



## Lepidik Patern Akciğer Adenokarsinomlarında İmmünohistokimyasal Anti-Rage Antikorumun Rolü

### The Role of Immunohistochemical Anti-Rage Antibody in Lepidic Pattern Lung Adenocarcinomas

İD Murat Çelik<sup>1</sup>, İD Mete Can Ateş<sup>2</sup>, İD Eren Gencel<sup>1</sup>, İD İsmail Harmankaya<sup>1</sup>, İD Zeliha Esin Çelik<sup>1</sup>, İD Burcu Sanal Yılmaz<sup>3</sup>, İD Hüseyin Yıldırım<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Selçuk University School of Medicine Department of Pathology, Konya, Turkey

<sup>2</sup>Konya City Hospital Department of Gynecology and Obstetrics, Division of Gynecological Oncology Surgery Konya, Turkey

<sup>3</sup>Karamanoglu Mehmetbey University School of Medicine Department of Pathology, Karaman, Turkey

<sup>4</sup>Selçuk University School of Medicine Department of Thoracic Surgery, Konya, Turkey

#### ÖZ

**Giriş:** Akciğer kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Adenokarsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin en yaygın alt tipidir. Lepidik patern, alveoler yüzey boyunca büyüme gösteren akciğer adenokarsinom subtipidir. Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE), immünooglobulin gen süper ailesine ait transmembran bir resöptördür ve pulmoner AT-I epitel hücrelerinden ekspres edilir. Yüksek düzeyde RAGE ekspresyonu, birincil olarak pro-oksidatif ve pro-inflamatuar mekanizmalar yoluyla birçok pulmoner hastalığın patogenezinde yer alır. Bu çalışmada başta lepidik patern adenokarsinomlar olmak üzere akciğer adenokarsinomlarında Anti-Rage immünohistokimyasal belirtecinin boyanma paterninin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden, 2009-2022 yılları arasında akciğerde lepidik patern dominant adenokarsinomu tanısı alan toplam 32 hasta dahil edilmiştir. İmmünohistokimyasal Anti-rage boyama ile Adenokarsinom alanı ile komşu normal akciğer dokusunun boyanma paterni karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Tüm hastalarda immünohistokimyasal Anti-Rage antikoru ile tümör çevresi normal alveol yapılarında kuvvetli membranöz boyanmalar izlenir iken, adenokarsinom alanlarında lepidik patern ve eşlik eden diğer tüm paternlerde belirgin boyanma kaybı ya da zayıf fokal boyanma izlenmiştir. Bunun ile birlikte akciğer kanseri evresi ve prognozunu etkileyen tümör boyutu, plevra invazyonu ve tümörün hava boşlukları içerisinde yayılımının değerlendirilmesinde Anti-rage immünohistokimyasal belirtecinin kullanılabilirliği ortaya konmuştur.

**Sonuç:** Anti-Rage antikoru, akciğer adenokarsinom tanısında ve prognostik faktörlerin tanımlanmasında yardımcı yöntem olarak kullanılabilir. Bunun ile birlikte fibrozis veya inflamasyon sonrası oluşan reaktif değişikliklerde Anti-Rage immünohistokimyasal boyamanın rolünün geniş olgu çalışmaları ile gösterilmesi faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer, Adenokarsinom, İmmünohistokimya, RAGE

#### ABSTRACT

**Introduction:** Lung cancer remains the leading cause of cancer-related death worldwide. Adenocarcinoma is the most common subtype of non-small cell lung cancer. The lepidic pattern is the subtype of lung adenocarcinoma growing along the alveolar surface. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a transmembrane receptor in the immunoglobulin gene superfamily and is expressed in pulmonary AT-I epithelial cells. High-level expression of RAGE is involved in the pathogenesis of many pulmonary diseases, primarily through pro-oxidative and pro-inflammatory mechanisms. In this study, it was aimed to investigate the staining pattern of Anti-Rage immunohistochemical marker in lung adenocarcinomas, especially in lepidic pattern adenocarcinomas.

**Material and Method:** A total of 32 patients diagnosed with lepidic pattern dominant adenocarcinoma of the lung between 2009 and 2022 from the archives of the Selçuk University Department of Medical Pathology were included in the study. The staining pattern of the adenocarcinoma area and adjacent normal lung tissue was compared with immunohistochemical Anti-rage staining.

**Results:** While strong membranous staining was observed in normal alveolar structures around the tumor with immunohistochemical Anti-Rage antibody in all patients, significant loss of staining was observed in all patterns in adenocarcinoma areas. In addition, the effectiveness of the Anti-Rage immunohistochemical marker has been demonstrated in the evaluation of tumor size, pleural invasion, and spread of the tumor within the air spaces, which affect the stage and prognosis of lung cancer.

**Conclusion:** Anti-Rage antibodies can be used as an auxiliary method in the diagnosis of lung adenocarcinoma and the identification of prognostic factors. However, it may be useful to demonstrate the role of Anti-Rage immunohistochemical staining in reactive changes after fibrosis or inflammation with large case studies.

**Keywords:** Lung, Adenocarcinoma, Immunohistochemistry, RAGE

**Corresponding Author:** Murat Çelik

**Address:** Selçuk University School of Medicine Department of Pathology, Konya, Turkey

**E-mail:** murat.celik@selcuk.edu.tr

**Başvuru Tarihi/Received:** 27.01.2023

**Kabul Tarihi/Accepted:** 02.03.2023



## GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir. Hemen tüm akciğer kanserleri karsinom olup baskın histolojik tipler adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli akciğer karsinom ve büyük hücreli karsinomdur. Akciğer adenokarsinomunda histomorfolojik olarak lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid subtip olmak üzere beş patern tanımlanmıştır. Bu subtipler tümör içerisinde pür halde bulunabildikleri gibi çoğunlukla birden fazla subtip aynı anda tümör içerisinde kompleks halde görülebilmektedir. Tümör dokusu içerisinde en az %5 alanda görülen subtiplerin, semikantitatif olarak tanıya yazılması önerilmiştir. En yaygın görülen subtip ise "predominant" subtip olarak tanımlanmıştır. Lepidik patern alveoler yüzey boyunca büyüme gösteren subtiptir. Yapılan çalışmalarda, lepidik baskın adenokarsinom, adenokarsinom in situ ve minimal invaziv adenokarsinom için olumlu prognostik ilişkiden, bunun yanı sıra baskın mikropapiller ve solid alt tipler için kötü prognostik ilişkiden bahsedilmektedir (1).

Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE), immünooglobulin gen süper ailesine ait transmembran bir resöptördür (2). RAGE, pulmoner AT-I epitel hücrelerinin bazolateral membranında eksprese edilir ve tüm pulmoner alveoler epitel hücrelerinin yaklaşık %95'ini oluşturur (3). Yüksek düzeyde RAGE ekspresyonu, birincil olarak pro-oksidatif ve pro-inflamatuar mekanizmalar yoluyla birçok pulmoner hastalığın patogenezinde yer alır ve akciğer hasarının potansiyel bir biyobelirteci olarak kabul edilir (4,5). RAGE'nin karsinogenezdeki rolü belirsizliğini korumaktadır. Bunun ile birlikte RAGE'nin P53 bağımlı P21 gen ekspresyonunu arttırdığı yönünde yapılmış çalışmalar mevcuttur (6).

Bu çalışmada başta lepidik patern adenokarsinomlar olmak üzere akciğer adenokarsinomlarında Anti-Rage immünohistokimyasal belirtecinin boyanma paterninin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta Seçimi

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji laboratuvarına 2009-2022 yılları arasında gelen akciğer kama rezeksiyon ve lobektomi materyallerine ait biyopsi örneklerinden lepidik patern baskın adenokarsinom tanısı alan 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bunun ile

birlikte tümörler içerisinde lepidik dışı patern mevcut ise ayrıca değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 32 olguya ait H&E ile boyalı kesitler Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkartılmış ve tekrar incelenmiştir. Normal doku ile kanser dokusu karşılaştırmasının yapılabilmesi için tümör etrafı normal akciğer dokusu içeren lamalar seçilmiştir. Lepidik patern içermeyen adenokarsinom olguları ile iğne veya tru-cut biyopsi gibi tümörün bir kısmını içeren biyopsiye ait materyaller çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışma, 31.01.2023 tarihinde 2023/67 sayılı Karar ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul tarafından onaylanmıştır.

### İmmünohistokimya

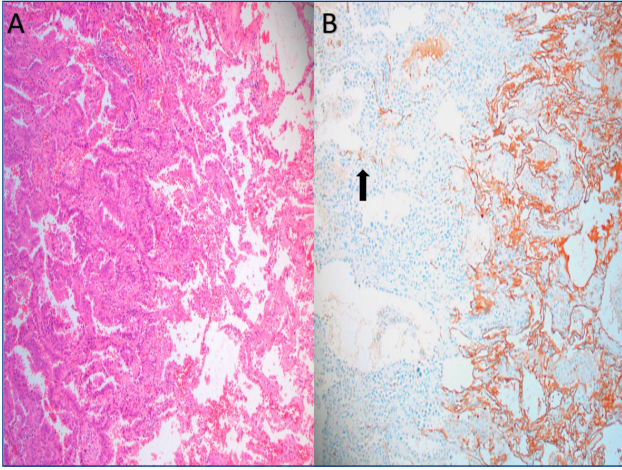
İmmünohistokimyasal boyama için formalin fiksasyonu sonrası parafine gömülü bloklardan, lizimli lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Hazırlanan kesitlere Anti-Rage (Dako, Ihc-human, 100ug) antikoru kullanarak Dako otomatik boyama cihazında standart boyama prosedürü uygulanmıştır. Hücrelerde izlenen kahverengi kuvvetli, sitoplazmik ve komplet membranöz boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. Kahverengi boyanmayan veya soluk ve inkomplet boyanmalar negatif boyanma olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

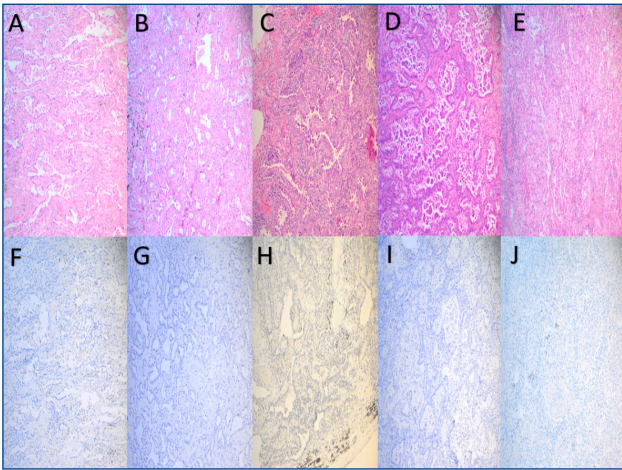
Çalışmaya 32 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %50'si kadın, %50'si erkektir. Hastaların ortalama yaşı 65'tir. Hastaların 16'sında (%50) plevra invazyonu mevcut olup, 16'sında (%50) plevra invazyonu görülmemiştir. Adenokarsinom olgularının tamamında lepidik patern mevcuttur. Lepidik patern dışında ayrıca hastaların 21'inde (%66) asiner patern, 5'inde (%16) papiller patern, 5'inde (%16) mikropapiller patern ve 5'inde (%16) solid patern izlenmiştir. Tüm hastalarda immünohistokimyasal Anti-Rage belirteci ile tümör çevresi normal alveol yapılarında kuvvetli membranöz boyanmalar izlenirken, adenokarsinom alanlarında tüm paternlerde belirgin boyanma kaybı izlenmiştir (**Resim 1,2**). Boyanma kaybı tüm paternlerde yüzde 90'ın üzerindedir. Bunun ile birlikte lepidik paternde 25 (%78) olguda (**Resim 1B**), asiner paternde 3 (%14) olguda, mikropapiller paternde 3 (%60) olguda ve papiller paternde 2 (%40) olguda genellikle tümör periferinde olmak üzere tümör içerisinde seyrek, soluk ve inkomplet boyanmalar izlenmiştir. Solid patern adenokarsinom alanlarında Anti-Rage ile tamamen boyanma kaybı izlenmiştir (**Tablo 1**).

**Tablo 1. Akciğer adenokarsinomu histolojik paternlerinde Anti-Rage antikoru ile boyanma farklılıkları**

	Lepidik patern (n, %)	Asiner patern (n, %)	Papiller patern (n, %)	Mikropapiller patern (n, %)	Solid patern (n, %)	Normal akciğer parankimi (n, %)
Anti-Rage ile diffüz kuvvetli boyanma	0, %0	0, %0	0, %0	0, %0	0, %0	32, %100
Anti-Rage antikoru ile tam boyanma kaybı	7, %22	18, %86	3, %60	2, %40	5, %100	0, %0
Anti-Rage ile fokal zayıf boyanma	25, %78	3, %14	2, %40	3, %60	0, %0	0, %0
Hasta sayısı	32	21	5	5	5	32



**Resim 1. A.** Resmin sol tarafında lepidik patern adenokarsinom alanı, sağ tarafında normal alveoler yapılar görülmektedir (H&E, 100x). **B.** İmmünohistokimyasal Anti-Rage ile resmin sol tarafında belirgin kayıp izlenirken, resmin sağ tarafında normal alveoler yapılarında kuvvetli ve diffüz boyanma görülmektedir. Tümör içerisinde özellikle normal akciğer dokusuna yakın alanlarda fokal ve kesintili boyanmalar görülmektedir (ok)(IHK, 100x).



**Resim 2. A.** Lepidik patern adenokarsinom (H&E, 100x). **B.** Asiner patern adenokarsinom (H&E, 100x). **C.** Papiller patern adenokarsinom (H&E, 100x). **D.** Mikropapiller patern adenokarsinom (H&E, 100x). **E.** Solid patern adenokarsinom (H&E, 100x). **F.** Lepidik patern adenokarsinomda Anti-Rage ile boyanma kaybı (IHK,100x). **G.** Asiner patern adenokarsinomda Anti-Rage ile boyanma kaybı (IHK,100x). **H.** Papiller patern adenokarsinomda Anti-Rage ile boyanma kaybı (IHK,100x). **I.** Mikropapiller patern adenokarsinomda Anti-Rage ile boyanma kaybı (IHK,100x). **J.** Solid patern adenokarsinomda Anti-Rage ile boyanma kaybı (IHK,100x).

## TARTIŞMA

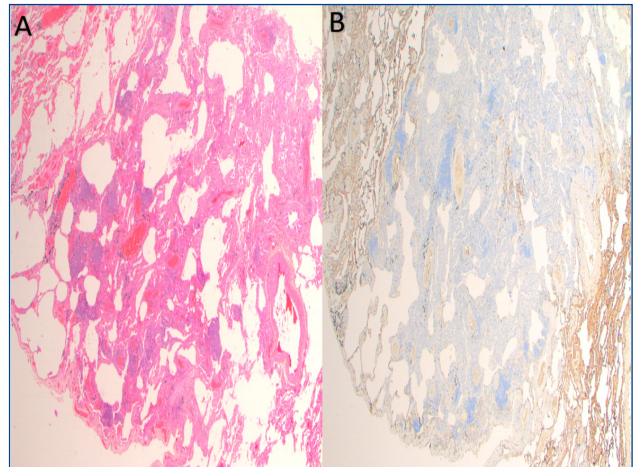
RAGE, ilk olarak 1993 yılında Schmidt ve ark. tarafından keşfedilmiş ve RAGE'nin, AT-1 epitel hücreleri dışında endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kardiyomyositlerde ve makrofajlarda eksprese olduğu gösterilmiştir (7).

Bir dizi araştırma, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu dokusunda RAGE ekspresyonunun değiştiğini bildirmiştir (8,9,10). Birkaç çalışma, RAGE'nin akciğer dokularını tümör duyarlılığından koruduğunu ileri sürerek, RAGE supres-

yonunun küçük hücreli dışı akciğer karsinomu gelişimini kolaylaştırdığı hipotezini ortaya koymaktadır (11,12). Bazı çalışmalarda ise, RAGE'nin sadece akciğer kanserlerinin değil, aynı zamanda meme, prostat, melanom ve pankreas dahil olmak üzere diğer birçok kanserin patofizyolojisine katkıda bulunduğunu bildirilmektedir (13).

Akciğer karsinomlarının Hematoksilen-Eozin (H&E) rutin boyamalar ile tanınması birçok patolojik için zor değildir. Ancak lepidik patern akciğer adenokarsinomu alveoler yüzey boyunca büyüme gösterdiği için özellikle küçük boyutlardaki tümörlerde tanı zorluğuna neden olabilir (14). Bu nedenle çalışmamızda da özellikle lepidik patern içeren olgular ön plana çıkmaktadır. Anti-Rage ile yaptığımız immünohistokimyasal boyama sonrası adenokarsinom olgularında lepidik patern dahil olmak üzere tüm paternlerde boyanma kaybı izlenirken, çevre normal akciğer alveoler yapılarında diffüz kuvvetli boyanmalar görülmüştür. Anti-Rage immünohistokimyasal belirtecinin adenokarsinom ve nonneoplastik epitel ayrımında önemli rol aldığı çalışmamızla ortaya çıkmaktadır.

Akciğer kanserlerinin evrelendirilmesinde tümör boyutu önemli bir faktörü teşkil etmektedir (15). Tümörün evresini değiştirebileceğinden tümör boyutunun en doğru şekilde verilmesi gerekmektedir. Tümör etrafı fibrotik ve atalektazik değişiklikler makroskopik olarak tümör boyutu değerlendirmede yanıltıcı olabilmekte, bu nedenle tümör boyutu belirlenmesinde mikroskopik ölçüm ile korelasyon gerekmektedir. Mikroskopik olarak H&E boyalarda özellikle lepidik patern adenokarsinomlarda tümör boyutunun hesaplanması zor olabilir. Bu gibi olgularda immünohistokimyasal Anti-Rage antikorumun kullanımı oldukça fayda sağlamaktadır. **Resim 3'de** görüldüğü gibi tümör ve normal akciğer parankim sınırının histomorfolojik olarak değerlendirme zorluğu olan olgularda immünohistokimyasal Anti-Rage kullanımı değerlendirme kolaylığı sağlayabilir. Bunun yanında, H&E ile gözden kaçabilen küçük tümör odaklarının tespitinde Anti-Rage antikoru yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

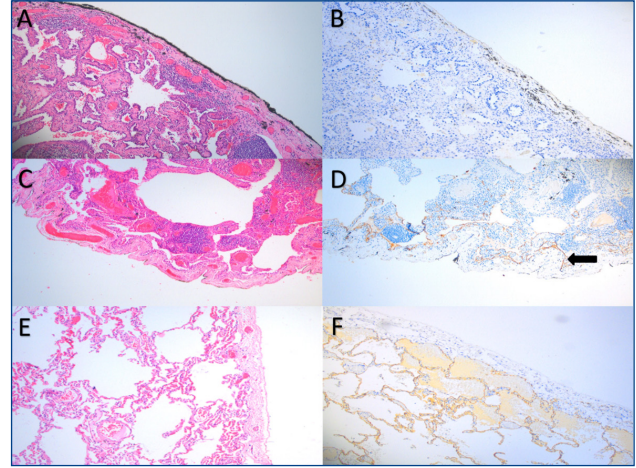


**Resim 3. A.** İnflamasyonun eşlik ettiği ve tümör sınırlarının net olarak seçilemediği lepidik patern adenokarsinom alanı (H&E, 50x). **B.** Anti-Rage antikoru ile tümör sınırları net olarak seçilebilmektedir (IHK,50x).

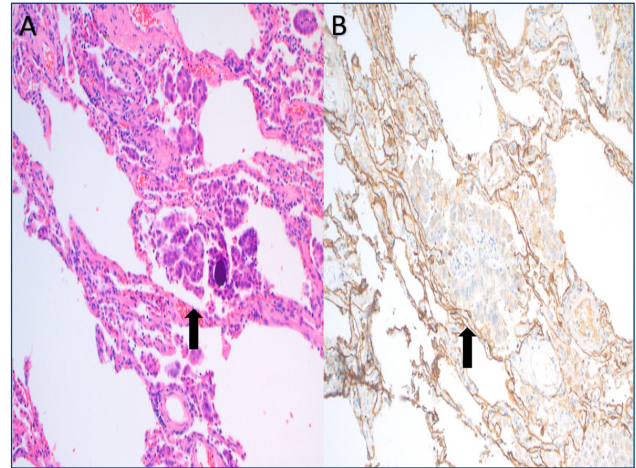
Akciğer kanserlerinin evrelendirilmesinde bir diğer önemli parametre plevral invazyondur. Visseral plevral invazyon (VPI), genellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilir. VPI, kanser hücrelerinin visseral plevranın elastik tabakasının ötesine penetrasyonu olarak tanımlanır (16). Bu nedenle visseral plevral invazyonun sadece visseral plevral yüzeye uzanan tümörlerde değil, aynı zamanda visseral plevranın elastik tabakasının ötesine geçen tümörlerde de mevcut olduğu düşünülmelidir. Plevral invazyon Hammar kalsifikasyonuna (17) göre şu şekilde sınıflandırılır: PL0, elastik tabakasının ötesinde plevral tutulumu olmayan tümör; PL1, visseral plevranın elastik tabakasının ötesine yayılan ancak plevral yüzeyde açığa çıkmayan tümör; PL2, plevral yüzeyi istila eden tümör ve PL3, pariyetal plevrayı invaze eden tümör. PL0, VPI olarak sınıflandırılmazken, PL3, pariyetal plevra invazyonu ile ilişkili olarak göğüs duvarı invazyonu olarak sınıflandırılır. Aynı ayrı sınıflandırılmasına rağmen, PL1 ve PL2'nin her ikisi de TNM evreleme sisteminde VPI olarak yorumlanır (15,16,18). PL0 ve PL1 aşamasında H&E boyalı camlarda elastik tabakayı değerlendirmek kolay olmayabilmektedir. Bu durumda otörler elastin tabakayı göstermek için histokimyasal elastin boyaları kullanmayı tavsiye etmişlerdir (18). Ancak, histokimyasal elastin boyaları da elastin tabakayı değerlendirme de her zaman yardımcı olmayabilmektedir. Histokimyasal elastin boyanın kalitesi, uygulanma şekli veya doku içerisindeki elastin tabakanın kalınlığı değerlendirmeyi etkileyecek faktörler arasında sayılabilir. Bu gibi durumlarda Anti-Rage antikorumun uygulanması özellikle invazyonun olmadığını kanıtlamak için yardımcı olabilir. Plevraya yakın yerleşimli tümörlerde, plevra ile tümör arasında kalan alveoler yapılar H&E boyaları ile görülemeyebilmektedir. Anti-Rage antikoru ile tümör üzerinde alveol yapının gösterilmesi tümörün plevral elastik tabakadan uzak olduğunu kanıtı olarak kullanılabilir. Anti-Rage ile alveolar yapıların görülmemesi sonrası VPI'yi değerlendirmek için ek tetkikler yapılabilir. Anti-Rage ile alveol yapının görülmemesi invazyon olup olmadığını göstermez ancak anti-Rage ile tümör üzeri alveol yapının gösterilmesi VPI olmadığını kanıtlar (Resim 4).

İnvazyon kriterleri içerisinde yer alan, tümörün hava boşlukları içinde yayılımı (STAS), ana tümörün sınırının ötesindeki normal akciğer parankiminde hava boşlukları içindeki tümör hücreleri olarak tanımlanır. Bir dizi bağımsız çalışma, STAS'ın rezeke edilmiş akciğer adenokarsinomunda ve araştırılan tüm majör histolojik akciğer kanseri türlerinde daha kötü klinik sonucun bir göstergesi olduğunu göstermiştir. Ek olarak, STAS'lı hastalarda, sınırlı rezeksiyon lobektomiden daha yüksek nüks riskine muhtemel katkıda bulunduğu düşünülmektedir. STAS'ın evrelemede yeri yoktur ancak prognoz ve nüks açısından önemli bir yerde bulunmaktadır (1). H&E ile boyanan camlarda özellikle küçük boyutlardaki hava boşlukları içerisindeki tümör odakları gözden kaçabilmektedir.

Ana tümör dışı alanlarda Anti-rage ile boyanan normal akciğer parankimi içerisinde Anti-rage ile boyanmayan tümör odaklarının tespiti STAS'ın tanınmasında yardımcı olabilir (Resim 5).



**Resim 4.** A. Visseral plevral duvara yakın yerleşimli lepidik patern adenokarsinom (H&E, 100x). B. Resim A'ya ait alana uygulanan Anti-Rage antikoru ile tamamen boyanma kaybı görülmektedir. Bu hali ile hastada visseral plevral invazyon şüphesi mevcuttur (IHK,100x). C. Visseral plevral duvara yakın yerleşimli lepidik patern adenokarsinom (H&E, 100x). D. Resim C'ye ait alana uygulanan Anti-Rage antikoru ile üstte tümör alanında boyanma kaybı izlenirken, plevranın hemen altında kuvvetli kesintisiz alveoler boyanma görülmektedir (ok) (IHK,100x). Bu hali ile hastada plevral invazyon şüphesi mevcut değildir. E. Visseral plevra ve normal akciğer alveoler yapılar (H&E, 100x). F. Anti-Rage antikoru ile alveoler yapılarda kuvvetli diffüz boyanma görülmektedir (IHK,100x).



**Resim 5.** A. Alveoler hava boşlukları içerisinde yayılım gösteren tümör dokusu (ok) (H&E, 200x). B. Anti-Rage antikoru ile kuvvetli boyanan alveoler yapılar içerisinde Anti-Rage ile boyanmayan tümör dokusu (ok) (IHK, 200x).

Çalışmamız rezeksiyon materyallerinden yapılmıştır. Tümör alanlarında Anti-Rage belirteci ile belirgin boyanma kayıpları izlenmiştir. Ancak özellikle tümör-normal parankim geçiş alanlarında ve nadiren tümör merkezlerinde fokal, zayıf ve kesintili boyanmalar görülmüştür. Özellikle fiksasyonun iyi olmadığı olgularda boyanma değişiklikleri tanı zorluğuna neden olabilir. Bu gibi olgularda mutlaka internal kontroller ile değerlendirme ya-

pılmalıdır. Anti-rage ile normal alveoler yapılarda boyanmalar izlenmesine rağmen bronş epitelinde boyanma görülmemektedir. Bu gibi olgularda Anti-Rage antikoru H&E boyalı lamalar ile korele değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmada bazı olgularda akciğer dokusunda atelektazik değişiklikler izlenmiş olup bu alanlarda Anti-rage ile kuvvetli boyanma izlenmiştir. Bununla birlikte geniş olgu çalışmaları ile atelektazik, fibrotik veya inflamatuvar değişiklikler gibi alanlarda veya küçük biyopsi örneklerinde Anti-Rage immünohistokimyasal boyanma paterninin tümör ile normal doku ayrımında etkili olup olmadığının araştırılması faydalı olacaktır.

## SONUÇ

Çalışmamızda immünohistokimyasal olarak Anti-Rage antikoru ile akciğer normal parankiminde kuvvetli boyanmalar izlenirken, adenokarsinom alanlarında anlamlı kayıplar izlenmiştir. Bu boyanma farklılığı ile adenokarsinom ve normal akciğer parankim ayrımı kolaylıkla yapılabilmektedir. Ayrıca, akciğer kanseri evresi ve prognozunu etkileyen tümör boyutu, plevra invazyonu ve tümörün hava boşlukları içerisinde yayılımının değerlendirilmesinde Anti-rage immünohistokimyasal belirteci yardımcı teknik olarak kullanılabilir.

## ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma, 31.01.2023 tarihinde 2023/67 sayılı Karar ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul tarafından onaylanmıştır.

**Aydınlatılmış Onam:** Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. 5th ed. Lyon (France); 2021.
2. Serveaux-Dancer M, Jabaudon M, Creveaux I, et al. Pathological implications of receptor for advanced glycation end-product (AGER) gene polymorphism. *Dis Markers*. 2019;2019:2067353.
3. Mukherjee TK, Malik P, Hoidal JR. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Its Polymorphic Variants as Predictive Diagnostic and Prognostic Markers of NSCLCs: a Perspective. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(1):12.
4. Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE signaling in inflammatory diseases. *Annals Review of Med*. 2018; 69:349–64.

5. Mukherjee TK, Mukhopadhyay S, Hoidal JR. Implication of receptor for advanced glycation end products in pulmonary health and pathophysiology. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;162:210–5.
6. Chen MC, Chen KC, Chang GC, et al. RAGE acts as an oncogenic role and promotes the metastasis of human lung cancer. *Cell Death Dis*. 2020;11(4):265.
7. Brett J, Schmidt AM, Yan SD, Zou YS, Weidman E, Pinsky D, et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol*. 1993;143(6):1699–12.
8. Stav D, Bar I, Sandbank I. Usefulness of CDK5RAP3, CCNB2, and RAGE genes for the diagnosis of lung adenocarcinoma. *Int J Biol Markers*. 2007;22(2):8–13.
9. Hofmann HS, Hansen G, Burdach S, Bartling B, Silber RE, Simm S. Discrimination of human lung neoplasm from normal lung by two target genes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:516–9.
10. Jing R, Cui M, Wang J, Wang H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) soluble form (sRAGE): a new biomarker for lung cancer. *Neoplasma*. 2010;57(1):55–61.
11. Bartling B, Hofmann HS, Weigle B, Silber RE, Simm A. Down-regulation of the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) supports non-small cell lung carcinoma. *Carcinogenesis*. 2005;26(2):293–01.
12. Bartling B, Hofmann H-S, Sohst A, Hatzky Y, Somoza V, Silber R, et al. Prognostic potential and tumor growth-inhibiting effect of plasma advanced glycation end products in non-small cell lung carcinoma. *Mol Med*. 2011;17(9–10):980–9.
13. Malik P, Chaudhry N, Mittal R, Mukherjee TK. Role of receptor for advanced glycation end products in the complication and progression of various types of cancers. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015;1850(9):1898–04.
14. Borczuk AC. Assessment of invasion in lung adenocarcinoma classification, including adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25(1):1–10.
15. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(7):990–1003.
16. Seok Y, Jeong JY, Lee E. Extent of visceral pleural invasion and the prognosis of surgically resected node-negative non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2017;8(3):197–202.
17. SP Hammar. Common Tumors. DH Dail, SP Hammar (Eds.), *Pulmonary Pathology* (2nd Ed.), Springer-Verlag, New York (1994), pp. 1123–1278
18. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3(12):1384–1390.