

AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA PATTERN ANALİZİ VE DERECELENDİRME

PATTERN ANALYSIS AND GRADING IN LUNG ADENOCARCINOMAS

Sevilay ÖZMEN^{1✉}, Funda DEMİRAG², Sare ŞİPAL¹

1. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum/TÜRKİYE
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

ORCID: 0000-0002-1973-6101, 0000-0003-4790-8369, 0000-0003-4790-8369

Received /Geliş Tarihi	Accepted /Kabul Tarihi	Published/Yayın Tarihi
13.09.2022	11.10.2022	30.12.2022

To cite this article/Bu makaleye atıfta bulunmak için:

Ozmen S, Demirag F, Sipal S. Akciğer adenokarsinomlarında patern analizi ve derecelendirme. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2022; 1(3):105-116

Özet

Adenokarsinom, akciğer kanserinin en sık görülen histolojik tipidir. tedavi seçimi artık bütünsel olarak histolojik fenotipe ve moleküler genotipe bağlıdır. Akciğer adenokarsinomunun onkolojisi, moleküler biyolojisi, patolojisi, radyolojisi ve cerrahisindeki ilerlemeleri ele almak için, 2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Demeği tarafından uluslararası bir multidisipliner sınıflandırma yapıldı. 2015 yılında, sınıflandırmayı daha doğru hale getirmek için immünohistokimyanın kullanılması özellikle vurgulandı. 2021 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer tümörlerinin sınıflandırılması güncellendi. Klinik, patolojik ve moleküler olarak heterojen olan bu tümörlerin multidisipliner bir yaklaşıma dayanan teşhisinde önce immünohistokimya ve ardından moleküler tekniklerle desteklenen morfoloji esastır. Bu derleme akciğer adenokarsinomlarının heterojen morfolojisine odaklanmaktadır.

Abstract

Adenocarcinoma is the most common histological type of lung cancer. The choice of treatment now holistically depends on the histological phenotype and molecular genotype. To address advances in the oncology, molecular biology, pathology, radiology, and surgery of lung adenocarcinoma, an international multidisciplinary classification was made in 2011 by the International Society for Lung Cancer Research, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society. In 2015, special emphasis was placed on the use of immunohistochemistry to make classification more accurate. Updated 2021 WHO classification of lung tumors. In the diagnosis of these tumors, which are clinically, pathologically and molecularly heterogeneous, based on a multidisciplinary approach, morphology supported first by immunohistochemistry and then by molecular techniques is essential. This review focuses on the heterogeneous morphology of Lung adenocarcinomas.

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri erkeklerde; en sık tanı konulan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. Kadınlarda ise meme kanseri en sık tanı konulan kanser olup kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. İnsidans sıralamasında meme kanserinden sonra kolorektal kanser ve akciğer kanseri gelir. Ölüm oranlarında ise meme kanserini akciğer kanseri ve kolorektal kanser takip eder (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayımlanan 2017 verilerine göre ise erkeklerde akciğer kanseri en sık görülen kanser türü iken; kadınlarda görülen 4. en sık kanser türüdür (2). Akciğer kanserlerinin büyük bir kısmını küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK) oluşturur. Bunların çoğunluğu adenokarsinomdur

(ADK). İkinci sıklıkta skuamöz hücreli karsinom (SHK), daha az sıklıkta büyük hücreli karsinom (BHK) ve adenoskuamoz karsinom dâhil olmak üzere birçok alt grup oluşturur (2-4). Ülkemizde akciğer kanseri olgularının yaklaşık %45-50'sini ADK, %35'ini SHK, %2'sini BHK, geri kalanını ise diğer tiplerin oluşturduğu belirtilmektedir (2). ADK'ü şu anda en yaygın akciğer kanseri türüdür ve göreceli sıklığı da artmaktadır (5, 6). Olguların %70'inden fazlasına ileri evrede tanı konulmaktadır. Akciğer kanserinde son zamanlarda tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, halen 5 yıllık sağ kalım %20'den düşüktür (4, 7, 8). Akciğer adenokarsinomunun morfolojik ve moleküler sınıflandırmasında, son yıllarda önemli değişiklikler olmuştur ve hasta prognozu ve sağ kalımı ile daha uyumlu bir sınıflandırma oluşturulmuştur. Tümör

evreleme sistemi, bu son değişiklikleri içerecek şekilde önemli

ölçüde güncellenmiştir. Benzer şekilde, moleküler bilgilerimiz de güncellendi çünkü hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile EGFR mutasyonunun tespiti rutin incelemenin bir parçası haline geldi. EGFR dışında BRAF sürücü mutasyonu ile ALK, ROS1 rearanjmanı ilk aşamada aktif olarak çalışılmaktadır. Genişletilmiş panellerde ise HER2, MET, RET, KRAS ve NTRK varlığı araştırılmaktadır. Yeni moleküllerin birçoğu hedeflenebilir özelliklere sahiptir ve genellikle mevcut klinik uygulama standardının bir parçasıdır. Uygulamadaki bu değişim, tanı yöntemlerinin daha da geliştirilmesini gerektirir (9). 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Akciğer Tümörlerinin Sınıflandırması ile immünohistokimya kullanımının gerekliliği ortaya

konmuş ve genetik çalışmaların da önemi vurgulanmıştır. Böylece özellikle ileri evre akciğer kanseri hastalarında tedavi stratejilerini kişiselleştirmeye yardımcı olmak için moleküler testlerin entegrasyonu sağlanmış oldu (10). 2021 DSÖ Akciğer tümörü sınıflandırması morfolojik bir sınıflandırma olup, önce immünohistokimya ve ardından moleküler tekniklerle desteklenmektedir. 2021 sınıflamasında moleküler patolojideki ilerlemeler oldukça ön plandadır (11). Bireysel moleküler anormallikler, örneğin EWSR1-CREB1 füzyonlu pulmoner miksoid sarkom gibi daha nadir tümörlerin birkaçı için tanı kriterlerinin bir parçasını oluşturur (11, 12). Ancak birçok moleküler anormallik henüz spesifik tümör alt tiplerinin sınıflandırılmasını etkilemese de, hasta yönetimini etkileyebilir (11). DSÖ 2021 klasifikasyonunda aynı histogeneze sahip benign prekürsör, preinvaziv ve invaziv lezyonlar aynı guruba toplanmıştır. Her bir tümör tipinde farklı histolojik patern ve klinik özelliklere sahip tümörlerin subtip olarak tanımlandığını görmekteyiz. İnvaziv non-müsinöz karsinomlarda 5 subtip yine korunuyor (13). Akciğer adenokarsinomları preinvaziv lezyonlardan invaziv adenokarsinoma kadar uzanan bir spektruma sahiptir. İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinomlar, akciğer kanserinin en yaygın alt tipidir ve glandüler farklılaşmanın morfolojik veya immünohistokimyasal kanıtını taşıyan malign epitelyal tümörlerden oluşur. Glandüler farklılaşmanın morfolojik kanıtı lepidik, asiner, papiller veya mikropapiller büyüme paternlerinden oluşur. Tamamen solid tümörlerde, tanı için adenokarsinomatöz farklılaşmanın immünohistokimyasal veya histokimyasal (PAS, Müsin) kanıtı gereklidir (11). Pulmoner adenokarsinomlar histolojik olarak heterojendir ve çoklu patern ve oran kombinasyonları ile bulunur (13). Baskın histolojik paterni (alt tip) ve tümör derecesini belirlemek için her histolojik patern yüzdesi, %5'lik artışlarla kaydedilmelidir. İnvazyonu belirlemek için, lepidik dışındaki (asiner,

papiller, mikropapiller, solid veya daha az sıklıkla kolloid, enterik, fetal tip veya IMA miyofibroblastik stromayı infiltre eden tümör değerlendirmeye dahil edilir (11). 2011 yılında Akciğer Kanseri Çalışmaları Uluslararası Birlięi/ Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (IASLC / ATS / ERS) tarafından önerilen adenokarsinomların yeni sınıflandırması ile birlikte akciğer adenokarsinom paternlerinin tanımları kesinleşti. Önce 2015 ve ardından 2021 DSÖ klasifikasyonunda yerlerini aldılar. Sekizinci TNM Sınıflandırması tarafından tavsiye edildiği gibi kısmen lepidik müsinöz olmayan akciğer adenokarsinomlarında T-faktör boyutu belirlenmesi için sadece invaziv boyutun kullanılması önerilmektedir(11).

2. AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARI

Preinvazif Lezyonlar ve Minimal İnvaziv Adenokarsinom

- 1-Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) (invazyon yok)
 - 2-Adenokarsinom in situ (≤ 3 cm) (AKİ) (invazyon yok)
 - 3-Minimal invaziv adenokarsinom (MİA) (≤ 5 mm invazyonlu ≤ 3 cm lepidik baskın tümör)
- Morfolojik devamlılık sağlayan bu lezyonlarda radyolojik-patolojik korelasyon çok önemlidir. AAH ve AKİ prekürsör lezyonlar olup bunlarda invazyon görülmez. MİA da ise 5mm nin altında olan bir invazyon vardır. Bu 3 lezyon lepidik patern göstermekte ve tam rezeksiyon ile %100 kür sağlanmaktadır. AAH ve AIS'nin ince kesitli BT' sinin özellikleri, AAH' den AIS veya adenokarsinoma ilerleyen morfolojik değişiklikleri yansıtmaktadır (14).

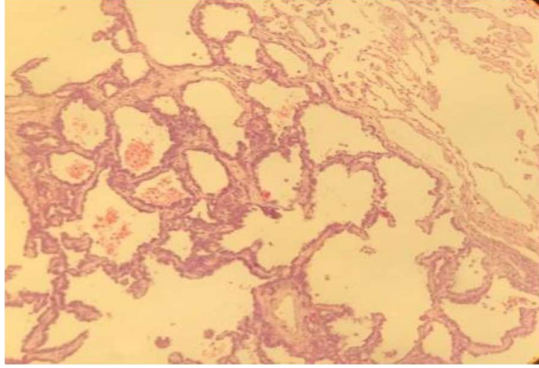
Tablo 1: Akciğer Adenokarsinom ve Prekürsör lezyonlarının 2021 DSÖ sınıflaması

Prekürsör glandüler lezyonlar	
•	Atipik adenomatöz hiperplazi
•	Adenokarsinoma in situ (≤ 3 cm)
•	Adenokarsinoma in situ, non-müsinöz
•	Adenokarsinoma in situ, müsinöz
Adenokarsinom	
•	Minimal invaziv adenokarsinom (≤ 5 mm invazyonlu ≤ 3 cm lepidik baskın tümör)
•	Minimal invaziv adenokarsinom, non-müsinöz
•	Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz
•	İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom
•	Lepidik adenokarsinom
•	Asiner adenokarsinom
•	Papiller adenokarsinom
•	Mikropapiller adenokarsinom
•	Solid adenokarsinom

- İnvaziv müsinöz adenokarsinom
- Mikst İnvaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom
- Kolloid adenokarsinom
- Fötal adenokarsinom
- Adenokarsinom, enterik tip
- Adenokarsinom, NOS

Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH)

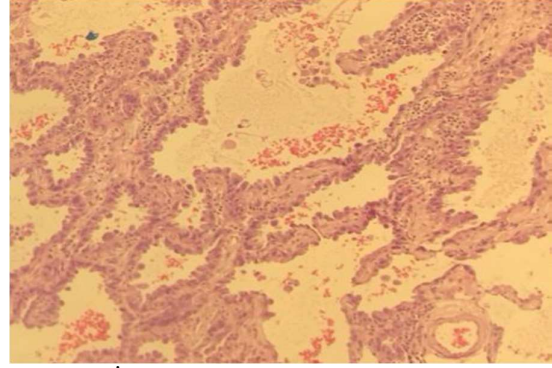
Genellikle periferik ve subpleval yerleşimli lezyonlardır. Görüntülemeye ince kesitte buzlu cam şeklinde görülebilir. Alveolar duvarlar boyunca çoğalan atipik pnömositlerden oluşan 5 mm'lik nodüler lezyonlardır. İnvazif bileşen yoktur. Nükleer irileşme ve hiperkromazi gösteren atipik pnömositler kübiktir ve hücreler arasında boşluklar bulunur (Resim-1). Cerrahi spesmenlerde tümöre komşu alanlarda insidental görebiliyoruz. KRAS ve EGFR mutasyonlarını bunlarda da görmekteyiz, ADK' lar da daha yüksek oranda olmakla birlikte diğer kanserlerle de birlikte görülebilirler. ADK' larla aynı patogenezi gösterdiği öngörülmektedir (14, 15).



Resim 1: Atipik adenomatöz hiperplazi : Son derece küçük, bir mikroskopik alana sığan, 5 mm altında tek sıralı hafif veya orta düzeyde atipi gösteren pnömositlerle döşeli lezyonlardır (HE x40)

Adenokarsinoma İnsitu (AİS)

AİS, tip II pnömosit / Clara hücrelerinin tamamen lepidik, noninvaziv bir proliferasyonudur (Resim-2). Bu tanıyı koyabilmek için stromal, pleval, vasküler invazyon olmamalı ve papiller, mikropapiller yapılar içermemelidir. AIS, küçük hücreli olmayan tüm kansinomların (KHDAK) %3 ila 4'ünü oluşturan nadir bir durumdur. Bu lezyonlar çoğunlukla müsinöz değildir. AIS, AAH'den daha büyük olup 5mm den büyük-3cm den küçük lezyonlardır (16, 17). BT' de buzlu cam görünümünde, solid-semisolid lezyon şeklinde ortaya çıkıyor. TNM sınıflamasında Tis (AİS) olarak yerini almaktadır (18, 19).



Resim 2: İn situ müsinöz olmayan adenokarsinom: Sınırlı, müsinöz olmayan tümör, tamamen lepidik bir büyüme gösterir. Herhangi bir invazyon görülmez. Tümör hafif kalınlaşmış, ancak korunmuş alveolar duvarlar boyunca çoğalan atipik pnömositlerden oluşur (HE x200)

Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MİA)

Bu terminoloji ilk defa 2015 DSÖ sınıflamasında kullanıldı. 3cm den küçük bu lezyonlarda bir odakta 5 mm ve daha az invazyon olmalıdır. Bunlar multipl olabilir, yine en büyük invaziv alan 5 mm den küçük olmalıdır (18). Evrelemede sadece invaziv boyut kullanılıyor. Lepidik bileşenli müsinöz olmayan ADK' lar da sekizinci TNM evrelemede pT1mi olarak yerini almaktadır (19) . Lenfovasküler, invazyon, pleval invazyon ve hava boşlukları boyunca yayılım (STAS) görüyorsak bu terminolojiyi kullanamayız (18). Lepidik patern gösteren bu lezyonlarda tanı lezyonun eksizyonu ve tamamının incelenmesi ile konabilir, küçük biyopside AİS ve MİAK tanısı kullanılmaz. Bu nedenle küçük biyopsilerde lepidik patern gösteren adenokarsinom terimi tercih edilir. (19)

İnvaziv Adenokarsinomlar

Akciğer Adenokarsinom 2021 DSÖ sınıflaması

İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom
Lepidik adenokarsinom
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom
Solid adenokarsinom
İnvaziv müsinöz adenokarsinom
Mikst İnvaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom
Kolloid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Adenokarsinom, enterik tip
Adenokarsinom, NOS

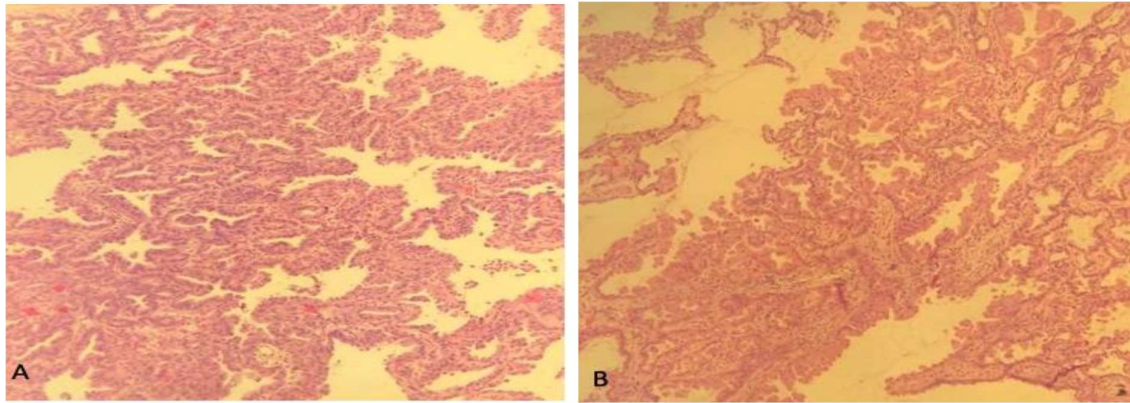
İnvaziv ADK' lar yeni DSÖ sınıflandırmasında, nadir varyantlara ek olarak, müsinöz olmayan ve

müsinöz tipler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır. Müsinöz olmayan tip klinik pratikte daha sık karşılaşılmamasına rağmen, müsinöz tip hala invaziv adenokarsinomların %3 ila %10'unu oluşturmaktadır (11, 15). Rezeke edilen ADK'lerin en az % 70'ini temsil eden invaziv ADK, 5 mm'den büyük invaziv bir bileşenin varlığı ile tanımlanır (İnvaziv adenokarsinom diyebilmemiz için en az bir odakta 5mm den fazla invazyon varlığını görmeliyiz) (15). Özellikle lepidik baskın lezyonlar için miyofibroblastik stromada invaziv tümör hücresi görülmelidir (15). İnvaziv ADK'ler patolojik olarak heterojendir ve genellikle asiner, papiller, mikropapiller, lepidik ve solid paternlerin değişik orandaki kombinasyonundan oluşur. Baskın histolojik yapıya göre isimlendirilirler. Bu alt tiplerin bazıları spesifik prognozla ilişkilidir: örneğin lepidik baskın ADK'ler % 90'luk mükemmel bir rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağ kalım ile karakterizedir (15). Aksine, tümörün içinde mikropapiller patern varlığı prognozu önemli ölçüde kötüleştirir (18, 20). AIS, MIA, lepidik

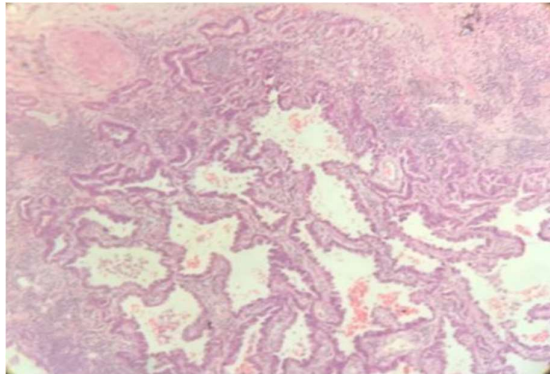
ve papiller baskın invaziv ADK'ler daha sık EGFR mutasyonuna uğrarken, asiner ve solid alt tipler daha sık KRAS mutasyonuna uğrar (18). Hava sahaları yoluyla yayılım (STAS) prognostik önemi olan histolojik bir özellik olarak tanımlanmaktadır (11).

Lepidik Adenokarsinom

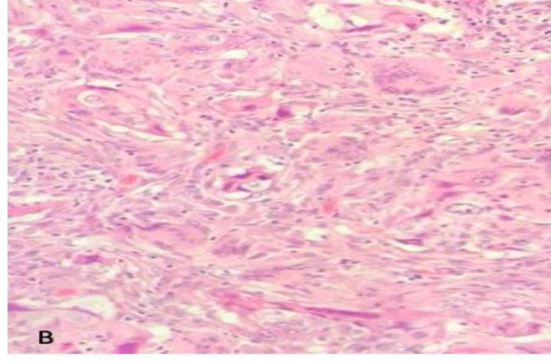
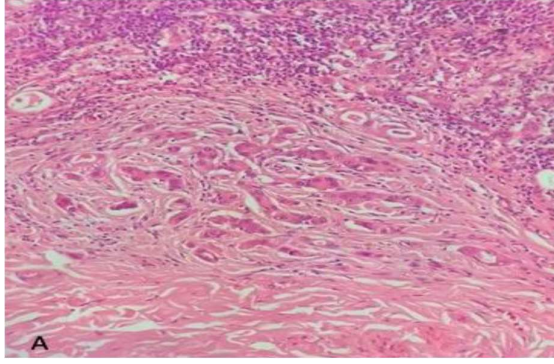
Lepidik ADK tipik olarak, AIS ve MIA ile ilgili tanımlanan morfolojiye benzer şekilde alveolar duvarların yüzeyi boyunca büyüyen pnömositik hücrelerden (tip II pnömositler veya Clara hücreleri) oluşur (Resim-3). En büyük boyutu 5 mm'den daha büyük olan en az bir odakta invaziv adenokarsinom mevcuttur. İnvazyon; lepidik patern dışındaki (yani asiner, papiller, mikropapiller ve/veya solid) histolojik alt tipler (Resim-3) veya invaziv tümör hücreleriyle ilişkili miyofibroblastik stroma (Resim-5) olarak tanımlanır (15).



Resim 3: Lepidik patern: Tümör hafif kalınlaşmış alveolar duvarların yüzeyi boyunca çoğalan kalabalık atipik pnömositlerden oluşur (HE x100)



Resim 4:İnvazyon alanı(HE x00)

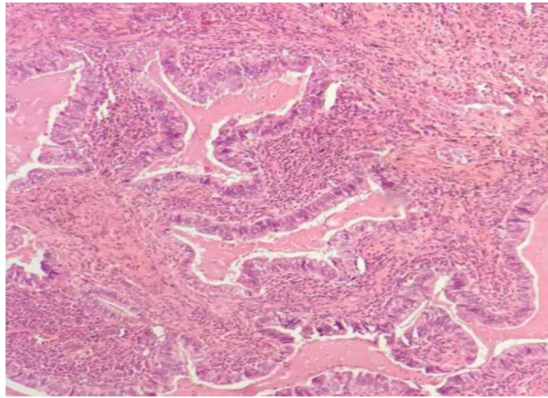


Resim 5 : Stromal invazyon (A-HE x100, B-HE x200)

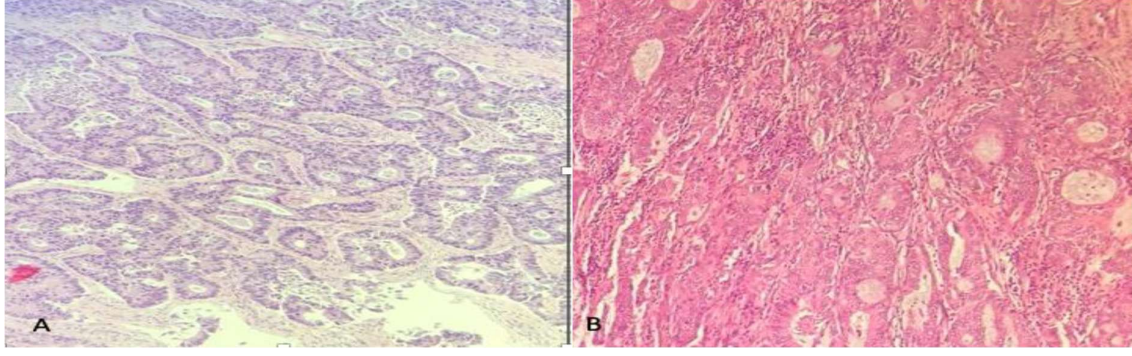
Alveoler yüzeyler boyunca pnömositlerin olması gereken lokalizasyonda tümör hücrelerinin proliferasyonu izlenir ve alveollerin normal organizasyonu bozulmamıştır. Lepidik paterndeki karsinomda alveoler içinde makrofaj kümeleri görülebilmekteyiz. Lepidik paterni diğer paternlerden ayırmak için elastik boyası kullanılabilir. Akciğerin interstisyumunda yer alan normal elastik lifleri lepidik paternde devam etmektedir. Dolayısıyla elastik liflerin varlığı ve kesintisiz bir şekilde devam etmesi lepidik paterni diğer paternlerden ayırt etmekte işe yaramaktadır (21). TNM Sınıflandırması tarafından tavsiye edildiği gibi kısmen lepidik müsinöz olmayan akciğer adenokarsinomlarında T-faktör boyutu belirlenmesi için sadece invaziv boyutun kullanılması önerilmektedir (11). Müsinöz ve non-müsinöz lepidik patern gösteren ADK'lar evre-klinik ve tedavi açısından çok farklı tümörlerdir. Non-müsinöz tipler EGFR mutasyonu gösteriyor ve TKI lerine iyi cevap veriyor, Müsinöz tiptekilerde ise TKI lerine cevap yoktur. Ayrıca bunların radyolojileri de çok farklı (22).

Asiner Adenokarsinom

Asiner patern ADK tümör hücreleri ile döşeli yuvarlak-oval şekilli glandüler yapılarla karakterlidir (Resim-6). Asiner yapıları döşeyen tümör hücreleri içerisinde veya luminal boşluklarda müsin bulunabilir. Alveoler çatı bozulmuştur. Lepidik paternde izlenmeyen miyofibroblastik stroma da burada izlenmektedir. Asiner paternde sırt sırta vermiş, içiçe geçmiş glandüler yapılardan oluşan, arada stromanın görülmediği veya desmoplastik stromada küçük gruplar, trabeküller ve tek tek hücreler şeklinde infiltrasyon oluşturan kribriform patern ve kompleks glandüler patern (Resim-7) diye bir tanım daha var. Bunlar asiner paternin az diferansiye hali olarak bilinmektedir (23). Karmaşık asiner oluşumların veya kribriform düzenlemelerin baskın olduğu akciğer ADK'ları, tümörlerin ağırlıklı olarak basit asiner yapılardan oluştuğundan daha kötü prognoza sahiptir (24).



Resim 6: Asiner patern: Tümör nükleer hiperkromazi ve belirgin nükleoller gösteren atipik epitel hücrelerinden oluşan; yuvarlak-oval şekilli bezlerden oluşur (HE x200)



Resim 7: Kribriform ve kompleks glandüler patern: Karmaşık asiner , kribriform oluşumların baskın olduğu akciğer adenokarsinomudur. Kribriform ve kompleks glandüler patern, yüksek dereceli patern olarak sınıflandırılır(A-HEx100,B-HEx200)

Papiller Adenokarsinom

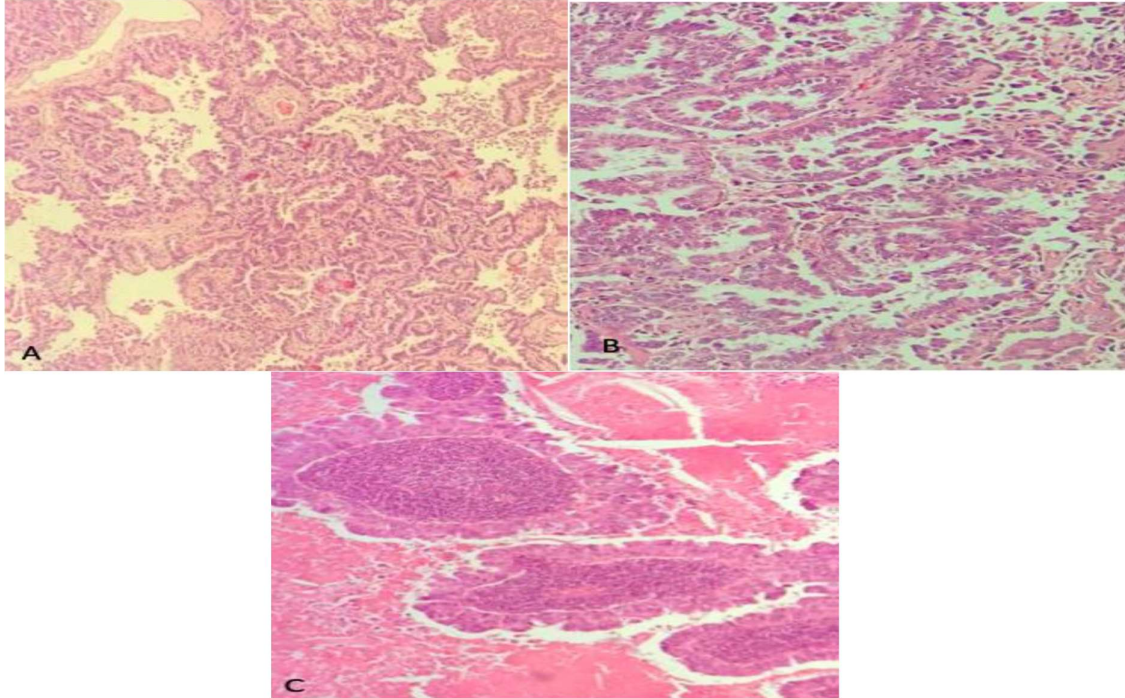
Papiller patern ADK, tümör hücrelerinin fibrovasküler korlar üzerinde proliferasyonu ile karakterlidir (Resim-8). Asiner paternde izlenen miyofibroblastik stroma burada olmayabilir (15, 25). Bir takip çalışmasında papiller akciğer ADK'ları yapısal ve sitolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılmıştır:

1- Küçük ila orta büyüklükte papilla ve hafif nükleer atipi ile "psödolepidik" büyüme,

2- Orta derecede atipi gösteren ve papiller tiroid karsinomu benzeri büyümeye sahip papilla

3- Belirgin atipi olan oldukça değişken boyutlu papilla

Bu çalışmada gruplar arasında hastalısız sağ kalımda da bir fark bulunmuştur. Lepidik paterne daha çok benzeyen 1. grupta hastalısız sağ kalım 62 ay iken tip 2 papilla olanlarda 57 ay ve üzerinde, grup 3 de ise 50 aya düşmüştür (24, 26)



Resim 8: Papiller patern: Tümör fibrovasküler çekirdeklerin yüzeyi boyunca büyüyen küboidal tümör hücreleri ile papiller bir patern gösterir (A,B-HE x100, C-HE x200)

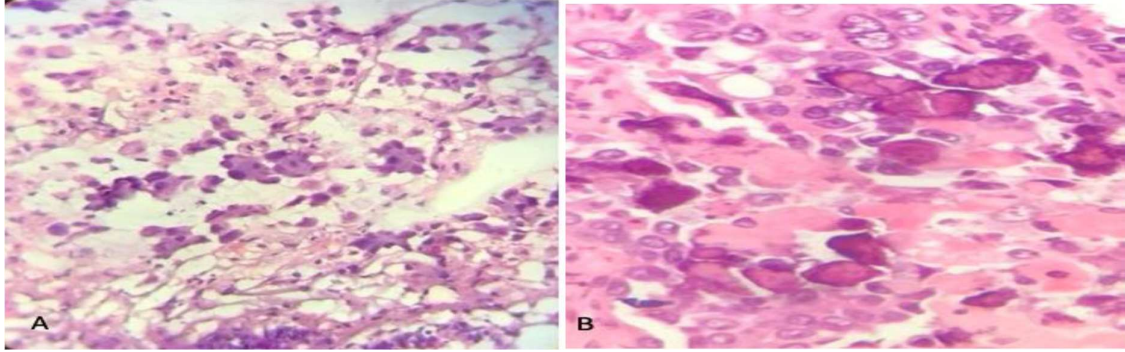
Mikropapiller Adenokarsinom

Fibrovasküler koru olmayan, alveol duvarına bağlı olabilecek veya bunlardan ayrı lümene dökülebilen

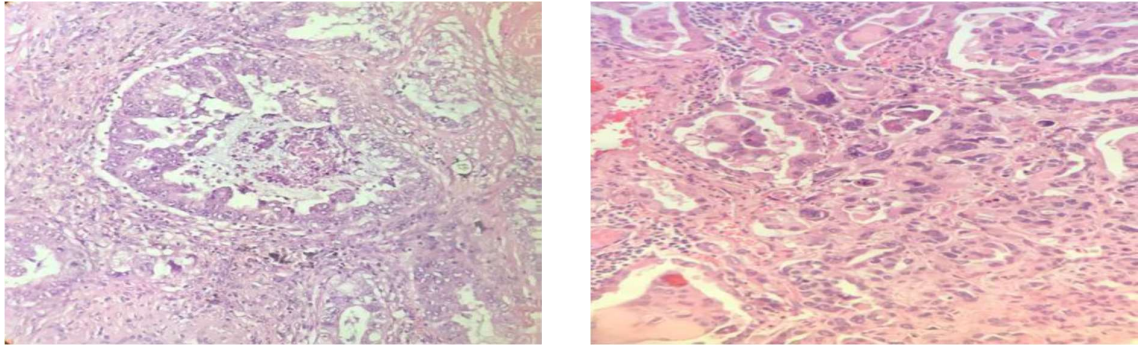
çiçek şeklinde gruplar veya alveoller içinde yüzer gibi küçük glandlar ve psammom cisimlerinden oluşuyor (Resim-9) (27). Daha yakın zamanda olumsuz prognoza sahip diğer mikropapiller patern formları tanımlanmıştır. Filigree patern denen

fibrovasküler koru olmayan, en az üç çekirdek yüksekliğinde yığılmış hassas dantel benzeri dar tümör hücreleri yığınlarından oluşur. Bunlar da yine birbirine bağlı olarak görünüyor ve lümen içine uzanıyor (Resim-10) (24, 28). Mikropapiller paternin stromal formunda ise tümör hücrelerinin kümeleri yarık benzeri boşluklar içinde stromaya infiltre olur (Resim-11) (24, 29). Akciğer ADK'unda mikropapiller büyüme, lenfatik ve plevral invazyon, nodal metastazlar ve ileri evre

hastalık gibi bir dizi olumsuz prognostik faktörle ilişkilidir (24, 30). Az miktarda mikropapiller patern bile olumsuz bir klinik etkiye sahiptir. Genel sağkalm, %1 kadar az mikropapiller paternli tümörlerde bile önemli ölçüde daha kötüdür (24, 31). Bir hava sahası, bir mikropapiller patern içerdiğinde, lepidik veya asiner yapılarla dolu olsa bile, mikropapiller patern olarak sınıflandırılmalıdır (Resim-12) (11)

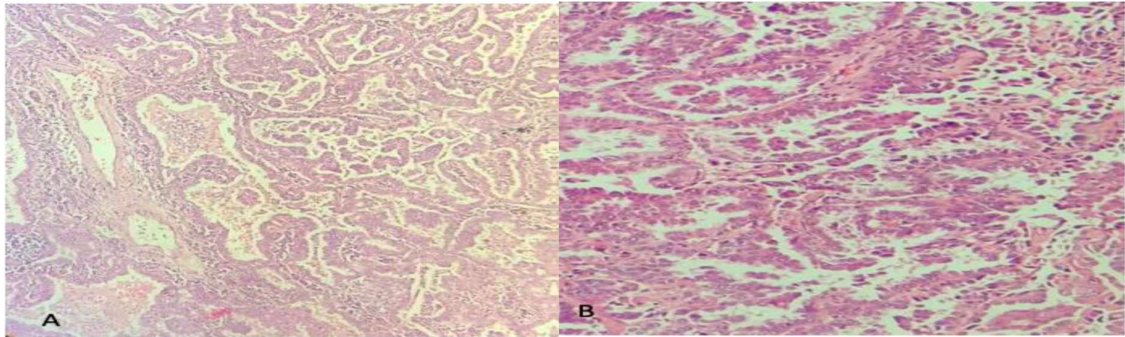


Resim 9: Mikropapiller patern: Tümör fibrovasküler çekirdekleri olmayan küçük papiller kümelerden oluşur ve yoğun mikrokalsifikasyon alanları içerebilir (A-HE x100, B-HE x200)



Resim 10: Filigree (Telkari) mikropapiller (MIP) patern: En az 3 tümör hücresi çekirdeğine sahip fibrovasküler koru içermeyen dantel benzeri dar tümör hücresi yığınları, bazal tümör hücresi katmanının üzerine yığılır (HE x200).

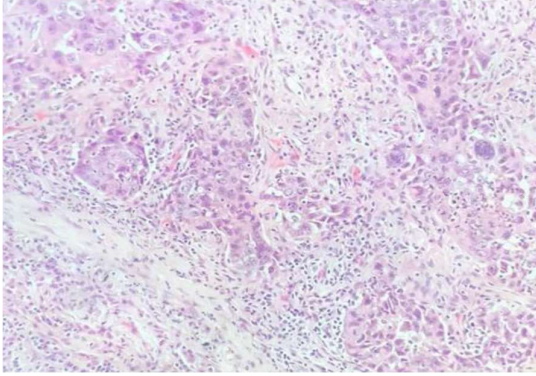
Resim11: Stromada klasik MIP patern örnekleri: Mikropapiller yapılar, bağ dokuları ile çevrili boşluklarda bulunur (HE x200)



Resim 12: Hava boşluklarında klasik MIP paterni: Asiner ve papiller yapılar olmasına rağmen, mikropapiller adenokarsinom ile dolu oldukları için, tümörün bu alanı asiner ve papiller adenokarsinom değil mikropapiller olarak sınıflandırılmalıdır (A-HE x200, B-HE x200).

Solid Patern Adenokarsinom

Morfolojik olarak glandüler diferansiasyonun izlenmediği, bol sitoplazmalı, tabakalar halinde yapılanma oluşturan tümörlerdir. Hematoksilin eozin kesitlerde glandüler yapılanmalar farkedilemez (Resim-13). Önceden büyük hücreli karsinom gurubunda değerlendirilirlerdi. Asiner, papiller veya lepidik patern görülmez, ancak daha fazla hücrede intrasitoplazmik müsin düşündürün intrasitoplazmik bazofilik globüller bulunur. D-PAS

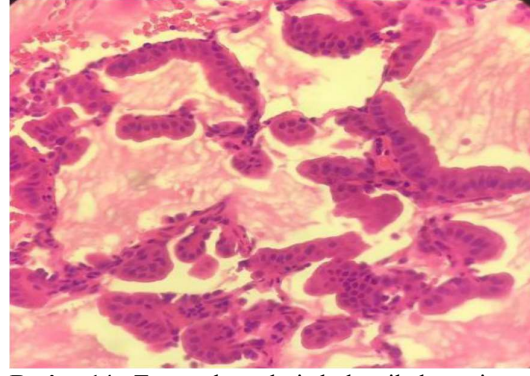


Resim-13: Solid patern: Tümör hücrelerinin solid tabakalarından oluşur (HE x200)

İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom

Yeni DSÖ sınıflandırması altında, invaziv adenokarsinom, nadir varyantlara ek olarak, müsinöz olmayan ve müsinöz tipler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır. Klinik uygulamada müsinöz olmayan tipe daha sık rastlanmasına rağmen, müsinöz tip hala invaziv adenokarsinomların %3 ila %10'unu oluşturmaktadır (11). Alveoller boyunca yayılan ve bol miktarda alveolleri dolduran mukus salgılayan müsinöz hücrelerden oluşur (Resim-14) ve 5 mm'den büyük bir invaziv alanı içerir. İmmünofenotip genellikle CK7+, TTF-1-, CDX2 odaksal +, CK20 odaksal + ve HNF4a+ ile karakterizedir (11, 34-37). Klinik radyolojik ve biyolojik özellikler açısından non-müsinöz ADK lardan son derece farklılık gösterir. Radyolojik görünümü de bazı durumlarda oldukça tipiktir ve diğer akciğer ADK'larından farklıdır. Aerojen yayılım, multisentrisite, bilateralite bunlarda daha fazladır. Bu özellikler ile klinik incelemede organize pnömoneyi düşündürür (18). Genetik olarak, bu tümör sık KRAS mutasyonları (%62-76, çoğunlukla G12D ve G12V), ardından NRG1 füzyonu, ERBB2 değişiklikleri ve diğer nadir

boyası ile çok sayıda intrasitoplazmik müsin varlığı izlenir (15). Solid baskın akciğer ADK'u, mikropapiller baskın akciğer ADK'u ile birlikte yüksek dereceli alt tipler olarak gruplandırılır (24, 32, 33). Solid adenokarsinom tanısı düşünüldüğünde, TTF-1 gibi akciğere özgü immünohistokimyasal belirteçler ve müsin saptamak için histokimyasal boyama kullanılarak tümörün aslında bir ADK olduğunu ve akciğer kaynaklı olduğunu belirlemek önemlidir (10, 24, 32).



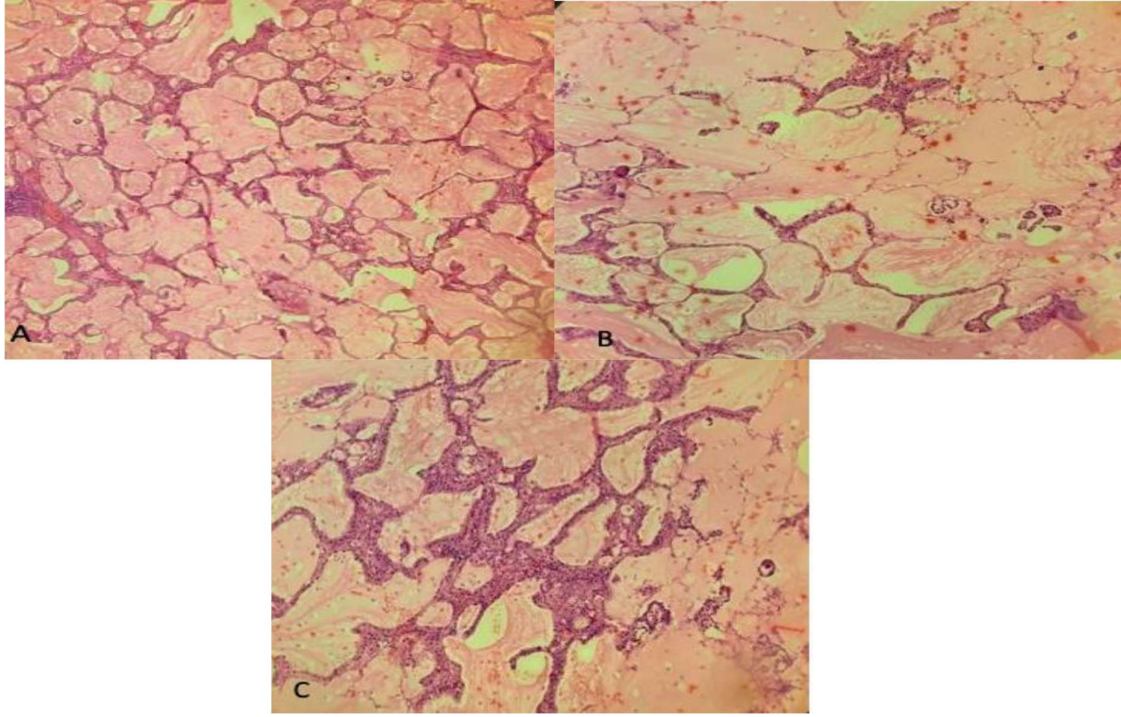
Resim 14: Tümör hücreleri, bol apikal müsin ve küçük bazal yerleşimli çekirdeklere sahip kübik ya da kolumnar hücrelerden oluşur (HE x200)

değişiklikler (ALK , ROS1 , NTRK1 , BRAF füzyonları) ile karakterizedir (RET , FGFR2/3 ve

NRG2 ve ERBB3 ve BRAF mutasyonları) (11, 38, 39) ve invaziv müsinöz olmayan adenokarsinomların aksine EGFR ve TP53 mutasyon oranları bunlarda düşüktür (11). KRAS mutasyonu daha sık olduğu için tedavi cevabı düşüktür ve TKI'lerine cevap yoktur. Yaşam süresi non-müsinözlerden daha kısa, daha çok pnömotik infiltrasyon ile karakterlidir (40-42).

Kolloidal Adenokarsinom

Kolloidal ADK, son derece geniş mukus göllenmeleri ile karakterizedir. Odaksal olarak iyi farklılaşmış müsinöz glandüler epitel müsin havuzları içinde izlenir. Çok yoğun müsin içinde tümör hücreleri çok göze çarpmayabilir (Resim-15) (15). İyi farklılaşmış kübik veya kolumnar müsinöz epitel ile kaplanmıştır (40). intestinal belirteçler (CDX2, CK20 ve Villin) için pozitif ve pnömosit belirteçleri (TTF-1 ve Napsin A) için negatif veya sadece fokal ve zayıf pozitif olabileceğinden, metastazdan ayırım genellikle klinik yollarla yapılır (11, 43, 44).



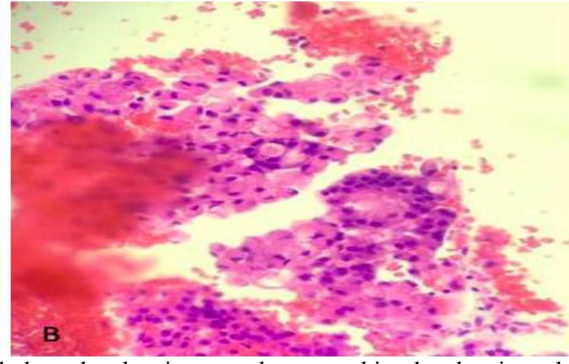
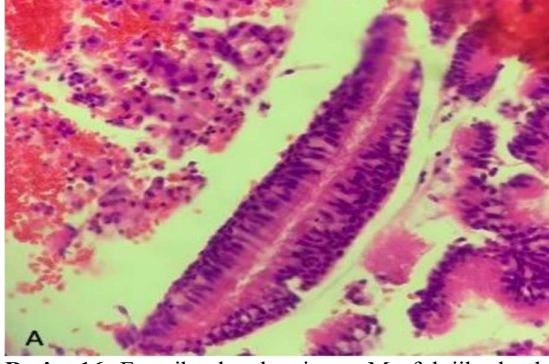
Resim 15: Kolloidal adenokarsinom, hava boşluklarını dolduran bol miktarda müsin havuzlarından oluşur. Fokal olarak iyi farklılaşmış müsinöz glandüler epitel fibröz septa yüzeyi boyunca ve müsin havuzları içinde büyür. Tümör hücreleri çok göze çarpmayabilir (A, B-HE x100, C-HE x200)

Fötal Adenokarsinom

Fötal ADK, fötal akciğer tübüllerine benzeyen, glikojen bakımından zengin, siliyer olmayan hücrelerden oluşan tübüllere sahip glandüler elemanlardan oluşur (45). Bu tümör hücreleri, belirgin şeffaf sitoplazmaya sahiptir ve skuamoid morüller mevcuttur (10, 40). Çoğu, iyi prognoza sahiptir ve düşük derecelidir. Yüksek dereceli olanları da vardır. Diğer histolojik alt tiplerle karışım olduğunda, tümör baskın bileşene göre sınıflandırılmalıdır (15, 46). Bu tümör tipik olarak diğer adenokarsinomlardan daha genç hastalarda ortaya çıkar. β -katenin ve WNT sinyal yolundaki anormallikler, düşük dereceli veya iyi farklılaşmış fötal adenokarsinomların patogenezinde çok önemlidir ve onları geleneksel adenokarsinomlardan moleküler olarak farklı kılar. Tümör hücreleri, immünohistokimyasal olarak β -katenin antikoru ile anormal nükleer ve sitoplazmik ekspresyon gösterir (11, 15, 47).

Enterik Adenokarsinom

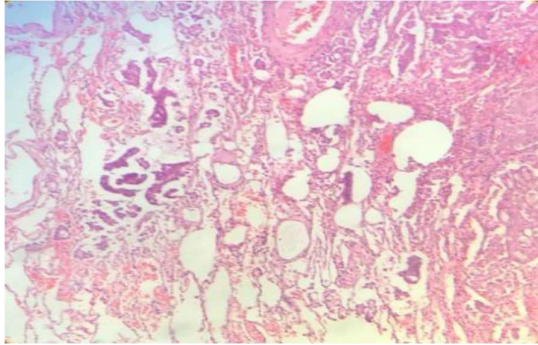
Enterik ADK, kolon adenokarsinomlarına benzer histomorfolojik özellik gösterirler. Nükleer pseudostratifikasyon gösteren kübik hücrelerden oluşan asiner yapılar ile karakterizedirler (Resim-16). Geniş nekroz alanları mevcuttur (15, 40). Vakaların yarısından fazlasında, enterik farklılaşmanın tipik immünohistokimyasal belirteçlerinden en az birini, yani CDX2, CK20 veya MUC2'yi ekspresye eden 'entero benzeri' bir patolojik morfoloji sergiler. Bu yüzden, bu malignite genellikle kolorektal kanser metastazından ayırt edilemez görünür ve ayırıcı tanıyı zorlaştırır (48). Histolojik inceleme, kolorektal kanser metastazlarının monomorfik özelliklerinin aksine, hem kolon hem de akciğer kanseri ayırt edici belirteçleri ekspresye edebilen hücrelerle özel bir tümör içi heterojenite gösterir. Bununla birlikte, bu tanı için, tümör örneğinin yarısından fazlasında 'entero benzeri' hücrelerin tanımlanması zorunludur (48, 49).



Resim 16: Enterik adenokarsinom: Morfolojik olarak kolon adenokarsinomuna benzeyen bir adenokarsinomdan oluşur. Tümör, nükleer psödostratifikasyon ile küboidal ve kolumnar hücrelerden oluşur(A, B-HE x200)

STAS

STAS, ana tümörün kenarının ötesindeki hava boşlukları içindeki tümör hücreleri olarak tanımlanır (Resim-17). Prognostik önemi olan histolojik bir özellik olarak tanımlanmaktadır. Adenokarsinomdaki STAS, mikropapiller yapılar, solid adalar ve diskoheziv tek hücreler dahil olmak üzere üç morfolojik modelden oluşur (50). Atipik morfoloji, hücreleri alveolar makrofajlardan ayırır (11).



Resim 17: STAS: Ana tümörün kenarının ötesindeki hava boşluklarında tümör hücreleri izlenmektedir (HE x100)

STAS, rezeke edilmiş akciğer adenokarsinomunda ve araştırılan tüm majör histolojik akciğer kanseri tiplerinde daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (11, 50-58). Lobektomili hastalara kıyasla sınırlı rezeksiyon yapılan hastalarda STAS'ın daha kötü prognozla ilişkisi daha güçlü görünmektedir (11, 50). STAS, bir tümör yayılım paterni olarak kabul edildiğinden, paternlerin toplam yüzdesine veya evreleme için tümör boyutuna dahil edilmez (11) .

Adenokarsinomların Derecelendirilmesi

Müsinöz olmayan adenokarsinomların baskın histolojik paterne dayalı sınıflandırması prognoz ile iyi bir korelasyon ortaya koymaktadır. Genel olarak, lepidik baskın tümörler asiner veya papiller baskın adenokarsinomdan daha iyi bir prognoza sahiptir,

mikropapiller ve solid baskın tümörler ise en kötü prognoza sahiptir (11, 30, 59-63) . “Baskın alt tip” sınıflandırmasının prognostik değerindeki özel bir eksiklik, “baskın olmayan” miktarlarda kötü prognostik paternlerin, özellikle mikropapiller paternlerin, bir tümörün sadece küçük bir bileşeni içerdiğinde bile olumsuz bir sonuçla ilişkilendirilmiş olmasıdır (11, 64-66). Bu nedenle, IASLC patoloji komitesi tarafından; invaziv müsinöz olmayan adenokarsinomlar için üç kademeli bir derecelendirme sistemi ile küçük miktarlarda yüksek dereceli bileşenleri içeren bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir (11, 67). Bu geliştirilen derecelendirme sistemi, özellikle yüksek dereceli paternleri (mikropapiller, solid, kribriform ve kompleks glandüler paternler tümörün en az %20'sini oluşturuyorlarsa) hesaba katan baskın histolojik patern artı en kötü patern kombinasyonuna dayanmaktadır (Tablo 2). Bu önerilen IASLC derecelendirme şeması, geniş bir doğrulama kohortunda nükleer veya sitolojik derece, STAS varlığı, nekroz veya diğer olumsuz prognostik özellikleri içeren modellerden üstün olduğunu kanıtlamıştır (11, 67).

Tablo 2: İnvaziv Müsinöz Olmayan Adenokarsinomların Derecelendirilmesi

Derece 1 (iyi diferansiye)	Yüksek dereceli patern yok veya <%20 olan lepidik baskın
Derece 2 (orta derecede diferansiye)	Asiner veya papiller baskın, yüksek dereceli patern yok veya <%20
Derece 3 (zayıf diferansiye)	≥%20 yüksek dereceli paterni olan herhangi bir tümör

yüksek dereceli patern: (solid, mikropapiller veya kompleks glandüler) herhangi bir tümör. Baskın ve yüksek dereceli paternlere dayalı bu derecelendirme sistemi, invaziv Pulmoner adenokarsinom için pratik ve prognostiktir. Gözlemler arası tekrarlanabilirlik, iyi bir uyum ortaya koymuştur (67).

3. KAYNAKLAR

1. Sung, H., et al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Sağlık Bakanlığı, T.C., Türkiye Kanser İstatistikleri. 2017, T.H.S. Kurumu, Editor. 2021, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ankara
3. Howlader, N., et al., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 (p. based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016).
4. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2016. Howlader, N., et al., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2020.
5. Horn, L., Pulmonary adenocarcinoma: approaches to treatment. 2018: Elsevier Health Sciences.
6. Travis, W.D., et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016. 11(8): p. 1204-1223.
7. Ettinger, D.S., et al., NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. 14(3): p. 255-64.
8. Ge, C., et al., Phase I clinical trial of a novel autologous modified-DC vaccine in patients with resected NSCLC. *BMC Cancer*, 2017. 17(1): p. 884.
9. Pal, P., M. Cabanero, and M.S. Tsao, Chapter 2 -Pulmonary Adenocarcinoma -Pathology and Molecular Testing, in *Pulmonary Adenocarcinoma: Approaches to Treatment*, L. Horn, Editor. 2019, Elsevier. p. 13-33.
10. Travis, W.D., 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(9): p. 1243-1260.
11. Nicholson, A.G., et al., The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*, 2022. 17(3): p. 362-387.
12. Thway, K., et al., Primary pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion: a new tumor entity. *The American journal of surgical pathology*, 2011. 35(11): p. 1722-1732.
13. Saito, R., et al., Novel Histologic Classification of Small Tumor Cell Nests for Lung Adenocarcinoma With Prognostic and Etiological Significance: Small Solid Nests and Pure Micropapillary Nests. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2021. 45(5): p. 604-615.
14. Xing, Y., et al., Analysis of pre-invasive lung adenocarcinoma lesions on thin-section computerized tomography. *The clinical respiratory journal*, 2015. 9(3): p. 289-296.
15. Travis, W.D., 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): p. 244-85.
16. Sacks, D., et al., Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*, 2018. 13(6): p. 612-632.
17. Sakurai, H., et al., Bronchioloalveolar carcinoma of the lung 3 centimeters or less in diameter: a prognostic assessment. *Ann Thorac Surg*, 2004. 78(5): p. 1728-33.
18. Cohen, J.G., et al., Lung adenocarcinomas: correlation of computed tomography and pathology findings. *Diagn Interv Imaging*, 2016. 97(10): p. 955-963.
19. Nicholson, A.G., et al., Eighth Edition Staging of Thoracic Malignancies: Implications for the Reporting Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*, 2018. 142(5): p. 645-661.
20. Yeh, Y.C., et al., Stromal invasion and micropapillary pattern in 212 consecutive surgically resected stage I lung adenocarcinomas: histopathological categories for prognosis prediction. *J Clin Pathol*, 2012. 65(10): p. 910-8.
21. Thunnissen, E., et al., Elastin in pulmonary pathology: relevance in tumours with a lepidic or papillary appearance. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Histopathology*, 2022. 80(3): p. 457-467.
22. Zugazagoitia, J., et al., The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: current concepts and future prospects. *J Thorac Dis*, 2014. 6(Suppl 5): p. S526-36.
23. Moreira, A.L., et al., Cribriform and fused glands are patterns of high-grade pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol*, 2014. 45(2): p. 213-20.
24. Butnor, K.J., Controversies and challenges in the histologic subtyping of lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res*, 2020. 9(3): p. 839-846.
25. Borczuk, A.C., Prognostic considerations of the new World Health Organization classification of lung adenocarcinoma. *Eur Respir Rev*, 2016. 25(142): p. 364-371.
26. Warth, A., et al., Clinical Relevance of Different Papillary Growth Patterns of Pulmonary

- Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40(6): p. 818-26.
27. Ninomiya, H., et al., Correlation between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas Significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type. *Lung Cancer*, 2009. 63(2): p. 235-40.
 28. Emoto, K., et al., Expansion of the Concept of Micropapillary Adenocarcinoma to Include a Newly Recognized Filigree Pattern as Well as the Classical Pattern Based on 1468 Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*, 2019. 14(11): p. 1948-1961.
 29. Ohe, M., et al., Stromal micropapillary component as a novel unfavorable prognostic factor of lung adenocarcinoma. *Diagn Pathol*, 2012. 7: p. 3.
 30. Yoshizawa, A., et al., Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol*, 2013. 8(1): p. 52-61.
 31. Lee, G., et al., Clinical impact of minimal micropapillary pattern in invasive lung adenocarcinoma: prognostic significance and survival outcomes. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39(5): p. 660-6.
 32. Russell, P.A., et al., Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(9): p.1496-504.
 33. Murakami, S., et al., Prognostic value of the new IASLC/ATS/ERS classification of clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 2015. 90(2): p. 199-204.
 34. Matsubara, D., et al., Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas. *Cancer Sci*, 2017. 108(9): p. 1888-1896.
 35. Hwang, D.H., et al., KRAS and NKX2-1 Mutations in Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol*, 2016. 11(4): p. 496-503.
 36. Snyder, E.L., et al., Nkx2-1 represses a latent gastric differentiation program in lung adenocarcinoma. *Mol Cell*, 2013. 50(2): p. 185-99.
 37. Sugano, M., et al., HNF4 α as a marker for invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37(2): p. 211-8.
 38. Chang, J.C., et al., Comprehensive Molecular and Clinicopathologic Analysis of 200 Pulmonary Invasive Mucinous Adenocarcinomas Identifies Distinct Characteristics of Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*, 2021. 27(14): p. 4066-4076.
 39. Nakaoku, T., et al., Druggable oncogene fusions in invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2014. 20(12): p. 3087-93.
 40. Kuhn, E., et al., Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. *Pathologica*, 2018. 110(1): p. 5-11.
 41. Cha, M.J., et al., Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. 147(3): p. 921-928.e2.
 42. Kadota, K., et al., KRAS Mutation Is a Significant Prognostic Factor in Early-stage Lung Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40(12): p. 1579-1590.
 43. Rossi, G., et al., Primary mucinous (so-called colloid) carcinomas of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study with special reference to CDX-2 homeobox gene and MUC2 expression. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(4): p. 442-52.
 44. Chen, M., et al., Distinctive features of immunostaining and mutational load in primary pulmonary enteric adenocarcinoma: implications for differential diagnosis and immunotherapy. *J Transl Med*, 2018. 16(1): p. 81.
 45. Travis, W.D., Pathology and Genetics Tumours of The Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours, 2004.
 46. Nakatani, Y., et al., Pulmonary adenocarcinomas of the fetal lung type: a clinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade and high-grade forms. *Am J Surg Pathol*, 1998. 22(4): p. 399-411.
 47. Nakatani, Y., et al., Aberrant nuclear localization and gene mutation of beta-catenin in low-grade adenocarcinoma of fetal lung type: up-regulation of the Wnt signaling pathway may be a common denominator for the development of tumors that form morules. *Mod Pathol*, 2002. 15(6): p. 617-24.
 48. Palmirotta, R., et al., Pulmonary enteric adenocarcinoma: an overview. *Expert Rev Mol Med*, 2020. 22: p. e1.
 49. Truini, A., et al., Classification of different patterns of pulmonary adenocarcinomas. *Expert Rev Respir Med*, 2015. 9(5): p. 571-86.
 50. Kadota, K., et al., Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*, 2015. 10(5): p. 806-814.
 51. Warth, A., et al., Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39(6): p. 793-801.
 52. Bains, S., et al., Procedure-Specific Risk Prediction for Recurrence in Patients Undergoing

- Lobectomy or Sublobar Resection for Small (≤ 2 cm) Lung Adenocarcinoma: An International Cohort Analysis. *J Thorac Oncol*, 2019. 14(1): p. 72-86.
53. Aly, R.G., et al., Spread Through Air Spaces (STAS) Is Prognostic in Atypical Carcinoid, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, and Small Cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol*, 2019. 14(9): p. 1583-1593.
54. Liu, H., et al., Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Non-small Cell Lung Cancers: a Meta-Analysis Including 3564 Patients. *Pathol Oncol Res*, 2019. 25(4): p. 1303-1310.
55. Lu, S., et al., Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol*, 2017. 12(2): p. 223-234.
56. Yokoyama, S., et al., Tumor Spread Through Air Spaces Identifies a Distinct Subgroup With Poor Prognosis in Surgically Resected Lung Pleomorphic Carcinoma. *Chest*, 2018. 154(4): p. 838-847.
57. Kadota, 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*, 2019. 43(8): p. 1033-1041.
58. Eguchi, T., 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*, 2019. 14(1): p. 87-98.
59. Yoshizawa, A., 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(5): p. 653-64.
60. Tsuta, K., 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(3): p. 371-376.
61. Song, 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(11): p. 1262-8.
62. Russell, P.A., et al., Correlation of mutation status and survival with predominant histologic subtype according to the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification in stage III (N2) patients. *J Thorac Oncol*, 2013. 8(4): p. 461-8.
63. von der Thüsen, J.H., et al., Prognostic significance of predominant histologic pattern and nuclear grade in resected adenocarcinoma of the lung: potential parameters for a grading system. *J Thorac Oncol*, 2013. 8(1): p. 37-44.
64. Wang, W., et al., Both the presence of a micropapillary component and the micropapillary predominant subtype predict poor prognosis after lung adenocarcinoma resection: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*, 2020. 15(1): p. 154.
65. Yuan, Y., et al., Presence of micropapillary and solid patterns are associated with nodal upstaging and unfavorable prognosis among patient with cT1N0M0 lung adenocarcinoma: a large-scale analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018. 144(4): p. 743-749.
66. Zhao, 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*, 2016. 23(6): p. 2099-105.
67. Moreira, A.L., 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*, 2020. 15(10): p. 1599-1610.