



Akciğer Adenokarsinom Sınıflamasındaki Değişiklikler

Changes in the Classification of Lung Adenocarcinoma

Derya GÜMÜRDÜLÜ¹ , Deniz NART²

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ADANA

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Adenokarsinom akciğer kanserinin en sık görülen histolojik alt tipidir, bütün akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturur. Adenokarsinomların klinik, radyolojik, moleküler ve patolojik özellikleri oldukça farklıdır. 2011’de, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), The American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) akciğer adenokarsinomu için yeni bir sınıflama önermişlerdir. Bu sınıflama sadece patolojik sınıflama değil, patogeneze, radyolojik bulgular, klinik davranış prognoz, tedavi, moleküler testleri de içine alan multidisipliner bir yaklaşım getirmektedir. Bu sınıflamada, temel histolojik alt tipler tanımlanmakta ve baskın alt tipe göre sınıflandırılmaktadır. Küçük biyopsi ve sitolojik materyaller için bir algoritma getirilmiş ve immunohistokimya kullanımı yaygınlaşmıştır. Buna göre, 2015’te yeni Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması yayınlanmıştır. Bu derlemede bu sınıflama özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer adenokarsinom, Sınıflama, Histolojik alt tip

ABSTRACT

Adenocarcinoma is the most common histologic subtype of lung cancer, accounting for almost half of all lung cancer. The clinical, radiological, molecular and pathological features of adenocarcinoma is quite different. In 2011, the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), The American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) proposed a new classification system for lung adenocarcinoma. This classification is not only a pathological classification, but also a multidisciplinary approach that includes pathogenesis, radiological findings, clinical behavior prognosis, treatment, and molecular testing. In this classification, major histological subtypes were defined and also be classified according to their predominant subtypes. An algorithm for small biopsy and cytology has been introduced and use of immunohistochemistry has become widespread. Depending on this, in 2015 a new WHO classification was issued. In this review, the classification of adenocarcinoma is summarized.

Key Words: Lung adenocarcinoma, Classification, Histologic subtype

GİRİŞ

Akciğer karsinomlarının yaklaşık % 85’ini küçük hücreli dışı karsinomlar (KHDK) oluşturmaktadır ve bunun da %40-45’i adenokarsinomdur (AK). Adenokarsinomların klinik, radyolojik, moleküler, patolojik spektrumu oldukça farklıdır. Sigara içen ve içmeyende de farklı olduğu görülmektedir. Gelişen görüntüleme yöntemleri ve taramalar ile operabl olgu sayısı artmış, böylece karsinogenez, klinik ve histopatoloji konusunda bilgi birikimi olmuştur. Moleküler biyoloji ve onkolojideki gelişmeler sonucu yeni tedavi yaklaşımlarının “hedefe yönelik tedavi” nin AK’da etkili olduğu anlaşılmış, böylece hasta yönetimi, tedavisi ve gidişini tespit edecek bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. 2011 yılında, patolojik,

onkolog, göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi uzmanları, moleküler biyolog ve radyologların içinde olduğu, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) işbirliği ile multidisipliner yaklaşımlı AK sınıflaması yayınlanmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1967, 1981, 1999 akciğer tümörleri sınıflamaları patolojikler için yapılmış sınıflamalardır. 2004’de genetik ve klinik bulgular da eklenmişti. 2011 AK sınıflaması, sadece patolojik bir sınıflama değil patogeneze, radyolojik bulgular, klinik davranış prognoz, tedavi, moleküler testleri de içine alan multidisipliner bir yaklaşım getirmiştir. Bu sınıflama, 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında da yer almıştır (2). DSÖ 2004 ve 2015 AK sınıflaması Tablo 1’de özetlenmiştir.

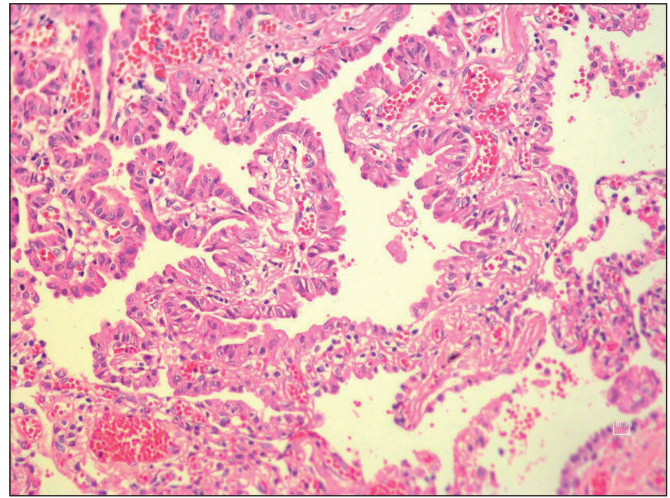
Yeni AK sınıflamasının getirdiği değişiklikler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- 2004 sınıflamasında geniş bir spektrumda kullanılmakta olan bronkioloalveoler karsinom ve mikst AK terminolojisi kalkmıştır.
- Bronkioloalveoler karsinom üç kategoriye bölünmüştür. İnsitu AK, (çoğu non-müsinöz), Minimal invaziv AK, Lepidik paternli AK.
- Preinvaziv lezyonlara adenokarsinoma in situ eklenmiştir.
- Minimal invaziv AK terminolojisi eklenmiştir.
- Invaziv adenokarsinoma pratik bir yaklaşım getirmiştir. Histolojik paternlerin semikantitatif %5'lik dilimler halinde değerlendirilmesi ile tek bir baskın patern seçilerek kapsamlı bir histolojik alt tiplere yapılabilmektedir.
- Önceden müsinöz bronkioloalveoler karsinom olarak isimlendirilen tümör, insitu ve minimal invaziv AK ekarte edildikten sonra invaziv müsinöz AK olarak isimlendirilmiştir.
- Şeffaf hücreli ve taşlı yüzük hücreli subtipleri kaldırılmıştır, morfolojik özellik olarak tanımlanmıştır.
- Müsinöz kist adenokarsinom kalkmış, koloid AK terminolojisi kullanılmıştır.
- İlk defa bu sınıflamada küçük biyopsi ve sitoloji için bir algoritma getirilmiştir.
- İmmünohistokimya kullanımı ön plana çıkmıştır.
- Hedefe yönelik tedavi yaklaşımları ile moleküler testler yaygın kullanılmaya başlamıştır.

PREİNVAZİV LEZYONLAR

Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH)

5 mm'den küçük, hafif - orta derecede atipi gösteren tip 2 pnömosit ve/veya clara hücrelerinin proliferasyonudur (Şekil 1). Skuamöz displazinin karşılığıdır. Genellikle insidental olarak saptanırlar. Gradeleme önerilmemektedir. AAH'i inflamasyon ve fibrozise sekonder reaktif pnömosit hiperplazisinden ayırt etmek gerekir (Şekil 2). AAH'de lezyon küçüktür, inflamasyon ve fibrozis yoktur, alveolu döşeyen atipik hücreler daha belirgindir. AAH'i adenokarsinoma insitu'dan (AIS) ayırt etmek zor olabilir. AIS genellikle daha büyüktür (>5mm), hücreden zengindir ve hücreler daha homojen görünümündedir, çevre alveoller ile geçiş keskindir (1-3).



Şekil 1: Alveol epitel hücrelerinde orta derecede atipi gösteren AAH (H&E x200).

Tablo I: DSÖ 2004 ve 2015 Adenokarsinom sınıflamasının karşılaştırılması

DSÖ 2004	DSÖ 2015
Adenokarsinom, mikst subtip, (\cong %80)	Preinvaziv lezyonlar
Asiner adenokarsinom,	Atipik adenomatöz hiperplazi
Papiller adenokarsinom,	Adenokarsinoma in situ (non-müsinöz, müsinöz)
Bronkioloalveoler karsinom,	Minimal invaziv adenokarsinom (non-müsinöz, müsinöz)
Müsinöz	İnvaziv adenokarsinom
Non-müsinöz	Lepidik adenokarsinom
Mikst non-müsinöz ve müsinöz veya hücre tipi belirlenemeyen,	Asiner adenokarsinom
Müsin üreten solid adenokarsinom	Papiller adenokarsinom
Varyantlar	Mikropapiller adenokarsinom
Fetal adenokarsinom	Solid adenokarsinom
Müsinöz (koloid) karsinom	Varyantlar
Müsinöz kist adenokarsinom	İnvaziv müsinöz adenokarsinom (müsinöz BAK)
Taşlı yüzük hücreli karsinom	Koloid
Şeffaf hücreli adenokarsinom	Fetal (düşük ve yüksek grade)
	Enterik

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, BAK: Bronkioloalveoler karsinom

Adenokarsinoma in Situ (AIS)

Tümör 3 cm'den küçüktür, neoplastik hücreler alveoler yapılar boyunca yayılmıştır, yani pür lepidik paterndedir (Şekil 3). Stromal, lenfatik ve plevral invazyon yoktur. Asiner, papiller, solid, mikropapiller patern ve intraalveoler yayılım bulunmaz. Çoğu non-müsinöz olmakla birlikte nadiren müsinöz de olabilir. Tümörün tamamı örneklenmeli ve invaziv bir komponentin olmadığı görülmelidir. Beş yıllık yaşam %100'dür (1-3).

Minimal İnvaziv Adenokarsinoma

Tümör 3 cm'den küçüktür, lepidik patern baskındır, invazyon 0.5 cm'den küçüktür. Çoğu non-müsinöz olmakla birlikte, nadiren müsinöz veya mikst olabilir. İnvaziv komponent asiner, papiller, mikropapiller, solid olabilir veya tümör hücreleri miyofibroblastik stromayı infiltre edebilir. Lenfovasküler ve plevral invazyon, nekroz ve intraalveoler tümör hücreleri görülmez. Multipl mikroinvaziv alan varsa en büyük boyutlu olan değerlendirilmelidir. Beş yıllık yaşam yaklaşık %100'dür.

Adenokarsinoma insitu ve minimal invaziv AK tanısı için tümörün tamamı örneklenmelidir.

3 cm'den büyük tümörler için yeterli veri yoktur. 3 cm'den büyük tamamı örneklenmiş tümörler için "lepidik baskın adenokarsinom, AIS veya MIA şüphesi", 3 cm'den büyük tamamı örneklenmemiş tümörler için "lepidik baskın adenokarsinom klinik davranışı belirlenemeyen veya invaziv komponent ekarte edilemez" tanısı verilebilir (1-3).

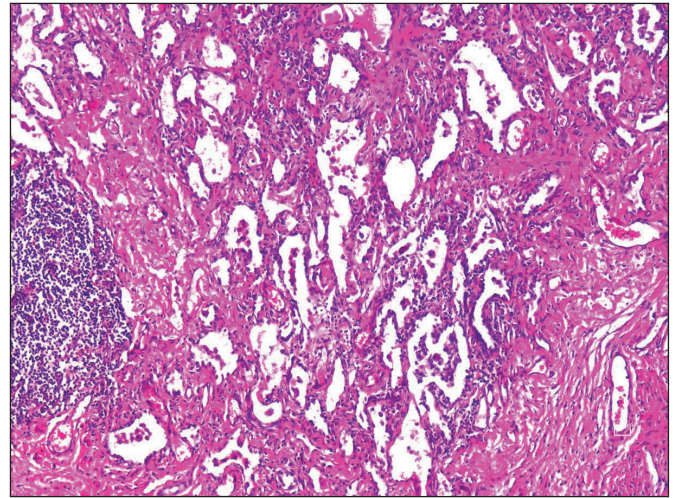
Lepidik Adenokarsinom

Eskiden non-müsinöz bronkioloalveoler karsinoma olarak sınıflandırılan lepidik AK'da tümör hücreleri alveoller boyunca yayılır ve 5 mm'den fazla invazyon odağı vardır (Şekil 4). Lepidik dışında asiner, papiller, mikropapiller

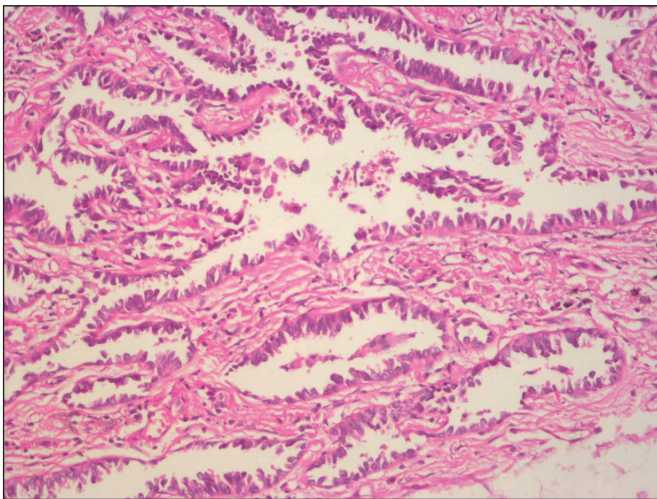
veya solid patern görülmesi, miyofibroblastik stromayı infiltre eden tümör hücrelerinin saptanması, vasküler veya plevral invazyon ve hava yoluyla yayılım invazyon olarak tanımlanmaktadır. Lepidik patern metastatik tümörler vemüsinöz adenokarsinomlarda da olabilir. Lepidik baskın AK terimi müsinöz olmayan AK için kullanılmalıdır (1-4).

Asiner Adenokarsinom

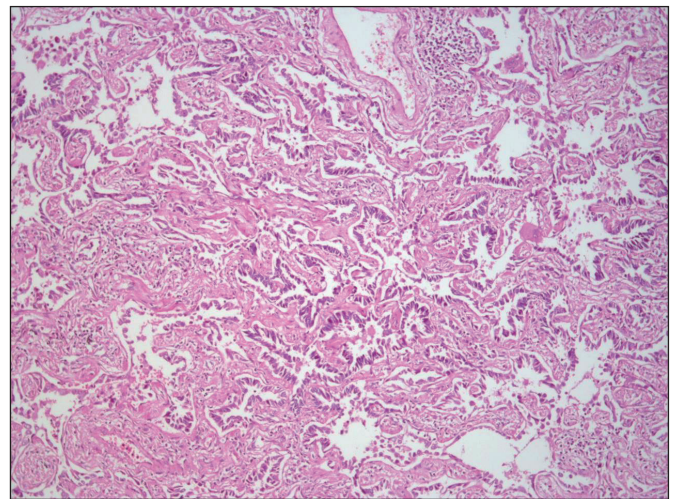
Tipik bez yapılarından oluşan tümördür. Santral lümene sahiptir, müsin içerebilirler (Şekil 5). Lepidik büyüme paterni kollabe olup gland benzeri görünüm oluşturduğunda, asiner paternden ayırmak zor olabilir. Alveoler yapı görülüyorsa ve/veya miyofibroblastik stroma varsa, asiner patern olarak değerlendirilmelidir. Kribriform yapı da asiner paternin bulgusudur (1-4).



Şekil 2: İnflamasyon ve fibrozise sekonder reaktif tip 2 pnömosit hiperplazisi (H&E x100).



Şekil 3: Pür lepidik paternde AIS, stromal invazyon içermez (H&E x200).



Şekil 4: Lepidik paternde tümör hücreleri alveoler yapı boyunca yayılır (H&E x40).

Papiller Adenokarsinom

Santral fibrovasküler kor içeren papiller yapılardan oluşmuştur. Lepidik paternin tanjant kesitleri papiller yapıyı taklit edebilir. Papiller yapılar asini veya alveoler boşlukların içinde görülür (Şekil 6). Papiller patern tanısı için miyofibroblastik stroma görülmesi gerekmez (1-4).

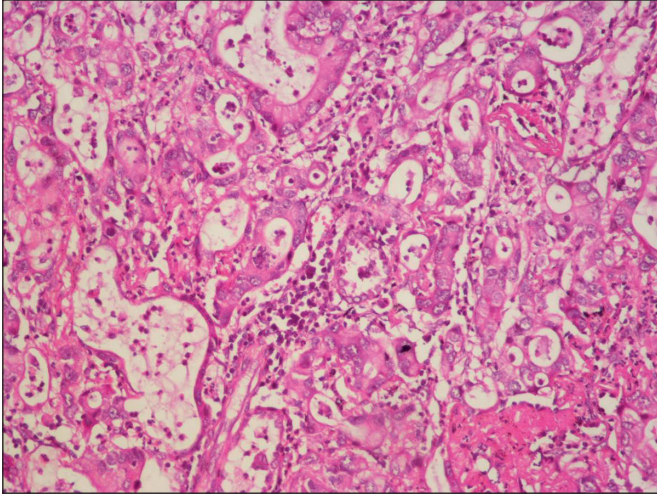
Mikropapiller (MP) Adenokarsinom

Santral fibrovasküler kor içermeyen küçük papiller yapı veya tomurcuklardan oluşmuştur. Mikropapillalar alveoler duvara yapışmış veya kopmuş olarak görülür. Alveol boşlukların içinde dağılmış olarak görülürler (Şekil 7). Tümör hücreleri küçük ve kuboidaldir. Nükleer atipi değişkendir. Psammom cisimcikleri de görülebilir (1,2). Klasik MP patern yanısıra son çalışmalarda filigri (telkari) MP patern de tanımlanmıştır (5). Fibrovasküler korları olmayan, ince, dantel benzeri küçük

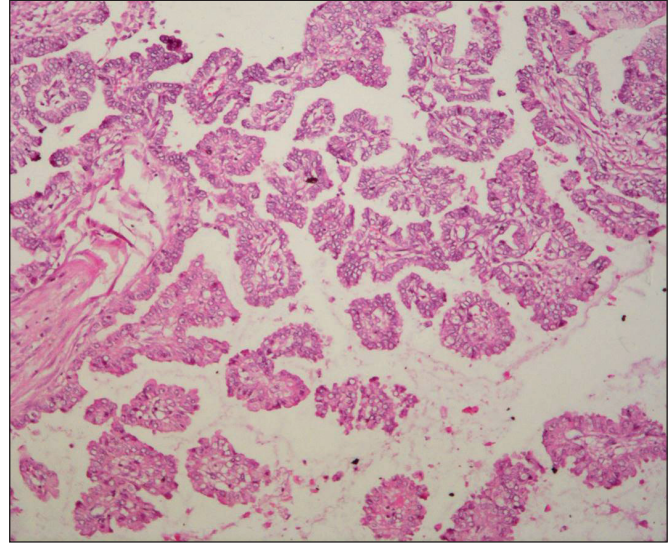
hücre kümeleri, alveol bazal membranından en az üç hücre sıralı ve en az üç hücre genişliğinde görülür (Şekil 8). Yaygın lenfovasküler invazyon ve stromal invazyon vardır (1-5).

Solid Adenokarsinom

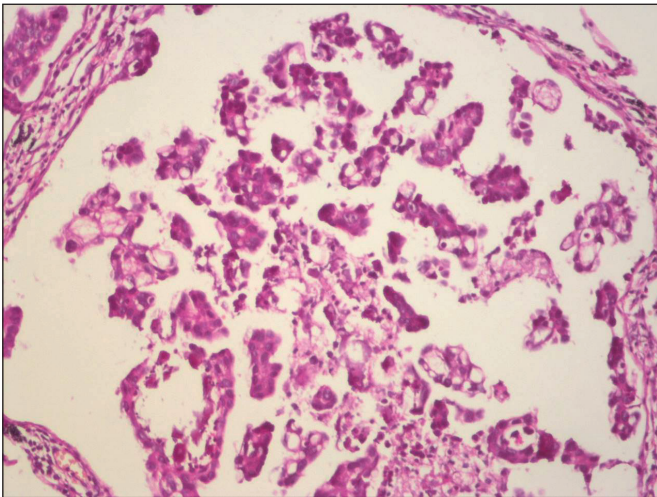
Tümörde belirgin asiner, papiller, mikropapiller veya lepidik patern görülmez, solid tabaklar halindedir (Şekil 9). Tümörün tamamı solid ise, 2 büyük büyütme alanında en az 5 hücrede mûsin varlığı gösterilmelidir. Önceden pnömosit belirleyiciler (TTF-1 ve/veya napsin A) pozitif büyük hücreli karsinomlar mûsin negatif olsa da artık solid adenokarsinom olarak isimlendirilmektedir. Solid adenokarsinom ayırıcı tanısında büyük hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom düşünülmelidir. TTF-1/napsinA, p40/p63 ve/veya mûsin uygulanmalıdır (1,2).



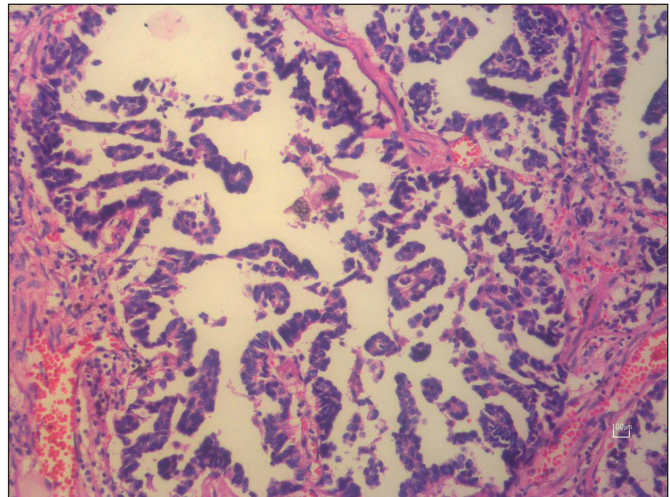
Şekil 5: Asiner adenokarsinomda tipik bez yapıları (H&E x100).



Şekil 6: Papiller paternde fibrovasküler koru olan papiller yapılar (H&E x100).



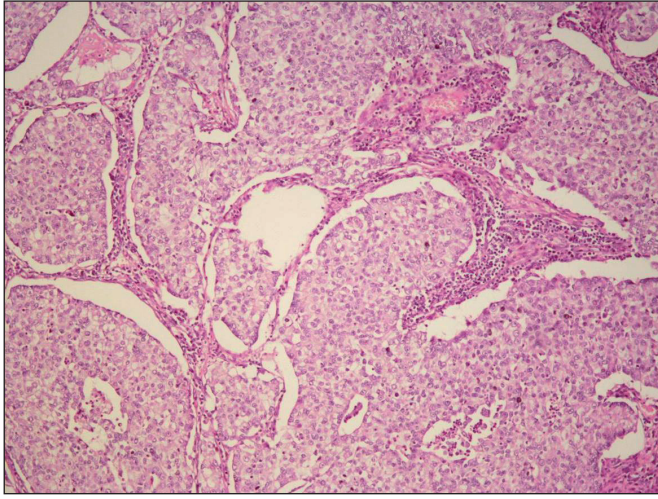
Şekil 7: Fibrovasküler kor içermeyen, boşlukların içinde yüzer görünümde mikropapillalar (H&E x200).



Şekil 8: Filigri MP paternde, fibrovasküler koru olmayan, alveol duvarından boşluğa uzanan küçük hücre tomurcukları (H&E x100).

Adenokarsinomlarda iyi tanımlanmış histolojik ve sitolojik gradeleme sistemi yoktur. Non-müsinöz lepidik patern düşük grade, iyi prognoz, asiner ve papiller, intermedier grade, orta prognoz, solid ve mikropapiller ise yüksek grade ve kötü prognozludur (6).

İmmünohistokimyasal (IHK) olarak AK'da en sık kullanılan belirteçler TTF-1 ve napsin A'dır. AK'ın yaklaşık %75'i TTF-1 pozitifdir. Lepidik ve papiller AK'ın çoğu TTF-1 pozitif iken solid AK'da pozitiflik düşüktür. Bu durumda müsin boyası çok yardımcıdır. İki büyük büyütme alanında beş hücrede müsin pozitifliği tanısaldır. Küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve karsinoidlerde de TTF-



Şekil 9: Solid tabakalar halindeki tümörde asini, papiller ya da mikropapiller yapı yoktur (H&E x100)

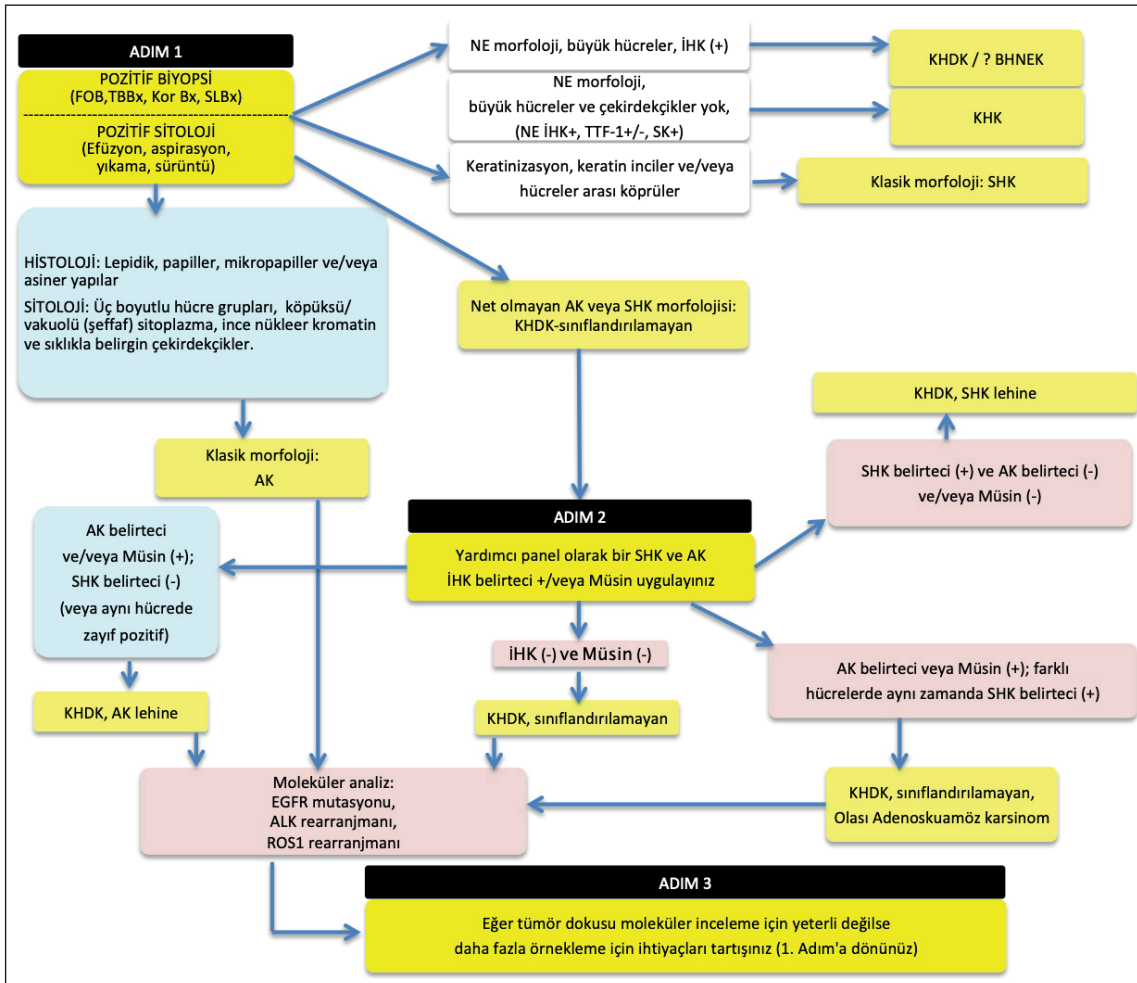
1 pozitifliği olduğu unutulmamalıdır. Solid AK'ı skuamöz hücreli karsinomdan (SHK) ayırmak için p40 veya p63 yardımcıdır (7).

Moleküler testler ile akciğer adenokarsinomlarının %64'ünde sürücü onkojenik mutasyonlar belirlenebilir. Hedefe yönelik tedavi yaklaşımları içinde tedavi kararı tümörün moleküler profiline göre verilmektedir (1,4). Her geçen gün bu hedeflerin ve tedavi edici ajanların sayısı artmaktadır. Tablo II'de moleküler genetik değişiklikler ve tedavide kullanılan ilaçlar özetlenmiştir. Günümüzde rutin olarak EGFR mutasyonu sekanslama veya PCR (polymerase chain reaction) ile, ALK ve ROS1 translokasyonu FISH yöntemi araştırılmaktadır. Sosyal güvenlik kurumunun ilaç ödemesi de mevcuttur.

Akciğer kanserlerinin yaklaşık % 70'i ileri evrede tanı almaktadır ve rezeksiyon şansı yoktur. Küçük biyopsi ve sitolojik materyaller ile tanı konulmak zorundadır. İlk defa bu sınıflamada küçük biyopsi ve sitoloji için bir algoritma getirilmiştir (Şekil 10) (1). Küçük biyopsi ve sitolojik materyallerde sadece morfoloji ile olguların %50-70'inde AK veya SHK olarak alt tiplendirme yapılmakta, IHK ve özel boya kullanılması ile bu oran %90'a çıkarılabilmektedir. "KHDK-sınıflandırılmayan" tanısı mümkün olduğunca az kullanılmalıdır. Hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında, IHK moleküler testlerden daha az öneme sahip olduğu için dokunun stratejik kullanımı ve korunması gereklidir. Patolog küçük biyopsi ve sitolojik materyal ile hem doğru tanı ve alt tiplendirme yapmalı hem de moleküler testler için dokuyu korumalı yani "gardiyan" görevini üstlenmelidir. Bu yüzden 1 AK + 1 SHK belirleyiciden oluşan sınırlı IHK paneli önerilmektedir. Gerekli zaman bu panele müsin boyası eklenebilir (8-10).

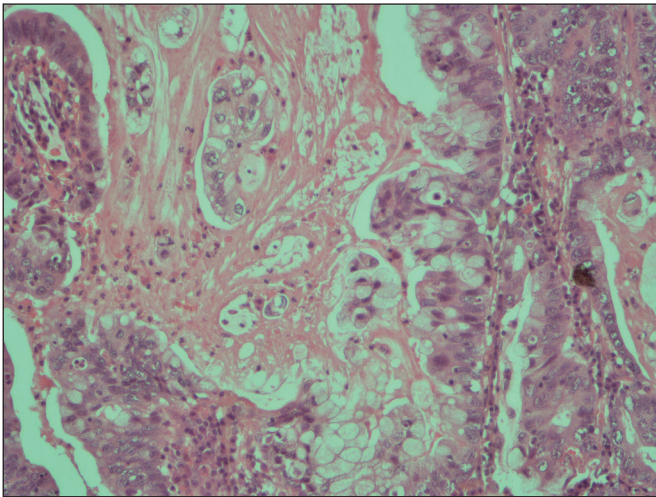
Tablo II: Akciğer adenokarsinomlarındaki sürücü mutasyonlar, sıklığı ve tedavi ajanları

Hedef	Sıklık (%)	Tedavi ajanı
EGFR	10 - 15	Erlotinib, gefitinib, afatinib
ALK	5-7	Crizotinib
HER2	< 3	Afatinib, neratinib, dacomitinib
PIK3CA	< 5	GDC-0941, XL-147, BKM120
BRAF	< 5	Vemurafenib, GSK2118436
MEK	1	AZD6244
ROS1	2	Crizotinib
RET	2	Sunitinib, sorafenib, vandetanib, cabozantinib
MET	1-11	Onartuzumab, rilotumumab, cabozantinib, tivantinib, crizotinib
FGFR1	3	AZD4547, S49076, ponatinib, brivanib
PTEN	< 10	Vandetanib
PD-1/PD-L1	30	Nivolumab, MPDL3280A
NaPi2b	70	DNIB0600A



Şekil 10: Küçük biyopsi ve sitolojik örneklerde tanı algoritması

FOB: Fiber optik bronkoskopi, TBBx: Trans bronşiyal biyopsi, KorBx: Kkorbiyopsi, SLBx: Cerrahi akciğer biyopsisi, AK: Adenokarsinom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom, KHDK: Küçük hücreli dışı karsinom, BHNEK: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, KHK: Küçük hücreli karsinom, NE: Nöroendokrin, İHK: İmmünohistokimya, TTF1: Thyroid transcription faktör 1, SK: Sitokeratin



Şekil 11: İMK'da tümör hücreleri kolumnar ve intrasitoplazmik mukus içermekte (H&E x200)

AKCİĞER ADENOKARSİNOM VARYANTLARI

İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom (İMA)

Eskiden müsinöz bronkioloalveoler karsinom olarak sınıflandırılan İMA, nonmüsinöz AK'lardan farklı klinik, radyolojik, patolojik ve genetik özellikleri nedeniyle 2015 DSÖ sınıflamasında ayrı bir kategori olarak yerini almıştır (1,11-13). İMA, akciğer AK'larının yaklaşık %2-10'unu oluşturmaktadır (14-16), AK'ların diğer alt tipleriyle karşılaştırıldığında daha agresif seyirli olduğu gösterilmiştir (17).

Histolojik olarak, tümör hücrelerinde, bol miktarda intrasitoplazmik müsin bulunur ve küçük, bazal yerleşimli nükleuslar ile birlikte goblet ve/veya kolumnar hücre morfolojisi gösterir (Şekil 11). Karakteristik olarak, nükleer atipi yok veya çok azdır. Solid büyüme paterni hariç diğer paternler (asiner, papiller, mikropapiller ve lepidik), aynen nonmüsinöz tümörlerde olduğu gibi heterojen birliktelikleri

görülebilir (Şekil 12). Bir rezeksiyon materyalinde, eğer tümör AIS veya MIA tanı kriterlerini taşıyan karakteristik hücre morfolojisinde ise o zaman tanı müsinöz AIS veya MIA olarak verilmelidir. Akciğer AK'ların yaklaşık %5-10'u müsinöz diferansiyasyon göstermektedir (1). Bu morfoloji, tanıya giderken zorluklar yaratmaktadır. Müsinöz tümörler, gastrointestinal kökenli metastatik neoplaziler ile ayırımı yapılamayabilir. IMA, IHK olarak sitokeratin (CK) 20, CDX2, HNF ekspresyonu ve TTF1 ve Napsin A ekspresyon yokluğu ile nonmüsinöz AK'lardan farklılık gösterir.

Bu tümörler, KRAS (Kirsten rat sarcoma viral onkogen) mutasyonu ile yakın ilişkili olup, daha çok EGFR (Epidermal growth factor reseptör) mutasyonu gösteren nonmüsinöz AK'lardan farklılık gösterirler. KRAS mutasyonları, IMA'ların yaklaşık % 61'inde görülmekte olup, kötü prognosis ve kemoterapiye kötü yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18,19). Son yıllarda, ErbB2/ErbB3 yolagındaki regülasyon bozukluğu, özellikle KRAS mutasyonu pozitif müsinöz patern gösteren AK'larda yeni bir onkojenik özellik olarak gösterilmiştir (20). ALK (Anaplastik lenfoma kinaz) pozitif akciğer AK'ları sıklıkla müsinöz özellikler gösterir, ancak bu tümörler morfolojik olarak klasik müsinöz AK'lardan farklıdır (21). CD74-NRG1 (Cluster of Differentiation 74-Neuregulin-1) geni, yakın zamanda bu spesifik akciğer AK paterni ile ilişkili potansiyel olarak tedavi edilebilen onkogenik sürücü mutasyonu olarak rapor edildi. NRG1 yeniden düzenlenimi, KRAS mutant veya mutant olmayan IMA'ların büyük bir kısmında izlenmiştir (22).

Kolloid Adenokarsinom

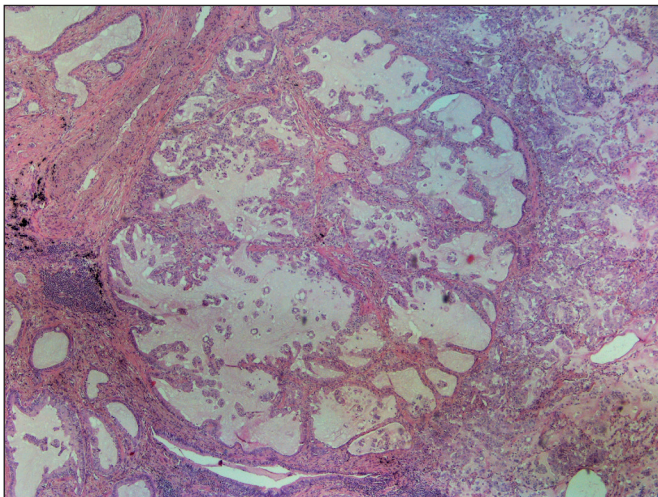
Kolloid AK, alveol boşluklarını genişleten ve destrükte eden belirgin müsin göllenmeleri ile karakterli, iyi sınırlı müsinöz kistik lezyonlar olup akciğer AK'larının nadir bir varyantıdır (Şekil 13) (1). Nadir görülmesi ve tam olarak tanımlanmamış klinikopatolojik özellikleri nedeniyle, müsinöz kist adenom, müsinöz kistik tümör, kistik müsinöz AK, borderline pulmoner müsinöz kist adenom, müsinöz

kist adenokarsinom gibi, pekçok alternatif isim kullanılmıştır (23-25). İyi sınırlı ve masum sitolojik görünümü nedeniyle birçok yazar bu antite için 'karsinom' terimini kullanmaktan kaçınmış olmakla birlikte kolloid AK, lenf nodu ve/veya uzak metastaz kapasitesine sahip malign bir tümördür. Kolloid AK, konvansiyonel AK'ya göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Stromal invazyon ve MP patern varlığı gözlenen olgularda prognostun biraz daha kötü olduğu bildirilmiştir (26).

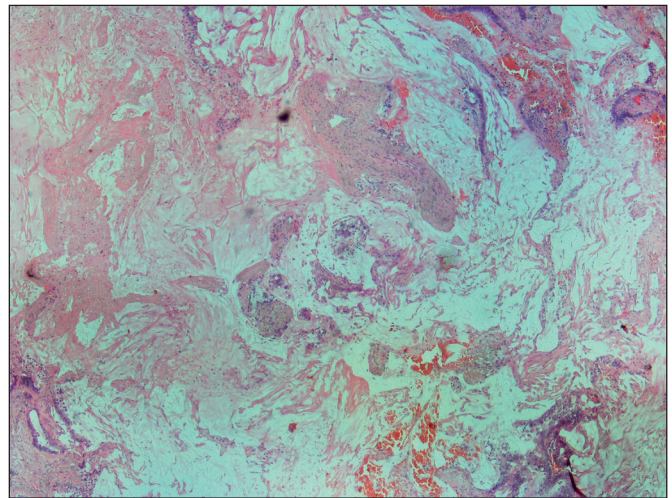
Kolloid AK'nın en önemli ayırıcı tanıları; ekstratorasik metastatik müsinöz AK ve akciğerin müsin üreten diğer primer AK'larıdır. Ekstratorasik kökenli metastatik AK, sadece histolojik olarak değerlendirildiğinde akciğerin primer kolloid AK'ı taklit edebilir, bu nedenle hastanın ekstratorasik AK öyküsü varsa kapsamlı histolojik karşılaştırma ve yardımcı testler yapılmalıdır. Akciğerin müsin üreten AK'ları ise IMA ve çok nadir olarak görülen ALK (+) müsin üreten AK'larıdır (27). IMA, radyolojik olarak pnömoni veya konsolidasyon gösterir. Mikroskopik olarak IMA, alveollerin distansiyonu ve destrüksiyonu yerine, uzun kolumnar müsinöz hücrelerin lepidik olarak, atlayan büyüme paterni ile karakterlidir. ALK (+) müsinöz AK'larda ise iyi tariflenmiş, kribriform, tubulopapiller, solid taşlı yüzük hücreli paternler görülür. IHK olarak, tümör hücreleri intestinal belirleyicileri (CDX2, MUC2, Sitokeratin (CK) 20 gibi) eksprese eder. TTF-1 ve CK7 ile fokal ve zayıf boyanma görülür.

Fetal Adenokarsinom

Bu tümör ilk olarak WG Barnard tarafından 1945 ve 1952'de, fetal akciğere benzeyen mezenşimal stroma ile çevrelenmiş bir epitelyal komponent içeren, akciğerin iki fazlı tümörü olarak tanımlandı, bu nedenle "akciğerin embriyomasi" olarak isimlendirildi (28,29). 1961'de Spencer, ek vakaları inceledikten sonra bu tümöre, pulmoner blastom terimini



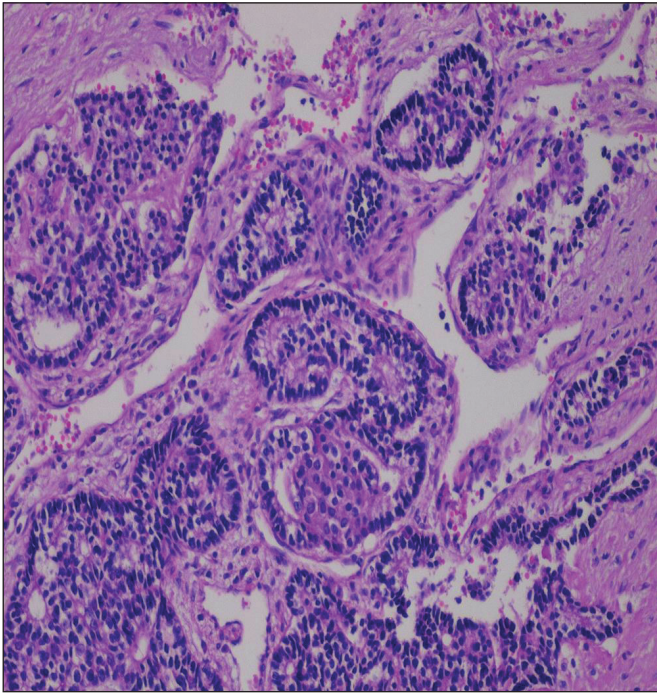
Şekil 12: IMK'da asiner ve mikropapiller paternler (H&E x100)



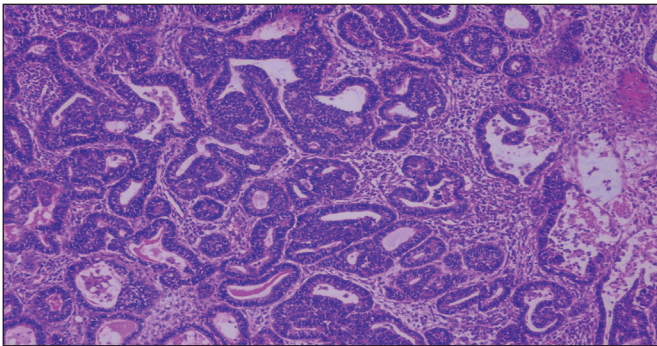
Şekil 13: Kolloid AK: A) Hava boşluklarını oldukça genişleten belirgin müsin göllenmesi ile birlikte fokal alanlarda kolumnar, müsin içeren tümör hücreleri. B) Mukus içinde yüzen, bir kısmı taşlı yüzük morfolojisinde tümör hücreleri (H&E x100)

kullandı (30). 1984 yılında, Kodama ve ark., bu tümörleri sınıflandırmak için "akciğerin iyi diferansiye fetal AK" terminolojisini ortaya koymuşlardır (31). Günümüzde Fetal AK, pulmoner blastomdan farklı patogenezi, klinik belirtileri, histopatolojisi ve prognozu olan çok nadir görülen bir akciğer AK olarak kabul edilmektedir (32,33).

Tümör, psödoglandüler evredeki (8-16. Gebelik haftasında) gelişmekte olan fetal akciğere benzeyen bir AK'dur. Genellikle soliter, iyi sınırlı ve periferik yerleşimlidir. Fetal AK, glikojenden zengin, silyasız, kolumnar veya küboidal epitelin döşediği kompleks dallanma gösteren tubuler glandlardan oluşur. Tümör hücreleri, berrak sitoplazmalı, geniş veziküler nükleuslu, supra veya subnükleer vakuolleridir. Erken



Şekil 14: Fetal AK: Düşük gradeli tümörde glikojenden zengin tümör glandları, düşük nükleer atipi ve morul formasyonu gösterir. (H&E x200)



Şekil 15: Neoplastik gland yapıları gevşek, fibromiksoid bir stroma ile çevrili (H&E x100)

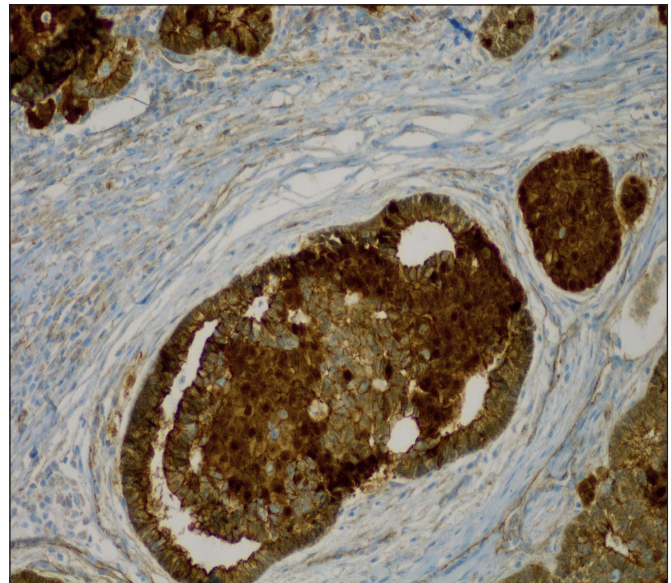
sekretuar endometriuma morfolojik benzerlik söz konusudur. Histopatoloji ve klinik gidişteki farklılıklar nedeniyle, düşük ve yüksek gradeli fetal AK'lar tanımlanmıştır (1,33-35). Düşük gradeli tümörler düşük nükleer atipi ve morul formasyonu gösterir (Şekil 14). Neoplastik gland yapıları gevşek, fibromiksoid bir stroma ile çevrilidir (Şekil 15). Yüksek gradeli fetal AK, tipik olarak, en az %50 fetal morfoloji gösterir. Bu paterne konvansiyonel AK eşlik eder. Belirgin nükleer atipi ve mitoz olur. Morul yapısı izlenmez.

IHK olarak düşük gradeli fetal AK TTF-1eksprese eder. Ayrıca -katenin aberan nükleer lokalizasyonu gösterir (Şekil 16). Düşük gradeli tümörlerin %90'ından fazlası, kromogranin A ve/veya sinaptofizin eksprese eden nöroendokrin hücreler içerir. Yüksek gradeli tümörlerin %50'sinde bu hücreler görülür. Yüksek gradeli tümörler sıklıkla AFP, glipikan 3 ve SALL4 eksprese eder.

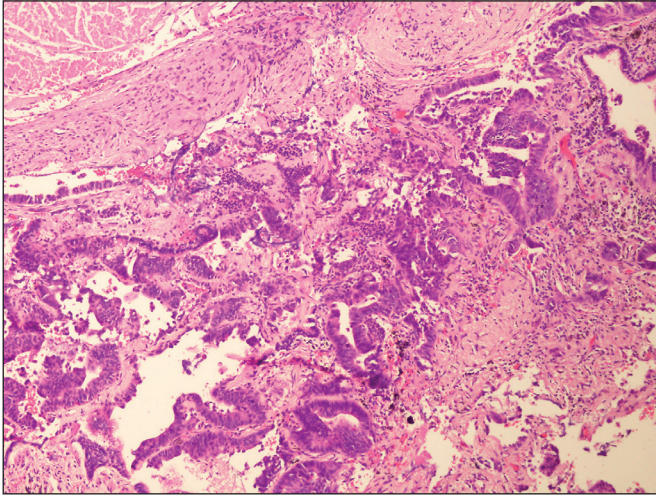
Düşük ve yüksek gradeli fetal AK'lar farklı klinik özelliklere sahiptir. Yüksek gradeli tümörler, 6-7. Dekatlardaki sigara içicisi erkek hastalarda ve ileri evrelerde (Stage III-IV) görülürken, düşük gradeli tümörler, genç ve kadınlarda, stage I-II hastalık olarak görülür (36).

Enterik Adenokarsinom

İlk kez 1991 yılında Tsao ve Fraser tarafından tariflenen enterik AK, son derece nadir görülen bir varyanttır (37). Ancak, tanı kriterleri, DSÖ 2015 sınıflamasına kadar net olarak tanımlanmamıştır (1). Kolorektal AK'ya benzer, asiner ve/veya kribriform yanı sıra papilotubuler yapılardan oluşur. Sitolojik olarak, fırçamsı kenara sahip eozinofilik, uzun, kolumnar hücreler ve veziküler nükleuslar içerir. Santral kirli nekroz vardır (Şekil 17). Akciğer AK'lar heterojen tümörler olduğu için bu tanı için bu paternin %50'den fazla görülmesi gerekir.



Şekil 16: Fetal AK'da beta katenin nükleer ekspresyonu (IHK x200)



Şekil 17: Eozinofilik, uzun, kolumnar tümör hücreleri ve veziküler nükleuslar yanı sıra santral kirli nekroz içeren enterik AK (H&E x100).

IHK olarak, enterik diferansiyasyon belirleyicilerinden (CK 20, CDX2, MUC2) en az birinin eksprese olması ve olguların yaklaşık yarısında, CK 7 ve TTF1 pozitifliği beklenir.

Enterik AK, son derece heterojen olup, morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerinin bir kısmı akciğer AK'na bir kısmı ise kolon AK'ya benzerlik gösterir. Primer enterik AK- metastatik kolorektal AK arasındaki ayırıcı tanı oldukça zor olmakla birlikte klinik evre, terapötik strateji ve prognozu belirlemede ciddi etkileri vardır. Kolorektal AK'nın dışlanması için klinik öykü, fizik ve radyolojik bulgular önemlidir. Enterik AK'nın ayırıcı tanısına yardımcı olmak ve yeni tedavi hedefleri belirleyebilmek için, bu tümörün İHK ve gen mutasyon profiline yönelik çalışmalar yapılmaktadır (38,39). Nottegar ve ark., enterik AK'larda KRAS mutasyonunun EGFR, NRAS ve EML4-ALK füzyon geninden çok daha fazla görüldüğünü, bunun yanında BRAF mutasyonunun hiç olmadığını çalışmalarında belirtmişlerdir (38). Chen ve ark. ise, 315 onkogen ve tümör baskılayıcı genin hedeflenmiş eksom dizilimi kullanarak, primer enterik AK'ların 'Tümör Mutasyon Yüğü'ne baktıklarında akciğer AK'larına göre anlamlı yüksek bulmuşlardır (40). Ayrıca bu tümörlerde HER2 mutasyon/amplifikasyon ve MMR gen mutasyon varlığını da göstermişlerdir (40).

KAYNAKLAR

1. Travis WD, Brambilla E, Naguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(22): 244-85.
2. Travis W, Brambilla E, Burke A, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon, France:IARC; 2015.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, et al; WHO Panel. The 2015 World Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1243-60.
4. Zugazagoitia J, Enguita AB, Nuñez JA, Iglesias L, Ponce S. The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: Current concepts and future prospects. *Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 5):S526-36.
5. Emoto K, Eguchi T, Tan KS, Takahashi Y, Aly RG, Rekhtman N, Travis WD, Adusumilli PS. 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.
6. Takahashi Y, Eguchi T, Kameda K, Lu S, Vaghjiani RG, 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(87):35742-51.
7. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):377-407.
8. Bubendorf L, Lantuejoul S, de Langen AJ, Thunnissen E. Nonsmall cell lung carcinoma: Diagnostic difficulties in small biopsies and cytological specimens. Number 2 in the series "pathology for the clinician" edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. *Eur Respir Rev.* 2017;26(144).
9. Russell PA, Rogers TM, Solomon B, Alam N, Barnett SA, Rath V, Williams RA, Wright GM, Conron M. Correlation between molecular analysis, diagnosis according to the 2015 WHO classification of unresected lung tumours and TTF1 expression in small biopsies and cytology specimens from 344 non-small cell lung carcinoma patients. *Pathology.* 2017;49(6):604-10.
10. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Ishikawa Y, Wistuba I, Flieder DB, Franklin W, 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;137:668-84.
11. Casali C, Rossi G, Marchioni A, Sartori G, Maselli F, Longo L, Tallarico E, Morandi U. A single institution-based retrospective study of surgically treated bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung: Clinicopathologic analysis, molecular features, and possible pitfalls in routine practice. *J Thorac Oncol.* 2010;5:830-6.
12. Hata A, Katakami N, Fujita S, Kaji R, Imai Y, Takahashi Y, Nishimura T, Tomii K, Ishihara K. Frequency of EGFR and KRAS mutations in Japanese patients with lung adenocarcinoma with features of the mucinous subtype of bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1197-200.
13. Wislez M, Antoine M, Baudrin L, Poulot V, Neuville A, Pradere M, Longchamps E, Isaac-Sibille S, Lebitasy MP, Cadranel J. Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib. *Lung Cancer.* 2010;68:185-191.

14. Truini A, Santos Pereira P, Cavazza A, Spagnolo P, Nosseir S, Longo L, Jukna A, Lococo F, Vincenzi G, Bogina G, Tiseo M, Rossi G. Classification of different patterns of pulmonary adenocarcinomas. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9:571-86.
15. Cai D, Li H, Wang R, Li Y, Pan Y, Hu H, Zhang Y, Gong R, Pan B, Sun Y, Chen H. Comparison of clinical features, molecular alterations, and prognosis in morphological subgroups of lung invasive mucinous adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2014;7:2127-32.
16. Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P, Schnabel PA, Budczies J, Hoffmann H, Weichert W. The novel histologic International association for the study of lung Cancer/American thoracic society/European respiratory society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol*. 2012;30:1438-46.
17. Cadranel J, Quoix E, Baudrin L, Mourlanette P, et al; IFCT-0401 Trial Group. IFCT-0401 Trial: A phase II study of gefitinib administered as first-line treatment in advanced adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma subtype. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1126-35.
18. Kamata T, Yoshida A, Shiraishi K, Furuta K, Kosuge T, Watanabe S, Asamura H, Tsuta K. Mucinous micropapillary pattern in lung adenocarcinomas: A unique histology with genetic correlates. *Histopathology*. 2016;68(3):356-66.
19. Ichinokawa H, Ishii G, Nagai K, Kawase A, Yoshida J, Nishimura M, Hishida T, Ogasawara N, Tsuchihara K, Ochiai A. Distinct clinicopathologic characteristics of lung mucinous adenocarcinoma with KRAS mutation. *Hum Pathol*. 2013;44:2636-42.
20. Kadota K, Yeh YC, D'Angelo SP, Moreira AL, Kuk D, Sima CS, Riely GJ, Arcila ME, Kris MG, Rusch VW, Adusumilli PS, Travis WD. Associations between mutations and histologic patterns of mucin in lung adenocarcinoma: Invasive mucinous pattern and extracellular mucin are associated with KRAS mutation. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:1118-27.
21. Lee B, Lee T, Lee SH, Choi YL, Han J. Clinicopathologic characteristics of EGFR, KRAS, and ALK alterations in 6,595 lung cancers. *Oncotarget*. 2016;26;7(17):23874-84.
22. Fernandez-Cuesta L, Plenker D, Osada H, Sun R, Menon R, Leenders F, Ortiz-Cuaran S, Peifer M, et al. CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2014;4(4):415-22.
23. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Tateishi R. Cystic mucinous adenocarcinoma of the lung. Two cases of cystic variant of mucus-producing lung adenocarcinoma. *Chest*. 1992;101(3):763-6.
24. Graeme-Cook F, Mark EJ. Pulmonary mucinous cystic tumors of borderline malignancy. *Hum Pathol*. 1991;22(2):185-90.
25. Ishibashi H, Morioka T, Matsuda Y, Sado T, Hoshikawa Y, Chida M, Sato M, Sasano H, Kondo T. Pulmonary mucinous cystadenocarcinoma: Report of a case and review of the literature. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1738-40.
26. Cha YJ, Shim HS, Han J, Choi YS. Clinicopathologic analysis of 10 cases of pulmonary colloid adenocarcinoma and prognostic implication of invasive micropapillary component. *Pathol Res Pract*. 2018;214(12):2093-8.
27. Cha YJ, Han J, Hwang SH, Lee TB, Kim H, Zo JI. ALK-rearranged adenocarcinoma with extensive mucin production can mimic mucinous adenocarcinoma: Clinicopathological analysis and comprehensive histological comparison with KRAS-mutated mucinous adenocarcinoma. *Pathology*. 2016;48:325-9.
28. Barrett NR, Barnard WG. Some unusual thoracic tumours. *Br J Surg*. 1945;32(128):447-57.
29. Barnard WG. Embryoma of lung. *Thorax*. 1952;7(4):299-301.
30. Spencer H. Pulmonary blastomas. *J Pathol Bacteriol*. 1961;82(1):161-6.
31. Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Koide T, Naruke T, Shimase J. Six cases of well-differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubules in pseudoglandular stage. Comparison with pulmonary blastoma. *Am J Surg Pathol*. 1984;8(10):735-44.
32. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18(6):1059-68.
33. Geisinger KR, Travis WD, Perkins LA, Zakowski MF. Aspiration cytomorphology of fetal adenocarcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol*. 2010;134(6):894-902.
34. Longo M, Levra MG, Capelletto E, Billè A, Ardisson F, Familiari U, Novello S. Fetal adenocarcinoma of the lung in a 25-year-old woman. *J Thorac Oncol*. 2008;3(4):441-3.
35. Suzuki M, Yazawa T, Ota S, Morimoto J, Yoshino I, Yamanaka S, Inayama Y, Kawabata Y, et al. High-grade fetal adenocarcinoma of the lung is a tumour with a fetal phenotype that shows diverse differentiation, including high-grade neuroendocrine carcinoma: A clinicopathological, immunohistochemical and mutational study of 20 cases. *Histopathology*. 2015;67(6):806-16.
36. Morita S, Yoshida A, Goto A, Ota S, Tsuta K, Yokozawa K, Asamura H, Nakajima J, Takai D, Mori M, Oka T, Tamaru J, Itoyama S, Furuta K, Fukayama M, Tsuda H. High-grade lung adenocarcinoma with fetal lung-like morphology: Clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 17 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(6):924-32.
37. Tsao MS, Fraser RS. Primary pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation. *Cancer*. 1991;68:1754-7.
38. Nottegar A, Tabbo F, Luchini C, Brunelli M, Bria E, Veronese N, Santo A, Cingarlini S, Gilioli E, Oglioni C, et al. Pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation: Immunohistochemistry and molecular morphology. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016;26(6):383-7.
39. Nottegar A, Tabbo F, Luchini C, Guerrera F, Gaudiano M, Bria E, Brunelli M, Chilosi M, Inghirami G. Pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation: Dissecting oncogenic genes alterations with DNA sequencing and FISH analysis. *Exp Mol Pathol*. 2017;102:276-9.
40. Chen M, Liu P, Yan F, Xu S, Jiang Q, Pan J, He M, Shen P. Distinctive features of immunostaining and mutational load in primary pulmonary enteric adenocarcinoma: Implications for differential diagnosis and immunotherapy. *J Transl Med*. 2018;16(1):81.