REZEKSİYON UYGULANAN T1N0 AKCİĞER ADENOKARSİNOM OLGULARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

PROGNOSTIC FACTORS IN RESECTED T1N0 LUNG ADENOCARCINOMA PATIENTS

Demet YALDIZ[1] Örs Kaya KAYA[2] Hüseyin MESTAN[2]
Kenan Can CEYLAN[2] Zekiye AYDOĞDU[3]

[1]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs cerrahisi, Manisa, Türkiye
[2]Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi, İzmir, Türkiye
[3]Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

Anahtar sözcükler: Akciğer adeno kanser, erken evre, prognostik faktör

Keywords: Pulmonary adeno carcinoma, early stage, prognostic factor

Geliş tarihi: 27 / 11 / 2018 Kabul tarihi: 15 / 04 / 2019

ÖZ

Amaç: *Bu çalışmada, radikal rezeksiyon uygulanan T1 akciğer adenokarsinom olgularında prognoza etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.*

Yöntem ve Gereç*: 2005-2016 arasında kliniğimizde opere edilen toplam 492 adenokarsinomlu hastadan pT1N0M0 161 hasta çalışmaya alındı. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile 5 yıllık sağkalım oranları arasındaki ilişki ortaya konularak, prognostik faktörler araştırıldı.*

Bulgular: *Tüm hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %61.5, yaş ortalaması 60.6 olup %81.4 ü erkekti. %73.9 hastada sigara, %54.0 hastada eşlik eden kronik hastalık öyküsü mevcuttu. Hastaların %6.8'ine sublober rezeksiyon, %81.4'üne lobektomi, %9.3'üne bilobektomi ve %2.5'ine pnömonektomi uygulandı. Post-operatif komplikasyon ve operatif mortalite oranları sırasıyla %21.1 ve %0.6 idi. Ortalama tümör büyüklüğü 2.2 ±0.7 cm idi ve T1a %9.9 (n=16), T1b %38.5 (n=62) ve T1c %51.6 (n=83) olarak dağılım gösteriyordu. Histolojik predominant alt tiplere bakıldığında sırasıyla olguların %32.3'ü asiner, %24.2'si solid, %19.3'ü papiller, %16.8'i lepidik, %5.6'sı müsinöz, %1.2'si mikropapiller ve %0.6'sı adenokarsinom in situ olarak sınıflandı. 5 yıllık sağkalım oranları da sırasıyla %66.8, %51.3, %42.1, %89.4, %88.9,*

ABSTRACT

Aim*: The aim of this study was to investigate the factors affecting prognosis in patients with T1 lung adenocarcinoma who underwent radical resection.*

Material and Methods: *Between 2005 and 2016, 492 pulmonary adenocarcinoma patients were operated and 161 pT1N0M0 patients were included in the study. The prognostic factors were investigated by revealing the relationship between clinical and pathological features and 5-year survival rates.*

Results: *The overall survival rate of all patients was 61.5%, the mean age was 60.6 and 81.4% were male. There was a history smoking in 73.9% and chronic disease in in 54.0% of patients. 6.8% of the patients underwent sublober resection, 81.4% lobectomy, 9.3% bilobectomy and 2.5% pneumonectomy. Postoperative complications and operative mortality rates were 21.1% and 0.6%, respectively. The mean tumor size was 2.2 ± 0.7 cm and T1a was 9.9% (n = 16), T1b was 38.5% (n = 62) and T1c was 51.6% (n = 83). According to histologic predominant subtypes, aciner was defined as 32.3%, lepidic 16.8%, papillary 19.3%, solid 24.2%, mucinous 5.6%, micropapillary 1.2% and 0.6% adenocarcinoma incitu and 5-year survival rates 66.8%, 89.4%, 42.1%, 51.3%, 88.9%,*

%0.0 ve %100 olarak saptandı. Patolojik piyeslerin incelemesinde 77 (%47.8) hastada predominant olmasa da solid hücre komponentleri izlendi. Erkek cinsiyet, solid, papiller ve mikropapiller predominant alt tipler, solid hücre komponenti içermek, kötü prognostik faktörler olarak tesbit edildi (p<0.05).

Sonuç: *Solid, papiller ve mikropapiller predominant alt tiplere sahip akciğer adenokarsinom olgularında, takip ve tedavi protokolleri, erken evrede bile olsa, adjuvan terapi yönünden değerlendirilerek yeniden gözden geçirilmelidir.*

0.0%, and 100% respectively. In the examination of pathological specimens, 77 (47.8%) patients had non-predominant solid cell components. Male sex, pneumonectomy, solid, papillary and micropapillary predominant subtypes and solid cell component were found to be statistically poor prognostic factors.

Conclusion: *Follow-up and treatment protocols should be reviewed in adjuvant therapy even in early stage in solid, pappillary, and micropapillary subtypes of lung adeno cancers.*

GİRİŞ

Akciğer kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). Evre IA hastalarda bile 5 yıllık sağkalım %73'ü geçmemektedir (2). Bu da hastalığın sistemik olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Akciğer kanseri epidemiyolojisinde belirgin değişiklikler tümör tipi sıklığında olmuştur. Son 10 yılda adenokarsinom insidansı giderek artmaktadır (3). Son yıllarda yapılan tarama programlarıyla akciğer kanserine, giderek daha erken evre ve daha küçük boyutlarda tanı konulmaya çalışılmaktadır. Rezeke edilen buzlu cam opasitesi ve semisolid tümörler ağırlıkla lepidik predominant adenokarsinom, adenokarsinom in situ ve mikroinvaziv tümör olarak patolojik tanı almaktadır ve bunların 5 yıllık sağkalımlarının %90'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir (4-5). Bu bilgiye dayanarak bu çalışmada, radikal rezeksiyon uygulanan T1N0 adenokarsinom olgularının sağkalım analizleri yapılarak, prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

2005-2016 arasında kliniğimizde radikal rezeksiyon uygulanan 492 adenokarsinom olgusundan 8. TNM evrelemesine göre patolojik T1N0M0 olarak sınıflanan 161 hasta çalışmaya alındı. İnkomplet rezeksiyon, metastatik hastalık, neoadjuvan tedavi almış hastalar ve operasyonda satellit ve/veya senkron nodul saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yaş, cinsiyet, sigara içme öyküsü, eşlik eden hastalık, rezeksiyon tipi, histolojik predominant alt tip ve diğer patolojik özellikler, kliniğimizde oluşturulan ve ulusal nüfus kayıt sisteminden (MERNİS) on-line olarak hasta ölüm bilgilerini alabilen; kanser kayıt ve takip sistemindeki kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Hastalar ilk 2 yıl 3 ay, 5. yıla kadar 6 ay, daha sonra da 1 yıllık aralıklarla takip edildi. Son takip Aralık 2017'de yapılmış olup, ortalama takip süresi 46.1±34.4 ay (2-138 ay) idi.

Operasyondan sonra ilk 30 gün içindeki ölümler operatif mortalite, 1 haftadan uzun süren hava drenajı, uzamış hava kaçağı olarak kabul edildi.

Tüm hastaların patoloji piyesleri, hastanemiz patoloji kliniği tarafından Uluslararası Akciğer Kanser Araştırma Birliği/Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği (IASLC/ATS/ERS) tarafından 2011 yılında yapılan, tümörün histolojik predominant alt tiplerine dayanan sınıflamaya göre yeniden tanımlandı (6).

Tüm klinik ve patolojik özellikler 5 yıllık sağkalıma göre analiz edildi.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 21.0 sürümü (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile gerçekleştirildi. Sağkalım analizleri Kaplan Meier yöntemiyle yapıldı ve farklılıkların tek değişkenli analizinde log-rank testi kullanıldı. Değişkenlerin çok değişkenli analizi Cox regresyon modeliyle yapıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların tümünde 5 yıllık sağkalım oranı %61.5, ortalama sağkalım süresi 85.9±5.1 ay olarak bulundu. Yaş ortalaması 60.6±8.7 (34-82) olan hastaların 131'i erkek (%81.4), 30'u kadındı (%18.6). Erkeklerde 5 yıllık sağkalım istatistiksel olarak anlamlı kötüydü (p=0.001) (Figür 1).

Hastaların 119'unda (% 73.9) sigara öyküsü, 87'sinde (%54.0) çoğunluğunu kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diabetin oluşturduğu eşlik eden kronik bir hastalık mevcuttu.

11 hastaya (%6.8) sublober rezeksiyon, 131 hastaya (%81.4) lobektomi, 15 hastaya (%9.3) bilobektomi ve dört hastaya (%2.5) pnömonektomi uygulandı. Sayıca az ve ikisi iatrojenik nedenlere bağlı olduğundan, dört pnömonektomi olgusu istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Diğer rezeksiyon tipleri arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0.05).

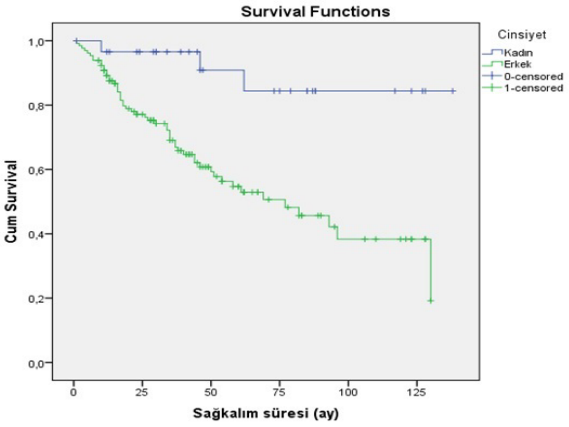
30 uzamış hava kaçağı ve dört post-operatif hemoraji olmak üzere toplam 34 hastada (%21.1) post-operatif komplikasyon gelişti. Operatif mortalite %0.6 (n=1) idi. Ortalama operasyon sonrası klinik takip süresi 46.1±34.4 ay (2-138 ay) idi.

Ortalama tümör büyüklüğü 2.2±0.7 cm (0.3-3.0) bulundu ve T1a %9.9 (n=16), T1b %38.5 (n=62) ve T1c %51.6 (n=83) olarak dağılım gösteriyordu. 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %68.3, %67.5 ve %55.9 iken, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

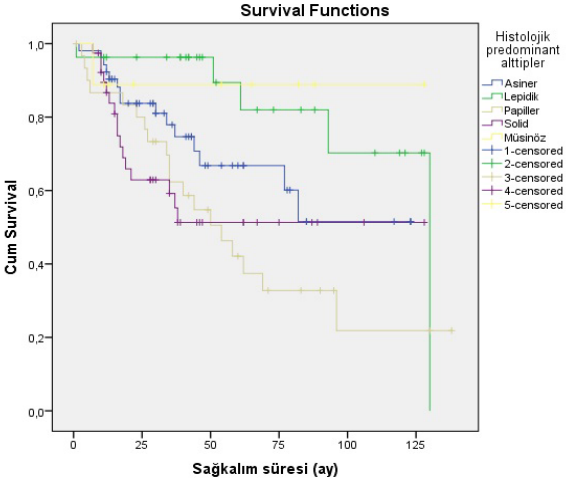
Histolojik predominant alt tiplere göre, asiner %32.3 (n=52), solid %24.2 (n=39), papiller %19.3 (n=31), lepidik %16.8 (n=27), müsinöz %5.6 (n=9), mikropapiller %1.2 (n=2) ve adenokarsinoma in situ %0.6 (n=1) olarak bulunan olguların, 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %66.8, %51.3, %42.1, %89.4, %88.9, %0.0 ve %100 bulundu. İstatistisel analizde en kötü sağkalımı papiller ve solid alt tipler göstermesine karşın (Mikropapiller ve bir in situ tümör toplam sadece üç hastada olduğu için istatistiksel analizde kullanılmadı); papiller alt tip sadece, lepidik ve müsinöz alt tiplerle karşılaştırıldığında (sırasıyla p=0.002, p=0.050); solid alt tip ise, lepidik alt tiple karşılaştırıldığında (p=0.005) istatistiksel olarak anlamlı kötü 5 yıllık sağkalıma sahipti (Figür 2).

Patolojik piyeslerin incelenmesinde 77 hastada predominant olmasa da solid hücre komponentleri izlendi ve olmayanlara göre bu faktör, anlamlı kötü prognostik etken olarak tesbit edildi (p<0.001) (Figür 3).

Hastaların klinik ve patolojik özellikleri ve bunların sağkalıma etkisi Tablo 1'de gösterildi.



Figür 1. Cinsiyete göre 5 yıllık sağkalım

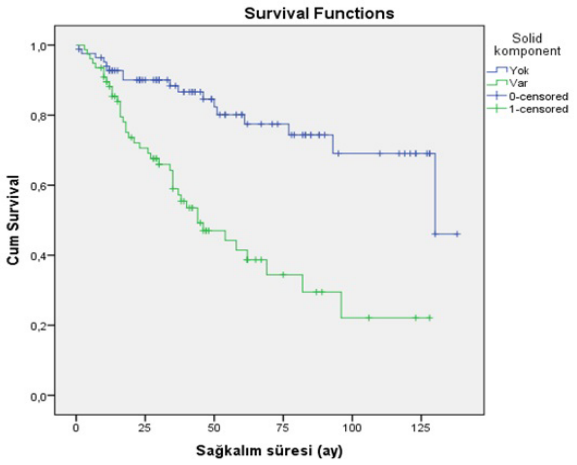


Figür 2. Predominant alttiplere göre 5 yıllık sağkalım

Tablo 1. Klinik ve patolojik özellikler ve bunların 5 yıllık sağkalımla ilişkisi

	n (%)	5-yıllık sağkalım (%)	Tek değişkenli analiz p^a değeri	Çok değişkenli analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p^b değeri
Yaş			0.522		
< 60	70 (43.5)	60.1			
≥ 60	91 (56.5)	63.3			
Cinsiyet			***0.001***	0.174 (0.042-0.730)	***0.017***
Erkek	131 (81.4)	54.7			
Kadın	30 (18.6)	90.0			
Sigara			0.239		
+	119 (73.9)	62.1			
-	42 (26.1)	60.2			
Eşlik eden hastalık			0.463		
+	87 (54.0)	60.9			
-	74 (46.0)	62.0			
Histolojik Tip*					0.653
Asiner (1)	52 (32.3)	66.8	***2-3: 0.002***		
Lepidik (2)	27 (16.8)	89.4	***2-4: 0.005***		
Papiller (3)	31 (19.3)	42.1	***3-5: 0.050***		
Solid (4)	39 (24.2)	51.3			
Müsinöz (5)	9 (5.6)	88.9			
T Faktör			>0.05		
T1a	16 (9.9)	68.3			
T1b	62 (38.5)	67.5			
T1c	83 (51.6)	55.9			
Solid komponent			***<0.001***	0.352 (0.655-0.752)	***0.007***
Var	77 (47.8)	41.5			
Yok	84 (52.2)	80.1			
Rezeksiyon			>0.05		0.203
Sublober rezeksiyon	11 (6.8)	72.7			
Lobektomi	131 (81.4)	60.3			
Bilobektomi	15 (9.3)	79.4			
Pnömonektomi	4 (2.5)				
Post-operatif komplikasyon			0.609		
+	34 (21.1)	66.8			
-	127 (78.9)	60.0			

p^a: Kaplan-Meier
p^b: Cox regresyon
*Mikropapiller ve in situ tümör sayıları yetersiz olduğundan çalışma dışı bırakıldı.



Figür 3. Solid hücre komponentine göre 5 yıllık sağkalım

TARTIŞMA

Tüm akciğer kanserleri arasında neredeyse en sık görülen adenokarsinom olguları, klinik davranış ve sağkalım açısından oldukça heterojen bir gruptan oluşmaktadır (7). Özellikle 2011 de IASLC/ATS/ERS tarafından ortaya konulan predominant alt tiplerden sonra, bu konuyla ilgili pek çok çalışma yayınlanmıştır.

Pek çok literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet ve sigara kullanımı invaziv adenokarsinom olgularında ağırlıklı çoğunluğu oluşturmaktaydı (8,9).

Adenokarsinomların predominant alt tiplerinin görülme sıklığı, literatürde sıklıkla tartışılmış ve etnik köken ve coğrafyaya göre değişen oranlar verilmiştir. Yoshizawa ve arkadaşları evre I akciğer adenokarsinomu üzerine yaptıkları kohort çalışmada, lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid baskın alt tiplerin sıklıklarını sırasıyla %5.6, %45.1, %27.8, %2.3 ve %13.0 olarak bulmuşlardı (10). Bizim evre IA (T1N0M0) adenokarsinomları kapsayan kohort çalışmamızda da asiner predominant en sık görülen alt tipti (%32.3). Bizim çalışmamızda ikinci sıklıkta solid alt tip yeralırken (%24.2), Yoshizawa'nın çalışmasında papiller alt tip ikinci sırada bulunmuştur. Çalışmamızda, lepidik, papiller, müsinöz ve mikropapiller predominant alt tiplerin dağılımları ise sırasıyla % 16.8, %19.3, %5.6 ve %1.2 idi. Sadece bir hastada (%0.6) adeno karsinom in situ bulundu. Warth ve arkadaşları, tüm evreler için yaptıkları çalışmada lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid baskın alt tiplerin sıklığını sırasıyla, %8.1, %42.5, %4.7, %6.8 ve %37.6 olarak bildirmişlerdir (11).

Solid predominant alt tipin kötü prognoza sahip olduğunu ortaya koyan çok sayıda çalışma vardır (12-15). Bizim çalışmamızda ise papiller alt tip en kötü 5 yıllık sağkalıma sahipti (%42.1). Solid alt tipte ise 5 yıllık sağkalım %51.3 olarak bulundu. Ancak bu iki tip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.693). Papiller alt tip lepidik (p=0.002) ve müsinöz (p=0.050) alt tipe göre, solid alt tip ise sadece lepidik alt tipe (p=0.005) göre istatistiksel olarak anlamlı kötü sağkalıma sahipti. Papiller ve solid alt tipler, asiner alt tipe göre kötü sağkalım gösterirken, bu fark istatistik olarak anlamlı değildi (p>0.05). Çalışmamızda ortaya koyduğumuz, papiller alt tipin kötü prognoz göstermesi, daha az çalışma tarafından desteklenirken (11), pekçok çalışma asiner alt tiple benzer orta düzey bir sağkalıma sahip olduklarını, lepidik alt tipten daha kötü olsa da, aralarında istatiksel anlamlı fark olmadığını söylemektedir (10,16).

Müsinöz alt tip, çalışmamızda lepidik alt tiple benzer sağkalım göstermiştir. Literatürde, iyi, orta ve kötü sağkalım gösterdiğine dair çok farklı sonuçlar bildirilmiştir (7,10,17-19).

Çalışmamızda sadece iki tane olan mikropapiller alt tip, çok kötü prognoza sahipti ve 5 yıllık sağkalım %0 idi. Her ne kadar sadece iki hasta ile sonuç çıkartmak doğru olmasa da bu veri literatürde de güçlü bir şekilde desteklenmektedir (20,21). Tsubokawa ve arkadaşları, evre I mikropapiller olgularında hastalıksız ve genel 5 yıllık sağkalımı anlamlı olarak kötü bulduklarından, evre I bile olsa bu hastalara adjuvan terapi önermişlerdir (21).

Çalışmamızda, patolojik piyeslerin yeniden incelenmesinde 77 (%47.8) hastada predominant olmasa da solid hücre komponentleri izlendi. Hiç solid komponent içermeyenlerle karşılaştırıldığında bu olgular istatistiksel anlamlı kötü sağkalım gösteriyordu (%80.1 / %41.5, p<0.001) (Figür 3). Ohtaki ve arkadaşları, solid komponent içerme oranlarına

göre yaptıkları sağkalım çalışmasında benzer sonuca ulaşmışlardı. Ancak onlar da çalışmalarında, farklı oranda solid komponent içeren hastalar arasında anlamlı fark bulamamışlardır (15).

Çalışmamızda dört hastaya (%2.5) pnömonektomi uygulanmıştı ancak bunların ikisi iatrojenik nedenlerle yapılmıştı. Sayının yetersizliği de göz önünde tutulduğundan, bu olgular sağkalım analizinin dışında tutuldu. Sublober rezeksiyon uygulanan 11 hastada (%6.8) 5 yıllık sağkalım oranı %72.6 iken, bu oran lobektomi (n=131, %81.4) ve bilobektomi (n=15, %9.3) uygulanan hastalar için sırasıyla %60.3 ve %79.4 idi ve sublober rezeksiyonla aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p<0.05$). Son zamanlarda T1 periferik tümörlerde sublober rezeksiyon tartışılmaya başlanmış, özellikle eşlik eden hastalığı olan veya akciğer kapasitesi sınırda olan olgular için parankim koruyucu güvenli bir yöntem olarak önerilmiştir (5).

T faktörü sağkalım üzerinde oldukça önemli etkiye sahiptir ve bilindiği gibi 8. evrelemede en önemli değişiklikler bu faktör üzerinde olmuştur. Kocaman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T1a, T1b ve T1c için 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla, %80.0, %74.6 ve %84.3 olarak bulunmuştu ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (5). Bizim çalışmamızda da 5 yıllık sağkalım oranı T1a dan T1c ye doğru gittikçe azalmaktaydı (sırasıyla %68.3, %67.5 ve %55.9), ancak yine de aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). T faktörünün sağkalıma etkisinin ortaya konması için çok daha geniş ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Sonuç olarak bu çalışmada, 8. evrelemeye göre T1N0M0 olarak evrelenen akciğer adenokarsinom olgularında, erkek cinsiyet, solid ve papiller predominant alt tip ve solid hücre komponenti içermek prognozu olumsuz etkileyen faktörler olarak bulundu. Bu kötü prognostik faktörlere sahip hastaların takip ve tedavisinde, ek tedavi protokolleri gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bunn PJ. Worldwide overview of the current status of lung cancer diagnosis and treatment. Arch Pathol Lab Med 2012; 12: 1478-81.
2. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC Lung Cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM Stage groupings in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007; 2: 706-14.
3. Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. Respirology 2006; 5: 533-8.
4. Makinen JM, Laitakari K, Johnson S, Makitaro R, Bloigu R, Lappi-Blanco E, Kaarteenaho R. Nonpredominant lepidic pattern correlates with better outcome in invasive lung adenocarcinoma. Lung Cancer 2015; 90: 568-74.
5. Hwang KU, Park KY, Kwon. Modified histologic classification as a prognostic factor in pulmonary adenocarcinoma. Int J Surg Pathol 2014; 22: 212-20.
6. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, 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 Thoracic Oncol 2011; 6: 244-85.
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: 14-20.

8. Xu CH, Wang W, Wei Y, Hu HD, Zou J, Yan J, Yu LK, Yang RS, Wang Y. Prognostic value of the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society classification in stage IB lung adenocarcinoma. Eur J Surg Oncol 2015; 41: 1430-6.

9. Kocaman G, Yenigün MB, Elhan AH, Sak SD, Hamzayev E, Enön S, Hamzayev E, Enön S, Cangır AK, Yüksel C. Prognostic factors for stage I lung adenocarcinoma and surgical management of subsolid nodules. Turk Gogus Kalp Dama 2018; 26(4): 614-20.

10. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, 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. Mod Pathol 2011; 24: 653-64.

11. 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.

12. Zhang Y, Li J, Wang R, Li Y, Pan Y, Cai D, Hu H, Li H, Ye T, Luo X, Zhang Y, Li B, Shen L, Sun Y, Chen H. The prognostic and predictive value of solid subtype in invasive lung adenocarcinoma. Sci Rep 2014; 4: 7163; DOI: 10.1038/srep07163.

13. Russell PA, Wright GM. Predominant histologic subtype in lung adenocarcinoma predicts benefit from adjuvant chemotherapy in completely resected patients: discovery of a holy grail? Ann Transl Med 2016; 4: 16.

14. Hung JJ, Yeh YC, Jeng WJ, Wu KJ, Huang BS, Wu YC, Chou TY, Hsu WH. Predictive Value of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society Classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. J Clin Oncol 2014; 32: 2357-64.

15. Ohtaki Y, Yoshida J, Ishii G, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, Takeyoshi I, Nagai K. Prognostic Significance of a Solid Component in Pulmonary Adenocarcinoma. Ann Thorac Surg 2011; 91: 1051-8.

16. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Danniels M, Conron M, Williams Ra. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival? A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. J Thorac Oncol 2011; 6: 1496-504.

17. Dacic S. Pros: the present classification of mucinous adenocarcinomas of the lung. Transl Lung Cancer Res 2017; 6: 230-3.

18. Wislez M, Antoine M, Baudrin L, Poulot V, Neuville A, Pradere M, Longchampt 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: 185-91.

19. Shim HS, Kenudson M, Zheng Z, Liebers M, Cha YJ, Hoang Ho Q, Onozato M, Phi Le L, Heist RS, Iafrate AJ. Unique genetic and survival characteristics of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. J Thorac Oncol 2015; 10: 1156-62.

20. 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.

21. Tsubokawa N, Mimae T, Sasada S, Yoshiya T, Mimura T, Murakami S, Ito H, Miyata Y, Nakayama H, Okada M. Negative prognostic influence of micropapillary pattern in stage IA lung adenocarcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2016; 49: 293-9.

Yazışma Adresi:

Dr. Demet Yaldız
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs cerrahisi, Manisa, Türkiye
demetyaldiz@gmail.com

Demet Yaldız 0000-0002-5698-3056
Şeyda Örs kaya 0000-0002-0751-6240
Zekiye Aydoğdu 0000-0003-1905-7050
Kenan Can Ceylan 0000-0003-0173-317X
Hüseyin Mestan 0000-0002-8706-3527