında olduğu gibi mikst grupta sınıflamak farklı klinik ve moleküler özellikler sergileyen tümörlerin prognozunu ön görmede klinik olarak yetersiz kalmıştır (63, 64). 2015 DSÖ sınıflamasında bu duruma son verilmiş ve adenokarsinomlar lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternlerin semikantitatif ölçülmesi ve %5'ten fazla görülen her paternin raporda belirtilmesi gerektiği vurgulanmıştır (30, 40, 43). Baskın paterne göre tiplendirme ve diğer paternlerin de raporda belirtilmesi bazı çalışmalara göre metastaz potansiyelinden, adjuvan kemo-radyoterapi yanıtına kadar değişen durumları ön gören, evreden bağımsız bir prognostik faktördür (57, 65-67). Lepidik patern düşük, asiner ve papiller patern orta, mikropapiller ve solid paternler ise yüksek dereceli alt tipler olarak geçmektedir. Asiner paternin varyantı kabul edilen kribriform paternin ise daha kötü prognoza sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (50). Literatürde histolojik baskın patern dışında, diğer başka epitelyal tümörlerde prognostik etkisi kanıtlanan mitoz sayısı, sitolojik özellikler, tümör tomurcuklanması gibi faktörlerin prognoza etkisi konusunda çalışmalar bulunmaktadır (65).

2. MATERYAL METOD

2.1 Hasta Seçimi ve Klinikopatolojik Parametreler

Bu çalışmaya 2008-2012 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tanı almış ve tedavi edilmiş 76 adet akciğer adenokarsinomu olgusu dahil edilmiştir. Hastaların bir kısmına sadece cerrahi eksizyon ve lenf nodu diseksiyonu yapılmış, bir kısmı ise bu operasyona ek olarak postoperatif adjuvan kemo/radyoterapi almıştır. Olgulara ait demografik özellikler, tümör çapı, lenfovasküler aralık invazyon varlığı, visseral plevra invazyon varlığı, nüks (rezeksiyon alanında tümör görülmesi), uzak metastaz (rezeksiyon alanına uzak, karaciğer, kemik, adrenal gibi organlarda tümör görülmesi), sağkalım durumu ve son kontrol tarihleri hastaların kayıtlarından ve patoloji raporlarından elde edilmiştir. Patolojik tümör ve lenf nodu evreleri (sırasıyla pT ve pN) ile klinik tümör evresi AJCC ("American Joint Committee on Cancer") 2013'e göre güncel hale getirilmiştir.

İnvaziv müsinöz ve kolloid adenokarsinom varyantları kendilerine has histopatolojik ve prognostik özellikleri nedeni ile bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca akciğer adenokarsinomu tanısı öncesi veya sonrasında, hastanın prognoz ve sağkalımını etkileyebilecek serviks, mesane, kolon, safra kesesi, pankreas, ince barsak karsinomları ve leiomyosarkom tanılı 9 hasta çalışma kapsamı dışına alınmıştır.

2.2 Histopatolojik Değerlendirme

Her olguya ait, arşivimizde bulunan 4 µm kalınlığında hazırlanmış hematoksilin& eozin (H&E) boyalı lamalar baskın tümör paterni, baskın paterne ek olarak solid, mikropapiller ve kribriiform patern varlığı/yokluğu ve solid patern yüzdesi, nükleer boyut, mitoz sayısı, tümör tomurcuklanması, nekroz ve mediastinal yağ dokularda serbest tümör depoziti varlığı/yokluğu açısından yeniden değerlendirilmiştir.

2.2.1 Tümör Paterni

2.2.1.1 Baskın Tümör Paterni

Her olguda tümöre ait ulaşılabilen tüm lamalar yeniden değerlendirilerek 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflama ve tanımlamasına uygun olarak baskın olan patern saptanmış ve adenokarsinom alt tipi olarak kabul edilmiştir (28).

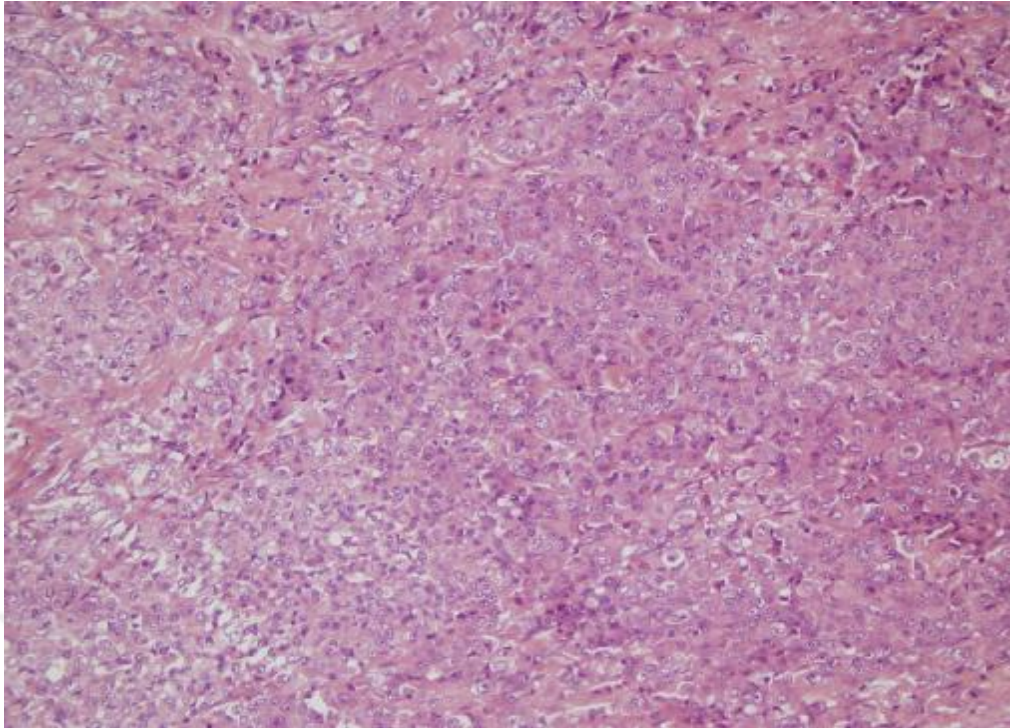
2.2.1.2 Solid, Mikropapiller ve Kribriform Patern Varlığı, Solid Patern Yüzdesi

Baskın paterne ek olarak, yüksek dereceli kabul edilen solid ve mikropapiller paternler ile asiner paternin varyantı olan kribriform patern içeren tümörler not edilmiştir.

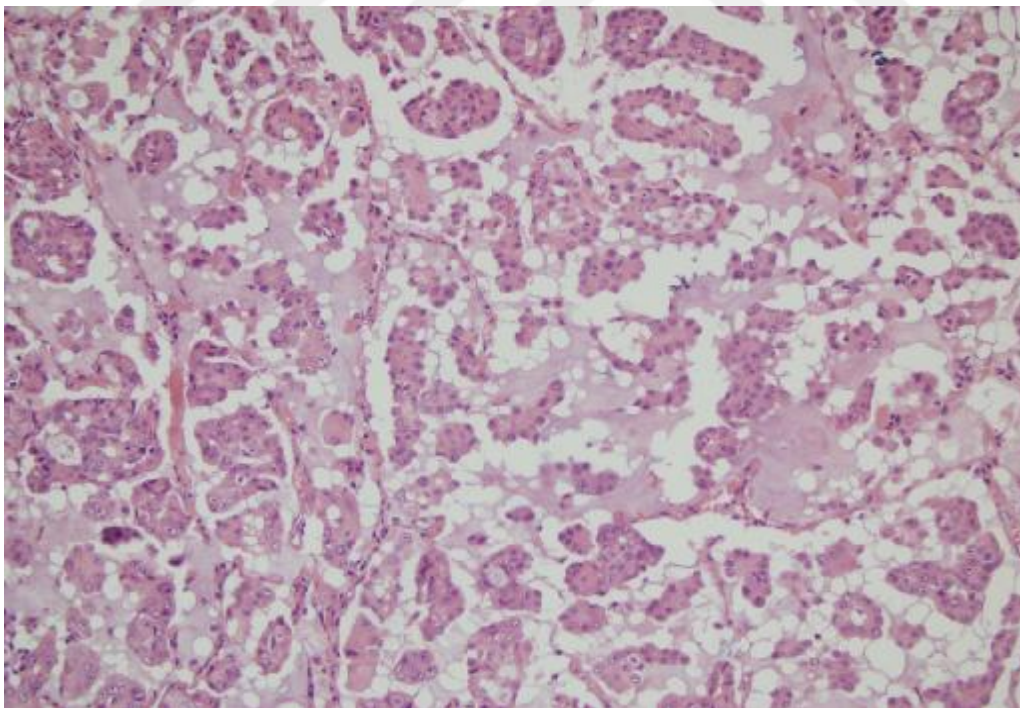
Asiner, papiller, mikropapiller veya lepidik patern göstermeyen, tabakalar şeklinde dizilim gösteren poligonal tümör hücrelerinden oluşan ve çalışmalar ile kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilen (48, 68, 69) solid tümör komponentinin (Resim 1) milimetrik cetvel ile alan ölçümü yapılmıştır. Elde edilen değerin tüm tümöre oranı verilmiştir. Çalışmalarında %90'dan fazla solid patern içeren tümörlerde belirgin az yaşam olasılığı olduğunu gösteren Barletta ve ark.'na benzer şekilde tümörleri iki gruba ayırmaya çalıştık (65). Solid paterni %90'dan fazla içeren tümör sayımızın azlığından dolayı, anlamlı sonuç elde edebilmek için tümörler %70 sınır değerine göre ayrılmıştır. Buna göre; %70' den az solid komponent içeren tümörler ve %70 ve üstünde solid komponent içeren tümörler olarak iki grup oluşturulmuştur.

Küçük, fibrovasküler koru olmayan papiller kümelerden oluşan mikropapiller komponent (Resim 2) içeren tümörler de işaretlenmiştir. Ancak mikropapiller komponent içeren tümörlerin azlığı sebebiyle yüzde (%) değerleri ile sağlıklı bir gruplandırma yapılamamış, yalnızca mikropapiller patern var/yok olarak istatistiksel analize alınmıştır.

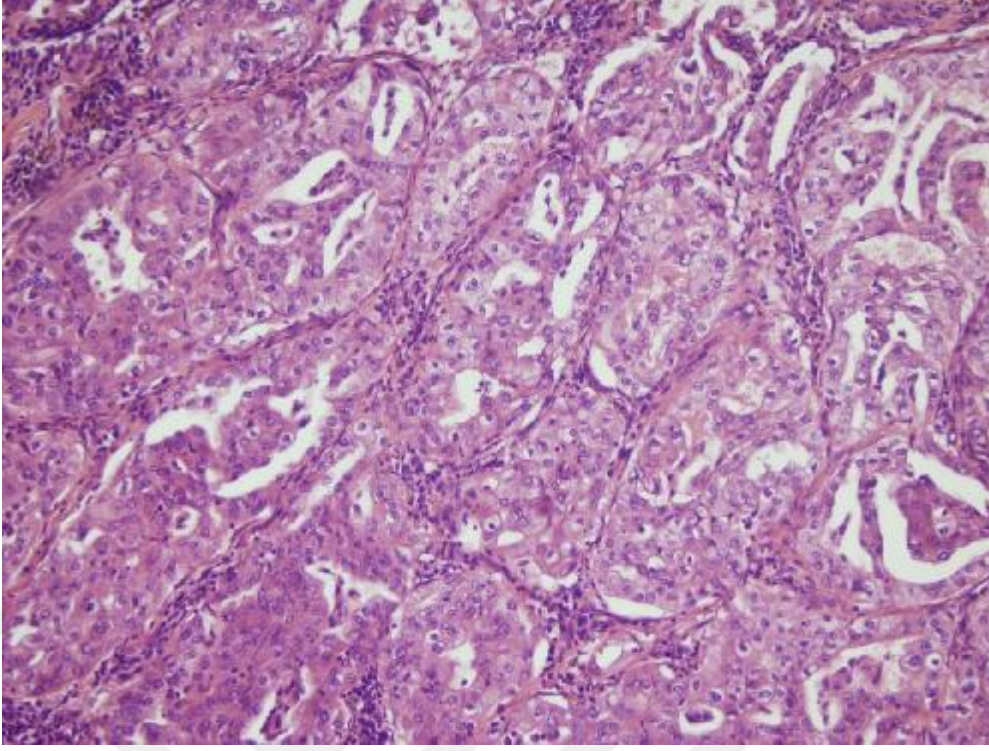
Kribriform patern, Gleason skor 4 prostat karsinomu ve memenin invaziv kribriform kanserine benzer şekilde, aralarında stroma izlenmeyen, sırt sırta vermiş, iyi oluşmamış glandlardan oluşan invaziv tümör adaları olarak kabul edilmiştir (70-72) (Resim 3). Yine baskın paterne ek olarak, solid ve mikropapiller paternlerdekine benzer şekilde, kribriform paternin de yüzde (%) olarak tüm tümöre oranı not edilmiştir. Ancak benzer sebeplerden, sayı azlığı nedeni ile yalnızca kribriform patern var/yok olarak istatistiksel analize alınmıştır.



Resim 1: Solid patern



Resim 2: Mikropapiller patern



Resim 3: Kribriform patern

2.2.2 Nükleer Boyut

Nükleer özelliklere dayalı derecelendirme sistemi meme, böbrek ve mesane gibi diğer bazı epitelyal tümörlerde kullanılmaktadır (73-77). Akciğer adenokarsinomu için ise standardize bir yöntem yoktur.

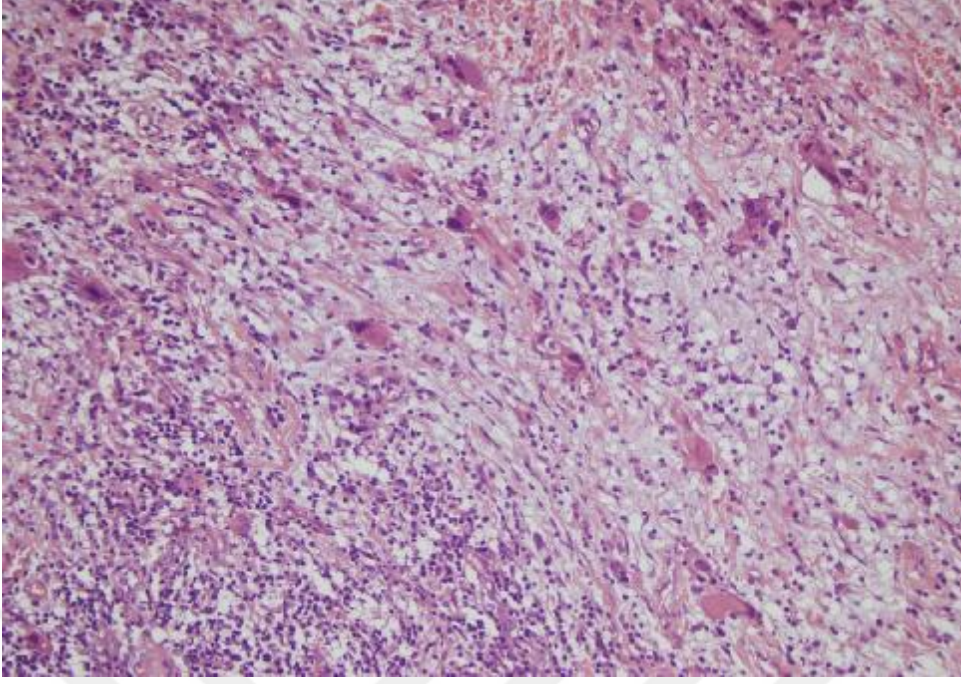
Nükleer boyut ölçümü tümöre ait tüm H&E boyalı lamalar küçük büyütmede taranarak, nükleer boyutun en yüksek olduğu 1 büyük büyütme alanı (BBA)'ndaki tümör hücreleri (yaklaşık 30-40 hücre) incelenip, ortalama değer verilerek yapılmıştır. Nekrotik alanlar ve üst üste binen hücreler değerlendirme dışı bırakılmıştır. Nükleer boyut değerlendirmek için bazı çalışmalarda yapıldığı gibi 1 olgun lenfosit nükleusunun alanı ($14 \mu m^2$) referans olarak alınmıştır (78-81). Bu çalışmalarda ≤ 3 lenfosit, $3 < \leq 5$ lenfosit ve > 5 lenfosit değerleri ile 3 grup oluşturulmuş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda da benzer uygulama ile aynı değerler kullanılarak 3 grup oluşturulmuştur. Ayrıca anlamlı sonuç elde edebilmek için ek olarak nükleuslar, yalnızca 3 ve yalnızca 5 eşik değerleri ile iki gruba ayrılarak da istatistiğe alınmıştır.

2.2.3 Mitoz sayısı

Mitoz sayımı için nekrotik ve inflamasyonun yoğun olduğu alanlardan kaçınılmış, tüm tümör lamaları taranarak mitozun en sık rastlandığı 10 BBA seçilmiştir. Mitotik hücreleri karyorektik hücrelerden ayırmak için ise nükleer membran yokluğu ve sitoplazmik bazofili varlığından faydalanılmıştır. 10 BBA'daki mitoz sayısı not edilmiştir. Ardından tümörler mitotik aktivitesine göre iki grupta değerlendirilmiştir. <5 mitoz birinci grup, ≥ 5 mitoz ikinci grup olarak kabul edilmiştir. Bu gruplandırma Kadota ve ark.'nın anlamlı sonuç elde ettiği gruplandırmaya benzer şekilde yapılmıştır (81).

2.2.4 Tümör Tomurcuklanması

Tümörün stromaya invazyonu için gereken kritik olaylardan biri tümör hücreleri arası bağlantıların kopmasıdır. İnvaziv kenardaki stromada rastlanan, tek tek ya da küçük gruplar halinde duran malign hücrelerin, bu kritik basamağın morfolojik yansıması olduğu düşünülmektedir. Tümör tomurcuklanması olarak adlandırılan bu durum, ilk olarak kolorektal kanserlerde tanımlanmış ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (82-85). Bununla birlikte Sarıoğlu ve ark., Koyuncuoğlu ve ark. tümör tomurcuklanmasının larinks ve endometrium gibi organlarda da prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (86, 87). Çalışmamızda kolorektal kanserlerde tanımlandığı gibi, 5'ten az hücreden oluşan tümör grupları tümör tomurcuğu olarak kabul edilmiştir (Resim 4). Tümöre ait tüm lamalar taranarak, tomurcuklanmanın en fazla olduğu bölgede 20'lik büyütmedeki tomurcuk sayısı not edilmiştir. Tümör tomurcuklanması öncelikle var/yok olarak istatistiğe alınmıştır. Bunun ardından, daha önce yapılan bir çalışmaya benzer şekilde tümör tomurcuk sayısı 20'lik büyütmede ≤ 4 (hiç tümör tomurcuğu içermeyenler ve 4'ten az tümör tomurcuğu içerenler) ve >4 tümör tomurcuğu içerenler olmak üzere iki grup şeklinde istatistiğe alınmıştır (88).



Resim 4: Tümör tomurcuklanması

2.2.5 Diğer Parametreler

Nekroz, lenfovasküler aralık invazyonu, lenf nodu metastazı, lenf nodu metastazı olan vakalarda perinodal invazyon ve visseral plevra invazyonu var/yok olarak not edilmiştir. Tümör boyutları prognostik grup elde edebilmek için <3 cm ve ≥ 3 cm olarak iki gruba ayrılmıştır. Tümörlerin T evreleri ise; T1 olanlar ve diğerleri olarak iki gruba ayrılmıştır. Ayrıca olgular, ilk olarak 1935'te Gabriel ve ark. tarafından tanımlanan, kolorektal kanserlerde 1997'de TNM evrelemesine dahil edilen, komşu yağ dokuda tümör ile devamlılık göstermeyen, herhangi bir lenf nodu, damar ya da nöron yapısına benzemeyen, izole tümör nodülleri olarak tanımlanan ve çeşitli organlarda kötü prognostik faktör olduğu gösterilen serbest tümör depoziti varlığı açısından da yeniden değerlendirilmiştir (89-93).

2.3 İstatistiksel Analiz

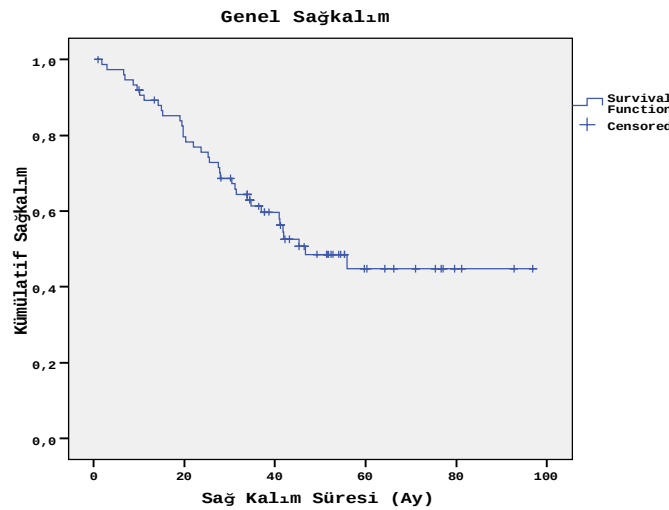
Veriler SPSS 15.0 paket programında değerlendirilmiştir. Değişkenler Ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Çoklu analiz için Logistik Regresyon modeli oluşturulmuştur. Yaşam analizinde Kaplan Meier testi uygulanmıştır. İleri analiz için Cox Regresyon modeli oluşturulmuştur. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1 Klinik Bulgular

Çalışmaya dahil ettiğimiz 76 adet olgumuz, 2008-2012 yılları arasında bölümümüzde akciğer adenokarsinomu tanısı almıştır. Cerrahi tedaviye ek olarak 59 olguya (%76) adjuvan tedavi uygulanmış, 17 olgu (%24) ise adjuvan tedavisiz takip edilmiştir. Çalışmadaki olguların yaş ortalaması 63,58 (max: 80, min: 43) olup, 19'u kadın (%25), 57'si (%75) erkektir. Olguların ortalama takip süresi 38,28 ay'dır (min: 1 ay, max: 97 ay). Takip süresi sonunda 12'si kadın, 28'i erkek olmak üzere 40 olgunun (%52,63) sağ, 36 olgunun (%47,37) ölmüş olduğu tespit edilmiştir. Sağ olguların, 30'u hastalıksız (%39,47), 10'u (%13,15) hastalıklı sağ iken, ölmüş olan olguların 36'sı (%47,38) da hastalığa bağlı sebeplerden ölmüştür. Takip süresi içinde 22 olguda lokal nüks, 11 olguda uzak metastaz, 1 hastada hem uzak metastaz hem lokal nüks gelişmiş olup, 42 hastada lokal nüks ya da uzak metastaz gelişmemiştir.

Kaplan Meier sağkalım analizinde olguların genel sağkalım süresi $58,490 \pm 4,555$ aydır (Şekil-1).



Şekil 1: Akciğer adenokarsinomunda cerrahi operasyon sonrası genel sağkalım analizi

3.2 Histopatolojik Bulgular ve Sağkalım/Rekürrens İlişkileri

3.2.1 Tek Değişkenli Analiz

Olgulara ait klinikopatolojik değişkenlerin sağkalım, rekürrens, ayrıca lokal nüks ve uzak metastaz ile ilişkileri tablo 1’de özetlenmiştir. Bu tablodaki ikili karşılaştırmalar ki-kare testi ve Fisher’s Exact test ile yapılmıştır. Ayrıca histopatolojik değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri de kikare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulgular her bir başlık içinde belirtilmiştir.

3.2.2 Baskın Patern ile Sağkalım/Rekürrens İlişkisi

Olguların tümü 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasına göre adenokarsinom tanısı almış olgulardır. Bu sınıflandırmaya göre olguların 13’ü (%17,1) baskın paterne göre lepidik, 40’ı (%52,6) asiner, 3’ü (%3,9) papiller, 17’si (%22,4) solid, 3’ü (%3,9) mikropapiller adenokarsinomdur.

Adenokarsinomları baskın paterne göre derece 1 (lepidik), derece 2 (asiner ve papiller) ve derece 3 (solid ve mikropapiller) olarak gruplandığımızda üç grubun prognozları arasında anlamlı fark izlenmemiş olup ($p=0,151$), bunun ardından prognostik grup elde edebilmek için tümörleri lepidik olanlar ve diğerleri (asiner, solid, papiller, mikropapiller) olarak sınıflandırdığımızda lepidik adenokarsinomlarda ölüm daha az izlenmiştir ($p=0,054$). Ancak lokal nüks ya da uzak metastaz ile iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1,000$, $p=0,113$).

3.2.3 Solid Patern ile Sağkalım/Rekürrens İlişkisi

Olgular hiç solid patern içermeyenler ve $<70\%$ solid patern içerenler ile $\geq 70\%$ solid patern içerenler olarak iki gruba ayrıldığında bu iki grup arasında lokal nüks ve uzak metastaz açısından anlamlı fark izlenmemiş olup, ölüm $\geq 70\%$ solid patern içerenlerde anlamlı olarak fazla görülmektedir ($p=0,037$). Kaplan Meier sağ kalım analizine göre hiç solid patern içermeyenler ve $<70\%$ solid patern içeren tümörlerde 5 yıllık yaşam şansı %50 iken , $\geq 70\%$ solid patern içerenlerde bu oran %18’dir. Ayrıca yaşam beklentileri sırasıyla $62,715 \pm 4,736$ (%95 güven aralığı 53,041-72,389) ve $33,698 \pm 7,574$ (%95 güven aralığı 18,852-48,543) aydır ($p=0,013$, log-rank metodu). Kaplan Meier sağ kalım eğrisi şekil 2’ dedir.

Bununla birlikte, gruplandırma yapmadan da solid paternin varlığı uzak metastaz ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır ($p=0,037$). Uzak metastazsız sağkalım solid patern içermeyen tümöre sahip olgularda daha iyidir (şekil 2). Solid patern içeren ve içermeyen gruplarda Kaplan Meier sağ kalım analizine göre beklenen uzak metastazsız yaşam süreleri sırasıyla $62,563 \pm 5,233$ (%95 güven aralığı 52,305-72,821) ve $89,511 \pm 4,132$ (%95 güven aralığı 81,412-97,609) aydır ($p=0,044$, log-rank metodu). Uzak metastazsız 5 yıllık yaşam ihtimalleri de sırasıyla %71,4 ve %90,2’ dir.

Değişkenler	n	Sağ kalım (SK)		Lokal Rekürrens (LR)		Uzak Metastaz (UM)		Rekürrens (R)		p değeri SK, LR, UM, R
		Ex (n= 36)	Sağ (n=40)	Var (n=23)	Yok (n=53)	Var (n=12)	Yok (n=64)	Var (n=34)	Yok (n=42)	
Cinsiyet										
Kadın	19	7(%36,85)	12(%63,15)	5(%26,31)	14(%73,69)	1(%5,27)	18(%94,73)	6(%31,6)	13(%68,4)	Spesifik değil (SD)
Erkek	57	29(%50,87)	28(%49,13)	18(%31,57)	39(%68,43)	11(%19,29)	46(%80,71)	28(%49,12)	29(%50,88)	
Yaş										
<70	54	23(%42,59)	31(%57,41)	13(%24,07)	41(%75,93)	7(%12,96)	47(%87,04)	20(%37,03)	34(%62,97)	SD
≥70	22	13(%59,09)	9(%40,91)	10(%45,45)	12(%54,55)	5(%22,73)	17(%77,27)	14(%63,63)	8(%36,37)	
Patolojik evre										
1A/1B	20	8(%40)	12(%60)	7(%35)	13(%65)	1(%5)	19(%95)	8(%40)	12(%60)	SD
2A/2B/3A/3B	56	28(%50)	28(%50)	16(%28,57)	40(%71,43)	11(%19,64)	45(%80,35)	26(%46,42)	30(%53,58)	
pN										
pN0	47	14(%29,78)	33(%70,22)	13(%27,65)	34(%72,35)	5(%10,63)	42(%89,39)	17(%36,17)	30(%63,82)	SK; p=0,000, R; p=0,056
pN1/N2	29	22(%75,86)	7(%24,14)	10(%34,48)	19(%65,52)	7(%24,13)	22(%75,87)	17(%58,63)	12(%41,37)	
Perinodal invazyon										
Var	18	14(%77,77)	4(%22,23)	7(%38,88)	11(%61,12)	4(%22,22)	14(%77,78)	11(%61,11)	7(%38,89)	SK; p=0,03
Yok	58	22(%37,93)	36(%62,07)	16(%27,58)	42(%72,42)	8(%13,79)	50(%86,21)	23(%39,65)	35(%60,36)	
Tümör çapı										
≤3 cm	30	12(%40)	18(%60)	9(%30)	21(%70)	2(%6,66)	28(%93,34)	11(%36,66)	19(%63,34)	SD
>3 cm	46	24(%52,17)	22(%47,83)	14(%30,43)	32(%69,57)	10(%21,73)	36(%78,27)	23(%50)	23(%50)	
Histolojik alt tip										
Lepidik	13	3(%23,07)	10(%76,93)	4(%30,76)	9(%69,24)	0(%0)	13(%100)	4(%30,76)	9(%69,23)	SD (SK; p=0,054)
Diğerleri	63	33(%52,38)	30(%47,62)	19(%30,15)	44(%69,85)	12(%19,04)	51(%80,96)	30(%47,61)	33(%52,39)	
Solid patern										
Var	36	17(%47,23)	19(%52,77)	9(%25)	27(%75)	9(%25)	27(%75)	17(%47,23)	19(%52,77)	UM; p=0,037
Yok	40	19(%47,5)	21(%52,5)	14(%35)	26(%65)	3(%7,5)	37(%92,5)	17(%42,5)	23(%57,5)	
Solid Patern Yüzdesi										
<%70	64	27(%42,2)	37(%57,8)	19(%29,7)	45(%70,3)	9(%14,07)	55(%85,93)	27(%42,18)	37(%57,82)	SK; p=0,037
≥%70	12	9(%75)	3(%25)	4(%33,4)	8(%66,6)	3(%25)	9(%75)	7(%58,3)	5(%41,7)	
Mikropapiller patern										
Var	10	3(%30)	7(%70)	4(%40)	6(%60)	0(%0)	10(%100)	4(%40)	6(%60)	SD
Yok	66	33(%50)	33(%50)	19(%28,78)	47(%71,22)	12(%18,18)	54(%81,82)	30(%45,45)	36(%54,55)	

Kribriform patern										
Var	15	4(%26,66)	11(%73,34)	3(%20)	12(%80)	3(%20)	12(%80)	5(%33,33)	10(%66,67)	SD (SK; p=0,073)
Yok	61	32(%52,45)	29(%47,55)	20(%32,78)	41(%67,22)	9(%14,75)	52(%85,25)	29(%47,54)	32(%52,46)	
Nukleer boyut										
≤3 lenfosit	21	11(%52,38)	10(%47,62)	6(%28,57)	15(%71,43)	2(%9,5)	19(%90,5)	8(%38,09)	13(%61,91)	SD
>3 lenfosit	55	25(%45,45)	30(%54,55)	17(%30,90)	38(%69,10)	10(%18,18)	45(%81,82)	26(%47,27)	29(%52,73)	
Mitoz sayısı										
<5/ 10 BBA	35	12(%34,28)	23(%67,72)	11(%31,42)	24(%68,58)	2(%5,7)	33(%94,3)	13(%37,14)	22(%62,855)	SK; p=0,035,
≥5/ 10 BBA	41	24(%58,53)	17(%41,47)	12(%29,26)	29(%70,74)	10(%24,39)	31(%75,61)	21(%51,21)	20(%48,79)	UM; p=0,026
Tümör tomurcuklanması										
Var	31	18(%58,07)	13(%41,93)	8(%25,80)	23(%74,20)	9(%29,03)	22(%70,97)	16(%51,61)	15(%48,38)	UM; p=0,012,
yok	45	18(%40)	27(%60)	15(%33,33)	30(%66,67)	3(%6,66)	42(%93,34)	18(%40)	27(%60)	
Tümör tomurcuğu grubu										
Düşük ≤4	60	25(%41,66)	35(%58,34)	21(%35)	39(%65)	7(%11,66)	53(%88,34)	27(%45)	33(%55)	SD (SK; p=0,054)
Yüksek >4	16	11(%68,75)	5(%31,25)	2(%12,5)	14(%87,5)	5(%31,25)	11(%68,75)	7(%43,75)	9(%56,25)	
Nekroz										
Var	33	19(%57,57)	14(%42,43)	10(%30,30)	23(%69,70)	8(%24,24)	25(%75,76)	17(%51,51)	16(%48,49)	SD (UM; p= 0,077)
Yok	43	17(%39,53)	26(%60,47)	13(%30,23)	30(%69,77)	4(%9,3)	39(%90,7)	17(%39,53)	26(%60,47)	
Lenfovasküler invazyon										
Var	49	28(%57,14)	21(%42,86)	15(%30,61)	34(%69,39)	9(%18,36)	40(%81,64)	24(%48,97)	25(%51,03)	SK; p=0,022
Yok	27	8(%29,62)	19(%70,38)	8(%29,62)	19(%70,38)	3(%11,11)	24(%88,89)	10(%37,04)	17(%62,96)	
Visseral plevra invazyonu										
Var	37	21(%56,75)	16(%43,25)	11(%29,72)	26(%70,28)	8(%21,62)	29(%78,37)	18(%48,64)	19(%51,36)	SD
Yok	39	15(%38,46)	24(%61,54)	12(%30,76)	27(%69,23)	4(%10,25)	35(%89,75)	16(%41,02)	23(%58,98)	

Tablo 1: Akciğer adenokarsinom olgularında hasta özellikleri ve histopatolojik bulgular ile sağkalım/rekürrens ilişkileri (Ki kare ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır)

3.2.4 Kribriform ve Mikropapiller Patern ile Sağkalım/Rekürrens İlişkisi

Baskın paterne ek olarak kribriform ve mikropapiller patern komponenti içeren tümörler ile lokal nüks/uzak metastaz ve ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak kribriform patern içeren tümörler ile visseral plevra invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır ($p=0,033$). Ayrıca kribriform patern içeren tümörlerde nekroz daha sık izlenmektedir ($p=0,043$).

3.2.5 Nukleus Boyutu ile Sağkalım/Rekürrens İlişkisi

Nukleus çapı önce ≤ 3 lenfosit, $3 < \leq 5$ lenfosit ve > 5 lenfosit olanlar şeklinde 3 gruba; sonra ≤ 3 lenfosit ve > 3 lenfosit büyüklüğünde olanlar şeklinde 2 gruba, ardından ≤ 5 lenfosit ve > 5 lenfosit olanlar şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Ancak her üç gruplandırmada da gruplar arasında lokal nüks/uzak metastaz ya da ölüm açısından anlamlı fark görünmemektedir. Yalnızca nukleus çapı 3 lenfositten büyük olan tümörlerde 3 lenfosit kadar ve 3 lenfositten küçük olanlara kıyasla lenf nodu metastazının anlamlı olarak daha sık olduğu saptanmıştır ($p=0,034$). Ancak nukleus çapı ile diğer histopatolojik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

3.2.6 Mitoz Sayısı ile Sağkalım/Rekürrens İlişkisi

Tümörlerin mitoz sayıları ile iki grup oluşturulmuştur (10 BBA’da < 5 mitoz ve ≥ 5 mitoz). Bu gruplamaya göre mitoz solid ($p=0,001$) ve mikropapiller ($p=0,002$) patern içeren tümörlerde daha yüksek (≥ 5) bulunmuştur. Ayrıca mitozun ≥ 5 olduğu grupta nekroz da anlamlı olarak fazla idi ($p=0,000$).

Mitoz sayısı 10 BBA’da ≥ 5 olanlarda, < 5 olanlara göre uzak metastaz ($p=0,026$) ve ölüm ($p=0,035$) daha sık görülmektedir. Kaplan Meier sağ kalım analizine göre 5 yıllık uzak metastazsız yaşam beklentisi mitoz sayısı ≥ 5 olanlarda %71, < 5 olanlarda %93.1’dir. Beklenen uzak metastazsız yaşam süreleri ise sırasıyla $61,803 \pm 4,915$ (%95 güven aralığı 52,169-71,437) ve $91,653 \pm 3,651$ (%95 güven aralığı 84,497-98,809) aydır ($p=0,026$, log-rank metodu) (Şekil 3).

3.2.7 Tümör Tomurcuklanması ile Sağkalım/Rekürrens İlişkisi

Çalışmamızda tümör tomurcuklanması var/yok olarak istatistiğe alındığında lenf nodu metastazı ($p=0,003$) ve uzak metastaz ($p=0,012$) ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır.

Prognostik gruplar elde edebilmek adına tümörler, tümör tomurcuklanması izlenmeyen ve 20'lik büyütmede ≤ 4 tümör tomurcuğu içerenler ile >4 tomurcuk içerenler olarak iki gruba ayrıldığında, bu gruplar ile daha önceki çalışmalarda tümör tomurcuklanması ile aralarında anlamlı ilişki saptanan (88) lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı veya visseral plevra invazyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca tümörün solid, mikropapiller ya da kribriiform patern içermesi tümörün tomurcuk grubunu etkilemiyor görünmektedir. Ancak tümör tomurcuğu sayısı ≤ 4 olan grupta ölüm daha az görülmektedir ($p=0,054$). Kaplan Meier testine göre ortalama sağkalım süresi tümör tomurcuk sayısı 20'lik büyütmede ≤ 4 olanlarda daha uzundur (şekil 4). Kaplan Meier sağkalım analizine göre 5 yıllık sağ kalım ihtimali tomurcuk sayısı ≤ 4 olanlarda olanlarda %49,3, >4 olanlarda ise %3,3' tür. Tahmini yaşam süreleri ise sırasıyla $63,486 \pm 4,965$ (%95 güven aralığı 53,756-73,217) ve $31,623 \pm 5,811$ (%95 güven aralığı 20,233-43,013) aydır ($p=0,007$, log-rank metodu).

3.2.8 Tümör Boyutu ve pT Evresi ile Sağkalım/Rekürrens İlişkisi

Olguların 11'i (%14,5) pT1a, 9'u (%11,8) pT1b, 32'si (%42,1) pT2a, 6'sı (%7,9) pT2b, 14'ü (%18,4) pT3, 4'ü (%5,3) pT4 olarak değerlendirilmiştir. pT evresinin pT1 olanlar ve $>pT1$ olarak ayrılması ile sağ kalım/rekürrens arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Tümör boyutu ≤ 3 cm veya >3 cm olarak gruplandırıldığında sağkalım ya da lokal nüks ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

3.2.9 Lenf Nodu Metastazı ve Perinodal İnvazyon ile Sağkalım/Rekürrens İlişkisi

47 olguda (%61,8) lenf nodu metastazı saptanmazken, 10 olgu (%13,2) N1, 19 olgu (%25) N2'dir. Lenf nodu metastazı olanlar (N1 ve N2) ile olmayanlar (N0) arasında lokal nüks ya da uzak metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; ölüm, lenf nodu metastazı olanlarda anlamlı olarak sık izlenmiştir ($p= 0,000$). Kaplan Meier sağ kalım analizine göre genel sağkalım lenf nodu metastazı olanlarda belirgin olarak kötü idi (şekil 5). 5 yıllık sağkalım olasılıkları lenf nodu metastazı olanlar ile olmayanlarda sırası ile %21 ve %61,8' dir ($p= 0,000$, log- rank metodu). Olguların solid, kribriiform ya da mikropapiller patern içermesi lenf nodu metastazını etkilememektedir.

Perinodal invazyonu bulunan tümörlerde ölüm anlamlı olarak sık izlenmektedir ($p=0,003$).

3.2.10 Visseral Plevra İnvazyonu ile Sağkalım/Rekürrens İlişkisi

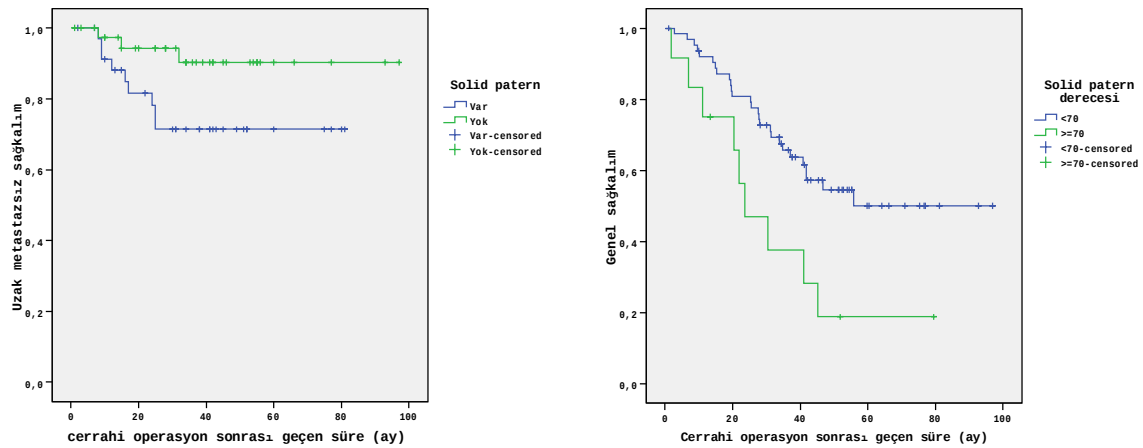
37 hastada (%48,7) visseral plevra invazyonu var iken, 39 hastada (%51,3) yoktur. 15 adet kribriform patern içeren tümörün 11'inde visseral plevra invazyonu izlenmiş olup, kribriform patern visseral plevra invazyonu ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p=0,033$).

3.2.11 Lenfovasküler İnvazyon ile Sağ Kalım/Rekürrens İlişkisi ve Serbest Tümör Depoziti

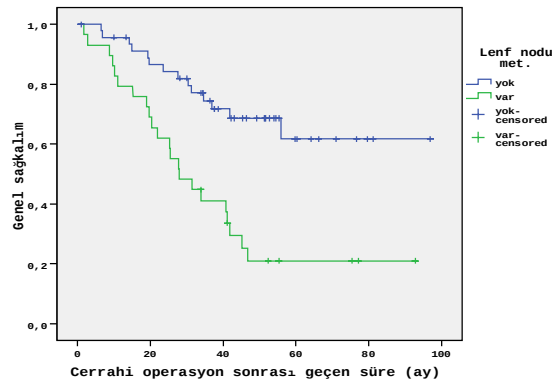
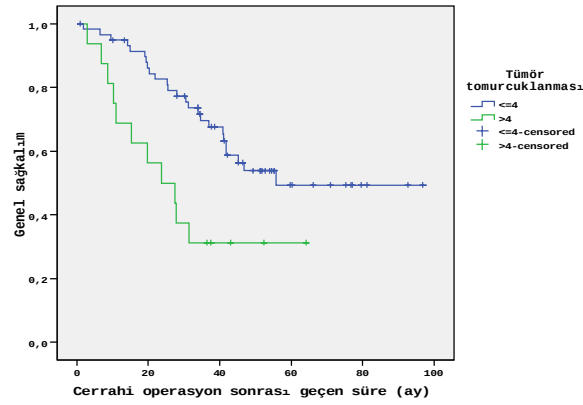
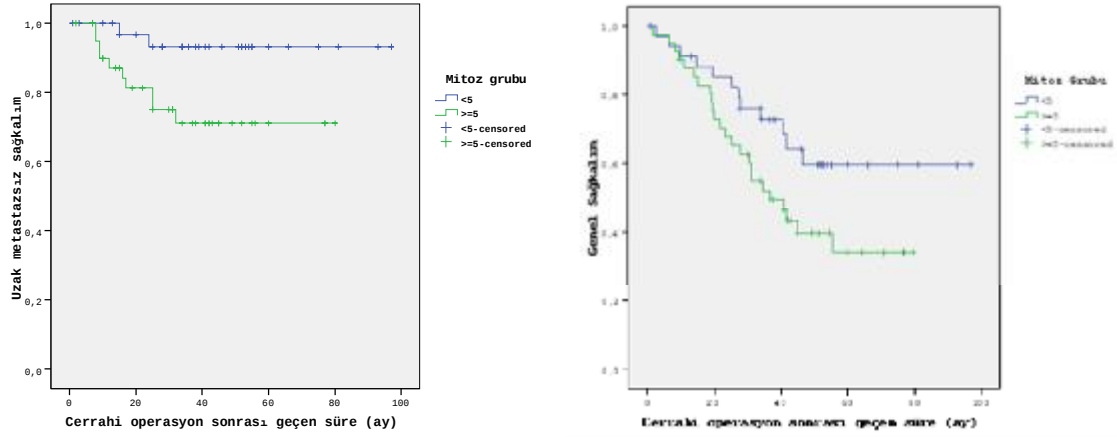
Hastaların 49'unda (%64,5) lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon; erken evre (pT1) olguların (n: 20) 8'inde, ileri evre (>pT1) olgunun (n: 56) 41'inde görülmüştür ($p=0,009$). Lenfovasküler invazyon beklendiği gibi ölüm ile anlamlı olarak ilişkilidir ($p=0,020$). Lenfovasküler invazyon ile solid, kribriform ya da mikropapiller patern arasında ilişki saptanmamıştır. Olgularımızın hiler ve mediastinal yağ doku kesitlerinde serbest tümör depozitine rastlanmamıştır.

3.2.12 Nekroz ile Sağ Kalım/Rekürrens İlişkisi

Nekroz erken evre olguların sadece 1'inde, ileri evre olguların ise 32'sinde izlenmiştir ($p=0,000$). Nekroz ile ölüm ya da lokal nüks arasında anlamlı ilişki saptanmazken, nekroz içeren 33 tümörün 8'inde, nekroz içermeyen 43 tümörün 4'ünde uzak metastaz izlenmiştir ($p=0,077$). Nekroz solid patern ($p=0,012$), mikropapiller patern ($p=0,014$) ve kribriform patern ($p=0,043$) izlenen olgularda anlamlı olarak daha sık izlenmiştir.



Şekil 2: Kaplan Meier sağkalım eğrileri; (sol) solid patern varlığı- uzak metastazsız sağkalım eğrisi ($p=0,044$, log-rank metodu), (sağ) solid patern grubu- genel sağkalım eğrisi ($p=0,013$, log-rank metodu)



3.2.13 Çok Değişkenli Analiz

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan parametrelere ek olarak prognostik anlamı zaten bilinen lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon çok değişkenli ileri istatistiksel analize alınmıştır. Lenf nodu metastazı (%95 güven aralığı 1,324-5,616, $p=0,007$) ve mitoz grubu (%95 güven aralığı 1,221-5,143, $p=0,012$) çalışmamızda Cox regresyon analizine göre genel sağkalım açısından bağımsız prognostik faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümör tomurcuk grubu ve lenfovasküler invazyonu çalışmamızda bağımsız prognostik faktörler olarak saptayamamamıza rağmen sırasıyla ölüm açısından 2,020 ve 2,309 rölatif risk artışları vardır (sırasıyla $p=0,057$, $p=0,052$). Bulgular tablo 2’de özetlenmiştir.

Uzak metastazsız sağkalım açısından ise Cox regresyon analizine göre mitoz grubu (%95 güven aralığı 1,061-22,137, $p=0,042$) ve tümör tomurcuklanması varlığı (%95 güven aralığı 1,475-20,192, $p=0,011$) bağımsız prognostik faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bulgular tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Genel sağkalım açısından Cox regresyon analizi (lenf nodu metastazı, mitoz grubu, tomurcuk grubu, lenfovasküler invazyon ileri analize alınmıştır). B: sabit katsayı, SE: standart hata, Wald: Wald testi, df: bağımsızlık derecesi, OR: Odds Ratio,

		B	SE	Wald	df	p	OR	%95 güven aralığı	
								alt	üst
Adım 1	Lenf nodu metastazi	1,003	,369	7,403	1	,007	2,726	1,324	5,616
	Mitoz grubu	,919	,367	6,272	1	,012	2,506	1,221	5,143
	Tomurcuk grubu	,703	,370	3,611	1	,057	2,020	,978	4,174
	Lenfovaskuler invazyon	,837	,430	3,787	1	,052	2,309	,994	5,361

Tablo 3: Uzak metastazsız sağ kalım açısından Cox regresyon analizi (mitoz grubu, tümör tomurcuklanması varlığı ve solid patern varlığı ileri analize alınmıştır). B: sabit katsayı, SE: standart hata, Wald: Wald testi, df: bağımsızlık derecesi, OR: Odds Ratio,

		B	SE	Wald	df	p	OR	%95 güven aralığı	
								alt	üst
Adım 2	Mitoz grubu	1,578	,775	4,148	1	,042	4,847	1,061	22,137
	Tumor tomurcuklanmasi	1,697	,668	6,463	1	,011	5,458	1,475	20,192

4. TARTISMA

Akciğer adenokarsinomlarında derecelendirme, üzerinde durulan ancak henüz objektif parametrelerin belirlenemediği, patoloji raporlarının olmazsa olmaz komponentidir. DSÖ akciğer adenokarsinomlarında derecelendirmeyi histolojik paterne dayandırmaktadır. Buna göre lepidik patern düşük, asiner ve papiller patern orta, mikropapiller ve solid paternler ise yüksek dereceli alt tipler olarak geçmektedir (28). Bununla birlikte, bir çok epitelyal tümörde olduğu gibi, akciğer adenokarsinomlarında da histopatolojik bir derecelendirme sistemi geliştirilmeye çalışılmaktadır. Histolojik patern, nükleer özellikler ve mitoz sayısının çeşitli eşik değerlerinin kombinasyonları ile prognostik önemi olan gruplar elde etmiş çalışmalar mevcuttur (48, 59, 65, 69, 78, 81, 94, 95). Örneğin Barletta ve ark. solid patern ve nükleer atipiyi skorlayarak (65), Thüsen ve ark. nükleer boyut ve mitoz sayısını skorlayarak (78), Kadota ve ark. yapısal patern ve mitoz sayısını skorlayarak prognostik gruplar elde etmişlerdir (81). Biz de H&E boyalı preparatlar ile yaptığımız bu çalışmada akciğer adenokarsinomlarının derecelendirilebilmesi için kullanılabilecek çeşitli prognostik faktörler saptadık.

Olgular baskın paterne göre 3 gruba ayrıldığında (lepidik patern düşük, asiner ve papiller patern orta, mikropapiller ve solid patern yüksek dereceli olarak), grupların prognozları arasında anlamlı bir fark elde edemedik. Bu sonuç, aynı gruplandırma ile anlamlı sonuç elde eden Kadota ve ark. çalışmasına ters düşmektedir (81). Ancak Kadota ve ark.'nın, çalışmalarına yalnızca evre 1 tümörleri dahil etmeleri ve baskın paterne göre derecelendirmenin daha çok erken evre tümörlerde anlamlı olduğunun söylenmesi (66, 96), bununla birlikte bizim çalışmamıza her evreden tümörü dahil etmemiz bu sonuca yol açmış olabilir. Ardından olgularımızı lepidik baskın (derece 1) ve diğerleri (derece 2 ve 3) olarak ikiye ayırdığımızda ölümün anlamlı olarak lepidik baskın tümörlerde daha az görülüyor olması literatürü destekler niteliktedir (97).

Solid paternin %90'dan fazla olduğu tümörlerde anlamlı prognostik fark elde eden Barletta ve ark. (65) 'na benzer şekilde tümörleri $<70\%$ ve $\geq 70\%$ solid patern içerenler olarak ikiye ayırdığımızda biz de bu gruplar arasında ölüm açısından anlamlı fark elde ettik. Ayrıca solid patern varlığının yüzdeden bağımsız olarak uzak metastaz ile ilişkili saptamış olmamız literatürü destekler niteliktedir. Örneğin Xu ve ark. da solid patern baskın tümörlerin uzak metastaz ile ilişkisini göstermiştir (67). Barletta ve ark. solid paterni bağımsız prognostik faktör olarak saptamıştır (65). Ancak bizim çalışmamızda çok değişkenli ileri analizde solid patern bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmamıştır.

Mikropapiller patern birçok organ adenokarsinomunda ayrı bir antite olarak kabul edilmektedir (98). Bizim olgularımız arasında yalnızca 3 adet mikropapiller baskın tümör vardır. Baskın patern dışında mikropapiller komponent içeren tümör sayısı 6'dır. Bu kadar kısıtlı vakada yapılan istatistiksel analiz sonucunda, mikropapiller komponentin agresif davranış ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalardan farklı olarak (99-101), bizim çalışmamızda mikropapiller komponent ile prognoz arasında ilişki saptanmadı.

Asiner adenokarsinomun varyantı kabul edilen kribriform paternin bazı çalışmalarda kötü prognoza işaret ettiği gösterilmiş ve ayrı bir histolojik alt tip olarak kabul edilmesi gerektiği önerilmiştir (50). Ayrıca aynı çalışmada kribriform paternin agresif histolojik bulgularla (plevral, lenfatik ve vasküler invazyon gibi) ilişkili olduğu da saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kribriform patern içeren tümörlerde agresif histolojik davranış olarak yorumlayabileceğimiz visseral plevra invazyonu anlamlı olarak sık izlenmektedir. Ancak biz çalışmamızda kribriform paternin lokal/ uzak rekürrens ya da uzak metastaz ile ilişkisini gösteremedik. Bu zıtlığın sebebi patern analizinin daha çok erken evre tümörlerde prognostik önemi olduğunu söylenmesi ve/veya bizim çalışmamızda kribriform paterne sahip tümör sayısının kısıtlı olması olabilir.

Nukleer özelliklere göre derecelendirme meme, mesane, böbrek gibi organlarda rutin pratikte kullanılmaktadır. Akciğer tümörlerinde de kantitatif nukleer değerlendirmelerin tanıya yardımcı ve prognostik olduğunu belirten çalışmalar (102) yanında, nukleer morfometrinin günlük pratikte uygulanabilirliğini sağlamak ve prognostik eşik değerleri belirleyebilmek için yapılan çalışmalar mevcuttur (79, 81, 95). Örneğin Kadota ve ark. nukleer boyut ölçümü için küçük lenfositleri kullanmış, nukleusların en büyük olduğu en az 3 BBA'da en az 100 hücre sayıp, ≤ 3 lenfosit, >3 , ≤ 5 lenfosit ve >5 lenfosit olarak 3 grup oluşturmuştur (81). Yine Nakazato ve ark. 5 BBA'da, her alanda 10'ar hücre olmak üzere 50 hücre sayıp, hücreleri ≥ 3 ve ≥ 5 eşik değerlerine göre gruplandırmıştır (79). Biz de çalışmamızda nukleus boyutunu, gözlemciler arası uyumsuzluğu azaltabilmek ve rutin pratikte uygulanabilirliğini sağlayabilmek adına, literatürdeki bu çalışmalara benzer şekilde nukleusları matür lenfosit alanı ile kıyaslayarak, nukleus boyutunun en büyük olduğu 1 BBA'daki 30-40 hücrenin ortalamasını alarak ölçtük. Ölçüm değerleri önce diğer çalışmalara benzer şekilde önce ≤ 3 lenfosit, $3 < \leq 5$ lenfosit ve >5 lenfosit eşik değerlerine göre, ardından yalnızca 3 ve yalnızca 5 eşik değerleri ile ikiye gruba ayrılarak istatistiğe alınmıştır. Belirlediğimiz her üç gruplandırma da prognostik olarak rekürrens ya da ölüm açısından anlamlı değildi. Bununla birlikte nukleus derecesi, tümörleri >3 lenfosit ve ≤ 3 lenfosit eşik

değerlerine göre ayırdığımızda lenf nodu metastazı ile ilişkili saptanmıştır. Ancak nukleus boyutu ile diğer histopatolojik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Nakazato ve ark. nukleus boyut ve alanının yalnızca evre 1 akciğer adenokarsinomunda prognostik önemi olduğunu göstermiştir (79). Bizim çalışmamızın her evreden akciğer adenokarsinomunu kapsaması bu sonuca yol açmış olabilir. Kadota ve ark. nukleus özelliklerini yalnızca boyut olarak değil, nukleer atipi (düşük, orta, belirgin atipi), nukleus/ sitoplazma oranı (düşük; 1/3'ten az, orta; 1/3-2/3, yüksek 2/3'ten fazla), kromatin paterni (homojen, ince granüler, kaba granüler) açısından da değerlendirmiştir (81). Ancak biz bu yöntemlerin subjektif olduğunu düşündüğümüzden çalışmamızda ele almadık.

Mitoz, tümör proliferasyonunu gösterdiği gibi, yüksek mitotik aktivite hızlı büyüme, geniş boyutlara ulaşma, agresif davranış ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca sık mitoz, mitoz sırasında hata ve mutasyon riskini arttırmaktadır. Mitoz sayısı çalışmamızda uzak metastaz ve ölümü öngören önemli bir bağımsız prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sonuç daha önceki çalışmalarda mitozun öneminin saptandığı ve pratikte tanı ve derecelendirme için kullanıldığı akciğer nöroendokrin karsinomları (103-105), meme karsinomları (76) ve yumuşak doku sarkomları (106) gibi tümörler ile uyumluluk göstermektedir. Thüsen ve ark. akciğer adenokarsinomlarında 10 BBA'da saydıkları mitozu <2 , ≥ 2 - <5 ve ≥ 5 eşik değerlerine göre ayırmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark elde etmiştir (78). Kadota ve ark. da aynı eşik değerler ile gruplandırma yaparak benzer sonuçlar elde etmiştir (81). Kadota ve ark. çalışmalarında mitoz yalnızca evre 1 akciğer adenokarsinomunda rekürrensi öngören güçlü prediktör olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise mitoz, bütün evreleri kapsayan kohort grubumuzda, 10 BBA' da <5 mitoz ve ≥ 5 mitoz olarak gruplandırıdığımızda hem uzak metastaz hem de ölümü öngören bağımsız bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Barletta ve ark. mitozu $\leq 13/10$ BBA ve $>13/10$ BBA eşik değerlerine göre ayırmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edememiştir (65). Bunun sebebi eşik değerlerini yüksek tutmaları olabilir. Biz, rutin pratikte sayımı için özel beceri gerektirmeyen mitozun, bu açıdan da önemli bir prognostik belirleyici olduğunu düşünmekteyiz.

Tümör tomurcuklanmasının kolonda lokal yayılım (107), lenf nodu metastazı (85), uzak metastaz (108), cerrahi sonrası rekürrens (109) ve cerrahi sonrası sağkalım (110) ile ilgili bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Akciğer adenokarsinomunda ise tümör tomurcuklanması ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır (88, 111). Yamaguchi ve ark. çalışmalarında tümör tomurcuklanmasının 3 cm' den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı,

lenfovasküler invazyon ve plevral invazyon gibi faktörlerle ilişkili olduğu göstermiştir (88). Bizim çalışmamızda ise tümör tomurcuklanması varlığı her evrede hem uzak metastaz hem lenf nodu metastazı ile ilişkili saptanmıştır. Daha da önemlisi, çalışmamızda tümör tomurcuklanması uzak metastazsız sağ kalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmıştır ($p=0,011$). Ardından tümör tomurcuk sayısı Yamaguchi ve ark. 'nın çalışmasına benzer şekilde gruplandırılmıştır. Buna göre 20' lik büyütmede 5 ve üzeri tümör tomurcuğu içeren tümörlerde, hiç içermeyen ve 5' ten az tomurcuk içeren tümörlere göre ortalama sağ kalım süresi ve uzak metastazsız sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır. Kısaca biz tümör tomurcuklanmasının kolonda olduğu gibi akciğer adenokarsinomunda da prognostik bir morfolojik faktör olduğunu ve patoloji raporlarında belirtilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

TNM evresinin komponenti olan lenf nodu metastazını ve lenf nodu metastazını öngören lenfovasküler invazyonu da literatürdeki pek çok çalışmaya benzer şekilde kuvvetli prognostik faktörler olarak saptamamıza rağmen, histolojik derecelendirme yapabilmek için tümör boyutu (≤ 3 cm ve >3 cm) ve T evresi (pT1 olanlar ve diğerleri) ile yaptığımız ikili sınıflandırmalarda anlamlı prognostik fark elde edilememiştir. T evresi arttıkça, nekroz sıklığı da artmaktadır. Nekroz bazı çalışmalarda rekürrens ile ilişkili bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda da nekroz içeren tümörlerde uzak metastaz nispeten sık izlenmektedir ($p=0,077$).

Bu çalışmada akciğer adenokarsinomunda bağımsız değişkenler olarak karşımıza çıkan mitoz ve tümör tomurcuklanması başta olmak üzere prognoz ile ilişkili çeşitli histopatolojik faktörler saptamış olup bu faktörlerin patoloji raporunda bulunması gerektiğini düşünmekteyiz.

5. SONUÇLAR

1. Lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, lepidik patern dışı diğer paternler (asiner, papiller, solid, mikropapiller), $\geq 70\%$ solid patern, solid patern varlığı, 20'lik büyütmede >4 tümör tomurcuğu ve 10 BBA'da ≥ 5 mitoz ile düşük sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
2. Mitoz grubu ve lenf nodu metastazı sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmıştır.
3. Tümör tomurcuklanması uzak metastazsız sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır.
4. Solid patern varlığı, tümör tomurcuklanması varlığı (gruplandırma yapmadan) ve 10 BBA'da ≥ 5 mitoz ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiştir.
5. Kribriform patern içeren tümörlerde visseral plevra invazyonu ve nekroz anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. Ayrıca mitozun 10 BBA'da ≥ 5 olduğu tümörler ile nekroz anlamlı olarak ilişkilidir.
6. Nukleus boyutu >3 lenfosit boyutu olan tümörler ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.
7. Solid ve mikropapiller patern içeren tümörler ile mitoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Dermer GB. Origin of bronchioloalveolar carcinoma and peripheral bronchial adenocarcinoma. *Cancer*. 1982;49(5):881-7.
2. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Lung carcinoma symptoms- An independent predictor of survival and an important mediator of African- American disparity in survival. *Cancer*. 2004;101(7):1655-63
3. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *CHEST Journal*. 2003;123(1_suppl):97S-104S.
4. Masters G, Oh K. Clinical presentation of lung cancer. *Malignant Tumors of the Lung*: Springer; 2004. p. 119-30.
5. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal*. 2007;132(3_suppl):29S-55S.
6. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of oncology*. 2007;18(3):581-92.
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(2):74-108.
8. Arınç S, Özvaran MK, Güngör N, Çelik O, Soğukpınar Ö, Çolak F, et al. Hastanemizde tanı alan akciğer kanserli olguların epidemiyolojik ve histolojik özellikleri. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung*. 2005;6(4):149-52.
9. Hayretdağ HA, Akkoçlu A. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*. 2006;2(12):58-65.
10. Hsu C-L, Chen K-Y, Shih J-Y, Ho C-C, Yang C-H, Yu C-J, et al. Advanced non-small cell lung cancer in patients aged 45 years or younger: outcomes and prognostic factors. *BMC cancer*. 2012;12(1):241.
11. Rocha MP, Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD. Lung cancer in the young. *Cancer detection and prevention*. 1993;18(5):349-55.
12. Thun MJ, Lally CA, Calle EE, Heath CW, Flannery JT, Flanders WD. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(21):1580-6.
13. Choi J-H, Chung HC, Yoo NC, Lee HR, Lee KH, Choi W, et al. Changing trends in histologic types of lung cancer during the last decade (1981–1990) in Korea: a hospital-based study. *Lung Cancer*. 1994;10(5):287-96.

14. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian G. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(2):651-7.
15. McDuffie HH, Klaassen DJ, Dosman JA. Characteristics of patients with primary lung cancer diagnosed at age of 50 years or younger. *CHEST Journal*. 1989;96(6):1298-301.
16. Ebru S, Damadoğlu E, Nergiz S, Ertuğrul M, Saltürk C, Karabay EÖ, et al. Primer akciğer kanserinde tümör tipi ve cinsiyet dağılımı değişiyor mu? 2004 yılı sonuçlarının daha önceki yıllar ile karşılaştırılması. 2007.
17. Peto R, Boreham J, Lopez AD. Mortality from smoking in developed countries: Oxford University Press; 1996.
18. Greenwald P, Clifford C, Greenwald P, Kramer B, Weed D. Dietary prevention. *Cancer prevention and control*. 1995:303-27.
19. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj*. 2004;328(7455):1519.
20. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.
21. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(5):561-70.
22. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Gender, histology, and time of diagnosis are important factors for prognosis: analysis of 1499 never-smokers with advanced non-small cell lung cancer in Japan. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(7):1011-7.
23. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(5):339-46.
24. Samet J, Lerchen M. Proportion of lung cancer caused by occupation: A critical review. 1984.
25. Goldsmith DF, Guidotti TL, Johnston DR. Does occupational exposure to silica cause lung cancer? *American journal of industrial medicine*. 1982;3(4):423-40.
26. Shtivelman E, Hensing T, Simon GR, Dennis PA, Otterson GA, Bueno R, et al. Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer. *Oncotarget*. 2014;5(6):1392-433.

27. Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Frontiers in oncology*. 2014;4:204.
28. Travis WD, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson AG, Cancer IAFRo. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart: International Agency for Research on Cancer; 2015.
29. Siegelin MD, Borczuk AC. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2014;94(2):129-37.
30. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(1):52-61.
31. Finberg KE, Sequist LV, Joshi VA, Muzikansky A, Miller JM, Han M, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of KRAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2007;9(3):320-6.
32. Li Y, Li Y, Yang T, Wei S, Wang J, Wang M, et al. Clinical significance of EML4-ALK fusion gene and association with EGFR and KRAS gene mutations in 208 Chinese patients with non-small cell lung cancer. *PloS one*. 2013;8(1):e52093.
33. Koss M, Travis W, Moran C, Hochholzer L. Pseudomesotheliomatous adenocarcinoma: a reappraisal. *Semin Diagn Pathol*. 1992;9(2):117-23.
34. Shimosato Y, Hashimoto T, Kodama T, Kameya T, Suzuki A, Nishiwaki Y, et al. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *The American journal of surgical pathology*. 1980;4(4):365-74.
35. Zwirewich CV, Miller RR, Müller N. Multicentric adenocarcinoma of the lung: CT-pathologic correlation. *Radiology*. 1990;176(1):185-90.
36. Rekhtman N, Brandt SM, Sigel CS, Friedlander MA, Riely GJ, Travis WD, et al. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(3):451-8.
37. Sigel CS, Rudomina DE, Sima CS, Rekhtman N, Travis WD, Geisinger KR, et al. Predicting pulmonary adenocarcinoma outcome based on a cytology grading system. *Cancer cytopathology*. 2012;120(1):35-43.

38. Kitamura H, Kameda Y, Ito T, Hayashi H. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. *American journal of clinical pathology*. 1999;111(5):610-22.
39. Weichert W, Warth A. Early lung cancer with lepidic pattern: adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and lepidic predominant adenocarcinoma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014;20(4):309-16.
40. International Agency for Research on Cancer, Travis WD, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th Edition. ed. 412 pages p.
41. Woo T, Okudela K, Mitsui H, Tajiri M, Yamamoto T, Rino Y, et al. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in stage I disease of Japanese cases. *Pathology international*. 2012;62(12):785-91.
42. Gu J, Lu C, Guo J, Chen L, Chu Y, Ji Y, et al. Prognostic significance of the IASLC/ATS/ERS classification in Chinese patients—a single institution retrospective study of 292 lung adenocarcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2013;107(5):474-80.
43. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(9):1243-60.
44. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75(12):2844-52.
45. Borczuk AC, Qian F, Kazeros A, Eleazar J, Assaad A, Sonett JR, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(3):462.
46. Yim J, Zhu L-C, Chiriboga L, Watson HN, Goldberg JD, Moreira AL. Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. *Modern pathology*. 2007;20(2):233-41.
47. Müller-Hermelink HK, Engel P, Kuo T, Ströbel P, Marx A, Harris N, et al. Pathology & genetics, tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumors: IARC Press Lyon, France; 2004. p. 146-7.
48. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major

histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(6):810-27.

49. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(2):244-85.

50. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, Rusch VW, Moreira AL, Adusumilli PS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2014;27(5):690-700.

51. 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(2):185-91.

52. Copin M-C, Buisine M-P, Leteurtre E, Marquette CH, Porte H, Aubert J-P, et al. Mucinous bronchioloalveolar carcinomas display a specific pattern of mucin gene expression among primary lung adenocarcinomas. *Human pathology*. 2001;32(3):274-81.

53. Awaya H, Takeshima Y, Yamasaki M, Inai K. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in atypical adenomatous hyperplasia, bronchioloalveolar carcinoma, adenocarcinoma with mixed subtypes, and mucinous bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *American journal of clinical pathology*. 2004;121(5):644-53.

54. Rossi G, Murer B, Cavazza A, Losi L, Natali P, Marchioni A, et al. Primary mucinous (so-called colloid) carcinomas of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study with special reference to CDX-2 homeobox gene and MUC2 expression. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(4):442-52.

55. 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. *The American journal of surgical pathology*. 1998;22(4):399-411.

56. 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. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(5):660-5.

57. Petersen I, Warth A. Lung cancer: developments, concepts, and specific aspects of the new WHO classification. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2016;142(5):895-904.

58. Gurel D, Ulukus C, Karacam V, Ellidokuz H, Umay C, Oztop I, et al. The prognostic value of morphologic findings for lung squamous cell carcinoma patients. *Pathology, research and practice*. 2016;212(1):1-9.

59. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1982;6(7):655-64.

60. Murphy G, Busch C, Abrahamsson P, Epstein J, McNeal J, Miller G, et al. Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1993;162:7-42; discussion 115-27.

61. Robbins P, Pinder S, De Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, et al. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Human pathology*. 1995;26(8):873-9.

62. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(12):1822-34.

63. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology*. 2009;54(1):12-27.

64. Chilosì M, Murer B. Mixed adenocarcinomas of the lung: place in new proposals in classification, mandatory for target therapy. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(1):55-65.

65. Barletta JA, Yeap BY, Chirieac LR. Prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2010;116(3):659-69.

66. 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(5):653-64.

67. Xu L, Tavora F, Burke A. Histologic features associated with metastatic potential in invasive adenocarcinomas of the lung. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(7):1100-8.
68. Riquet M, Foucault C, Berna P, Assouad J, Dujon A, Danel C. Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adenocarcinoma subtyping. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(6):1988-95.
69. Chung C, Zaino R, Stryker JA, O'Neill M, DeMuth WE. Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. *The Annals of thoracic surgery*. 1982;33(6):599-604.
70. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *The Journal of urology*. 2010;183(2):433-40.
71. Ellis I, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey R, Elston C. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992;20(6):479-89.
72. Iczkowski KA, Torkko KC, Kotnis GR, Wilson RS, Huang W, Wheeler TM, et al. Digital quantification of five high-grade prostate cancer patterns, including the cribriform pattern, and their association with adverse outcome. *American journal of clinical pathology*. 2011;136(1):98-107.
73. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer*. 2007;109(5):868-74.
74. Epstein JI. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? *Critical reviews in oncology/hematology*. 2003;47(2):83-9.
75. Lipponen P, Eskelinen M, Jauhiainen K, Harju E, Terho R, Haapasalo H. Independent clinical, histological and quantitative prognostic factors in transitional-cell bladder tumours, with special reference to mitotic frequency. *International journal of cancer*. 1992;51(3):396-403.
76. Thomas JSJ, Kerr GR, Jack WJ, Campbell F, McKay L, Pedersen HC, et al. Histological grading of invasive breast carcinoma—a simplification of existing methods in a large conservation series with long-term follow up. *Histopathology*. 2009;55(6):724-31.
77. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom–Richardson system vs proliferation index:

reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Modern pathology*. 2005;18(8):1067-78.

78. Jan H, Tham YS, Pattenden H, Rice A, Dusmet M, Lim E, et al. Prognostic significance of predominant histologic pattern and nuclear grade in resected adenocarcinoma of the lung: potential parameters for a grading system. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(1):37-44.

79. Nakazato Y, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Anami Y, Tsuta K, et al. Nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinomas. *Cancer*. 2010;116(8):2011-9.

80. Nakazato Y, Maeshima AM, Ishikawa Y, Yatabe Y, Fukuoka J, Yokose T, et al. Interobserver agreement in the nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(6):736-43.

81. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS, Zabor EC, Sima CS, Moreira AL, et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Modern Pathology*. 2012;25(8):1117-27.

82. Sobin L, Wittekind C. *UICC TNM Classification of Malignant Tumors*. New York. John Wiley & Sons, Inc; 2002.

83. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor “budding” in patients with colorectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*. 1993;36(7):627-35.

84. Hase K, Shatney CH, Mochizuki H, Johnson DL, Tamakuma S, Vierra M, et al. Long-term results of curative resection of “minimally invasive” colorectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*. 1995;38(1):19-26.

85. Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, Kakegawa K, Irie K, Morimatsu M. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. *Cancer*. 1989;63(3):539-43.

86. Sarioglu S, Acara C, Akman FC, Dag N, Ecevit C, Ikiz AO, et al. Tumor budding as a prognostic marker in laryngeal carcinoma. *Pathology, research and practice*. 2010;206(2):88-92.

87. Koyuncuoglu M, Okyay E, Saatli B, Olgan S, Akin M, Saygili U. Tumor budding and E-Cadherin expression in endometrial carcinoma: are they prognostic factors in endometrial cancer? *Gynecologic oncology*. 2012;125(1):208-13.

88. 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. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(9):1361-8.
89. Sarioglu S, Iplikci S, Akbulut N, Aydin B, Dogan E, Unlu M, et al. Tumor Deposits in Oral Cavity Squamous Cell Carcinomas. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2015;119(3):e150.
90. Sarioglu S, Akbulut N, Iplikci S, Aydin B, Dogan E, Unlu M, et al. Tumor deposits in head and neck carcinomas. *Head & neck*. 2014.
91. Ersen A, Unlu MS, Akman T, Sagol O, Oztop I, Atila K, et al. Tumor deposits in gastric carcinomas. *Pathology-Research and Practice*. 2014;210(9):565-70.
92. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+ M0 colon adenocarcinomas. *Cancer*. 2000;88(10):2228-38.
93. Gabriel W, Dukes C, Bussey H. Lymphatic spread in cancer of the rectum. *British Journal of Surgery*. 1935;23(90):395-413.
94. Takise A, Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Suemasu K. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer*. 1988;61(10):2083-8.
95. Petersen I, Kotb WFA, Friedrich K-H, Schlüns K, Böcking A, Dietel M. Core classification of lung cancer: correlating nuclear size and mitoses with ploidy and clinicopathological parameters. *Lung cancer*. 2009;65(3):312-8.
96. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(8):1155-62.
97. Moon Y, Sung SW, Lee KY, Kim YK, Park JK. The importance of the lepidic component as a prognostic factor in stage I pulmonary adenocarcinoma. *World journal of surgical oncology*. 2016;14(1):37.
98. Nassar H. Carcinomas with micropapillary morphology: clinical significance and current concepts. *Advances in anatomic pathology*. 2004;11(6):297-303.
99. Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, Ordóñez NG, Ro J, Ayala AG, et al. Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(3):358-64.

100. Hoshi R, Tsuzuku M, Horai T, Ishikawa Y, Satoh Y. Micropapillary clusters in early-stage lung adenocarcinomas. *Cancer Cytopathology*. 2004;102(2):81-6.
101. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, et al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(1):101-9.
102. Kurita S, Sugiura T, Fuse K, Okuda K, Kaba S, Kuroki S, et al. [Morphometrical study on prognosis of stage I pulmonary adenocarcinoma]. *Gan no rinsho Japan journal of cancer clinics*. 1988;34(11):1550-3.
103. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *The American journal of surgical pathology*. 1998;22(8):934-44.
104. Kurokawa T, Matsuno Y, Noguchi M, Mizuno S, Shimsato Y. Surgically curable" early" adenocarcinoma in the periphery of the lung. *The American journal of surgical pathology*. 1994;18(5):431-8.
105. Asamura H, Ando M, Matsuno Y, Shimosato Y. Histopathologic prognostic factors in resected adenocarcinomas: is nuclear DNA content prognostic? *Chest*. 1999;115(4):1018-24.
106. Guillou L, Coindre J-M, Bonichon F, Nguyen B, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(1):350-62.
107. Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Hase K, Talbot IC. Histologic indices in biopsy specimens for estimating the probability of extended local spread in patients with rectal carcinoma. *Cancer*. 2002;94(11):2882-91.
108. Nakamura T, Mitomi H, Kikuchi S, Ohtani Y, Sato K. Evaluation of the usefulness of tumor budding on the prediction of metastasis to the lung and liver after curative excision of colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2004;52(65):1432-5.
109. Tanaka M, Hashiguchi Y, Ueno H, Hase K, Mochizuki H. Tumor budding at the invasive margin can predict patients at high risk of recurrence after curative surgery for stage II, T3 colon cancer. *Diseases of the colon & rectum*. 2003;46(8):1054-9.
110. Ueno H, Price AB, Wilkinson KH, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. A new prognostic staging system for rectal cancer. *Annals of surgery*. 2004;240(5):832-9.
111. 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(3):711-21.

