NKMJ
Namık Kemal Tıp Dergisi
Namık Kemal Medical Journal

Research Article /Araştırma Makalesi
Doi: https://doi.org/10.37696/nkmj.715690 e-ISSN: 2587-0262

OPERE ERKEN EVRE AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER RETROSPEKTİF TEK MERKEZ SONUÇLARI

Prognostic Factors in Operated Early Stage Lung Cancer Patients- Retrospective Single Center Data

Özkan ALAN[1], Özlem ERCELEP[2], Tuğba AKİN TELLİ[1], Eda TANRIKULU ŞİMŞEK[1], Rahib HASANOV[1], Tuğba BASOGLU[1], Mehmet Akif ÖZTÜRK[1], Serap KAYA[2], Nalan AKGUL BABACAN[2], Tunç LAÇİN[3], Emine BOZKURTLAR[4], Faysal DANE[1], Perran Fulden YUMUK[1]

[1] Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE.
[2] Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Anabilim dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE.
[3] Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE.
[4] Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

Bu çalışma 2018 yılında Türk Tıbbi Onkoloji Derneği (TTOD) kongresinde ve ASCO 2018'de poster olarak sunulmuştur.

Çalışmamız Marmara Üniversitesi lokal etik kurulu tarafından 9.2018 tarih ve 411 sayılı etik kurul kararıyla onaylanmıştır.

Öz

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturmaktadır. Erken evre hastalıkta cerrahi ile küratif tedavi hedeflense de nüks sık görülmektedir. Bu çalışmada merkezimizde opere olan erken evre KHDAK tanılı hastaların sonuçlarını ve prognoza etkili faktörleri retrospektif olarak değerlendirdik.

Materyal ve Metot: 2006-2018 yılları arasında kliniğimize başvuran 166 opere erken evre KHDAK hastasının dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgular SPSS kullanılarak analiz edildi. Histopatolojik ve klinik özelliklerin için prognostik önemi araştırıldı.

Bulgular: Hastalarımızın %84'ü erkekti. Medyan tanı yaşı 61 (39-82)'di. En sık görülen patolojik alt tip adenokarsinomdu. Medyan hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) 76 ay (%95CI:32.1-110.0) ve 87 aydı (95%CI:59.8-114.1). Çok değişkenli analizde vaskuler invazyon varlığı daha kötü HSK ve GSK için bağımsız prognostik faktördü (HR: 2,5 ve 2.3). Adenokarsinom solid patern ise sadece daha kötü HSK ile ilişkiliydi (HR:1.7)..

Sonuç: Çalışmamızda vaskuler invazyon varlığının ve solid tip adenokarsinomun kötü sağ kalım ile ilişkili olduğunu gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, vaskuler invazyon, solid tip adenokarsinom, prognoz, sağ kalım.

Abstract

Aim: Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 85% of all lung cancers. Although curative treatment is surgery in the early stages, disease relapse is common. In this study, we retrospectively evaluated the prognostic factors and outcomes of operated NSCLC cases.

Materials and Methods: Retrospective analysis of data from 166 patients with early stage NSCLC who presented after surgery and treated and followed in our clinic between 2006-2018 was performed. Histopathologic features and clinical findings were investigated as prognostic factors.The findings were analyzed using SPSS.

Results: At the time of diagnosis, median age was 61 (39-82) and 84% of the patients were male. Most common pathologic subtype was adenocarcinoma. Median disease free survival (DFS) and overall survival (OS) were 76 months (%95CI:32.1-110.0) and 87 months (95%CI:59.8-114.1).). In multivariate analysis, presence of vascular invasion was found to be independent prognostic factors for both DFS and OS (HR:2.5 and 2.3, respectively). Adenocarcinoma solid pattern was only associated with worse disease-free survival (HR: 1.7).

Conclusion: In our study, we showed that the presence of vascular invasion and solid-type adenocarcinoma is associated with poor survival.

Keywords: Non-small lung cancer, vascular invasion, solid-type adenocarcinoma, prognosis, survival.

GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) dünya çapında en sık görülen kanser türüdür ve 2018 yılında iki milyon yeni vaka bildirilmiştir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında birinci sıradadır (1,2). Hastaların yaklaşık %30'u erken evrede tanı almaktadır. Cerrahi tekniklerde ve adjuvan tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen sağkalım sonuçları halen kötüdür. Beş yıllık sağ kalım evre 1 hastalarda %65 ve evre 2 hastalarda ise %41'dir (3,4). Erken evre

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Özkan ALAN
Adres: Marmara Üniversitesi Tıp Fakultesi İç hastalıkları Anabilim dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul /TÜRKİYE
E-posta: dralan34@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 07.04.2020
Date Accepted / Kabul Tarihi: 02.08.2020

hastalıkta nüksü predikte edecek prognostik faktörlerin bulunması yeni tedavi ve takip stratejilerinin belirlenmesi için ipucu sağlayabilir. Patolojik özellikler (lenfatik, vaskuler, perinöral ve plevral invazyon, grade ve histoloji), moleküler belirteçler (EGFR) ve klinik özellikler gibi çeşitli faktörler literatürde prognostik belirteçler olarak gösterilmiştir. (5,6). Bu retrospektif çalışmamızda merkezimizde opere edilen ve tıbbi onkoloji polikliniğinde takip edilen KDHAK kanseri vakalarımızın sağkalım sonuçlarını ve prognoza etkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

2006-2018 yılları arasında kliniğimizde takip edilen ve küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı ile opere edilmiş 208 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. 42 hasta ileri evre olduğundan (Evre 3) çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ait demografik ve klinikopatolojik bulgular medikal onkoloji kliniğindeki hasta takip dosyalarından elde edildi. Toplam 166 hastanın verileri istatistiksel analiz için kullanıldı. Radyolojik görüntüleme ile saptanan nüks tarihi, ölüm veya son poliklinik takip tarihi kaydedildi. Hastalıksız sağ kalım (HSK) kanser cerrahi tarihinden itibaren radyolojik nüks tarihi veya son poliklinik takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GSK) kanser cerrahisinden itibaren ölüm veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. Histopatolojik ve klinik özellikler hastalıksız ve genel sağ kalım sonuçları üzerine etkili olabilecek prognostik faktör olarak araştırıldı.

Çalışmamız Marmara Üniversitesi lokal etik kurulu tarafından 9.2018 tarih ve 411 sayılı etik kurul kararıyla onaylanmıştır ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu'na ve daha sonraki değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır.

İstatiksel Analiz

Genel ve hastalıksız sağkalım Kaplan meir analizi kullanılarak hesaplandı.Tek değişkenli analizde sağkalıma etkili prognostik faktörler log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hazard oranı (HR) %95 güven aralığı (CI) ile hesaplandı. Tüm p değerleri ≤ 0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek için Cox proportional hazards modeli kullanılarak çok değişkenli analiz yapıldı. İstatistik için SPSS 22.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Hastalarımızın 139(%84)'u erkekti. Medyan tanı yaşı 61 (39-82)' di. 120 (%72) hasta aktif sigara içiyordu. Erkeklerin 137 (%98)'si, kadınların ise 9 (%33)'u sigara kullanıyordu. İki grup arasında istatiksel fark saptandı. (p<0.001). En sık görülen patolojik alt tip adenokarsinomdu (%52). Erkeklerde skuamöz hücreleri karsinom (%51), kadınlarda ise adenokarsinom (%84) en sık görülen patolojik alt tipti (p=0.01). Hastalara ait klinik ve patolojik bulgular Tablo-1'de verildi. Medyan takip süresi 32 aydı (2-138). Takip sürecinde 63(%38) hastada nüks saptandı. Dört hastada (%3) lokal nüks vardı. Akciğer parankimi ve kemik en sık görülen metastaz bölgeleriydi [sırasıyla 25 (%39) ve 14 (%23)]. 14 (%23) hastada ise izole beyin metastazı vardı. Medyan hastalıksız sağkalım (HSK) 76 aydı (%95CI:32.9-110.0). 5 yıllık HSK oranı %53'idi (Şekil 1-A). 50 (%30) hasta takip sürecinde öldü. Medyan genel sağ kalım (GSK) 87 aydı (95%CI:59.8-114.1). 5 yıllık GSK %60 bulundu (Şekil 1-B). TNM patolojik evrelemesine göre sağ kalım sonuçları Tablo 2' de gösterildi (Şekil 2).

Adenokarsinom alt tiplerine göre 73 hasta değerlendirildi. Asiner patern (%30) ve solid patern (%28) en sık görülen adenokarsinom alt tipleriydi. Solid patern adenokarsinomda medyan hastalıksız

sağkalım 22 aydı (95%CI:5.5-38.4), Lepidik patern adenokarsinomda ise medyan hastalıksız sağkalım 89 aydı (95%CI:6.3-171.6). Gruplar arasında istatiksel olarak hastalıksız sağkalım farkı bulundu (p=0.001). Genel sağ kalım açısından ise adenokarsinom alt tip paternleri arasında istatiksel olarak sağkalım farkı yoktu (p=0.2) (Şekil 3).

Tablo 1. Demografik ve Klinikopatolojik bulgular

Bulgular		**n =166 (%)**
Yaş (yıl) (medyan)		61 (minimum 39-maximum 82)
Cinsiyet	Erkek	139 (%84)
	Kadın	27 (%16)
Sigara	Var	120 (%72)
	Yok	46 (%28)
Sigara paket/yıl(Medyan)		45 (minimum 10-maksimum 150)
Rezeksiyon Tipi	Wedge Rezeksiyon	12 (%7)
	Lobektomi	134(%81)
	Pnömonektomi	20 (%12)
Patolojik Evre	Evre 1A	30(%18)
	Evre 1B	41 (%25)
	Evre 2A	56 (%34)
	Evre 2B	39 (%23)
Patoloji Alt Tip	Adenokarsinom	86 (%52)
	Skuamöz Hücreli	69(%42)
	Diğer	11 (%6)
Adenokarsinom alt tip (n=86)	Lepidik	11(%13)
	Solid	24(%28)
	Asiner	26(%30)
	Papiller	12(%14)
	Bilinmiyor	13(%15)
Lenfatik İnvazyon (n=157)	Var	47(%30)
	Yok	110(%70)
Vaskuler İnvazyon (n=157)	Var	41(%26)
	Yok	116(%74)
Perinöral İnvazyon (n=155)	Var	23(%15)
	Yok	132(%85)
Plevral İnvazyon (n=161)	Var	54(%34)
	Yok	107(%66)
Adjuvan Tedavi	Yok	71 (%43)
	Kemoterapi (KT)	73 (%44)
	Radyoterapi (RT)	3 (%2)
	Kemoradyoterapi (KRT)	3(%2)
	Ardışık tedavi (KT+RT)	16(%9)
Kemoterapi türü (n=92)	Cisplatin/Carboplatin +Vinorelbine	74(%78)
	Cisplatin+Etoposide	3 (%6)
	Cisplatin/Carboplatin+ Gemcitabine/Docataksel/Paklitaksel	15(%16)

Tablo 2. Sağ kalım Sonuçları

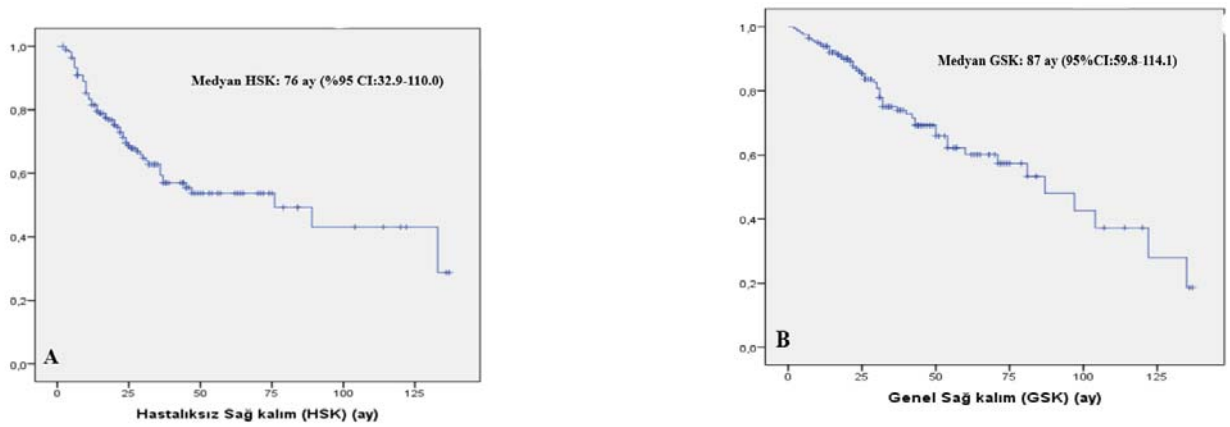
	HSK			**GSK**		
	Medyan (ay)	5.yıl (%)	p	Medyan (ay)	5.yıl (%)	p
Evre 1A	47(%95CI:16.7-77.2)	42		-*	60	
Evre 1B	76 (%95CI:15.7-136.3)	58		-*	63	
Evre 2A	-*	52	0.8	104(95%CI:46.2-161.7)	52	0.7
Evre 2B	74 (%95CI:50.4-99.3)	55		81(95%CI:60.6-101.3)	59	
Toplam	76 (%95CI:32.9-110.0)	53		87 (95%CI:59.8-114.1)	57	

*Medyan değer hesaplanamadı

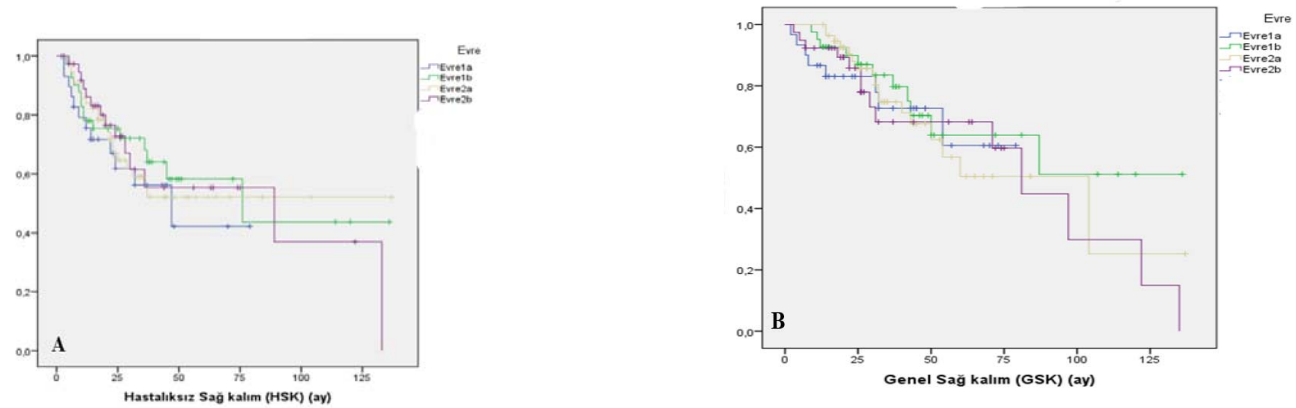
Sağkalıma etkili prognostik faktörler cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizde adenokarsinom alt tip paterni, lenfatik ve vaskuler invazyon varlığı hastalıksız sağ kalıma etkili prognostik faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise vaskuler invazyon varlığı (HR:2.5) ve adenokarsinom solid patern (HR:1.7) bağımsız kötü prognostik faktör olarak gösterildi. Lenfatik, perinöral ve vaskuler invazyon varlığı tek değişkenli analizde genel sağkalıma etkili prognostik faktörler olarak saptandı. Çok değişkenli analizde ise sadece vaskuler invazyon varlığı daha kötü genel sağkalım için bağımsız prognostik faktördü (HR: 2.3). Cox regresyon analiz sonuçları Tablo 3' de gösterildi (Şekil 4).

Tablo-3. Sağkalıma Etkili Faktörler

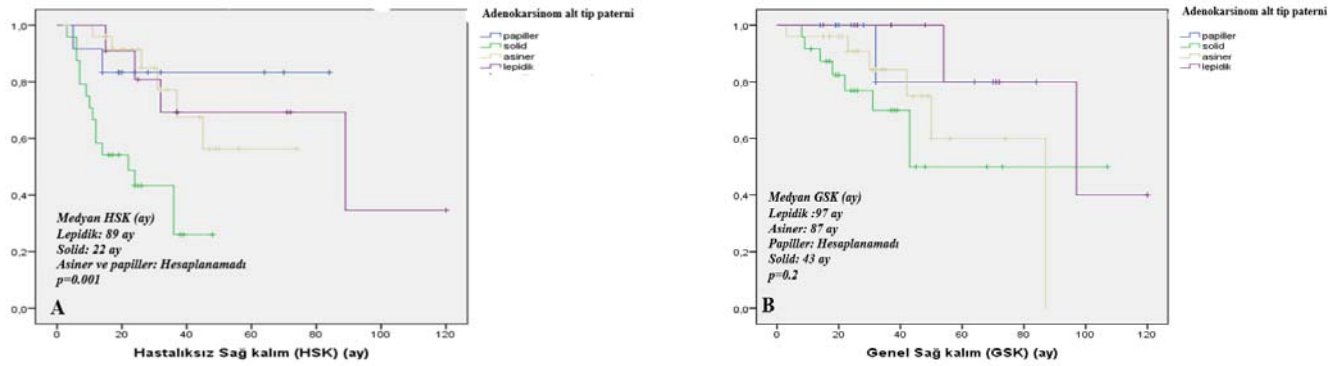
		Hastalıksız Sağkalım				Genel Sağkalım			
		Univariate analiz		Multivariate analiz		Univariate analiz		Multivariate analiz	
		HR (%95CI)	p	HR (%95)	p	HR (%95CI)	p	HR (%95CI)	p
Yaş	>65								
	≤65	0.9 (0.5-1.5)	0.6			1.5 (0.8-26)	0.1		
Cinsiyet	Kadın	0.9 (0.4-1.8)	0.8			0.5 (0.1-1.4)	0.2		
	Erkek								
Patoloji	Adenokarsinom	1.1 (0.6-1.8)	0.6			0.6 (0.5-1.6)	0.8		
	Skuamöz Hücreli								
Adenokarsinom alt tip	Solid	1.7 (1.2-2.4)	**0.001**	1.7 (1.2-2.4)	**0.007**	1.3 (0.8-2)	0.1		
	Diğer								
Lenfatik invazyon	Var	1.7 (1.0-3.0)	**0.03**			1.8 (0.9-3.3)	**0.05**		
	Yok								
Perinöral invazyon	Var	1.0 (0.5-2.2)	0.8			2 (0.9-4.2)	**0.04**		
	Yok								
Vaskuler invazyon	Var	1.9 (1.1-3.3)	**0.01**	2.5 (1.7-5.3)	**0.01**	2.4 (1.3-4.5)	**0.002**	2.3 (1.2-4.3)	**0.006**
	Yok								
Plevral invazyon	Var	1.3 (0.7-.2.2)	0.2			1.4 (0.8-2.6)	0.2		
	Yok								



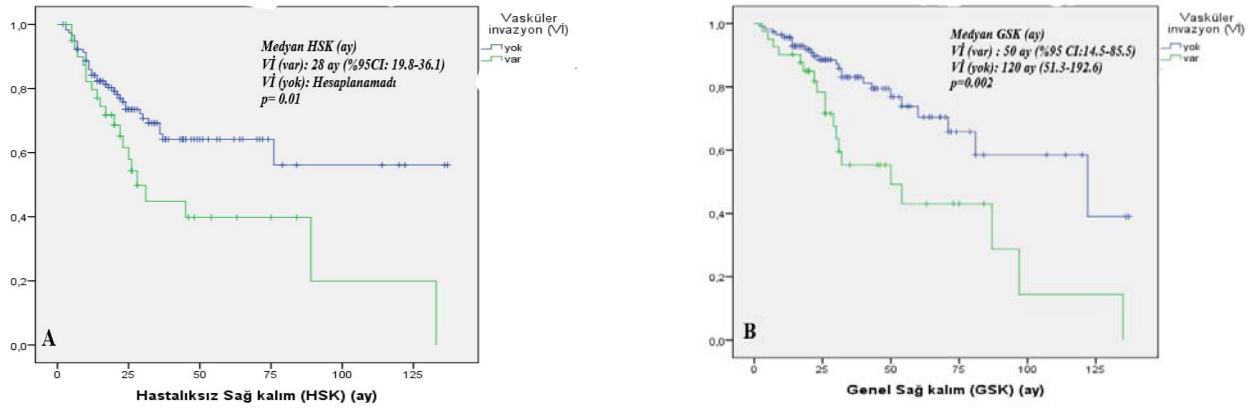
Şekil 1. Hastalıksız ve Genel Sağkalım Kaplan-Meir grafiği a) Hastalıksız sağkalım grafiği b) Genel sağkalım grafiği



Şekil 2. TNM Patolojik Evrelemesine Göre Kaplan-Meir Sağkalım Grafiği a) Hastalıksız sağkalım grafiği b)Genel sağkalım grafiği



Şekil 3. Adenokarsinom alt tiplerine göre Kaplan-Meir Sağkalım Grafiği a) Hastalıksız Sağkalım Grafiği b) Genel Sağkalım Grafiği



Şekil 4: Vasküler invazyon durumuna göre Kaplan-Meir Sağkalım Grafiği a) Hastalıksız Sağkalım Grafiği c)Genel Sağkalım Grafiği

TARTIŞMA

Çalışmamızda erken evre KHDAK tanılı 166 hastanın sağkalım sonuçlarını ve prognoza etkili prognostik faktörleri sunduk. Bu retrospektif seride 5 yıllık genel sağ kalım sonuçlarımız evre 1 A' da %60, evre 1B' de 63, evre 2A 'da %52 ve evre 2B'de %59 bulundu. Sağ kalım sonuçlarımız literatüre benzerdi. Literatürde farklı serilerde ortalama 5 yıllık sağ kalım evre 1 hastalarda %40 ile %60 ve evre 2 hastalarda ise %30 ile %50 arasında bildirilmiştir (7,8). Vaskuler invazyon varlığı hem HSK hem de GSK üzerine etkili tek bağımsız prognostik belirteçti. Solid tip adenokarsinom ise bağımsız olarak daha kötü HSK ile ilişkiliydi.

üçük hücreli dışı akciğer kanserinin en sık histopatolojik alt tipi adenokarsinomdur ve son zamanlarda farklı prognoza sahip heterojen bir grup hastalık olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (9,10). Yeni histopatoljik sınıflandırmaya göre lepidik, asiner, mikropapiller, papiler ve solid tip olmak üzere başlıca beş invazif alt tipe kategorize edilmiştir (11). Beş alt tipin farklı prognozlara sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Opere evre 1 adenokarsinom tanılı 514 hastayı içeren bir çalışmada solid tip adenokarsinom diğer adenokarsinom alt tiplerine göre daha kötü hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (HR:1.68, 5 yıllık HSK sırasıyla %71 vs %84, p <0.001). Fakat gruplar arasında genel sağ kalım farkı saptanmamış (p=0.06) (12). Daha sonra yapılan ve evre 2-3 hastalarında dahil olduğu farklı çalışmalarda da bu sonuçlar doğrulanmıştır. Lepidik alt tip en iyi hastalıksız sağ kalım ile ilişkilidir ve 5 yıllık HSK %75 ile %85 arasında değişmekterdir. Solid ve mikropapiller tip baskın adenokarsinom ise en kötü prognoza sahiptir ve 5 yıllık HSK %30 ile %40 arasında değişmektedir. Asiner ve papiller

alt tiplerin 5 yıllık HSK oranları farklı çalışmalarda %50 ile %70 arasında bildirilmiştir (13-16). Çalışmamızda literatürle ile uyumlu olarak lepidik alt tip en iyi prognoza sahipken, solid alt tip en kötü prognoz ile ilişkiliydi (Medyan HSK 89 ay vs 22 ay, 2 yıllık HSK %90 vs %43, p=0.001, sırasıyla). Çok değişkenli analizde solid tip bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulundu (HR:1.7, p<0.05).

Çalışmamızda vasküler invazyon prevelansı %26 bulundu. Literatürde vasküler invazyon prevelansı %25 olarak rapor edilmekle birlikte %10 ile %40 arasında bildiren çalışmalarda vardır (17-19). Birçok çalışmada vaskuler invazyon (Vİ) varlığı evre 1 KHDAK hastalarında bağımsız kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (18,19). Al-Alao ve arkadaşları kendi serilerinde hem evre 1 ve 2 KDHAK hastalarda vaskuler invazyon varlığını sadece genel sağ kalım için bağımsız prognostik faktör olarak göstermiştir [HR: 1.4, (%95 CI: 1.02–1.84), p= 0.034]. Medyan genel sağkalım vaskuler invazyonu olanlarda, olmayanlara göre istatiksel olarak düşük bulunmuş (44 ay vs 63 ay, p<0.01). Hastalıksız sağ kalım ile vaskuler invazyon arasında ise istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış (20). Bizim çalışmamızda benzer şekilde vaskuler invazyon varlığı genel sağkalım için bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulundu [HR:2.3 (%95CI: 1.2-4.3), p=0.006)]. Ayrıca Al-Alao ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak vaskuler invazyon varlığının evre 1 ve 2 hastalarda daha kötü HSK ile ilişkili olduğunu gösterdik [HR:2.5 (%95CI: 1.7-5.3), p=0.01)].

SONUÇ

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Retrospektif ve hasta sayısımızın az olması nedeni ile bias yapmış olabiliriz. Yeterli veri olmadığından dolayı mikropapiller alt tip adenokarsinomu ve alveolar boşlukta serbest tümör hücresi varlığını prognostik faktörler olarak değerlendiremedik. Vaskuler invazyon varlığı erken evre KDHAK 'de kötü prognoz için bağımsız bir prognostik risk faktörü olarak bulduk. Ayrıca solid tip adenokarsinom erken nüks için bağımsız bir belirteçti. Çalışmamızın bazı kısıtlamaları olsa da bu iki prognostik faktör adjuvan tedavi kararı ve sonrasında hastaların daha yakın takip programına alınması için etkili olabilir. Sonuçlarımızı doğrulamak için daha kapsamlı dizayn edilmiş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; 70:7.
2. Cheng TY, 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.
3. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. Ann Transl Med. 2016;4(8):150. doi:10.21037/atm.2016.03.11
4. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours [published correction appears in J Thorac Oncol. 2007 Oct;2(10):985]. J Thorac Oncol. 2007;2(8):706–14.
5. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123:280.
6. Yi E, Bae MK, Cho S, Chung JH, Jheon S, Kim K. Pathological prognostic factors of recurrence in early stage lung adenocarcinoma. ANZ J Surg. 2018;88(4):327–31.
7. Varlotto JM, Recht A, Nikolov M, Flickinger JC, Decamp MM. Extent of lymphadenectomy and outcome for patients with stage I nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2009;115(4):851–8.
8. Hsu CP, Hsia JY, Chang GC, et al. Surgical-pathologic factors affect long-term outcomes in stage IB (pT2 N0 M0) non-small cell lung cancer: a heterogeneous disease. J ThoracCardiovasc Surg. 2009;138(2):426–33.
9. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. Int J Cancer. 2005;117(2):294–9.
10. Yousem SA, Beasley MB. Bronchioloalveolar carcinoma: a review of current concepts and evolving issues. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(7):1027–32.
11. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, 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 2015; 10:1243.
12. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. Mod Pathol 2011;24:653-64.
13. Hung JJ, Jeng WJ, Chou TY, et al. Prognostic value of the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society lung adenocarcinoma classification on death and recurrence in completely resected stage I lung adenocarcinoma. Ann Surg 2013;258:1079-86.

14. Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, et al. Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller. J Natl Cancer Inst 2013;105:1212-11.
15. Song Z, Zhu H, Guo Z, et al. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification in stage I lung adenocarcinoma patients--based on a hospital study in China. Eur J Surg Oncol 2013;39:1262-8.
16. Tsuta K, Kawago M, Inoue E, et al. The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. Lung Cancer 2013;81:371-6.
17. Sayar A, Turna A, Solak O, Kiliçgün A, Urer N, Gürses A. Nonanatomic prognostic factors in resected nonsmall cell lung carcinoma: the importance of perineural invasion as a new prognostic marker. Ann Thorac Surg. 2004;77(2):421–5.
18. Shoji F, Haro A, Yoshida T, et al. Prognostic significance of intratumoral blood vessel invasion in pathologic stage IA non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2010;89(3):864–9.
19. Macchiarini P, Fontanini G, Harbin MJ, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1N0Mo non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:80–9.
20. Al-Alao BS, Gately K, Nicholson S, McGovern E, Young VK, O'Byrne KJ. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2014;22(1):55–64.

Çalışmamız Marmara Üniversitesi lokal etik kurulu tarafından 9.2018 tarih ve 411 sayılı etik kurul kararıyla onaylanmıştır.