TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERKEN EVRE OPERE AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA ADENOKARSİNOM ALT TİPLERİNİN PROGNOSTİK ETKİSİ

Dr. Betül Bahar İŞGİR

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cabir YÜKSEL

ANKARA
2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERKEN EVRE OPERE AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA ADENOKARSİNOM ALT TİPLERİNİN PROGNOSTİK ETKİSİ

Dr. Betül Bahar İŞGİR

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cabir YÜKSEL

ANKARA
2023

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Erken Evre Opere Akciğer Kanseri Hastalarında Adenokarsinom Alt Tiplerinin Prognostik Etkisi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Prof. Dr. Nurhan Yazıhan tarafından, 17.09.2021 tarihinde, İ7-530-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Betül Bahar İŞGİR
Tarih:
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



ERKEN EVRE OPERE AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA ADENOKARSİNOM ALT TİPLERİNİN PROGNOSTİK ETKİSİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%13	%13	%4	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%5
2	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%2
3	www.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	%1

Kelime sayısı:	10,655
Karakter sayısı:	70,541
Gönderim Tarihi:	09-Şub-2023 06:30ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2010128572

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Betül Bahar İŞGİR	**Sınav tarihi:** 22 / 02 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı: Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cabir YÜKSEL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Erken Evre Opere Akciğer Kanseri Hastalarında Adenokarsinom Alt Tiplerinin Prognostik Etkisi
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. R. Murat AKAL
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Cabir YÜKSEL
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Erkan DİKMEN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Rıfat Murat AKAL, Prof. Dr. Hakan KUTLAY, Prof. Dr. Ayten KAYI CANGIR, Prof. Dr. Serkan ENÖN, Doç. Dr. Murat ÖZKAN ve Doç. Dr. Bülent Mustafa YENİGÜN'e;

Değerli tez danışmanım Prof. Dr. Cabir YÜKSEL'e;

Kliniğimizin değerli uzmanları, Op. Dr. Gökhan KOCAMAN ve Op. Dr. Yusuf KAHYA'ya;

Sevgili çalışma arkadaşlarım, Dr. Tamer DİREK, Dr. Servet Seçkin TUNÇ, Dr. Farrukh İBRAHİMOV, Dr. Süleyman Gökalp GÜNEŞ, Dr. Ayşe Uğurum YÜCEMEN, Dr. Kübra ALPHAN KAVAK, Dr. Fulden GÖRGÜNER, Dr. Buse Mine KONUK, Dr. Samed BALOĞLU, Dr. İslam AKTÜRK, Dr. Şebnem DURSUN, Dr. Saliha YILMAZ, Dr. Halim AYAŞLI ve Dr. Canberk AYKUT'a;

Kliniğimiz hemşire, sağlık memuru, yardımcı sağlık personeli ve sekreterlerine;

Bu tezin hazırlanmasındaki özel katkılarından dolayı Prof. Dr. Atilla Halil ELHAN ve Uzm. Dr. Hilal NALBANT ÖZAKINCI' ya;

Desteklerini her zaman hissettiğim sevgili ailem; Neşe KAZAK, Nesip Yurdal KAZAK, Gülşah YILMAZ ve ailesi, Zeynep KAZAK ve İrem Naz KAZAK, Neşe İŞGİR, Erol İŞGİR, Hande GÜNER ve ailesine;

Her zaman yanımda olan eşim Tolga İŞGİR'e;

Sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Betül Bahar İŞGİR

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Özgünlük Raporu iii
Kabul Onay Sayfası iv
Önsöz v
İçindekiler vi
Simgeler ve Kısaltmalar viii
Şekiller Dizini x
Tablolar Dizini xi

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BILGILER 7
4.1. Akciğer Adenokanserinde Epidemiyoloji 8
4.2. Akciğer Adenokanserinde Etiyoloji 8
4.3. Akciğer Adenokarsinomlarının Sınıflandırması 9
4.3.1. Atipik Adenomatöz Hiperplazi 10
4.3.2. Adenokarsinoma In Situ 10
4.3.3. Minimal İnvaziv Adenokarsinom 11
4.3.4. İnvaziv Non-müsinöz Adenokarsinom 11
4.4. Hava Boşluklarında Tümör Yayılımı (STAS = Spread Through Airspaces) 13
4.5. Akciğer Adenokanserlerinde Semptom ve Bulgular 14
4.6. Akciğer Adenokarsinomlarında Tanı Yöntemleri 14
4.7. Akciğer Adenokarsinomlarında İmmünohistokimya 15
4.8. Akciğer Adenokarsinomlarında Evreleme 16
4.9. Akciğer Adenokarsinomlarında Tedavi 18
4.10. Akciğer Adenokarsinomlarında Prognoz 19
5. GEREÇ VE YÖNTEM 20
5.1. İstatistiksel Analiz 22
6. BULGULAR 24
6.1. Genel Sağkalım Analizi 26

6.2. Nükssüz Sağkalım Analizi **38**
6.3. Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi İle Nükssüz Sağkalım Analizleri **46**
6.4. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi ile Genel ve Nükssüz Sağkalım Analizleri **46**
7. TARTIŞMA **48**
8. SONUÇ VE ÖNERİLER **57**
9. KAYNAKLAR **58**

SİMGELER VE KISALTMALAR

cm	:	Santimetre
mm	:	Milimetre
AAH	:	Atipik Adenomatöz Hiperplazi
AIS	:	Adenokarsinoma in stu
AJCC	:	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ATS	:	Amerikan Toraks Derneği
AÜTF	:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
AVICENNA	:	Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Hasta Kayıt Sistemi
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
CDKİ	:	Charlson-Deyo Komorbidite İndeksi
DLCO	:	Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS – TBNA	:	Endobronşiyal ultrasonografi - Transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi
EGFR	:	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ERS	:	Avrupa Solunum Derneği
ESWR1- CREB1	:	Ewing Sarkom kesme noktası bölgesi 1/ EWS RNA bağlayıcı protein 1 - CAMP duyarlı eleman bağlayıcı protein 1
EUS	:	Endoskopik Ultrasonografi
F-18 FDG PET/BT	:	F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
FEV1	:	1. Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi
HR	:	Hazard Ratio
IASLC	:	Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği
İHK	:	İmmunhistokimya
KHAK	:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	:	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPET	:	Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KRAS	:	K-Ras Protoonkojeni
LN	:	Lenf Nodu
LVI	:	Lenfovasküler İnvazyon

MIA	:	Minimal İnvaziv Adenokarsinom
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NLST	:	Ulusal Akciğer Tarama Çalışması
NOS	:	Not Otherwise Specified (Belirsiz/ Belirlenemeyen)
NUT	:	Testis Nükleer Protein
PEComatöz tümörler	:	Perivasküler epiteloid hücre tümörleri
ROC	:	Alıcı İşletim Karakteristiği
RT	:	Radyoterapi
SBRT	:	Stereotaktik Ablatif Bedensel Radyoterapi
SFT	:	Solunum Fonksiyon Testi
SMARCA4	:	SWI/SNF ilişkili, Matris ilişkili, Aktin bağımlı kromatin düzenleyicisi, Alt aile A, Üye 4
SPSS	:	Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı
STAS	:	Hava Boşluklarında Tümör Yayılımı
SUVmax	:	Maksimum standardize edilmiş tutulum değeri
TTF-1	:	Tiroid Transkripsiyon Faktör-1
TTİAB	:	Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi
VATS	:	Video Aracılı Torakoskopik Cerrahi
VPI	:	Visseral Plevra İnvazyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. VPİ sınıflandırılması 22
Şekil 2. Genel sağkalım analizi 26
Şekil 3. Cinsiyet gruplarına göre genel sağkalım analizi 27
Şekil 4. T evresine göre sağkalım genel analizi 28
Şekil 5. Örneklenen lenf nodu istasyon saylarına göre genel sağkalım analizi 29
Şekil 6. Kitle PET SUVmax değerine göre genel sağkalım analizi 30
Şekil 7. LVİ durumuna göre genel sağkalım analizi 31
Şekil 8. Plevra invazyonuna göre genel sağkalım analizi 32
Şekil 9. DSÖ sınıflandırmasına göre genel sağkalım analizi 33
Şekil 10. IASLC sınıflandırmasına göre genel sağkalım analizi 34
Şekil 11. STAS durumuna göre genel sağkalım analizi 35
Şekil 12. STAS + IASLC Grade kombinasyonuna göre genel sağkalım analizi 36
Şekil 13. 5 yıllık nükssüz sağkalım analizi 38
Şekil 14. T evresine göre nükssüz sağkalım analizi 39
Şekil 15. Tümör PET BT SUVmax tutulumuna göre nükssüz sağkalım analizi 40
Şekil 16. STAS durumunun nükssüz sağkalım analizi 41
Şekil 17. DSÖ dominant patern sınıflandırmasına göre nükssüz sağkalım analizi 42
Şekil 18. IASLC sınıflandırmasına göre nükssüz sağkalım analizi 43
Şekil 19. STAS + IASLC Grade kombinasyonuna göre nükssüz sağkalım analizi 44

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2021 yılı DSÖ akciğer kanseri histopatolojik sınıflandırılması 9
Tablo 2. Erken evre, non-müsinöz akciğer adenokarsinomlarında IASLC tarafından önerilen sınıflandırma 12
Tablo 3. IASLC tarafından önerilen 8.TNM evrelemesi..... 16
Tablo 4. DSÖ'nün predominant histolojik paterne göre sınıflandırması 24
Tablo 5. IASLC'nin dominant histolojik patern ile en yüksek dereceli paternlerin kombinasyonundan oluşan derecelendirme sistemi 25
Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özellikleri .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
Tablo 7. Radyolojik ve Patolojik Özellikler.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**5
Tablo 8. IASLC Grade ve STAS kombinasyonuna göre skorlama..... 36
Tablo 9. Genel sağkalım için Kaplan-Meier analiz sonuçları 37
Tablo 10. Nükssüz sağkalım için Kaplan-Meier analiz sonuçları..... 45
Tablo 11. Tek değişkenli cox regresyon analizi ile nükssüz sağkalım analizi..... 46
Tablo 12. Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile genel sağkalım analizi..... 46
Tablo 13. Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile nükssüz sağkalım analizi 47

1. ÖZET

Adenokarsinom, akciğer kanserlerinin en sık görülen alt tipidir. Akciğer adenokarsinomları başlıca lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid olmak üzere beş temel histolojik alt tipin görülebildiği oldukça heterojen bir gruptur. Hastaların çoğu mikst tip akciğer adenokarsinomuna sahiptir ve bu alt tiplerden yüzdesi en fazla olan baskın tipe göre sınıflandırılırlar. Baskın paterne göre sınıflandırma, genel sağkalım ve nüks açısından önemli prognostik bir faktör olmasına rağmen, yüksek dereceli alt tiplerin (solid ve mikropapiller gibi) baskın patern olmadığı ancak tümör yapısında bulunduğu durumlarda da prognoz kötü etkilenmektedir. Bu nedenle erken evrede lobektomi gibi küratif cerrahi tedaviler sonrasında bile nüks görülebilen bu hastalarda prognozu ve nüksü öngören faktörleri belirlemek büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda erken evrede lobektomi ile küratif cerrahi rezeksiyon yapılan adenokarsinomlu hastalarda histolojik paternlerin oranlarının ve diğer prognostik faktörlerin etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı (AÜTF)' nda 2011 - 2019 yılları arasında Evre I akciğer adenokarsinomu tanısı ile lobektomi yapılan 141 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik verileri ile bu verilerin nüks ve sağkalım ile ilişkisi incelendi. Hastalara ait patoloji preparatları, baskın alt tipe dayanarak derecelendirme yapan 2021 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına ve 2020'de Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (IASLC) patoloji komitesi tarafından önerilen derecelendirme sistemine göre deneyimli iki patolog tarafından yeniden gözden geçirildi.

Hastaların %63'ü erkek, %37'si kadın olup yaş ortalaması 62 ± 7,8 olarak bulundu. Tüm hastalara lobektomi yapılmış olup 5 yıllık genel sağkalım oranı %82,7 iken nükssüz sağkalım oranı %77,6 olarak bulundu. Cinsiyet, örneklenen lenf nodu istasyon sayısı, pT evresi, F-18 Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (FDG PET/BT)' deki tümör SUVmax tutulumu, lenfovasküler invazyon ve visseral plevra invazyonunun genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,015, p=0,047, p=0,004, p=0,013, p=0,007, p=0,041). FDG PET/BT' deki tümör SUVmax değerinin 4,8 ve üzerinde olması, STAS varlığı ve IASLC Grade 3 ve STAS birlikteliğinin nükssüz sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı oranda kötüydü (p=0,001, p=0,038, p=0,002). Tek değişkenli Cox regresyon ile nükssüz sağkalım analizlerinde, tek başına STAS

pozitifliğinde nüks için HR=3,096 iken STAS pozitif olan ve IASLC Grade 3 olan grupta nüks için HR=5,680 olarak bulundu. Sonuçlar iki değişken için de anlamlıydı (STAS için p=0,049 ve STAS + IASLC Grade için p=0,007) ancak STAS pozitif ve Grade 3 tümörler nüks açısından çok daha riskliydi. Çok değişkenli Cox regresyon ile yapılan genel sağkalım analizlerinde yaş, cinsiyet ve PET/BT SUVmax tutulumu genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,019, p=0,026, p=0,045). Nükssüz sağkalımda ise yaş, PET/BT SUVmax tutulumu ve STAS + IASLC Grade kombinasyonu sınıflandırması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,015, p=0,005, p=0,021).

Sonuç olarak çalışmamızda IASLC Grade 3 tümörlerin ve STAS varlığının nükssüz sağkalım üzerindeki prognostik önemi, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerle doğrulandı. Bu nedenle, IASLC Grade 3 ve STAS pozitifliği rezeke edilmiş akciğer adenokarsinomu olan hastalarda kötü prognoz ve nüks için bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmelidir. Bu özelliklere sahip hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası nüks riski göz önünde tutularak erken evre olsa da adjuvan tedavi endikasyonunun yeniden değerlendirilmesi ve daha yakın takip protokolü uygulanması gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner adenokarsinom, tümör sınıflandırması, STAS, histolojik patern, akciğer rezeksiyonu

2. ABSTRACT

Adenocarcinoma is the most common subtype of lung cancer. Lung adenocarcinomas are a highly heterogeneous group with five basic histological subtypes, mainly lepidic, acinar, papillary, micropapillary and solid. Most patients have mixed lung adenocarcinoma, and these subtypes are classified according to the predominant type with the most common percentage. Although classification according to the dominant pattern is a prognostic factor in terms of overall survival and recurrence, even cases where high-grade subtypes (such as solid and micropapillary) are not the dominant pattern but are in the tumour structure adversely affect the prognosis. Therefore, it is of great importance to determine the prognosis and the factors predicting recurrence for the control of this disease, which has a high recurrence rate even after curative treatment at an early stage.

In our study, it was aimed to investigate the prognostic effect of histological patterns in adenocarcinomas that underwent curative resection at an early stage. 141 patients who underwent curative resection for stage I lung adenocarcinoma in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery (AUTF) between 2011 and 2019 were evaluated retrospectively. The clinical, laboratory, radiological and pathological data of the patients and the relationship of these data with recurrence and survival were examined. Pathology preparations of the patients were reviewed by two experienced pathologists according to the 2021 World Health Organisation (WHO) classification and the grading system recommended by the 2020 International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) pathology committee.

63% of the patients were male and 37% were female. The mean age was 62 ± 7.8 years. Lobectomy was performed in all patients, and the overall 5-year survival rate was 82.7% in all patients with the survival rate without relapse being 77.6%. The effects of gender, number of lymph nodes sampled, pT stage, F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG PET/CT) tumor SUVmax uptake, lymphovascular invasion and visceral pleural invasion on the overall survival were found to be statistically significant (p= 0.015, p=0.047, p=0.004, p=0.013, p=0.007, p=0.041, respectively). The effect of tumor SUVmax value of 4.8 and above in FDG PET/CT, presence of STAS, and IASLC Grade 3 and STAS association on recurrence-free survival were statistically significantly worse (p=0.001, p=0.038, p=0.002, respectively). In relapse-free survival analyses with univariate Cox regression, HR was found to be 3.096 for relapse in

STAS positivity alone, while it was HR=5.680 for relapse in STAS-positive and IASLC Grade 3 group. Results were significant for both variants (p=0.049 for STAS and p=0.007 for STAS + IASLC Grade), but STAS-positive and Grade 3 tumours were much more at risk for recurrence. Age, gender, and PET/CT SUVmax uptake were statistically significant in the overall survival analyses performed with multivariate Cox regression (p=0.019, p=0.026, p=0.045, respectively). Age, PET/CT SUVmax involvement, and STAS + IASLC Grade combination classification were found to be statistically significant in recurrence-free survival (p=0.015, p=0.005, p=0.021, respectively).

In conclusion, the prognostic significance of IASLC Grade 3 tumours and the presence of STAS on recurrence-free survival was confirmed by both univariate and multivariate analyses in our study. Therefore, IASLC Grade 3 and STAS positivity are independent risk factors for poor prognosis and recurrence in patients with resected lung adenocarcinoma. Considering the risk of recurrence after surgical resection in patients with these characteristics, although it is in the early stage, the indication for adjuvant therapy may need to be re-evaluated and a closer follow-up protocol should be applied.

Keywords: Pulmonary adenocarcinoma, tumour classification, STAS, histological pattern, lung resection

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri yılda yaklaşık 2,2 milyon yeni vaka ile dünyada en sık teşhis edilen kanserlerden biri olup, yıllık kanser ölümlerinin %20' sinden fazlasını oluşturmaktadır (1,2). Akciğer kanserinin, 40 yaş üstü erkeklerde ve 60 yaş üstü kadınlarda meme, prostat, kolorektal kanserlerden daha fazla ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (3).

Patolojik özellikler bakımından oldukça heterojen seyirli olan akciğer kanserlerinin ilk histopatolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1967' de yayınlanmıştır (4). Bu çalışmada bugün de geniş çapta kabul edilen küçük hücreli karsinomlar, yassı hücreli karsinomlar, büyük hücreli karsinomlar ve adenokarsinomlar tanımlanmıştır. Bu alt tipler genel olarak tedavi planı ve sağkalımlarının farklı olması nedeniyle 'küçük hücreli' ve 'küçük hücreli dışı' olarak sınıflandırılır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85' ini ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) yaklaşık %15' ini oluşturur (5).

KHDAK' de tedavi hastalığın evresine ve hastanın performans durumuna göre belirlenmektedir. Erken evre hastalarda anatomik rezeksiyon ve sistematik mediastinal lenf bezi diseksiyonu sağkalım açısından en güvenli küratif cerrahi yaklaşımdır. İleri evrelerde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin dahil olduğu multimodal tedaviler uygulanabilmektedir (6).

Günümüzde KHDAK' lerinin en sık görülen histolojik alt tipi adenokarsinomlardır (7). Adenokarsinomlar da her biri farklı prognostik etki gösteren çeşitli histopatolojik alt tiplere sahip olup, tümörlerin %80-90'ı heterojen histolojik paternler içerir (8). Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından 2011 yılında onaylanan uluslararası multidisipliner bir panel ile, invaziv adenokarsinomları tümörde bulunan baskın histopatolojik paterne göre tiplendirmeyi tanıyan sınıflandırma sistemi önermiştir (9).

Akciğer kanserlerinde erken teşhis ve tedaviye rağmen %20-40' lara varan yüksek nüks insidansı hastalık kontrolü için büyük bir zorluk teşkil etmektedir (10–12). Bu sebeple nüksü arttıran faktörleri belirlemek önemlidir.

Adenokarsinomların heterojen doğası nedeniyle, tek başına TNM evreleme sistemini kullanarak sağkalımı tahmin etmek yetersiz kalmaktadır. Hastalar aynı hastalık evresinde olup benzer tedaviyi almalarına rağmen belirgin farklı klinik sonuçlara sahip olabilir (13). Bu

nedenle akciğer adenokarsinomlarında, TNM evresinin yanı sıra histopatolojik alt tipine göre sınıflandırması da prognozu ön görmede önemli bir rol oynamaktadır (14).

Akciğer adenokarsinomları beş temel histolojik alt tipten (lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid) en yüksek oranda görülen baskın alt tipe göre sınıflandırılır. Fakat bu sınıflandırma, baskın olmayan ancak kötü prognozlu olduğu bilinen patolojik alt tiplerin sağkalım ve nükse olan etkilerini hafife alabilir. Bu sebeple bu çalışmada erken evre akciğer adenokarsinomlu hastalarda histopatolojik alt tiplerin oranlarının ve eşlik eden diğer prognostik faktörlerin etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

Adenokarsinom, tanım olarak glandüler farklılaşma ve/veya müsin üretimi olan malign bir epitelyal tümördür (15). Terminal solunum yollarının karakteristik özelliği olan tip 2 pnömositlerden gelişir (16). Adenokarsinom, en sık görülen akciğer kanseri alt tipi haline gelmiştir ve sıklığı giderek artmaktadır (17).

İnvaziv adenokarsinomların en sık yerleşim yeri akciğer parankiminin periferidir ancak santral yerleşim de gösterebilirler (18). Periferik adenokarsinomlardan farklı olarak, santral adenokarsinomlar sıklıkla polipoid endobronşiyal büyüme gösterir, kavitasyon nadirdir. Adenokarsinomlar parankimal skar dokusunda veya kronik inflamasyon alanlarında bulunabilir (19).

Akciğer adenokarsinomlarında oldukça farklı klinik, radyolojik, moleküler ve patolojik spektrum mevcuttur. DSÖ tarafından akciğer kanserleri arasında en çok revizyon yapılmasına gerek duyulan tümör grubu adenokarsinomlardır (20).

IASLC, ATS ve ERS tarafından, 2011 yılında, beş ana adenokarsinom alt tipinden (lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid) baskın görülen paterne dayalı sınıflandırma tanımlanmıştır (9). Her patern toplamda %100’ e ulaşan %5-10' luk artışlarla belirlenir ve en fazla görülen alt tipe göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırma 2015 yılında DSÖ tarafından onaylanmıştır ve pulmoner adenokarsinom sınıflandırmasının, en fazla yüzde ile görülen baskın histolojik paterne göre prognozla korele olduğunu belirtmiştir. Buna göre adenokarsinomu düşük dereceli (lepidik baskın); orta dereceli (asiner veya papiller baskın); ve yüksek dereceli (solid veya mikropapiller baskın) olmak üzere üç prognostik gruba ayırmışlardır (21).

Son olarak 2021 yılında yayımlanan DSÖ sınıflandırmasında invaziv non-müsinöz adenokarsinomlarda tüm histolojik paternlerin yüzdelerinin belgelenmesi önerilmiş ve resmi bir derecelendirme sistemi gerekliliğinden bahsedilmiştir (22).

Baskın paterne göre sınıflandırma, genel sağkalım ve nüks açısından prognostik bir faktör olmasına rağmen, çoğu hasta mikst tip akciğer adenokarsinomuna sahiptir. Yüksek dereceli alt tiplerin (solid ve mikropapiller gibi) baskın patern olmadığı ancak tümör yapısında bulunduğu durumlar dahi prognozu kötü etkilemektedir. Bu nedenle, akciğer adenokarsinomlarının histolojik sınıflandırmasının daha iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

4.1. Akciğer Adenokanserinde Epidemiyoloji

GLOBOCAN verilerine göre 2020 yılında 2,2 milyon yeni akciğer kanseri vakası ve 1,8 milyon akciğer kanserine bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Bu verilere göre 2020 yılında akciğer kanseri, meme kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci kanserdir ve kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir (23).

Türkiye' de ise 2020 yılında 41,264 yeni akciğer kanseri vakası teşhis edilmiştir. Türkiye Birleşik Veri Tabanı'nın 2017 verilerine göre KHDAK' lerinin en sık görülen alt tipi %47,7 ile adenokanserlerdir (24). Akciğer adenokarsinomlarının sıklığındaki artış eğiliminin sigaraların bileşimindeki değişikliklere ve kadınların sigara içme oranındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (25). Son yıllarda sigaralardaki nikotin dozunu azaltmaya yönelik filtre gibi modifikasyonlar sonucu tütün dumanının santral hava yollarından daha periferik hava yollarına ulaşabildiği saptanmıştır. Adenokarsinomlar çoğunlukla periferik havayollarından kaynaklandığı için daha fazla periferik duman birikimi sebebiyle adenokarsinom insidansının arttığı düşünülmektedir (18). Türkiye' de bu oranlar son 5 yılda sabit kalmıştır ve çoğu vaka sigara kullanımına bağlanmıştır (26).

Akciğer kanseri insidansı 40 yaşından küçük hastalarda oldukça az iken yaş ilerledikçe insidans her iki cinsiyette de artmaktadır. Türkiye' de en yüksek insidans 2017 verilerine göre erkeklerde 75-79 yaş arasında (464,7/100,000), kadınlarda 80-84 yaş aralığında (87,6/100,000) bulunmuştur (24).

4.2. Akciğer Adenokanserinde Etiyoloji

Akciğer adenokarsinomları, hiç sigara içmemiş kişilerde teşhis edilen en yaygın alt tiptir. Ancak adenokarsinom da dahil olmak üzere herhangi bir akciğer kanseri için birincil risk faktörü sigara içimidir. Tütün dumanında bulunan çok sayıda kanserojen kimyasal nedeniyle akciğer kanseri riski, sigara içme süresi ve miktarı arttıkça artar (27).

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %10-25' i hiç sigara içmeyen bireylerde görülür (28). Akciğer adenokarsinomunun gelişimi için sigarayla ilişkili olmayan diğer risk faktörleri arasında ailede akciğer kanseri öyküsü olması, akciğer hastalıkları öyküsü (kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb.), asbest, berilyum, radon gibi ajanlara maruziyet, pasif olarak tütün dumanına maruz kalma ve çevre kirliliği yer alır ancak bunlar daha az yaygındır (29).

4.3. Akciğer Adenokarsinomlarının Sınıflandırması

DSÖ tarafından 2015 yılında yayınlanan akciğer kanseri kılavuzunda, sınıflandırmayı daha doğru hale getirmek için immünohistokimyanın kullanılmasına özellikle vurgu yapılırken, 2021 yılında yayınlanan kılavuzda, tüm tümör tiplerinde moleküler ilerlemelere daha fazla vurgu yapılmıştır ve adenokarsinomların sınıflandırılması değiştirilmemiştir (22). Bu kılavuzda invaziv non-müsinöz adenokarsinomlarda histolojik paternlerin yüzdelerini belgelemek için resmi bir derecelendirme sistemi uygulanması gerketiği belirtilmiştir (18).

Aynı kılavuzda kısmi lepidik, non-müsinöz akciğer adenokarsinomlarında evrelemede T faktörünü belirlemek için 8. TNM sınıflaması tarafından önerildiği gibi sadece invaziv boyutun kullanılması önerilmiştir. Ayrıca hava boşluklarında tümör yayılımının (STAS) prognostik öneme sahip histolojik bir özellik olarak tanınması gerektiği belirtilmiştir (22).

Akciğer kanseri için kullanılan güncel histopatolojik sınıflandırma Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. 2021 yılı DSÖ akciğer kanseri histopatolojik sınıflandırılması

Epitelyal tümörler	Diğer epitelyal tümörler
Papillomlar	NUT karsinom
Yassı hücreli papillom, NOS	Torasik SMARCA4 eksikliği olan andiferansiye tümör
Yassı hücreli papillom, inverted	Tükürük bezi tipi tümörler
Glandüler papillom	Pleomorfik adenom
Mikst skuamöz ve glandüler papillom	Adenoid kistik karsinom
Adenomlar	Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Alveolar adenom	Mukoepidermoid karsinom
Papiller adenom	Hiyalinize berrak hücreli karsinom
Bronşiyal adenom, siliyalı mukonodüler papiller tümör	Miyoepitelyom
Müsinöz kistadenom	Miyoepitelyal karsinom
Müköz bez adenom	**Nöroendokrin neoplaziler**
Sklerozan pnömositoma	Prekürsör lezyon
Prekürsör glandüler lezyonlar	Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazi
Atipik adenamatöz hiperplazi	Nöroendokrin tümörler
Adenokarsinoma in situ	Karsinoid tümör, NOS
Adenokarsinoma in situ, non-müsinöz	Tipik karsinoid, Grade 1
Adenokarsinoma in situ, müsinöz	Atipik karsinoid, Grade 2
Adenokarsinomlar	Nöroendokrin karsinomlar
Minimal invaziv adenokarsinom	Küçük hücreli karsinom
Minimal invaziv adenokarsinom, non-müsinöz	Kombine küçük hücreli karsinom
Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom	Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Lepidik adenokarsinom	**Ektopik kaynaklı tümörler**
Asiner adenokarsinom	Melanom
Papiller adenokarsinom	Menenjiyom
Mikropapiller adenokarsinom	**Akciğere spesifik mezenkimal tümörler**
Solid adenokarsinom	

İnvaziv müsinöz adenokarsinom Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Adenokarsinom, Enterik tip Adenokarsinom, NOS Yassı hücreli prekürsör lezyonlar Yassı hücreli karsinoma in situ Hafif-orta-ağır skuamöz displazi Yassı hücreli karsinomlar Yassı hücreli karsinom, NOS Yassı hücreli karsinom, keratinize Yassı hücreli karsinom, non-keratinize Bazaloid yassı hücreli karsinom Lenfoepitelyal karsinom Büyük hücreli karsinomlar Adenoskuamöz karsinomlar Sarkomatoid karsinomlar Pleomorfik karsinom Dev hücreli karsinom İğsi hücreli karsinom Pulmoner blastom Karsinosarkom	Pulmoner hamartom Kondrom Diffüz lenfanjiyomatozis Plöropulmoner hamartom İntimal sarkom Konjenital peribronşiyal myofibroblastik tümör Pulmoner miksoid sarkom (EWSR1-CREB1 füzyonuyla birlikte) PEComatöz tümörler Lenfanjiyoleyomiyomatozis PEComa, benign PEComa,malign **Hematolenfoid tümörler** MALT lenfoma Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, NOS Lenfomatoid granülomatozis, NOS Lenfomatoid granülomatozis, Grade1, Grade 2, Grade3 Intravasküler büyük B-hücreli lenfoma Langerhans hücreli histiyositoz Erdheim-Chester hastalığı

Akciğer adenokarsinomları histolojik paternlerine göre prognoz açısından farklılık gösterir. DSÖ tarafından sınıflanan başlıca prekanseröz lezyonlar ve adenokarsinom alt tipleri aşağıda özetlenmiştir.

4.3.1. Atipik Adenomatöz Hiperplazi

Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH); hafif-orta derecede atipik tip 2 pnömositler veya club hücrelerinin proliferasyonudur. Adenokarisnoma in stu'nun öncüsüdür. Genellikle görüntüleme teknikleriyle saptanamaz ve cerrahi spesmenin incelemelerinde insidental saptanırlar. AAH, TNM sınıflandırmasında yer almamaktadır.

4.3.2. Adenokarsinoma In Situ

Adenokarsinoma in stu (AIS); ≤ 3 cm boyutlu, invaziv özellikleri olmayan, saf lepidik büyüme paternine sahip tümörlerdir. AIS tanısı koymak için küçük biyopsi veya sitolojiler yeterli olmaz, bütün spesmenin çıkarılması gerekmektedir. Hücre tipi çoğunlukla non-müsinözdür ancak çok nadiren müsinöz de olabilir. Stromal, vasküler veya plevral invazyon yoktur ve invaziv adenokarsinom paternleri içermezler. AIS'lar tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) ve Napsin A içerir.

AIS'ların 8. TNM sınıflandırılmasında T evresi; 'Tis' olarak değerlendirilir ve TisN0M0 olan bir tümör Evre 0 olarak değerlendirilir.

4.3.3. Minimal İnvaziv Adenokarsinom

Minimal invaziv adenokarsinom (MİA); ≤ 3 cm boyutlu, lepidik patern baskın ve invaziv boyutu ≤ 5 mm olan soliter adenokarsinomlardır. MİA tanısı için lezyonun tamamen örneklendiği bir rezeksiyon gereklidir, küçük biyopsi ve sitolojiler ile tanı konulamaz. Non-müsinöz MİA'lar toraks bilgisayarlı tomografilerde (BT) genellikle solid komponenti < 5 mm olan subsolid nodüller olarak prezente olurlar.

Adenokarsinomlarda, yeni nesil dizileme (next-generation sequencing) çalışmaları ile desteklenen, atipik adenomatöz hiperplaziden adenokarsinoma in stu'ya, oradan invaziv adenokarsinomlara ilerleyici çok aşamalı bir progresyon olduğu varsayılmaktadır (30). MİA, erken evredeki invaziv adenokarsinom olduğundan invazyon ile ilgili genetik değişikliklere (EGRF amplifikasyonu vb.) sahip olabilir.

Lenfovasküler invazyon, plevra invazyonu, STAS veya tümör nekrozu içermezler. MİA ve AIS'larda tam rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım %100 olarak bulunmıştur (31).

4.3.4. İnvaziv Non-müsinöz Adenokarsinom

İnvaziv adenokarsinomlar, yukarda bahsedilen prekanseröz aşamalardan invaziv aşamaya ilerleyici bir süreçle meydana gelmektedir (30). Solid ve non-solid komponentler içerebilmektedir. Eğer tümör iki komponenti de içeriyorsa radyolojik olarak solid komponentin boyutu prognoz ile daha koreledir (18).

EGFR ve KRAS mutasyonları gibi moleküler değişikliklerin preneoplastik lezyonlardan adım adım invaziv adenokarsinom gelişimine yol açtığı bilinmektedir (30). KRAS mutasyonu adenokarsinomların %20' sinde görülmektedir ve sigara ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. EGFR mutasyonu ise çoğunlukla kadınlarda ve sigara içmeyenlerde görülmektedir (18).

İnvaziv adenokarsinomların klinik bulguları squamöz hücreli veya küçük hücreli karsinomlardan farklı değildir, ancak paraneplastik semptomlar daha az görülmektedir.

Non-müsinöz adenokarsinomlar genellikle kompleks mimari paternlere ayrılmaktadır. DSÖ sınıflandırmasında tanımlanan bu beş histolojik patern; lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternlerdir. Rezeke edilen spesmende her patern toplamda %100' e ulaşan %5-10' luk artışlarla belirlenmelidir. DSÖ' nün 2021 yılında yayınlanan

sınıflandırmasında göreceli olarak iki eşit yüzdeye sahip patern olması durumunda tek bir baskın patern seçilmesi gerektiği belirtilmiştir (18).

Günümüzde pulmoner adenokarsinomların histolojik sınıflandırılması baskın görülen paterne göre yapılmaktadır. En iyi prognoz lepidik baskın tümörlerde, orta derecede prognoz asiner ve papiller baskın tümörlerde görülür. En kötü prognoz ise solid ve mikropapiller paternlerin baskın olduğu tümörlerde görülmektedir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda, mikropapiller ve/veya solid paterne sahip tümörlerde, paternler baskın olmasa bile, daha kötü prognoz ve daha fazla lenf nodu metastazı olduğu bulunmuştur (32,33).

Akciğer adenokarsinomunda beş temel histolojik paterne ek olarak kribriform patern ve kaynaşmış glandüler patern gibi başka paternler de tanımlanmıştır. Kribriform patern 2015 DSÖ sınıflamasında tanınmıştır, ancak yeni bir alt tip olarak değerlendirilmemiş ve asiner paternin yüksek dereceli bir alt tipi olarak tanımlanmıştır. Bu kompleks glandüler paternler yüksek dereceli histolojik tiplere (solid ve mikropapiller) benzer şekilde kötü prognozlu bulunmuştur (34,35).

IASLC tarafından 2020 yılında yapılan geniş çaplı bir çalışmada baskın histolojik patern ile en yüksek dereceli paternlerin (solid, mikropapiller, kribriform ve komplex glandüler paternler) kombinasyonundan oluşan bir derecelendirme önerilmiş (Tablo 2) ve bu histolojik paterne dayalı derecelendirme sisteminde prognoz tahmini daha iyi bulunmuştur (36).

Tablo 2. Erken evre, non-müsinöz akciğer adenokarsinomlarında IASLC tarafından önerilen sınıflandırma (36)

Grade 1	İyi Diferansiye	Lepidik baskın tümör ve yüksek dereceli paternlerin (solid, mikropapiller, kribriform vb kompleks glandüler patern) < %20 olması
Grade 2	Orta Derecede Diferansiye	Asiner veya papiller baskın tümör ve yüksek dereceli paternlerin (solid, mikropapiller, kribriform vb kompleks glandüler paternler) < %20 olması
Grade 3	Kötü Diferansiye	Yüksek dereceli paternlerin (solid, mikropapiller, kribriform vb kompleks glandüler paternler) ≥ %20 olduğu herhangi bir paterne sahip tümör

İnvaziv non-müsinöz adenokarsinomların beş temel alt tipi aşağıda özetlenmiştir.

Lepidik Patern

Lepidik patern, alveol duvarları boyunda progrese olan tip 2 pnömositler veya club hücreleri içerir. İnvaziv komponentin > 5 mm olması, STAS, tümör nekrozu ve lenfovasküler invazyon içerebilmesi ile MİA' lardan ayrılır.

Asiner Patern

Asiner patern, yuvarlak veya oval şekilli etrafı tümör hücreleri ile çevrili glandüler yapı ile karakterizedir. Sadece baskın paterne göre sınıflandırıldığında, en sık görülen akciğer adenokarsinom alt tipi asiner paterndir (37). Kribriform patern, invaziv tümör glandları içeren bir paterndir ve asiner paternin kötü prognozlu bir alt tipi olarak değerlendirilmektedir.

Papiller Patern

Papiller patern fibrovasküler çekirdeklerin yüzeyi boyunca tümör hücreleri ile karakterizedir. Prognozu papiller yapıların boyutu ve nükleer dereceye göre değişmektedir. DSÖ sınıflandırmasına göre orta dereceli prognoza sahip olan alt gruptadır.

Solid Patern

Solid patern; lepidik, asiner, papiller veya mikropapiller patern içermeyen poligonal tümör hücrelerinden oluşur. Adenokarsinomların yüksek dereceli bir alt tipidir. Ağırlıklı olarak solid ve mikropapiller paterni olan hastaların, diğer paternleri olanlara kıyasla nispeten kötü bir prognoza ve daha fazla lenf nodu metastazına sahip olduğu kanıtlanmıştır (32,38).

Mikropapiller Patern

Miropapiller patern, alveol duvarlarından kopmuş papiller tümör hücrelerinden oluşur. Alveolar boşluk veya psammom cisimleri içerebilir. Solid patern gibi diğer alttiplerden daha kötü prognoza sahiptir. Mikropapiller paternli adenokanserlerin daha yüksek lenf nodu metastazı riski ile ilişkili olduğu ve daha kötü sağkalım ve artmış nüks riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32,33,39).

4.4. Hava Boşluklarında Tümör Yayılımı (STAS = Spread Through Airspaces)

Akciğer adenokarsinomunun aerojenik yayılımı kavramı birkaç dekaddır tanımlanmış olmasına rağmen, resmi tanı DSÖ' nün 2015 sınıflamasında yer almıştır (21). STAS; mikropapiller, solid kümelerin veya tek tümöral hücrelerin, esas tümörün etrafındaki akciğer parankimi içerisinde, hava boşluklarında mevcut olan tümör hücreleri olarak tanımlanabilir.

Klinik çalışmalarda STAS' ın kötü prognostik bir prediktör olduğu kanıtlanmıştır (40). STAS' ın kötü prognoza işaret etmesinin nedeni, serbest yüzen tümör kümelerinin alveoler duvarda birikerek yeni bir neoplastik proliferasyon oluşturma potansiyelidir (41). Ayrıca STAS pozitifliği özellikle sublobar rezeksiyonlarda yüksek nüks oranı ile ilişkilir (42). Ancak STAS tümör yayılımının bir göstergesi olduğundan tümör boyutu olarak (T) evrelemeye veya yüzde olarak histolojik paternlere dahil edilememektedir (18).

4.5. Akciğer Adenokanserlerinde Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserli hastaların %90' ı tanı anında semptomatiktir, hastaların sadece %7-13'ü asemptomatik olabilir (43). Asemptomatik hastalar genellikle başka bir amaçla akciğer filmi çekildiğinde tesadüfen tanı alırlar.

Semptom ve bulgular adenokarsinomlarda diğer patolojik alt tiplerden çok farklı olmayıp tümörün yerleşim yerine, büyüklüğüne, metastaz ve paraneoplastik sendrom varlığına göre değişiklik gösterebilmektedir. En yaygın semptomları; öksürük, yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kilo kaybı ve hemoptizi olmakla birlikte bu semptomların çoğu spesifik değildir ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi solunumsal hastalıklar ile karışabilir. Bu semptomlardan sadece hemoptizi yüksek pozitif prediktif değere sahip olarak tanımlanabilmiştir (44).

Paraneoplastik sendromlar adenokarsinomda nadirdir, ancak Cushing sendromu, hiperkalsemi, osteoartropati, uygunsuz ADH sendromu vs görülebilir (27).

4.6. Akciğer Adenokarsinomlarında Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserlerinin çoğu tanı anında ileri evrededir. Erken tanı hastalığın prognozunu doğrudan iyileştirebileceği için etkin tanı ve tarama yöntemlerinin seçimi oldukça önemlidir.

Fleischner kriterlerine göre subsolid nodüller; solid kısmı olmayan saf buzlu cam nodülleri ve solid kısım içeren subsolid nodüller olarak ikiye ayrılır (45). Solid olmayan malign nodüller esas olarak AIS veya MİA' lardır. Adenokarsinomların atipik adenomatöz hiperplaziden adenokarsinoma in situ' ya, minimal invaziv adenokarsinoma ve son olarak lepidik paternli invaziv adenokarsinomaya adım adım geliştiğine inanılmaktadır (46). Adenokarsinomlarda in-stu veya minimal invaziv evrelerde rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %100 iken, invaziv adenokarsinomlarda sağkalım önemli ölçüde azalmaktadır. Bu hastalara prekanseröz aşamada tanı koyabilmek adına buzlu cam nodüllerinin tanısal değerlendirilmesi önemlidir.

Semptomatik olan hastada ilk istenecek görüntüleme yöntemi akciğer radyografisidir. Akciğer radyografisi ile teşhiste, tümör tespiti için hassasiyet kabaca 1 cm çapındadır (47). BT, lezyonları saptamada düz radyografi veya konvansiyonel tomografiden daha etkilidir.

Ulusal Akciğer Tarama Çalışması (NLST), 2011 yılındaki çalışmada düşük doz toraks BT ile kanser taramasını röntgen ile karşılaştırdığında, düşük doz BT taramasının mortaliteyi %20 oranında azaltabileceğini göstermiştir (48). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzu da akciğer kanseri taraması için akciğer grafisini önermemektedir. Kılavuzda yüksek riskli hastaları (≥ 50 yaş ve ≥ 20 paket-yıl sigara içme öyküsü olan bireyler) taramak için düşük doz BT önerilmiştir, ancak düşük ve orta riskli hastalar için tarama önerilmemektedir (49).

Akciğer radyografisi ve toraks BT sonrası malignite şüpheli lezyon saptanan hastada bir sonraki görüntüleme yöntemi pozitron emisyon tomografisi (PET) olmalıdır. PET/BT, çeşitli malignitelerin tanısal görüntülemesi için iyi bir fonksiyonel görüntüleme tekniğidir. Benign ve malign akciğer lezyonlarını ayırt etmede, evrelemede, tedavinin etkinliğini değerlendirmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (50).

Günümüzde patolojik tanı, kanser teşhisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Patolojik değerlendirme, tümörün histolojik alt tipini, invazyon derecesini, primer/metastatik hastalık ayrımını, cerrahi sınır durumunu ve moleküler tanı yöntemleri ile gen varyantlarının varlığını ortaya koymak için yapılır (6).

Patolojik tanı için transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB), torasentez, bronkoskopi, bronş fırçalaması ve lavaj, endobronşial ultrasonografi (EBUS) ve transbronşial iğne aspirasyonu (TBNA), endoskopik ultrasonografi (EUS), skalen ve supraklaviküler lenf nodu biyopsisi, mediastinoskopi, mediastinotomi, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ve torakotomi tanı ve evreleme amacıyla tercih edilebilen invaziv yöntemlerdir (15). Tümörün lokalizasyonuna, cerrahın deneyimi ve hastanın tercihine bağlı olarak en az invaziv en etkili yöntem seçilmelidir (6).

Akciğer kanseri tanısı konmadan ve tedaviye başlamadan önce hastaya ait tüm bulguların multidisipliner bir ekip tarafından dikkatle değerlendirilmesi gerekir.

4.7. Akciğer Adenokarsinomlarında İmmünohistokimya

İmmünohistokimya (İHK), tümörlerin alt tiplere sınıflandırılmasında kritik bir rol oynar. İmmünohistokimya diğer tekniklere kıyasla daha yaygın olarak bulunur, teknik olarak

daha az zorlayıcıdır ve hızlı bir geri dönüş süresi ile düşük maliyetli olması gibi avantajları vardır (51).

Adenokarsinomlar genellikle TTF-1 için pozitifken skuamöz hücreli karsinomlar genellikle TTF-1 için negatif ve p40 (veya p63) için pozitiftir. Napsin A pozitifliği, akciğer adenokarsinomlarının %80' inden fazlasında görülür (52). Spesifiye edilemeyen KHDAK olarak sınıflandırılan küçük biyopsi numunelerinde, İHK çalışmaları tanıyı ayırt etmek için yeterli olabilir. Tümör tipini (örneğin, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom) belirlemek için kullanılan spesifik İHK analizleri ile hastaların ALK/PD-L1 inhibitörü için aday olup olmadığını belirlemek için kullanılan İHK analizleri birbirinden farklıdır (6).

4.8. Akciğer Adenokarsinomlarında Evreleme

Günümüzde KHDAK için 2017 yılında Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulmuş olan 8. TNM evreleme sistemi (Tablo 3) kullanılmaktadır (53).

Sekizinci TNM evreleme sistemi, IASLC tarafından revize edilmiş (54) ve AJCC tarafından kabul edilmiştir.

Tablo 3. IASLC tarafından önerilen 8.TNM evrelemesi (53)

Primer tümör (T)		
Tx		Primer tümörün değerlendirilemediği veya balgam ya da bronşiyal lavaj sıvısında malign hücrelerin gösterildiği; ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilemediği durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis*		Karsinoma in situ
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör**
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom***
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤1 cm***
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör:**** a) Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör b) Visseral plevra invazyonu c) Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni)
	T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤5 cm

Tablo 3. (Devamı) IASLC tarafından önerilen 8.TNM evrelemesi (53)

Primer tümör (T)		
T3		Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/nodüller Tümörün en geniş çapı >5 cm, ≤7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon varlığı: *Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikard
T4		Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: *Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül/nodüller
Bölgesel lenf nodları (N)		
Nx		Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1		İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2		İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3		Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz
Uzak metastaz (M)		
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon*****
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz******
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

1. Tis adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situyu kapsar.
2. Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır.
3. Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), lepidik baskın paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan tümörler
4. Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan, visseral plevrayı invaze eden, hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoniye (kısmi veya total atelektazi/pnömoni) neden olan T2 tümörler; eğer ≤4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer >4 cm fakat ≤5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.
5. Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardiyal efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır.
6. Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz olması, bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır.

TNM özelliklerine göre Akciğer Kanseri Evrelemesi

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	1A1	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T1b	1A2	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T1c	1A3	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T2a	1B	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T2b	2A	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T3	2B	3A	3B	3C	4A	4A	4B
T4	3A	3A	3B	3C	4A	4A	4B

Genel olarak erken evre, nodal tutulum olmadan Evre I-II hastalığı tanımlarken; lokal ileri evre nodal tutulumu olan Evre II-III hastalığı ifade eder. Metastatik veya ileri evre ise evre IV hastalığı ifade etmek için kullanılır.

4.9. Akciğer Adenokarsinomlarında Tedavi

Cerrahi, sistemik tedavi ve radyoterapi, KHDAK' li hastaları tedavi etmek için en sık kullanılan üç modalitedir. Hastalığın evresine ve hastanın performans durumuna göre tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilirler.

Herhangi bir tedavi başlatılmadan önce genel tedavi planı ve gerekli görüntüleme çalışmaları belirlenmelidir. Bunun için otuz gün içinde çekilmiş toraks BT, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve FDG PET/BT gibi yöntemlerle rezektabilite ve evreleme değerlendirmesi yapılır.

Performans durumu genel anesteziye ve akciğer rezeksiyonuna uygun Evre I ve II hastalarda en iyi tedavi cerrahidir. Anatomik rezeksiyon ve sistematik mediastinal lenf bezi diseksiyonu sağkalım açısından en güvenli küratif cerrahi yaklaşımdır. Hastaların rezeksiyonu tolere edip edemediklerini veya medikal olarak operable olup olmadıklarını belirlemek önemlidir. Lobektomi için uygun olmayan bazı hastalar, minimal invaziv cerrahiyi veya sublobar rezeksiyonu tolere edebilir.

Komplet rezeksiyon uygulanan Evre I hastalara adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi (RT) önerilmemektedir. Patolojik Evre II veya üstü hastalığı olan veya yüksek risk faktörleri olan hastalar ise değerlendirme için tıbbi onkoloğa sevk edilmelidir. Medikal olarak opere edilemeyen erken evre KHDAK' li hastalar, stereotaktik vücut RT (SBRT) olarak da bilinen definitif RT için aday olabilir.

Evre IIB (T3,N0) ve Evre IIIA hastalar için tedavi seçenekleri multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. Bu tümörler için tedavi seçenekleri tümörün konumuna göre (superior sulkus, göğüs duvarı, proksimal hava yolu veya mediasten vb.) düzenlenir. Superior sulkusta rezektabl tümörü (T3 invazyonu, N0-1) olan hastalar için, preoperatif eş zamanlı kemoradyasyonu takiben cerrahi rezeksiyon için değerlendirme ve sonrasında adjuvan kemoterapi önerilir. Göğüs duvarı, proksimal hava yolu veya mediasten tümörleri (T3–4,N0–1) olan hastalarda cerrahi rezeksiyon tercih edilen tedavi seçeneğidir. Diğer tedavi seçenekleri arasında cerrahi rezeksiyon öncesi kemoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapi yer alır.

Tedaviden önce, radyolojik ve invaziv evreleme (EBUS kılavuzluğunda prosedürler, mediastinoskopi, torakoskopik prosedürler vb.) kullanılarak N2 hastalık için dikkatli bir

değerlendirme ve multidisipliner bir ekiple ameliyatın uygun olup olmadığını tartışmak önemlidir.

Evre IIIA (N2) hastalığı olan hastalar neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi için tekrar değerlendirilmelidir. Bu hastalarda indüksiyon rejimlerine RT eklenmesinin tek başına kemoterapi kullanımına kıyasla sonuçları iyileştirdiğine dair bir net kanıt yoktur (49).

Evre IIIB hastalıkta eğer N3 ve multipl istasyon N2 mevcutsa cerrahi tedavi önerilmemektedir. Bu hastalara definitif kemoradyoterapi uygulanmalıdır. Eğer tek istasyon N2 tümör izleniyorsa hastalar neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi için tekrar değerlendirilmelidir. Evre IIIC hastalarda cerrahi tedavi önerilmemektedir. Definitif kemoradyoterapi tedavinin temelidir.

Evre IV KHDAK' li performans durumu iyi olan hastalara sağkalım ve yaşam kalitesi açısından daha faydalı olması nedeniyle kemoterapi veya kemoradyoterapi önerilmektedir. Oligometastazı olan ve toraks içinde sınırlı hastalığı olan hastalarda metastaza yönelik tedavi sonrasında primer tümöre cerrahi veya radyoterapi uygulanabilir.

4.10. Akciğer Adenokarsinomlarında Prognoz

Diğer akciğer kanserlerinde olduğu gibi akciğer adenokarsinomlarında da TNM evrelemesi ve hastanın performans durumu tedavi seçimini etkiler ve prognozu güçlü bir şekilde tahmin eder. IASLC verilerine göre 5 yıllık genel sağkalımlar Evre 1 hastalıkta %89-71, Evre II hastalıkta %64-55, Evre III'te %37-11 ve Evre IV'te %6 olarak belirlenmiştir (55).

Hiç sigara içmeme ve kadın cinsiyet hastalık evresinden bağımsız olumlu prognostik faktörler olarak bulunmuştur (56). Tümör boyutunun 25 mm' den büyük olması, solid ve mikropapiller paternler ve STAS pozitifliği kötü prognostik faktörlerdir.

Akciğer adenokanserleri için 2020 yılında IASLC tarafından önerilen histopatolojik sınıflandırmada, baskın histolojik alt tipe göre yapılan sınıflandırmaya göre prognoz daha iyi belirlenebilmiştir (36). Bu konu adenokarsinomların histopatolojik sınıflandırılmasının değişip değişmeyeceğini gündeme getirmiştir. Ayrıca bu sonuçlar solid, mikropapiller veya kribriform gibi yüksek dereceye sahip paternleri içeren tümörlere sahip hasta grubunda daha yakın takip ve erken evrede dahi adjuvan kemoterapi gerekliliğini düşündürmektedir. Ancak 2021 DSÖ sınıflandırmasında bu konuda daha çok çalışma gerektiği belirtilmiştir (18).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı (AÜTF)'nda Ocak 2011-Aralık 2019 tarihleri arasında akciğer adenokarsinomu sebebiyle küratif rezeksiyon yapılan 541 hasta retrospektif olarak incelendi. Sağ kalım ve nükse olan etkisini ortadan kaldırmak amacıyla sublobar rezeksiyon yapılan, neoadjuvan veya adjuvan tedavi alan, lenf nodu pozitifliği olan, senkron/metakron tümörlü hastalar, uzun takip patolojik incelemede enterik, invaziv müsinöz veya kolloid adenokarsinom gibi az görülen varyantlara sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak sadece lobektomi yapılan ve Evre I olan 141 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma; Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlanarak ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınarak yapıldı. Hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik, operatif ve patolojik verileri AVICENNA hasta kayıt sistemi ve arşiv dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi.

Hastaların preoperatif rutin değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene, hemogram, biyokimya analizi, solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO), kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), toraks BT, uzak metastaz taraması için kraniyal BT, MRG ve PET/BT' yi içermekteydi. Toraks BT' sinde patolojik boyutta mediastinal lenf bezi olan hastalara, 3cm'den büyük (T2a) santral kitlesi olan hastalara, PET/BT' de mediastinal lenf bezlerinde şüpheli tutulum olan hastalara preoperatif evreleme amaçlı EBUS-TBNA veya mediastinoskopi uygulandı.

Ek hastalıklar, Charlson-Deyo Komorbidite İndeksine (CDKİ) göre puanlandırıldı. Evreleme IASLC tarafından kabul edilen 8. TNM evreleme sistemine göre yapıldı.

Hastalara kas koruyucu torakotomi veya VATS ile rezeksiyon uygulandı.

Genel sağkalım cerrahi tarihinden ölümün gerçekleştiği veya son kontrol tarihine kadar geçen süreyi, nükssüz sağkalım cerrahi tarihinden nüks saptanan veya son kontrol tarihine kadar geçen süreyi göstermektedir. Hastalar nüks açısından lokorejyonel ve uzak nüks açısından gruplandırılmıştır. Lokorejyonel nüks aynı taraf akciğer ve lenf nodlarında, uzak nüks karşı taraf akciğer ve lenf nodlarında ayrıca karaciğer, kemik, beyin gibi uzak organlarda görülen nüksler olarak tanımlanmıştır.

Periferik lezyonlar genellikle beşinci bronşiyal dallanmadan sonraki alanda meydana gelen lezyonları ifade eder. Ancak bu tanım klinik pratikte kullanılamayacağından periferik

ve santral lezyonlar toraks BT görüntüsü ile tanımlanmıştır. Çalışmamızda, tümörün merkezi, hilustan akciğer yüzeyine kadar olan mesafenin dış üçte birinde yer alıyorsa "periferik" olarak, iç üçte ikisinde yer alıyorsa "santral" olarak kabul edilmiştir.

Her bir hastanın patoloji preparatları 2021 DSÖ sınıflandırmasına ve 2020 IASLC patoloji komitesi tarafından önerilen derecelendirme sistemine göre deneyimli iki patolog tarafından yeniden gözden geçirildi. Her histolojik paternin (lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid ve kompleks glandüler) yüzdesi, %5' lik artışlarla yarı kantitatif olarak kaydedildi. Mevcut DSÖ patolojik derecelendirmesi baskın alt tipe dayanıyordu, 1. derece; lepidik baskın, 2. derece; asiner veya papiller baskın, 3.derece solid veya mikropapiller baskın olmak üzere sınıflandırıldı (Tablo 4).

Tablo 4. DSÖ'nün predominant histolojik paterne göre sınıflandırması

Grade 1	İyi Diferansiye	Lepidik baskın adenokarsinomlar
Grade 2	Orta Derecede Diferansiye	Asiner ve papiller baskın adenokarsinomlar
Grade 3	Kötü Diferansiye	Solid ve mikropapiller baskın adenokarsinomlar

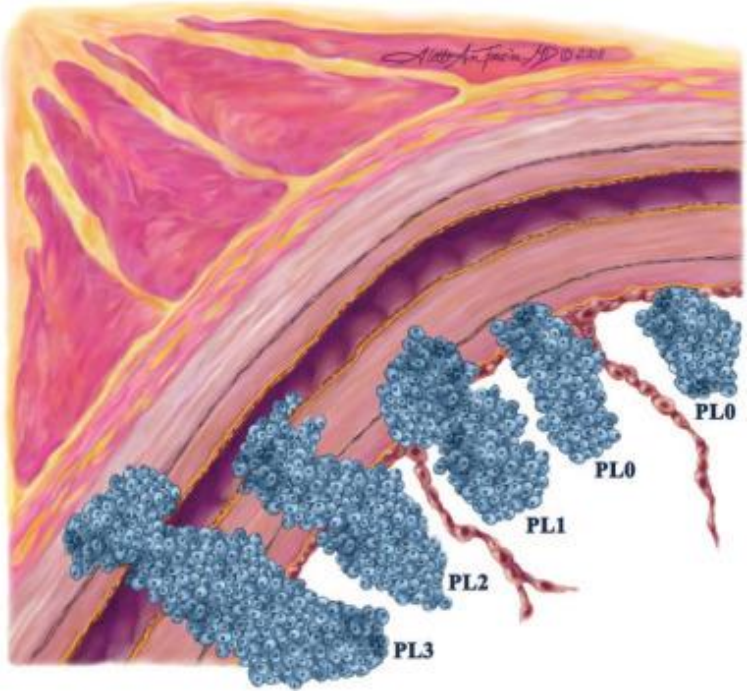
IASLC tarafından önerilen patolojik derecelendirme kriterleri ise; Grade 1; yüksek dereceli paternlerin %20' den az olduğu lepidik baskın tümör; Grade 2; yüksek dereceli paternlerin %20' den az olduğu asiner veya papiller baskın tümör; ve Grade 3; yüksek dereceli paternlerin (solid, mikropapiller ve/veya kompleks gland) %20 veya daha fazlasına sahip herhangi bir tümör olmasıdır (Tablo 5).

Tablo 5. IASLC'nin dominant histolojik patern ile en yüksek dereceli paternlerin kombinasyonundan oluşan derecelendirme sistemi

Grade 1	İyi Diferansiye	Lepidik baskın tümör ve yüksek dereceli paternlerin (solid, mikropapiller, kribriform vb kompleks glandüler patern) < %20 olması
Grade 2	Orta Derecede Diferansiye	Asiner veya papiller baskın tümör ve yüksek dereceli paternlerin (solid, mikropapiller, kribriform vb kompleks glandüler paternler) < %20 olması
Grade 3	Kötü Diferansiye	Yüksek dereceli paternlerin (solid, mikropapiller, kribriform vb kompleks glandüler paternler) ≥ %20 olduğu herhangi bir paterne sahip tümör

Bütün preparatlarda STAS durumu, visseral plevra invazyonu (VPİ) ve lenfovasküler invazyon (LVİ) gibi diğer patolojik karakterler de belgelenmiştir.

Plevral invazyon değerlendirmesi; PL0, elastik tabakanın ötesinde plevral tutulumu olmayan tümörler; PL1, visseral plevranın elastik tabakasının ötesine uzanan ancak plevral yüzeye ulaşmayan tümörler; PL2, plevral yüzeye invaze ancak bitişik anatomik yapıları içermeyen tümör ve PL3, bitişik anatomik yapıları içeren pariyetal plevra invazyonlu tümörler olarak yapılmıştır (Şekil 8) (57). Tümörde VPİ olması halinde (PL1 ve PL2) T2 olarak, pariyetal plevra invazyonu olması halinde (PL3) T3 olarak sınıflandırılmaktadır.



Şekil 1. VPİ sınıflandırılması (57)

5.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı - Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma, en küçük ve en büyük değer halinde verildi. Yaş, tümör SUVmax değeri, FEV1% ve diseke edilen lenf bezi sayısı parametreleri için eşik değer belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapıldı. Yaş için 60, tümör SUVmax için 4,8 tutulum, FEV1 değeri için %85 ve diseke edilen lenf bezi sayısı için 4 değerleri eşik değer olarak belirlendi. Nüks ve genel sağkalım için Kaplan-Meier analizi yapıldı. Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi gruplar arasındaki sağkalım farklarının anlamlılığının incelenmesi için kullanıldı.

Yaş, cinsiyet, FEV1%, SUVmax kitle, patolojik evre, STAS, IASLC derecelendirmesi, diseke edilen lenf nodu istasyon sayısı gibi parametrelerin sağkalım ve nükssüz sağkalım üzerine etkileri geriye doğru adım adım seçen Cox regresyon modeli kullanılarak hesaplanmıştır.

Sonuçlar, istatistiksel analizlerde $p<0,05$ olduğu durumlarda anlamlı olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 141 hastanın 89'u (%63) erkek, 52'si (%37) kadındı. Yaşları 42-89 yıl arasında değişmekte olan hastaların yaş ortalaması 62 ± 7,8 olarak bulundu. Yaş gruplarına göre bakıldığında 89 (%63) hasta 60 yaş ve üstünde iken, 52 (%37) hasta 60 yaşın altındaydı.

Sigara içen veya içme öyküsü olan 90 (%64) hasta saptandı, 40 (%28) hastanın ise hiç sigara içme öyküsü yoktu. Sigara içme öyküsüne ulaşılamayan 11 hasta mevcuttu.

Hastaların FEV1 yüzdesi %45 ile %137 (ortalama %85,9 ± 18,7) arasında değişmekteydi. Çalışmamızda FEV1 yüzdesi için eşik değer hesaplamak amacıyla ROC eğrisi analizi kullanılmış olup, genel ve nükssüz sağkalım için olası eşik değer %85 olarak bulunmuştur. Hastaların %49,6' sının FEV1 değeri %85' in üzerinde, %50,4' ünün FEV1 değeri %85' in altında bulundu.

Tüm hastalara lobektomi yapılmış olup 47 (%33) hastaya sağ üst lobektomi, 10 (%7) hastaya orta lobektomi, 19 (%14) hastaya sağ alt lobektomi, 35 (%25) hastaya sol üst lobektomi ve 30 (%21) hastaya sol alt lobektomi yapıldı. Ortalama diseke edilen lenf nodu istasyon sayısı 4,3 (± 1,5) idi.

Hastalara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	**Hasta Sayısı**
Yaş, ortalama ± SS	62 ± 7,8
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	52 (37)
Erkek	89 (63)
Sigara Öyküsü, n (%) *	
Var	90 (69)
Yok	40 (31)
Vücut Kitle İndeksi, n (%) **	
Zayıf	3 (3)
Normal	32 (29)
Fazla Kilolu	41 (38)
Obez	33 (30)
FEV1 %, ortalama ± SS	%85,9 ± 18,7
Operasyon Tipi, n (%)	
Sağ Üst Lobektomi	47 (33)
Orta Lobektomi	10 (7)
Sağ Alt Lobektomi	19 (14)
Sol Üst Lobektomi	35 (25)
Sol Alt Lobektomi	30 (21)
Sağkalım Durumu, n (%)	
Sağ	110 (78)
Eksitus	31 (22)

*11 hastanın sigara içme durumu ile ilgili verilerine ulaşılamamıştır. **32 hastanın boy ve kilo verilerine ulaşılamamıştır. FEV1: Zorlu Ekspiratuvar Hacim 1. Saniye SS: Standart Sapma

Tümör boyutu ortalama 19,2 (± 5,9) mm olarak ölçüldü (en küçük tümör boyutu 7 mm, en büyük tümör boyutu 30 mm). Patolojik olarak T evresi, 12 (%9) hastada T1a, 58 (%41) hastada T1b, 41 (%29) hastada T1c, 30 (%21) hastada T2a olarak bulundu.

Tümörün BT' deki yerleşimine bakıldığında, 103 (%73) hastada tümör periferik, 38 (%27) hastada tümör santral yerleşimliydi.

PET BT' de SUVmax tutulum aralığı 0-25 (ortalama 6 ± 4,9) arasında değişmekte olup ROC analizi ile hastalar 2 gruba ayrıldı. Hastaların %47,8' inin SUVmax değeri ≥ 4,8 iken, %52,2' sinin SUVmax değeri < 4,8 olarak bulundu.

Hastalara ait Radyolojik ve Patolojik Özellikler Tablo 7' de özetlenmiştir.

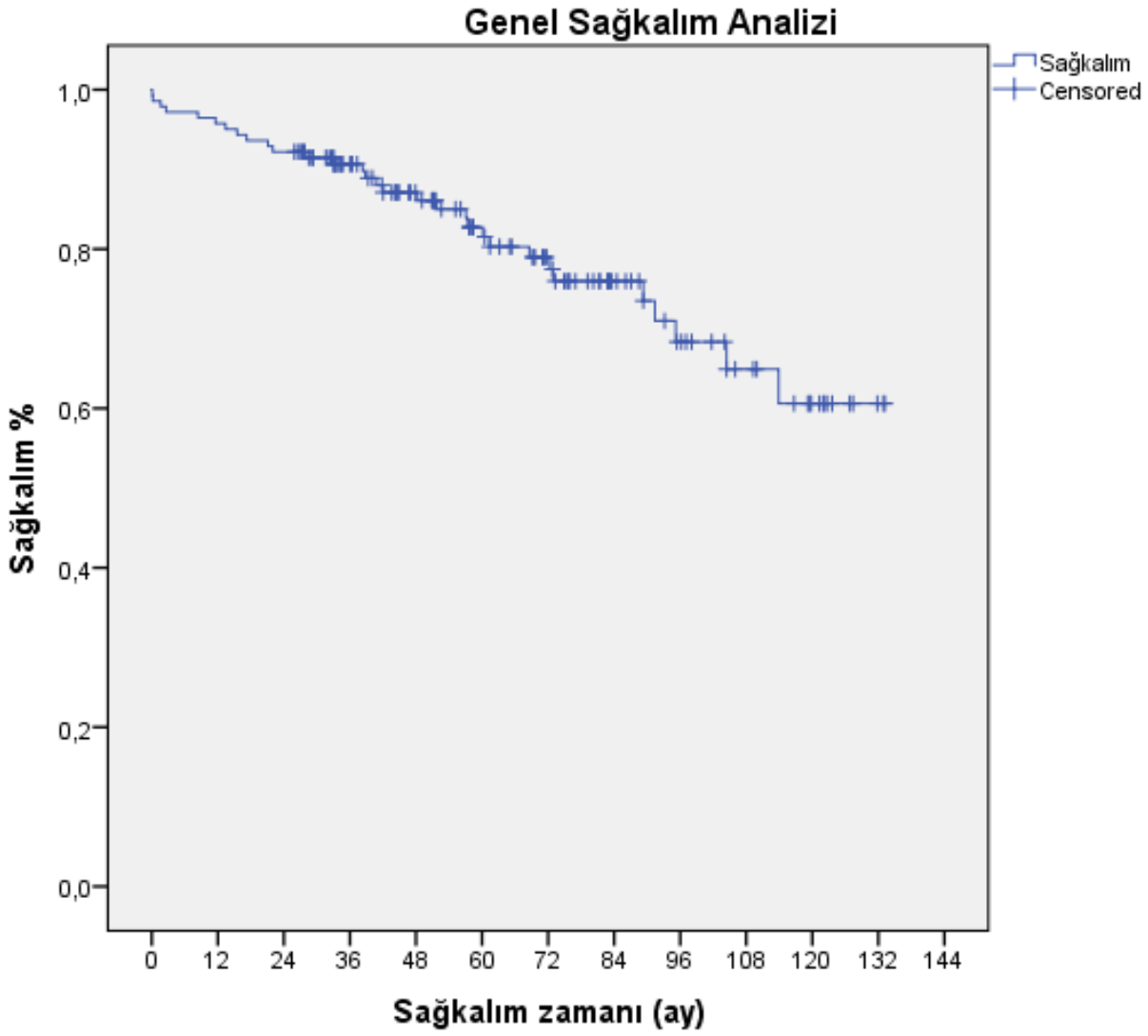
Tablo 7. Radyolojik ve Patolojik Özellikler

Radyolojik ve Patolojik Özellikler	**Hasta Sayısı**
Tümör Boyutu (mm), ortalama ± SS	19,2 ± 5,9
Tümör yerleşim yeri, n (%) *	
Santral	38 (27)
Periferik	103 (73)
Tümör SUVmax değeri, ortalama ± SS	6 ± 4,9
Diseke Edilen Lenf Nodu Sayısı, ortalama ± SS	4,3 ± 1,5
pT Evresi, n (%)	
T1a	12 (9)
T1b	58 (41)
T1c	41 (29)
T2a	30 (21)
TNM Evresi (patolojik), n (%)	
Evre IA1	12 (9)
Evre IA2	58 (41)
Evre IA3	41 (29)
Evre IB	30 (21)
LVI, n (%)	
Var	8 (6)
Yok	129 (94)
STAS, n (%)	
Var	68 (50)
Yok	68 (50)
Predominant Histolojik Patern, n (%)	
Lepidik	53 (37)
Asiner	49 (35)
Papiller	9 (6)
Solid	12 (9)
Mikropapiller	18 (13)

*4 hastada LVI durumu, 5 hastada STAS durumu değerlendirilememiştir.
pT: Patolojik T Evresi LVI: Lenfovasküler invazyon STAS: Hava boşuklarında tümör yayılımı
SS: Standart Sapma

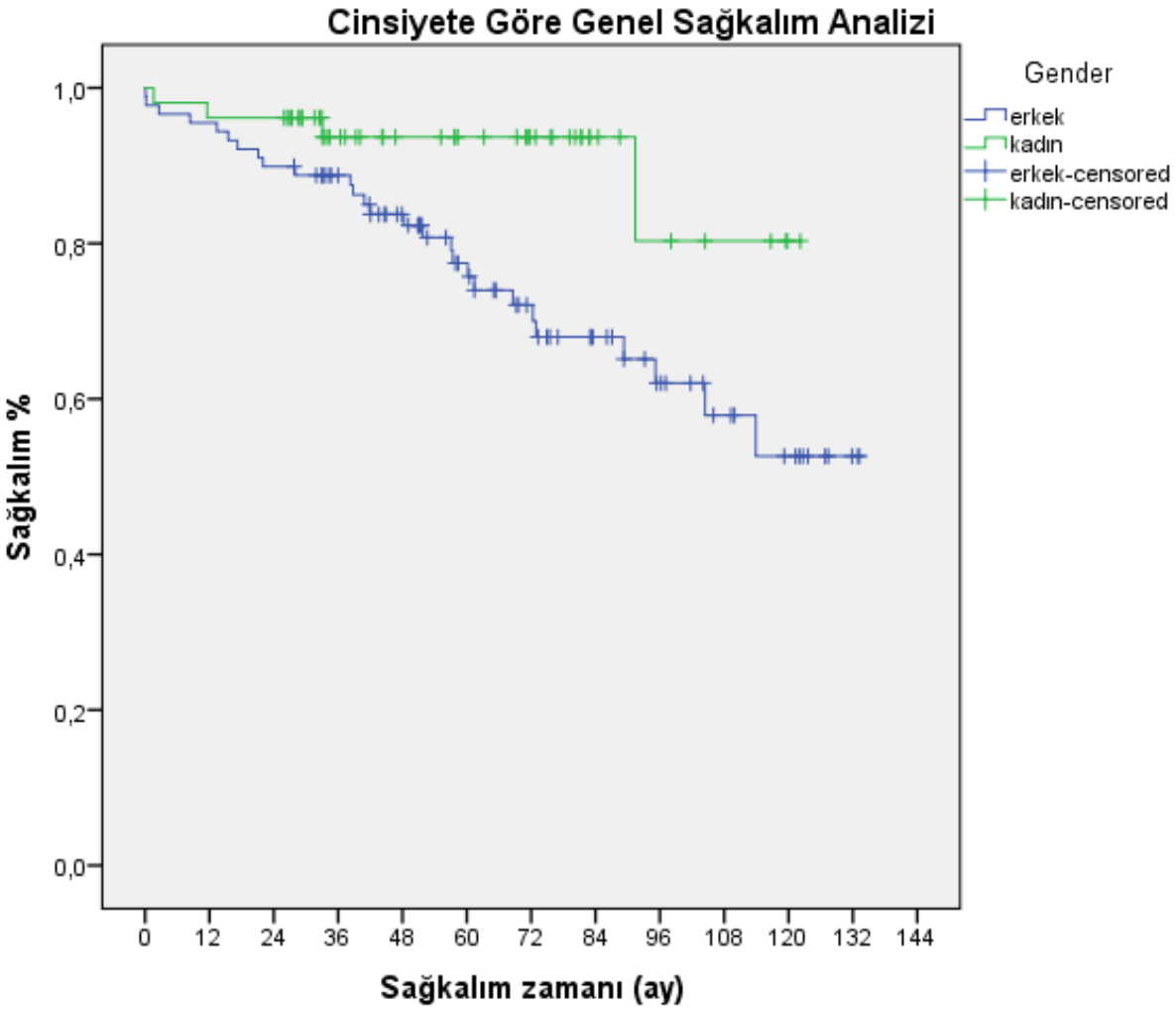
6.1. Genel Sağkalım Analizi

Genel sağkalım analizi yapıldığında 5 yıllık sağkalım oranı tüm hastalar için %82,7 olarak bulunmuştur (Şekil 2).



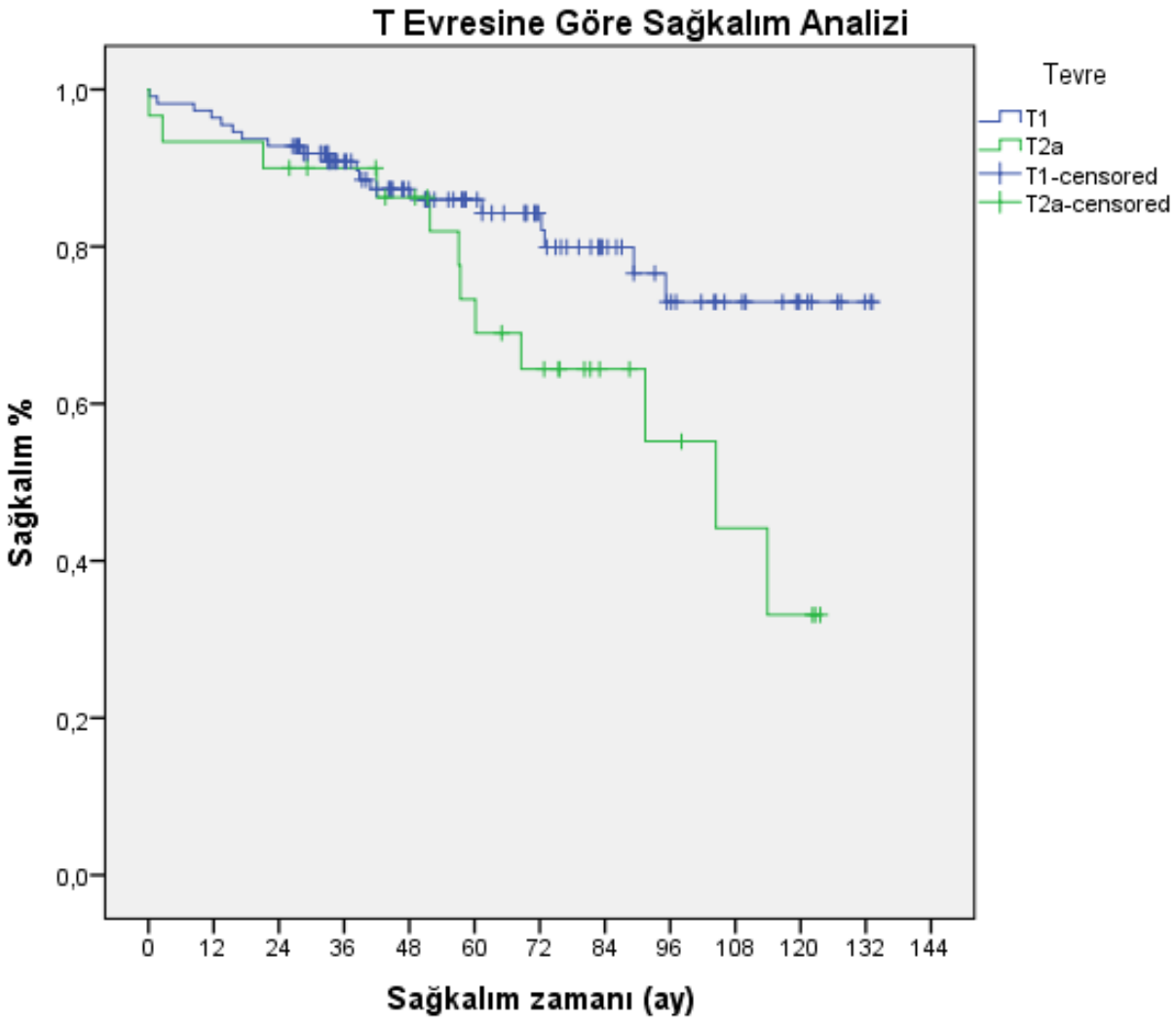
Şekil 2. Genel sağkalım analizi

Hastaların cinsiyet gruplarına göre yapılan genel sağkalım analizinde 5 yıllık sağkalım oranı kadınlarda %93,7 iken erkeklerde %77,5 olarak görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,015) (Şekil 3).



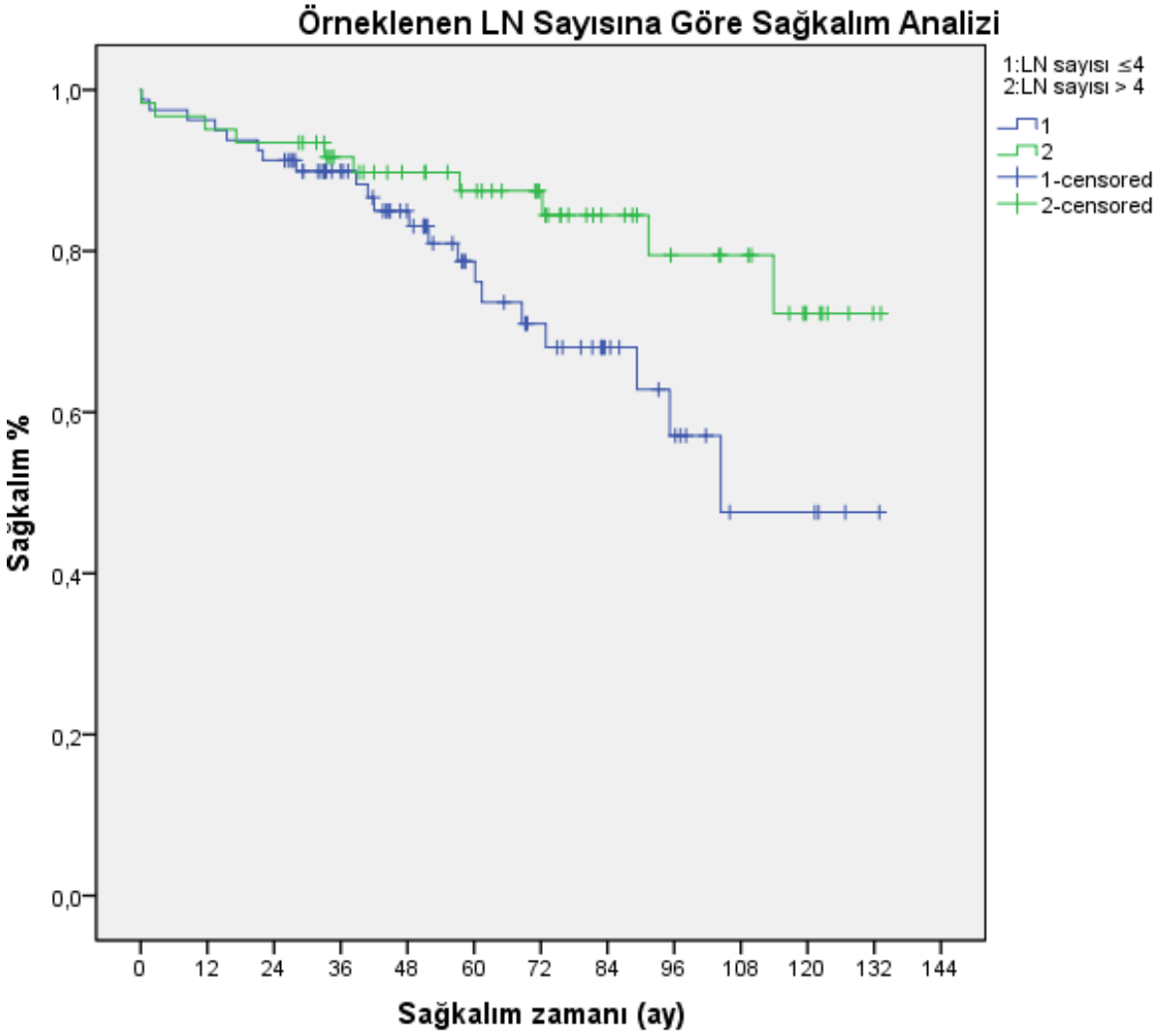
Şekil 3. Cinsiyet gruplarına göre genel sağkalım analizi

Tüm hastalarda tümör boyutu ≤ 3 cm olup, VPİ olan hastalar T2a olarak evrelenmiştir. T evresine göre yapılan sağkalım analizinde pT1 olan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım %86 iken, pT2a olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %73,3 olarak bulundu (Şekil 4). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,04).



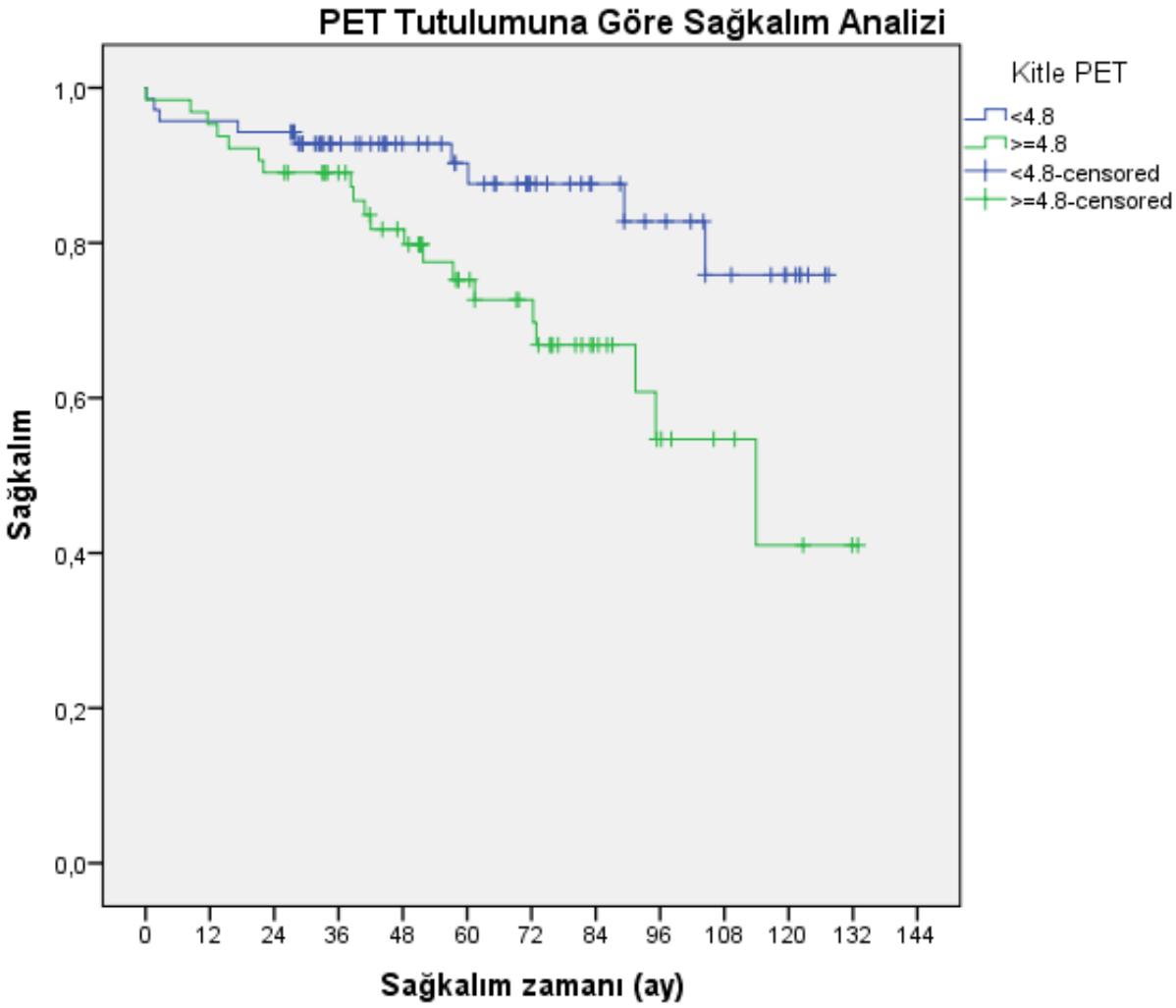
Şekil 4. T evresine göre genel sağkalım analizi

İntraoperatif örneklenen mediastinal ve hiler lenf nodu istasyon sayılarına göre hastalar örneklenen lenf nodu istasyon sayısı > 4 ve örneklenen lenf nodu istasyon sayısı ≤ 4 olarak iki gruba ayrılmıştır. Örneklenen lenf nodu istasyon sayısı ≤ 4 olan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım %78,7 iken, örneklenen lenf nodu istasyon sayısı > 4 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %87,5 olarak izlendi (Şekil 5). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,047).



Şekil 5. Örneklenen lenf nodu istasyon saylarına göre genel sağkalım analizi

ROC analizi ile tümör SUVmax değeri için sağkalım açısından en uygun eşik değer 4,8 olarak belirlenerek hastalar iki gruba ayrıldı. Tümör SUVmax değeri < 4,8 grubunda 5 yıllık sağ kalım %90,3 iken, tümör SUVmax değeri ≥ 4,8 grubunda ise 5 yıllık sağ kalım %75,2 olarak belirlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,013) (Şekil 6).



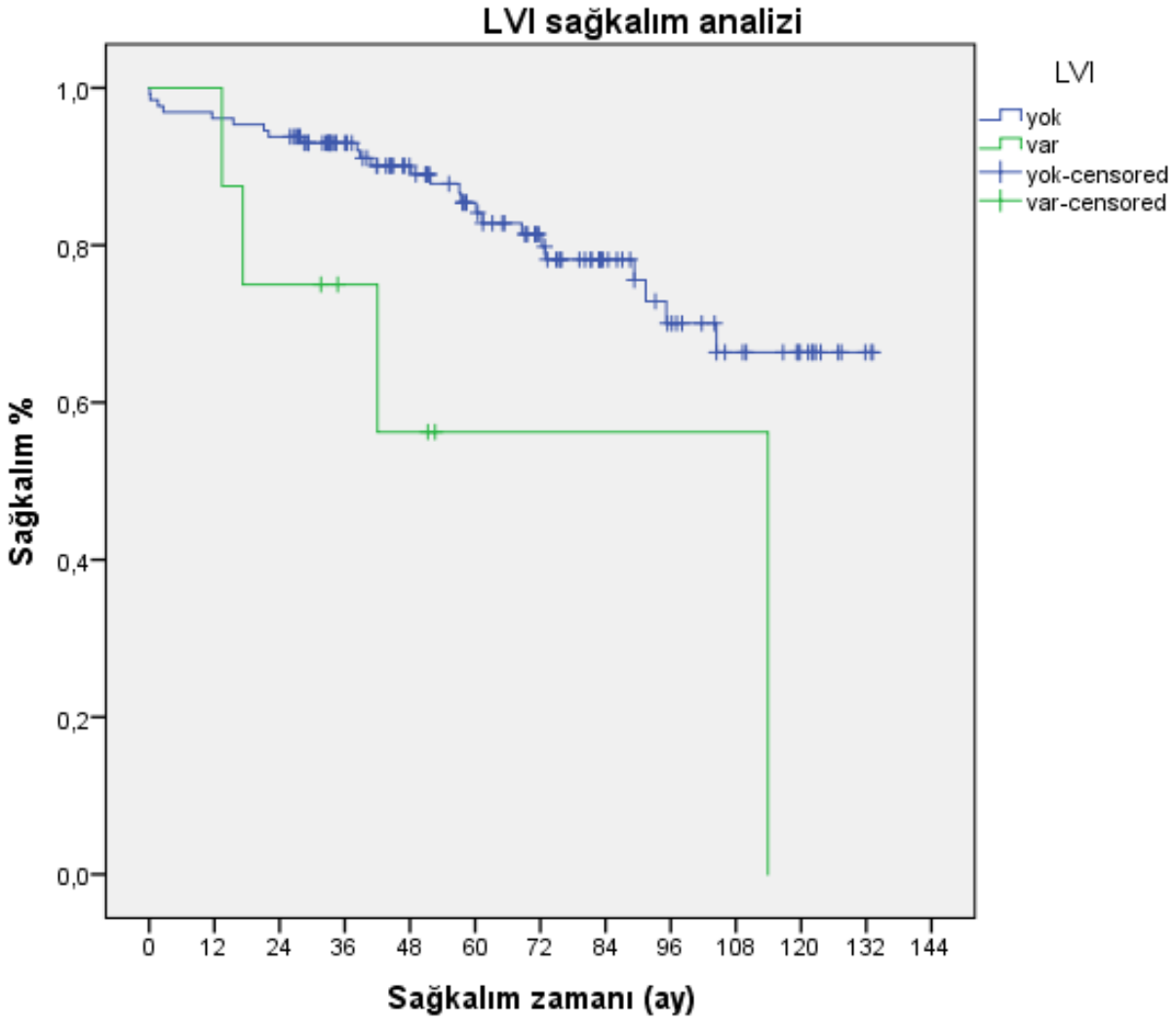
Şekil 6. Kitle PET SUVmax değerine göre genel sağkalım analizi

FEV1 gruplarına göre yapılan istatistiksel analizde FEV1 > %85 grubunda 5 yıllık sağkalım %86,6 iken, FEV1 ≤ %85 grubunda 5 yıllık sağkalım %79,7 olarak görüldü. İki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,47).

Altmış yaş altında veya üstünde olmanın ve tümör lokalizasyonunun genel sağkalıma etkisi olmadığı görüldü.

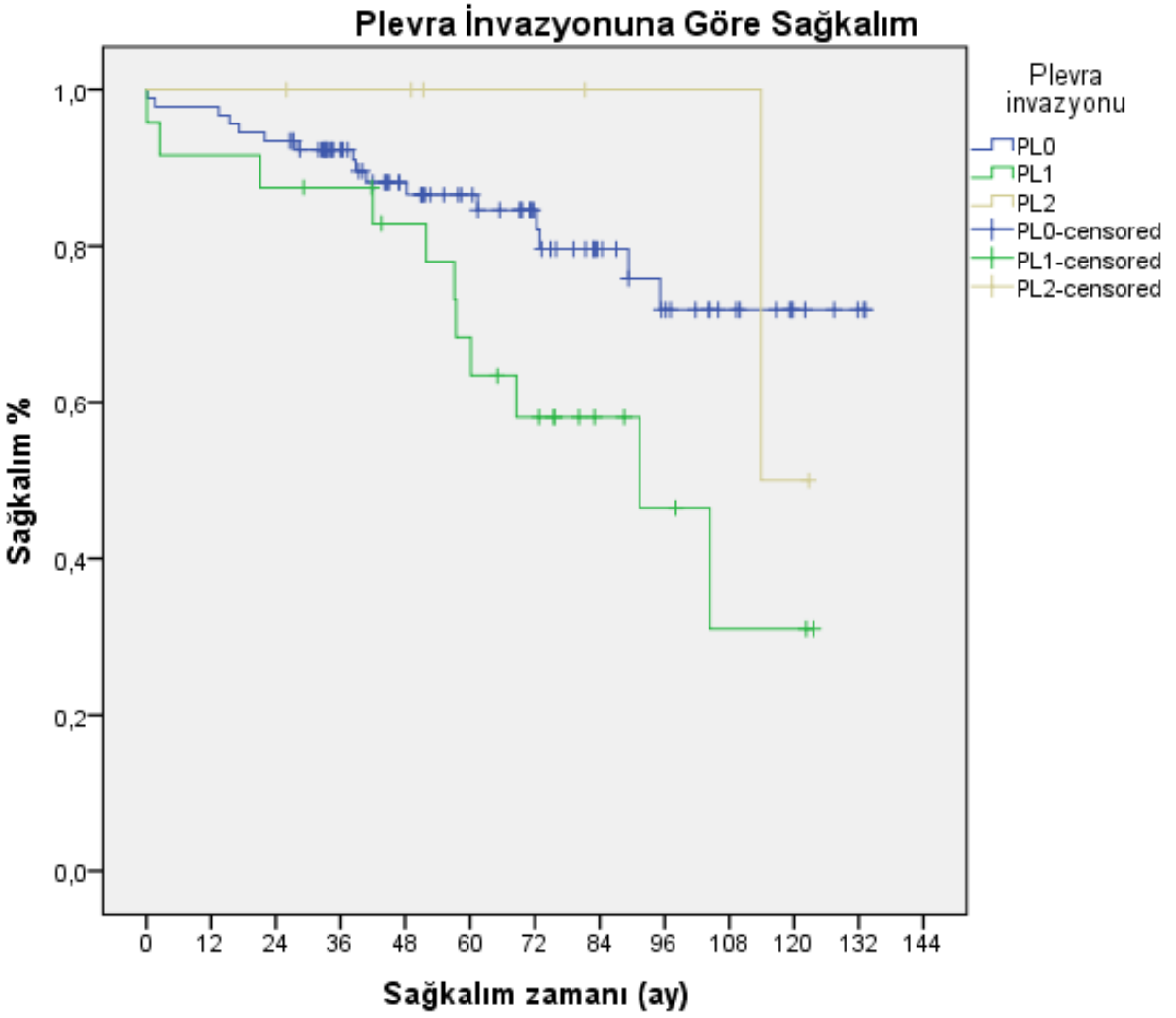
Sigara içme durumuna göre yapılan sağkalım analizinde; sigara öyküsü olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %78,5 olarak bulunurken hiç sigara içmeyenlerde 5 yıllık sağkalım %97,3 olarak bulundu. İki grup arasında sınırda anlamlı sağkalım farklılığı izlendi (p=0,05).

LVİ saptanan 8 hastanın 5 yıllık sağkalımı %56,3 olarak, LVİ izlenmeyen hastaların 5 yıllık sağkalımı %85,4 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,007) (Şekil 7).



Şekil 7. LVİ durumuna göre genel sağkalım analizi

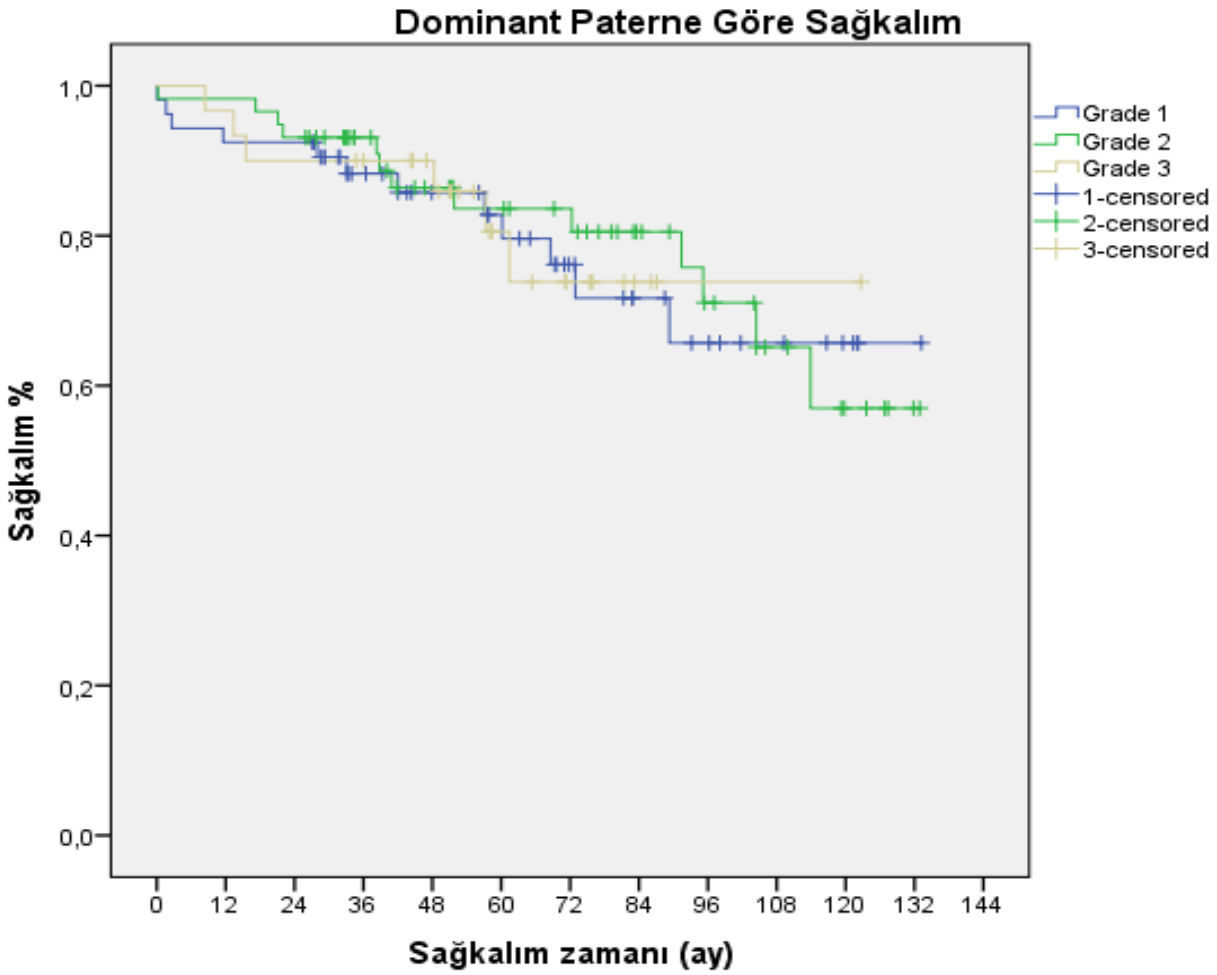
Hastalara plevra invazyon durumuna göre sağkalım analizi yapıldı. Visseral plevra invazyonuna göre yapılan sağkalım analizinde 5 yıllık sağkalım PL0 hastalarda %86,6 ve PL1 hastalarda %68,3 iken PL2 hastalarda 5 yıllık sağkalım saptanamadı. Üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,041) (Şekil 8). Hasta grubumuzda T3 tümörler dahil edilmediğinden pariyetal plevra invazyonu olan (PL3) hasta yoktu.



Şekil 8. Plevra invazyonuna göre genel sağkalım analizi

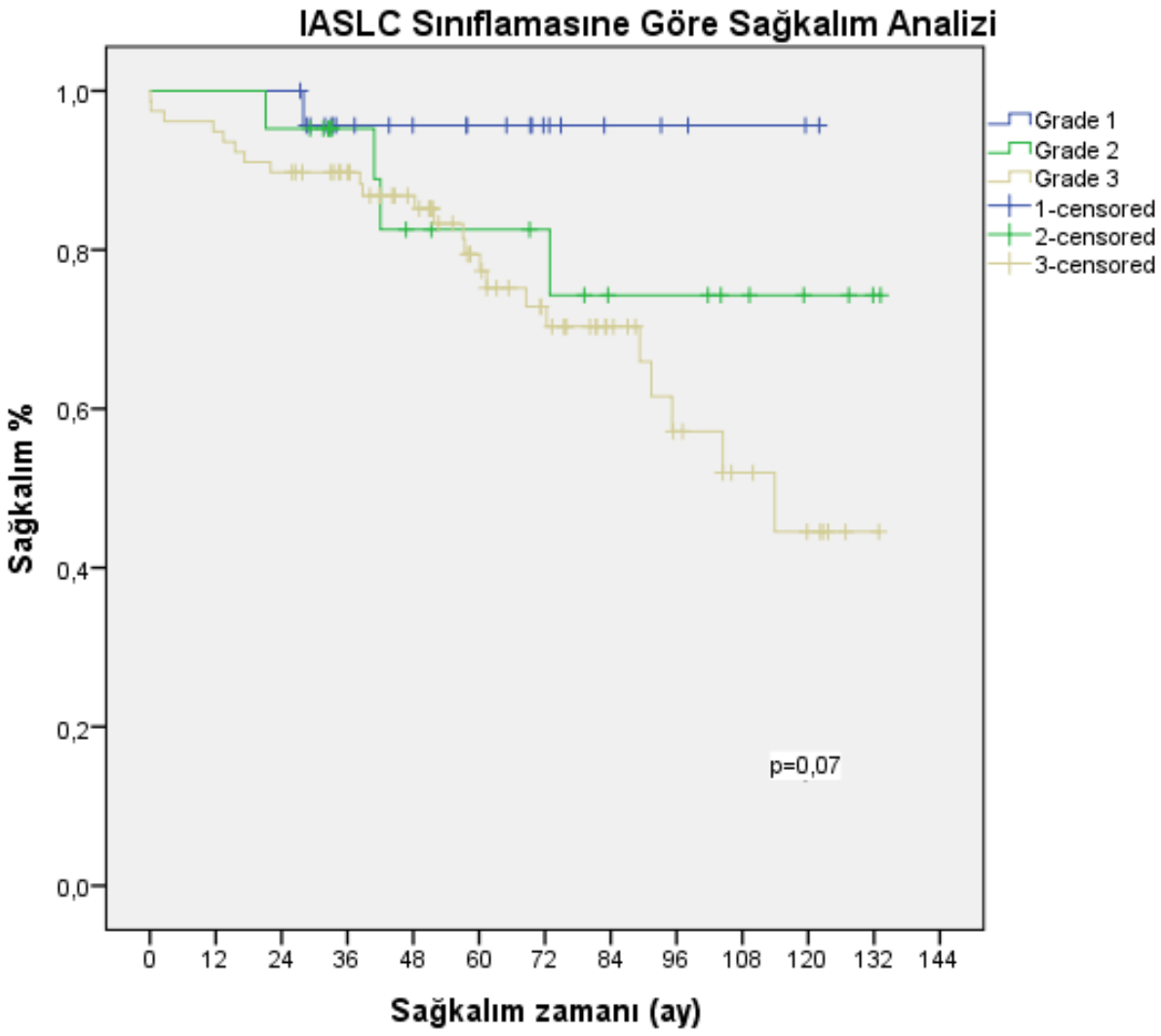
Adenokarsinom alt tipleri hem DSÖ' nün klasik dominant histolojik paternine göre (Grup 1) hem de IASLC' nin önerdiği dominant patern ile yüksek dereceli paternlerin kombinasyonundan oluşan derecelendirme sistemine göre (Grup 2) gruplandırılarak sağkalım analizi yapıldı.

DSÖ sınıflamasına göre analiz yapılan Grup 1' de 5 yıllık genel sağkalım Grade 1 olan tümörlerde %82,8 iken, Grade 2 tümörlerde %83,6 ve Grade 3 tümörlerde %80,5 olarak bulundu (Şekil 9). Bu sınıflamaya göre Grade 2 sınıflamasına dahil olan asiner ve papiller baskın tümörlerde; lepidik baskın tümörlere göre sağkalım oranlarının daha yüksek olması dikkat çekicidir. Üç grup arasında yapılan analizlerde anlamlı sağkalım farklılığı izlenmedi (p=0,95).



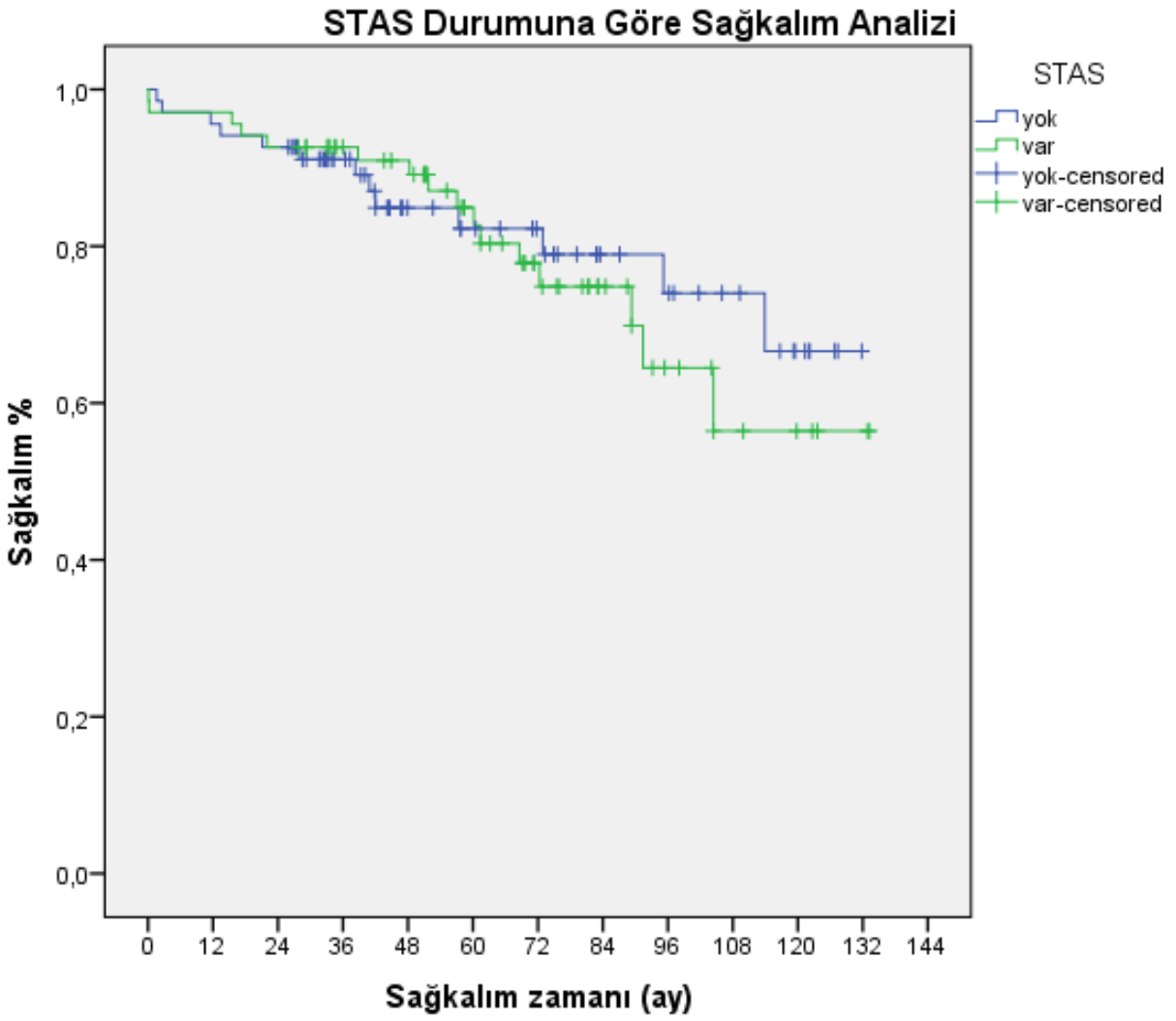
Şekil 9. DSÖ sınıflandırmasına göre genel sağkalım analizi

IASLC sınıflamasına göre analiz yapılan Grup 2' de ise 5 yıllık genel sağkalım Grade 1 tümörlerde %95,7 iken Grade 2 tümörlerde %82,5 ve Grade 3 tümörlerde %79,4 olarak bulundu. Üç grup arasında anlamlı sağkalım farklılığı izlenmedi (p=0,07). Ancak sağkalım eğrilerinin prognozu daha iyi belirlediği saptandı (Şekil 10).



Şekil 10. IASLC sınıflandırmasına göre genel sağkalım analizi

Hastalar STAS durumuna göre karşılaştırıldığında STAS pozitif olan hasta grubunda 5 yıllık genel sağkalım %82,2 olarak bulunurken STAS izlenmeyen grupta 5 yıllık genel sağkalım %85 olarak bulundu (Şekil 11). İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p=0,639).



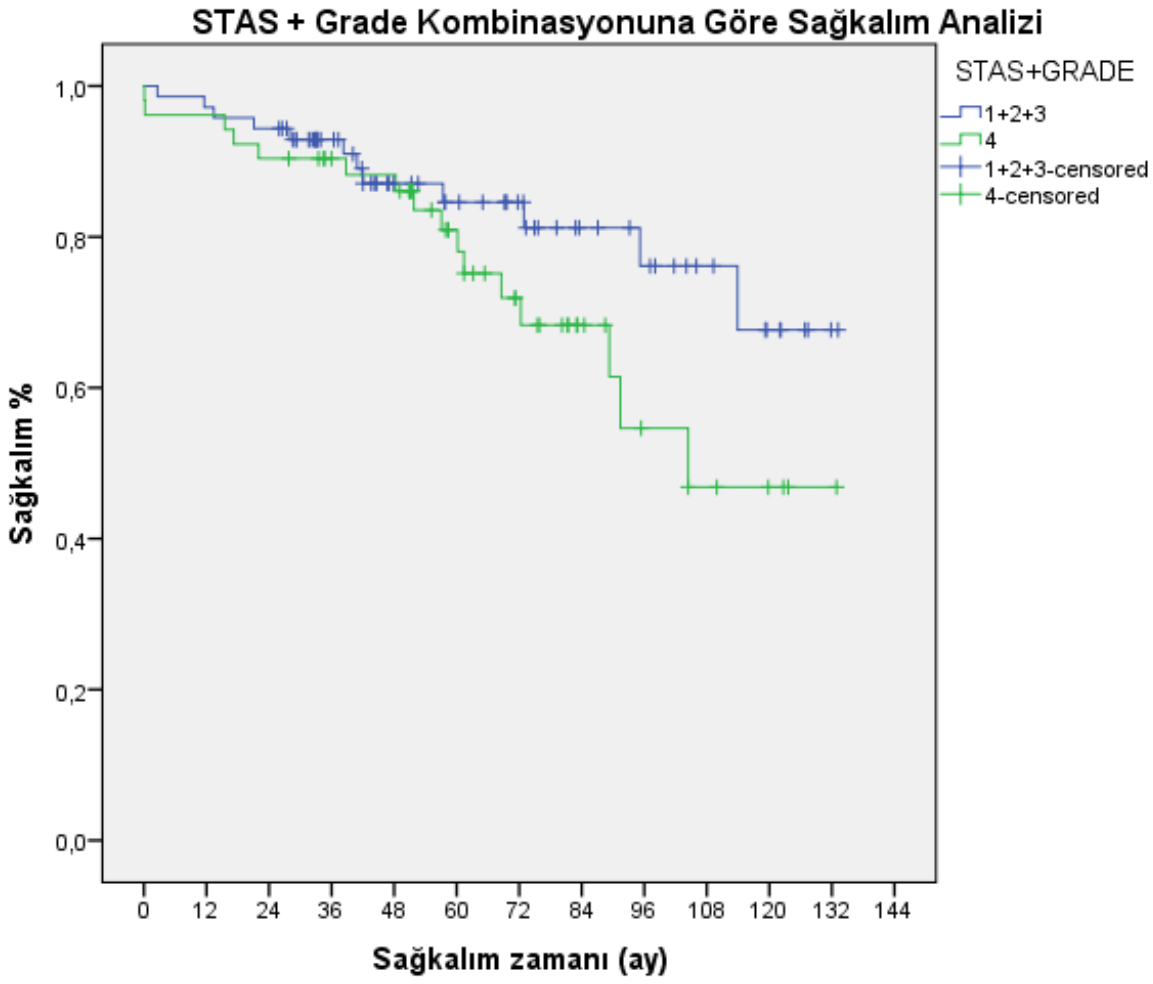
Şekil 11. STAS durumuna göre genel sağkalım analizi

Daha sonra IASLC tarafından önerilen histolojik derecelendirme ile STAS durumu kombine edilerek bir gruplandırma yapıldı. Bu kombinasyon ile en kötü sağkalıma ve nüks için en yüksek riske sahip olan tümörleri saptamak amaçlandı. Tümörler IASLC derecelerine göre Grade 1,2 ve 3 olacak şekilde puanlandırıldı ve STAS yokluğu 0 puan, STAS varlığı 1 puan olarak değerlendirildi (Tablo 8).

Tablo 8. IASLC Grade ve STAS kombinasyonuna göre skorlama

IASLC GRADE + STAS	TOPLAM SKOR
1 + 0	1
1 + 1	2
2 + 0	2
2 + 1	3
3 + 0	3
3 + 1	4

Gruplar arası genel sağkalım analizleri yapıldı. Buna göre 5 yıllık genel sağkalım, IASLC Grade 3 olan ve STAS pozitifliği olan yani toplam risk skoru 4 olan grupta %80,9 iken toplam risk skoru < 4 olan grupta %84,6 olarak bulundu (Şekil 12). IASLC Grade 3 ve STAS pozitif olan en yüksek puanlı grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında sağkalım daha düşük bulundu ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,124).



Şekil 12. STAS + IASLC Grade kombinasyonuna göre genel sağkalım analizi

Hastaların genel sağkalım için Kaplan-Meier analiz sonuçları Tablo 9'da özetlenmiştir.

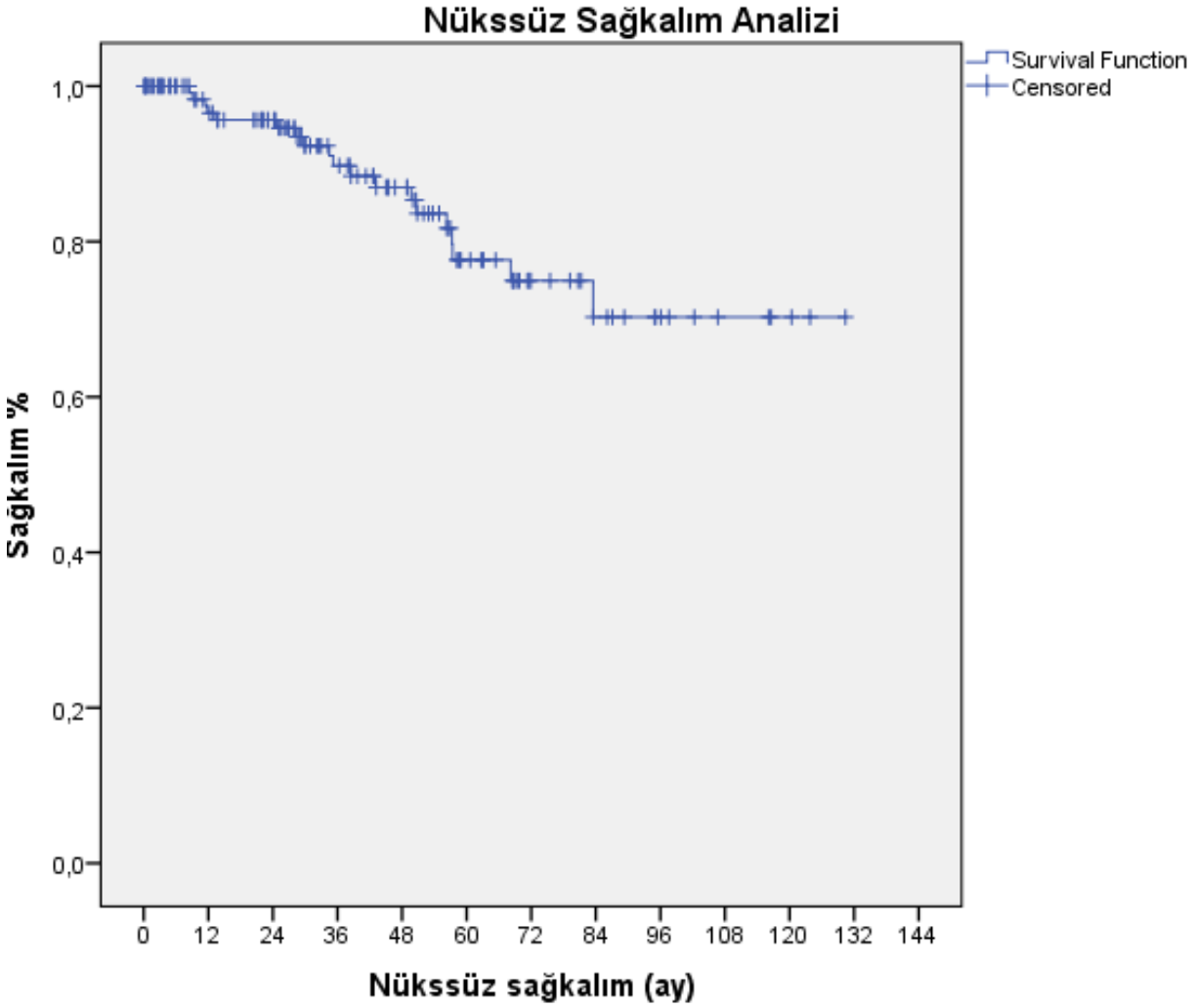
Tablo 9. Genel sağkalım için Kaplan-Meier analiz sonuçları

Değişkenler	5 Yıllık Sağkalım (%)	p
Cinsiyet		
Kadın	93,7	**0,015***
Erkek	77,5	
Yaş		
< 60 yaş	90,4	0,063
≥ 60yaş	79	
Sigara Öyküsü		
Var	78,5	0,05
Yok	97,3	
Tümör Lokalizasyonu		
Santral	85,2	0,643
Periferik	81,6	
Örneklenen LN sayısı		
≤ 4	78,7	**0,047***
>4	87,5	
Tümör SUVmax değeri		
< 4,8	90,3	**0,013***
≥ 4,8	75,2	
FEV1 %		
≤ 85	79,7	0,470
> 85	86,6	
pT evresi		
T1a	86	**0,004***
T2	73.3	
LVI		
Var	56,3	**0,007***
Yok	85,4	
VPI		
PL0	86,6	**0,041***
PL1	68,3	
PL2	0	
STAS		
Var	82,2	0,639
Yok	85	
DSÖ sınıflaması		
Grade 1	82,8	
Grade 2	83,6	0,95
Grade 3	80,5	
IASLC sınıflaması		
Grade 1	95,7	
Grade 2	82,5	0,07
Grade 3	79,4	
STAS + IASLC Grade		
< 4	84,6	0,124
= 4	80,9	

*Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. LN, lenf nodu; FEV1, Zorlu Ekspiratuvar Hacim 1. saniye; pT, Patolojik T Evresi; LVI, lenfovasküler invazyon; STAS, Hava boşuklarında tümör yayılımı; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; IASLC, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Birliği

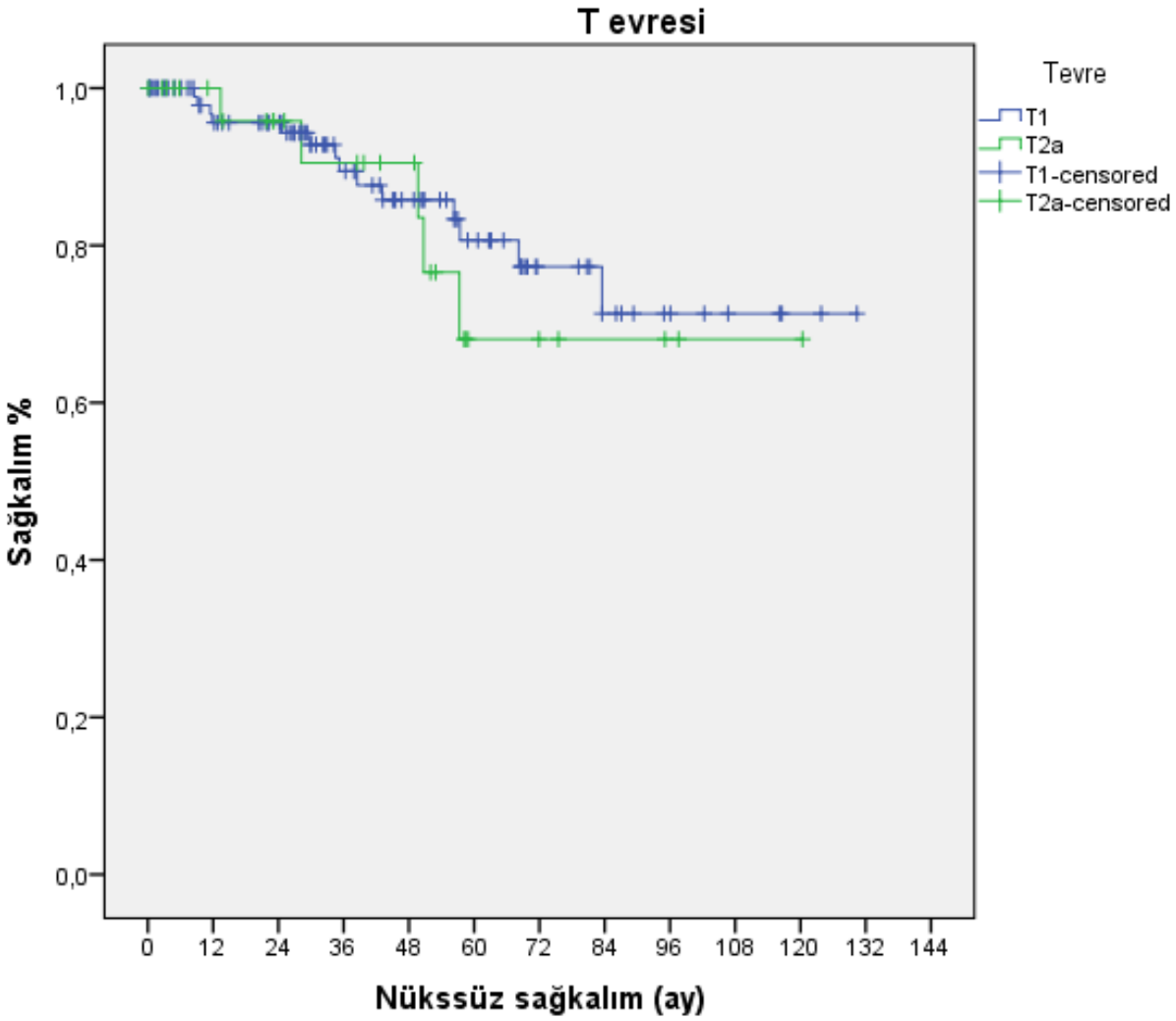
6.2. Nükssüz Sağkalım Analizi

Hastaların 5 yıllık nükssüz sağkalım oranı %77,6 olarak hesaplandı (Şekil 13).



Şekil 13. 5 yıllık nükssüz sağkalım analizi

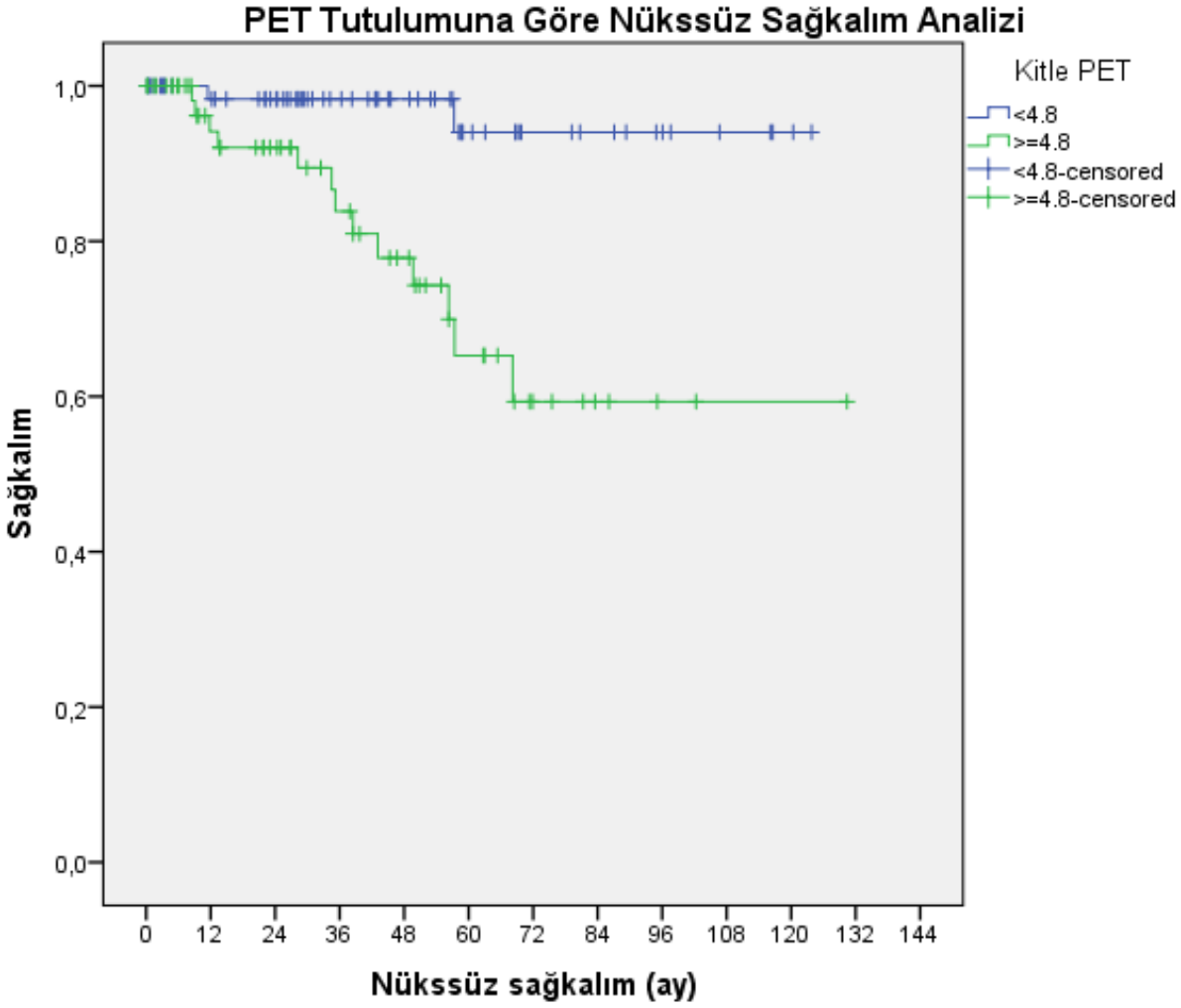
T1 ve T2a evreleri arasında yapılan analizlerde 5 yıllık nükssüz sağkalım pT1 olan hastalarda %80,6 iken pT2a olan hastalarda %68,1 olarak saptandı (Şekil 14). pT2a olan hastalarda 5 yıllık nükssüz sağkalım pT1' e göre daha kötüydü ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,637).



Şekil 14. T evresine göre nükssüz sağkalım analizi

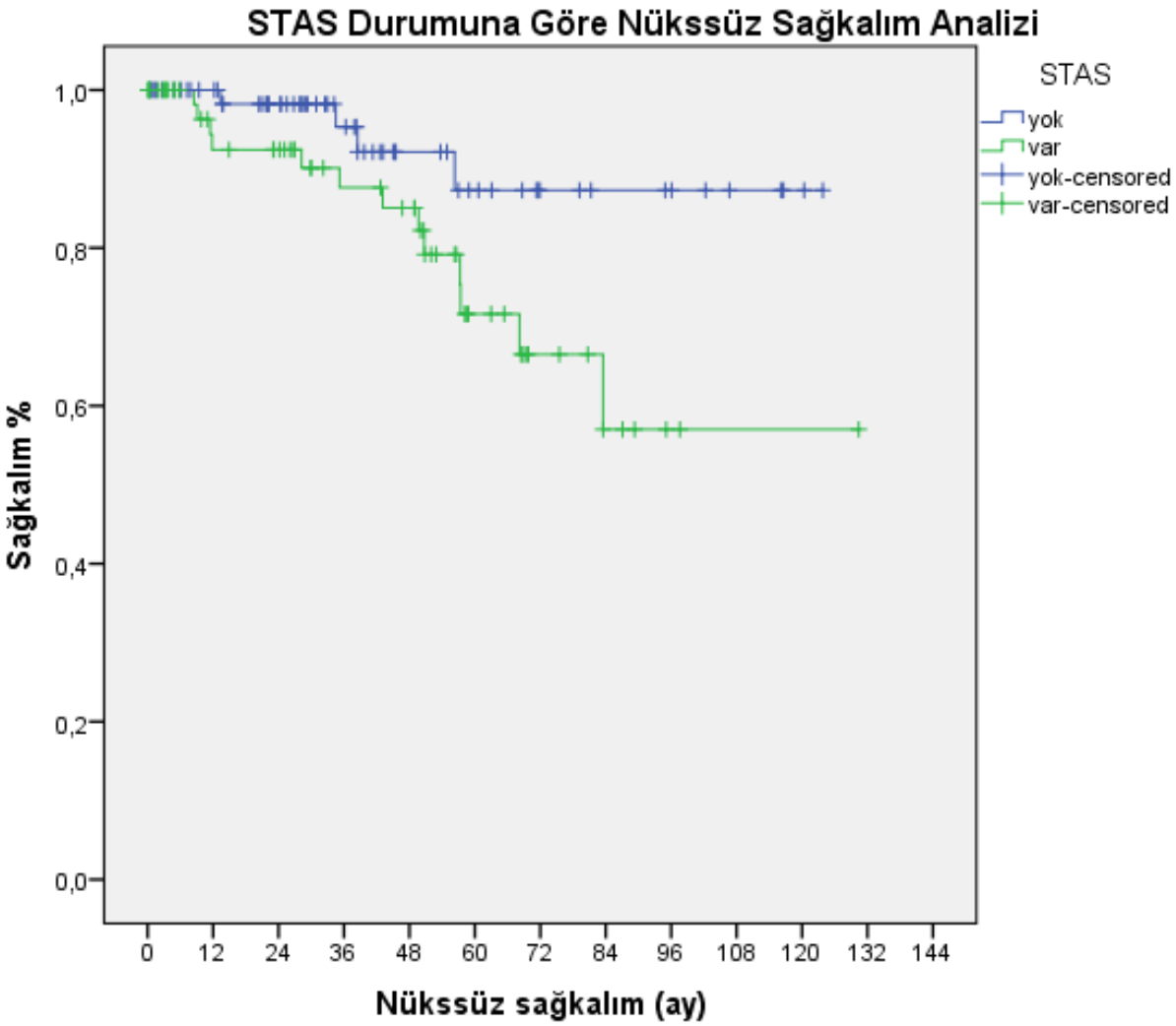
Tümör lokalizasyonunun, diseke edilen lenf nodu istasyon sayısının (4'ün altında veya üstünde), LVİ ve VPİ durumunun nükssüz sağkalımı etkilemediği saptandı.

PET/BT SUVmax tutulumuna göre yapılan analizlerde 5 yıllık nükssüz sağkalım, tümör SUVmax değeri < 4,8 olan hasta grubunda %94 iken, tümör SUVmax değeri ≥ 4,8 grubunda ise %65,3 olarak belirlendi (Şekil 15). İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi (p=0,001).



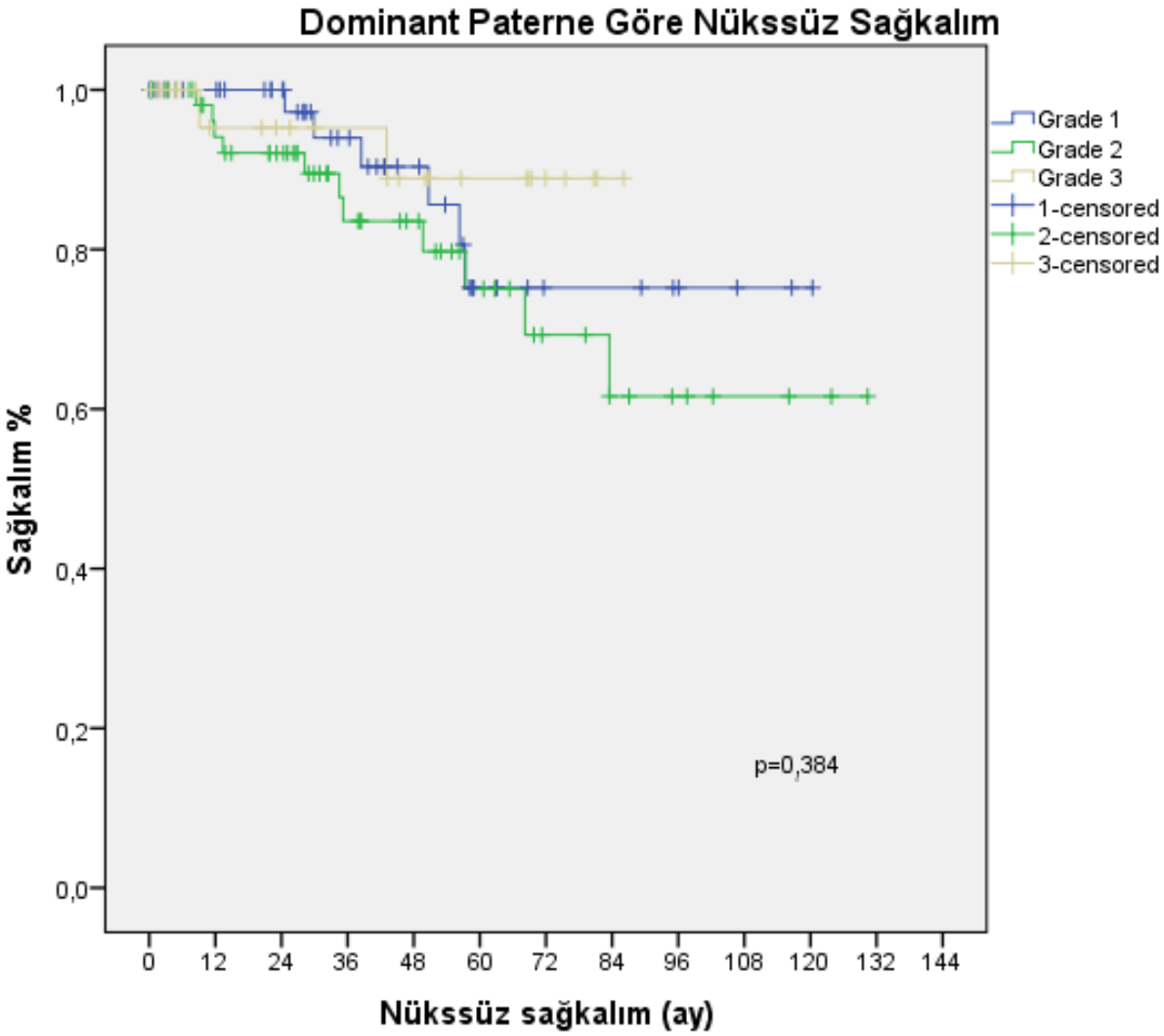
Şekil 15. Tümör PET/BT SUVmax tutulumuna göre nükssüz sağkalım analizi

STAS durumuna bakılarak yapılan analizlerde tümörde STAS pozitifliği olan grupta 5 yıllık nükssüz sağkalım oranı %71,6 iken STAS negatif grupta 5 yıllık nükssüz sağkalım oranı %87,3 olarak saptandı (Şekil 16). İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi (p=0,038).



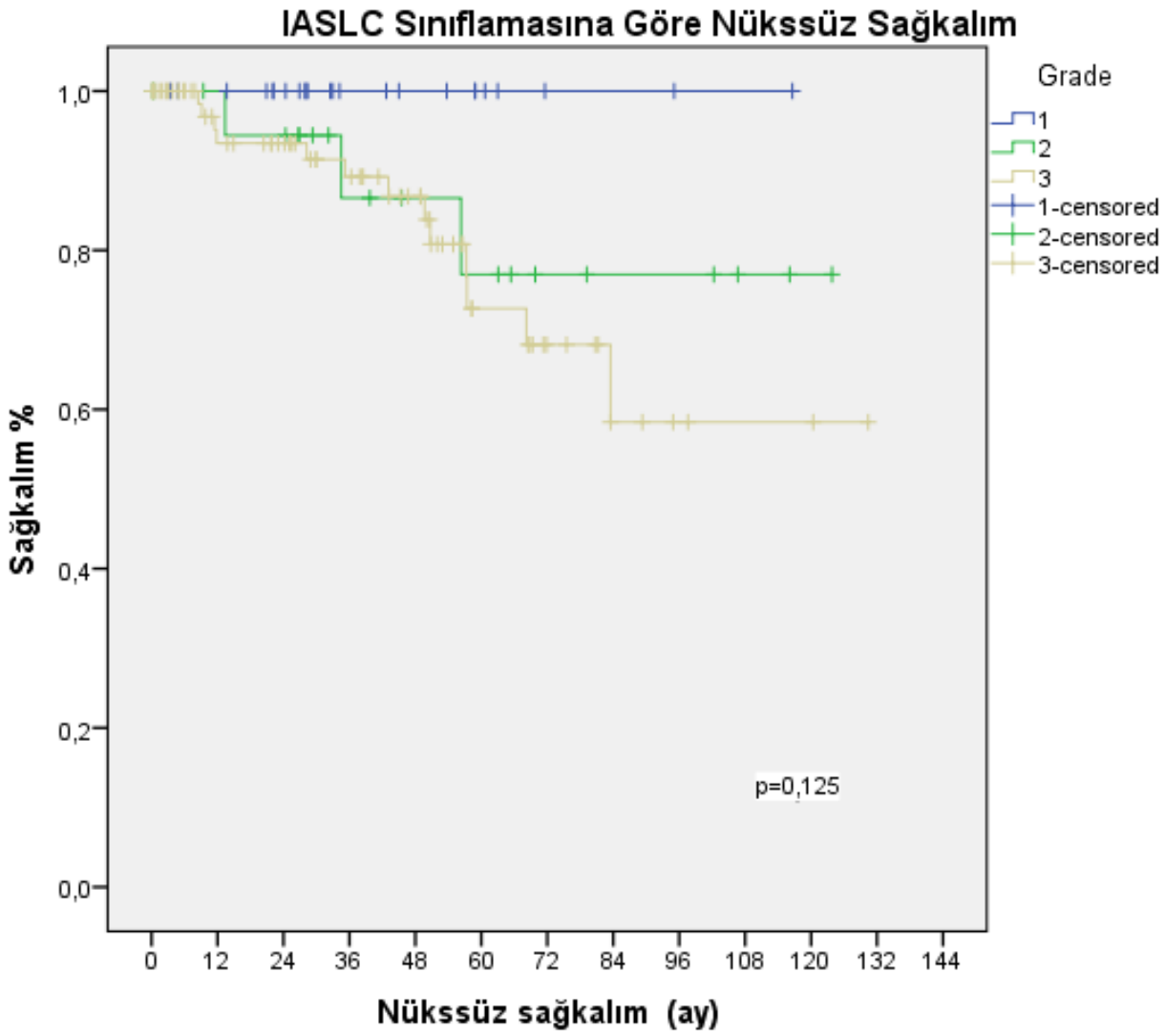
Şekil 16. STAS durumunun nükssüz sağkalım analizi

Adenokarsinom alt tiplerinin DSÖ (Grup 1) ve IASLC (Grup 2) sınıflamalarına göre ayrıca 5 yıllık nükssüz sağkalım analizi yapıldı. DSÖ sınıflamasına göre 5 yıllık nükssüz sağkalım Grade 1 tümörlerde %75,2 olarak, Grade 2 tümörlerde %75,1 ve Grade 3 tümörlerde %88,9 olarak bulundu (Şekil 17). Kötü prognozlu ve yüksek nüks oranına sahip olduğu bilinen mikropapiller ve solid baskın grupta 5 yıllık nükssüz sağkalımın diğer gruplardan daha yüksek bulunması dikkat çekicidir. Üç grup arasında yapılan analizlerde anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,384).



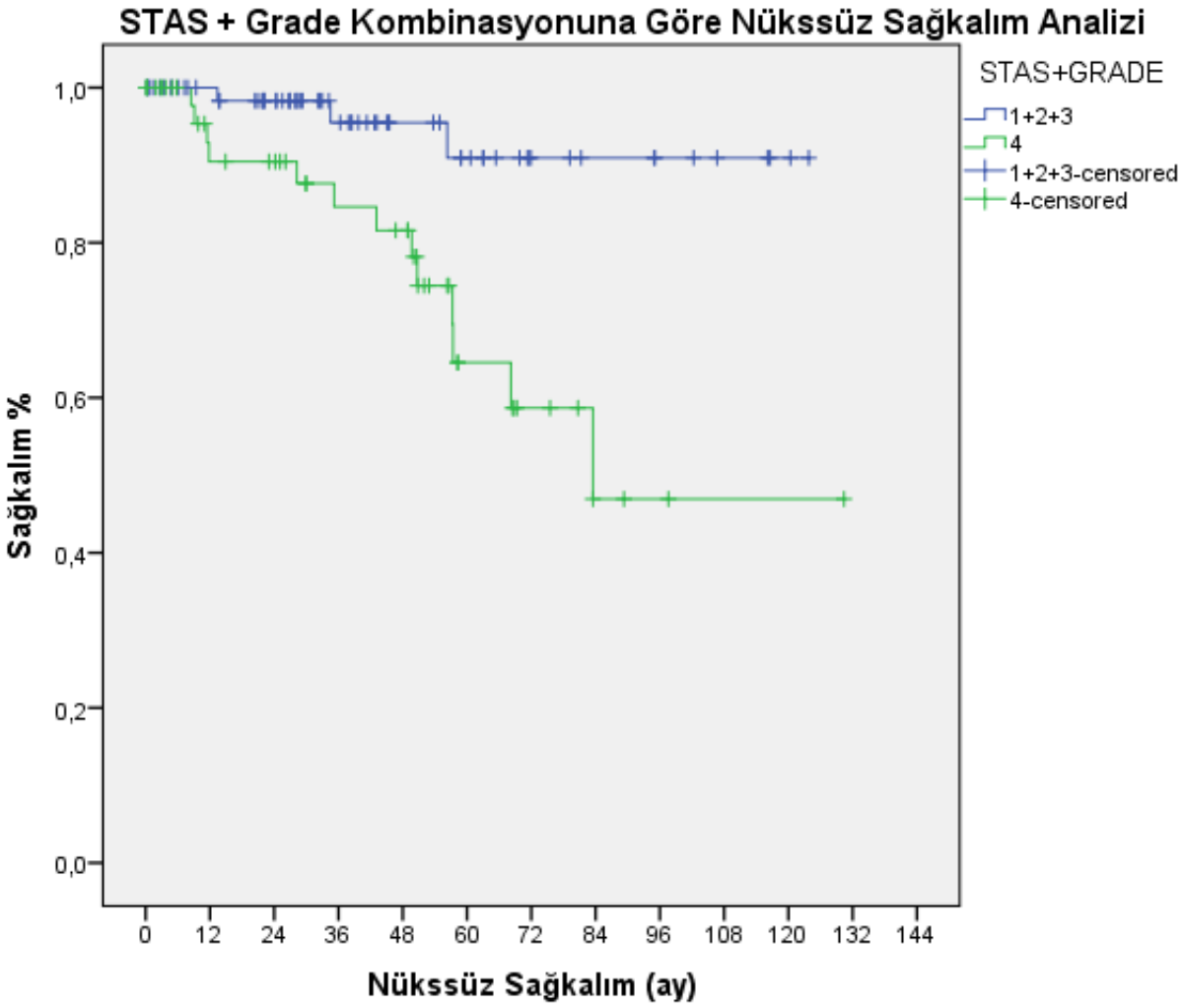
Şekil 17. DSÖ dominant patern sınıflandırmasına göre nükssüz sağkalım analizi

IASLC sınıflamasında ise 5 yıllık nükssüz sağkalım Grade 1 tümörlerde %100, Grade 2 tümörlerde %77 ve Grade 3 tümörlerde %72,7 olarak bulundu. Üç grup arasında anlamlı sağkalım farklılığı izlenmedi (p=0,125). Ancak DSÖ sınıflamasına göre daha homojen ve doğru bir sağkalım eğrisi oluşmuştur (Şekil 18).



Şekil 18. IASLC sınıflandırmasına göre nükssüz sağkalım analizi

Hastalara daha sonra Tablo 8’ de belirtilen IASLC Grade ve STAS kombinasyonu gruplandırmasına göre nükssüz sağkalım analizi yapıldı. IASLC Grade 3 olan ve STAS pozitifliği olan yani toplam risk skoru 4 olan grupta 5 yıllık nükssüz sağkalım %64,5 iken toplam risk skoru < 4 olan grupta 5 yıllık nükssüz sağkalım %90,9 olarak bulundu (Şekil 19). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p=0,002).



Şekil 19. STAS + IASLC Grade kombinasyonuna göre nükssüz sağkalım analizi

Hastaların nükssüz sağkalım için Kaplan-Meier analiz sonuçları Tablo 10' da özetlenmiştir.

Tablo 10. Nükssüz sağkalım için Kaplan-Meier analiz sonuçları

Değişkenler	**5 yıllık nükssüz sağkalım (%)**	**p**
Cinsiyet		
Kadın	88,8	0,189
Erkek	72,3	
Yaş		
< 60 yaş	89,8	0,059
≥ 60yaş	69,9	
Sigara Öyküsü		
Var	79,6	0,701
Yok	76,8	
Tümör Lokalizasyonu		
Santral	69	0,224
Periferik	80,9	
Örneklenen LN sayısı		
≤ 4	70,2	0,273
> 4	85,8	
Tümör SUVmax değeri		
< 4,8	94	**0,001***
≥ 4,8	65,3	
FEV1 %		
≤ 85	80,8	0,895
>85	69,5	
pT evresi		
T1a	80,6	0,637
T2	68,1	
LVI		
Var	85,7	0,302
Yok	79,5	
STAS		
Var	71,6	**0,038***
Yok	87,3	
DSÖ sınıflaması		
Grade 1	75,2	0,384
Grade 2	75,1	
Grade 3	88,9	
IASLC sınıflaması		
Grade 1	100	0,125
Grade 2	77	
Grade 3	72,7	
STAS+IASLC Grade		
< 4	90,9	**0,002***
= 4	64,5	

*Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. LN, lenf nodu; FEV1, Zorlu Ekspiratuvar Hacim 1. saniye; pT, Patolojik T Evresi; LVI, lenfovasküler invazyon; STAS, Hava boşuklarında tümör yayılımı; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; IASLC, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Birliği

6.3. Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi İle Nükssüz Sağkalım Analizleri

Nüks için tek başına anlamlı bulunan STAS pozitifliği ve STAS + IASLC Grade kombinasyonuna göre tek değişkenli Cox regresyon nükssüz sağkalım analizleri yapıldı. Bu analizlere göre tek başına STAS pozitifliğinde nüks için HR=3,096 iken STAS pozitif olan ve IASLC Grade kombinasyonuna göre Grade 3 olan grupta nüks için HR=5,680 olarak bulundu (Tablo 11). Sonuçlar iki değişken için de anlamlıydı (STAS için p=0,049 ve STAS + IASLC Grade için p=0,007) ancak STAS pozitif ve Grade 3 tümörler nüks açısından çok daha riskliydi.

Tablo 11. Tek değişkenli cox regresyon analizi ile nükssüz sağkalım analizi

Değişkenler	**p değeri**	**HR**	**%95 CI**	
			alt	**üst**
STAS	**0,049***	3,096	1,007	9,522
STAS + IASLC Grade	**0,007***	5,680	1,615	19,977

*Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. STAS, Hava boşuklarında tümör yayılımı; IASLC, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Birliği

6.4. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi ile Genel ve Nükssüz Sağkalım Analizleri

Yaş, cinsiyet, FEV1%, SUVmax kitle, patolojik evre, STAS, IASLC derecelendirmesi, diseke edilen lenf nodu istasyon sayısı gibi parametrelerin sağkalım ve nükssüz sağkalım üzerine etkileri geriye doğru adım adım seçen Cox regresyon modeli kullanılarak analiz edildi. Genel sağkalımda yaş (< 60 ve ≥ 60), cinsiyet ve PET/BT SUVmax tutulumu (SUVmax < 4,8 ve SUVmax ≥ 4,8) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 12). Nükssüz sağkalımda ise yaş (< 60 ve ≥ 60), PET/BT SUVmax tutulumu (SUVmax < 4,8 ve SUVmax ≥ 4,8) ve STAS + IASLC Grade kombinasyonu sınıflandırması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 13).

Tablo 12. Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile genel sağkalım analizi

Değişkenler	**P değeri**	**HR**	**%95 CI**	
			alt	**üst**
Cinsiyet	**0,026***	0,192	0,045	0,817
Yaş, < 60 / ≥ 60	**0,019***	3,580	1,233	10,395
PET/BT, SUVmax < 4,8 / ≥ 4,8	**0,045***	2,344	1,020	5,389
STAS + IASLC Grade	0,2	1,751	0,743	4,126

*Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. STAS, Hava boşuklarında tümör yayılımı; IASLC, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Birliği.

Tablo 13. Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile nükssüz sağkalım analizi

Değişkenler	**P değeri**	**HR**	**%95 CI**	
			alt	**üst**
Cinsiyet	0,097	0,278	0,061	1,261
Yaş, $< 60 / \geq 60$	**0,015***	6,675	1,457	30,587
PET/BT, SUVmax $< 4,8 / \geq 4,8$	**0,005***	8,602	1,891	39,121
STAS + IASLC Grade	**0,021***	4,528	1,257	16,318

*Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. STAS, Hava boşuklarında tümör yayılımı; IASLC, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Birliği.

7. TARTIŞMA

Adenokarsinomlar, akciğer kanserlerinin en sık görülen histolojik alt tipi olup en iyi lokal kontrol ve sağkalım sağlayan tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Ancak hastaların çoğu (%70) lokal ileri veya metastatik bir aşamada tanı aldığından, çok az bir hasta grubu küratif cerrahi tedavi şansına sahiptir (58).

Adenokarsinomların farklı histolojik alt tiplere sahip heterojen bir grup olması sebebiyle küratif cerrahi rezeksiyon yapılmış aynı evredeki hastalarda dahi farklı klinik sonuçlar görülmektedir. Bu nedenle erken evrede küratif rezeksiyon sonrası dahi %40' lara varan nüks oranına sahip bu hastalığın kontrolü için, prognozu ve nüksü öngören faktörleri belirlemek büyük önem taşımaktadır (12).

Akciğer kanserlerinin tedavisinde sublobar rezeksiyonlar ile anatomik rezeksiyonlar arasındaki sağkalım ve nüks farklılıkları da halen tartışılmaktadır. Evre IA KHDAK' li hastalarda lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyon sonrası sağkalım oranlarına bakılan bir çalışmada, lobektomi grubunda genel sağkalım wedge rezeksiyon grubuna göre daha fazla bulunmuş ancak tümör boyutu $\leq$ 1 cm olan vakalarda rezeksiyon tipleri arasında sağkalım farkı izlenmemiş (59). Benzer bir çalışmada sublobar rezeksiyon yapılan, $\geq$ 2 cm boyutlu, Evre I KHDAK' de lokal nüks oranı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş (60). Seçilmiş KHDAK' li erken evre hasta gruplarında nüks, segmentektomi grubunda daha fazla bulunmasına rağmen genel sağkalım açısından segmentektominin lobektomiden daha üstün olduğu gösteren çalışmalar da mevcuttur (61).

Erken evre KHDAK' lerinde standart küratif cerrahi rezeksiyon tipi lobektomi olarak kabul edildiğinden ve hasta grubumuza 3 cm' e kadar ulaşan boyutta tümörler dahil edildiğinden, sublobar rezeksiyonların sağkalım ve nükse etkisini ortadan kaldırmak amacıyla çalışmamızda sadece adenokarsinom tanılı, erken evre (Evre I) ve lobektomi ile küratif cerrahi rezeksiyon sağlanmış oldukça homojen bir hasta grubu oluşturulmuştur. Bu şekilde adenokarsinomlarda sağkalım ve nükse etki eden diğer faktörler araştırılmış ve nüks için en fazla riski taşıyan, daha agresif tedavi adayları olan erken evre hastaların özellikleri ortaya konmaya çalışılmıştır.

Mevcut literatür bilgilerine bakıldığında patolojik olarak Evre I hastalarda lobektomi sonrasında 5 yıllık sağkalım sonuçları, tümörün lokalizasyonuna ve Evre IA veya IB oluşuna bağlı olarak %45 ila %65 arasında değişmektedir (62). Hastalarımızın 5 yıllık genel sağkalım

oranı %82,7 olarak bulundu. Nükssüz sağkalım oranımız ise %77,6 olarak hesaplandı. Çalışmamıza benzer şekilde Wang ve arkadaşları da Evre I adenokarsinomlarda 5 yıllık sağkalımı %79 olarak bulmuştur (63).

Hasta yaşının sağkalıma etkileri üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında, Yang ve arkadaşlarının küratif rezeksiyon yapılmış Evre I adenokarsinomlu hastalarda prognostik faktörleri araştırdığı çalışmasında, 65 yaş üstünde veya altında olmanın sağkalımı etkilemediği saptanırken (64), başka bir çalışmada ise 70 yaşın üzerinde olmak bir yıldan az sağkalım süresi için risk faktörü olarak bulunmuştur (65). Çalışmamızda hastaların yaşı 42-89 yaş arasında değişmekle beraber yaş ortalaması 62 ± 7,8 olarak bulundu. Hasta dağılımına bakarak ve literatürleri araştırarak hastaları ≥ 60 yaş ve < 60 yaş gruplarına ayırdık. Hastalardan 89 (%63)'u 60 yaş ve üstünde iken, 52 (%37) hasta 60 yaşın altındaydı. Yapılan analizlerde 60 yaş ve üzeri hastalarda 5 yıllık genel ve nükssüz sağkalım daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,063 ve p=0,059). Çok değişkenli Cox Regresyon analizlerinde ise yaş grupları arasında genel sağkalım ve nükssüz sağkalım açısından anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla p=0,019 ve p=0,015).

Cinsiyete göre yapılan sağkalım analizlerinde kadınların erkeklere göre daha iyi genel sağkalıma sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (13,66). Ancak KHDAK' li hastalarda cinsiyete göre sağkalımı araştıran çalışmalarda cinsiyetler arasında veya yaş grupları arasında sağkalım açısından istatistiksel bir fark bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (67,68). Çalışmamızda kadınların erkeklere göre anlamlı ölçüde daha iyi sağkalım süresine sahip olduğu bulundu (p=0,015). Çok değişkenli analizlerde ise cinsiyet genel sağkalıma etkili iken (p=0,026), nükssüz sağkalımda anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,097).

Adenokarsinomların periferik lokasyonlarda bulunma olasılığı daha yüksek (63) olup çalışmamızda 101 hastanın (%71,6) lezyonu periferik yerleşimliydi ve lokasyona göre sağkalımda anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p=0,643). Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen risk faktörlerini araştıran bir çalışmada ise tümörün santral yerleşimli olması bir yıldan az sağkalım süresi için risk faktörü olarak bulunmuştur (65).

KHDAK'li hastaların solunum fonksiyonlarının sağkalıma etkilerine bakıldığında, Almquist ve arkadaşlarının çalışmasında erken evre KHDAK hastalarında preoperatif FEV1 ve DLCO değerleri, hastanede kalış süresindeki artışla anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuş, ancak ameliyat sonrası komplikasyonlar veya genel sağkalım ile ilişkili bulunmamış (69). Çalışmamızda da benzer olarak hastalar solunum fonksiyonlarına göre FEV1 > %85 ve FEV1 ≤ %85 olmak üzere ikiye ayrılmış olup gruplar arasında genel sağkalım ve nükssüz sağkalımda farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,47 ve p=0,895). Hastaların FEV1 değerleri

düşük olmasına rağmen sağkalımın azalmaması lobektomi için hasta seçimimizin iyi olduğunu göstermektedir. FEV1 değerleri kısıtlı olan hastaların DLCO, KPET vb. ek kardiyopulmoner rezerv testleriyle değerlendirilerek lobektomi kararı alındığı düşünüldü. Ancak her hastada bu testlerin sonuçlarına ulaşılamadığından istatistiksel incelemeye dahil edilmemişlerdir.

PET/BT' nin primer lezyona yönelik SUVmax değerini prognostik faktör olarak araştıran bir çalışmada SUVmax > 4 olan hastalarda hem nükssüz hem genel sağkalım anlamlı ölçüde düşük bulunmuş. Özellikle Evre IA3 olan hasta grubunda sağkalım daha düşük olduğundan bu grupta SUVmax > 4 olan hastaların agresif izlem ve adjuvan tedavi adayı olabileceği öne sürülmüş (70). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer SUVmax ölçümleri saptanmış olup ROC analiziyle oluşturulan gruplar arasında (SUVmax < 4,8 ve SUVmax ≥ 4,8) 5 yıllık genel sağkalım (p=0,013) ve nükssüz sağkalımda (p=0,001) anlamlı farklılık görüldü. Bunlarla beraber çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde de SUVmax değeri hem genel sağkalım (p=0,045) hem de nükssüz sağkalım (p=0,005) için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı. Bu sonuçların aksine, erken evre KHDAK' li hastalarda erken nüksü öngören faktörleri araştıran başka bir çalışmada, tümörün PET BT SUVmax değeri 0 – 2,5 arası, 2,5 – 5 arası ve > 5 olarak üç gruba ayrılmış ve gruplar arasında nüks açısından anlamlı fark görülmemiş (71).

Rezeksiyon yapılmış, N0 KHDAK hastalarında çıkarılması gereken optimal lenf nodu sayısını araştırmak için 46,752 hasta ile yapılan bir çalışmada; hastalar lenf nodu diseksiyonu yapılmayan, 1-3 adet lenf nodu diseksiyonu yapılan ve 4 ve daha fazla lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar olmak üzere gruplara ayrılmış. Dört ve daha fazla lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar bütün T evrelerinde diğer iki gruba göre daha fazla genel sağkalım ve daha fazla akciğer kanseri spesifik sağkalım ile ilişkili bulunmuş. Ayrıca 4 ve daha fazla lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerindeki yararlı etkisinin özellikle T2 - T4 hastalarda belirgin olduğu gösterilmiştir (72). Mikropapiller ve solid paternli, Evre I adenokarsinomlarda sublobar rezeksiyonlar ile lobektomiyi karşılaştıran bir çalışmada, rezeksiyon boyutunun genel sağkalımı ve nüksü etkilemediği, bunların esas olarak tam lenf nodu diseksiyonu yapılması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (73). Çalışmamızda, intraoperatif örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayıları diğer çalışmalar ile uyumlu olarak gruplandırıldı (≤ 4 ve > 4) ve yapılan Kaplan Meier analizinde 5 yıllık genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlense de (p=0,047), nükssüz sağkalımda anlamlı fark izlenmedi (p=0,273). Evre 1, lenf nodu metastazı olmayan hasta grubunda sağkalımın lenf nodu diseksiyonu ile artması tümörün rutin sentinel metastaz yollarını içermemesi ve patolojik olarak tümörden

etkilenen lenf nodlarının doğru şekilde ayırt edilemeyişi ile açıklanabilir. Diseke edilen lenf nodu istasyon sayısı arttıkça yanlış negatif veya gizli metastatik lenf nodlarını saptama oranının artması ve daha doğru bir evreleme yapılabilmesi sebebiyle bu grupta sağkalım daha iyi olabilir. Bu nedenle herhangi bir evrede, klinik N0 hastalarda 4 ve/veya daha fazla lenf nodu diseksiyonunu önermekteyiz.

Çalışmamıza Evre IA ve IB hastalar dahil edilmiş olup bütün tümörlerin boyutu ≤ 3 cm' dir. Visseral plevra invazyonuna sahip olan hastalar T2a evresine dahil edildi. Patolojik evreye göre yapılan analizlerde pT2 hastaların 5 yıllık genel sağkalımı pT1a' ya göre anlamlı ölçüde düşüktü (p=0,004), ancak iki grup arasında nükssüz sağkalımda anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,637). Ayrıca lenfovaskuler invazyon pozitifliği de genel sağkalımı kötü etkileyen istatistiksel anlamlı faktörlerden biri olarak bulundu (p=0,007). Bu sonuçlar Evre I adenokarsinomu olan hastalarda prognostik faktörleri araştıran diğer çalışmalar ile uyumludur (64).

Erken evre KHDAK hastalarında VPİ oranı yaklaşık %25' tir (74). Visseral plevra invazyonunun erken evre KHDAK' lerinde prognozu kötü etkilediği bilinmektedir (75,76). Çalışmamızda VPİ olan hastalarda genel sağkalım anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p=0,041). VPİ' nun değerlendirilmesi ile igili değişiklikler öneren, T1 - T3 tümöre sahip 1653 hasta ile yapılan bir çalışmada, çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak, boyutu ≤ 3 cm olan, PL1 veya PL2 tümörlerde PL0 tümörlere göre sağkalım anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuş. Ayrıca visseral plevra invazyonuna sahip bu tümörlerin boyutu ≤ 3 cm olsa da T2 olarak sınıflandırılması ve boyutu > 3 cm olan visseral plevra invazyonlu tümörlerin de T3 olarak sınıflandırılmasını önermişler (77). Yine dikkat çekici olarak Evre IB ve VPİ olan hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi düşünülmesi gerektiğine dair çalışmalar mevcuttur ancak sonuçlarda adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastalar arasında prognoz açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır (78,79).

STAS pozitifliğinin lobektomiye kıyasla sublobar rezeksiyonlarda nüks riskini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (42,80). Ancak lobektomi ile tedavi edilen erken evre akciğer kanserinde STAS'ın nüks için bir risk faktörü olduğu net kanıtlanmamıştır. Chen ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınlanan çalışmasında tamamen rezeke edilmiş patolojik N0 akciğer adenokarsinomlu 796 hasta incelenmiş, hastaların %25,3' ünde STAS pozitifliği saptanmış. STAS varlığı lobektomi yapılan hastalarda nükssüz sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör (p=0,011) olarak bulunmuş (81). Bu sonuçlar ile benzer olarak çalışmamızda STAS pozitifliği genel sağkalımı etkilememiş (p=0,639) ancak STAS tek başına nükssüz sağkalımı anlamlı ölçüde etkileyen kötü bir prognostik faktör olarak

bulunmuştur (p=0,038). Küratif cerrahi rezeksiyon sonrası patolojik N0 akciğer adenokarsinom hastalarında STAS' ın prognostik etkisini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Sadece lobektomi yapılan hastalardan oluşan çalışma grubumuzda, STAS pozitifliğinin nükssüz sağkalımı olumsuz etkilemesi önemli bir bulgudur.

Yi ve arkadaşlarının bizim hasta populasyonumuza çok benzer şekilde lobektomi ile tedavi edilen, tümör boyutu < 3 cm, erken evre akciğer adenokarsinomlu 109 hasta ile yaptığı çalışmada, STAS pozitifliği olan grupta 5 yıllık nükssüz sağkalım değerleri, STAS negatif gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuş (82).

Bazı çalışmalarda ise lobektomi yapılan hastalarda STAS' ın kötü prognostik etkisinin tümör boyutu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yang ve arkadaşları Evre I akciğer adenokarsinomlu, lobektomi yapılan 242 vakayı incelemiş ve tümör boyutu > 2 cm olan hastalarda STAS varlığının anlamlı kötü prognostik faktör olarak olduğunu bulmuşlar. Tümör boyutu ≤ 2 cm olan hastalarda ise anlamlı farklılık bulunmamış. STAS varlığının, Evre I ve boyutu 2 cm' den büyük tümörler için artmış nüks ve metastaz riskini ortaya koyduğunu belirtmişlerdir (83). Dai ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada STAS' ın özellikle 2 cm' den büyük tümörlerde nüks ve sağkalımı önemli ölçüde etkilediği gösterilmiş (84).

STAS'ın Evre I akciğer adenokarsinomlar üzerindeki prognostik etkisini araştıran bir metaanalizde ise STAS varlığını yüksek ve düşük dereceli olarak ayıran çalışmalar incelenmiş ve özellikle yüksek derecedeki STAS ekspresyonunda, 5 yıllık nüks oranı daha fazla bulunmuş. STAS pozitif olduğunda sublobar rezeksiyonların (segmentektomi veya wedge rezeksiyon) dikkatle seçilmesi gerektiği vurgulanmış (85).

Adenokarsinomların derecelendirme sistemi ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Pulmoner adenokarsinomlar histolojik olarak oldukça heterojendir. Çoğu birden fazla patolojik bileşenden oluşurken, tek bir patolojik paterne sahip saf adenokarsinomlar nadirdir (21). Adenokarsinomlar DSÖ sınıflamasına göre en sık görülen histolojik paterne göre sınıflandırılmaktadır (18). Histolojik paternlerin %5' lik artışlarla değerlendirilmesi sonucu her olgunun en sık görülen yüzdeye göre lepidik, asiner, papiller, mikropapiller veya solid baskın adenokarsinom olarak nihai sınıflandırması yapılmaktadır. Bu sınıflamanın prognostik değeri ve tekrarlanabilirliği dünya çapında birçok çalışmada doğrulanmıştır (86–88).

Histolojik alt tipe göre prognozun değiştiği iyi bilinmektedir. Mikropapiller ve solid patern diğer histolojik paternlerle karşılaştırıldığında LVİ, VPİ ve STAS ile yüksek oranda ilişkilidir (89). Bu yüksek dereceli paternlerin tümörde baskın miktarda olmadığında bile

prognozu kötü etkilediği belirtilmiştir (90–92). Bu sebeple pulmoner adenokarsinom sınıflandırmasının bir derecelendirme sistemi ile desteklenmesi amacıyla 2020 yılında IASLC yüksek dereceli alt tiplere %20 sınır belirleyelerek ve en sık görülen alt tip ile kombine ederek yeni bir derecelendirme önermiştir (36). Önerilen derecelendirme sistemi, yalnızca baskın modelinkiyle karşılaştırıldığında üstün bir prognostik gruplama sunmuştur. Bu sebeple çalışmamızda adenokarsinomların histolojik alt tiplerine göre sağkalım analizlerini IASLC çalışmasına göre ve DSÖ sınıflamasına göre iki farklı şekilde yaptık.

DSÖ' nün en sık görülen paterne dayalı derecelendirmesinde yapılan sağkalım analizlerinde 5 yıllık genel sağkalım ve nükssüz sağkalımda anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,95 ve p=0,384). Beş yıllık genel sağkalım lepidik paternin baskın olduğu tümörlerde %82,8 olarak, asiner ve papiller baskın tümörlerde %83,6 ve solid ve mikropapiller baskın tümörlerde %80,5 olarak bulundu. Bu sınıflamaya göre lepidik tümörlere göre daha kötü prognozlu olduğu bilinen asiner ve papiller baskın tümörlerde; lepidik baskın tümörlere göre sağkalım oranları daha yüksek bulundu. DSÖ sınıflamasına göre 5 yıllık nükssüz sağkalım lepidik baskın tümörlerde %75,2 olarak, asiner ve papiller baskın tümörlerde %75,1 ve solid ve mikropapiller baskın tümörlerde %88,9 olarak bulundu. Kötü prognozlu ve yüksek nüks oranına sahip olduğu bilinen mikropapiller ve solid baskın grupta 5 yıllık sağkalımın diğer gruplardan daha yüksek bulunması dikkat çekicidir. Kribriform patern gibi atipik yüksek dereceli paternlerin klasik sınıflandırmada asiner paternin bir alt tipi olarak sayılması sebebiyle bu farklılığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar yalnızca baskın paterne dayalı sınıflandırmanın yetersizliği açısından anlamlıdır.

Hastaları IASLC derecelendirmesine göre gruplayarak yaptığımız sağkalım analizlerinde de 5 yıllık genel sağkalım ve nükssüz sağkalımda anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,07 ve p=0,125). Ancak bu derecelendirme sistemi ile DSÖ sınıflandırmasına kıyasla üstün bir p değeri ve prognostik gruplama eğrisi sağlanmıştır. Bulgularımız invaziv adenokarsinom için IASLC derecelendirme sisteminin anlamlı prognostik değerini desteklemektedir. Kagimoto ve arkadaşlarının IASLC derecelendirme sisteminin etkinliğini araştıran çalışmasında DSÖ sınıflamasına göre Grade 2 olan ancak IASLC sınıflandırmasında Grade 3' e yükselen hastaların prognozu, hem DSÖ hem IASLC' ye göre Grade 2 olan hastalara göre anlamlı ölçüde daha kötü bulunmuş ve bu şekilde önerilen IASLC derecelendirme sisteminin uygunluğunu güçlü bir şekilde desteklemişler (93).

Çalışmamızda, IASLC çalışması ile erken evre adenokarsinomlarda daha iyi bir sınıflandırma elde ettikten sonra nüks açısından tek başına anlamlı faktör olarak bulunan STAS' ı da içeren bir kombinasyon ile sağkalım analizleri yaptık. Bu kombinasyonlarda hem

STAS pozitifliği olan hem de IASLC' ye göre yüksek dereceye sahip patern oranı > %20 olan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek nüks bulundu (p=0,002). STAS ve IASLC Grade kombinasyonunda yapılan çok değişkenli analizlerde de nükssüz sağkalım istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı izlendi (p=0,021).

Akciğer adenokanserlerinde histolojik sınıflama ile ilgili bugüne kadar bir çok yayın ve öneri mevcuttur. Sica ve arkadaşları en fazla görülen iki alt tipin toplamına göre bir sınıflama önermişlerdir (94). Önerilen sistem, akciğer adenokarsinomunun sınıflamasında temel unsurlardan biri olan kapsamlı histolojik alt tiplemenin prognostik değerini göstermektedir. Yine Choi ve arkadaşlarının baskın patern olmayan alt tiplerin prognostik etkilerine baktıkları çalışmada; özellikle ikinci en baskın patern yüksek dereceli olduğunda, düşük dereceli gruba göre nüks riskinin 4,2 kat arttığını bulmuşlar. Bu nedenle, nüks potansiyelinin tahmini ve tedavi politikalarının oluşturulmasının sadece en baskın paternlere dayanmaması gerektiğini savunmuşlar (95).

Nakazato ve arkadaşları adenokarsinom prognozunda nükleer alan ve nükleer çapın önemini vurgulayan bir derecelendirme çalışması yapmışlardır (96). Kadota ve arkadaşları ise Evre I akciğer adenokarsinomu olan 485 hastadan oluşan bir çalışmada tümörün histolojik özellikleri ile mitoz sayısını kombine eden bir derecelendirme sistemi oluşturmuşlar ve bu şekilde mitotik sayının nüksü öngören en önemli nükleer özellik olduğunu belirtmişler (97). Bu iki çalışmadan sonra yapılan başka bir çalışmada baskın histolojik patern ve mitotik hızın, ileri evre adenokanserler (Evre I - Evre III) için de önemli prognostik faktörler olduğu ve vasküler invazyon için anlamlı bir eğilim olduğu gösterilmiş ancak nükleer derecelendirme ile ilişki bulunamamıştır (98). Evre I akciğer adenokarsinomlu hastalar için prognostik model geliştirilen diğer bir çalışmada T evresi, baskın patern ve nekroz varlığına göre skorlama yapılmış ve postoperatif dönemde düşük ve yüksek riskli gruplar tanımlanmıştır (99).

Tüm bu çalışmalarda belirtilen histolojik özelliklerin prognostik bir değere sahip olduğu bildirilmiştir; ancak önerilen birden fazla prognostik faktörü bir derecelendirme sistemine dahil etmek için sistematik bir yaklaşım olmamıştır. Bununla birlikte 2020 IASLC çalışmasında yüksek dereceli paternlerin prognostik etkisini daha net ortaya koyan ve daha sistematik bir sınıflandırma yapılmıştır (36). Bu sınıflandırmanın etkilerini değerlendirmek amacıyla son zamanlarda yapılan birkaç çalışma mevcuttur. 2022 yılında Rokutan-Kurata ve arkadaşlarının 1241 hasta ile yaptığı bir çalışmada en sık görülen baskın alt tipe göre sınıflandırma, Sica' nın en sık görülen iki alt tipe göre yaptığı sınıflandırma ve IASLC sınıflandırması karşılaştırılmış. Sonuç olarak IASLC' nin en baskın patern ile yüksek dereceli histolojik paternin kombinasyonuna dayanan derecelendirme modeli iyi bir performansa sahip

olarak bulunmuş (100). Yine Yoshida ve arkadaşlarının bu amaçla yaptığı bir çalışmaya, segmentektomi dahil redikal cerrahi rezeksiyon uygulanan, Evre I-IIIA adenokanserli 471 hasta dahil edilmiş. IASLC sınıflandırmasına göre Grade 3 olarak sınıflandırılan hastaların, baskın tipe göre yapılan sınıflandırmada Grade 3 olan hasta sayısından daha fazla olduğu bulunmuş. Beş yıllık nükssüz sağkalım IASLC Grade 1 hastalarda %91, Grade 2 hastalarda %83 ve Grade 3 hastalarda %45 olarak bulunmuş. IASLC Grade 3'ün nüks ve sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiş. IASLC Grade 1 ve 2 hastalarda STAS durumuna bakılmış ve STAS pozitifliği olan hastaların 5 yıllık nükssüz sağkalımı, STAS negatif tümörlü hastalara göre anlamlı ölçüde daha düşük izlenmiş (Grade 1: %46'ya karşı %95; Grade 2: %73' e karşılık %89) (101). Bizim çalışmamızda da benzer olarak DSÖ' ye göre 30 hasta (%21) Grade 3 olarak sınıflandırılmışken, IASLC'ye göre sınıflandırıldığında 78 hasta (%55) Grade 3 olmuştur. Çalışmamızda 5 yıllık nükssüz sağkalım ise IASLC Grade 1 hastalarda %100, Grade 2 hastalarda %77 ve Grade 3 hastalarda %72,7 olarak bulunmuştur. Bu farklılığın çalışma grubumunuzun sadece lobektomi yapılan ve Evre 1 hastalardan oluşmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda STAS pozitifliği olan ve IASLC Grade 3 hastalarda nüks riskinin 5,6 kat arttığı saptandı. Bu değer diğer bütün gruplardan ve tek başına STAS pozitifliğinden anlamlı ölçüde yüksektir (p=0,007). Mevcut literatürler incelendiğinda küratif rezeke edilen Evre I akciğer adenokanserlerinde IASLC sınıflandırması ile STAS varlığının kombinasyonundan oluşan bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Bu bulgu, erken evrede lobektomi ile tedavi edilen hasta grubunda yüksek nüks riskine sahip hastaları belirleyen önemli bir sonuçtur. Ayrıca IASLC sınıflandırmasının STAS ile kombinasyonu pratik bir uygulamadır.

Erken evrede küratif rezeksiyon sonrası dahi yüksek nüks oranına sahip olan akciğer adenokanserlerinde prognostik faktörler belirlendikten sonra yüksek nüks riskine sahip hastalarda adjuvan tedavi gerekliliği akla gelmektedir. NCCN kılavuzlarına göre, ameliyattan sonra Evre II ve IIIA KHDAK hastaları için adjuvan kemoterapi önerilmektedir (49). Ancak Evre IB KHDAK hastaları için adjuvan kemoterapinin değeri hala tartışmalıdır. Kötü diferansiye tümörler, vasküler invazyon olması, sublobar rezeksiyon yapılması, visseral plevra invazyonu ve tam olmayan lenf nodu örneklemesi gibi bazı yüksek risk faktörleri olan Evre IB KHDAK (T2aN0) hastalara adjuvan tedavi önermektedir (6). Akciğer adenokanserlerinde nüks için histolojik ve yapısal risk faktörlerinin etkileri göz önüne alındığında TNM evrelemesi ile sağkalım tahmini yetersiz kalmaktadır (102).

Adenokarsinomların prognozu ve sınıflandırılması ile ilgili bir çok çalışmada patolojik olarak yüksek dereceli alt tiplerin saptandığı erken evre tümörlerde adjuvan tedavi

düşünülebileceği belirtilmiştir (95,101). Küratif rezeksiyon yapılan Evre IB akciğer adenokarsinomlu 497 hastadan oluşan bir çalışmada özellikle baskın mikropapiller ve solid paterne sahip hastalarda adjuvan kemoterapi sonrası daha iyi nükssüz sağkalım sonuçları elde edilmiş (p=0,043). Baskın olmayan mikropapiller veya solid paterne sahip adenokarsinomlu hastalarda ise adjuvan kemoterapi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sağkalım faydası bulunmuş (103).

Qian ve arkadaşlarının lobektomi sonrası Evre I akciğer adenokarsinomlarında adjuvan kemoterapi adaylarını araştıran çalışmasında, evreye göre sınıflandırma yapıldığında, Evre IA olup adjuvan tedavi alan hastalar daha kötü nükssüz sağkalıma sahip bulunurken, Evre IB hastalarda da adjuvan kemoterapi sonrası anlamlı bir iyileşme gözlenmemiş. Ancak risk skorlamasına göre bir sınıflandırma yapıldığında ise yüksek risk skoruna sahip, solid ve mikropapiller baskın tip adenokarsinomlu hastalarda adjuvan kemoterpi sonrası nükssüz sağkalımda iyileşme gözlenmiş (75). Yine aynı konuda Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise adjuvan kemoterapinin Evre IA olan mikropapiller baskın adenoakrsinomlu hastaların sağkalımını iyileştirebileceği, ancak diğer adenokarsinom hastalarının sağkalımını iyileştiremediği bulunmuş (104).

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akciğer adenokarsinomları karışık alt tipler içerdiğinden, baskın paterne dayanan mevcut sınıflandırma, baskın olmayan yüksek dereceli modellerin prognostik etkilerini hafife alabilir. IASLC tarafından önerildiği gibi yüksek dereceli paternlerin varlığına dayalı bir sınıflandırma, daha doğru bir perioperatif ve postoperatif yönetime izin verebilir.

Mevcut literatürler incelendiğinda küratif rezeke edilen Evre I akciğer adenokanserlerinde IASLC sınıflandırması ile STAS'ın kombinasyonundan oluşan bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Çalışmamızda STAS pozitifliği olan IASLC Grade 3 hastalar, nüks için diğer bütün gruplardan ve tek başına STAS pozitifliğinden anlamlı ölçüde yüksek derecede riskli bulundu. IASLC Grade 3 tümörlerin ve STAS varlığının nükssüz sağkalım üzerindeki prognostik önemi, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerle doğrulandı. Bu nedenle, IASLC Grade 3 ve STAS pozitifliği rezeke edilmiş akciğer adenokarsinomu olan hastalarda kötü prognoz ve nüks için bağımsız risk faktörleridir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında akciğer adenokanserlerinde yüksek dereceli paternlerin de sınıflandırmaya dahil edilmesi ve STAS gibi nüks ile ilişkili olduğu net olarak bilinen bir risk faktörü ile kombinasyonu oldukça pratik bir değerlendirme sunar. Çalışmamız da, bu özelliklere sahip hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi endikasyonunun yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini ve olası nüksleri zamanında tespit etmek açısından takip sıklığının arttırılmasının önemli olduğunu düşündürmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Cancer [Internet]. [cited 2022 Oct 31]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer
2. Oliver AL. Lung Cancer: Epidemiology and Screening. Surg Clin North Am. 2022 Jun 1;102(3):335–44.
3. Alexander M, So ·, Kim Y, Cheng H. STATE OF THE ART REVIEW Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. 2020 [cited 2022 Oct 31];198:897–907. Available from: https://doi.org/10.1007/s00408-020-00407-5
4. Kreyberg L, Liebow AA, Uehlinger EA. Histological Typing of Lung Tumours.1st ed. Geneva: World Health Organization. 1st Edition. Geneva; 1967.
5. Thai AA, Solomon BJ, Sequist L V., Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. Lancet. 2021 Aug 7;398(10299):535–54.
6. Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, et al. NCCN Guidelines Version 5.2022 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2022. Available from: https://www.nccn.org/home/member-
7. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022 Jan;72(1):7–33.
8. Tsao MS, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Shepherd FA, Seymour L, et al. Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Resection. J Clin Oncol [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2022 Oct 31];33(30):3439–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918286/
9. Travis WD, Brambilla E, Noguchi 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(2):244–85.
10. Gauger J, Patz EF, Coleman † R Edward, Herndon Ii JE. Clinical Stage I Non-small Cell Lung Cancer Including FDG-PET Imaging: Sites and Time to Recurrence. 2007;

11. Toba H, Kawakita N, Takashima M, Matsumoto D, Hiromitsu Takizawa ·, Otsuka H, et al. Diagnosis of recurrence and follow-up using FDG-PET/CT for postoperative non-small-cell lung cancer patients. 2021 [cited 2022 Oct 31];69:311–7. Available from: https://doi.org/10.1007/s11748-020-01477-1

12. Slim A, Kamoun H, Hadidene Y, Smadhi H, Meddeb A, Megdiche ML. Postoperative recurrence of primary lung cancer: anatomo-clinical and therapeutic study. Tunis Med [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 31];99(5):560–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35244906/

13. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Meerbeeck J Van, Goldstraw P. The international association for the study of lung cancer staging project: Prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2009;4(7):792–801.

14. Hung JJ, Yeh YC, Wu YC, Chou TY, Hsu WH. Prognostic Factors in Completely Resected Node-Negative Lung Adenocarcinoma of 3 cm or Smaller. J Thorac Oncol. 2017 Dec 1;12(12):1824–33.

15. LoCicero (III) J, Feins RH, Colson YL, Rocco G. Shields' General Thoracic Surgery: volume one & volume two. In: Shields' General Thoracic Surgery. 2019. p. 1–2384.

16. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: Classification and reporting. Histopathology. 2009 Jan;54(1):12–27.

17. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. 2019 [cited 2022 Oct 31]; Available from: https://doi.

18. WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours.. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board Thoracic tumours. 5th ed. Lyon (France); 2021.

19. Li C, Lu H. Adenosquamous carcinoma of the lung. Onco Targets Ther [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 1];11:4829–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30147334/

20. Perçinel S. Akciğer Karsinomlarının Patolojisi. In: Ökten İ., Güngör A, editors. Göğüs Cerrahisi. Ankara: Sim Mat Ltd Şti.; 2003. p. 1045–72.

21. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol

[Internet]. 2015 Sep 26 [cited 2022 Oct 31];10(9):1243–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291008/

22. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Oct 31];17(3):362–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34808341/

23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49.

24. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2017 [Internet]. [cited 2022 Oct 31]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf

25. Harris RE, Zang EA, Wynder EL, Harris RE, Anderson JI. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. Int J Epidemiol [Internet]. 1993 [cited 2022 Oct 31];22(4):592–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8225730/

26. Cangır AK, Yumuk PF, Sak SD, Akyürek S, Eralp Y, Yılmaz Ü, et al. Lung Cancer in Turkey. J Thorac Oncol [Internet]. 2022 Oct [cited 2022 Oct 31];17(10):1158–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36192076/

27. Bhimji SS, Wallen JM. Lung Adenocarcinoma. StatPearls [Internet]. 2022 Jun 21 [cited 2022 Nov 1]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/

28. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. Eur J Cancer [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Nov 1];48(9):1299–311. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464348/

29. Cheng TYD, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics. J Thorac Oncol. 2016;11(10):1653–71.

30. Qian J, Zhao S, Zou Y, Jamshedur Rahman SM, Senosain MF, Stricker T, et al. Genomic underpinnings of tumor behavior in in situ and early lung adenocarcinoma. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2020 Mar 15 [cited 2022 Nov 8];201(6):697–706. Available from: /pmc/articles/PMC7068818/

31. Ishida H, Shimizu Y, Sakaguchi H, Nitanda H, Kaneko K, Yamazaki N, et al. Distinctive clinicopathological features of adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma of the lung: A retrospective study. Lung Cancer [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Nov 8];129:16–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797486/

32. Chang C, Sun X, Zhao W, Wang R, Qian X, Lei B, et al. Minor components of micropapillary and solid subtypes in lung invasive adenocarcinoma (≤ 3 cm): PET/CT findings and correlations with lymph node metastasis. Radiol Medica [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Nov 24];125(3):257–64. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11547-019-01112-x

33. Zhao Y, Wang R, Shen X, Pan Y, Cheng C, Li Y, et al. Minor Components of Micropapillary and Solid Subtypes in Lung Adenocarcinoma are Predictors of Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis. Ann Surg Oncol [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Nov 8];23(6):2099–105. Available from: https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-015-5043-9

34. Kuang M, Shen X, Yuan C, Hu H, Zhang Y, Pan Y, et al. Clinical Significance of Complex Glandular Patterns in Lung AdenocarcinomaClinicopathologic and Molecular Study in a Large Series of Cases. Am J Clin Pathol [Internet]. 2018 May 31 [cited 2022 Nov 8];150(1):65–73. Available from: https://academic.oup.com/ajcp/article/150/1/65/4994216

35. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, Ishikawa R, Ibuki E, Inoue K, et al. Cribriform Subtype is an Independent Predictor of Recurrence and Survival After Adjustment for the Eighth Edition of TNM Staging System in Patients With Resected Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2019 Feb 1;14(2):245–54.

36. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. J Thorac Oncol [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Nov 8];15(10):1599–610. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562873/

37. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, Rusch VW, Moreira AL, Adusumilli PS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. Mod Pathol [Internet].

2014 [cited 2022 Nov 8];27(5):690–700. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24186133/

38. Park JK, Kim JJ, Moon SW, Lee KY. Lymph node involvement according to lung adenocarcinoma subtypes: lymph node involvement is influenced by lung adenocarcinoma subtypes. J Thorac Dis [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Nov 24];9(10):3903–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268400/

39. Cha MJ, Lee HY, Lee KS, Jeong JY, Han J, Shim YM, et al. Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 24];147(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24199757/

40. Zombori T, Sejben A, Tiszlavicz L, Cserni G, Pálföldi R, Csada E, et al. Architectural Grade Combined With Spread Through Air Spaces (STAS) Predicts Recurrence and is Suitable for Stratifying Patients Who Might Be Eligible for Lung Sparing Surgery for Stage I Adenocarcinomas. Pathol Oncol Res [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Nov 8];26(4):2451–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564261/

41. Shih AR, Mino-Kenudson M. Updates on spread through air spaces (STAS) in lung cancer. Histopathology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Nov 22];77(2):173–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943337/

42. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, Ishikawa R, Ibuki E, Inoue K, et al. Limited Resection Is Associated with a Higher Risk of Locoregional Recurrence than Lobectomy in Stage i Lung Adenocarcinoma with Tumor Spread Through Air Spaces. Am J Surg Pathol [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Nov 8];43(8):1033–41. Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2019/08000/Limited_Resection_Is_Associated_With_a_Higher_Risk.3.aspx

43. Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of lung cancer in primary care: a structured review. Fam Pract [Internet]. 2004 Dec [cited 2022 Nov 1];21(6):605–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520035/

44. Shim J, Brindle L, Simon M, George S. A systematic review of symptomatic diagnosis of lung cancer. Fam Pract [Internet]. 2014 Apr [cited 2022 Nov 1];31(2):137–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24347594/

45. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at

CT: a statement from the Fleischner Society. Radiology [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Nov 3];266(1):304–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23070270/

46. Inamura K. Clinicopathological Characteristics and Mutations Driving Development of Early Lung Adenocarcinoma: Tumor Initiation and Progression. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Apr 23 [cited 2022 Nov 3];19(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29690599/

47. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2022 Nov 1];22(16). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445366/

48. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med [Internet]. 2011 Aug 4 [cited 2022 Nov 1];365(5):395–409. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21714641/

49. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, Eapen GA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2022. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Nov 1];20(7):754–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35830884/

50. Wang HQ, Zhao L, Zhao J, Wang Q. Analysis on early detection of lung cancer by PET/CT scan. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 1];16(6):2215–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824740/

51. Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2018 Mar 14 [cited 2022 Nov 1];10(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29538329/

52. Mukhopadhyay S, Katzenstein ALA. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. Am J Surg Pathol [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Nov 1];35(1):15–25. Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2011/01000/Subclassification_of_Non_small_Cell_Lung.2.aspx

53. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Nov 1];151(1):193–203. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780786/

54. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 1];11(1):39–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762738/

55. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 8];11(5):651–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944304/

56. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. J Thorac Oncol [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 8];5(5):620–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20354456/

57. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, 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 Dec 1;3(12):1384–90.

58. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc [Internet]. 2008 [cited 2022 Nov 22];83(5):584–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18452692/

59. Cao J, Yuan P, Wang Y, Xu J, Yuan X, Wang Z, et al. Survival Rates After Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Dec 5];105(5):1483–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462591/

60. Gu C, Wang R, Pan X, Huang Q, Zhang Y, Yang J, et al. Sublobar resection versus lobectomy in patients aged ≤35 years with stage IA non-small cell lung cancer: a SEER database analysis. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Dec 5];143(11):2375–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819775/

61. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet (London, England) [Internet]. 2022 Apr 23 [cited 2022 Dec 5];399(10335):1607–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461558/

62. Ou SHI, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. Cancer [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2022 Nov 22];110(7):1532–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17702091/

63. Wang BY, Huang JY, Chen HC, Lin CH, Lin SH, Hung WH, et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 22];146(1):43–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705294/

64. Yang Y, Mao Y, Yang L, He J, Gao S, Mu J, et al. Prognostic factors in curatively resected pathological stage I lung adenocarcinoma. J Thorac Dis [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Nov 22];9(12):5267–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29312735/

65. Caballero-Vázquez A, Romero-Béjar JL, Albendín-García L, Suleiman-Martos N, Gómez-Urquiza JL, Cañadas GR, et al. Risk Factors for Short-Term Lung Cancer Survival. J Clin Med [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 22];10(3):1–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33535673/

66. Wang Z, Mo M, Zhou C, Feng X, Shen J, Ye T, et al. Time-varying effect of sex on prognosis of lung adenocarcinoma surgical patients in China. Thorac cancer [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Nov 22];12(11):1699–707. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33939309/

67. Franceschini JP, Jamnik S, Santoro IL. Survival in a cohort of patients with lung cancer: the role of age and gender in prognosis. J Bras Pneumol [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Nov 22];43(6):431–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340491/

68. Bugge A, Kongerud J, Brunborg C, Solberg S, Lund MB. Gender-specific survival after surgical resection for early stage non-small cell lung cancer. Acta Oncol [Internet]. 2017 Mar 4 [cited 2022 Nov 22];56(3):448–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846762/

69. Almquist D, Khanal N, Smith L, Ganti AK. Preoperative Pulmonary Function Tests (PFTs) and Outcomes from Resected Early Stage Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Anticancer Res [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Nov 22];38(5):2903–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715115/

70. Chou HP, Lin KH, Huang HK, Lin LF, Chen YY, Wu TH, et al. Prognostic value of positron emission tomography in resected stage IA non-small cell lung cancer. Eur Radiol [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Dec 2];31(10):8021–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763721/

71. Kiankhooy A, Taylor MD, Lapar DJ, Isbell JM, Lau CL, Kozower BD, et al. Predictors of early recurrence for node-negative t1 to t2b non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Nov 22];98(4):1175–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25134863/

72. Yao A, Liu Z, Rao H, Shen Y, Wang C, Xie S. Exploration of the optimal number of regional lymph nodes removed for resected N0 NSCLC patients: A population-based study. Front Oncol [Internet]. 2022 Sep 29 [cited 2022 Nov 22];12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36249000/

73. Jeon YJ, Lee J, Shin S, Cho JH, Choi YS, Kim J, et al. Prognostic impact of micropapillary and solid histological subtype on patients undergoing curative resection for stage I lung adenocarcinoma according to the extent of pulmonary resection and lymph node assessment. Lung Cancer [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Nov 28];168:21–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35462111/

74. Lakha S, Gomez JE, Flores RM, Wisnivesky JP. Prognostic significance of visceral pleural involvement in early-stage lung cancer. Chest [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Nov 22];146(6):1619–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25032521/

75. Qian J, Xu J, Wang S, Qian F, Yang W, Zhang B, et al. Adjuvant Chemotherapy Candidates in Stage I Lung Adenocarcinomas Following Complete Lobectomy. Ann Surg Oncol [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2022 Nov 22];26(8):2392–400. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011907/

76. Shin JW, Cho DG, Choi SY, Park JK, Lee KY, Moon Y. Prognostic Factors in Stage IIB Non-Small Cell Lung Cancer according to the 8th Edition of TNM Staging System. Korean J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 22];52(3):131–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31236372/

77. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Yokose T, Ishii G, et al. Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: A proposal on the basis of outcome assessment. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2004 [cited 2022 Nov 22];127(6):1574–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173709/

78. Xie J, Zhang X, Hu S, Peng W Da, Xu B, Li Y, et al. Effects of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage IB non-small cell lung cancer with visceral pleural invasion. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Nov 22];146(9):2231–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533405/

79. Park HJ, Park HS, Cha YJ, Lee S, Jeung HC, Cho JY, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for completely resected stage IB non-small cell lung cancer: a retrospective study. J Thorac Dis [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Nov 22];10(4):2279–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850132/

80. Eguchi T, Kameda K, Lu S, Bott MJ, Tan KS, Montecalvo J, et al. Lobectomy Is Associated with Better Outcomes than Sublobar Resection in Spread through Air Spaces (STAS)-Positive T1 Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. J Thorac Oncol [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Nov 22];14(1):87–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30244070/

81. Chen S, Ye T, Yang S, Zhao Y, Zhang Y, Huang Q, et al. Prognostic implication of tumor spread through air spaces in patients with pathologic N0 lung adenocarcinoma. Lung Cancer [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Nov 23];164:33–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974223/

82. Yi E, Lee JH, Jung Y, Chung JH, Lee Y, Lee S. Clinical implication of tumour spread through air spaces in pathological stage I lung adenocarcinoma treated with lobectomy. Interact Cardiovasc Thorac Surg [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Nov 23];32(1):64–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232453/

83. Yang L, Yang Y, Ma P, Zheng B, Liu W, Zhang Z, et al. Spread through air spaces predicts a worse survival in patients with stage i adenocarcinomas >2 cm after radical lobectomy. J Thorac Dis [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Nov 23];10(9):5308–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416778/

84. Dai C, Xie H, Su H, She Y, Zhu E, Fan Z, et al. Tumor Spread through Air Spaces Affects the Recurrence and Overall Survival in Patients with Lung Adenocarcinoma >2 to 3 cm. J Thorac Oncol [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Nov 23];12(7):1052–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389373/

85. Yang Y, Xie X, Wang Y, Li X, Luo L, Yao Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the influence of STAS on the long-term prognosis of stage I lung adenocarcinoma. Transl Cancer Res [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Nov 23];10(5):2428–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35116558/

86. Tsuta K, Kawago M, Inoue E, Yoshida A, Takahashi F, Sakurai H, et al. The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. Lung Cancer [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Nov 24];81(3):371–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23891509/

87. Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P, et al. 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 [Internet]. 2012 May 1 [cited 2022 Nov 24];30(13):1438–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22393100/

88. Bertoglio P, Querzoli G, Ventura L, Aprile V, Cattoni MA, Nachira D, et al. Prognostic impact of lung adenocarcinoma second predominant pattern from a large European database. J Surg Oncol [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 24];123(2):560–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33169397/

89. Song T, Jiang L, Zhuo Z, Luo J, Alai G, Shen X, et al. Impacts of thoracoscopic surgery and high grade histologic subtypes on spread through air spaces in small stage I lung adenocarcinomas. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2019 Sep 4 [cited 2022 Nov 28];145(9):2375–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292713/

90. Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, Katahira M, Osakabe M, Ogata SY. The Clinical Impact of Solid and Micropapillary Patterns in Resected Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol [Internet]. 2016 Nov 13 [cited 2022 Nov 28];11(11):1976–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374456/

91. Hou Y, Song W, Chen M, Zhang J, Luo Q, Um SW, et al. The presence of lepidic and micropapillary/solid pathological patterns as minor components has prognostic value in patients with intermediate-grade invasive lung adenocarcinoma. Transl Lung Cancer Res [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Nov 28];11(1):64–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35242628/

92. Takahashi Y, Eguchi T, Kameda K, Lu S, Vaghjiani RG, Tan KS, et al. Histologic subtyping in pathologic stage I-IIA lung adenocarcinoma provides risk-based

stratification for surveillance. Oncotarget [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Nov 28];9(87):35742–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515266/

93. Kagimoto A, Tsutani Y, Kambara T, Handa Y, Kumada T, Mimae T, et al. Utility of Newly Proposed Grading System From International Association for the Study of Lung Cancer for Invasive Lung Adenocarcinoma. JTO Clin Res Reports. 2021 Feb 1;2(2).

94. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage i tumors. Am J Surg Pathol [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Nov 28];34(8):1155–62. Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2010/08000/A_Grading_System_of_Lung_Adenocarcinomas_Based_on.9.aspx

95. Choi Y, Kim J, Park H, Kim HK, Kim J, Jeong JY, et al. Rethinking a Non-Predominant Pattern in Invasive Lung Adenocarcinoma: Prognostic Dissection Focusing on a High-Grade Pattern. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Nov 29];13(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199689/

96. Nakazato Y, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Anami Y, Tsuta K, et al. Nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinomas: correlation between nuclear size and prognosis. Cancer [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2022 Nov 29];116(8):2011–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20151423/

97. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS, Zabor EC, Sima CS, Moreira AL, et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. Mod Pathol [Internet]. 2012 [cited 2022 Nov 28];25:1117–27. Available from: www.modernpathology.org

98. von der Thüsen JH, Tham YS, Pattenden H, Rice FRCPath A, Dusmet M, Lim FRCS E, et al. Prognostic Significance of Predominant Histologic Pattern and Nuclear Grade in Resected Adenocarcinoma of the Lung: Potential Parameters for a Grading System. JTO Acquis. 2012;8:37–44.

99. Liu D-H, Ye Z-H, Chen S, Sun X-S, Hou J-Y, Zhao Z-R, et al. Novel prognostic model for stratifying survival in stage I lung adenocarcinoma patients. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 28];146(3):801–7. Available from: https://doi.org/10.1007/s00432-019-03110-y

100. Rokutan-Kurata M, Yoshizawa A, Ueno K, Nakajima N, Terada K, Hamaji M, et al. Validation Study of the International Association for the Study of Lung Cancer Histologic Grading System of Invasive Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2021 Oct 1;16(10):1753–8.

101. Yoshida C, Yokomise H, Ibuki E, Go T, Haba R, Kadota K. High-grade tumor classified by new system is a prognostic predictor in resected lung adenocarcinoma. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2022 May 1;70(5):455–62.

102. Zuo Z, Zhang G, Song P, Yang J, Li S, Zhong Z, et al. Survival Nomogram for Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer Patients, Based on the SEER Database and an External Validation Cohort. Ann Surg Oncol [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Dec 2];28(7):3941–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249521/

103. Ma M, She Y, Ren Y, Dai C, Zhang L, Xie H, et al. Micropapillary or solid pattern predicts recurrence free survival benefit from adjuvant chemotherapy in patients with stage IB lung adenocarcinoma. J Thorac Dis [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Nov 29];10(9):5384–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416786/

104. Wang C, Yang J, Lu M. Micropapillary Predominant Lung Adenocarcinoma in Stage IA Benefits from Adjuvant Chemotherapy. [cited 2022 Nov 29]; Available from: https://doi.org/10.1245/s10434-019-08113-0