

Correspondence address
Yazışma adresi

İ. Ebru ÇAKIR
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Patoloji
İzmir, Türkiye
arabaci.ebru@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 07 Ocak 2023
Kabul Tarihi / Accepted : 29 Eylül 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

Çakır İ.E.
Akciğer Adenokarsinomlarında Dünya Sağlık
Örgütü Sınıflaması, Histopatolojik Derece ve
Patern Analizi

Akd Tıp D 2024;10(3): 572-579

İ. Ebru ÇAKIR
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Patoloji
İzmir, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7959-3491

Akciğer Adenokarsinomlarında Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması, Histopatolojik Derece ve Patern Analizi

World Health Organization Classification, Histopathological Grade and Pattern Analysis of Lung Adenocarcinoma

ÖZ

Akciğer tümörlerinin histopatolojik olarak sınıflamak için “Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-2021 Torasik Tümörler Sınıflaması” kullanılmaktadır. Son dekatda, akciğer tümörlerinin moleküler temelleri ve tedavisindeki gelişmeler sonucunda, bir önceki DSÖ-2015 sınıflaması, adenokarsinomlarda önemli yenilikler getirmiştir. Son sınıflama olan DSÖ-2021’de ise, az sayıda yeni tanımlanan antite ve minör değişiklikler dışında, 2015 sınıflaması ana hatlarını korumuştur. DSÖ-2021 sınıflamasında, yenilik olarak, invaziv adenokarsinom, non-müsinöz ve müsinöz tip olarak iki ana kategoride sınıflanmış, ek olarak nadir varyantlar belirtilmiştir. DSÖ-2015 sınıflamasında, non-müsinöz adenokarsinomlarda, baskın paterni alt tip olarak belirterek prognoz ile iyi bir korelasyon gösterilmiş ancak resmi bir derecelendirme sistemi geliştirilmemiştir. Son DSÖ sınıflamasında, adenokarsinomlarda baskın patern ile alt tip sınıflaması yerini korumuş ve prognoz ile ilişkili, üç kademeli yeni bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu derleme yazısında, adenokarsinomlarda son DSÖ sınıflamasında yapılan değişiklikler, yeni derecelendirme sistemi ve bu tümörlerin prekürsör lezyonlardan histopatolojik ayırımında, alt tip tayininde ve derecelendirmede kullandığımız paternler analiz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler:

Akciğer adenokarsinomu, DSÖ sınıflaması, Derecelendirme, Patern analizi

ABSTRACT

“World Health Organization (WHO)-2021 Classification of Thoracic Tumors” is used to classify lung tumors histopathologically. In the last decade, as a result of the developments in the molecular basis and treatment of lung tumors, the previous WHO-2015 classification brought important innovations in adenocarcinomas. In the last classification, WHO-2021, the 2015 classification has preserved its main lines, except for a few newly defined entities and minor changes. In the WHO-2021 classification, as novelty, invasive adenocarcinoma was classified into two main categories as non-mucinous and mucinous types, additionally rare variants were specified. The WHO-2015 classification showed a good correlation with prognosis in non-mucinous adenocarcinomas, specifying the predominant pattern as a subtype, but a formal grading system has not been

developed. In the latest WHO classification, subtype classification with the dominant pattern has remained and a new three-tiered grading system has been developed, which is related to prognosis. In this review article, the changes made in the latest WHO classification of adenocarcinomas, the new grading system and the basic patterns we used in the histopathological differentiation of these tumors from precursor lesions, subtype determination and grading are analyzed.

Key Words:

Lung adenocarcinoma, WHO classification, Grading, Pattern analysis

GİRİŞ

Akciğer kanseri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması, 1967'deki ilk sınıflamadan 2021'deki son sınıflamaya gelene kadar önemli değişiklikler geçirdi. Akciğer adenokarsinomları açısından en önemli değişiklikler ise, adenokarsinomların moleküler temelleri ve tedavisindeki gelişmeler sonucunda, 2004-2015 yılları arasında gerçekleşti (1-3). 2011 yılında, IASLC/ATS/ERS tarafından yayınlanan multidisipliner konsensus çalışma sonuçlarını içeren yayın sonucunda 2015 DSÖ'deki adenokarsinom sınıflaması şekillendi (4). 2011 IASLC önerileri ile 2015 sınıflamasında adenokarsinomlarda geniş bir kategori olan tarihi bronkoalveoler karsinom terminolojisi ortadan kalkarak, preinvaziv adenokarsinoma insitu, minimal invaziv adenokarsinom ve lepidik baskın adenokarsinom terminolojileri doğdu. 2015 sınıflamasının en önemli sonuçlarından biri de mikst tip adenokarsinom terminolojisinin yerine, prognostik önemi olan majör veya baskın yapısal paternlerin, adenokarsinom alt tipi olarak hayatımıza girmesi oldu (1-4).

DSÖ 2015 sınıflaması ile lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid olarak beş temel patern invaziv non-müsinöz adenokarsinomları tiplendirmek için kullanılmaya başlandı. 2011 ve sonrasında yapılan çok sayıda validasyon çalışması baskın alt tip ile sınıflandırmanın mikst alt tipin stratifiye edilmesine ve en heterojen tümörlerde bile prognostik alt tiplerin oluşmasına katkıda bulunduğunu gösterdi (4, 5). Bu çalışmalarda adenokarsinoma insitu ve minimal invaziv adenokarsinomlarda 5 yıllık toplam ve hastaliksız sağkalım %100 olarak çok iyi bulundu, lepidik baskın tip yine %90'larda sağkalım oranları ile iyi prognozlu görüldü. Asiner ve papiller "intermediate" prognozlu olarak izlendi (6-8). Solid ve mikropapiller alt tipler ise en düşük hastaliksız ve toplam sağkalım oranları ile en kötü prognozu gösterdi. Çalışmalarda lepidik paternin oranı arttıkça sağkalımın daha iyi olduğu görüldü. Minör de olsa solid ve mikropapiller paternin yüzdesi arttıkça rekürrens riskinin arttığı görüldü (9, 10). Bu çalışmaların çoğu baskın paterne dayalı tiplendirme ve invazyon değerlendirmesi ile interobserver uyumun ve kappa değerlerinin yüksek olduğunu gösteriyordu (4-10).

2015 DSÖ sınıflamasında, preinvaziv lezyonlar olarak, atipik adenomatöz hiperplazi ve adenokarsinoma insitu yer alırken, invaziv tümöre ilerlerken ara bir lezyon olarak minimal invaziv adenokarsinom tanımlanmıştı. 2021 sınıflamasında bu antiteler yerlerini korudu. Baskın paterne göre adenokar-

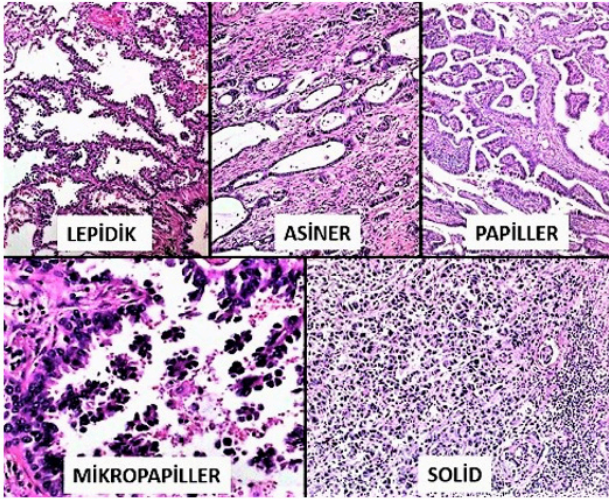
sinom alt tip sınıflaması beş temel paterni (lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid) içerecek şekilde 2015'de yer almıştı. 2021 sınıflamasında 2015'den farklı olarak bu alt tiplerin üst başlığına "invaziv non-müsinöz adenokarsinom" terminoloji olarak eklendi. Adenokarsinomun varyantları ise 2015 sınıflamasında invaziv müsinöz adenokarsinom ve mikst tipi olan invaziv müsinöz/non-müsinöz adenokarsinom, kolloid adenokarsinom, fetal adenokarsinom ve enterik adenokarsinom idi. 2021 sınıflamasında tüm varyantlar yerini korudu, enterik adenokarsinom terminolojisi yerine adenokarsinom enterik tip olarak isim değişikliği uygulandı. Dolayısıyla DSÖ-2021'de, adenokarsinomlarda terminoloji açısından minör değişiklikler izlenmiş olup, 2015 sınıflaması ana hatlarını korumuştur (1-4).

DSÖ-2021'de adenokarsinomlar için majör bir değişiklik olarak resmi bir derecelendirme sisteminin tanımlanmış olması ve lepidik non-müsinöz adenokarsinomlarda, 8. TNM'nin de belirttiği gibi T faktörünün, yani tümör boyutunun tespitinde sadece invaziv tümör boyutunun kullanılması önerisi dikkati çekmektedir (3, 11). Bu majör değişikliklere geçmeden önce sınıflamada yer alan preinvaziv lezyonlara daha detaylı olarak değinmek uygun olacaktır. Preinvaziv lezyonlardan atipik adenomatöz hiperplazi, genellikle 5 mm altında, periferik yerleşimli, alveollerini döşeyen, hafif/orta atipik hücrelerin proliferasyonudur. Reaktif pnömosit hiperplazisinden ayırımında fibrozis ve inflamasyon olmaması yardımcı özelliktir. Moleküler yolağında, başlangıçta BRAF ve KRAS mutasyonu üzerinden geliştiği ve progresyonunda EGFR mutasyonları gösterdiği izlenmiştir. Rezeksiyonlarda insidental ve multifokal olarak da bulunabilmesi ve mutasyonel spektrumundaki bazı farklılıklar, adenokarsinom için zorunlu bir prekürsör olmadığını ya da progresyon için uzun latent dönemine sahip olduğunu düşündürür (12, 13).

Diğer preinvaziv lezyon olan adenokarsinoma insitu, alveol çatısının tamamen korunduğu, yani saf lepidik paternde gelişim gösteren, 3 cm altı nodüllerdir. İnvaziv adenokarsinomlarda izlenen driver gen mutasyonlarını gösterir. Alveollerini döşeyen hücreler, genellikle tek sıralı monolayer olup bazen overlap ve hafif stratifikasyon ile minör sellüler tufting gösterebilir. Ancak iki hücreden fazla stratifikasyon multifokal olarak bulunmamalıdır (14). Skleroz/elastoz sıktır, ama alveol çatısı korunmuştur ve desmoplazi yoktur. Adenokarsinoma insitu tanısı için tümörde stromal, vasküler, plevral invazyon ve nekroz olmamalıdır. Lepidik patern dışında diğer paternler bulunmamalıdır. Neredeyse tüm vakalar non-müsinöz tipte olup müsinöz olgular ileri derecede nadirdir. Atipik adenomatöz hiperplazi ile adenokarsinoma insitu ayırımı açısından, hiperplazide 5 mm altı boyut ve küçük büyütmede çevre ile karışan görünüm, insituda ise 5 mm üzeri boyut ve çevreden keskin sınır ile ayırım dikkati çekmektedir. Hiperplazide hücreler hafif orta atipik olup polimorfik görünüm ve nükleuslar arası boşluk içerirken, insitular daha monoton malign epiteliyal hücrelerden oluşmaktadır, nükleuslar arası boşluk mevcut olmayıp sellüler görünüm ve yer yer hafif üst üste binme vardır (14-16).

Minimal invaziv adenokarsinom ise 3 cm altında boyutu olan

invaziv odağı 5 mm ve altında olan, baskın olarak lepidik paternde çoğu non-müsinöz tipte tümörlerdir. Prognoz adenokarsinoma insitu gibi komplet rezeksiyonda %100' dür. Adenokarsinoma insitu ve minimal invaziv adenokarsinom rezeksiyon tanısı olup bu tanıları için tümörün tamamının örneklenmiş olması gereklidir. Akciğer adenokarsinomları için; invaziv tümör hücrelerini içeren myofibroblastik stroma, lepidik patern dışı histolojik paternler (asiner, papiller, mikropapiller, solid) veya vasküler, lenfatik, plevral invazyon, nekroz ve havayolları boyunca yayılım (STAS) varlığı invazyon anlamına gelir (2-4). İnvaziv non-müsinöz adenokarsinomlar ise, 5 mm üzeri boyuta sahip ve yukarıda belirtilen invazyon kriterlerini taşıyan tümörlerdir. Bu tümörler morfolojik ve immünohistokimyasal olarak glandüler diferansiyasyon kanıtlarını paternlerle gösteren veya solid paternli olup da immünohistokimyasal çalışmalarda TTF1 veya napsin A ekspresyonu veya histokimyasal çalışmalarda, iki büyük büyütme alanında beşten fazla müsin gösteren tümörler olarak tanımlanmıştır. Rezeksiyon materyallerinde bu tümörler raporlanırken, beş temel yapısal patern olan lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternlerin %5-10' luk dilimlerle not edilmesi ve en yüksek yüzdeli yani baskın patern ile tümörün isimlendirilmesi gerekmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Adenokarsinomlarda alt tiplendirmede kullanılan, lepidik, asiner, papiller, solid ve mikropapiller olmak üzere beş temel histopatolojik patern (H&E).

Bu tanı için varyantlara ait kriterlerin de %5' den fazla bulunmaması gerekir. Bu tümörlerde patern analizi sayesinde; insitu ve minimal invaziv adenokarsinomları invaziv adenokarsinomlardan ayırt edebilmekteyiz, invaziv non-müsinöz adenokarsinomların histolojik alt tiplerini vermekteyiz ve ilerleyen paragraflarda bahsedileceği gibi adenokarsinomlarda histopatolojik derecelendirmeyi tespit etmekteyiz. Dolayısı ile patern analizi bu tümörlerin doğru rapor edilebilmesinde son derece önemli bir parametredir (2-5).

Lepidik patern: Lepidik terminolojisi ilk kez 1902' de Kanadalı patoloji profesörü Adami tarafından yüzey döşeyici hücrelerden köken alan tümörler için, 1962' de Spencer' in akciğer patolojisi kitabında alveol duvarlarını döşeyen

tümörler için kullanılmıştır. Bu kelime bu tip tümör gelişiminin lepidoptera cinsi pul kanatlı denilen kelebeklerin kanatlarına olan benzerliğinden türemiştir (17). Lepidik adenokarsinomlar ise alveoller boyunca büyüyen neoplastik pnömositik hücreler ve 5 mm üzeri invaziv odaktan oluşan tümörler olarak tanımlanmaktadır (2, 3).

Lepidik bileşenli non-müsinöz adenokarsinomlarda prognostik invaziv boyutla ilişkili olduğundan 8. TNM' ye göre T kategorisi yani tümör boyutu için invaziv bileşenin boyutu verilmelidir. Ölçülecek invaziv bileşen miyofibroblastik stromayı infiltre eden tümör hücreleri ve/veya lepidik dışındaki paternlerdir (asiner, papiller, mikropapiller, solid). İnvaziv bileşen tek bir ölçülebilir odak değilse, invaziv tümör boyutunu tahmin etmek için, tümörün makroskopik boyutuyla non-lepidik ya da invaziv olan toplam tümör yüzdesinin çarpılması ve bu invaziv boyutun da patoloji raporlarında bildirilmesi gerekmektedir (3, 18). Çalışmalarda adenokarsinom ve prekürsör lezyonlarındaki genomik intratümöral heterojenite nedeniyle lepidik büyümenin iki farklı biyolojik tipte olabileceği söylenmektedir: 1-Prekürsör lepidik: Atipinin hafif olduğu, 2-“Outgrowth” lepidik: Belirgin nükleer atipili hücrelerden oluşan lepidik paternlerdir. Bu iki lepidik patern arasında morfoloji yanı sıra ki67 ve p53 immünoekspresyonları açısından belirgin farklar bulunmakta olup “outgrowth” lepidik patern artmış ki67 ve p53 ekspresyonu göstermektedir. Bu lepidik büyüme formlarının biyolojik olarak farklı olduğu ile ilgili kanıtlar mevcut olmakla birlikte sağkalım ile ilişkisi net olmadığı için klinik pratikte bu ayırımın yapılması önerilmemektedir (3, 19).

Akciğer adenokarsinomlarına ait tümör rezeksiyon materyallerinde, lepidik paterni destekleyen ve alveoler çatının korunduğunu gösteren yardımcı bulgulara baktığımızda: İnteristisyumda küçük arterlerin normal paterninin korunmuş olması, her zaman güvenilir bir kriter olmasa da alveoller içinde makrofajların varlığı, bir miktar subjektif bir bulgu olmakla birlikte alveoler duvarlarda EVG boyasında “discontinous” elastik dokunun varlığı, lepidik alanda miyofibroblastik stromanın olmaması lepidik patern lehine yardımcı bulgulardır. Lepidik patern analizi yapılırken komşu akciğer parankimi ile karşılaştırılarak değerlendirme patern analizinde yardımcıdır (20, 21). Lepidik paterni değerlendirirken karşımıza bazı tuzaklar çıkabilir. Özellikle VATS prosedüründe görülen cerrahi ateletazi, alveolar kompresyon ve kollaps, lepidik paternin psödopapiller ve psödoasiner görünümüne neden olur. Ayrıca alveol duvarları fibrozis, fibroelastozis, inflamasyon nedeniyle kalınlaşmış olabilir. Bu durumda kollabe alveoller kompleks yapıları taklit edebilir. Ayrıca amfizemde kırılmış septal yapılar olabilir, tanjensiyel kesitler karşımıza gelebilir ya da alveol duvarlarında hücreler kopabilir, bu durumlarda da lepidik paterni papiller paternden ayırmak zor olur. Bu tip durumlarda lepidik paterni papiller paternden ayırt edebilmek için kullanabileceğimiz özelliklere bakacak olursak; çevrede daha az komprese alanlarda aşık lepidik patern varlığı ve alveoler makrofajlar içermesi lepidik paterni destekleyen bulgulardır. Abundan yuvarlak tutunmamış papillaların varlığı, yonca yaprağı dalları gibi sekonder ve tersiyer dallanmalar ise papiller patern

lehinedir. Lepidik paternde stratifikasyon nadir olup hobnail hücreler olabilir. Gerçek papiller paternde stratifikasyon olabilir, tek sıralı olduğunda hobnail hücrelerden ziyade küboidal kolumnar hücreler vardır (14, 20-22).

Çalışmalarda kollaps alanındaki psödopapillaları gerçek papillalardan ayırmak için histokimyasal çalışma olarak elastin boyasının kullanılabilmesi söylenmektedir. Thunnissen ve arkadaşları çalışmalarında, kollabe parankimde lepidik alanlardaki psödopapiller yapılar ince elastik lifler mevcut olduğunu gerçek papiller paternlerde elastik lif olmadığını ve ayırmada elastin boyasını önermektedir (23). Çalışmalarda kollaps ile distorsiyone uğramış alveoller gerçek invazyondan ayırmak için de elastin boyasının kullanılabilmesi söylenmektedir ve lepidik alanda korunmuş elastik lifler mevcutken invazyonda elastik çatinın destrükte olduğu ve bu bulgunun tanıda yardımcı olabileceği söylenmektedir (24). Alveolar kollaps, artmış intestisyel bağ doku ile alveoler duvarları kalınlaştırarak lepidik paternli alanlarda asiner patern şüphesi doğurabilir. Bu durumda asiner patern lehine kullanılacak bulgular; alveol yapılarından daha küçük konveks glandüler yapıların varlığı, desmoplazi varlığı, ikiden fazla sıralı stratifiye glandüler yapıların varlığıdır. Lepidikten asinere geçiş alanlarında, nükleer boyut ve atipi artarken hücre morfoloji hobnail ve küboidalden daha yüksek kolumnara ve daha az polere döner (14, 20-24).

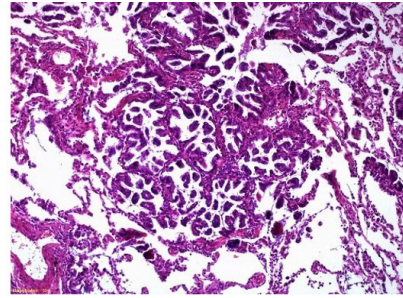
Asiner patern: Asiner paternli tümörler santral lümeni olan glandüler yapıların alveoler çatinın yerini aldığı miyofibroblastik stromada invazyon gösteren tümörlerdir. Asiner paternin kötü prognozla ilişkili bir varyantı kribriform yapılandır. Kribriform patern sırt sırta vermiş glandülerden oluşan, arada stromanın görünmediği paterndir. Son dekatda yapılan çok sayıda çalışmada kribriform büyüme paterninin agresif klinikopatolojik parametreler ile ilişkili olduğu, asiner adenokarsinomdan daha kısa sağkalım ve yüksek rekürrens oranlarına sahip olduğu, prognozun solid ve mikropapiller adenokarsinom ile benzer olduğu gösterilmiştir. Kribriform patern tümör tiplendirmesinde yer almaz ancak son DSÖ-2021 derecelendirme sisteminde kompleks glandüler patern ile birlikte adenokarsinomlardaki yüksek dereceli paternler içinde yer alır (4, 25, 26).

Papiller patern: Fibrovasküler korların yüzeyi boyunca tümör hücrelerinin büyümesidir. Miyofibroblastik stromanın varlığı tanı için şart değildir. Kollaps gösteren akciğer parankiminde ve alveoler duvarlarının tanjansiyel kesitlerinde lepidik patern ile karışır. Asiner veya lepidik patern ile çevrili havayollarını dolduran papiller yapılar varlığında papiller adenokarsinom olarak tiplendirilmelidir (3). Warth ve arkadaşları çalışmalarında, papillaların boyutu ve nükleer dereceye göre prognozla ilişkili üç farklı morfolojik spektrum gösterdiğini ve papilla boyutlarının ileri derecede değişken ve nükleer atipinin şiddetli olduğu tip 3' de prognozun en kötü olduğunu bildirmiştir (27).

Solid patern: Akciğerde solid paternli tümörle karşılaştığımızda adenoid ya da glandüler diferansiyasyonu kanıtlamak için TTF1 ve/veya napsin pozitifliği ve p40 negatifliği veya his-

tokimyasal olarak intrasellüler olarak müsin dPAS veya musikarmin ile iki büyük büyüme alanında beşten fazla tümör hücresinde göstermek gerekir. Saf solid paternli bir tümörde metastaz ekartasyonu için gerekli immünohistokimyasal belirteçlerin de eklenmesi söz konusu olabilmektedir. Çalışmalarda solid paternin PDL-1 ekspresyonu ve KRAS mutasyonu ile ilişkili olduğu söylenmektedir (2, 3, 28).

Mikropapiller patern: Alveol duvarından kopmuş veya onunla ilişkili olan fibrovasküler kor yapısı olmayan, yüzük benzeri glandüler yapılar ya da floret oluşturan papiller kümeler/ tuflar halinde büyümedir (3). Stromal invaziv patern mikropapiller paternin alt tipi olarak tanımlanmıştır. Stromal patern, fibrotik stromada berrak boşluk içinde tuflar/kümeler olarak bilinir ve bu patern de konvansiyonel mikropapiller gibi kötü prognozludur. Lepidik, asiner veya papiller patern olan havayollarında mikropapiller patern varsa prognozu daha kötü olduğu için mikropapiller patern olarak sınıflamak gerekir (3, 29). Mikropapiller paternin bir alt tipi fligree paterndir, literatürde 2019 yılında tanımlanmıştır ve DSÖ-2021' de yer almıştır. Bazalden itibaren en az üç hücre uzunluğunda dantela benzeri dar yığınlardır. Genişlik en fazla üç hücredir ve fibrovasküler kor yoktur (Şekil 2).



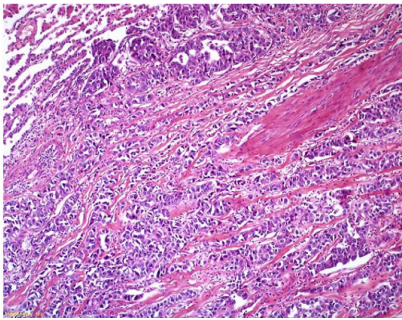
Şekil 2. Adenokarsinomda mikropapiller paternin alt tipi olan fligree paterni (H&E, 100).

Klasik mikropapiller gibi varlığında sağkalım kötüdür (30). 2021 yılında yayınlanmış bir çalışmada, otörler mikropapiller paterni "pure mikropapiller nest" ve "small solid nest" olarak iki alt tipe ayırmıştır. Glandüler polaritesi korunmuş olan tomurcuklar "pure mikropapiller nest", glandüler dizilimi polaritesi olmayanlar "small solid nest" olarak ayrılmış ve "small solid nest" lerin daha çok sigara içen ve EGFR wild hastalarda görüldüğü, evre 1' de toplam sağkalımın "pure mikropapiller nest" lerden daha kısa olduğu gösterilmiştir (31). 2020 yılına ait bir diğer çalışmada ise mikropapiller paterni boyuta göre 1-20 tümör hücreli küçük orta boylu kümelerden oluşan tipik floret mikropapilla ve 20' den fazla sayıda tümör hücresinden oluşan "large nest mikropapilla" olarak iki gruba ayırmıştır. "Large nest mikropapilla" grubunda hastaliksız sağkalım daha kısa izlenmiş ve bu tipin ayrı olarak rapor edilmesi önerilmiştir. Ancak literatürde tanımlanan bu mikropapiller patern alt tipleri DSÖ-2021' de yer almamaktadır (32).

Kompleks glandüler patern: Adenokarsinomların alt tiplendirmesinde değil ama son DSÖ' de adenokarsinom derecelendirmesinde kullanılan bir yapısal patern tanımlamasıdır. 2014 yılında Moreira yüksek dereceli akciğer adenokarsinom

paternleri olarak kribriform ve füzyon gösteren glandları prognostik olarak anlamlı buldu ve bu iki yapısal değişikliği kompleks glandüler paternler olarak tarifledi. Bu çalışmada füzyon gösteren glandlar grubu içinde; desmoplastik stromada küçük yuvalar, irregüler anastomozlaşan kümeler, sırt sırta küçük irregüler kümeler, dallanan anastomozlaşan glandüler formasyonlar tanımlandı ve kribriform yapı ile füzyon gösteren glandlar yani kompleks glandüler patern gösteren evre 1 adenokarsinomların solid ve mikropapiller patern ile benzer sağkalım gösterdiği bulundu ve bu paternin yüksek dereceli tümör indikatörü olarak derecelendirmede kullanılması önerildi (33). Moreira'nın bu makalesinden bir yıl sonra DSÖ 2015 sınıflaması yayınlandı ve adenokarsinomlarda derecelendirmede baskın histolojik paterne göre derecelendirme önerildi. Buna göre lepidik baskın tümörler düşük, asiner veya papiller baskın tümörler orta, solid veya mikropapiller baskın tümörler yüksek olarak derecelendi (2). Ancak 2015 sonrasında özellikle asiner paternin daha kötü prognozlu olan alt tiplerinin varlığı (yani kribriform ve füzyon gösteren glandlar) farklı çalışmalarda da gösterildi ve en nihayet 2020'de IASLC tarafından gerçekleştirilen, ilk isim olarak yine Moreira'nın yer aldığı çok merkezli büyük çalışmada, baskın histolojik patern ile yüksek dereceli paternin kombine edildiği derecelendirme önerildi ve bu derecelendirme sistemi DSÖ 2021'de yerini aldı (3, 11).

Yüksek dereceli paternler solid, mikropapiller, kribriform veya kompleks glandüler patern olarak tanımlandı. Derece 1; lepidik baskın tümörler olup yüksek dereceli paterni %20'den az, derece 2; asiner veya papiller baskın tümörler olup yine yüksek dereceli paterni %20'den az ve derece 3; herhangi baskın paternli tümörde %20'den fazla yüksek dereceli paternli olarak derecelendirme sistemi şekillendi. Derecelendirmeye bu şekilde katılmış olan kompleks glandüler patern derecelemeyi ilk öneren IASLC makalesinde desmoplastik stromada füzyon gösteren irregüler glandlar ve irregüler sınırlı "ribbon-like" formasyonda kötü gelişmiş glandlar, küçük hücre kümeleri, desmoplastik stromayı infiltre eden tek hücreler olarak tanımlanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Adenokarsinomda DSÖ-2021 derecelendirme sisteminde kullanılan kompleks glandüler patern (H&E, 100).

DSÖ 2021 mavi kitapta ise daha yalın bir tarifile füzyon gösteren glandlar veya desmoplastik stromayı infiltre eden tek hücreler olarak tanımlanmaktadır (11). IASLC derecelendirme sistemi validasyonu için; son iki yılda yapılan çok sayıda Asya çalışmasında özellikle erken evre olgularda IASLC derecelendirme sisteminin prognostik önemi olduğu hatta bir

çalışmada kemoterapiye az yanıtla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). Deng ve arkadaşlarının 1002 olguluk geniş Asya serisinde, derecelendirmede interobserver uyumunun kappa 0,94 değeri ile mükemmel olduğu bulunmuştur (35). Yakın zamana ait çalışmalardan biri bu paternin mutasyon profilini ortaya koymuş ve KRAS ile ALK mutasyonları ile pozitif korele olduğunu göstermiş ve kompleks glandüler paternin negatif prognostik rolünü valide etmiştir (36). Bosse ve arkadaşlarının çalışmasında ise tek başına kribriform baskın paternin solid ve mikropapiller gibi kötü prognostik olduğu ama kompleks glandüler patern olarak kribriform ve füzyon gösteren glandlar birlikte değerlendirildiğinde sağkalım ile ilişkili olmadığını ve derecelendirme sistemi içinde füzyon gösteren glandların varlığının tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir (37).

DSÖ 2021 derecelendirme sisteminde gözlemciler arası uyum açısından çalışmalara bakıldığında derecelendirmeyi öneren IASLC'nin orijinal makalesinde kappa değeri 0,617 ile uyum iyi düzeydedir. Çoğu olguda uyumsuzluk derece 1 ve 2 arasında yaşanmış, aynı paterni bazıları lepidik bazıları papiller olarak değerlendirmiştir. Derece 2 ve 3 için uyumsuzluk sonuçlarında en çok yüksek dereceli paternin yüzdesinde/oranında uyumsuzluk görülmüştür (11). Patern analizinde ve alt tiplerde uyum açısından çalışmalara bakıldığında, 2012'deki Thunnissen'in çalışmasında patern analizinde en iyi uyum lepidik ve solid paternde, en düşük uyum mikropapiller paternde görülmüştür. Aynı yayında invazyon kararında ise kappa değerleri tipik olgularda 0,55 ile orta düzeyde olup özellikle fibroelastozis ve kollaps alanlarında invazyon kararında uyumsuzluk olduğu dikkati çekmektedir (38). Literatürde patern analizi için yapay zeka kullanan iki çalışma dikkati çekmektedir. 2019 yılı çalışmasında, rezeksiyon slaytlarında histolojik paternleri otomatik sınıflayan deep learning modeli kullanılmıştır. Neoplastik hücre bölgeleri; "CNN-convolutional neural network" ile tespit edilip katmanlanmıştır. Baskın ve minör paternler agrege edilmiştir. Model predominant paternleri sınıflamada 0,525 kappa skoru ve %66,6 uyum sağlamıştır. Bu oranlar patologlar arası kappa skoru ve uyumdan da hafif yüksek bulunmuştur (0,485 ve %62,7) Diğer çalışmada dört ayrı CNN modeli histolojik paternleri analiz etmek için kullanılmış, DN-Alex net ve FT Alex Net %89,9 ve %75,3 ile patolog seviyesinde performans elde etmiştir (39, 40).

SONUÇ

Akciğer karsinomlarında en son sınıflama olan 2021-DSÖ'de, adenokarsinomlarda baskın patern ile alt tip sınıflaması yerini korumuş ve prognoz ile ilişkili, üç kademeli yeni bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu tümörlerde histopatolojik olarak patern analizi yapılarak; insitu ve minimal invaziv adenokarsinomlar invaziv adenokarsinomlardan ayırt edilebilmekte, invaziv non-müsinöz adenokarsinomların prognostik anlamı da olan histolojik alt tipleri verilebilmekte ve histopatolojik derecelendirme tespit edilebilmektedir. Dolayısı ile bu tümörleri raporlarken detaylı ve doğru bir patern analizi yapılması, prognoz ve tedaviyi şekillendirmeye katkı sağlayacaktır.

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC, 2004.
2. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of The Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon: IARC, 2015.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2021.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin J, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International Association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(22):244-85.
5. Takahashi Y, Eguchi T, Kameda K, Lu S, Vaghjiani R, Tan KS, Travis WD, Jones DR, Adusumilli PS. Histologic subtyping in pathologic stage I-IIA lung adenocarcinoma provides risk-based stratification for surveillance. *Oncotarget*, 2018; (9): 35742-51.
6. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F, Tsuruyama T, Travis WD, Date H, Haga H. Validation of the IASLC/ATS/ERS Lung Adenocarcinoma Classification for Prognosis and Association with EGFR and KRAS Gene Mutations Analysis of 440 Japanese Patients. *J Thorac Oncol* 2013;8: 52-61.
7. Boland JM, Wampfler JA, Yang P, Yi ES. Growth pattern-based grading of pulmonary adenocarcinoma-Analysis of 534 cases with comparison between observers and survival analysis, *Lung Cancer* 2017; 109:14-2.
8. Yoshizawa A, Motoi N, Riely G, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, Park BJ, Rusch VW, Travis WD. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases, *Modern Pathology* 2011;24:653-64.
9. Strand TE, Rostad H, Strøm EH, Hasleton P. The percentage of lepidic growth is an independent prognostic factor in invasive adenocarcinoma of the lung. *Diagnostic Pathology* 2015;10:94.
10. Hou Y, Song W, Chen M, Zhang J, Luo Q, Um SW, Facchinetti F, Bongiolatti S, Zhou Q. The presence of lepidic and micropapillary/solid pathological patterns as minor components has prognostic value in patients with intermediate-grade invasive lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11(1):64-74.
11. Moreira AL, Ocampo PSS, Xiab Y, Zhongb H, Russell PA, Minami Y, Cooper WA, Yoshida A, Bubendorf L, Papotti M, Pelosi G, Lopez-Rios F, Kunitoki K, Ferrari-Light D, Sholl LM, Beasley LM, Borczuk A, Botling J, Brambilla E, Chen G, Chou T, Chung JH, Dacic S, Jain D, Hirsch FR, Hwang D, Lantuejoul S, Lin D, Longshore JW, Motoi N, Noguchi M, Poleri C, Rekhtman N, Tsao MS, Thunnissen E, Travis WD, Yatabe Y, Roden AC, Daigneault JB, Wistuba II, Kerr K, Pass H, Nicholson AG, Mino-Kenudson M. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *Thorac Oncol* 2020;15(10):1599-1610.
12. Sivakumar S, San Lucas FA, McDowell TL, Lang W, Xu L, Fujimoto J, Zhang J, Futreal PA, Fukuoka J, Yatabe Y, Dubinett SM, Spira AE, Fowler J, Hawk ET, Wistuba II, Scheet P, Kadara H. Genomic Landscape of Atypical Adenomatous Hyperplasia Reveals Divergent Modes to Lung Adenocarcinoma. *Cancer Res* 2017; 77(22):6119-30.
13. Hu X, Fujimoto J, Ying L, Fukuoka J, Ashizawa K, Sun W, Reuben A, Chow C, McGranahan N, Chen R, Hu J, Godoy MC, Tabata K, Kuroda K, Shi L, Li J, Behrens C, Parra ER, Little LD, Gumbs C, Mao X, Song X, Tippen S, Thornton RL, Kadara H, Scheet P, Roarty E, Ostrin EJ, Wang X, Carter BW, Antonoff MB, Zhang J, Vaporciyan AA, Pass H, Swisher SG, Heymach JV, Lee JJ, Wistuba II, Hong WK, Futreal PA, Su D, Zhang J. Multi-region exome sequencing reveals genomic evolution from preneoplasia to lung adenocarcinoma. *Nature Communications* 2019;10:2978.
14. Borczuk AC. Updates in grading and invasion assessment in lung Adenocarcinoma. *Modern Pathology* 2022;35:28-35.
15. K Inamura. Clinicopathological Characteristics and Mutations Driving Development of Early Lung Adenocarcinoma: Tumor Initiation and Progression. *Int J Mol Sci* 2018;19:1259.

16. Boland JM, Froemming AT, Wampfler JA, Maldonado F, Peikert T, Hyland C, Andrade M, Aubry MC, Yang P, Yi ES. Adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and invasive pulmonary adenocarcinoma-analysis of interobserver agreement, survival, radiographic characteristics and gross pathology in 296 nodules. *Human Pathology* 2016;51:41-50.
17. Jones KD. Whence Lepidic? The History of a Canadian Neologism. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1822-4.
18. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
19. Moore DA, Sereno M, Das M, Acevedo JDB, Sivadurai S, Smith C, McSweeney A, Su X, Officer L, Jones C, Dudek K, Guttery D, Taniere P, Spriggs RV, Quesne JL. In situ growth in early lung adenocarcinoma may represent precursor growth or invasive clone outgrowth-a clinically relevant distinction. *Modern Pathology* 2019;32:1095-1105.
20. Borczuk AC. Assessment of invasion in lung adenocarcinoma classification, including adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma. *Modern Pathology* 2012;25:1-10.
21. Yotsukura M, Asamurac H, Suzukid S, Asakurac K, Yoshidab Y, Nakagawab K. Prognostic impact of cancer-associated active fibroblasts and invasive architectural patterns on early-stage lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2020;145:158-66.
22. Thunnissen E, Belien JAM, Kerr KM, Chung J, Flieder DB, Noguchi M, Yatabe Y, Hwang DM, Lely RJ, Hartemink KJ, Meijer-Jorna LB, Tsao MS. In Compressed Lung Tissue Microscopic Sections of Adenocarcinoma In Situ May Mimic Papillary Adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1792-97.
23. Thunnissen E, Motoi N, Minami Y, Matsubara D, Timens W, Nakatani Y, Ishikawa Y, Baez Navarro X, Radonic T, Blaauwgeers H, Borczuk AC, Noguchi M. Elastin in pulmonary pathology: relevance in tumours with a lepidic or papillary appearance. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Histopathology* 2022;80: 457-67.
24. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology* 2009; 54:12-27.
25. Yanga F, Dongb Z, Shena Y, Shia J, Wuc Y, Zhao Z, Jiang G, Song X. Cribriform growth pattern in lung adenocarcinoma: More aggressive and poorer prognosis than acinar growth pattern. *Lung Cancer* 2020;147: 187-92.
26. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, Ishikawa R, Ibuki E, Inoue K, Go T, Yokomise H, Ishii T, Kadowaki N, Haba R. Cribriform Subtype is an Independent Predictor of Recurrence and Survival After Adjustment for the Eighth Edition of TNM Staging System in Patients With Resected Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2019;14(2):245-54.
27. Warth A, Muley T, Harms A, Hoffmann H, Dienemann H, Schirmacher P, Weichert W. Clinical Relevance of Different Papillary Growth Patterns of Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40:818-2
28. Rekhtman N, Ang DC, Riely GC, Ladanyi M, Moreira AL. KRAS mutations are associated with solid growth pattern and tumor-infiltrating leukocytes in lung adenocarcinoma. *Modern Pathology* 2013;26:1307-19.
29. Ohe M, Yokose T, Sakuma Y, Osanai S, Hasegawa C, Washimi K. Stromal micropapillary pattern predominant lung adenocarcinoma - a report of two cases. *Diagnostic Pathology* 2011; 6:92.
30. Emoto K, Eguchi T, Tan KS, Takahashi Y, Aly RG, Rekhtman N, Travis WD, PS Adusumilli. Expansion of the concept of micropapillary adenocarcinoma to include a newly recognized filigree pattern as well as the classical pattern based on 1468 Stage I lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2019;14(11): 1948-61.
31. Saito R, Ninomiya H, Okumura S, Mun M, Sasano H, Ishikawa Y. Novel Histologic Classification of Small Tumor Cell Nests for Lung Adenocarcinoma With Prognostic and Etiological Significance Small Solid Nests and Pure Micropapillary Nests. *Am J Surg Pathol* 2021;45:604-15.
32. Kondo K, Yoshizawa A, Nakajima N, Sumiyoshi S, Teramoto Y, Rokutan-Kurata M, Sonobe M, Menju T, Date H, Haga H. Large nest micropapillary pattern of lung adenocarcinoma has poorer prognosis than typical floret pattern: analysis of 1,062 resected tumors. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(3):587-602.
33. Moreira AL, Joubert P, Downey RJ, Rekhtman N. Cribriform and fused glands are patterns of high-grade pulmonary adenocarcinoma. *Human Pathology* 2014;45:213-20.

Li X, Dong Z, Wang W, Mao S, Pan Y, Liu Y, Yang S, Shen B, Wang C, Li X, Zhao C, Jia K, Shao C, Wu C, Chen S, Zhou C. Adenocarcinoma of High-Grade Patterns Associated with Distinct Outcome of First-Line chemotherapy or EGFR-TKIs in Patients of Relapsed Lung Cancer. *Cancer Manag Res* 2021;13:3981–90.

Wang C, Zheng Q, Zhang Y, Jin Y, Shen X, Nie X, Xu F, Ma X, Ma Z, Wen Z, Wang S, Li Y, Chen H. Validation of the Novel International Association for the Study of Lung Cancer Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma and Association with Common Driver Mutations. *J Thorac Oncol* 2021;16(10):1684-93.

Zhai J, Deng C, Zheng Q, Li D, Fu F, Li Y, Zhang Y, Shen H. Comprehensive analysis of mutational profile and prognostic significance of complex glandular pattern in lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11(7):1337-47.

Leclercq-Bossé Y, Gagné A, Althakfi W, Orain M, Fiset PO, Desmeules J, Joupert P. Prognostic value of complex glandular patterns in invasive pulmonary adenocarcinomas. *Human Pathology* 2022: 128;56-68.

38. Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Chirieac LR, Dacic S, Flieder D, Gazdar A, Geisinger K, Hasleton P, Ishikawa Y, Kerr KM, Lantéjoul S, Matsuno Y, Minami Y, Moreira AL, Motoi N, Nicholson AG, Noguchi M, Nonaka D, Pelosi G, Petersen I, Rekhtman N, Roggli V, Travis WD, Tsao MS, Wistuba I, Xu H, Yatabe Y, Zakowski M, Witte B, Kuik DJ. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma: An international interobserver study. *Mod Pathol* 2012;25(12):1574-83.
39. Wei JW, Tafe LJ, Linnik YA, Vaickus LJ, Tomita N, Hassanpour S. Pathologist-level classification of histologic patterns on resected lung adenocarcinoma slides with deep neural networks. *Scientific Reports* 2019;9:3358.
40. Gertych A, Swiderska-Chadaj Z, Ma Z, Ing N, Markiewicz T, Cierniak S. Convolutional neural networks can accurately distinguish four histologic growth patterns of lung adenocarcinoma in digital slides. *Scientific Reports* 2019;9:1483.