

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLARINDA DRP1 EKSPRESYONU

Dr. Keziban Ülke ESİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sevilay ÖZMEN

ERZURUM – 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLOLAR DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer Embriyolojisi.....	3
2.2. Akciğer Histolojisi.....	4
2.3. Akciğer Anatomisi	6
2.4. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi	8
2.5. Akciğer Kanseri Etyolojisi.....	11
2.6. Akciğer Kanserinde Moleküler Değişiklikler.....	13
2.7. Akciğer Tümörleri Sınıflaması	16
2.7.1. Akciğer Tümörleri DSÖ 2021 Sınıflaması	16
2.7.2. Akciğer Kanserlerinin Patolojik TNM Sınıflaması	20
2.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinin Histopatolojik Özellikleri.....	22
2.8.1. Adenokarsinom	22
2.8.2. Skuamoz Hücreli Karsinom	26
2.8.3. Adenoskuamoz Karsinom.....	27
2.8.4. Büyük Hücreli Karsinom	27
2.9. Akciğer Kanserlerinde İmmünohistokimya	28
2.10. Dinaminle İlişkili Protein 1 (DRP1) Hakkında Genel Bilgi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Olguların Seçilmesi, Verilerin Toplanması ve Morfolojik Parametreler.....	34
3.2. Olguların Hazırlanması ve Boyanması	34
3.3. İmmünohistokimyasal Boyanma Değerlendirilmesi	35
3.4. İstatiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Genel Veriler.....	37
4.2. Cinsiyete Göre Verilerin Karşılaştırılması	39
4.3. Ortalama Tümör Çapına Göre Verilerin Karşılaştırılması	39
4.4. Tümörün Histolojik Derecesine Göre Verilerin Karşılaştırılması	41

4.5. Tümörün Histolojik Alt Tipine Göre Verilerin Karşılaştırılması	42
4.6. Lenfovasküler İnvazyon Varlığına Göre Verilerin Karşılaştırılması	42
4.7. STAS'a Göre Verilerin Karşılaştırılması	43
4.8. Plevral İnvazyona Göre Verilerin Karşılaştırılması	43
4.9. Lenf Nodu Metastazına Göre Verilerin Karşılaştırılması	44
4.10. Sağkalıma Göre Verilerin Karşılaştırılması	44
4.12. Patolojik Evre ile Verilerin Karşılaştırılması	44
4.12. İmmünreaksiyon Durumuna Göre Verilerin Karşılaştırılması	45
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	69



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Akciğer kanseri histopatolojik tiplerinin yüzde dağılımı	10
Tablo 2. Akciğer tümörleri 2021 DSÖ sınıflaması	18
Tablo 3. Akciğer kanserlerinin TNM sınıflaması	20
Tablo 4. Erken evre invaziv non-müsinöz akciğer adenokarsinomunun 2021 DSÖ derecelendirmesi.....	26
Tablo 5. DRP1 ekspresyonu boyanma yüzdesi ve yoğunluğuna göre İRS skoru	36
Tablo 6. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının demografik ve prognostik özellikleri	38
Tablo 7. Cinsiyet ile histolojik alt tip arasındaki ilişki	39
Tablo 8. Ortalama tümör çapı ile tümörün histolojik derecesi arasındaki ilişki.....	39
Tablo 9. Ortalama tümör çapı ile tümörün histolojik alt tipi arasındaki ilişki.....	40
Tablo 10. Ortalama tümör çapı ile sağkalım arasındaki ilişki	40
Tablo 11. Ortalama tümör çapı ile patolojik evre arasındaki ilişki.....	40
Tablo 12. Tümörün histolojik derecesi ile tümörün histolojik alt tipi arasındaki ilişki.....	41
Tablo 13. Tümörün histolojik derecesi ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki ..	41
Tablo 14. Tümörün histolojik alt tipi ile STAS arasındaki ilişki.....	42
Tablo 15. Lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki	42
Tablo 16. STAS ile plevral invazyon arasındaki ilişki	43
Tablo 17. Plevral invazyon ile patolojik evre arasındaki ilişki	43
Tablo 18. Sağkalım ile patolojik evre arasındaki ilişki	44
Tablo 19. İRS ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi	45
Tablo 20. İRS ile histolojik alt tiplerin karşılaştırılması	46
Tablo 21. İRS ile adenokarsinom alt tiplerinin karşılaştırılması	46
Tablo 22. İRS ile ADK olgularının sağkalım durumu karşılaştırılması	47
Tablo 23. İRS ile skuamöz hücreli karsinom alt tiplerinin karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Her iki cinsiyet için 2020'de en yaygın ilk 10 kanser vakalarının dağılımı	8
Şekil 2. Her iki cinsiyet için 2020'de kansere bağlı ölümlerin dağılımı	9
Şekil 3. Erkeklerde En Sık Görülen Kanserlerin Yüzde Dağılımları	9
Şekil 4. Kadınlarda En Sık Görülen Kanserlerin Yüzde Dağılımları	10
Şekil 5. Pozitif kontrol olarak kullanılan böbrek dokusunda DRP1 boyanması (x4).	35
Şekil 6. Asiner Adenokarsinom H&E Örneği (x100).	48
Şekil 7. Asiner Adenokarsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).	48
Şekil 8. Lepidik Adenokarsinom H&E Örneği (x100).	49
Şekil 9. Lepidik Adenokarsinom'da %100 (+2) DRP1 Ekspresyonu (x100).	49
Şekil 10. Mikropapiller Adenokarsinom H&E Örneği (x100).	50
Şekil 11. Mikropapiller Adenokarsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100). ..	50
Şekil 12. Papiller Adenokarsinom H&E Örneği (x100).	51
Şekil 13. Papiller Adenokarsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).	51
Şekil 14. Solid Adenokarsinom H&E Örneği (x100).	52
Şekil 15. Solid Adenokarsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).	52
Şekil 16. İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom H&E Örneği (x100).	53
Şekil 17. İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom'da %100 (+2) DRP1 Ekspresyonu (x100).	53
Şekil 18. Kribriform Adenokarsinom H&E Örneği (x100).	54
Şekil 19. Kribriform Adenokarsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).	54
Şekil 20. Adenokarsinom STAS alanlarında H&E Örneği (x100).	55
Şekil 21. Adenokarsinom STAS alanlarında DRP1 Ekspresyonu (x100).	55
Şekil 22. Skuamoz Hücreli Karsinom H&E Örneği (x100).	56
Şekil 23. Skuamoz Hücreli Karsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).	56
Şekil 24. Bazaloid Skuamoz Hücreli Karsinom H&E Örneği (x100).	57
Şekil 25. Bazaloid Skuamoz Hücreli Karsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).	57
Şekil 26. Büyük Hücreli Karsinom H&E Örneği (x100).	58
Şekil 27. Büyük Hücreli Karsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).	58

KISALTMALAR DİZİNİ

ADK	: Adenokarsinom
AİS	: Adenokarsinoma insitu
AJCC	: Amerika Birleşik Kanser Komitesi
BAK	: Bronkioloalveoler karsinom
BHK	: Büyük hücreli karsinom
DRP1	: Dinaminle ilişkili protein 1
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GLOBOCAN	: Küresel Kanser Gözlemevi
İARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
İASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği
İMA	: İnvaziv müsinöz adenokarsinom
İRS	: İmmünreaksiyon skoru
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu
MİAK	: Minimal invaziv adenokarsinom
SHK	: Skuamoz hücreli karsinom
STAS	: Hava boşluklarıyla yayılım

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD da araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde her türlü bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetişmemde büyük katkıları bulunan, başta tez danışmanım Doç. Dr. Sevilay ÖZMEN'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Sare ŞİPAL, Prof. Dr. Elif DEMİRCİ, Dr. Öğr. Üyesi Betül GÜNDOĞDU, Doç. Dr. Ebru ŞENER, Doç. Dr. Onur CEYLAN, Dr. Öğr. Üyesi Remzi ARSLAN, Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ'a ve kıymetli vaktini ayırarak tez savunma sınavıma jüri olarak katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ'ye,

Asistanlık yıllarım boyunca beraber çalıştığım, birbirimize destek olduğumuz ve onlarla çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Burçin, Numan, Özge, Serenay ve Yakup'a, bana her konuda yardımcı olan tüm laboratuvar personeli, arşiv görevlileri, sekreter arkadaşlarım ve diğer personel arkadaşlarıma,

Beni bugüne kadar hep destekleyen, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim ve her koşulda nazımı çeken anneme, babama ve ablama,

Son olarak her zaman sevgisini yanımda hissettirerek bu yoğun süreçte sabrı ile beni yalnız bırakmayan sevgili eşim İbrahim Selçuk Esin, çocuklarım İsmail Fehim'im, Ahmet Seyit'im ve yakında gelecek olan bebeğime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLARINDA DRP1 EKSPRESYONU

Amaç: Bu çalışma ile, opere olmuş küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı olgulara ait akciğer rezeksiyon materyalinde DRP1 ekspresyonunun immunohistokimyasal yöntemle analizinin yapılması ve boyanma sonuçlarının demografik, histopatolojik veriler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kapsamında, akciğer pnömonektomi, lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyon materyallerinde KHDAK (Adenokarsinom, Skuamoz Hücreli Karsinom, Adenoskuamoz Karsinom ve Büyük Hücreli Karsinom) tanısı alan 135 adet olgu değerlendirilmiştir. Olgulara ait akciğer rezeksiyon materyallerinin H&E boyalı preparatlar tek bir gözlemci tarafından tekrar incelenmiş ve DSÖ 2021 kriterlerine göre yeniden histopatolojik tiplendirme ve DRP1 ekspresyonunun immunohistokimyasal yöntemle analizi yapılmıştır.

Bulgular: Tüm olguların ortalama yaşı 60.2 ve %84.4'ü erkek ve %15.6'sı kadın idi. Olguların %48.1'i adenokarsinom, %47.4'ü skuamoz hücreli karsinom, %2.2'si adenoskuamoz karsinom ve %2.2'si büyük hücreli karsinom tanılı idi. Akciğer rezeksiyon materyallerinin %85.9'u immunreaksiyon skor (İRS) pozitif idi. İRS ile olguların yaşı, cinsiyeti, tümörün ortalama çapı, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, STAS, plevral invazyon, lenf nodu metastazı, sağkalım, patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. İRS ile tümörün histolojik alt tipi, adenokarsinom alt tipleri ve adenokarsinom tanılı olguların sağkalımı arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi.

Sonuçlar: DRP1'in hem KHDAK hem de adenokarsinom alt tipleri arasındaki farklı ekspresyonu, DRP1'in ekspresyon seviyesinin histopatolojik alt tiplerin teşhisi için potansiyel bir belirteç olabileceğini düşündürdü. Ayrıca, DRP1 ekspresyonu ile adenokarsinom tanılı olguların sağkalımı arasında ilişki saptanmıştır. DRP1'in prognoz üzerine etkisinin ve bu etkinin potansiyel yollarının anlaşılması için geniş örneklemle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Adenokarsinom, DRP-1, Sağkalım

ABSTRACT

DRP1 EXPRESSION IN NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMAS

Objective: In this study, it was aimed to analyze the DRP1 expression by immunohistochemical method in lung resection material of patients with operated non-small cell lung cancer (NSCLC) and to examine the relationship of staining results with demographic and histopathological data.

Materials and Methods: Within the scope of our study, 135 patients diagnosed with NSCLC (Adenocarcinoma, Squamous Cell Carcinoma, Adenosquamous Carcinoma and Large Cell Carcinoma) in lung pneumonectomy, lobectomy, segmentectomy and wedge resection materials were evaluated. H&E stained preparations of the lung resection materials of the cases were re-examined by a single observer, and histopathological typing was performed again according to WHO 2021 criteria, and DRP1 expression was analyzed by immunohistochemical method.

Results: The mean age of all cases was 60.2, and 84.4% were male and 15.6% were female. 48.1% of the cases were diagnosed with adenocarcinoma, 47.4% with squamous cell carcinoma, 2.2% with adenosquamous carcinoma and 2.2% with large cell carcinoma. The immunoreaction scores' (IRS) 85.9% of the lung resection materials was positive. No statistically significant difference was found between IRS and the cases' age, gender, mean diameter of the tumor, histological grade, lymphovascular invasion, STAS, pleural invasion, lymph node metastasis, survival, and pathological stage. A statistically significant relation was found between IRS and the histological subtype of the lung cancer, adenocarcinoma subtypes and the survival of cases diagnosed with adenocarcinoma.

Conclusions: The differential expression of DRP1 between both NSCLC and adenocarcinoma subtypes suggested that the expression level of DRP1 might be a potential marker for the diagnosis of sub-histopathological types. In addition, a relationship was found between DRP1 expression and the survival of cases diagnosed with adenocarcinoma. More studies with a large sample are needed to better understand the effect of DRP1 on prognosis and the potential pathways of this effect.

Key Words: Lung Cancer, Adenocarcinoma, DRP-1, Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, erkeklerde kanser morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedeni iken, kadınlarda ise insidans açısından meme ve kolorektal kanserden sonra üçüncü, ölüm oranlarında ise ikinci sırada yer almaktadır. Küresel Kanser İstatistiklerine göre 2020 yılında akciğer kanseri meme kanserinden sonra 2,2 milyon vaka ile yeni tanı alan kanserler arasında 2. sırada yer almış ve 1,8 milyon öngörülen ölüm sayısı ile hala diğer kanserlere göre önde gelen kanser türüdür (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2017 verilerine göre erkeklerde %21.7 ile akciğer kanseri en sık görülen kanser türü iken; kadınlarda 4. en sık görülen kanser türüdür (2).

Dünyada ve ülkemizde akciğer kanserlerinin dörde üçünden fazlasını küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK) oluşturur ve bunların çoğunluğunu adenokarsinom (ADK), daha sonra skuamöz hücreli karsinom (SHK), daha az sıklıkta büyük hücreli karsinom (BHK) ve adenoskuamöz karsinom dâhil olmak üzere birçok alt grup oluşturur (2,3). Dünya genelinde farklı yüzdeler bildirilmekle beraber ülkemizde tüm akciğer kanserleri olgularının yaklaşık %45-50'sini ADK, %35'ini SHK, %2'sini BHK, geri kalanını ise diğer tipler oluşturduğu belirtilmektedir (2).

Akciğer kanserlerinde, evrenin prognoz ile çok yakın ilişkisinin olduğu ve geç tanılamanın mortalite üzerine önemli etkisi olduğu kabul edilmektedir (4). Olguların %70'inden fazlası tanı konduğunda ileri evre olup, nonküratiftir. Son zamanlarda akciğer kanserinde tanı ve tedavide yaşanan ilerlemelererağmen, halen %20'den düşük 5 yıllık sağkalım yüzdesi mevcuttur (5-7). Bununla birlikte, gerek aynı evredeki olguların farklı prognoza sahip olmaları, gerekse KHDAK patogeneziindeki bilgilerin son yıllarda artması ve hücre içi sinyal yollarını hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi ile bireyselleştirilmiş yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır (8).

DNM1L olarak da adlandırılan dinamin ile ilişkili protein 1 (DRP1), keşfedilen ilk fisyon proteini olan dinamin protein ailesine ait bir GTPazdır (9,10). DRP1'in mitokondriyal fisyonu düzenleyerek hücre büyümesi, hücre döngüsü, proliferasyon ve apoptoz dâhil olmak üzere çeşitli hücre biyolojik süreçlerde önemli bir yeri bulunmaktadır. Bugüne kadar, DRP1 protein düzeylerindeki değişikliklerin meme kanseri, over kanseri, kolon kanseri ve akciğer kanseri dâhil çeşitli organlarda tümör oluşumuyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (11). Bununla birlikte, akciğer kanserli hastalarda DRP1 ekspresyon seviyeleri ile prognoz arasındaki ilişki henüz net olarak

aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalarda akciğer kanserli hastalarda DRP1 ekspresyonunda düşüş gözlemlenmiştir (12). Yapılan başka çalışmalarda ise tam aksine akciğer kanseri olgularında DRP1 ekspresyon seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur (13-15).

Bu çalışma ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde opere olmuş küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı olgulara ait akciğer rezeksiyon materyalinde DRP1 ekspresyonunun immunohistokimyasal yöntemle analizinin yapılması ve boyanma sonuçlarının demografik, histopatolojik ve prognostik veriler ile ilişkisinin incelenmesi ve böylece bilimsel yazına katkı sağlanması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Embriyolojisi

Akciğerin embriyolojik gelişim sürecinde; ilk önce iletili hava yolları oluşmakta ve ardından gaz değişim alanı ortaya çıkmaktadır (16,17). Alt solunum yolunun gelişimi 22. günde başlayarak yaklaşık 8 yaşına kadar sırasıyla embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar aşama olarak devam eder.

Embriyonik Evre (3-6 hafta): Akciğerler, farinksin arkasındaki ilkel ön bağırsak endoderminin ventral duvarında küçük bir divertikülün büyümesiyle görülmeye başlar. Gelişimin 28. gününü takiben, trakeanın kaudal ucu sağ ile sol primer bronşiyal tomurcukları gelişimi için ikiye ayrılır. Beşinci haftanın sonun itibarıyla, primer bronş tomurcukları, ikisi solda ve üçü sağda olmak üzere sekonder bronşiyal tomurcukları oluşturmak üzere asimetrik olarak bölünür ve bu şekilde her bir akciğerin gelecekteki loblarının öncülü oluşmuş olur (18). Nihayet, altıncı haftada üçüncü dallanma, sağda 10 ve solda 8 tersiyer bronş üreterek gerçekleşir (19). Embriyonik evrenin sonundaki farinks, trakea, akciğer primordiası, akciğer lobu ve bronkopulmoner segmentler gelişir (18).

Psödoglandüler Evre (5-17 hafta): Bu evrede akciğer geniş mezenkim bölgeleriyle çevrili çok sayıda epitelyal tübülün dolayısıyla glandüler görünümündedir ve öncelikle bronşiyal ağacın gelişimi meydana gelmektedir (17). Proksimal hava yollarındaki solunum epiteli, kolumnar epitel hücrelerinin yüzeyinde kirpikler oluşturarak farklılaşmaya başlar. Bu sürecin sonunda solunum ağacı; bir arteriyel sistem, kıkırdak ve düz kas oluşumu ile terminal bronşiyollere kadar gelişmiş haldedir (18).

Kanaliküler Evre (16-25 hafta): Bu aşama, solunum ağacındaki iletilen bölüm ve solunum üniteleri arasındaki morfolojik ayrımı sağlayan epitelin farklılaşmasını içerir (16). Mevcut terminal bronşiyollerin uzaması ve büyümesi; her biri 3 ila 6 alveolar kanala açılan respiratuar bronşiyollerinden oluşan bir asinus oluşturur. Tip I ve tip II pnömositler bu aşamada farklılaşmaya başlar ve tip II pnömositlerin sitoplazmasında lamelli cisimler görülmeye başlar (17,18).

Sakküler Evre (24 hafta- doğum): Akciğerlerin oksijen-karbondioksit değişimi yüzey alanı önemli düzeyde genişler. Terminal hava yolları büyür ve etrafındaki mezodermal doku düzeyini azaltır ve böylece terminal keseler veya sakküller olarak

adlandırılan hava boşluk kümelerini oluşturur. Tip II pnömositlerin gelişimi ve tip I pnömositlere farklılaşması devam etmektedir. Pulmoner surfaktan 24. haftada sentezlenmeye başlar; ancak yeterli miktarların üretimi 32. haftada başlar (18).

Alveolar Evre (36 hafta- 8 yaş): Akciğer gelişiminin son aşaması olup, bu evrede terminal kanalları ve keseleri gerçek alveolar kanallara ve alveollere bölen sekonder alveolar septa oluşumu meydana gelir. Tip I ve tip II pnömositlerin sayısı artmaya devam eder, ancak sadece tip II pnömositler aktif olarak çoğalmaktadır. Bu durum, tip I pnömositlerin tip II hücrelerden dönüştüğünü düşündürür (17). Alveolar bölünmelerin çoğu ilk 6 ayda meydana gelir ve 3 yaşına kadar devam eder. Artan alveol sayısı ile yaşamın 36. ayına kadar akciğerlerin büyümesi devam eder; 8 yaş civarında olgun akciğerler oluşana kadar alveollerin hem sayısı hem de boyutu artmaya devam eder (18).

2.2. Akciğer Histolojisi

Akciğer, çevreden oksijen alımı ve karbondioksitin uzaklaştırılması, hücresel aerobik metabolizmanın ve asit-baz dengesinin korunmasına hizmet eder ve bunun için büyük bir iç yüzeye ve havayı ileten ağaç benzeri bir sisteme sahiptir.

Solunum sisteminin işlevsel olarak iki bileşeni bulunmaktadır. Bu bölümler; burun boşluğu, farinks, larinks, trakea, bronşlar, bronşiyoller, terminal bronşiyollerden oluşan ve solunan havayı temizleyip nemlendirip solunum bölümüne ileten “iletken bölüm” verespiratuar bronşiyoller, alveolar kanallar ve alveollerden oluşan sistemin ana gaz değişiminin gerçekleştiği “solunum bölümü”dür (20).

Trakea, hilusta sağ ve sol akciğere girerken arterler, venler ve lenf damarları ile birlikte iki ana (primer) bronşa bölünür. Primer bronşlar dışa ve aşağı doğru hareket ederek sağ akciğerde üç, sol akciğerde iki sekonder (lobar) bronşu oluşturur ve bunlar pulmoner lobları havalandırır. Bu lobar bronşlar tersiyer (segmental) bronşları oluşturmak üzere tekrar bölünürler. Bronşların çapları genellikle 1 mm'den fazladır. Normal akciğerlerden alınan histolojik kesitlerde, bir hava yolunun çapı yaklaşık olarak eşlik eden arter ile aynıdır, boyut farklılığı patolojik bir durumu düşündürebilir. Bronşlarda yer alan yüzey epiteli ve bu epitelin altında elastin açısından zengin bir bağ dokusu tabakasının bulunduğu bir bazal membranla beraber bronşiyal mukozayı oluşturur. Tipik bronş epiteli, aralara serpiştirilmiş mukus (goblet) hücreleri ile siliyer sütunlu hücrelerden oluşan yalancı çok katlı kolumnar bir epitelidir. Ayrıca daha az

sayıda nöroendokrin hücreler, bazal hücreler, fırça hücreleri, kulüp hücreleri (Clara hücreleri) ve migratuar inflamatuvar hücreler de normal olarak mevcuttur. Nöroepitelyal hücre kümeleri, hava yolu çatallanmalarında meydana gelme eğiliminde olup “nöroepitelyal cisimler” olarak adlandırılmakta ve hava yolundaki gaz bileşiminde rastlanan değişikliklere cevap oluşturan kemoreseptörler olabilecekleri ileri sürülmektedir. Kulüp hücrelerinin silyaları yoktur ve apikal sitoplazmalarında salgı granülleri bulunur. Bu hücrelerin sürfaktan benzeri madde salgılama, bronşiyol yaralanmasından sonra epiteli yeniden yapılandırmak için progenitör hücre görevi, detoksifikasyon, antimikrobal peptit ve sitokinlerin salgılanması gibi fonksiyonları vardır. Epitel dokusunun altında bir ince lamina propria ve birde düz kas tabakası yer alır. Düz kas, akciğerlerdeki hava akışını düzenlemek açısından önemli bir rol oynar. Düz kas, hava yollarının çevresinde karmaşık bir spiral düzende düzenlenir ve distal iletilici hava yollarına doğru daha az belirgin hale gelir. Submukozada ise submukozal glandlar, kıkırdaklar, sinirler, gangliyonlar ve vasküler yapılar yer alır. Mukoza ve submukoza arasında net bir histolojik sınır yoktur. Submukoza altında hyalin kıkırdak plaklar ve adventisya bulunur. Kıkırdak plakalar bronşiyal daralma sırasında tam çökmeyi önlemeye yardımcı olur. Hilustan periferine doğru gittikçe yani bronşlar dallanıp çapı küçüldükçe hem yalancı çok katlı kolumnar epitelin yüksekliği, hem de alttaki lamina proprianın histolojik yapısı giderek daha basit hale gelir, submukozal glandlar azalır ve kıkırdak yapısı da giderek daha küçük izole hyalin kıkırdak plakaları haline dönüşür (20,21).

Tersiyer bronşlar pulmoner lobüle girdikten sonra, terminal bronşiyoller olarak adlandırılan daha küçük çapta beş ila yedi bronşiyol oluşturur. Terminal bronşiyoller, respiratuar bronşiyollerin hemen proksimalinde bulunan nonrespiratuar bronşiyollerdir. Terminal bronşiyollere yaklaştıkça silli hücreler ve goblet hücrelerinin sayısı azalır; kulüp hücrelerinde artış olur ve mukozada daha az sütunlu ve daha küboidal hale gelir. Bronşiyollerde goblet hücrelerinin bulunması genellikle kronik hava yolu hasarını gösterir. Bronşiyollerin çapı genellikle 1 mm'den küçük olup, duvarları normalde bronşlardan çok daha ince olan membranöz hava yollarıdır. Duvarlarında kıkırdak ve bezlerden yoksundurlar. Bronşiyol mukozasının kıvrımlı bir yapısı bulunmaktadır ve etrafındaki kaslar oldukça belirgindir (20).

Her terminal bronşiyol solunum bölgesinin ilk bölümünü temsil eden iki veya daha fazla respiratuar bronşiyole bölünür. Respiratuar bronşiyoller doğrudan alveoler kanallar ve alveoller ile birleşir. Respiratuar bronşiyol mukozası terminal bronşiyol

mukozasına benzerdir. Terminal bronşiol mukozasından farklı olarak respiratuar bronşiyollerinin distal uçları alveolar kanallar adı verilen tüplere dallanır. Alveolar kanallar oldukça basıklaşmış skuamöz hücrelerle kaplıdır. Alveolar kese adı verilen daha büyük alveol kümeleri, alveolar kanallarının uçlarını distal olarak oluşturur ve bazen uzunlukları boyunca meydana gelir. Alveollerin sayıları distale doğru artar ve birbirine daha yakın hale gelir. Lamina propria artık son derece incedir ve esas olarak alveolar açıklıkları çevreleyen elastik ve retiküler liflerden meydana gelen bir ağdan oluşur. Terminal bronşiolde ayrılan bütün dallar, alveoller ve alveolar kanalları ile akciğer asinüsü meydana gelir (21). Akciğerlerin süngerimsi yapısından sorumlu olan alveollerin sayısı her bir akciğerde yaklaşık 200 milyon adet olup, ortalama 200 µm çapında ve yaklaşık 75m² iç yüzey alanına sahiptirler. Alveol, skuamöz (tip I pnömosit) ve küboidal (tip II veya granüler pnömosit) epitelyal hücreler ile döşelidir. Tip I pnömositler gaz değişiminden sorumludur. Tip II pnömositler, tip I alveoller pnömositler arasına serpiştirilmiş, veziküler sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Bu hücrelerin alveollerin kapanmasını ve fonksiyon görebilmesini sağlayan sürfaktan üretimi yanı sıra, tip I pnömosit için progenitör hücre görevi de vardır. Alveollerdeki hava, iki yassı epitel katmanı ve arasında kapillerler, elastik lifler, retiküler lifler, fibroblastlar ve makrofajlardan oluşan kan-hava bariyeri olarak adlandırılan bir septa ile kılcal kandan ayrılır. Alveolar septadaki kılcal endotel hücreleri çok incedir, ancak fenestre değildir. Alveoler septada çapları 10-15 µm arasında değişen çok sayıda alveolar gözenekler (Kohn porları) mevcuttur. Bu porlar alveollerdeki hava basıncını eşitler ve havanın kollateral dolaşımına izin verir. Alveoler makrofajlar, yabancı cisim ve mikroorganizmalar gibi içeri alınan unsurları fagosite ederek koruyucu görevi sağlamaktadır (20,21).

2.3. Akciğer Anatomisi

Koni şeklinde olan akciğerler her iki tarafta göğüs boşluğunda plevra denilen çift katlı seröz bir zarla kaplıdır. Sağ ve sol akciğer sırasıyla yaklaşık olarak 625 gram ve 567 gram ağırlığındadır. Kalp, soluk borusu, yemek borusu ve büyük damarların bulunduğu mediastinum boşluğu iki akciğer arasında yer alır. Apex pulmonis; koni şeklinde görülen akciğerlerin tepesine, basis pulmonis ise akciğerlerin tabanına denir. Ön tarafta klavikulanın sternal ucunun yaklaşık 2,5-5 cm üstünde, arka tarafta birinci collum costae düzeyindedir. Geniş olan basis pulmonis diyaframanın dış bükey kısmına uygun şekilde konkavdır. Ayrıca facies mediastinalis, facies diafragmatika, facies kostalis ve facies interlobaris olmak üzere dört yüzey

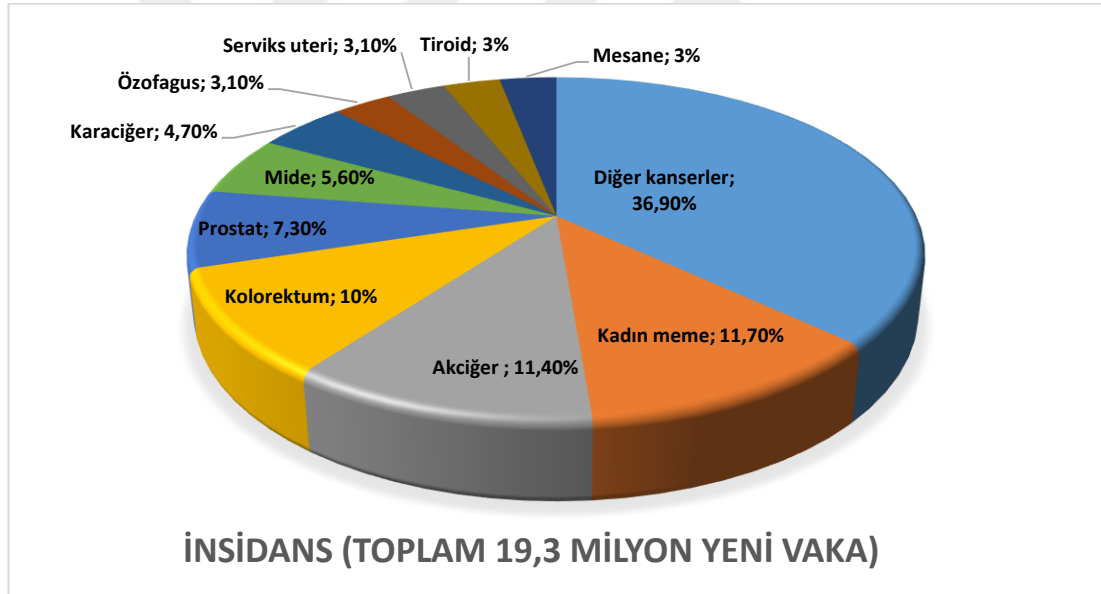
içerir. Oldukça yumuşak, süngerimsi, elastik yapıda olan akciğerlerde her zaman bir miktar hava bulunduğu için suya konulduğu zaman yüzer. Alveollerdeki bu hava nedeniyle parmaklar arasında ezildiğinde çıtırtı sesleri hissedilir. Erişkin bir erkek akciğerleri derin inspirasyon ile 3700 cm³ havayı içeri alır. Mediastinal yüzeylerindeki hilum pulmonalisten pulmoner damarlar, sinirler ve bronşlar geçer. Sağ akciğer fissura obliqua ve fissura horizontalis olarak isimlendirilen yarıklarla lobus inferior, lobus medius ve lobus superior pulmonis dekstri olmak üzere 3 ayrı loba ayrılır. Sol akciğer ise fissura obliqua aracılığı ile superior ve inferior lobus pulmonis sinistrinden oluşur. Lobların birbiri üzerinde kayarak yer değiştirmesi bu yarıklar aracılığı ile sağlanır. Pulmoner lobüller genellikle ince bir bağ dokusu ile çevrelenmiş olup, her biri piramit şeklindedir ve tabanı periferde apeksi pulmoner hilusa doğrudur.

Sağ ve sol akciğere giden bronşlar sırasıyla; bronkus principalis dekster ve bronkus principalis sinister olarak adlandırılır. Bronkus lobarisler bronkus segmentalis denilen daha ince dallara ayrılırlar. Yani loblar sağ akciğerde 10 adet, sol akciğerde 10 adet olmak üzere bronkopulmoner segmentlere ayrılır ve bu segmentlerin akciğerin diğer bölümleri ile fonksiyonel bir ilişkisi yoktur. Her bir akciğer segmentinin kendine ait damarları, bronşu ve siniri vardır. Akciğerin segmental anatomisi, lezyonların yerini belirlemek ve spesifik cerrahi rezeksiyon için radyologlar, bronkoscopistler, cerrahlar ve patologlar açısından oldukça önemlidir.

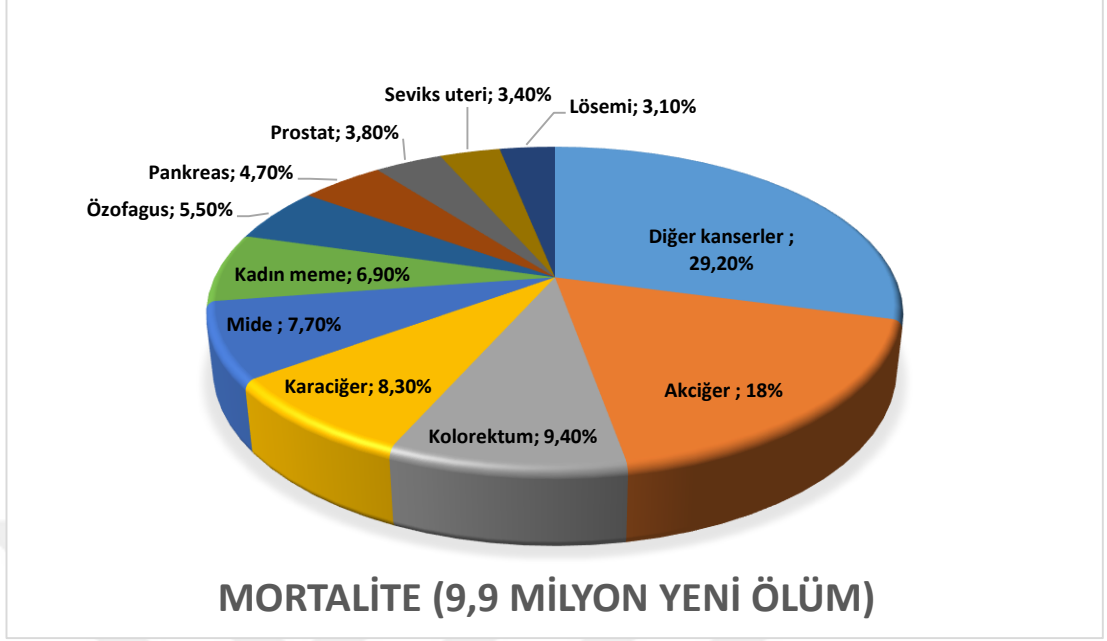
Akciğerlere, arteria pulmonalisler aracılığı ile sağ ventrikülden çıkan venöz kan gelir, oksijenden zengin arterialize kanı sol atriума götüren ise iki adet olan vena pulmonalisler vardır. Akciğer dokusu, visseral plevra arteria bronşialisler tarafından beslenir. Akciğerlere ve visseral plevraya ait sinirler, trunkus simpaticustan gelen simpatic lifleri ve nervus vagustan gelen parasempatic lifleri içeren plexus pulmonalislerden gelir. Akciğerin derin ve yüzeysel olmak üzere iki ayrı lenf ağı mevcut olup, bunlar birlikte trunkus bronkomediastinalise açılır. Alveol duvarlarında ise lenf damarı yoktur (22).

2.4. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri, 2020 yılı Küresel Kanseri Gözlemevi (GLOBOCAN) tahmini verilerine göre 19.3 milyon yeni tanı alan kanser vakası içerisinde 2.2 milyon vaka ile meme kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci kanserdir (Şekil 1). Ayrıca, kanser nedeniyle 10 milyon ölüm arasında 1.8 milyon ölüm ile kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (Şekil 2). Bu haliyle akciğer kanseri teşhis edilen yaklaşık 10 kanserden birini (%11.4) ve kansere bağlı ölümlerde yaklaşık 5 kanserden birini (%18.0) temsil etmektedir. Akciğer kanseri, erkeklerde kanser morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedeni iken, kadınlarda ise insidans açısından meme ve kolorektal kanserden sonra üçüncü, ölüm oranlarında ise ikinci sırada yer almaktadır. Her iki cinsiyet için bakıldığında, insidans ve ölüm oranları, erkeklerde kadınlara göre kabaca 2 kat daha yüksektir (1).

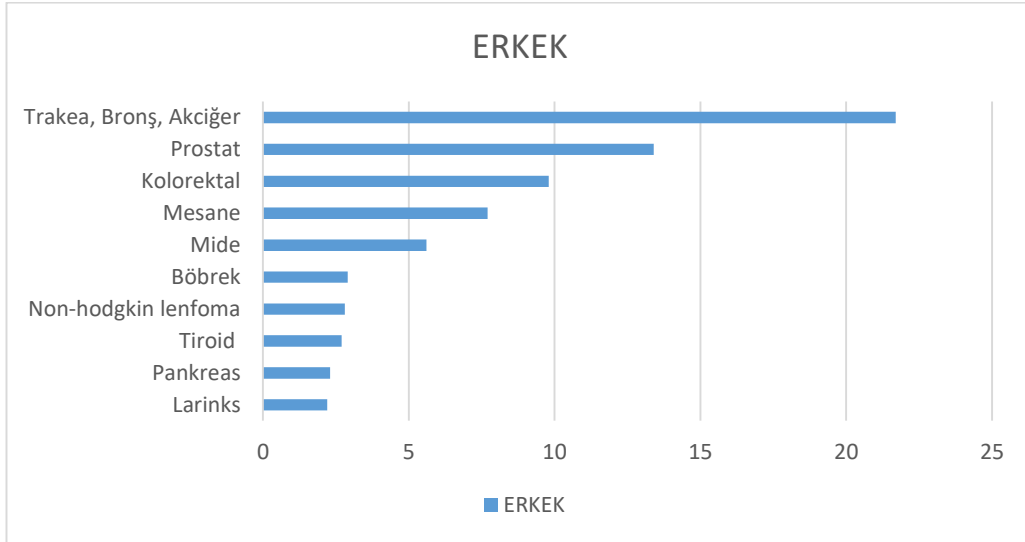


Şekil 1. Her iki cinsiyet için 2020'de en yaygın ilk 10 kanser vakalarının dağılımı

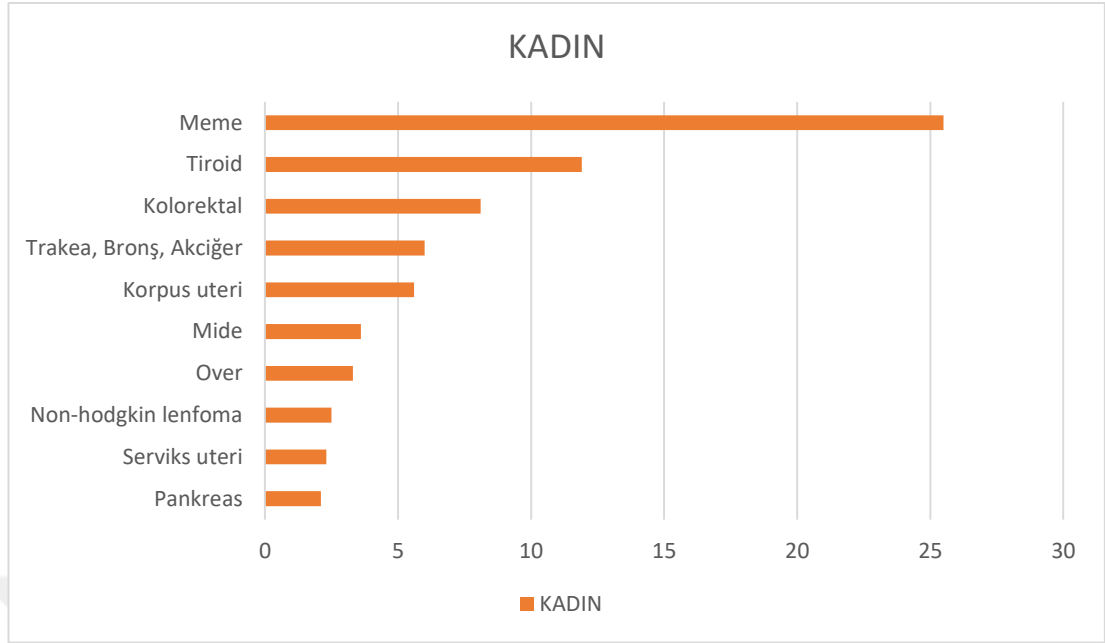


Şekil 2. Her iki cinsiyet için 2020'de kansere bağlı ölümlerin dağılımı

Ülkemize ait 2017 verileri incelendiğinde ise, erkeklerde %21.7 ile akciğer kanseri tüm yaş gruplarında en sık görülen kanser türü iken; %6 ile kadınlarda 4. en sık görülen kanser türüdür (2) (Şekil 3 ve Şekil 4).



Şekil 3. Erkeklerde En Sık Görülen Kanserlerin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)



Şekil 4. Kadınlarda En Sık Görülen Kanserlerin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

Dünyada ve ülkemizde akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini KHDAK oluşturur ve bunların çoğunluğunu ADK, daha sonra SHK, daha az sıklıkla BHK ve adenoskuamoz karsinom dâhil olmak üzere birçok alt grup oluşturur (2,3). Dünya genelinde farklı oranlar bildirilmekle beraber ülkemizde tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %45-50'sini ADK'lar, %35'ini SHK'lar, %2'sini BHK'lar, geri kalanını da diğer tipler oluşturmaktadır (2) (Tablo 1).

Tablo 1. Akciğer kanseri histopatolojik tiplerinin yüzde dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

	Histolojik Tip	Yüzde (%)
AKCİĞER		97.8
	Küçük Hücreli Dışı Karsinom	79.6
	-Adenokarsinom	47.7
	-Yassı Epitel Hücreli Karsinom	36.8
	-Büyük Hücreli Karsinom	1.9
	-NOS	13.7
	Küçük Hücreli Karsinom	16.5
	Diğer*	3.9
MEZOTELYOMA		2.2
Toplam		100.0

*Epitelyal Neoplazmlar, Mukoepidermoid Neoplazmlar, Yumuşak Doku Tümörleri ve Sarkomlar, Fibromatöz Neoplazmlar, Miyomatöz Neoplazmlar, Kompleks/Mikst Neoplazmlar, Fibroepitelyal Neoplazmlar, Kan Damarı Tümörleri, Malign Lenfoma

Akciğer kanserlerinin yarıdan fazlasına az gelişmiş ülkelerde rastlanıldığı ve histolojik tiplerde etnik farklılık olduğu bildirilmiştir (23). Bu çeşitliliğin en önemli nedeninin tütün kullanımındaki yaygınlıktan kaynaklandığı ve bu yaygınlığın ölüm insidansına da yansıdığı tahmin edilmektedir (24). Hastaların %70'inden fazlası tanı konduğunda ileri evre olup nonküratiftir. Son zamanlarda akciğer kanserinde tanı ve tedavide ilerlemelere rağmen halen %20'den düşük 5 yıllık sağkalım oranı mevcuttur (5-7).

2.5. Akciğer Kanseri Etiyolojisi

Akciğer kanseri için bilinen en önde gelen risk faktörü tütün kullanımıdır. Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC), sigara dumanında 50'den fazla kanserojen madde tespit etmiştir (25). Akciğer kanserine yakalanma riskinin, uzun süreli tütün kullananlarda yaşam boyu tütün kullanmayanlara göre 10 ila 30 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Akciğer kanserlerinin %80'den fazlası tütüne maruz kalan kişilerde ortaya çıkmasına rağmen, ortalama tütün kullananların %20'sinden azında akciğer kanseri gelişir. Kansere duyarlılığındaki bu değişkenliğin, muhtemelen diğer çevresel veya genetik faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Akciğer kanseri riski; paket/yıl olarak tüketilen sigara miktarı, sigaraya başlama yaşı, solunum derecesi, filtresiz sigaraların kullanımı, katran ve nikotin içeriği ile orantılıdır (26). Tütün kullanımı başta küçük hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom için önemli bir risk faktörü olup diğer subtiplerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Dünya çapındaki tüm kanser nedeni ölümlerinin %20'ye kadarı tütün kullanımının bırakılmasıyla önlenilebileceği düşünülmektedir (26). Tütün talebini azaltmak için ve ülkeler düzeyinde etkili yöntemlerin uygulanmasına yardımcı olmak için, 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi olan ve çeşitli stratejilerden oluşan MPOWER paketini tanıttı (28). DSÖ tarafından MPOWER'ın tanıtılmasından bu yana, tütün kullanımının azaltılması konusunda önemli ölçüde ilerleme kaydedildi ve 2018'de 136 ülkedeki dünya nüfusunun %65'inde kapsamlı bir düzeyde en az bir seçilmiş önlem uygulanmaktaydı (1).

Akciğer kanserinin diğer önemli bir nedeni olan hava kirliliği ise iklim değişikliği ve sarsıcı sanayileşme hızı nedeniyle ciddi bir küresel sorun olmaya devam etmekte ve özellikle gelişmekte olan ülkelerin nüfusu kalabalık şehirlerinde görülmektedir. Kentsel-kırsal karşılaştırmaları içeren bazı çalışmalarda, sigara içmekten bağımsız olarak akciğer kanseri ölümlerinde %10 ila %40'lık bir artışla ilişkili bir "kentsel faktör"

olduğu gösterilmiştir. Hava kirliliği ile kükürt dioksit, yakıtlardan açığa çıkan polisiklikhidrokarbonlar ve çeşitli partiküller ile akciğer kanseri riskinde artışa neden olduğu öne sürülmektedir (26).

Akciğer kanserinin en yaygın mesleki nedeni asbest'dir. Asbest, başlıca serpantin ve amfibol olarak bilinen 2 türden doğal olarak oluşan lifli minerallerin bir sınıfıdır. Asbeste tek başına maruz kalmanın mı yoksa başlı başına asbestozun mu akciğer kanseri için risk faktörü olduğu konusu hala tartışılmakla birlikte, patolojik ve epidemiyolojik çalışmalar asbestin asbestoz varlığından bağımsız olarak kanserojen olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca, akciğer kanseri gelişme riski tütün kullanımı olan ve asbeste maruz kalan hastalarda yalnızca tek etkene maruz kalanlardan daha yüksektir. Yapılan araştırmalarda, asbest maruziyeti ile tütün kullanımı arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (25).

Artan akciğer kanseri riskine neden olan önemli nedenlerden birisi de başta radon ve onun bozunma ürünleri olmak üzere radyoaktif maddeler olarak tanımlanmıştır. Özellikle maden işçilerinde görülen mesleki maruziyet sonucu radon bozunma ürünlerinin solunması, solunum epiteli de dâhil olmak üzere dokulara, hücrelere ve genetik yapıya zarar verebilir. Ayrıca birçok evde bulunan bir kapalı hava kirleticisi olan radonun, akciğer kanserinin sigaradan sonra ikinci önde gelen nedeni olduğu ve genel nüfus için büyük bir endişe kaynağı olduğu tahmin edilmektedir. Evlerdeki radon gazı konsantrasyonunu belirleyen birincil faktör, bu yapıların altındaki toprak ve kayadaki radyum konsantrasyonudur (26).

Yine biomass maruziyeti de akciğer kanseri etyolojisinde rol almaktadır. Dünya çapında yaklaşık 3 milyar insan ısınmak ve yemek pişirmek için katı yakıtları kullanmaktadır. Yakıt olarak kömür kullananlarda riskin odun kullananlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (26).

Bunlar dışında vinil klorür, arsenik, nikel, krom, uranyum, silika, hardal gazı ve formaldehit gibi diğer mesleki ajanlara maruz kalan işçilerde de neoplazi insidansı yüksektir (29). Düşük sosyoekonomik düzey, yüksek tütün kullanımı oranı ayrıca tanı ve tedavi sürecindeki aşamaların gecikmesinden dolayı önemli bir akciğer kanseri nedenidir (30). Sigara içiminden bağımsız olarak amfizem, kronik bronşit gibi kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, pnömoni, tüberküloz, Alfa1-antitripsin eksikliği taşıyıcıları gibi akciğer hastalıkları akciğer kanseri için risk faktörü olarak görülmektedir (31). Viral etkenlerden özellikle Human Papilloma Virüs başta olmak üzere, Epstein Bar Virus, Polyomavirüs ailesinde Simian virüs 40, BK virüs ve JC virüs ile β -

herpesvirus benzeri Human Sitomegalovirüs de akciğer kanseri etyopatogenizde suçlanan virüsler arasındadır (32,33). Kırmızı et, süt ürünleri, doymuş yağlar ve lipitler gibi belirli diyet öğelerinin akciğer kanseri riskini artırdığı öne sürülmüştür(34). Balık, taze sebze, meyve ve soya tüketiminin akciğer kanseri riskini azalttığını, düşük tüketim veya hiç meyve sebze tüketilmemesinin akciğer kanseri için 3 kata kadar risk oluşturduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (35).

2.6. Akciğer Kanserinde Moleküler Değişiklikler

Akciğer kanserinin aynı etkenlere maruz kalan herkeste gelişmemesi nedeniyle, çok basamaklı karsinogenez denilen çeşitli genetik değişikliklerden dolayı hücrelerin adım adım malignleşmesinin de önemli bir etyolojik faktör olduğu düşünülmüştür. Epigenetik ve Genetik mekanizmalar büyümeyi sağlayan protoonkogenlerin aktivasyonu, hücre siklusu ve proliferasyonunu kontrol eden tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, deoksiribonükleik asit (DNA) tamir genlerinde değişiklikler veya diğer hücre aşırı büyümesine neden olan genlerin aktivasyonu ile kanser oluşturmaktadır (36). Böylece akciğer kanseri tanı ve tedavisinde son yıllarda, tümörün spesifik histolojik ve genetik özelliklerine dayalı olduğu kişiselleştirilmiş tıp kavramı ile büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Çoğu durumda, kanser artık tek bir tümör tipi teşhisi ile değil, histoloji ve biyobelirteç durumu dâhil olmak üzere çeşitli faktörlerin bir kombinasyonu ile tanımlanmaktadır (37).

Akciğer kanseri gelişimi ile ilgili en sık delesyona ya da inaktivasyona uğrayan tümör baskılayıcı genler; p53, RB ve p16'dır. Akciğer kanserleri içerisinde moleküler araştırmaların temelini ADK'lar oluşturmaktadır. ADK'ların %60'ında temel bir onkojenik mutasyon bulunmaktadır. Akciğer ADK'larında büyüme faktörü reseptörü sinyal yolağındaki proteinlerde onkojenik işlev kazanmayı sağlayan sürücü mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu mutasyonlar tirozin kinaz aktivitesi gösteren reseptörleri kodlayan pek çok geni etkilemektedir ve bunların inaktivasyonu kanser hücrelerinin ölümüne yol açar. Bunlar EGFR, ALK, ROS, MET, RET, p53 ve BRAF gibi diğer bazı kanser türlerinde de etkili olan gen mutasyonlarını içermektedir. Tirozin kinaz reseptör mutasyonu içermeyen tümörlerde sıklıkla KRAS mutasyonu tespit edilmiştir ki, bu gen de büyüme faktörü sinyal yolağı içindeki tirozin kinaz reseptör kaskadında yer almaktadır (38,39).

EGFR "Epidermal Growth Factor Receptor"; transmembran bir reseptör glikoprotein olup, kromozom 7p12-13'e lokalize, hücre proliferasyonu ve apoptozisini

düzenleyen sinyallerin iletim yollarını kontrol eden hücre yüzey reseptörü olan tirozin kinazların ErbB ailesinin bir üyesidir. Epidermal büyüme faktörü hücre yüzeyindeki EGFR'ye bağlanınca intraselüler tirozin kinaz aktivitesine sahip kısmı fosforilasyonla aktive olarak çeşitli sinyal yollarını aktifler ve bu yollar hücre siklusunu başlatacak birçok nükleer proteini aktive eder (40). EGFR mutasyonu kadınlarda erkeklere göre, sigara içmeyenlerde içenlere göre, Asya toplumunda batı toplumuna göre daha sık görülür. Bu profile uyan ADK ve spesifiye edilemeyen KHDAK tanısı alan hastalar EGFR mutasyonları açısından incelenmelidir (38). Akciğer ADK'larının %20'sinde EGFR mutasyonu mevcuttur. EGFR mutasyonunun saptanması Gefitinib ve Erlotinib gibi 1. jenerasyon tirozin kinaz inhibitörü ilaçların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Tirozin kinaz inhibitörleri, EGFR tirozin kinaz bölgesinin ATP bağlanan kısmını bloke etmek için tasarlanmıştır. İleri evre ADK'sı olan hastalarda bu ilaçlara verilen yanıtın ve hastalısız sağkalımın öngörülmesinde EGFR mutasyonu önemli bir prognostik belirleyicidir (41,42).

ALK "Anaplastic lymphoma kinase"; ilk olarak anaplastik large cell lenfomada t(2;5) (p23;q35) kromozom translokasyonundan kaynaklanan bir protein olarak keşfedilen insülin reseptör süper ailesinden tirozin kinaz reseptörüdür (43). ALK reseptörü, aktif hale gelebilmek için bir liganda ihtiyaç duyar ve hücre zarında yerleşiktir. Akciğer ADK'larında 2007 yılında Echinoderm microtubuleassociated protein-like4- anaplastik lenfoma kinaz (EML4-ALK) füzyon geni tespit edilmiştir. EML4-ALK füzyon proteini ise ligand bağ gereksinimi duymadan sitoplazmada aktifleşir. Bu sayede sürekli kontrolsüz aktive olan hücre proliferasyonu, apoptozis ve yaşam süresi üzerinde hücre lehine sürekli bir impulsa yol açarak karsinogeneze katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda bu füzyona sahip akciğer ADK'larının ALK/MET/ROS1 inhibitörü yani yine bir tirozin kinaz inhibitörü olan krizitonibe dramatik yanıt verdiği bildirilmiştir (44,45). EML4-ALK pozitifliği akciğer ADK'larında %3-5 oranında ve daha genç, hiç sigara içmeyen ve daha ileri evre hastalarda görülmektedir (37,43).

KRAS "Kirsten ras oncogene homolog gene"; hücreye gelen büyüme sinyalini kontrol ederek hücre sinyal iletiminde rol oynayan membran ilişkili G proteinlerinden olan RAS ailesinden önemli bir protoonkogendir. GDP'ye bağlandığında RAS proteini inaktiftir. Hücreye büyüme sinyali geldiğinde GDP'ye bir fosfat bağlanarak GTP oluşur ve RAS aktifleşir. Aktive RAS da çeşitli yollarla sinyal iletimini gerçekleştirir (46). KRAS mutasyonu sigara ile yüksek ilişkili ve batı toplumunda daha sıktır. KRAS

mutasyonları, kötü prognoz ve Erlotinip dâhil EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine direnç ile ilişkilidir. Günümüzde KRAS ilişkili sinyalin inhibisyonunu hedefleyen, kabul edilmiş bir tedavi yaklaşımı henüz bulunmamaktadır (38,47).

ROS1 “Repressor of silencing 1”, yine tirozin kinaz reseptörü olup insülin reseptör ailesindendir. Akciğer ADK’larının yaklaşık %1-2’sinde görülür. Genellikle başka sürücü mutasyonu olmayan hiç sigara içmemiş genç hastalarda saptanır. Belirgin müsin üreten, bol psammomatöz kalsifikasyon bulunan solid, kribriform ve papiller patern gösteren ADK’larda daha sık izlenir. Aynı ALK gibi ROS1 rearanjmanı saptanan hastalar tirozin kinaz inhibitörü olan krizotinibe yanıt verir (48,49).

BRAF; RAS/MAP kinaz sinyal yolağını regüle etmekle görevli serintreonin kinaz olup malign melanom, çeşitli karsinomlar, nöral ve hematopoietik maligniteler gibi birçok farklı tümörde tespit edilmiştir (50). Akciğer ADK’larının % 4.9’unun ve akciğer SHK’larının % 0.3’ünün BRAF mutasyonlarına sahip olduğu tesbit edilmiştir (51). Irk, yaş, cinsiyet, sigara, içme öyküsü ve hastalığın evresi gibi klinikopatolojik özellikler açısından, BRAF mutasyonlu KHDAK hastaları, bilinen bir onkogenik sürücü taşımayan hastalara benzer şekilde olduğundan prediktif ve prognostik önemi ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

ERBB2 (HER2/neu), EGFR gibi ErbB ailesinden bir tirozin kinazdır. ERBB2 mutasyonu meme ve gastrointestinal sistem malignitelerinde sık görülmektedir. Akciğer ADK’larında %1- 5 oranında görülmektedir. Sigara içmeyen kadınlarda daha sık izlenmektedir. Klinik çalışmalarda ERBB2 inhibitörlerinin tedavide efektif olabileceği öne sürülmektedir ancak yeterli klinik çalışmalar henüz tamamlanmamıştır (38). KHDAK’da görülen HER2’nin aşırı ekspresyonu, kısa nüks zamanıyla ve daha kötü bir sağkalımla ilişkilendirilmiştir (52).

MET geni aynı zamanda hepatosit büyüme faktörü reseptörü (HGFR) olarak da bilinen bir membran tirozin kinaz reseptörünü kodlamaktadır. EGFR gibi tirozin kinaz aktivitesine sahip olup hücre büyümesi, metastaz ve invazyon yapma gibi özellikleri düzenler. KHDAK’ında MET amplifikasyonu %2 oranında görülür. EGFR tirozin kinaz reseptör direnci mekanizmasında rolü vardır (53).

RET, 10q11.2 kromozomunda yerleşimli nöral krest gelişimini düzenleyen tirozin kinaz reseptörüdür. RET ile ilgili değişikliklerin tiroid karsinomlarında rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir. ALK ve ROS1 rearanjmanlarına benzer biçimde genç ve hiç sigara içmeyen hastalarda görülmektedir. Akciğer kanserlerinin çok az bir

kısımında KIF5B-RET füzyonu tespit edilmiştir. Bu füzyonun varlığı KRAS, EGFR ve ALK mutasyonlarının varlığını dışlamaktadır (48,54).

2.7. Akciğer Tümörleri Sınıflaması

2.7.1. Akciğer Tümörleri DSÖ 2021 Sınıflaması

Akciğer karsinomlarında klinik, radyolojik, patolojik ve moleküler yöndeki hızlı gelişmelere bağlı olarak, tanı ve tedaviyi önemli ölçüde etkileyecek gelişmeler meydana gelmiştir. Bu yüzden 2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (IASLC), Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Respiratuar Derneği'nin önderliğinde patolojik, onkolog, radyolog, moleküler biyolog ve cerrahları kapsayan multidisipliner bir çalışma grubu oluşturulmuştur (55). Bu çalışmanın neticesinde 2015 DSÖ sınıflamasında rezeksiyon materyallerini, küçük biyopsileri ve sitolojiyi kapsayacak şekilde köklü değişiklikler yer almıştır. Bu değişikliklerin amacı küçük hücreli karsinom ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olarak yapılan ayrımın yeterli olmayıp KHDAK'larının alt tiplerinin ayrımının yapılmasının tedavi stratejisi açısından önemini vurgulamak ve hastaların tanı ve tedavi süreçlerinin yönetiminde, tümör dokusunun ve zamanın akılcı kullanımını sağlamaktır. Buna göre ADK veya SHK ayrımını yapmak çok önemlidir. "Küçük hücreli dışı karsinom, NOS" tanısının mümkün olduğunca az kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (38). ADK veya küçük hücreli dışı adenokarsinom, NOS tanısı alan olgular EGFR mutasyonları için araştırılmalıdır. Bu mutasyonların varlığı EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine duyarsızlığı öngörmektedir. SHK'larda ise bevacizumab tedavisi yaşamı tehdit edecek hemorajilere sebep olmaktadır. Akciğer kanserli hastaların erken evrede tespit edilmesi, rekürrens ve mortalite riskinin belirlenmesi ve tedavi şeklinin planlanması amacıyla yapılan tüm bu çalışmalara ve moleküler gelişmelerle birlikte prognozda etkili ek faktörlerin araştırılması sürdürülmektedir.

KHDAK'lar açısından DSÖ 2004 kitabına göre 2015 kitabında temel değişiklikler şöyle özetlenebilir: Bronkioloalveoler karsinom (BAK) ve mikst adenokarsinom terminolojisi kaldırılmıştır. Non-müsinöz BAK terimi adenokarsinoma insitu (AİS), minimal invaziv adenokarsinom (MİAK) ve lepidik paternli adenokarsinom olarak üç kategoriye bölünmüştür. Yani atipik adenomatöz hiperplazinin yanına preinvaziv lezyonlarda AİS eklenmiştir. Ayrıca MİAK terminolojisi eklenmiştir. Önceden müsinöz bronkioloalveoler karsinom olarak isimlendirilen tümör, AİS ve

MİAK ekarte edildikten sonra invaziv müsinöz ADK olarak isimlendirilmiştir. İnvaziv ADK'lara pratik bir yaklaşım getirilmiş, tek bir baskın patern belirtilmesi ve diğer histolojik paternlerin semikantitatif %5'lik dilimler halinde değerlendirilmesi ile kapsamlı alt tiplendirme yapılması önerilmiştir. Böylece patoloji raporlarında bir standart getirilmiş olup hem baskın paterne karar vermemiz hem de kötü prognoza sahip paternlerin varlığını ve ağırlığını belirlememiz açısından kolaylık sağlamaktadır. Taşlı yüzük hücreli ve Şeffaf hücreli subtipleri kaldırılmıştır, morfolojik özellik olarak tanımlanmıştır. Müsinöz kist adenokarsinom kalkmış, kolloid ADK isimlendirmesi kullanılmıştır. BHK tanısının sadece immünohistokimyasal ve histokimyasal belirteçlerin negatif, net/açık olmadığı veya immünohistokimyasal ve histokimyasal boyaların gerçekleştirilemediği durumlarda konulması gerektiği, sitoloji ve küçük biyopsi materyallerinde bu tanıdan kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır (38).

Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması DSÖ 2021 baskısında yeni tanımlanan birkaç varlık dışında DSÖ'nün 2015 baskısından bu yana bozulmadan kalmıştır. En önemli güncellemelerden birisi invaziv müsinöz olmayan ADK'larda resmi bir derecelendirme sistemine histolojik paternlerin yüzdesinin uygulanmasına ilişkin öneridir. Moleküler patolojideki ilerlemeler göz önüne alındığında, sadece yaygın akciğer kanserleriyle ilgili olarak değil, aynı zamanda daha nadir tümörler için de yeni moleküler özelliklerle ilgili olarak genetik testlere daha da büyük bir vurgu yapılmıştır. Ayrıca tanı kriteri olarak immünohistokimya ve/veya genetik belirteçler gerektiren, oldukça agresif, kötü differansiye akciğer kanseri alt tipi olarak yeni SMARCA4 eksikliği olan undifferansiye tümör de yeni sınıflamada yerini almıştır (4). DSÖ 2021 akciğer tümörleri sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Akciğer tümörleri 2021 DSÖ sınıflaması

Akciğer Epitelyal Tümörleri	ICD-O kodu
Papillomlar Skuamoz hücreli papillom, NOS Skuamoz hücreli papillom, inverted Glandüler papillom Mikst skuamoz hücreli ve glandüler papillom	 8052/0 8053/0 8260/0 8560/0
Adenomlar Sklerozan pnömositom Alveoler adenom Papiller adenom Bronşiyoler adenom/ silyalı mukonodüler papiller tümör Müsinöz kistadenom Müsinöz gland adenomu	 8832/0 8251/0 8260/0 8140/0 8470/0 8480/0
Prekürsör glandüler lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ Adenokarsinoma in situ, non-müsinöz Adenokarsinoma in situ, müsinöz	 8250/0 8250/2 8253/2
Adenokarsinom Minimal invaziv adenokarsinom Minimal invaziv adenokarsinom, non-müsinöz Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom Lepidik adenokarsinom Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Solid adenokarsinom İnvaziv müsinöz adenokarsinom Mikst İnvaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Adenokarsinom, enterik tip Adenokarsinom, NOS	 8256/3 8257/3 8250/3 8551/3 8260/3 8265/3 8230/3 8253/3 8254/3 8480/3 8333/3 8144/3 8140/3
Skuamoz prekürsör lezyonlar Skuamoz hücreli karsinom in situ Hafif skuamoz displazi Orta skuamoz displazi Şiddetli skuamoz displazi	 8070/2 8077/0 8077/2 8077/2
Skuamoz hücreli karsinom Skuamoz hücreli karsinom, NOS Skuamoz hücreli karsinom, keratinize Skuamoz hücreli karsinom, keratinize olmayan Bazaloid skuamoz hücreli karsinom Lenfoepitelyal karsinom	 8070/3 8071/3 8072/3 8083/3 8082/3
Büyük hücreli karsinom	8012/3
Adenoskuamoz karsinom	8560/3

Sarkomatoid karsinomlar Pleomorfik karsinom Dev hücreli karsinom İğsi hücreli karsinom Pulmoner blastom Karsinosarkom	8022/3 8031/3 8032/3 8972/3 8980/3
Diğer epitelyal tümörler NUT karsinom Torasik SMARCA4 eksik andifferansiye tümör	8023/3 8044/3
Tükrük bezi tipi tümörler Pleomorfik adenom Adenoid kistik karsinom Epitelyal myoepitelyal karsinom Mukoepidermoid karsinom Hyalinize şeffaf hücreli karsinom Myoepitelyoma Myoepitelyal karsinom	8940/0 8200/3 8562/3 8430/3 8310/3 8982/0 8982/3

Akciğer Nöroendokrin Neoplazmları	ICD-O kodu
Prekürsör lezyon Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	8040/0
Nöroendokrin tümörler Karsinoid tümör, NOS/ Nöroendokrin tümör, NOS Tipik karsinoid/ nöroendokrin tümör, derece 1 Atipik karsinoid/ nöroendokrin tümör, derece 2	8240/3 8240/3 8249/3
Nöroendokrin karsinomlar Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8041/3 8045/3 8013/3 8013/3

Ektopik Dokuların Tümörleri	ICD-O kodu
Melanom	8720/3
Menenjiom	9530/0

Akciğere Spesifik Mezenkimal Tümörler	ICD-O kodu
Pulmoner hamartom	8992/0
Kondrom	9220/0
Diffüz lenfanjiomatozis	9170/3
Plöropulmoner blastom	8973/3
İntimal sarkom	9137/3
Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör	8827/1
EWSR1-CREB1 translokasyonlu pulmoner miksoid sarkom	8842/3

PEComatöz tümörler	ICD-O kodu
Lenfanjiomatozis	9174/3
PEComa, benign	8714/0
PEComa, malign	8714/3

2.7.2. Akciğer Kanserlerinin Patolojik TNM Sınıflaması

Amerika Birleşik Kanser Komitesi (AJCC)'nin TNM sistemi akciğer kanserinin evrenlenmesinde kullanılmaktadır. T primer tümörü, N lenf nodu tutulumunu ve M uzak metastazı temsil eder. Bu sınıflama sistemi en son Haziran 2017'de güncellenmiş olup 2018 yılı itibariyle yeni sistemin kullanılması önerilmiştir (56). AJCC 8. edisyonuna göre TNM patolojik sınıflaması tablo 3'de gösterilmiştir (57).

Tablo 3. Akciğer kanserlerinin TNM sınıflaması (AJCC 8. Edisyon)

T (Primer tümör):
Tx: Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.
T0: Primer tümör kanıtı yok.
Tis: Karsinoma in situ.
T1mi: Minimal invaziv adenokarsinom
T1: En büyük boyutu 3 cm'den küçük veya eşit, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, lobar bronştan daha proksimalde bronkopik invazyon kanıtı olmayan tümör (yani ana bronşta değil)
T1a: Boyutu 1 cm'ye eşit veya daha küçük tümör. İnvaziv bileşeni bronş duvarı ile sınırlı olan ve ana bronşun proksimaline uzanabilen herhangi bir boyuttaki yüzeysel, yayılan bir tümör de T1a olarak sınıflandırılır, ancak bu tümörler nadirdir.
T1b: Boyutu 1 cm'den büyük ancak 2 cm'ye eşit veya daha küçük tümör
T1c: Boyutu 2 cm'den büyük ancak 3 cm'ye eşit veya daha küçük tümör
T2: 3 cm'den büyük ancak 5 cm'ye eşit veya daha küçük olan veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip olan tümör:
• Karinaya olan mesafesine bakılmaksızın ana bronşu tutar, ancak karina tutulumu yoktur; • Visseral plevraya invazyon (PL1 veya PL2) • Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni.
T2a: Boyutu 3 cm'den büyük ancak 4 cm'ye eşit veya daha küçük tümör
T2b: Boyutu 4 cm'den büyük ancak 5 cm'ye eşit veya daha küçük tümör
T3: Boyutu 5 cm'den büyük ancak 7 cm'ye eşit veya daha küçük tümör veya aşağıdakilerden herhangi birini içeren tümör:
• Parietal plevra (PL3), göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dâhil), frenik sinir, parietal perikard invazyonu • Primer ile aynı lobda ayrı tümör nodülü/nodülleri

T4: Boyutu 7 cm'den büyük tümör veya aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını içeren herhangi bir boyuttaki tümör:

- Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral body veya karina invazyonu
- Aynı tarafta primerinkinden farklı bir lobda ayrı tümör nodülü/ nodülleri

N (Bölgesel lenf bezleri):

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı

M (Uzak metastaz):

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Karşı akciğerde farklı tümöral düğümçük/nodüller; plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör*

M1b: Tek bir organda tek ekstratorasik metastaz (bölgesel olmayan tek bir düğümün tutulumu dâhil)

M1c: Tek organda veya birden fazla organda çoklu ekstratorasik metastazlar

*Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı değildir ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, evrelendirmede sıvı dikkate alınmamalıdır.

2.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinin Histopatolojik Özellikleri

2.8.1. Adenokarsinom

Ülkemizde akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini KHDAK oluşturur ve çoğu ADK, SHK ile BHK, adenoskuamoz karsinom dâhil olmak üzere birçok alt grupta incelenir. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %45-50'sini ADK'lar, %35'ini SHK'lar, %2'sini BHK'lar, geri kalanını da diğer tipler oluşturmaktadır (2).

Akciğer ADK'larının 1. grup öncül hücreler olarak adlandırılan Clara hücreleri, silyasız bronşiyol epitel hücreleri, periferik akciğer dokusundaki tip 2 pnömositlerden ve 2. grup öncül hücreler olarak adlandırılan bazal hücreler, santral iletili hava yollarının mukus hücrelerinden oluşan kaynaklandığı düşünülmektedir. Genellikle akciğerin periferinde ortaya çıkarlar ancak santral yerleşimli, diffüz lobüler konsolidasyon şeklinde, bilateral-multinodüler ya da plevral kalınlaşmalar şeklinde de görülebilirler (58). ADK'lar bu hücrelerden köken aldığı için glandüler diferansiasyon gösterir ve münin üretebilir. Ayrıca pnömosit kökenli olmaları sebebiyle ADK'ların %80'i tiroid transkripsiyon faktörü (TTF-1) ve Napsin A eksprese edebilirler (59).

AİS 3 cm'den küçük, lepidik büyüme paternine sahip olan, nükleer atipinin göze çarpmadığı lezyonlardır. Vasküler, stromal, plevral invazyon ve nekroz içermezler. Yine bu özellikleri içeren bir lezyon 5 mm'den küçük bir odakta invaziv büyüme gösterir ise tümör MİAK olarak adlandırılır. MİAK'da invaziv komponent asiner, papiller, mikropapiller, solid veya daha az yaygın olarak kolloid, fetal, enterik paternler olabilir ve/veya invaziv müninöz adenokarsinom tümör hücreleri miyofibroblastik stromayı infiltre edebilir. Yine nekroz, lenfovasküler invazyon ve plevral invazyon olmamalıdır. AİS ve MİAK tanısı için tümörün tamamı örneklenmelidir ve her ikisi için de 5 yıllık sağkalım %100'dür (55,60,61).

İnvaziv ADK'lar lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid olmak üzere 5 farklı büyüme paterni gösterebilirler (55). Lepidik patern sıklıkla görülen alt tiptir. Alveoler çatının genel olarak korunduğu, alveol yüzeyi boyunca pnömositlerin (tip 2 pnömositler veya kulüp hücreleri) invazyon yapmadan tek sıralı proliferasyonunun izlendiği paternidir. Lepidik alanlar bazen papiller görünüm kazanabilir ancak fibrovasküler korlarının olmaması ile papiller adenokarsinomdan ayırt edilirler.

"Lepidik adenokarsinom" spesifik terimi, baskın bileşeni olarak lepidik büyüme gösteren müsinöz olmayan bir adenokarsinomu ifade eder (4,55,61).

Asiner patern ise yuvarlak, oval veya düzensiz şekilli glandlardan oluşan ve santral lümene sahip, müsin içerebilen alt tiptir. Lepidik büyüme paterni kollabe olup gland benzeri görünüm oluşturduğunda asiner paternden ayırmak zor olabilir. Ancak alveoler yapı görülüyorsa, intraalveoler makrofajlar yoksa ve/veya miyofibroblastik stroma varsa asiner patern için ipucu olabilir (4,38,55,61). Kribriiform patern 2015 DSÖ sınıflandırmasında asiner paternin daha az diferansiye ve yüksek dereceli bir alt tipi olarak tanımlanmıştır. Kribriiform patern çoklu boşluklara sahip invaziv, sırt sırta kaynaşmış arada stroma bulunmayan tümör glandları olarak tanımlanır ve kötü prognozla ilişkilidir (62,63). Son zamanlarda yine asiner patern grubundan sayılan kompleks glandüler patern tanımlanmış olup bu patern ise kribriiform yapılar ile birleşen glandların bir arada görülmesi veya desmoplastik stromaya glandların düzensiz küçük gruplar, trabeküller veya tek hücre infiltrasyonları olarak tanımlanmaktadır. Ve yine kötü prognozla karakterizedir (63,64).

Papiller paternde alveolar çatının yerini alan veya alveolar boşluklarda bulunan gerçek santral fibrovasküler korlara sahip papiller yapıların varlığı mevcuttur. Fibrovasküler korlar küboidal ile kolumnar neoplastik hücrelerle kaplanmıştır. Asiner adenokarsinomdaki gibi miyofibroblastik stroma olması şart değildir. Ayrıca asiner veya lepidik paternlerle çevrili hava boşluklarını dolduran papiller yapılar var ise, tümör paterni papiller adenokarsinom olarak sınıflandırılır (4,38,55). Son zamanlarda papiller adenokarsinomda, prognoza karşılık gelen papiller yapıların boyutuna ve nükleer dereceye dayalı tip 1, tip 2 ve tip 3 olarak adlandırılan morfolojik bir sınıflama yapılmıştır. Tip 1 papiller patern, elastik liflerde belirgin destrüksiyon, nükleer boyutta minör varyasyonlar, hafif nükleer atipi ve sadece hafif bozulmuş kromatin özellikleri ile birlikte küçük ile orta boy papillaların varlığı ile karakterize edilmiştir. Tip 2 papiller patern, artmış stromal içerikli orta büyüklükte papilla ve orta derecede nükleer atipi ile mimarinin bozulması ile karakterize edilmiştir. Tip 3'te ise papillalarda büyüklük ve şekil bakımından büyük farklılıklar görülmekte; nükleer atipi, kromatin yapısında yüksek düzensizlikler ve hücrelerin boyutunda ve şeklinde belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. Tip 1'den tip 3'e doğru prognoz giderek kötüleşmektedir (65).

Mikropapiller varyant ise kötü prognozlu oldukça agresif bir varyanttır. Santral fibrovasküler kor içermeyen küçük papiller yapılarda büyüyen çiçek benzeri

tomurcuklardan oluşmuştur. Mikropapillalar alveol boşlukların içinde dağılmış, alveoler duvara yapışmış veya yüzük benzeri yapılar şeklinde yüzermiş gibi görülebilir. Tümör hücreleri küçük ve küboidaldir, nükleer atipi değişkendir. Psammom cisimcikleri de görülebilir. Yaygın lenfovasküler ve stromal invazyon vardır. Lepidik, asiner veya papiller paternlerle çevrili hava boşlukları mikropapiller adenokarsinom içerdiğinde, bu paternin nispeten daha kötü prognozu nedeniyle patern mikropapiller olarak sınıflandırılmalıdır (4,38,61). Klasik mikropapiller patern yanısıra son çalışmalarda yine bu patern altında tanımlanan filigri paternde ise fibrovasküler korları olmayan, ince, dantel benzeri küçük hücre kümeleri, alveol bazal membranından en az üç hücre sıralı ve üç hücre genişliğinden daha dar olarak çıkıntı şeklinde görülür (66).

Solid varyant yine kötü prognozlu agresif bir tümördür. Tümörde belirgin asiner, papiller, mikropapiller veya lepidik patern görülmez, solid tabaklar halindedir. Tümörün tamamı solid ise, 2 büyük büyütme alanında ($\sim 0,4 \text{ mm}^2$) en az 5 hücrede intrasellüler müsin varlığı gösterilmelidir. Sıklıkla daha büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı, lenfovasküler ve plevral invazyon ile ilişkilidir. Solid adenokarsinom ayırıcı tanısında BHK ve SHK düşünülmelidir. İmmünohistokimyasal olarak TTF-1/NapsinA, p40/p63 ve/veya müsin uygulanmalıdır. Pnömosit belirleyiciler (TTF-1 ve/veya Napsin A) solid adenokarsinom teşhisi için müsinde daha sensitiftir çünkü hem skuamoz hem de BHK'larda nadiren de olsa hücre içi müsin görülebilir. Yani TTF-1 pozitif BHK'lar müsin negatif olsa da artık solid adenokarsinom olarak isimlendirilmektedir (55,58,61).

Berrak hücre ve taşlı yüzük hücresi özellikleri ise asiner, papiller, solid ve mikropapiller paternler dâhil olmak üzere çeşitli paternlerde görülebilen sitolojik özelliklerdir. Bu nedenle, bunlar patern olarak kabul edilmez ancak tümör nüksü veya metastazı açısından histolojik özelliklerin karşılaştırılması için berrak hücre veya taşlı yüzük hücresi sitolojik özelliklerini gösteren tümör hücrelerinin yüzdesinin kaydedilmesi faydalı olabilir (55).

İnvaziv müsinöz adenokarsinom (İMA) ise eskiden müsinöz bronkioloalveoler karsinom olarak sınıflandırılmakta olup 2015 sınıflandırmasında ayrı bir kategori olarak yerini almıştır. Histolojik olarak, genellikle alveolar septa boyunca lepidik bir düzende düzenlenmiş tümör hücrelerinde, bol miktarda intrasitoplazmik müsin bulunur ve küçük, bazal yerleşimli nükleuslar ile birlikte goblet ve/veya kolumnar

hücre morfolojisi gösterir. İMA'lar sıklıkla lepidik-baskın büyüme gösterse de, solid büyüme paterni hariç diğer paternlerde (asiner, papiller, mikropapiller), aynen nonmüsinöz tümörlerde olduğu gibi heterojen birliktelikleri görülebilir. Akciğer ADK'larının yaklaşık %3-10'unu oluşturmakta olup, diğer akciğer adenokarsinomlarına göre multisentrik, multilobüler ve bilateral olma eğilimine sahiptirler. Karakteristik olarak, nükleer atipi yok veya çok azdır. Müsinöz ve nonmüsinöz karışımına sahip tümörler, her bileşenin %10'undan fazlası varsa, miks invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom olarak sınıflandırılmalıdır (4,55,61).

Kolloid adenokarsinom ise hücre dışı geniş müsin gölcüklerinin alveolar boşlukları genişlettiği ve altta yatan akciğer parankiminin tamamen silinmesine kadar alveolar duvarları tahrip ettiği invaziv bir adenokarsinomdur. Tümör hücreleri, müsin yüklü küboidal veya kolumnar hücre morfolojisi bazen de taşlı yüzük morfolojisi sergiler. Bunlar müsin havuzlarında yüzebilir, rezidüel alveol duvarları veya müsin gölcükleri etrafındaki fibröz dokuyu çevreleyebilir. Psödostratifikasyon ve sitolojik atipi gösterebilirler; bununla birlikte tipik olarak mitoz düşüktür ve nekroz yoktur (4,67).

Fetal adenokarsinomda tümör, psödoglandüler evredeki fetal akciğere benzer görünümde olup subnükleer vakuolizasyon oluşturan, glikojenden zengin, silyasız, kolumnar veya küboidal epitelin döşediği kompleks dallanma gösteren tübüler, glandüler veya kribriform yapılardan meydana gelir. Erken sekretuar endometriuma morfolojik benzerlik söz konusudur. Histopatoloji ve klinik gidişteki belirgin farklılıklar nedeniyle, düşük ve yüksek dereceli fetal ADK'lar tanımlanmıştır. Düşük dereceli fetal adenokarsinomda düşük nükleer atipi, morül formasyonu ve punktat nekroz görülür. Yüksek dereceli fetal adenokarsinomda ise belirgin nükleer atipi, morül kaybı ve geniş nekroz görülür (4,68).

Enterik tip adenokarsinom ise son derece nadir görülen bir varyanttır. Kolorektal ADK'ya benzer, asiner ve/veya kribriform yanı sıra papilotübüler yapılardan oluşur. Sitolojik olarak, fırçası kenara sahip eozinofilik, uzun, kolumnar hücreler ve puro şeklinde veziküler nükleuslar içerir. Yaygın intraluminal nekrotik hücre kalıntıları vardır. Stroma sıklıkla desmoplastiktir ve sıklıkla belirgin inflamatuvar hücre infiltratları ile birlikte. Akciğer ADK'ları heterojen tümörler olduğu için bu tanı için bu paternin %50'den fazla görülmesi gerekir (4,69).

Akciğer ADK'larının %80'i paternlerin birkaçını, değişen oranlarda içerecek şekilde gözlenir. Baskın patern ile hastalığın prognozu arasında ilişki vardır. Lepidik baskın paternin en iyi prognoza, asiner ve papiller-baskın tümörler orta prognoza, solid ve mikropapiller paternler ise kötü prognoza sahiptir. Özellikle pür lepidik patern gösteren AİS, cerrahi rezeksiyonla %100 hastalıksız sağkalım sağlar (70). Ancak son yıllara kadar pulmoner ADK için bir derecelendirme sistemi oluşturulmamıştır. 2020 yılında İASLC öncülüğünde akciğer ADK'sı için bir derecelendirme sistemi oluşturmayı amaçlayan, çok sayıda olgu kohortunu içeren çok kurumlu bir çalışma yapılmıştır. Ve DSÖ 2021 baskısında da yer alan üç kademeli bir derecelendirme sistemi oluşturulmuştur. Bu derecelendirme sistemi prognoz açısından mitoz sayısı, nükleer derece, sitolojik derece, hava boşluklarına yayılım (STAS) veya nekroz içeren diğer modellerden üstün olup patoloğlar arasında uyum da çok daha fazla bulunmuştur. Ayrıca bu sisteme İMA ve diğer ADK varyantları dâhil edilememiştir (4,63). Bu derecelendirme sistemi tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Erken evre invaziv non-müsinöz akciğer adenokarsinomunun 2021 DSÖ derecelendirmesi

Derece	Diferansiasyon	Patern
1	İyi diferansiye	Lepidik-baskın, yüksek dereceli patern yok veya <%20
2	Orta diferansiye	Asiner veya papiller-baskın, yüksek dereceli patern yok veya <%20
3	Kötü diferansiye	≥ %20 yüksek dereceli paterne sahip herhangi bir tümör (solid, mikropapiller, kribriform veya kompleks glandüler patern)

2.8.2 Skuamoz Hücreli Karsinom

Sıklıkla sigara ile yakından ilişkili, santral yerleşimli ve kaviteleşme gösterebilen akciğer tümörüdür. Bronş ağacında proksimal bronşları döşeyen epitel hücrelerinden gelişir. Bazal hücre hiperplazisiyle başlayan dönüşüm skuamoz metaplazi sonrasında displazi gelişimi, karsinoma in situ ve skuamoz hücreli karsinom gelişimi ile sona erer. SHK keratinize veya nonkeratinize olabilir. Skuamoz diferansiyasyonu gösteren özellikler; hücreler arası köprüler, keratin inci formasyonu ve tek hücre keratinizasyonudur. Diferansiasyon derecesi azaldıkça keratinizasyon da giderek azalır. Nonkeratinize SHK'yı BHK'dan ayırmak için immünohistokimyasal boyalar gereklidir. Bazaloid SHK ise lobüler yapı ve periferik palizatlanma gösteren, küçük hücrelerin proliferasyonundan oluşan az diferansiye bir tümördür. Bu hücrelerde

skuamoz morfoloji görülmez ancak İHK'sal olarak skuamoz markerlarla boyanır. Keratinize veya nonkeratinize skuamoz hücre komponenti olan tümörlerde %50'nin üzerinde bazaloid komponent varsa bazaloid SHK olarak adlandırılır. İyi diferansiye tümörler, bol eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak oval nükleuslu ve belirgin nükleol içeren hücre tabakalarıyla karakterize edilir. Hücre sınırları iyi tanımlanmıştır ve iyi oluşturulmuş hücreler arası köprüler göstermektedir. Daha az diferansiye tümörlerde, bu özellikler sadece odaksal olarak gözlenebilir ve lezyonlar daha belirgin sitolojik atipi, artmış mitotik aktivite ve sık nekroz ve/veya kanama alanları ile karakterize edilir. Merkezi, komedo tipi nekroz paterni tipik olarak daha yüksek dereceli lezyonlarda görülür (4,55,58).

2.8.3. Adenoskuamoz Karsinom

Adenoskuamoz karsinomun, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir. Hastalar sıklıkla sigara içicisidir. Adenoskuamoz karsinom tanısı için, her bir komponentin tümörün %10'undan fazlasını oluşturması ve değişken oranlarda ADK ve SCC bileşenlerinin bir karışımından oluşması gerekmektedir. ADK bileşeninde herhangi bir histolojik adenokarsinom paterni görülebilir ve skuamoz bileşen, keratinize veya nonkeratinize alt tipi olabilir. Bileşenler tümör içinde bölgesel olarak ayrışa tanı daha kolay, birleştirilmiş ve iç içe geçmişse daha zordur. 30 mm'den küçük tümörler için tüm tümörün örneklenmesi ve daha büyük tümörler için tümör çapının her 10 mm'si için en az bir kesit alınması uygundur. Kesin tanı, küçük biyopsilerdeki, sitolojideki veya eksizyonel biyopsilerdeki bulgular temelinde önerilebilmesine rağmen, bir rezeksiyon örneği gerektirir (4,37,55).

2.8.4. Büyük Hücreli Karsinom

BHK; küçük hücreli karsinom, ADK veya SHK'nın sitolojik, yapısal ve immünohistokimyasal özelliklerini göstermeyen yani aslında dışlama ile tanısı konulan undiferansiye bir KHDAK'dır. ADK (TTF-1 veya Napsin A), SCC (p40 veya CK5/6) ve nöroendokrin karsinom (nöroendokrin morfolojisinin yanı sıra pozitif kromogranin, sinaptofizin, CD56) ile ilişkili belirteçlerle negatif immünohistokimya tanıda yardımcıdır. Tanı sadece cerrahi rezeksiyon ile konulmalı ve küçük biyopsi veya sitoloji ile konulamamalıdır. Birçok hasta sigara içicisidir. Tipik olarak periferik kitleler şeklinde prezente olur. Tümör veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü ve orta

miktarda sitoplazmalı büyük poligonal hücre tabakalarından veya yuvalarından oluşur. Berrak hücre ve/veya rabdoid sitolojik özellikler mevcut olabilir ve bunlar BHK içinde yüzde artışlarla belirtilmelidir (4,37,55).

2.9. Akciğer Kanserlerinde İmmünohistokimya

Akciğer kanserleri sınıflamasında tıpkı DSÖ 2015 kitabında olduğu gibi DSÖ 2021 baskısında da küçük biyopsi ve sitolojik materyaller ile tanı konulmasının önemi vurgulanmakta, sadece morfoloji ile olguların %50-70'inde ADK veya SHK olarak alt tiplendirme yapılabileceği ve immünohistokimyasal çalışmalar ile bu oran %90'a çıkarılabileceği belirtilmektedir. Hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında, moleküler testlerin immünohistokimyasal çalışmalardan daha çok öneme sahip olduğu için dokunun stratejik kullanımı ve korunması gerekliliği önemsenmektedir. Yani patoloğların küçük biyopsi ve sitolojik materyal ile hem doğru tanı ve alt tiplendirme yapması hem de moleküler testler için dokuyu koruması yani "gardiyan" görevini üstlenmesi önerilmektedir. Bu yüzden bir ADK ve bir SHK belirtecinden oluşan sınırlı immünohistokimya paneli kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (4).

Pnömosit kökenli olmaları sebebiyle ADK'ların büyük bir kısmı TTF-1 ve NapsinA eksprese ederler (59). Her iki belirteç de %80 sensitiviteye sahiptir ancak TTF-1 nükleer boyanma gösterdiği için yorumlanması daha kolaydır. Skuamoz diferansiyasyonu göstermede en sensitif ve spesifik belirteç ise p40'tır. Diğer skuamoz diferansiyasyon belirteçleri CK5/6, p63 ve daha az kullanılan desmokollin 3 ve desmoglein'dir. P63 belirtecinin düşünüldüğünden daha az spesifik olduğu ve ADK'larda da pozitif boyanmalara rastlanabileceği görülmüştür (71). Örneğin TTF-1 ve p40 kullanımı en uygun yaklaşım olarak gösterilmektedir. Gerektiği zaman bu panele müsin boyası eklenebilir (72). Nöroendokrin immünohistokimyasal belirteçler için boyama sadece nöroendokrin morfolojiden şüphelenilen durumlarda kullanılmalıdır.

2.10. Dinaminle İlişkili Protein 1 (DRP1) Hakkında Genel Bilgi

Tümör oluşumu genetik mutasyonlarla, moleküler, fonksiyonel değişikliklerle normal hücrelerin malign hücrelere ilerlemesinden oluşan çok aşamalı karmaşık bir süreçtir (73). Malign hücrelere dönüşüm sürecinde hücreler, biyosentez için gerekli olan enerji ve hammaddeleri hızlı ve verimli bir şekilde sağlamak için “metabolik yeniden programlama” olarak adlandırılan bir işlemle normal hücrelere göre farklı bir dizi metabolik sürece ihtiyaç duyarlar. Metabolik yeniden programlama temel olarak glikoliz, trikarboksilik asit döngüsü, oksidatif fosforilasyon, amino asit metabolizması, yağ asidi metabolizması ve nükleik asit metabolizmasını içerir. Aerobik glikoliz, Otto Warburg tarafından keşfedilen ilk metabolik yeniden programlama sürecidir (74). Warburg etkisi olarak bilinen bu durum, mitokondriyal yeniden şekillenme ve enerji üretiminde oksidatif fosforilasyondan glikolize geçişe neden olmakta ve tümör gelişiminde önemli roller almaktadır (75). Tümör hücrelerinde uzun süredir tanımlanan bu metabolik değişikliklerde mitokondri metabolik hücresel gereksinimlere göre enerjisel ayarlamalar yaptığından, bazı kanıtlar kanser ilerlemesinde mitokondriyal dinamiklerin merkezi rolüne işaret etmekte ve dolayısıyla kanser kemoterapisinde mitokondri her zaman önemini korumaktadır (76).

Mitokondri, parçalanmış formda birbirine bağlı bir ağın karma bir yapısı olarak bulunur ve sürekli olarak mitokondriyal morfolojiyi dinamik olarak değiştiren füzyon ve fisyon süreçlerinden geçer. Mitokondriyal fisyon, hücrenin mitokondriyal ağını gereksinimlerine uyacak şekilde dağıtmasına ve yeniden düzenlemesine izin verir; örneğin, hücre iskeleti yoluyla mitokondriyal taşınma, mitoz sırasında doğru uzaysal dağılımı ve hasarlı mitokondrinin uzaklaştırılması ve geri dönüştürülmesi anlamına gelen mitofaji için gereklidir (77,78). Mitokondri füzyonu ve fisyonunun kesin koordinasyonu, hücrede sağlıklı mitokondriyal fonksiyonu sürdürmek için gereklidir (79,80). Mitokondriyal füzyon ve fisyonu, dış mitokondriyal membrandaki birkaç GTPaz görev almalta olup bunlardan mitofusin-2 (MFN2) özellikle füzyonda ve DRP1 ise özellikle fisyonda görev alır (14).

Dinaminle ilişkili protein 1 (DRP1), mitokondriyal fisyonu düzenleyen anahtar bir proteindir ve anormal ekspresyonu, tümör ilerlemesi ile yakından ilişkilidir (81). DNM1L olarak da adlandırılan DRP1, keşfedilen ilk fisyon proteini olan dinamin süper protein ailesi ile ilgili bir gen ürünü olarak tanımlanmış olan dinaminle ilişkili 80 kDa'lık

sitozolik bir GTPaz'dır (82,83). Klasik dinamin, plazma zarı, endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı gibi çeşitli hücre içi bölmelerde vezikül oluşumu sırasında zarın kesilmesine dâhil olurken, DRP1 mitokondride zarın yeniden şekillenmesinde işlev görür. DRP1, birbirinden sarmal bir amino asit segmenti ile ayrılan bir GTPaz ve GTPaz efektör alanından oluşur. DRP1'in GTPaz aktivitesi ve translokasyonu, fosforilasyon, ubiquitinasyon ve S-nitrosilasyon gibi çeşitli modifikasyonlar yoluyla düzenlenir. Bu, DRP1 fonksiyonunun kontrolünün mitokondriyal dinamikleri korumada kritik bir adım olduğu anlamına gelir. DRP1'in çoğunluğu sitozolde yer almasına rağmen, DRP1 mitokondriyal fisyon faktörü (MFF), 49 ve 51 kDa'lık mitokondriyal dinamik proteinler (MiD49 ve MiD51) ve fisyon proteini 1 (FIS1) dâhil olmak üzere diğer adaptör proteinlerle etkileşimler yoluyla mitokondriyal dış zara alınır. Mitokondri etrafındaki DRP1 polimerizasyonu sonrasında GTP hidrolizi ile mitokondriyal bölünme kolaylaşır (84,85). Diğer bir mitokondriyal fisyonun temel bir bileşeni de mitokondriyal fisyon 1 protein (FIS1)'dir (82). FIS1/DRP1 aşağı regülasyonu nedeniyle hücrelerin apoptozdan korunduğu saptanmıştır.

Son çalışmalar, adenilatla aktive olan protein kinazın, DRP1'in mitokondriyal translokasyonunu desteklediğini ve artan mitofajiye yol açan artan mitokondriyal fisyonla neden olduğunu göstermiştir. Düşük mitokondriyal membran potansiyeli ve disfonksiyonu, DRP1 aracılı mitokondriyal fisyonla önemli bir katkı ile artan mitofajiye yol açar (86). DRP1 tarafından indüklenen mitofajideki artış, tümör hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara daha az duyarlı hale geldiği mekanizmalardan biridir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, DRP1 tarafından düzenlenen mitofajinin kanser hücresi ölümünü desteklediğini ve tümör proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (81).

DRP1'in normal embriyonel gelişim ve farklılaşmaya da katkısının olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda farelerde DRP1 kaybı embriyonik ölümcüllüğe neden olmuş ve DRP1 kayıp embriyolara sahip embriyoların vahşi tip embriyolardan daha küçük olduğu gözlenmiştir ayrıca kalbe özgü DRP1 kayıp farelerde kalp fonksiyonunda bozulma görülmüş ve mitokondriyal otofajideki kusurlar nedeniyle 13 hafta içinde ölmüşlerdir (87). DRP1'in spontan mutasyonu insanlarda beyin ve gözlerde gelişimsel kusurlara neden olmakta birlikte P110 peptid inhibitörü tarafından DRP1 inhibisyonu, apoptozu inhibe ederek bir fare Parkinson hastalığı modelinde nöronal sağkalımı arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmalar, DRP1'in düzensizliğinin sadece mitokondriyal dinamiklerde bir dengesizliğe değil hücre büyümesi ve

fonksiyonunda çeşitli anormalliklere neden olabileceğini düşündürmektedir. Tüm bu bulgular, DRP1'in fizyolojik rollerinin ve DRP1 kaybının heterojen sonuçlarının hücre tipine ve fizyolojik bağlama bağlı olarak değiştiğini göstermektedir (88).

DRP1, hücre döngüsünün düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar (14). Önceki kanıtlar, DRP1'in mitokondriyal fisyonu düzenleyerek hücre büyümesi, hücre döngüsü, proliferasyon ve apoptoz, antikanser ilaç aracılı sitotoksiste de dâhil olmak üzere çeşitli hücre biyolojik süreçlerde önemli bir rol oynadığını ortaya koysa da DRP1'in kanser gelişimindeki potansiyel katılımı henüz tam olarak anlaşılmamıştır ancak çeşitli görüşler mevcuttur (89).

DRP1 aracılı mitokondriyal dinamiklerin kanser gelişimindeki rolü, öncelikle mitozu hızlandırmak için mitokondriyal fisyonu aracılık etmesi ve fisyonun düzenlenmesindeki rolüne ek olarak mitokondriyal dış membran geçirgenliğini etkilerek kalsiyum aracılı apoptozu önlemek için mitokondriyal kalsiyum akışını engellemesi ile ilgilidir (90,91). Mitokondri, apoptozun hücre içi düzenlenmesinden sorumlu ana organellerden biridir. Apoptozun üç tipi karakterize edilmiş olmasına ve her birinin kendi hücre özelliklerine sahip olmasına rağmen, DRP1 ve mitokondri, programlanmış hücre ölümünün her üç tipinde de rol oynar. Apoptoz sürecine, mitokondrinin depolarizasyonu ile kaspazların aktive edilmesi ve mitokondriyal apoptozu indüklemek için mitokondriyal proteinlerin, yani sitokrom C'nin ekspresyonu eşlik eder. DRP1, öncelikle apoptoz sırasında mitokondriyal dış zarın depolarizasyonunda rol oynar. Yani DRP1 yıkımı, mitokondriyal membran bütünlüğünün bozulmasına, mitokondriyal membran potansiyelinde bir azalmaya ve sitokrom C salınımında bir artışa neden olarak apoptoz ile ve kanser hücrelerinde proliferasyonu azalması ile sonuçlanır (80,92).

Hücre döngüsündeki bir dengesizlik, tümör hücrelerinde gözlenen önemli bir özelliktir (81). DRP1 aracılı mitokondriyal fisyon, G1/S geçişini takiben hücre döngüsü boyunca uygun ilerleme için gerekli olmakla birlikte DRP1 tükenmesi kalıcı mitokondriyal hiperfüzyona, DNA replikasyon stresinin artmasına G2/M gecikmesine, kromozomal kararsızlığa ve DNA hasarına yol açarak hücre bölünmesini inhibe eder ve apoptozu tetikler (89,93). Yani bir tarafta, DRP1'in baskılanması veya tükenmesi tümör hücrelerinin apoptozunu indükler diğer taraftan ilginç bir şekilde DRP1'in tümör

hücrelerinde yüksek ekspresyonu ve aktivasyonu, mitokondriyal fisyonu destekler ve sonuçta apoptotik yolları başlatır (12,13).

Tümör hücrelerinin g    ve istilası, ps dopodların oluşumuna dayanır. Ps dopodların oluşumu, artan ATP üretimini gerektirir. ATP  retimi için ana organel olan mitokondri, psödopod oluşumunu etkileyerek tümör hücrelerinin g   ve istila kabiliyetini etkileyebilir (94). Yani DRP1 inhibisyonu, doku infiltrasyonunu ve tümör hücrelerinin metastazını azaltabilir.

DRP1 aktivitesindeki işlev bozukluğu, mutasyona u ramı  DNA veya mitokondriyal sistem boyunca dağılan proteinlerin hatalı çalışmasına ve fisyon azalmasına neden olabilmektedir (80). Ayrıca DRP1 aracılı mitokondriyal fisyonda, mitokondriyal kompleks I'in aktivitesini azaltmak, glikolizi arttırmak, reaktif oksijen ürünleri birikimini azaltmak ve sitotoksik tedavilere yanıt vermek de yer alır (81). Yapılan bir çalışmada DRP1'in mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) tarafından düzenlenen Ser616'da fosforilasyonunun erken tümör ilerlemesinin ana nedeni olduğunu gösterdi (95).  alı malar, MAPK sinyallemesinin, hücrelerin Ras kaynaklı malign transformasyonu için kritik olan hücre dışı düzenlenmiş protein kinazlar (ERK) aracılı fosforilasyon yoluyla DRP1'i aktive ettiğini göstermiştir. MAPK sinyal yolundaki mutasyonlar kanser hücrelerinin oksidatif fosforilasyondan anaerobik glikolize yani Warburg etkisine metabolize olmasına neden olur (96).

Mitokondriyal füzyona aracılık eden dinaminle ilgili üç ana protein vardır, mitofusin-1 (MFN1), mitofusin-2 (MFN2) ve optik atrofi 1 (OPA1) (97,98). Mitokondriyal füzyon, dinaminle ilişkili bu GTPazların aktivasyonu, mitokondriyal ba lama ve mitokondriyal dış zarın füzyonu, ardından mitokondriyal i  zarın sabitlenmesi ve füzyonu ve mitokondri iç bileşenlerin karıştırılması dâhil olmak üzere birçok adımı içerir (80).

Sonuc olarak DRP1'in akciğer kanseri de dâhil olmak üzere farklı kanser hücrelerinde mitokondriyal dinamikler, hücre döngüsü ilerlemesi, genom kararsızlığı, hücre çoğalması, g   , istilası ve apoptoz dâhil olmak üzere hücresel süreçlerde önemli roller oynadığı bildirilmiştir (11,92). Artan kanıtlar genellikle akciğer, böbrek, meme, prostat, pankreas, tiroid, over tümörleri, nöroblastom, glioblastoma, melanom gibi farklı tümörlerin DRP1 yukarı regülasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (12,14,99-101). Bundan dolayı, DRP1'in inhibisyonunun tümör proliferasyonunu azaltması beklenir (92). Bu bağlamda yapılan çalışmalarda; beyin tümörünü başlatan

hücrelerde DRP1'in farmakolojik inhibisyonunun veya yıkılmasının apoptoz ve tümör büyümesinin inhibisyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, meme kanseri hücrelerinin metastatik kapasitesi, DRP1'in inhibisyonu ile bastırılabilirdi öne sürülmüştür (99,102). Mitokondriyal fisyon inhibitörü Mdivi-1'in DRP1'i inhibe ettiği farmakolojik olarak gösterilmiştir. Cesaret verici bir şekilde, son çalışmalar, kanser gelişimini ve ilerlemesini engellemek için DRP1'i hedefleyebilecek ek inhibitörler keşfetmiştir (81). Bununla birlikte, DRP1'in çeşitli tümörlerde ekspresyonu ve prognostik etkisi farklı olarak bulunmuştur. Örneğin, meme ve over kanserinde yüksek DRP1 ekspresyonu, kolon kanserinde düşük DRP1 ekspresyonu tespit edilmiştir (12,101).

Akciğer kanseri hücrelerinde normal akciğer epitel hücrelerine kıyasla, aktif form olan p- DRP1 Ser616, artarken, inaktif formda p- DRP1 Ser637 ekspresyonu azalır. p- DRP1 Ser616'nın inhibisyonu, akciğer kanseri hücre proliferasyonunda S fazının durmasına ve mitozda bir azalmaya neden olur. Bu da yine DRP1'in tümör hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını gösterir (14). Ancak, DRP1'in akciğer kanserindeki prognostik etkisi tartışmalıdır. Örneğin, ADK'lı hastalarda DRP1 ekspresyonunda bir artış ve DRP1'in inhibisyonunun tümör proliferasyonunu azalttığı ve akciğer kanseri hücrelerinin apoptozunu arttırdığı belgelenmiştir (11,103). Fakat DRP1 kaybının insan akciğer kanserinin ilerlemesi ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (12,104). Bazı çalışmalar hipoksinin akciğer adenokarsinom hücrelerinde nükleer DRP1 seviyelerini ve sisplatin direnci seviyesini arttırdığını gösterdi. Yine bazı çalışmalar DRP1'in hücre içi dağılımının, akciğer ADK'larında ilaç duyarlılığını etkilediğini ve bunun daha sonra hastaların prognozlarına yansıdığını göstermektedir. Sitoplazmada, muhtemelen de mitokondride DRP1 bulunan hastalar kemoterapiye daha duyarlı ve daha iyi prognoza sahiptir. Tersine, sitoplazmik DRP1 düzeyi saptanamayan veya DRP1'in çekirdeğe sekestre olduğu hastalar kemoterapiye daha dirençlidir ve bu nedenle daha kötü prognoza sahip olduğu öne sürülmektedir (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçilmesi, Verilerin Toplanması ve Morfolojik Parametreler

Çalışmamız kapsamında 2008 ile 2021 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilen akciğer pnömonektomi, lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyon materyallerinde KHDAK (Adenokarsinom, Skuamoz Hücreli Karsinom, Adenoskuamoz Karsinom ve Büyük Hücreli Karsinom) tanısı alan 135 adet olgu değerlendirilmiştir. Olgulara ait parafin bloklar ve preparatlar Patoloji Anabilim Dalımızın arşivinden alınmıştır.

Olgulara ait yaş, cinsiyet, histolojik tümör tipi, tümör çapı, lenf nodu metastazı, visseral plevral invazyon, lenfovasküler invazyon, TNM değerleri ve sağkalım bilgileri hastane Enlil otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

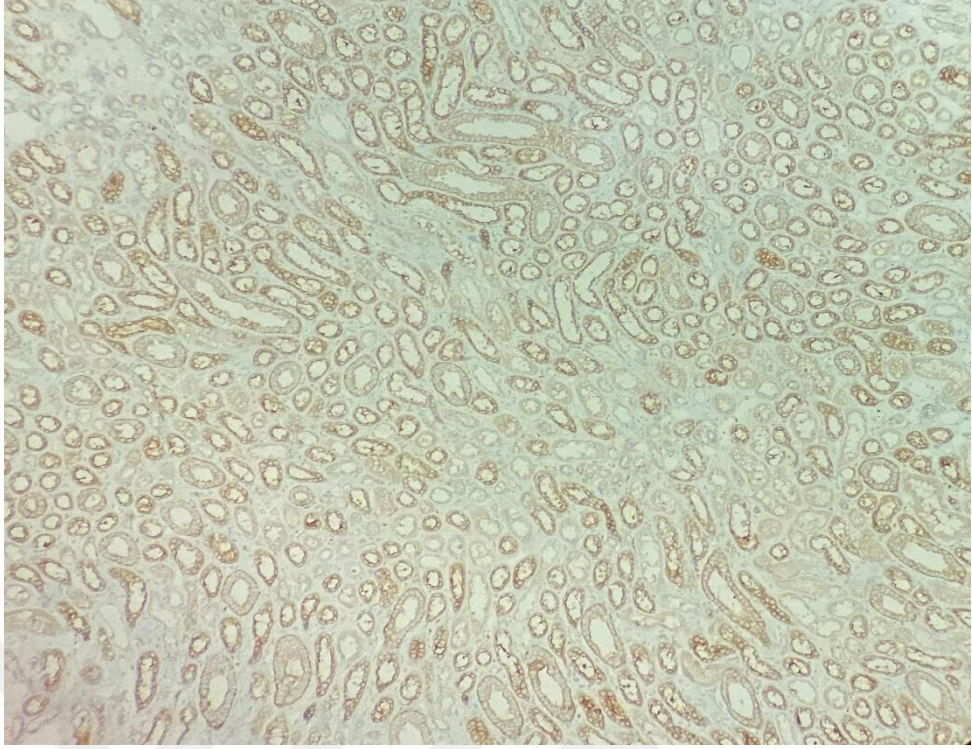
Rezeksiyon materyallerine ait H&E boyalı preparatları tek bir gözlemci tarafından tekrar incelenmiş ve DSÖ 2021 kriterlerine göre yeniden histopatolojik tiplendirme yapılmıştır.

Çalışma için 25.03.2021 tarihli Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda 2021/133 karar sayısı ile kabul edilmiştir. Bu proje Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından, TTU-2021-8965 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

3.2. Olguların Hazırlanması ve Boyanması

Olguların seçimi sırasında; her bir olgunun H&E boyalı tümör preparatları incelenmiş ve her olgu için tümörü en iyi temsil eden ve nekrozun az olduğu lamlar arasından bir adet lam seçilmiştir. Bu bloklardan Leica RM2245 model mikrotom cihazı ile 4 mikron kalınlığında kesit alınmıştır.

Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara alınan kesitler 60 derecede 60 dakika etüvde deparafinize edildikten sonra, kullanıma hazır DRP1 (C-5) mouse monoklonal primer antikoru ile hazırlanan 4 µm kalınlığındaki formalin fikse kesitler Ventana BenchMark Ultra kapalı boyama cihazında boyanmıştır. Boyanan preparatlar Olympus BX53 marka, çift başlıklı ışık mikroskopunda 2 farklı gözlemci tarafından değerlendirilmiştir. Pozitif kontrol olarak böbrek dokusu kullanılmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Pozitif kontrol olarak kullanılan böbrek dokusunda DRP1 boyanması (x4).

3.3. İmmünohistokimyasal Boyanma Değerlendirilmesi

DRP1'in ifadesi, protokol talimatına göre immünohistokimyasal boyama ile ölçüldü. DRP1 ekspresyonu, daha önceki çalışmalara benzer bir şekilde tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma anlamlı kabul edilerek değerlendirildi (13). İmmünohistokimyasal sonuçlar ışık mikroskopu altında görsel olarak incelendi ve iki patolog tarafından yarı kantitatif olarak sınıflandırıldı.

Tümör hücrelerindeki boyanma skoru değerlendirilirken; boyanma yoksa: 0, %1-25'i boyanmışsa: 1 puan, %26-50'si boyanmışsa: 2 puan, %51-75'i boyanmışsa: 3 puan ve %76-100'ü boyanmışsa: 4 puan verilmiştir. Boyanma yoğunluğu ise 0 negatif; 1 + zayıf; 2 +, orta; ve 3 + güçlü olarak tanımlandı (105).

İmmünohistokimyasal boyama sonuçları, immünreaksiyon skoruna (İRS) göre hesaplandı. Kısaca İRS aralığı, pozitif hücre yüzdesi x boyanma yoğunluğu sonucuna göre 0 ila 12 arasındaydı. Buna göre 0-1: negatif, 2-3: zayıf, 4-8: orta, 9-12: kuvvetli olarak kabul edildi (106) (Tablo 5).

Tablo 5. DRP1 ekspresyonu boyanma yüzdesi ve yoğunluğuna göre İRS skoru

Boyanma Yüzdesi	Boyanma Yoğunluğu	İRS Skoru (Yüzde x Yoğunluk)
%0 = 0	Yok = 0	0-1 = Skor 0
%1-25 = 1	Zayıf = 1	2-3 = Skor 1
%26-50 = 2	Orta = 2	4-8 = Skor 2
%51-75 = 3	Güçlü = 3	9-12 = Skor 3
%76-100 = 4		

Çalışmamızda yapılan istatistiksel analiz için, skor 0 ve skor 1 DRP1 ekspresyonu negatif, skor 2 ve skor 3 ise DRP1 ekspresyonu pozitif olarak kabul edilmiştir (107).

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 24.0 Paket programında yapılmıştır. Kategorik değişkenler olgu sayıları, frekans dağılımları (%) biçiminde, sayısal verileri ise ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde ifade edilmiş. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Gruplar arası sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise sayısal verilerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Farklılıklar, p değeri 0.05 den küçük olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Genel Veriler

Çalışmamızda KHDAK tanısı alan toplamda 135 olguya ait akciğer rezeksiyon materyali incelendi. Olguların ortalama yaşları 60.2 ± 10 olup yaş aralığı 26-82 idi. Olguların %84.4'ü (n=114) erkek iken, %15.6'sı (n=21) kadındı. İncelenen akciğer rezeksiyon materyallerinin %48.1'i (n=65) ADK, %47.4'ü (n=64) SHK, %2.2'si (n=3) adenoskuamoz karsinom ve %2.2'si (n=3) BHK olarak tanılandı.

ADK tanılı olgulardan farklı patern içeren 59 olgu ve 3 adet adenoskuamoz karsinom olgusunun ADK kısmı olmak üzere toplam 62 adet ADK olgusunda baskın patern %41.9'ünde (n=26) asiner, %16.1'inde (n=10) solid, %16.1'inde (n=10) mikropapiller, %12.9'unda (n=8) lepidik, %12.9'unda (n=8) papiller patern olarak izlendi. Ayrıca ADK'ların %6.1'i (n=4) İMA, %3'ü (n=2) enterik tip adenokarsinomdur. SHK'ların %65.6'sı (n=42) keratinize, %29.7'si (n=19) nonkeratinize, %4.7'si (n=3) bazaloid tip idi.

Ortalama tümör çapı 3.7 cm olup en büyük tümör çapı 12.5 cm, en küçük tümör çapı 0.8 cm idi. Olgulardan %9.3'ü (n=10) iyi diferansiye, %60.9'u (n=75) orta diferansiye, %30.8'i (n=38) kötü diferansiye olarak değerlendirildi. Olguların %74'üne (n=100) lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup, %28'inde (n=28) lenf nodu metastazı tespit edildi. Olguların %19.3'ünde (n=26) visseral plevra invazyonu izlendi. Lenfovasküler invazyon %56.3 (n=76) olguda mevcuttu. STAS olguların %53.5'ünde (n=72) tespit edildi. Çalışmanın başlatıldığı tarih itibarıyla olgulardan %33.3'ünün (n=45) vefat ettiği tespit edilmiştir. Tanı anında olguların %33.3'ü (n=45) patolojik evre I, %44.4'ü (n=60) patolojik evre II, %14.1'i (n=19) patolojik evre III ve %8.1'i (n=11) patolojik evre IV olarak değerlendirildi. Olgulara ait demografik ve prognostik veriler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının demografik ve prognostik özellikleri

Yaş (yıl) mean ± sd	60.2±10
Tümör Çapı (cm) mean ± sd	3.7±2.1
T1 % (n)	%44.4 (60)
T2 % (n)	%39.3 (53)
T3 % (n)	%8.1 (11)
T4 % (n)	%1 (11)
Cinsiyet	
Erkek % (n)	%84.4 (114)
Kadın % (n)	%15.6 (21)
Histolojik Alt Tip	
Adenokarsinom % (n)	%48.1 (65)
Skuamoz Hücreli Karsinom % (n)	%47.4 (64)
Adenoskuamoz Karsinom % (n)	%2.2 (3)
Büyük Hücreli Karsinom % (n)	%2.2 (3)
Histolojik Derece	
Derece 1 % (n)	%9.3 (10)
Derece 2 % (n)	%60.9 (75)
Derece 3 % (n)	%30.8 (41)
Lenfovasküler İnvazyon	
Var % (n)	%56.3 (76)
Yok % (n)	%43.7 (59)
STAS	
Var % (n)	%53.3 (72)
Yok % (n)	%46.7 (63)
Plevral İnvazyon	
Var % (n)	%19.3 (26)
Yok % (n)	%80.7 (109)
Lenf Nodu Metastazı	
Var % (n)	%28 (28)
Yok % (n)	%72 (72)
Sağkalım	
Vefat etmiş % (n)	%33.3 (45)
Sağ % (n)	%66.7 (90)
Patolojik Evre	
Evre I % (n)	%33.3 (45)
Evre II % (n)	%44.4 (60)
Evre III % (n)	%14.1(19)
Evre IV % (n)	%8.1 (11)

4.2. Cinsiyete Göre Verilerin Karşılaştırılması

Cinsiyet ile ortalama tümör çapı, odak sayısı, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, STAS, plevral invazyon, lenf nodu metastazı, sağkalım ve patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Cinsiyet ile olguların yaşı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Erkeklerin ortalama yaşı 61 ± 9.4 iken, kadınların ortalama yaşı 56.1 ± 12.2 yaş idi ($t=1.731$, $p=0,048$).

Cinsiyetler arası tümörün histolojik alt tipi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($X^2= 18,273$, $p=0,002$). Erkeklerin %41.2'si ($n=47$) ADK, %55.2'si ($n=63$) SHK, %1.8'i ($n=2$) adenoskuamoz karsinom ve %1.8'i ($n=2$) BHK olarak tanılandı. Kadınların %85.6'sı ($n=18$) ADK, %4.8'i ($n=1$) SHK, %4.8'i ($n=1$) adenoskuamoz karsinom ve %4.8'i ($n=1$) BHK olarak tanılandı (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyet ile histolojik alt tip arasındaki ilişki

Histolojik Alt Tip	Erkek % (n)	Kadın % (n)	p değeri
Adenokarsinom	%41.2 (47)	%85.6 (18)	0,002
Skvamoz Hücreli Karsinom	%55.2 (63)	%4.8 (1)	
Adenoskuamoz Karsinom	%1.8 (2)	%4.8 (1)	
Büyük Hücreli Karsinom	%1.8 (2)	%4.8 (1)	

4.3. Ortalama Tümör Çapına Göre Verilerin Karşılaştırılması

Ortalama tümör çapı ile olguların yaşı, cinsiyeti, lenfovasküler invazyon, STAS, plevral invazyon, lenf nodu metastazı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Ortalama tümör çapı ile tümörün histolojik derecesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($F=3,170$, $p=0,045$). Derece 1 tümörlerin ortalama çapı 2.2 ± 0.7 , derece 2 tümörlerin ortalama çapı 3.8 ± 1.9 ve derece 3 tümörlerin ortalama çapı 3.5 ± 1.8 idi (Tablo 8).

Tablo 8. Ortalama tümör çapı ile tümörün histolojik derecesi arasındaki ilişki

	Derece 1	Derece 2	Derece 3	p değeri
Ortalama Tümör Çapı (cm) mean $\pm$ sd	2.2 ± 0.7	3.8 ± 1.9	3.5 ± 1.8	0,045

Ortalama tümör çapı ile tümörün histolojik alt tipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (**$z=8,179$, $p=0,042$**). ADK tanılı olgularda ortalama tümör çapı 3.4 ± 2.3 , SHK tanılı olgularda ortalama tümör çapı 3.9 ± 1.7 , adenoskuamoz karsinom tanılı olgularda ortalama tümör çapı 4.3 ± 2.1 ve BHK tanılı olgularda ortalama tümör çapı 5.6 ± 3.2 idi (Tablo 9).

Tablo 9. Ortalama tümör çapı ile tümörün histolojik alt tipi arasındaki ilişki

Histolojik Alt Tip	Ortalama Tümör Çapı (cm) mean $\pm$ sd	p değeri
Adenokarsinom	3.4 ± 2.3	0,042
Skvamoz Hücreli Karsinom	3.9 ± 1.7	
Adenoskuamoz Karsinom	4.3 ± 2.1	
Büyük Hücreli Karsinom	5.6 ± 3.2	

Ortalama tümör çapı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (**$t=2,365$, $p=0,01$**). Vefat eden olguların tümörün ortalama çapı 4.3 ± 2.1 iken, yaşayan olguların tümörün ortalama çapı 3.4 ± 2.1 idi (Tablo 10).

Tablo 10. Ortalama tümör çapı ile sağkalım arasındaki ilişki

	Vefat Etmiş	Sağ	p değeri
Ortalama tümör çapı (cm) mean $\pm$ sd	4.3 ± 2.1	3.4 ± 2.1	0,01

Ortalama tümör çapı ile patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (**$f=138,933$, $p<0,001$**). Patolojik evre I tümörün ortalama çapı 2.1 ± 0.6 , patolojik evre II tümörün ortalama çapı 3.8 ± 0.9 , patolojik evre III tümörün ortalama çapı 4.5 ± 1.9 ve patolojik evre IV tümörün ortalama çapı 9.2 ± 1.2 idi (Tablo 11).

Tablo 11. Ortalama tümör çapı ile patolojik evre arasındaki ilişki

	Ortalama Tümör Çapı (cm) mean $\pm$ sd	p değeri
Patolojik Evre I	2.1 ± 0.6	<0,001
Patolojik Evre II	3.8 ± 0.9	
Patolojik Evre III	4.5 ± 1.9	
Patolojik Evre IV	9.2 ± 1.2	

4.4. Tümörün Histolojik Derecesine Göre Verilerin Karşılaştırılması

Tümörün histolojik derecesi ile olguların yaşı, STAS, plevral invazyon, lenf nodu metastazı, sağkalım ve patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tümörün histolojik derecesi ile ortalama tümör çapı (Tablo 8) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu.

Tümör histolojik derece ile tümörün histolojik alt tipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($X^2=26,854$, $p<0,001$). ADK tanılı olguların %10.2'si ($n=6$) derece 1, %42.4'ü ($n=25$) derece 2, %47.5'i ($n=28$) derece 3, SHK tanılı olguların %6.6'sı ($n=4$) derece 1, %80.3'ü ($n=49$) derece 2, %13.1'i ($n=8$) derece 3, adenoskuamoz karsinom tanılı olguların %33.3'ü ($n=1$) derece 2, %66.7'si ($n=2$) derece 3 olarak bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Tümörün histolojik derecesi ile tümörün histolojik alt tipi arasındaki ilişki

	Derece 1	Derece 2	Derece 3	p değeri
Adenokarsinom % (n)	%10.2 (6)	%42.4 (25)	%47.5 (28)	<0,001
Skuamoz Hücreli Karsinom % (n)	%6.6 (4)	%80.3 (49)	%13.1 (8)	
Adenoskuamoz Karsinom % (n)	%0 (0)	%33.3 (1)	%66.7 (2)	

Tümörün histolojik derecesi ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($X^2=6,905$, $p=0,032$). Derece 1 tümörlerin %20'sinde ($n=2$), derece 2 tümörlerin %54.7'sinde ($n=41$) ve derece 3 tümörlerin %65.9'unda ($n=27$) lenfovasküler invazyon mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Tümörün histolojik derecesi ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki

	Lenfovasküler İnvazyon		p değeri
	Pozitif	Negatif	
Derece 1 % (n)	%20 (2)	%80 (8)	0,032
Derece 2 % (n)	%54.7 (41)	%45.3 (24)	
Derece 3 % (n)	%65.9 (27)	%34.1 (14)	

4.5. Tümörün Histolojik Alt Tipine Göre Verilerin Karşılaştırılması

Tümörün histolojik alt tipi ile olguların yaşı, lenfovasküler invazyon, plevral invazyon, lenf nodu metastazı, sağkalım ve patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tümörün histolojik alt tipi ile cinsiyet (Tablo 7), ortalama tümör çapı (Tablo 9) ve tümörün histolojik derecesi (Tablo 12) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu.

Tümörün histolojik alt tipi ile STAS arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($X^2=21,195$, $p=0,001$). ADK tanılı olguların %73.8'sinde ($n=48$) SHK tanılı olguların %34.4'ünde ($n=22$), adenoskuamoz karsinom tanılı olguların %33.3'ünde ($n=1$) ve BHK tanılı olguların %33.3'ünde ($n=1$) STAS mevcuttu (Tablo 14).

Tablo 14. Tümörün histolojik alt tipi ile STAS arasındaki ilişki

Histolojik Alt Tip	STAS Var	STAS Yok	p değeri
Adenokarsinom % (n)	%73.8 (48)	%26.2 (17)	0,001
Skvamoz Hücreli Karsinom % (n)	%34.4 (22)	%65.6 (42)	
Adenoskuamoz Karsinom % (n)	%33.3 (1)	%66.7 (2)	
Büyük Hücreli Karsinom % (n)	%33.3 (1)	%66.7 (2)	

4.6. Lenfovasküler İnvazyon Varlığına Göre Verilerin Karşılaştırılması

Lenfovasküler invazyon ile katılımcı yaşı, ortalama tümör çapı, cinsiyet, histolojik derece, STAS, plevral invazyon, sağkalım, patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Lenfovasküler invazyon ile tümörün histolojik derecesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (Tablo 13).

Lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($X^2=14,823$, $p<0,001$). Lenfovasküler invazyon tespit edilen olguların %43.6'sında ($n=24$), lenfovasküler invazyon tespit edilmeyen olguların %8.9'unda ($n=4$) lenf nodu metastazı saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki

	Lenf Nodu Metastazı Mevcut	p değeri
Lenfovasküler İnvazyon Pozitif % (n)	%43.6 (24)	<0,001
Lenfovasküler İnvazyon Negatif % (n)	%8.9 (4)	

4.7. STAS'a Göre Verilerin Karşılaştırılması

STAS ile olguların yaşı, ortalama tümör çapı, cinsiyet, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, sağkalım ve patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

STAS ile tümörün histolojik alt tipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (Tablo 14).

STAS ile plevral invazyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=12,661$, $p<0,001$). STAS mevcut olan olguların %30.6'sında ($n=22$), STAS mevcut olmayanların %6.3'ünde ($n=4$) plevral invazyon saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. STAS ile plevral invazyon arasındaki ilişki

	Plevral İnvazyon Mevcut	p değeri
STAS var % (n)	%30.6 (22)	<0,001
STAS yok % (n)	%6.3 (4)	

4.8. Plevral İnvazyona Göre Verilerin Karşılaştırılması

Plevral invazyon ile olguların yaşı, ortalama tümör çapı, cinsiyet, histolojik alt tip, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve sağkalım arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Plevral invazyon ile STAS arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (Tablo 16).

Plevral invazyon ile patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=16,248$, $p=0,001$). Plevral invazyonu olan olguların %69.3'ü ($n=18$) patolojik evre II, %19.2'si ($n=5$) patolojik evre III ve %11.5'i ($n=3$) patolojik evre IV idi (Tablo 17).

Tablo 17. Plevral invazyon ile patolojik evre arasındaki ilişki

	Plevral İnvazyon Var % (n)	Plevral İnvazyon Yok % (n)	p değeri
Patolojik Evre I	%0 (0)	%41.3 (45)	0,001
Patolojik Evre II	%69.3 (18)	%38.6 (42)	
Patolojik Evre III	%19.2 (5)	%12.8 (14)	
Patolojik Evre IV	%11.5 (3)	%7.3 (8)	

4.9. Lenf Nodu Metastazına Göre Verilerin Karşılaştırılması

Lenf nodu metastazı ile olguların yaşı, ortalama tümör çapı, cinsiyet, histolojik alt tip, histolojik derece, STAS, plevral invazyon, sağkalım ve patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (Tablo 15).

4.10. Sağkalıma Göre Verilerin Karşılaştırılması

Sağkalım ile olguların yaşı, cinsiyet, histolojik alt tip, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, STAS, plevral invazyon ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sağkalım ile ortalama tümör çapı (Tablo 10) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı.

Sağkalım ile patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=14,717$, $p=0,002$). Vefat eden olguların %15.6'sı ($n=7$) patolojik evre I, %62.2'si ($n=28$) patolojik evre II, %8.9'u ($n=4$) patolojik evre III ve %13.3'ü ($n=6$) patolojik evre IV idi (Tablo 18).

Tablo 18. Sağkalım ile patolojik evre arasındaki ilişki

	Vefat Etmiş % (n)	Sağ % (n)	p değeri
Patolojik Evre I	%15.6 (7)	%42.2 (38)	0,002
Patolojik Evre II	%62.2 (28)	%35.6 (32)	
Patolojik Evre III	%8.9 (4)	%16.7 (15)	
Patolojik Evre IV	%13.3 (6)	%5.6 (5)	

4.12. Patolojik Evre ile Verilerin Karşılaştırılması

Patolojik evre ile olguların yaşı, cinsiyet, histolojik alt tipi, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, STAS ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Patolojik evre ortalama tümör çapı (Tablo 11), plevral invazyon (Tablo 17) ve sağkalım (Tablo 18) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı.

4.12. İmmünreaksiyon Durumuna Göre Verilerin Karşılaştırılması

Tüm olguların %85.9'u İRS pozitif idi. İRS ile olguların yaşı, cinsiyeti, tümörün ortalama çapı, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, STAS, plevral invazyon, lenf nodu metastazı, sağkalım ve patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İRS'nin klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. İRS ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi

Değişken	İRS Pozitif	İRS Negatif	p değeri
Yaş (yıl) mean $\pm$ sd	60.5 $\pm$ 9.9	58.6 $\pm$ 10.7	0,233
Tümör Çapı (cm) mean $\pm$ sd	3.6 $\pm$ 1.9	4.5 $\pm$ 2.9	0,121
Cinsiyet			0,737
Erkek % (n)	%85.1 (97)	%14.9 (17)	
Kadın % (n)	%90.5 (19)	%9.5 (2)	
Histolojik Derece			0,637
Derece 1 % (n)	%80 (8)	%20 (2)	
Derece 2 % (n)	%89.3 (67)	%10.7 (8)	
Derece 3 % (n)	%87.8 (36)	%12.2 (5)	
Lenfovasküler İnvazyon			0,515
Var % (n)	%84.2 (64)	%15.8 (12)	
Yok % (n)	%88.1 (52)	%11.9 (7)	
STAS			0,055
Var % (n)	%80.6 (58)	%19.4 (14)	
Yok % (n)	%92.1 (58)	%7.9 (5)	
Plevral İnvazyon			0,762
Var % (n)	%84.6 (22)	%15.4 (4)	
Yok % (n)	%86.2 (94)	%13.8 (15)	
Lenf Nodu Metastazı			0,766
Var % (n)	%82.1 (23)	%17.9 (5)	
Yok % (n)	%84.7 (61)	%15.3 (11)	
Sağkalım			0,054
Vefat etmiş % (n)	%77.8 (35)	%22.2 (10)	
Sağ % (n)	%90 (81)	%10 (9)	
Patolojik Evre			0,608
Evre I % (n)	%86.7 (39)	%13.3 (6)	
Evre II % (n)	%86.7 (52)	%13.3 (8)	
Evre III % (n)	%89.5 (17)	%10.5 (2)	
Evre IV % (n)	%72.7 (8)	%27.3 (3)	

İRS ile tümörün histolojik alt tipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=7,607$, $p=0,035$). ADK tanılı olguların %76.9'u (n=50), SHK tanılı olguların %93.7'si (n=60), adenoskuamoz karsinom tanılı olguların %100'ü (n=3), BHK tanılı olguların %100'ü (n=3) İRS pozitif olarak bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. İRS ile histolojik alt tiplerin karşılaştırılması

Histolojik Alt Tip	İRS Pozitif (+2 veya +3)	İRS Negatif (0 veya +1)	p değeri
Adenokarsinom % (n)	%76.9 (50)	%23.1 (15)	0,035
Skuamoz Hücreli Karsinom % (n)	%93.7 (60)	%6.3 (4)	
Adenoskuamoz Karsinom % (n)	%100 (3)	%0 (0)	
Büyük Hücreli Karsinom % (n)	%100 (3)	%0 (0)	

İRS ile ADK alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=17,621$, $p=0,004$). Asiner paternin %86.3'ü (n=38), solid paternin %86.7'si (n=13), papiller paternin %100'ü (n=15), mikropapiller paternin %92'si (n=23), lepidik paternin %45.5'i (n=5) İRS pozitif idi (Tablo 21). Ayrıca asiner paternin kötü dereceli alt tipi sayılan kribriiform (n=5) ve kompleks glandüler (n=1) patern olguları da %100 oranında pozitif olarak izlenmiş olup bu vakalar istatistiksel olarak asiner patern grubuna dahil edilmiştir.

Tablo 21. İRS ile adenokarsinom alt tiplerinin karşılaştırılması

Adenokarsinom Alt Tip	İRS Pozitif (+2 veya +3)	İRS Negatif (0 veya +1)	p değeri
Asiner % (n)	%86.3 (38)	%13.7 (6)	0,004
Solid % (n)	%86.7 (13)	%13.3 (2)	
Papiller % (n)	%100 (15)	%0 (0)	
Mikropapiller % (n)	%92 (23)	%8 (2)	
Lepidik % (n)	%45.5 (5)	%54.5 (6)	

İRS ile ADK tanılı olguların sağkalımı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0.020$, $\chi^2=6.403$). ADK tanılı ve sağ olguların %85.1'i İRS pozitif iken, vefat eden olguların %55.6'sı İRS pozitif idi (Tablo 22).

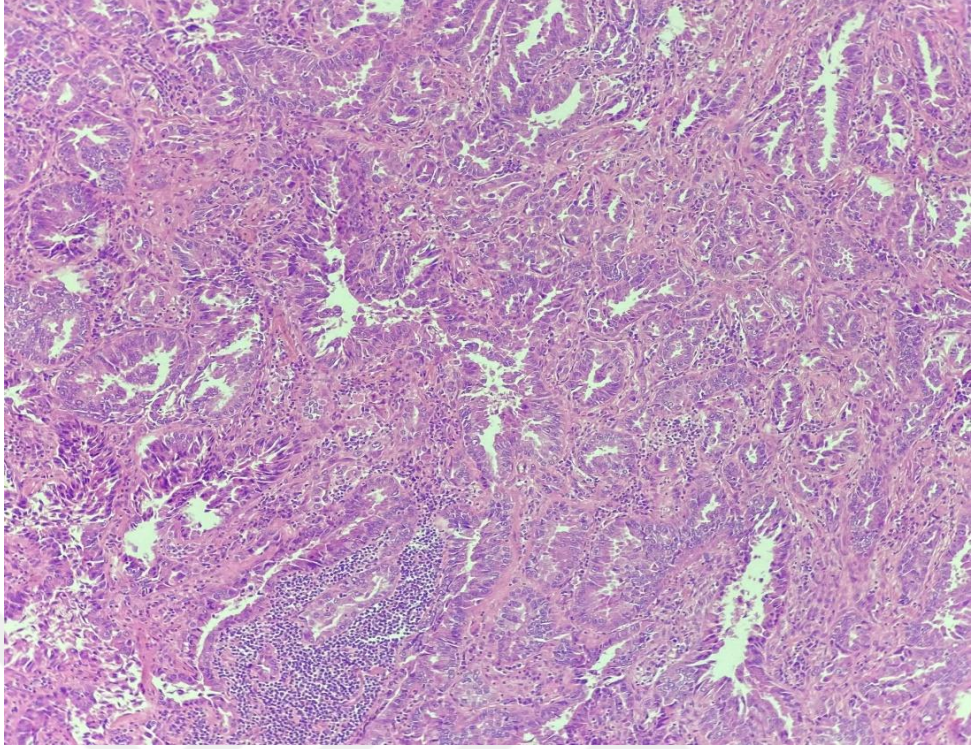
Tablo 22. İRS ile ADK olgularının sağkalım durumu karşılaştırılması

	Sağ	Vefat Etmiş	p değeri
İRS Pozitif % (n)	%85.1 (40)	%55.6 (10)	0,020
İRS Negatif % (n)	%14.9 (7)	%44.4 (8)	

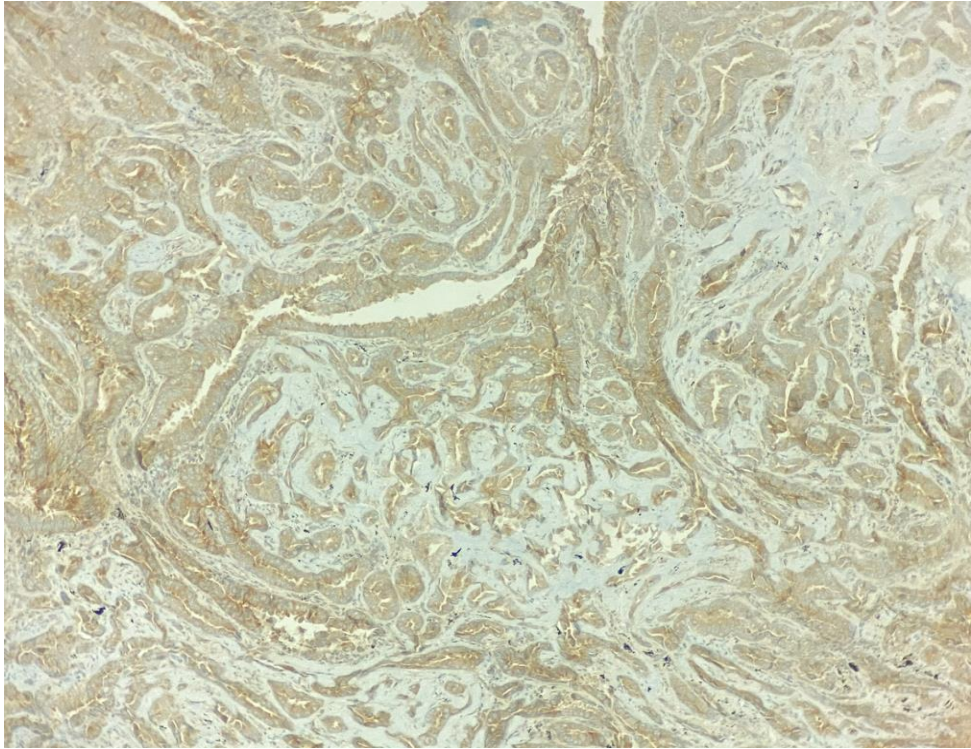
İRS ile SHK alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Keratinize SHK tanılı olguların %95.2'si ($n=40$), nonkeratinize SHK tanılı olguların %94.7'si ($n=18$), bazaloid SHK tanılı olguların %66.7'si ($n=2$) İRS pozitif olarak bulundu (Tablo 23).

Tablo 23. İRS ile skuamoz hücreli karsinom alt tiplerinin karşılaştırılması

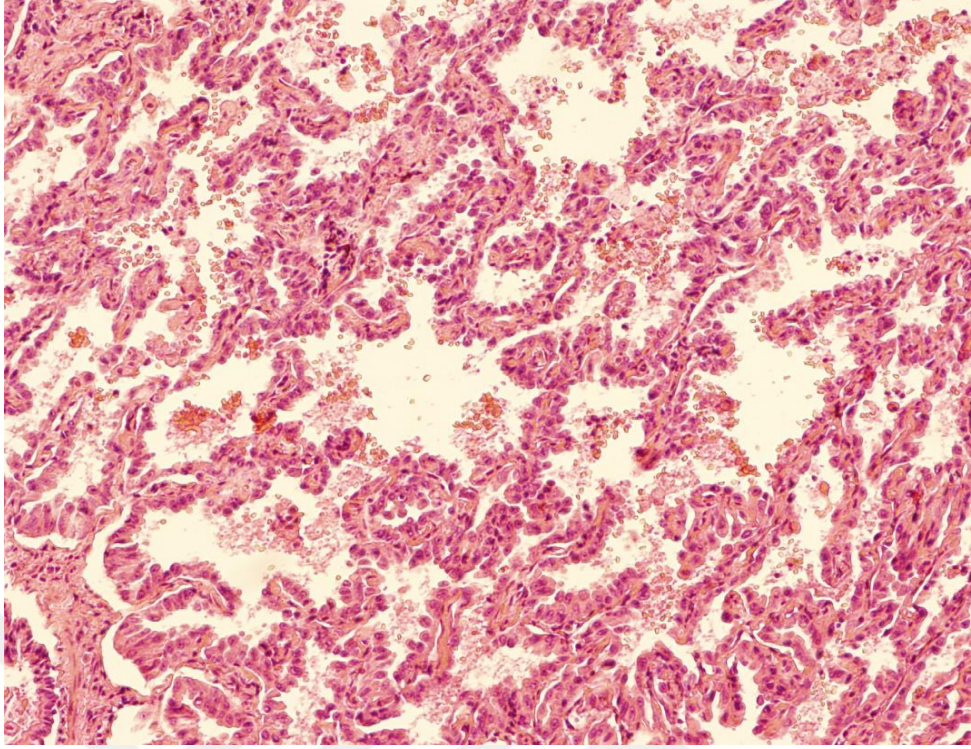
	İRS Pozitif (+2 veya +3)	İRS Negatif (0 veya +1)	p değeri
Keratinize SHK % (n)	%95.2 (40)	%4.8 (2)	$>0,05$
Nonkeratinize SHK % (n)	%94.7 (18)	%5.3 (1)	
Bazaloid SHK % (n)	%66.7 (2)	%33.3 (1)	



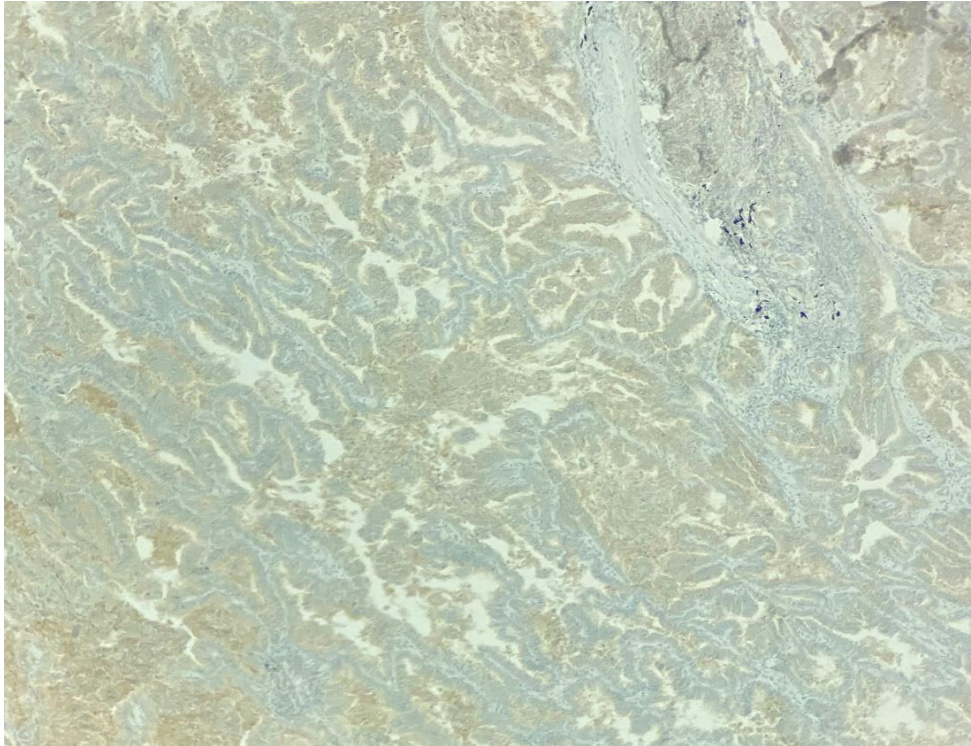
Şekil 6. Asiner Adenokarsinom H&E Örneği (x100).



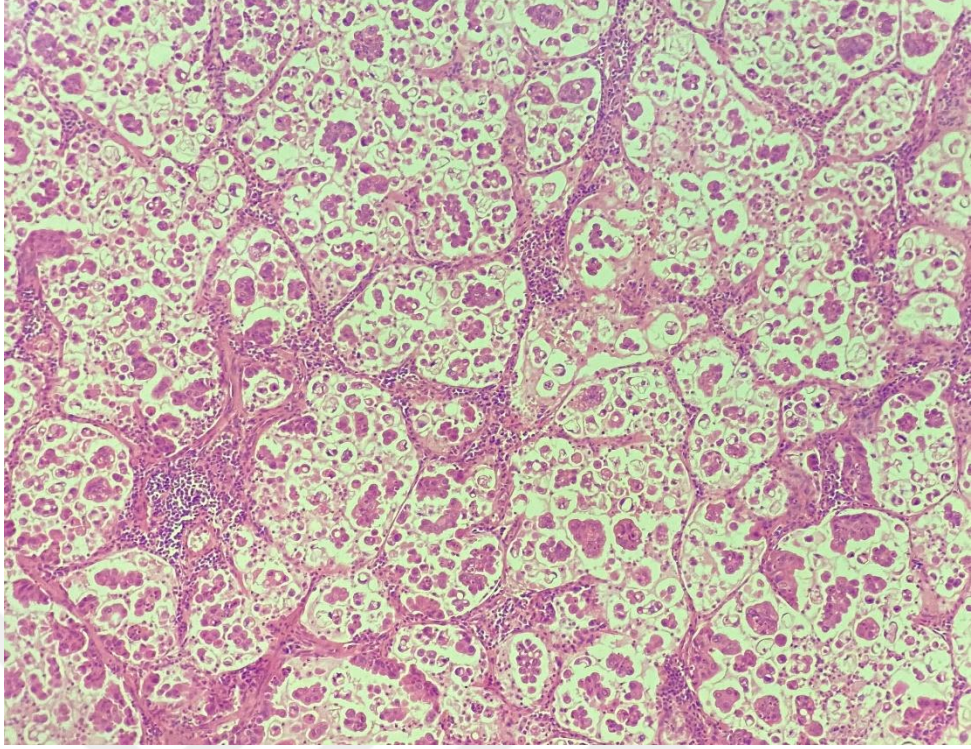
Şekil 7. Asiner Adenokarsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100)



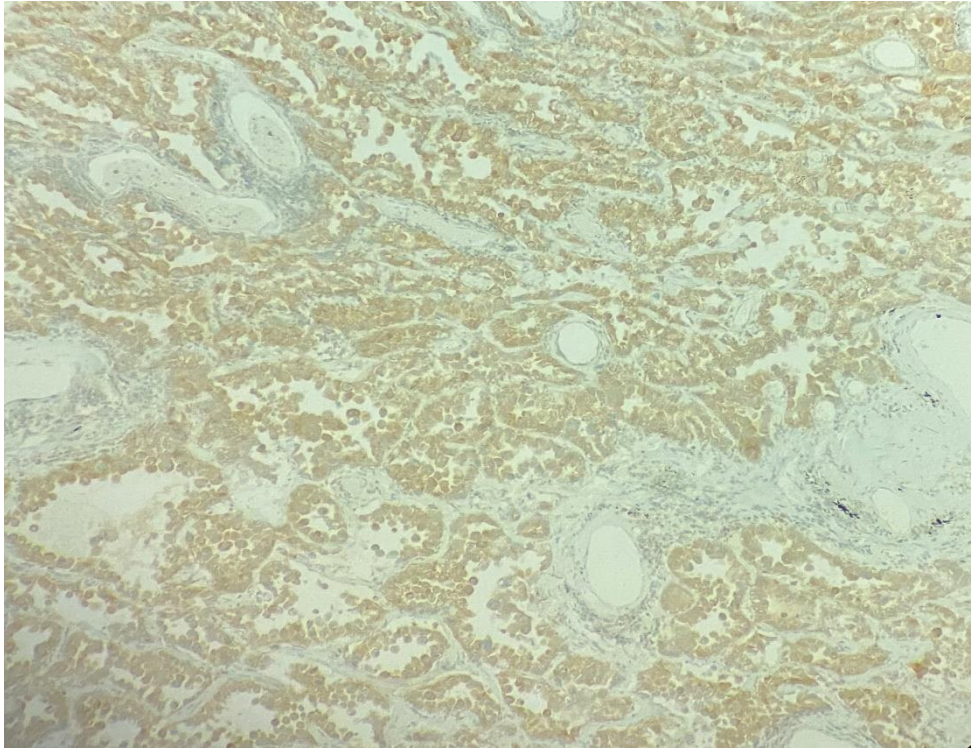
Şekil 8. Lepidik Adenokarsinom H&E Örneği (x100).



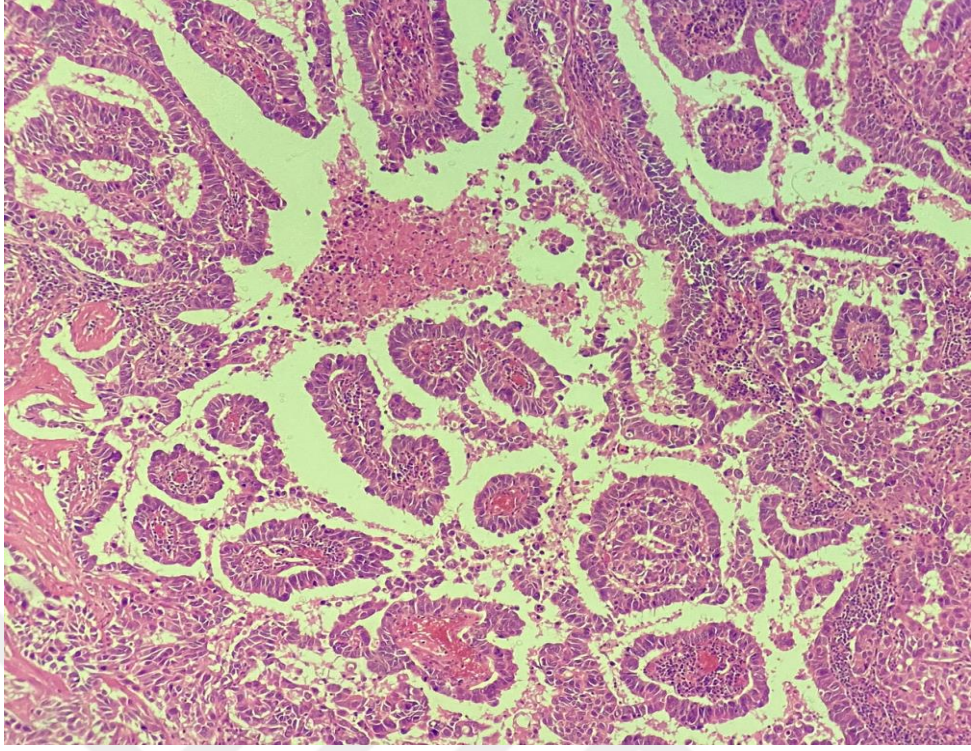
Şekil 9. Lepidik Adenokarsinom'da %100 (+2) DRP1 Ekspresyonu (x100).



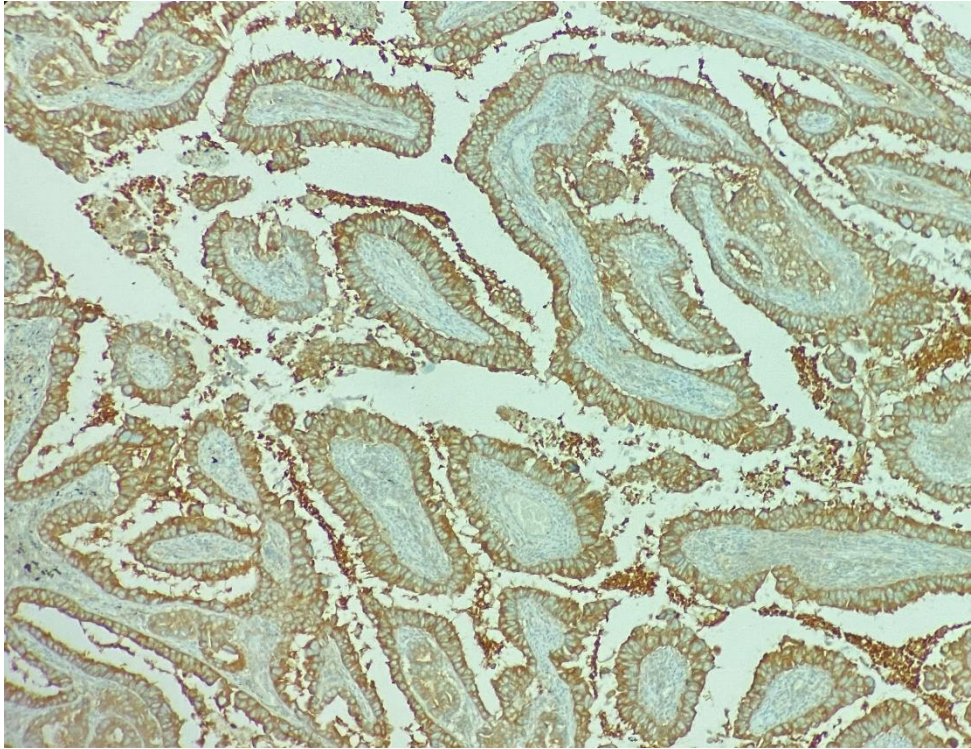
Şekil 10. Mikropapiller Adenokarsinom H&E Örneği (x100).



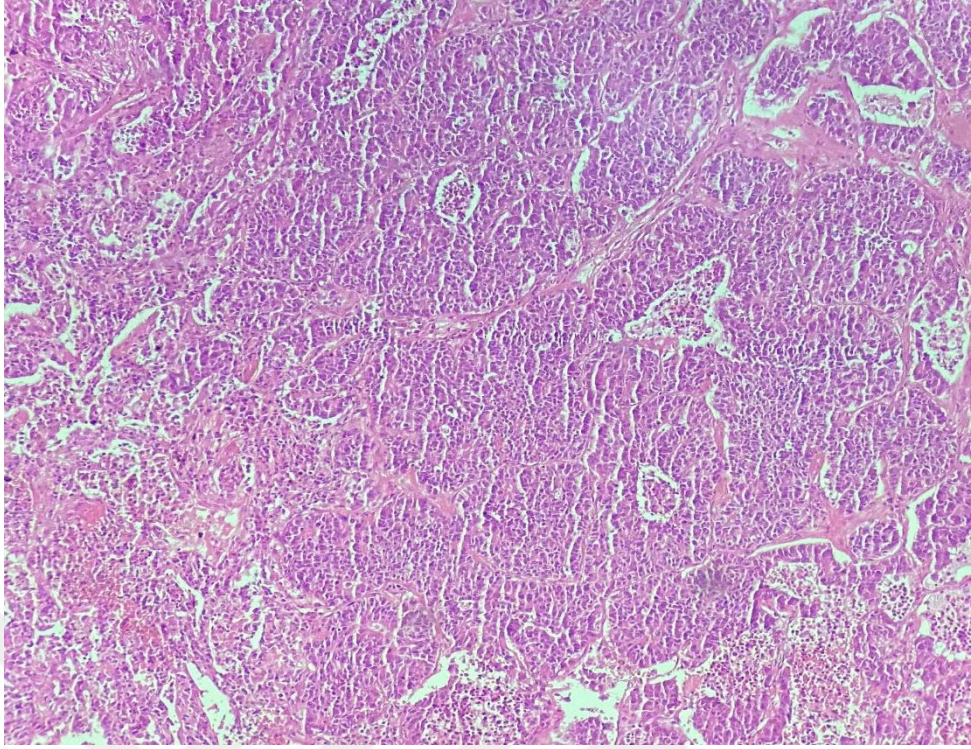
Şekil 11. Mikropapiller Adenokarsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).



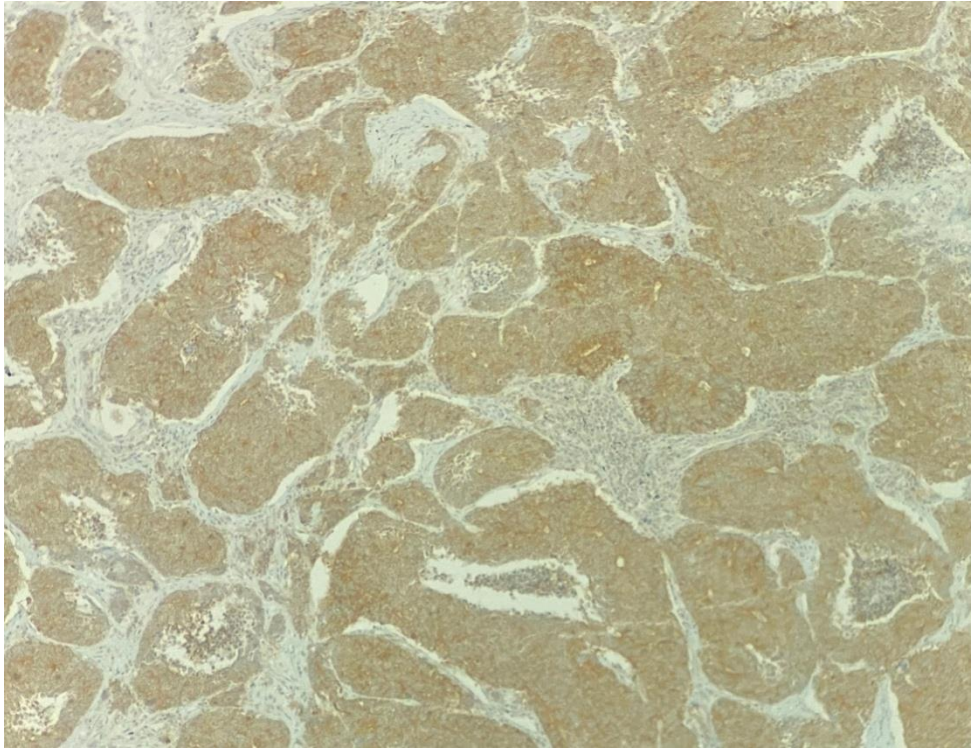
Şekil 12. Papiller Adenokarsinom H&E Örneği (x100).



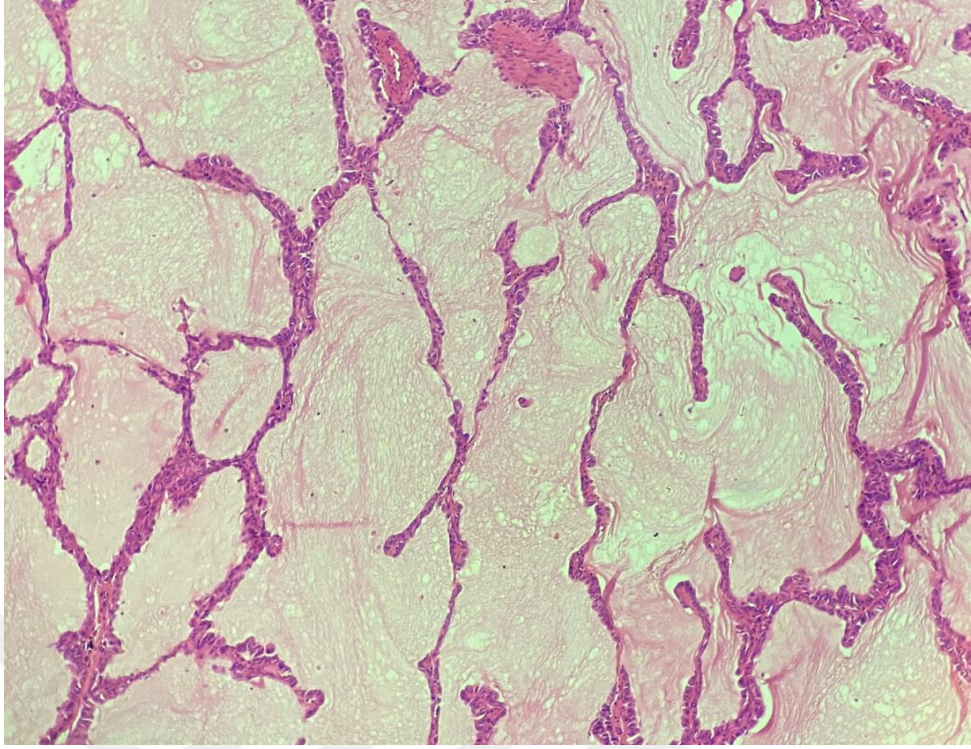
Şekil 13. Papiller Adenokarsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).



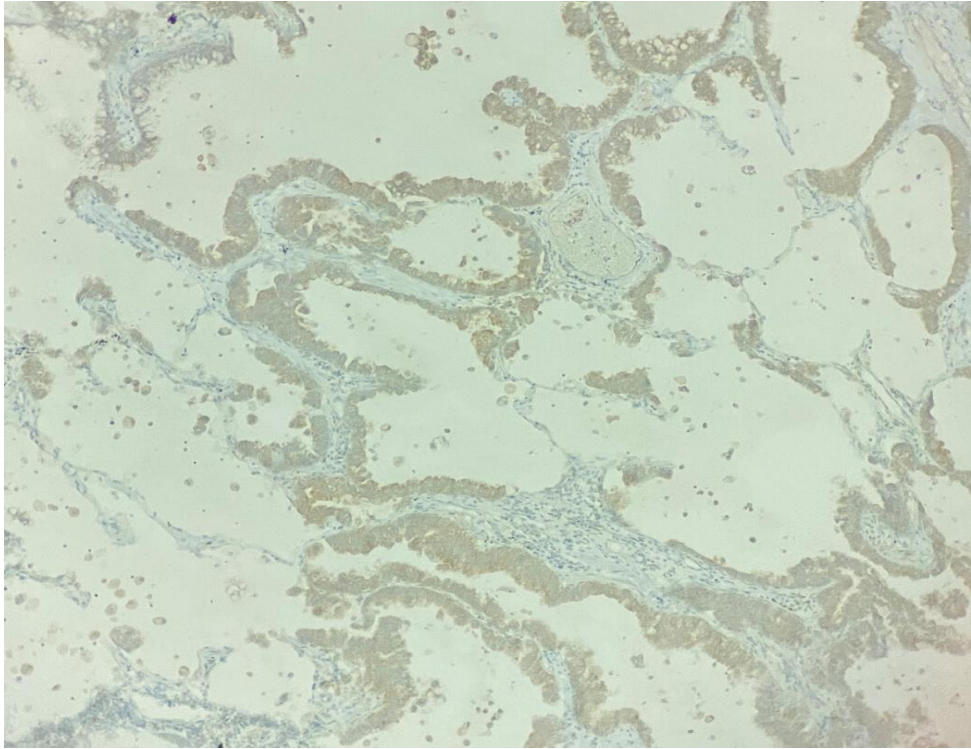
Şekil 14. Solid Adenokarsinom H&E Örneği (x100).



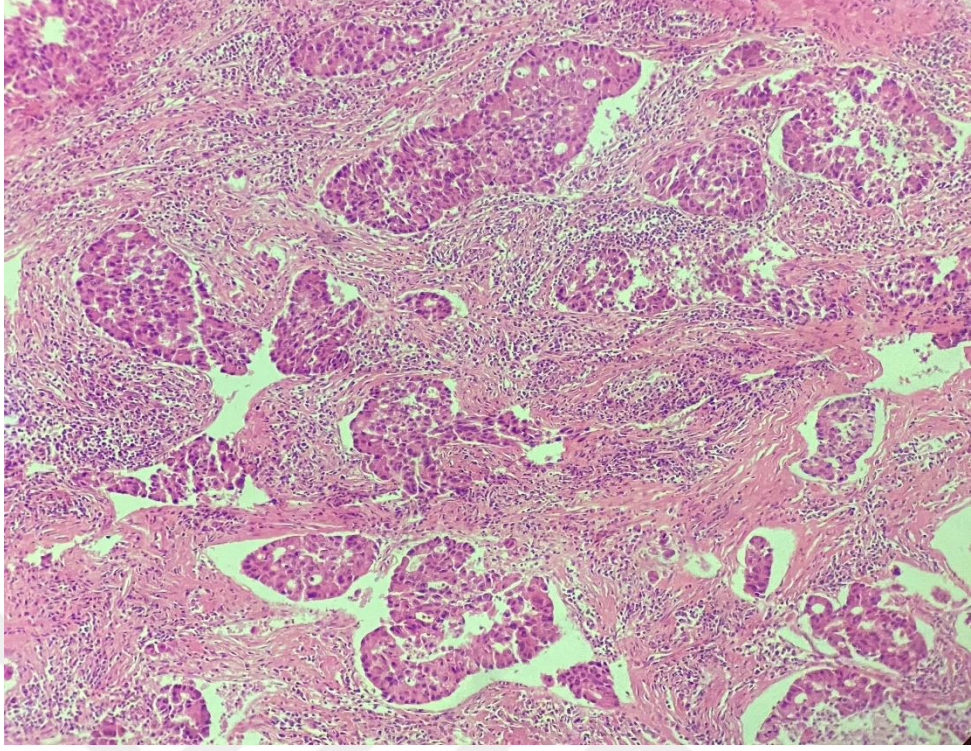
Şekil 15. Solid Adenokarsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).



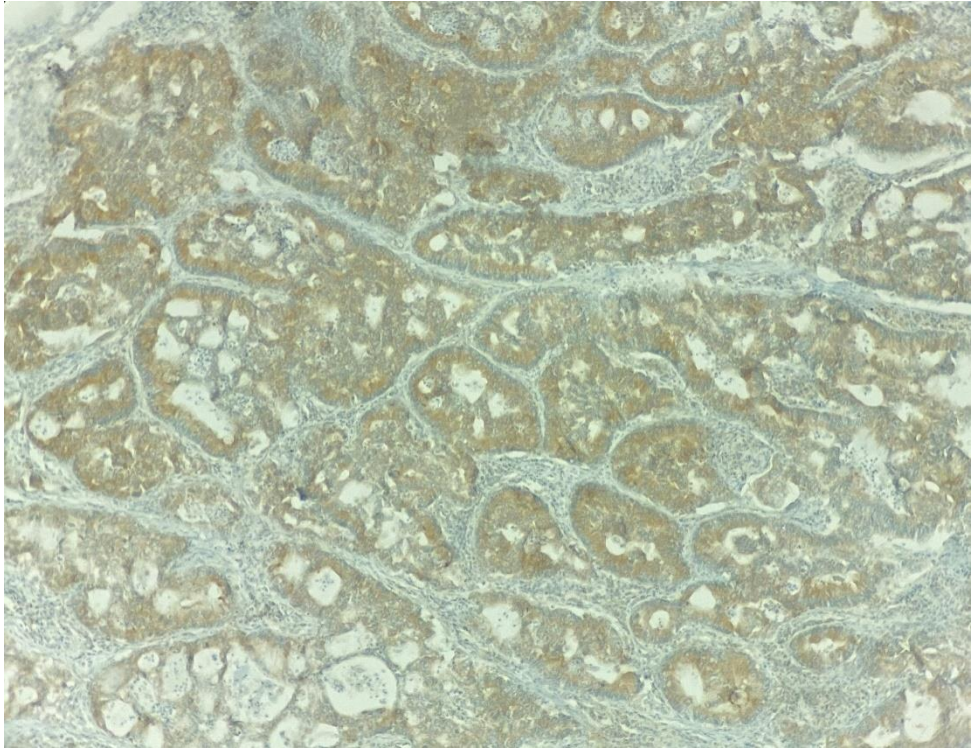
Şekil 16. İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom H&E Örneği (x100).



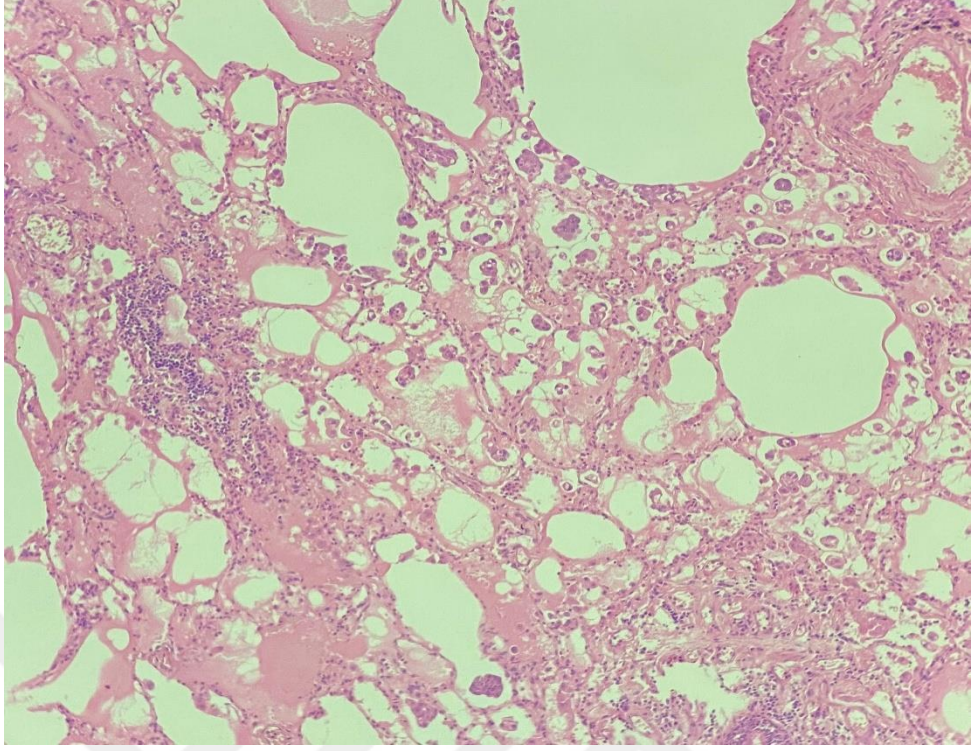
Şekil 17. İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom'da %100 (+2) DRP1 Ekspresyonu (x100).



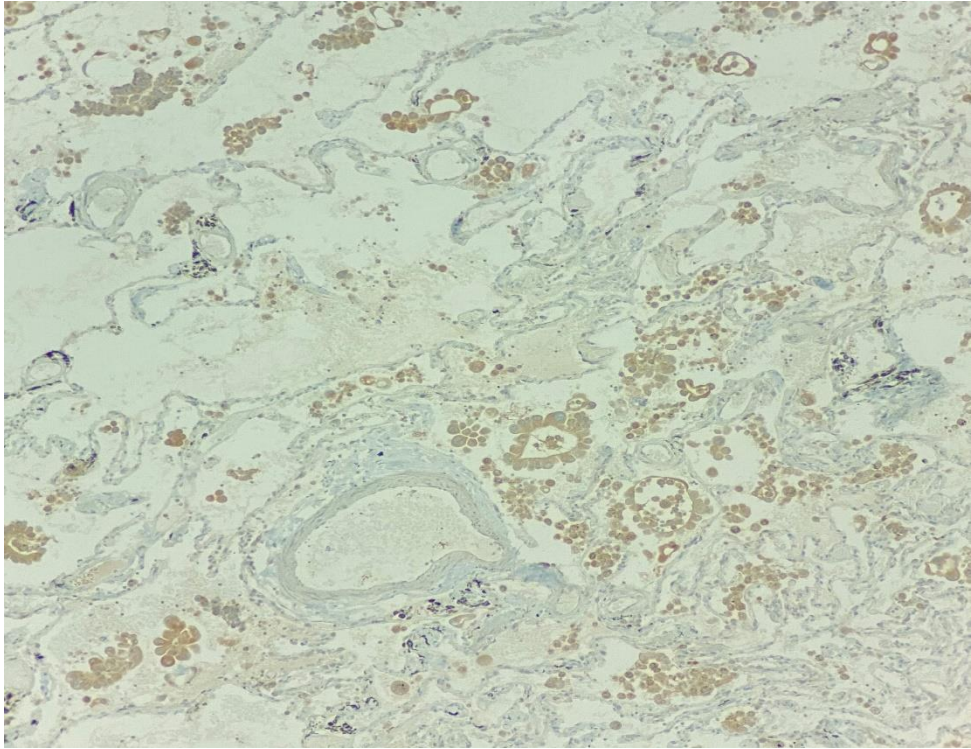
Şekil 18. Kribriiform Adenokarsinom H&E Örneği (x100).



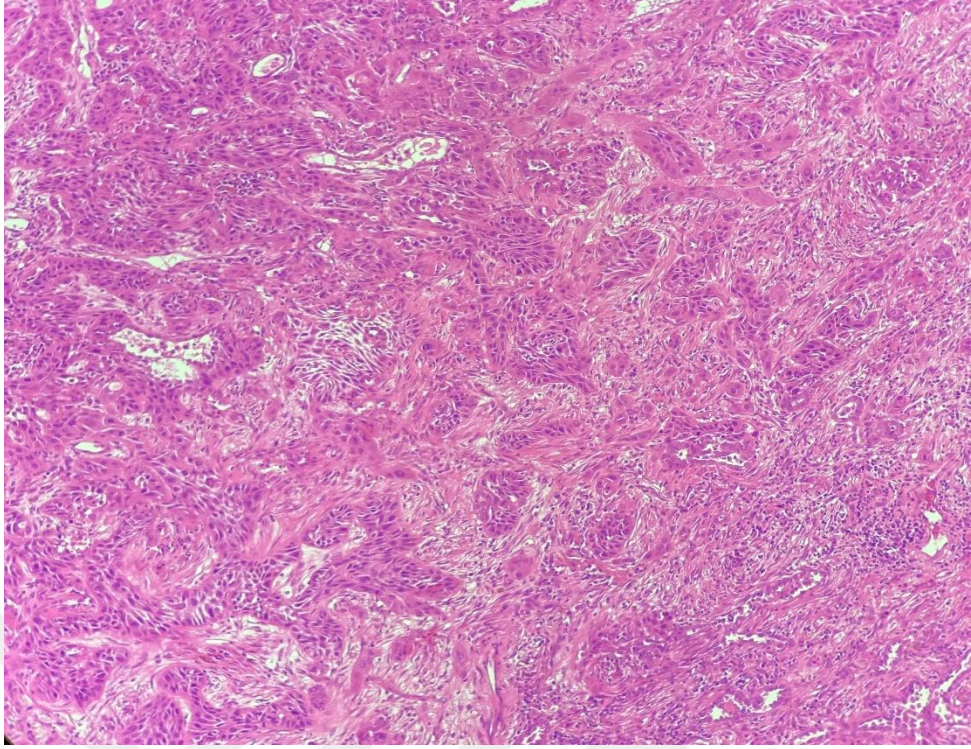
Şekil 19. Kribriiform Adenokarsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).



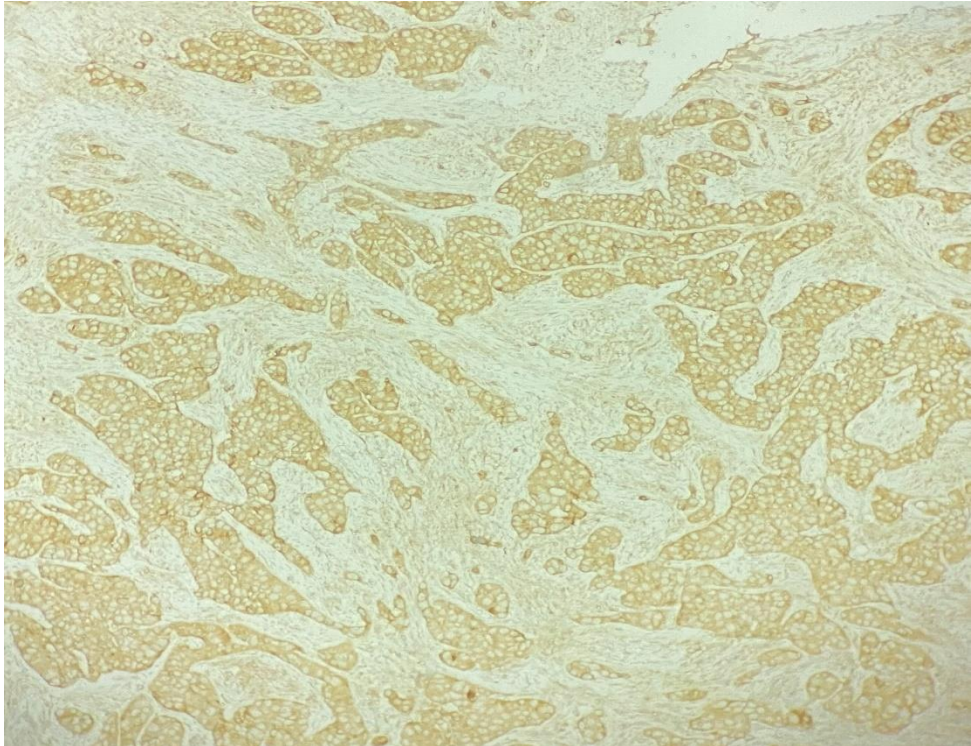
Şekil 20. Adenokarsinom STAS alanlarında H&E Örneği (x100).



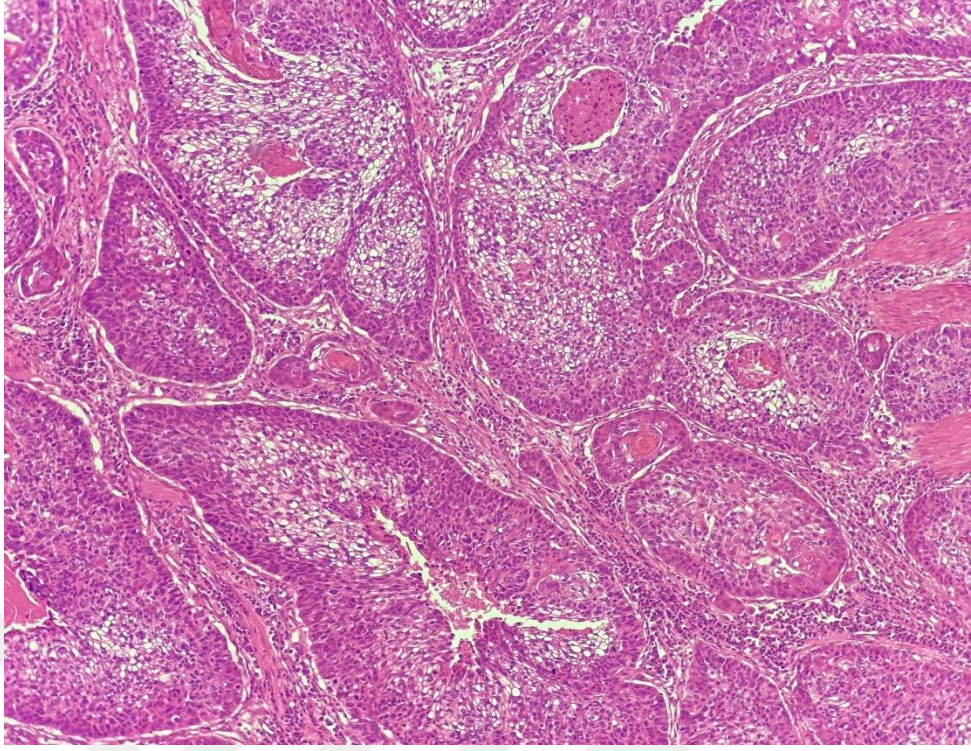
Şekil 21. Adenokarsinom STAS alanlarında DRP1 Ekspresyonu (x100).



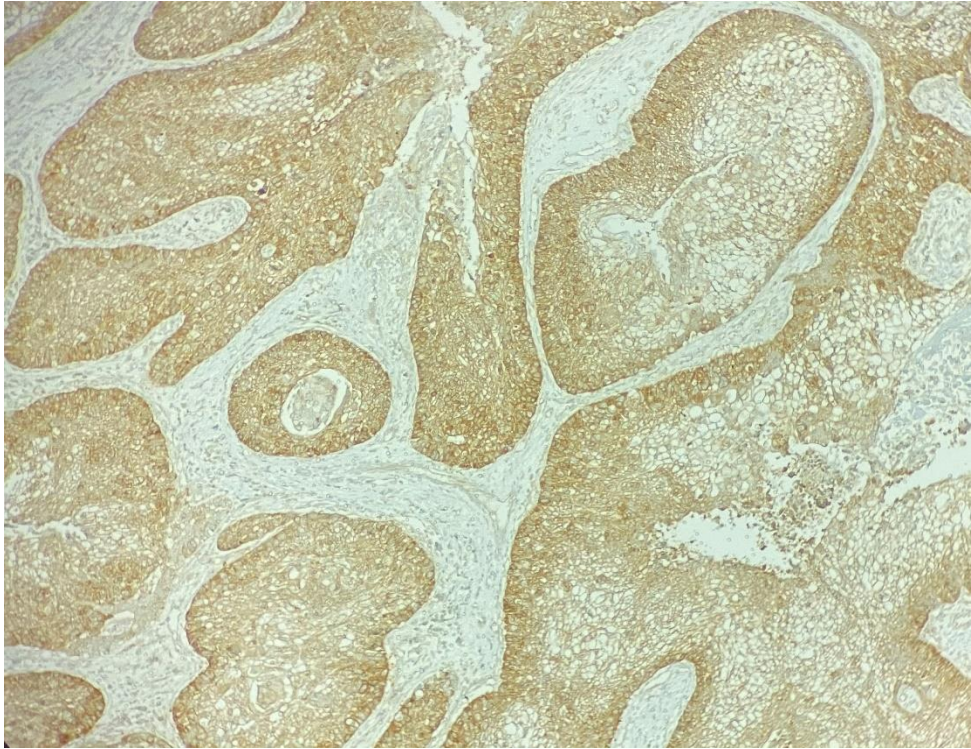
Şekil 22. Skuamoz Hücreli Karsinom H&E Örneği (x100).



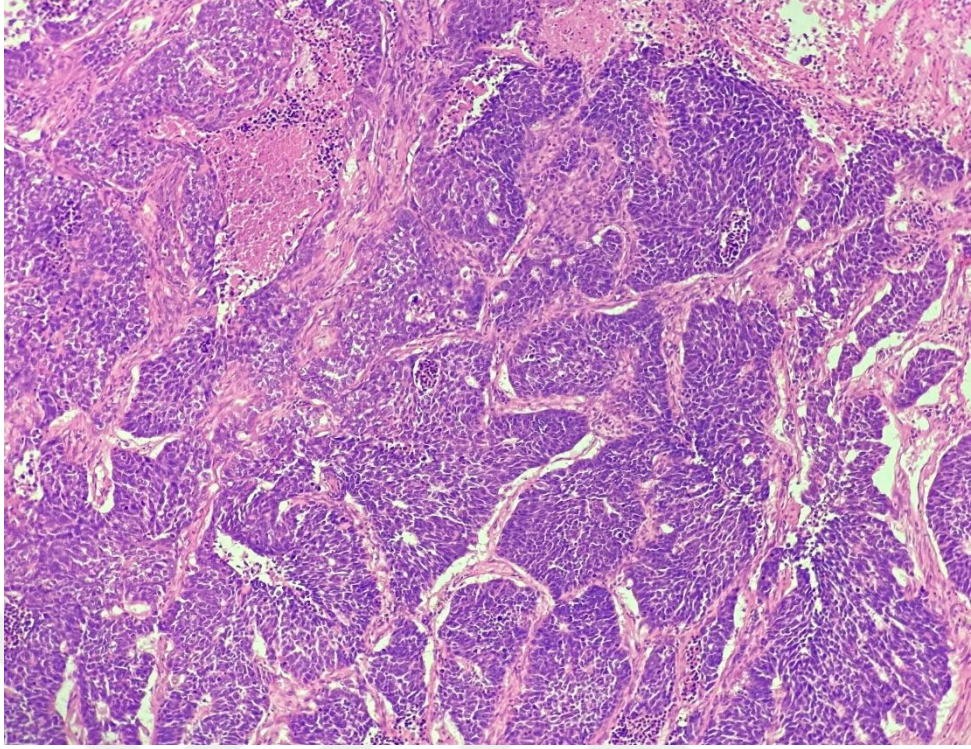
Şekil 23. Skuamoz Hücreli Karsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).



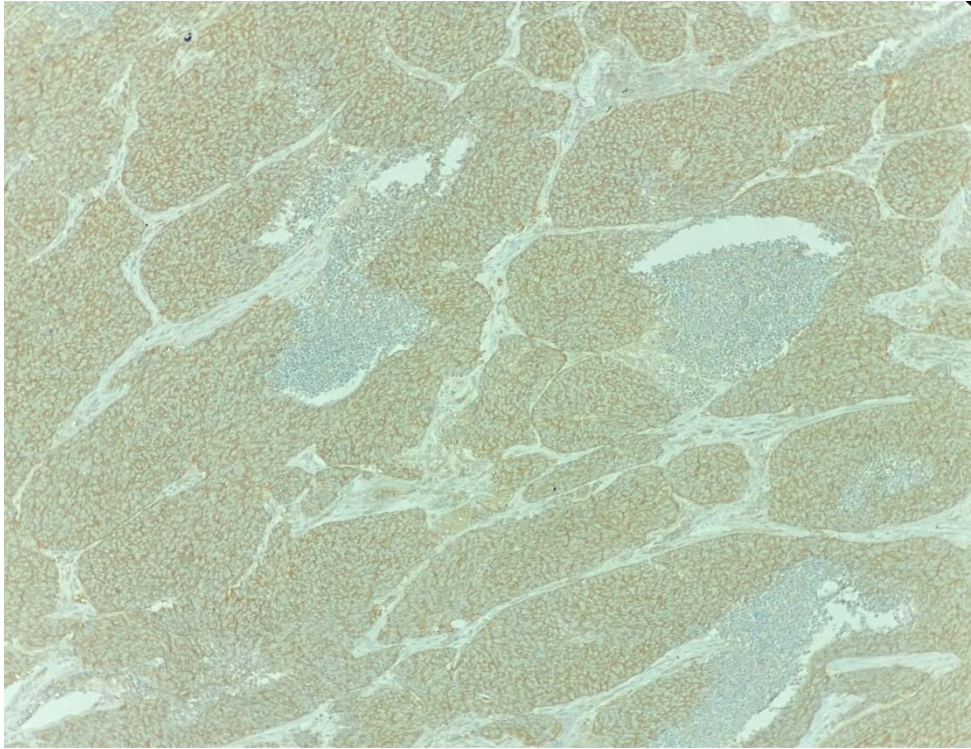
Şekil 24. Bazaloid Skuamoz Hücreli Karsinom H&E Örneği (x100).



Şekil 25. Bazaloid Skuamoz Hücreli Karsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).



Şekil 26. Büyük Hücreli Karsinom H&E Örneği (x100).



Şekil 27. Büyük Hücreli Karsinom'da %100 (+3) DRP1 Ekspresyonu (x100).

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde en sık görülen kanserdir ve kanserlere bağlı ölümün ilk sırasında yer alır. Bununla birlikte insidans ve ölüm oranları, erkeklerde kadınlara göre kabaca 2 kat daha yüksektir (1). Son yıllarda yapılan birçok araştırmayla beraber akciğer kanseri gelişimine neden olan moleküler yolların, bunlara bağlı sürücü mutasyonlarının ve çeşitli protein ekspresyonlarının bulunması ile yeni terapötik ajanlar için önemli gelişmeler elde edilmiştir (108). Geliştirilen hedefe yönelik yeni tedavilere rağmen KHDAK olgularının yaşam sürelerinin kısalığı yeni tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini ve dolayısıyla bu tümörler ile ilgili daha çok bilgiye ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda araştırdığımız DRP1 molekülünün mitokondriyal fisyonu düzenleyen anahtar bir protein olduğunu ve anormal ekspresyonunun tümör ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğunu öne süren birçok araştırma bulunmaktadır (99,100,109,110). Ancak, KHDAK tanılı olgularda DRP1 ekspresyon düzeyi ile alakalı çok fazla çalışma bulunmamaktadır (12-15,111,112).

Bu araştırma ile KHDAK tanısı almış 135 olguya ait akciğer rezeksiyon materyalinde immünohistokimyasal olarak DRP1 ekspresyon düzeyi ile olgulara ait yaş, cinsiyet, sağkalım gibi demografik veriler ve tümör çapı, histolojik alt tip, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, STAS, plevral invazyon, lenf nodu metastazi, patolojik evre gibi histopatolojik veriler arasındaki ilişki de incelendi.

Literatürle uyumlu olarak olguların yaşları 26-82 yaş aralığında olup (ortalama 60), erkeklerin yaş ortalaması anlamlı düzeyde kadınlardan yüksekti ve olgularımızın önemli bir yüzdesi (%84.4) erkeklerden oluşmakta idi (1,113). Dünya genelinde farklı oranlar bildirilmekle beraber ülkemizde tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %45-50'sini ADK'lar, %35'ini SHK'lar, %2'sini BHK'lar, geri kalanını da diğer tipler oluşturmaktadır (2). Bizim çalışmamızda da incelenen olgular arasında en sık görülen histolojik alt tip %48.1 ile ADK idi. Bilimsel yazınla uyumlu olarak, kadınlarda histopatolojik olarak ADK diğer tiplere göre daha yüksek oranda saptandı. Ancak, yapılan güncel çalışmalarla uyumsuz olarak erkeklerde daha yüksek oranda SCC mevcuttu ve bunun kısıtlı örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceği düşünüldü (4,113).

Ülkemizde KHDAK tanılı olgularda yapılan bir çalışmada, tümör çapı 0.6-12 cm aralığında ve ortalama tümör çapı ise 3.5 cm olarak saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ortalama tümör çapı 3.7 cm olup, en büyük tümör

çapı 12.5 cm, en küçük tümör çapı 0.8 cm idi. AJCC'nin 8. edisyonu patolojik evrelendirmesine göre tümör çapının artması ile birlikte patolojik evrenin arttığı bilinmektedir (57). Araştırmamızda da literatürle uyumlu olarak ortalama tümör çapı ile patolojik evre arasında ve ortalama tümör çapının vefat eden olgularda daha büyük olması yönünde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca çalışmamızda tümörün histolojik alt tipi ile ortalama tümör çapı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. Ortalama tümör çapı alt tiplerde büyükten küçüğe doğru sırasıyla BHK, adenoskuamoz karsinom, SHK ve ADK idi.

Ürer HN ve ark. ADK tanılı olgularda yaptığı çalışmada baskın patern %43.8 asiner, %39.3 solid, %8.8 lepidik ve %4.8 papiller patern olarak belirtilmiştir (115). Bizim çalışmamızda ise yine baskın patern olguların %40.3'ünde asiner, %16.1'inde solid, %16.1'inde mikropapiller, %12.9'unda lepidik, %12.9'unda papiller, %1.6'sında kribriform patern idi. Ayrıca, ADK'ların %6.1'si İMA, %3'ü enterik tip adenokarsinom olarak tanılandı. Park ve ark. yaptığı araştırmada; SHK vakalarının %69.1'i keratinize, %30.9'u nonkeratinize tiptedir (116). Ayrıca Weichert ve ark. yaptığı çalışmada SHK olgularının %3.3'ünün bazaloid morfolojide olduğu kaydedilmiştir (117). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun şekilde SHK'ların %65.6'sı keratinize, %29.7'si nonkeratinize, %4.7'si bazaloid tip idi.

2020 yılında IASLC öncülüğünde ADK için prognoz açısından diğer modellerden üstün olan üç kademeli bir derecelendirme sistemi oluşturulmuştur (63). Hou ve ark. sadece patolojik evre I ADK'ların dâhil edildiği çalışmasında, olguların %12.9'u derece 1, %46.5'i derece 2 ve %40.6'sı derece 3 olarak bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda ise tüm evreler değerlendirildiğinde ADK'ların %10.2'si derece 1, %42.4'ü derece 2 ve %47.5'i derece 3 olarak bulundu. Yine başka bir çalışmada SHK'ların %26'sı derece 1, %44'ü derece 2 ve %30'u derece 3 olarak bulunmuştur (119). Bizim olgularımızın %6.6'sı derece 1, %80.3'ü derece 2 ve %13.1'i derece 3 idi. Bilimsel yazında lenfovasküler invazyon ile tümörün histolojik derecesi arasındaki anlamlı ilişki bildirilmiştir (120). Çalışmamızda da benzer şekilde histolojik derece arttıkça lenfovasküler invazyon yüzdesinin arttığı saptandı. Ayrıca yapılan bir çalışmada tümörün histolojik derecesi ile ortalama tümör çapı arasında anlamlı ilişki saptandığı belirtilmiştir (121). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tümörün derecesi ile tümör çapı arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı.

Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı pek çok kanserde negatif prognostik faktör olarak belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda KHDAK'da % 23'den

%81.7'e kadar değişen oranlarda lenfovasküler invazyon bildirilmiştir. Çalışmamızdaki olguların %56.3'ünde lenfovasküler invazyon saptandı (122,123). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ADK tanılı olgularda %17.3 ve SHK tanılı olgularda %30 oranında lenf nodu metastazı saptanmıştır (124). Bizim çalışmamızda, olguların %28'inde lenf nodu metastazı tespit edildi. Higgins ve ark. 1559 KHDAK olgu serisinden oluşan çalışmasında, lenfovasküler invazyon ile bölgesel lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptamıştır (123). Bizim araştırmamızda da literatürle uyumlu olarak lenfovasküler invazyon ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptandı.

Bilimsel yazında, KHDAK olgularında %26.8'den %50'e kadar değişen oranlarda plevral invazyon bildirilmiş olup bizim olgularımızın %19.3'ünde plevral invazyon tespit edildi (122,125). AJCC'nin 8. edisyonuna TNM sınıflamasına göre tümör boyutu 3 cm'nin altında (pT1) olsa bile visseral plevral invazyon varlığının evreyi pT2'ye yükselttiği bildirilmiştir (57). Birçok çalışmada da plevral invazyon ile patolojik evre arasındaki ilişkiye vurgu yapılmıştır (126,127). Bizim çalışmamızda da visseral plevral invazyonu olan olguların %69.3'ü patolojik evre II olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu.

2015 DSÖ sınıflandırmasında ADK'lar için akciğer kanseri invazivliğinin önemli bir özelliği olan STAS kavramı tanıtılmıştır. Daha sonra birçok çalışma STAS'ın özellikle ADK'daki önemini doğrularken, az sayıda çalışma SHK'larda da STAS'ı değerlendirmiştir. Literatürde STAS sıklığının ADK'larda %28.2 ile %51.4, SHK'larda ise %19.1 ile %40.3 arasında değişim gösterdiği bildirilmiştir (128-132). Yakın zamanlı bir çalışmada STAS ile histolojik alt tip, plevral invazyon, lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (133). Bizim çalışmamızda, ADK'larda %73.8 oranı ile SHK'larda %34.4 oranında STAS tespit edildi ve literatüre uygun şekilde STAS ile histolojik alt tip arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. Yine literatüre uygun olarak çalışmamızda STAS olan olgularda plevral tutulum istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek saptandı.

Han ve ark. yaptığı çalışmada patolojik evre I ve patolojik evre II önemli bir yüzdeyi oluştururken, patolojik evre IV ise %3.1 ile en az yüzdeye sahipti (133). Çalışmamızda da benzer şekilde olguların yarıdan fazlası patolojik evre I ve evre II iken, evre IV olgular %8.1 ile en düşük yüzdeye sahip idi.

Ülkemizde KHDAK tanılı 155 olgunun dâhil edildiği bir çalışmada; olguların %36.1'inin hastalığa bağlı vefat ettiği bildirilmiştir (114). Bizim çalışmamızda

sağkalım, tedavinin başlangıcından ölüm tarihine veya son takip tarihindeki sağkalım durumuna kadar değerlendirildi ve olgularda ölüme neden olabilecek başka bir hastalık yoktu. Bu haliyle olguların %33.3'ünün vefat ettiği saptandı. Goya ve ark. 6644 KHDAK olgusunu içeren çalışmasında prognozu belirleyen en önemli faktörlerin cinsiyet, yaş, histolojik tip ve patolojik evre olduğu belirtilmiştir (134). Literatüre uygun olarak çalışmamızda sağkalım ile patolojik evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ancak sağkalım ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı ilişki mevcut değildi. Wang ve ark. yapılan yakın zamanlı çalışmada akciğer ADK'larında SHK'lara göre sağkalımın anlamlı ölçüde iyi olduğunu bulunmuştur (135). Bizim çalışmamızda da bilimsel yazına uygun şekilde ADK olgularının %27.7'si, SHK olgularının %40.6'sı vefat etmiş, ancak istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

DRP1 mitokondriyal fisyonu düzenleyen anahtar bir proteindir ve anormal ekspresyonu, tümör ilerlemesi ile yakından ilişkilidir (81). DRP1 aracılı mitokondriyal dinamiklerin kanser gelişimindeki rolü, öncelikle mitozu hızlandırmak için mitokondriyal fisyonu aracılık etmesi ve fisyonun düzenlenmesindeki rolüne ek olarak mitokondriyal dış membran geçirgenliğini etkileyerek kalsiyum aracılı apoptozu önlemek için mitokondriyal kalsiyum akışını engellemesi ile ilgilidir (90,91). DRP1'in kanser gelişimindeki potansiyel katılımı henüz tam olarak anlaşılmamıştır ve DRP1'in çeşitli tümörlerde ekspresyonu ve prognostik etkisi farklı olarak bulunmuştur. Bir tarafta, DRP1'in baskılanması veya tükenmesi tümör hücrelerinin apoptozunu indükler diğer taraftan ilginç bir şekilde DRP1'in tümör hücrelerinde yüksek ekspresyonu ve aktivasyonu, mitokondriyal fisyonu destekler ve sonuçta apoptotik yolları başlatır (13).

Yu ve ark. (2019) yaptığı çalışmada 70 akciğer kanseri vakasında DRP1 ekspresyon düzeyi immünohistokimyasal olarak araştırılmış ve yine DRP1 ekspresyon seviyelerini incelemek için Oncomine ve TCGA (The Cancer Genome Atlas) veritabanları kullanılmıştır. Mevcut çalışmada 70 akciğer kanseri olgusundan 50 olguda (%71.4) DRP1 pozitif olup; ADK tanılı olgularda %68.6, SHK tanılı olgularda %75 oranında DRP1 yüksek ekspresyonu mevcuttu. Ayrıca veri tabanlarından alınan sonuçlar da DRP1 mRNA seviyesinin normal akciğer dokularına göre BHK'larda 2.5 kat, SHK'larda 2.01 kat, ADK'larda 1.4 kat yüksek olduğunu destekler özellikteydi. ADK ve SHK olgularında DRP1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör boyutu, histolojik farklılaşma ve TNM evresi ile ilişki saptanmamıştır. Tüm evrelerde yüksek DRP1 ekspresyonu gözlenmiş olup evreler arasında anlamlı bir fark

bulunmamıştır. Yine bu çalışmada ilginç bir şekilde, DRP1'in aşırı ekspresyonu sadece 40 yaşın üzerindeki kişilerde tespit edilmiştir. Oncomine veritabanından alınan bilgilere göre akciğer ADK olgularında DRP1'in yüksek ekspresyonu ile daha iyi sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcut olup aksine, TCGA veri tabanına göre ADK olgularında yüksek DRP1 ekspresyonunda sağkalım daha kötü bulunmuştur. Ancak her iki veri tabanına göre SHK olgularında sağkalım ile böyle bir anlamlı fark bulunmamıştır (13).

Rehman ve ark. (2012) yaptığı çalışmada mitokondrial fisyon ve füzyonda görev alan ana GTPaz'lardan DRP1 ve MFN2 ekspresyon düzeyine bakmışlardır. Akciğer kanserli olgularda komşu sağlıklı akciğer dokusuna kıyasla fisyon proteini DRP1'de artış ve füzyon proteini MFN2'de azalma bulunmuştur. Yine bu çalışmada tümörlü akciğer dokularında DRP1'in aktif formu olan p-DRP1 Ser616'nın arttığı, inaktif formu olan p-DRP1 Ser637 ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular akciğer kanseri hücrelerinde yüksek düzeyde DRP1 ekspresyonu ile birlikte yüksek oranda DRP1'in aktif formunda bulunduğunu göstermektedir. Bu çalışmada mitokondrial fisyon inhibitörü Mdivi-1'nin DRP1'i inhibe ederek tümör proliferasyonunun baskılanmasını sağlamış ve bunun kanser tedavisinde yakın gelecekte kullanılabileceği öngörülmüştür (14).

Chiang ve ark. (2009) yaptığı çalışmada 227 olguda immünohistokimyasal olarak akciğer ADK'larında DRP1'in prognostik değeri araştırılmıştır. Bu çalışmada olguların %89'unda DRP1 aşırı ekspresyonu saptanmış olup, olguların %91.1'inde nükleer DRP1, %8.9'unda sitoplazmik DRP1 ekspresyonu yüksek bulunmuştur. DRP1 ekspresyonu ile; tek değişkenli analizde tümör evresi, lenf nodu metastazı ve cinsiyet arasında; çok değişkenli analizde ise tümör evresi, lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Nükleer DRP1 ekspresyonu tümörün ileri evresi ve sigara içimi ile anlamlı ilişki göstermiştir. Sigara ile olan bu ilişki hipoksinin akciğer kanseri hücrelerinde nükleer DRP1 ekspresyonu ile birlikte sisplatin gibi antikanser ilaçlara direnç de neden olduğunu düşündürmüştür. Sitoplazmik DRP1 yüksek bulunan olgular kemoterapiye daha duyarlıdır ve daha iyi prognoza sahip, aksine yüksek nükleer DRP1'e sahip olgular kemoterapiye daha dirençli ve bu nedenle daha kötü prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre DRP1'in hücre içi dağılımının belirlenmesi, akciğer ADK'larında ilaç duyarlılığını belirlemek ve sağkalımı tahmin etmek için önemlidir (15).

Liu ve ark. (2021) KHDAAK olgularında yaptığı çalışmada yine DRP1 ekspresyonunun tümör dokularında normal akciğer dokularına göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Ayrıca yüksek DRP1 seviyelerine sahip hastaların, yüksek bir tümör nüksü riskine ve zayıf beş yıllık sağkalım oranlarına sahip olduğunu gösterilmiştir (111).

İlginç bir şekilde akciğer kanserlerinde DRP1 ekspresyonu açısından tam tersi bulguların elde edildiği birkaç adet çalışma da mevcuttur. Kim ve ark. (2018) akciğer kanseri dokularında DRP1 düzeyinin komşu normal dokulara göre yaklaşık %66 oranda daha az olduğunu yani önemli bir ölçüde azaldığını bulmuştur. Böylece DRP1'deki azalmanın akciğer kanseri oluşumu ve ilerlemesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmaya göre DRP1 azalmasının, kanser ilerlemesinde önemli bir rol oynayan genomik kararsızlığı artırarak tümörün ilerlemesini artırdığı ileri sürülmüştür (12).

Bizim çalışmamızda DRP1 ekspresyonu, daha önceki çalışmalara benzer bir şekilde tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma anlamı kabul edilerek değerlendirildi ve immünohistokimyasal boyama sonuçları, immünreaksiyon skoruna (İRS) göre hesaplandı (13). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların büyük bir kısmı (%85.9) İRS pozitif idi. Bu bulgu yüksek DRP1 ekspresyonunun akciğer kanseri oluşumuna neden olduğunu ve de erken tanı için moleküler bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bilimsel yazına uygun olarak İRS ile tümörün histolojik alt tipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. ADK tanılı olguların %76.9'u, SHK tanılı olguların %93.7'si, adenoskuamoz karsinom tanılı olguların %100'ü, BHK tanılı olguların %100'ü İRS pozitif olarak bulundu (13). Bu bulgu ise DRP'in histopatolojik alt tiplerin ayrımı için potansiyel bir immünohistokimyasal belirteç olabileceğini ve yüksek ekspresyonunun kötü prognoza işaret edebileceğini düşündürmüştür. Ancak adenoskuamoz karsinom ve BHK tanılı olguların örneklem azlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde daha önce DRP1 düzeyi ile ADK paternleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda İRS ile ADK alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Papiller paternin %100'ü, mikropapiller paternin %92'si, solid paternin %86.7'si, asiner paternin %86.3'ü ve lepidik paternin %45.5'i İRS pozitif idi. Ayrıca asiner paternin kötü dereceli alt tipi sayılan 5 adet kribriform ve 1 adet kompleks glandüler patern vakası da %100 oranında pozitif olarak

izlenmiş olup bu vakalar istatistiksel olarak asiner gruba dahil edilmiştir. Son yapılan çalışmalarda ADK paternlerinden solid, mikropapiller, kribriform, kompleks glandüler paternlerin kötü, asiner ve papiller paternin orta ve lepidik paternin iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (119). Bizim çalışmamızda, literatüre göre kötü prognoza sahip kribriform ve kompleks glandüler paternlerdeki yüksek ekspresyon ve iyi prognoza sahip lepidik paterndeki daha düşük ekspresyon düzeyi, DRP1 ekspresyonunun kötü prognostik kriter olabileceğini düşündürülebilir. Yine literatüre göre solid ve mikropapiller paternine göre daha iyi prognoza sahip olduğu düşünülen papiller paterndeki, tüm vakalarda tespit edilen yüksek ekspresyonun çalışmamızdaki vakaların örneklem azlığından kaynaklandığı veya ileride yapılacak çalışmalarla papiller paternin daha kötü prognoza sahip paternler sınıfına dahil edileceği düşünülebilir.

ADK tanılı hastalarda İRS ile sağkalım arasında ilişki saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde, Yu ve ark. yaptığı çalışmasında akciğer ADK tanılı hastalarda DRP1'in yüksek ekspresyonu ile daha iyi sağkalım arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada tıpkı bizim çalışmamızdaki gibi DRP1 ekspresyonu ile SCC tanılı olguların sağkalımı arasında anlamlı bir fark yoktu (13). Yine Chiang ve ark. yüksek sitoplazmik DRP1 seviyelerine sahip hastaların hayatta kalmasının, nükleer DRP1 seviyeleri yüksek olan ve DRP1'in saptanmadığı hastaların hayatta kalmasından önemli ölçüde daha iyi bulunduğu belirtilmiştir (15). Ancak bilimsel yazında DRP1 yüksekliği ile kötü sağkalım ilişkisini bulan çalışmalar da mevcuttur. Daha önce bahsedildiği gibi, çeşitli yayınlarda DRP1 kaynaklı mitokondriyal fisyonun apoptozu teşvik ettiği, aksine DRP1 aracılı fisyonun apoptozu karşı hücreyi koruduğu da gösterilmiştir. Bunlar, akciğer kanseri hastalarında DRP1 seviyeleri ile ilgili tutarsız prognozu kısmen açıklayabilir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak DRP1 ekspresyon düzeyi ile yaş, cinsiyet, ortalama tümör çapı, patolojik evre arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (13).

Tüm bu veriler ışığında DRP1 ekspresyon düzeyindeki bu tutarsızlıklar, kullanılan yöntemlerin değişikliği, seçilen olguların patolojik evrelerindeki dağılımın farklı olması, farklı skorlama sistemlerinin kullanılması, hasta popülasyonunun heterojenitesi (ırksal farklılıklar, cinsiyet, yaş vb.) ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, DRP1'in akciğer kanserinde rol aldığı potansiyel mekanizmaları açıklamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Mevcut çalışmamızda bazı sınırlamalar vardı. İlk olarak DRP1'in akciğer kanserindeki ekspresyonu ve prognostik önemine odaklandı, ancak moleküler olarak

DRP1 ekspresyon düzeyine bakılmadı. İkincisi ADK paternlerindeki DRP1 düzeyini değerlendirmek açısından daha büyük bir örneklem büyüklüğüne ihtiyaç vardır. Tüm bu sınırlamalar geliştirilmeli ve gelecekteki çalışmalarda araştırılmalıdır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda KHDAK tanısı almış 135 adet olguya ait akciğer rezeksiyon materyalleri üzerinde DRP1'in immünohistokimyasal olarak ekspresyonu değerlendirilmiş ve olgulara ait demografik, sağkalım ve tümörün histopatolojik alt tipleri ile ilişkisi incelenmiştir.

- 1) Bilimsel yazına benzer şekilde; olguların çoğunluğu erkeklerden oluşuyordu ve ortalama yaşı 60.2 idi.
- 2) Olguların önemli bir yüzdesini ADK ve SHK tanılı bireylerden oluşuyordu.
- 3) Yine literatürle uyumlu bir şekilde; ADK tanılı olguların büyük kısmında baskın patern asiner patern idi.
- 4) SHK tanılı olgularının %65.6'sı keratinize SHK idi.
- 5) Patolojik evre sınıflamasına göre; çalışmaya dâhil edilen olguların yarıya yakını tanı aldığı sırada patolojik evre II aşamasında idi.
- 6) Araştırmamızın başlatıldığı tarih olan 2021 yılı Mart ayı itibariyle olguların yaklaşık üçte birinin vefat ettiği saptanmıştır.
- 7) Çalışmamız kapsamında olgulara ait akciğer rezeksiyon materyallerinin DRP1 ekspresyon durumu İRS pozitif veya negatif olarak sınıflandırılmıştır. Olgulara ait akciğer rezeksiyon materyallerinin önemli yüzdesi İRS pozitif olarak değerlendirilmiştir.
- 8) İRS ile olguların yaşı, cinsiyet, ortalama tümör çapı, STAS, plevral invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve patolojik evre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- 9) İRS ile KHDAK'nın histopatolojik alt tipleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş ve SHK tanılı olgularda İRS pozitifliği AKD tanılı olgulardan daha yüksek olarak değerlendirilmiştir.
- 10) İRS ile SHK paternleri arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte, ADK paternleri ile anlamlı ilişki saptanmıştır. ADK tanılı olgulardan papiller, kribriform ve kompleks glandüler paterne sahip olanların tamamı İRS pozitif olarak değerlendirilmiştir.
- 11) İRS ile; olguların genel anlamda sağkalımı arasında anlamlı ilişki belirlenmemekle birlikte, ADK tanılı olguların sağkalımı ile anlamlı ilişki belirlenmiştir. ADK tanılı vefat eden olguların yaklaşık yarısı İRS pozitif iken, yaşayan olguların %85.1'i İRS pozitif olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen veriler göz önüne alındığında, DRP1'in KHDAK'nın histopatolojik alt tipleri ve KHDAK'nın en sık görülen tipi olan ADK'nın paternleri arasında anlamlı düzeyde farklı ekspresyon göstermesi, DRP1'in histopatolojik alt tiplerin ayrımı için potansiyel bir immünohistokimyasal belirteç olabileceğini ve ADK paternlerinin histolojik derecesinin ileride değişebileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, literatürde DRP1'in KHDAK tanılı olgularda sağkalım ve evre ile ilişkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte, çalışmamızda ADK tanılı olguların sağkalım ile ilişkisinin saptanmış olması dikkate değerdir. Bu bağlamda, ileride DRP1'in gerek KHDAK'nın histopatolojik alt tiplerinin ayrımında bir immünohistokimyasal belirteç olup olamayacağının ve gerekse prognoz üzerine etkisinin ve varsa bu etkinin potansiyel yollarının belirlenebilmesi için geniş örneklem ile DRP1'in moleküler düzeyde incelendiği daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Bakanlığı TS. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2017. Ankara. 2017.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2017.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2021
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, based on November 2018 SEER data submission. Bethesda, MD: National Cancer Institute. April 2019.
6. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(3):255-264.
7. Ge C, Li R, Song H, et al. Phase I clinical trial of a novel autologous modified-DC vaccine in patients with resected NSCLC. *BMC Cancer* 2017;17:884.
8. Langer CJ, Besse B, Gualberto A, et al. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(36):5311-20.
9. Jahani-Asl A, Slack RS. The phosphorylation state of Drp1 determines cell fate. *Embo Rep* 2007;8:912–3.
10. Silva Ramos E, Larsson NG, Mourier A. Bioenergetic roles of mitochondrial fusion. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857: 1277-1283.
11. Lima AR, Santos L, Correia M, et al. Dynamin-related protein 1 at the crossroads of cancer. *Genes (Basel)* 2018;9:115.
12. Kim YY, Yun SH, Yun J. Downregulation of Drp1, a fission regulator, is associated with human lung and colon cancers. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2018;50:209–15.

13. Yu Lingling, Xiao Zuke, Tu Hongying, et al. The expression and prognostic significance of Drp1 lung cancer, A bioinformatics analysis and immunohistochemistry, Section Editor(s): NA.Medicine- (2019 - Volume 98 - Issue 48)
14. Rehman J, Zhang HJ, Toth PT, et al. Inhibition of mitochondrial fission prevents cell cycle progression in lung cancer. *FASEB J* 2012;26:2175.
15. Chiang Y, Chen S, Hsiao Y, et al. Nuclear expression of dynamin-related protein 1 in lung adenocarcinomas. *Modern Pathol* 2009;22:1139–50.
16. Schittny JC. Development of the lung. *Cell and tissue research*. 2017;367(3):427-44.
17. Davis RP, Mychaliska GB, editors. Neonatal pulmonary physiology. *Seminars in pediatric surgery*; 2013: Elsevier.
18. Rehman, S., & Bacha, D. (2021). Embryology, Pulmonary. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
19. Wert SE. Normal and abnormal structural development of the lung. *Fetal and neonatal physiology*: Elsevier; 2017. p. 627-41. e3.
20. Mills SE. *Histology for Pathologists*. 4th edition Philadelphia, USA: Lippincott Williams&Wilkins, 2012;18:505-536
21. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 14th Ed. Antony L. Mescher. McGraw Hill, 2018;17:349-370
22. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 4.baskı* Ankara: Güneş Kitapevi, 2006; Solunum Sistemi; 299-309.
23. Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, et al. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Sci Rep* 2017;7(1):14300.
24. Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control*. 2012; 21: 96- 101.
25. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605-44.
26. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):1-24.

27. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31(2-3):139-48.
28. World Health Organization (WHO). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008—The MPOWER Package. WHO; 2008.
29. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10th edition Philadelphia, USA: Elsevier, 2018;13:495-508.
30. Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, et al. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):761-6.
31. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med*. 2008 May 26;168(10):1097-103.
32. Giuliani L, Jaxmar T, Casadio C, et al. Detection of oncogenic viruses SV40, BKV, JCV, HCMV, HPV and p53 codon 72 polymorphism in lung carcinoma. *Lung Cancer* 2007;57(3):273-81.
33. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, et al. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 2001 Aug;32(8):863-72.
34. Gnagnarella P, Caini S, Maisonneuve P, Gandini S. Carcinogenicity of High Consumption of Meat and Lung Cancer Risk Among Non-Smokers: A Comprehensive Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2018 Jan;70(1):1-13.
35. Fontham ET. Protective dietary factors and lung cancer. *Int J Epidemiol*. 1990;19 Suppl 1:S32-42.
36. Cotran RS, Kumar V, Fausto NR, et al. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. St Louis, Mo: Elsevier Saunders. 2005:542.
37. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):992-1001.
38. Travis WD, Brambilla E, Burke AP (eds). World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart: Lung cancer staging and grading 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2015.

39. Shim HS, Choi YL, Kim L, et al. Molecular Testing of Lung Cancers. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(3):242-52.
40. Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *Febs Journal* 2010;277(2):301-8
41. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.
42. Blackhall F, Ranson M, Thatcher N. Where next for gefitinib in patients with lung cancer? *Lancet Oncol* 2006;7(6):499-507.
43. V Laffert M, Warth A, Penzel R, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a multi-centre ALK-testing. *Lung Cancer* 2013;81(2):200-6
44. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. 2007. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in NSCLC. *Nature* 448; 561-6.
45. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in NSCL. *N Engl J Med* 2010; 363(18):1693-703.
46. Roberts PJ, Stinchcombe TE, Der CJ, Socinski MA. Personalized medicine in non-small-cell lung cancer: is KRAS a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? *J Clin Oncol* 2010;28(31):4769-77.
47. Raponi M, Winkler H, Dracopoli NC. KRAS mutations predict response to EGFR inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(4):413-418.
48. Sholl LM. 2014. Biomarkers in Lung Adenocarcinoma. A Decade of Progress. *Archives of Pathology Laboratory Medicine* Sep 25.
49. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, et al. Crizotinib in ROS1- rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
50. Katsuhiko Naoki, Tzu-Hsiu Chen, William G. Richards, et al. Missense Mutations of the BRAF Gene in Human Lung Adenocarcinoma¹. *Cancer Res* 1 December 2002; 62 (23): 7001–7003.

51. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3574-9.
52. Hirsch F, Varella-Garcia M, Franklin W, et al. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and protein expression in non-small cell lung carcinomas. *Br J Cancer*. 2002;86(9):1449.
53. Cheng L, Alexander RE, Maclennan GT, et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol* 2012;25(3):347- 69
54. Ju YS, Lee W-C, Shin J-Y, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome res*. 2012;22(3):436-45.
55. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011 Feb;6(2):244-85
56. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8(7):709–18.
57. MB Amin, SB Edge, FL Greene, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
58. F. D. B. Hasleton Philip, Ed. *Spencer's Pathology of the Lung Volume 2*, 6. Cambridge University Press, New York, USA, 2013.
59. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 1):103-109.
60. Murakami S, Ito H, Tsubokawa N, et al. Prognostic value of the new IASLC/ATS/ERS classification of clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2015;90(2):199-204.
61. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the

Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Arch Pathol Lab Med 2013 May;137(5):668-84

62. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, 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. Mod Pathol. 2014 May;27(5):690-700.
63. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. J Thorac Oncol. 2020;15(10):1599-1610.
64. Kuang M, Shen X, Yuan C, et al. Clinical Significance of Complex Glandular Patterns in Lung Adenocarcinoma: Clinicopathologic and Molecular Study in a Large Series of Cases. Am J Clin Pathol. 2018;150(1):65-73.
65. Warth A, Muley T, Harms A, et al. Clinical relevance of different papillary growth patterns of pulmonary adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2016 Jun;40(6):818-26.
66. Emoto K, Eguchi T, Tan KS, 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 Nov;14(11) 1948-61
67. Sonzogni A, Bianchi F, Fabbri 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 Mar 22;3(2):139-52
68. Nakatani Y, Kitamura H, Inayama Y, 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 Apr;22(4):399-411.
69. Inamura K, Satoh Y, Okumura S, 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 May;29(5):660-5

70. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, 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. *Mod Pathol*. 2011;24(5):653-664.
71. Nonaka D. A study of DeltaNp63 expression in lung non-small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(6):895-9.
72. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011;24(10):1348-59.
73. D. Hanahan, R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: The next generation, *Cell* 144 (2011) 646–674.
74. Romero-Garcia S, Moreno-Altamirano MM, Prado-Garcia H, et al. Lactate contribution to the tumor microenvironment: Mechanisms, effects on immune cells and therapeutic relevance[J]. *Front Immunol* 2016;7:52.
75. Grandemange S, Herzig S, Martinou JC. Mitochondrial dynamics and cancer. *Semin Cancer Biol* 2009, 19:50-56
76. W.X. Zong, J.D. Rabinowitz, E. White, Mitochondria and Cancer, *Mol. Cell* 61 (5) (2016) 667–676.
77. P. Mishra, D.C. Chan, Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15 (2014) 634–646.
78. Rodrigues T, Ferraz LS. Therapeutic potential of targeting mitochondrial dynamics in cancer. *Biochem Pharmacol*. 2020 Dec;182:114282.
79. Ni HM, Williams JA, Ding WX. Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control. *Redox Biol* 2012, 4:6-13.
80. Archer SL. Mitochondrial dynamics—mitochondrial fission and fusion in human diseases. *N Engl J Med* 2013, 369: 2236–2251.
81. Han P, Ren X, Qu X, Meng Y. The Regulatory Mechanisms of Dynamin-Related Protein 1 in Tumor Development and Therapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2021 Feb;36(1):10-17.

82. G.J.K. Praefcke, H.T. McMahon, The dynamin superfamily: Universal membrane tubulation and fission molecules? *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5 (2004) 133–147.
83. P. Zhu, A. Patterson, J. Stadler, et al. Intra and Intermolecular Domain Interactions of the C-terminal GTPase Effector Domain of the Multimeric Dynamin-like GTPase Drp1, *J. Biol. Chem.* 279 (34) (2004) 35967–35974.
84. Ferguson SM, De Camilli P. Dynamin, a membrane-remodelling GTPase. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012, 13: 75–88.
85. Sesaki H, Adachi Y, Kageyama Y, et al. In vivo functions of Drp1: lessons learned from yeast genetics and mouse knockouts. *Biochim Biophys Acta* 2014, 1842: 1179–1185.
86. Zhang CS, Lin SC. AMPK promotes autophagy by facilitating mitochondrial fission. *Cell Metab* 2016;23:399.
87. Ishihara N, Nomura M, Jofuku A, et al. Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice. *Nat Cell Biol* 2009, 11: 958–966.
88. Filichia E, Hoffer B, Qi X, Luo Y. Inhibition of Drp1 mitochondrial translocation provides neural protection in dopaminergic system in a Parkinson's disease model induced by MPTP. *Sci Rep* 2016, 6: 32656.
89. Hu C, Huang Y, Li L. Drp1-dependent mitochondrial fission plays critical roles in physiological and pathological progresses in mammals. *Int J Mol Sci* 2017;18:144.
90. Taguchi N, Ishihara N, Jofuku A, et al. Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission. *J Biol Chem* 2007;282:11521.
91. Szabadkai G, Simoni AM, Chami M, et al. Drp-1- dependent division of the mitochondrial network blocks intraorganellar Ca²⁺ waves and protects against Ca²⁺- mediated apoptosis. *Mol Cell* 2004;16:59.
92. Frank S, Gaume B, Bergmann-Leitner ES, et al. The role of dynamin-related protein 1, a mediator of mitochondrial fission, in apoptosis. *Dev Cell* 2001;1:515–525.

93. Qian W, Wang J, Van Houten B. The role of dynamin-related protein 1 in cancer growth: a promising therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets* 2013;17:997–1001.
94. Desai SP, Bhatia SN, Toner M, et al. Mitochondrial localization and the persistent migration of epithelial cancer cells. *Biophys J* 2013;104:2077.
95. Kashatus JA, Nascimento A, Myers LJ, et al. Erk2 phosphorylation of Drp1 promotes mitochondrial fission and MAPK-driven tumor growth. *Mol Cell* 2015;57:537.
96. Serasinghe MN, Wieder SY, Renault TT, et al. Mitochondrial division is requisite to RAS-induced transformation and targeted by oncogenic MAPK pathway inhibitors. *Mol Cell* 2015;57:521.
97. Lee YJ, Jeong SY, Karbowski M, et al. Roles of the mammalian mitochondrial fission and fusion mediators Fis1, Drp1, and Opa1 in apoptosis. *Mol Biol Cell*. 2004;15(11):5001-5011.
99. T. Koshiba, S.A. Detmer, J.T. Kaiser, et al. Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes, *Science* 305 (2004) 858–862.
99. Zhao J, Zhang J, Yu M, et al. Mitochondrial dynamics regulates migration and invasion of breast cancer cells. *Oncogene* 2013;32:4814–24.
100. Tanwar DK, Parker DJ, Gupta P, et al. Crosstalk between the mitochondrial fission protein, Drp1, and the cell cycle is identified across various cancer types and can impact survival of epithelial ovarian cancer patients. *Oncotarget* 2016;7:60021.
101. Inoue-Yamauchi A, Oda H. Depletion of mitochondrial fission factor DRP1 causes increased apoptosis in human colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;421(1):81-85.
102. Q. Xie, Q. Wu, C.M. Horbinski, et al. Mitochondrial control by DRP1 in brain tumor initiating cells, *Nat. Neurosci.* 18 (4) (2015) 501–510.
103. Shen F, Gai J, Xing J, et al. Dynasore suppresses proliferation and induces apoptosis of the non-small-cell lung cancer cell line A549. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;495:1158–66.

104. Thomas KJ, Jacobson M. Defects in mitochondrial fission protein dynamin-related protein 1 are linked to apoptotic resistance and autophagy in a lung cancer model. PLoS One 2012;7:e45319.
105. Hu DD, Li PC, He YF, et al. Overexpression of coiled-coil domain-containing protein 34 (CCDC34) and its Correlation with angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma. Med Sci Monit 2018;24:698–705.
106. Fedchenko N, Reifenrath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue - a review. Diagn Pathol. 2014;9:221.
107. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında PD-L1 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Ve Prognostik Özellikler İle İlişkisi, Uzmanlık Tezi Dr. Gizem Toker Çalışkan Tez Danışmanı Prof. Dr. Nalan Akyürek
108. R. Marshall, A. Popple, T. Kordbacheh, J., et al “Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer – An Unheralded Opportunity?” Clin. Oncol., vol. 29, no. 4, pp. 207–217, 2017.
109. Cheng J, Sha Z, Zhang R, et al. L22 ribosomal protein is involved in dynamin-related protein 1-mediated gastric carcinoma progression. Bioengineered. 2022 Mar;13(3):6650-6664.
110. Zhao T, Guo BJ, Xiao CL, et al. Aerobic exercise suppresses hepatocellular carcinoma by downregulating dynamin-related protein 1 through PI3K/AKT pathway. J Integr Med. 2021 Sep;19(5):418-427.
111. Liu WL, Li CY, Cheng WC, et al. High Mobility Group Box 1 Promotes Lung Cancer Cell Migration and Motility via Regulation of Dynamin-Related Protein 1. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3628.
112. Ke S, Zhou T, Yang P, et al. Ye S. Gold nanoparticles enhance TRAIL sensitivity through Drp1-mediated apoptotic and autophagic mitochondrial fission in NSCLC cells. Int J Nanomedicine. 2017 Mar 31;12:2531-2551.
113. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. Adv Exp Med Biol 2016;893:1-19

114. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Morfolojik Prognostik Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi Dr. Seçil Hasdemir Tez Danışmanı Prof. Dr. Elif Ülker Akyıldız
115. Urer HN, Kocaturk CI, Gunluoglu MZ, et al. Relationship between lung adenocarcinoma histological subtype and patient prognosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20(1):12-18.
116. Park HJ, Cha Y-J, Kim SH, Kim A, et al. Keratinization of Lung Squamous 107 Cell Carcinoma Is Associated with Poor Clinical Outcome. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2017;80(2):179.
117. Weichert W, Kossakowski C, Harms A, et al. Proposal of a prognostically relevant grading scheme for pulmonary squamous cell carcinoma. *Eur Respir J.* 2016 Mar;47(3):938–46.
118. Hou L, Wang T, Chen D, et al. Prognostic and predictive value of the newly proposed grading system of invasive pulmonary adenocarcinoma in Chinese patients: a retrospective multicohort study
119. C.K. Chung, Richard Zaino, John A. Stryker, et al. Carcinoma of the Lung: Evaluation of Histological Grade and Factors Influencing Prognosis, *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 33, Issue 6, 1982, Pages 599-604
120. Al-Alao BS, Gately K, Nicholson S, et al. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(1):55-64.
121. Akin, S. E., & Duran, F. M. (2019). Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda Tümör Histopatolojisinin Lokal Ve Uzak Nükse Etkileri. *SdÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(4), 480-485.
122. Tsuchiya N, Doai M, Usuda K, et al. Non-small cell lung cancer: Whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient for assessment of tumor grade, lymphovascular invasion and pleural invasion. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172433.
123. Higgins KA, Chino JP, Ready N, et al. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer: implications for staging and adjuvant therapy. *J Thorac Oncol* 2012;7(7):1141-7.

124. Cerrahi Rezeksiyon Uygulanan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Plevral İnvazyon Derecesinin Sağkalıma Olan Etkisi, Uzmanlık Tezi Dr. Volkan Yılmaz Tez Danışmanı Prof. Dr. Burçin Çelik
125. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(1):160-165.
126. Choi, H., Kim, H., Hong, W. et al. Prediction of visceral pleural invasion in lung cancer on CT: deep learning model achieves a radiologist-level performance with adaptive sensitivity and specificity to clinical needs. *Eur Radiol* 31, 2866–2876 (2021).
127. Yılmaz, A., Duyar, S. S., Cakir, E., et al. (2011). Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 40(3), 664-670.
128. Hu SY, Hsieh MS, Hsu HH, et al. Correlation of tumor spread through air spaces and clinicopathological characteristics in surgically resected lung adenocarcinomas. *Lung Cancer.* 2018;126:189–193
129. Qiu X, Chen D, Liu Y, et al. Relationship between stromal cells and tumor spread through air spaces in lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer.* 2019;10(2):256–267.
130. Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, et al. Tumor spread through air spaces is an independent predictor of recurrence-free survival in patients with resected lung squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(8):1077–1086.
131. Yanagawa N, Shiono S, Endo M, Ogata SY. Tumor spread through air spaces is a useful predictor of recurrence and prognosis in stage I lung squamous cell carcinoma, but not in stage II and III. *Lung Cancer.* 2018;120:14–21
132. Lu S, Tan KS, Kadota K, et al. Spread through air spaces (STAS) is an independent predictor of recurrence and lung cancer-specific death in squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017;12:223–34.
133. Han, Y.B., Kim, H., Mino-Kenudson, M. et al. Tumor spread through air spaces (STAS): prognostic significance of grading in non-small cell lung cancer. *Mod Pathol* 34, 549–561 (2021).

134. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer*. 2005;50(2):227-234.
135. Wang BY, Huang JY, Chen HC, et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(1):43-52.

