








ARAŞTIRMA MAKALESİ/ORIGINAL RESEARCH

DOI: 10.5505/ktd.2023.84429

KocaeliMedJ2023;12(1):119-124

Küçük Hücre Dışı Non-Skuamöz Akciğer Kanserinde Tiroid Transkripsiyon Faktör-1 Ekspresyonunun Prognostik Önemi

Prognostic Value of Thyroid Transcription Factor-1 Expression in Non-Small Cell Non-Squamous Lung Cancer

 Suna Kavurgacı¹  Pınar Akın Kabalak¹  Ülkü Yılmaz¹  Özge Şafak Koşan¹  Derya Kızılgöz¹  Tuba İnal Cengiz¹  Funda Demirağ²

¹Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara, Türkiye

²Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Patoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Performans durumu, evre, yaş, cinsiyet, kilo kaybı gibi klinik ve hastalık ilişkili faktörler;halen kullanılan sağ kalım ile ilişkili faktörlerdir. Son yıllarda sağ kalım üzerinde etkili yeni faktörlerin potansiyel etkileri araştırılmaktadır. Bunlardan birisi olan Tiroid Transkripsiyon Faktör-1(TTF-1), tiroid ve akciğer dokusundan salınan bir nükleer proteindir, embriyogenez süresince bu organların gelişimi ve morfogenezinde fizyolojik bir rol oynar.TTF-1'in tümör süpresör gen fonksiyonu olduğu düşünülmektedir.

AMAÇ: TTF-1'in sağkalım üzerine etkisini araştırmak

YÖNTEM ve GEREÇLER: 368 primer akciğer adenokarsinom tanılı hasta dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, TNM evresi, opere olanların patolojik evresi, EGFR-ALK mutasyon varlığı, KOAH varlığı ve patolojik tanı gibi verileri kaydedilmiştir. Hastaların tanı tarihi ve ölüm tarihi kaydedilmiştir. 39 hasta opere edilmiştir. Alınan biyopsi örneklerinden immünohistokimyasal boyama yöntemi ile TTF-1 incelemesi yapılmıştır. Hastalar TTF-1 pozitif ve negatif olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelenmiştir.

BULGULAR: Bizim çalışmamızda akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda her bir evreyi ayrı ayrı TTF pozitif ve negatifliğine göre incelediğimizde sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmadı fakat evreden bağımsız olarak değerlendirildiğinde TTF-1 pozitifliğinin daha iyi sağ kalımla ilişkili olduğu literatürle uyumlu olarak gösterildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Günümüzde akciğer adenokarsinomunda grade sistemi ve moleküler tiplendirmede ortaya çıkan gelişmeler ile hem tedavi hem de prognoz açısından sağkalımı olumlu etkileyen sonuçlar elde edilmekte ve bu açıdan çalışmamızın bir torasik onkoloji ünitesinin belirli bir dönemi için verilerini demonstre etmesi anlamında literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Gelecek çalışmalar, kötü prognozun moleküler mekanizması ve yeni tedavilerin tespitini araştırmak için desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: TTF-1, adenokarsinom, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1), which is a nuclear protein that is released from thyroid and lung tissue, and which plays a physiologic role in the development and morphogenesis of these organs during embryogenesis. TTF-1 is considered to have a tumor-suppressor gene function.The present study investigates the effects of TTF-1 on survival.

METHODS: Primary lung adenocarcinoma were reviewed retrospectively, and data regarding the patients' age, gender, smoking history, TNM stage, pathological stage in operated patients, presence of EGFR-ALK mutations, and pathologic diagnosis were recorded. Dates of diagnosis and dates of death were also retrieved from the medical records. Patients were categorized into two groups as TTF-1 positive or negative.

RESULTS: Our analyses revealed no significant difference in the disease stage in patients diagnosed with lung adenocarcinoma related to TTF positivity and negativity, although in line with the previous literature, TTF-1 positivity was found to be associated with better survival rates when analyzed irrespective of disease stage.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Currently, advances in grading systems and molecular typing in cases of lung adenocarcinoma have had positive outcomes on survival, both regarding treatment strategies and disease prognosis, and we believe the present study may contribute to literature through its contribution of the data collected at a thoracic oncology unit over a specified period. Future studies should be supported that enlighten the molecular mechanisms underlying poor prognosis and novel treatment options in patients with lung adenocarcinoma.

Keywords: TTF-1, adenocarcinoma, prognosis

Kabul Tarihi:08.03.2023

Correspondence:Uzm. Dr. Suna Kavurgacı, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara, Türkiye

E-mail:sun.dr0@gmail.com

GİRİŞ

Akciğer kanseri, tedavide ulaşılan tüm gelişmelere rağmen dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebebidir. Akciğer kanser vakalarının yaklaşık %80'i küçük hücre dışı akciğer karsinomudur (KHDAK). Erken tanı ve kişiselleştirilmiş tedaviye rağmen 5 yıllık ortalama yaşam oranı hala düşüktür (1). Tanı anında hastaların çoğu ileri evrededir (2).

Performans durumu, evre, yaş, cinsiyet, kilo kaybı gibi klinik ve hastalık ilişkili faktörler; halen kullanılan sağ kalım ile ilişkili faktörlerdir. Son yıllarda sağ kalım üzerinde etkili yeni faktörlerin potansiyel etkileri araştırılmaktadır. Bunlardan biri olan Tiroid Transkripsiyon Faktör-1(TTF-1), tiroid ve akciğer dokusundan salınan bir nükleer proteindir, embriyogenezis süresince bu organların gelişimi ve morfogenezisinde fizyolojik bir rol oynar.TTF-1'in tümör süpresör gen fonksiyonu olduğu düşünülmektedir.

Adenokarsinomla kıyaslandığında skuamöz hücreli karsinomlarda TTF-1 salınım sıklığı daha azdır (2, 3).Birçok çalışmada; akciğer kanserli hastalarda TTF-1 ekspresyonunun prognostik değeri araştırılmış ve TTF-1 pozitifliği ile artmış sağ kalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Bu çalışmamızda amacımız; akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda TTF-1 pozitifliğinin prognostik öneminin incelenmesidir.

MATERYAL-METOD

Çalışmamızda 422 primer akciğer adenokarsinom tanılı hasta dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta bilgilerine ulaşabildiğimiz 368 hasta, çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, TNM evresi, opere olanların patolojik evresi, Epidermal growth faktör reseptör (EGFR)-ALK mutasyon varlığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) varlığı ve patolojik tanı gibi verileri kaydedilmiştir. Hastaların tanı tarihi ve ölüm tarihi kaydedilmiştir. 39 hasta opere edilmiştir. Alman biyopsi örneklerinden immunhistokimyasal boyama yöntemi ile TTF-1 incelemesi yapılmıştır. Hastalar TTF-1 pozitif ve negatif olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelenmiştir.

Sağkalım, tanı tarihinden ölüme veya son vizit tarihine kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.

Progresyonsuz sağkalım (PFS), tanı tarihinden ilk progresyon tarihine kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamız Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır.

Çalışmamızda akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda TTF-1 ekspresyonunun sağkalım ve PFS ile ilişkisi araştırılmıştır.

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 24.11.2021 tarih ve 579 sayılı Etik Kurul onayı alınmıştır.

TTF-1 ile immunhistokimyasal boyama Hastanemizde küçük biyopsi örneklerinde küçük hücreli dışı akciğer kanseri subtiplendirmesi P63, TTF-1 immunohistokimyası ve müsin karmin özel boyasının histopatolojik bulgularla beraber değerlendirilmesiyle yapılmaktadır. Bütün biyopsi örnekleri tamponlu %10 luk formalinde tespit edilmekte ve immunohistokimya için 6 mikronluk kesitler elde edilmektedir.TTF-1, 8G7G3/1 klonuna ait konsantre antikolar kullanılarak işaretlenmektedir. Immunohistokimya işlemi avidin biotin peroksidaz yöntemi ve kromojen olarak DAB kullanılarak çalışılmıştır. Bütün olguların TTF-1 boyalı lamları retrospektif olarak tekrar incelenmiştir.

İstatiksel Analiz

SPSS statistical software versiyon 15, paket program kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ve sıklık analizleri için frequency tables ve descriptive istatistik kullanıldı. TTF-1 pozitif ve negative olarak iki grubun demografik verileri arasındaki farklılıkları independent sample-t test ile karşılaştırıldı. Toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizi için Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Başta çalışmanın primer sonlanım noktası olan TTF-1 pozitifliğinin ardından diğer faktörlerin sağkalıma etkisinin anlamlı olup olmadığı log-rank testi ile belirlendi.

SONUÇLAR

Çalışmamızda bilgilerine retrospektif olarak ulaşabildiğimiz, daha önce akciğer adenokarsinom tanısı almış 368 hasta dahil edildi. Her iki grubun demografik özellikler yönünden karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmaktadır. Hastaların TTF-1 pozitif ve negatif grupta yaş, cinsiyet ve sigara içme durumları benzerdi.Hastaların yaklaşık yarısını

evre 4 hastalar oluşturmaktaydı.

Tablo I. Her İki Grubun Demografik Verileri

Değişken	TTF1 pozitif	TTF1 negatif	p değeri
Cinsiyet (K/E)	34/160	8/145	<0,001
Yaş	63,8	61,9	0,37
Sigara Öyküsü	86 (%57,2)	65 (%42,8)	0,82
N evresi			0,35
N0	19 (%59,4)	13 (%40,6)	
N1	30 (%63,8)	17 (%36,2)	
N2	42 (%62,7)	25 (%37,3)	
N3	81 (%52,3)	74 (%47,7)	
Birden fazla organda metastaz	58 (%50)	58 (%50)	>0,05
TNM evresi			0,047
Evre 1	6 (%50)	6 (%50)	
Evre 2	17 (%57,9)	8 (%42,1)	
Evre 3A	26 (%66,7)	13 (%33,3)	
Evre 3B	20 (%50)	20 (%50)	
Evre 4	111 (%55,2)	90 (%44,8)	
Patolojik evre (p evre)			0,13
pEvre1	5	5	
pEvre2	8	7	
pEvre3	3	2	
EGFR mutasyon varlığı	5	1	0,24
ALK mutasyon varlığı	0	1	>0,05
Patoloji			0,05
Adenokarsinom	194 (%56,4)	150 (%43,6)	

K;Kadın E; Erkek

EGFR; Epidermal growth faktör reseptör ALK;Anaplastik Lenfoma Kinaz

T;Tümör N;Nod=Lenf nodu M;Metastaz

TTF1; Tiroid Transkripsiyon Faktör 1

Sağ kalım sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; TTF-1 pozitif olan grupta ortalama sağ kalım; 149,6 hafta, TTF-1 negatif grupta ise 116,8 hafta olarak saptandı (p=0,056). Her bir evreyi ayrı ayrı TTF pozitif ve negatifliğine göre incelediğimizde sağ kalım açısından fark saptanmadı (p=0,74). TTF-1 faktörünü cinsiyet ile beraber sağ kalım açısından incelediğimizde anlamlı fark saptanmadı (p=0,22).Birden fazla bölgede metastaz olan hastalarda ortalama sağ kalım: 74,83 ay, olmayanlarda 110,2 ay olarak saptandı(p=0,03) (tek başına prognostik faktör).

Cerrahi tedavi tiplerine göre karşılaştırma yapıldığında; lobektomi olan olgulardan TTF-1 pozitif olanlarda ortalama sağkalım 284,2 hafta iken sublobar rezeksiyon olanlarda 58 hafta

olarak saptandı (p<0,05). Opere olan hasta gruplarında dağılım heterojen olduğu için patolojik evre , patolojik N ve patolojik T ye göre sağ kalım analizi yapılmadı.

Cinsiyet faktörünün, sağkalıma etkisi gösterilemedi (p=0,22). TNM Evresi, birden çok alanda metastaz, klinik N evresi, cerrahi tedavi uygulanmış olması, cerrahi tedavi tipi (lobektomide en yüksek) parametreleri ayrı ayrı sağ kalım üzerine etkili bulundu (p<0.05).

EGFR mutasyonu bakılan 92 hastadan (17 pozitif) mutasyon pozitif olanlarda sağ kalım 125,5 hafta iken diğerlerinde 94,3 hafta idi. Ancak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,28). ALK pozitifliğinin (1 hastada pozitif) sağ kalıma etkisi saptanmadı.

Hastalarda histopatolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde; 238 hastada alt tiplendirme yapılmıştır. 244 hasta solid komponent, 12 hasta papiller ve 11 hasta papiller adenokarsinom olarak tespit edilmiştir. Alt gruplarda TTF-1 pozitiflik oranlarına bakıldığında solid, papiller ve asiner için sırasıyla; %49.1, %33.3, %9 olarak tespit edilmiştir. Bu alt gruplar mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çok değişkenli analizde, TTF-1 pozitifliği, cerrahi tedavi, T ve N evresinin sağkalıma etkisi gösterilemedi (Tablo II).

Tablo II. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Faktör	Hazard ratio	
95%CI	p değeri	
T Evre	0,94(0,66-1,3)	0,7
N Evre	1,9(0,87-4,1)	0,1
Cerrahi tedavi	7,3(0,81-65,7)	0,7
TTF-1	0,53(0,11-2,4)	0,71

CI, confidence interval; TTF-1, Tiroid transkripsiyon faktör-1

TARTIŞMA

Biyolojik prognostik faktörler, KHDAK'li hastalarda tedavi yöntemini belirlemede yol göstericidir, karsino-embryonik antijen (CEA), alfafetoprotein (AFP), CA125 gibi serolojik biyo belirteçler ise bazı klinik bilgiler sağlayabilir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda, tanı sırasında ve progresyonda biyobelirteçleri tespit etmek, hastaların sonuçlarını iyileştirmek için oldukça önemlidir. Bu çalışmamızda amacımız; akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda TTF-1 pozitifliğinin prognostik öneminin incelenmesidir.

TTF-1, kromozom 14q13'te lokalize NKX2 homeobox 1 geni tarafından kodlanır. TTF-1, embriyogenezis süresince özellikle tiroid ve akciğer dokusuna sınırlı tek ekspresyon paternine sahip Clara hücre sekretuar proteinleri ve surfaktan için kodlanan akciğer spesifik genleri etkinleştirir ve bu nedenle surfaktan homeostazis ve morfogenezisi gibi akciğer gelişiminde kritik rol oynar (4). Güncel bilgiler, TTF-1'in tümör supressör gen gibi biyolojik ve klinik fonksiyonlar sağlayabildiğini göstermektedir. Birçok çalışmada TTF-1, KHDAK'de potansiyel prediktif belirteç olarak değerlendirilmiştir.

TTF-1 ekspresyonuyla sağ kalım arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar

vardır (5-8). Tan ve ark tarafından yapılan çalışmada negatif ilişki gösterilmiştir (2). On çalışmayı içeren bir metaanalizde, özellikle erken evre KHDAK'de TTF-1 ekspresyonunun daha iyi sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Evre 3B ve 4 KHDAK'li hastalarda TTF-1 ekspresyonunun etkisi değerlendirilmiş ve sağ kalım üzerindeki olumlu etkisi birkaç çalışmada gösterilmiştir (10-13). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada KHDAK'li hastalarda TTF-1 pozitifliği ile sağ kalım arasındaki pozitif etki gösterilmiştir (14-17).

Qian ve ark. 2015'te 2.235 KHDAK hastası ile 17 çalışmanın ikinci meta-analizini yayınladı (20). TTF-1 ekspresyonunun KHDAK'li hastaların sağkalımı üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu gözlemlediler (HR = 0.49, %95 CI: 0.42-0.55, p = 0.001). Alt grup analizi, olumlu prognostik etki etnik kökene bakılmaksızın önemli kaldı: Asyalılar için HR = 0,52 (%95 GA: 0,42-0,63) ve Asyalı olmayanlar için HR = 0,45 (%95 GA: 0,38-0,52). Bu etki, analiz evre I veya evre III-IV ile sınırlandırıldığında da anlamlıydı.

Yayımlanan bir meta-analizde, sadece skuamöz hücreli olmayan KHDAK'li hastalarda TTF-1 ekspresyonunun prognostik değerini araştırılmıştır. 6.451 hastayı içeren 21 yayınlanmış çalışma birleştirilmiş. Sonuç, TTF-1 ekspresyonunun skuamöz hücreli olmayan KHDAK'li hastalarda olumlu sağkalım ile anlamlı bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiş (HR = 0.49, p < 0.00001) (21). Bizim çalışmamızda akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda her bir evreyi ayrı ayrı TTF pozitif ve negatifliğine göre incelediğimizde sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmadı fakat evreden bağımsız olarak değerlendirildiğinde TTF-1 pozitifliğinin daha iyi sağ kalımla ilişkili olduğu literatürle uyumlu olarak gösterildi.

Bizim çalışmamızda TTF-1 pozitiflik oranı %44.7 bulundu, bu sonuç Avrupa'dan bildirilen, Barles ve arkadaşlarının çalışmasındaki %66 sonucu ile benzerlik göstermektedir (10). Bu oran Asya'lı hastalarda %83.3, Çin'den yapılan bir çalışmada %89.3 olarak bulunmuş ve bildirilmiştir (13, 15).

Bazı araştırmacılar, akciğer ADC'lerinde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları ile TTF-1 ekspresyonu arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (32,36,46-48).

NEJ 002 klinik denemesi, pozitif TTF-1 ekspresyonu olan ADC numunelerinde EGFR mutasyonlarının oranının, TTF-1 ekspresyonu olmayan numunelere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmiştir (46). Shanzhi et al. pozitif ve kısmi pozitif TTF-1 ekspresyonunun akciğer ADC'lerinde EGFR mutasyonları (ekson 19 ve 21) ile anlamlı bir pozitif korelasyona sahip olduğunu bulmuştur (46). Son zamanlarda Zhao ve ark. ayrıca Çinli akciğer ADC hastalarında TTF-1 pozitifliği ile EGFR mutasyonları (ekson 21) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirdi (32).

Akciğer kanseri, dünyadaki en yaygın kanser tipidir. Genel ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır ve 5 yıllık ortalama yaşam oranı %10-13'tür. Yaş, tümör evresi, tümör çapı, tümör diferansiyasyonu ve lenf nodu metastazı; hastalar için prognostik faktörler olarak bildirilmiştir(18). Yaman ve ark. çalışmalarında; evre , tümör çapı ve lenf nodu metastaz varlığı, ortalama sağ kalım için anlamlı parametreler olarak bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda; birden çok alanda metastaz, cerrahi uygulanmış olması, cerrahi tedavi tipi (lobektomide en yüksek) parametrelerinin ayrı ayrı sağ kalıma anlamlı katkısı literatürle uyumlu olarak saptandı. Sağkalım analizinin yapıldığı bu çalışmanın retrospektif olması ve karşılaştırılan her iki grubun demografik verilerinde cinsiyet ve TNM evre dağılımı açısından fark olması, kısıtlayıcı noktalardır.

Günümüzde akciğer adenokarsinomunda grade sistemi ve moleküler tiplendirmede ortaya çıkan gelişmeler ile hem tedavi hem de prognoz açısından sağkalımı olumlu etkileyen sonuçlar elde edilmekte ve bu açıdan çalışmamızın bir torasik onkoloji ünitesinin belirli bir dönemi için verilerini demonstre etmesi anlamında literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Gelecek çalışmalar, kötü prognozlu moleküler mekanizması ve yeni tedavilerin tespitini araştırmak için desteklenmelidir.

Etik Kurul Onayı: Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 24.11.2021 tarih ve 579 sayılı Etik Kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Araştırmacıların Katkı Oranı:

Hipotez; Ülkü YILMAZ

Çalışma Dizaynı; Pınar Akın Kabalak, Suna KAVURGACI

Veri Toplama; Derya KIZILGÖZ, Özge Şafak KOŞAN, Tuba İnal CENGİZ

Kritik İnceleme; Ülkü YILMAZ, Funda DEMİRAĞ

Yazar; Suna KAVURGACI, Pınar Akın KABALAK

Finansal Destek: Yoktur.

KAYNAKLAR

- 1-Liu YC, Zhou SB, Gao F, et al. Chemotherapy and late course three dimensional conforma lradiotherapy for treatment of patients with stage III non- small cell lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev.2013; 14, 2663-5.
- 2-Tan D, Li Q, Deeb G, et al. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and it scelinical implications in non small cell lung cancer: A high through put tissue microarray and immunohistochemistry study. Hum Pathol.2003; 34, 597-604.
- 3- Myong NH: Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) expression in human lung carcinomas: Its prognostic implication and relationship with expressions of p53 and Ki-67 proteins. J Korean Med Sci 18: 494-500, 2003.
- 4- Mu D. The complexity of thyroid transcription factor 1 with both pro- and anti-oncogenic activities. J Biol Chem 2013; 288: 24992-25000.
- 5-Haque AK, Syed S, Lele SM, Freeman DH, Adegboyega PA . Immunohistochemical study of thyroid transcription factor-1 and HER2/neu in non-small cell lung cancer: Strong thyroid transcription factor-1 expression predicts better survival. Appl Immunohistochem Mol Morpho.2002; 10, 103-9.
- 6-Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE . Lung cancer. Lancet. Seminar. Volume 355, Issue 9202, P479-485, February 05, 2000.
- 7- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al . Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: Reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol,2004; 22, 3860-7.
- 8-Saad RS, Liu YL, Han H, Landreneau RJ, Silverman JF . Prognostic significance of thyroid transcription factor-1 expression in both early-stage conventional adenocarcinoma and

- bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Hum Pathol.*2004: 35, 3-7.
- 9-Saad RS, Liu YL, Han H, Landreneau RJ, Silverman JF . Prognostic significance of thyroid transcription factor-1 expression in both early-stage conventional adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Hum Pathol.* 2004: 35, 3-7.
- 10-Barlesi F, Pinot D, Legoffic A, et al. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *Br J Cancer.* 2005: 93, 450-2.
- 11-Martins SJ, Takagaki TY, Silva AG, et al. Prognostic relevance of TTF-1 and MMP-9 expression in advanced lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2009: 64, 105-9.
- 12-Sun JM, Han J, Ahn JS, Han JH, Ahn M. Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with non squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J ThoracOncol.* 2011: 6, 1392-9.
- 13-Chung KP, Huang YT, Chang YL, et al .Clinical significance of thyroid transcription factor-1 in advanced lung adenocarcinoma under epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment. *Chest.* 2012 : 141, 420-8.
- 14-Zhang Y, Wang R, Li Y, Pan Y, Hu H, Zhang Y, et al. Negative Thyroid Transcription Factor 1 Expression Defines an Unfavorable Subgroup of Lung Adenocarcinomas.*J ThoracOncol.*2015 Oct;10(10):1444-50.
- 15- Shereef Ahmed Elsamany, Turki M Al-Fayea, Abdullah Said Alzahrani, Waleed Nabeel Abozeed, Waseem Darwish, Mian Usman Farooq, et al. Thyroid Transcription Factor-1 Expression in Advanced Non Small Cell Lung Cancer: Impact on.*APJCP.*2015.16.7.2987
- 16-Nakahara Y , Hosomi Y , Saito M, Ogawa M, Hishima T, Okamura T et al. Predictive significance of thyroid transcription factor-1 expression in patients with non-squamous non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor treated with erlotinib.*Mol Clin Oncol.*2016 Jul;5(1):14-18.
- 17-Ruifang Sun, Zhigang Liu, Gang Ma, Weidong Lv, Xinliang Zhao, Guangyan Lei, et al. Original Article Associations of deregulation of mir-365 and it starget mRNA TTF-1 and survival in patients with NSCLC. -*Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(3):2392-2399 .
- 18-Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Rewiev. Prognostic factors in non-smallcell lung cancer: A decade of progress. *Chest.* 2002;122:1037-57.
- 19-Yaman B, Nart D, Ekren PK, Çok G, Veral A. Expression of p63, TTF-1 and Naspin in Non-Small Cell Lung Carcinoma and Their Effect on the Prognosis and Differential Diagnosis. *Turk Patoloji Derg.* - 2015;31(3):163-74.
- 20- Qian HH, Xu TS, Cai XQ, Ji TL, Guo HX. Prognostic value of TTF-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2015; 451: 208-14
- 21- Jung Han Kim, Hyeong Su Kim, Bum Jun Kim, Boram Han, Dae Ro Choi, Jung Hye Kwon. Meta-Analysis .Prognostic Impact of TTF-1 Expression in Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Journal of Cancer 2018; 9(22): 4279-4286. doi: 10.7150/jca.26830