



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2018, 5(3):76-79

Akciğer Adenokarsinomunda Tümör Boyutu ve Histopatolojik Alt Tipin Sağkalım Üzerine Etkileri

Aykut Eliçora¹, Hüseyin F. Sezer⁴, Kürşat Yıldız³, Salih Topçu², Adil Avcı², Galbinur Abdullayev².

¹Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi A.D. Zonguldak, Türkiye, aykutelicora@yahoo.com.tr

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi A.D. Kocaeli, Türkiye, drsaliht@yahoo.com, adil.dr@gmail.com, galbinurabdullayev@gmail.com

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.D. Kocaeli, Türkiye, pulmoner@hotmail.com,

⁴Kastamonu Devlet Hastanesi, Kastamonu, Türkiye, hfs.hfs@gmail.com

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Aykut Eliçora,

Gönderim Tarihi / Received: 06.06.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 03.09.2018

Öz

Giriş: Akciğer kanserinde, bronkoalveoler karsinom ve mikst tip adenokarsinom terminolojisi terk edilmiştir. İnvazif adenokarsinomlar lepidik, asiner, papiller ve solid olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma ile adenokarsinom histopatolojik alt tip tanımlamasına standartizasyon getirilmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmanın amacı akciğer adenokarsinom alt tiplerinde uzun süreli sağkalımı değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile opere edilen ve patolojik sonuçları adenokarsinom olan toplam 128 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, rezeksiyon tipi, tümör boyutu, histolojik alt tipleri ve sağ kalımları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 109 (% 85,1) erkek ve 19 (%14,9) kadın olmak üzere toplam 128 hasta vardı. Histopatolojik olarak, asiner paternde 48 olgu (% 37,5), lepidik paternde 32 olgu (% 25), solid paternde 34 olgu (% 26,5) ve 14 olgu (% 10,9) in-situ paternde idi. Histopatolojik tip ve ortalama sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Histolojik alt tip hayatta kalma süresi açısından etkili değildir ancak gelecekte spesifik hedefe yönelik tedaviler ile oldukça önemli hale gelecektir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, Kanser, Adenokarsinom.

Abstract

Background: Bronchoalveolar carcinoma and mixed subtype terminology have been abandoned. Invasive adenocarcinoma is now classified as lepidic, acinar, papillary and solid. This classification provides a very necessary standard for pathological diagnosis. The aim of this study lung adenocarcinomas that operated in our clinic classified according to the new classification and long term survivals compared.

Material and method: Totally 128 patients that were resected with the cause of non-small cell lung cancer and whose pathologic results were adenocarcinoma were included to this study. Demographic characteristics, resection type, tumor size, histological subtypes and survival of the patients were evaluated.

Results : In our study, there were 109 (85,1%) male patients and 19 (14,9%) female patients with a total number of 128. Histopathologically, there were 48 cases (37,5%) in the acinar pattern, 32 cases (25%) in the lepidic pattern, 34 cases (26,5%) in the solid pattern and 14 cases (10,9%) in-situ pattern. There was no statistically significant difference between histopathological type and average survival time.

Conclusion: The histologic subtype was not effective in terms of survival time, it would become very important with the specific targeted therapies in the future.

Key Words: Lung, Cancer, Adenocarcinoma.

1. Giriş

Akciğer kanseri kadın ve erkeklerde en sık ölüme neden olan kanser türüdür [1]. Adenokarsinom akciğer kanserinin en yaygın görülen histolojik alt tipidir [2]. Primer akciğer adenokarsinomunun; bronkoalveolar, asiner, papiller ve solid olmak üzere dört yapısal büyüme paterni mevcuttur [3]. Yapılan birçok

çalışmada akciğer adenokarsinomunun histopatolojik büyüme paternlerinin hastaların sağ kalımı ile korele olduğunu gösterilmiştir(4). Uluslararası akciğer kanseri çalışma birliği/Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (IASLC/ATS/ERS) tarafından yeni bir akciğer adenokarsinom sınıflandırması önerilmiştir

[3]. Bu sınıflandırmaya göre radyolojik, histolojik, klinik ve moleküler özelliklere göre akciğer kanserinin farklı alt grupları oluşturulmuştur. Yeni sınıflandırmada bronkoalveolar karsinom (BAK) dört ana alt gruba ayrılmıştır: preinvasiv lezyon (adenokarsinoma insitu: AIS), minimal invaziv adenokarsinom (MIA, ≤ 3 cm lepidic predominant tumor ve ≤ 5 mm invazyon), invaziv adenokarsinom (IA; > 5 mm invazyon) ve invaziv adenokarsinom varyantı (VIA) [4]. Bizim çalışmamızda kliniğimizde opere edilen adenokarsinomlar yeni sınıflamaya göre sınıflandırılmış ve uzun dönem yaşam süreleri karşılaştırılmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, 01.01.2010-30.05.2016 tarihleri arasında tarafımızca küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile rezeksiyon yapılan ve patoloji sonucu adenokarsinom olan 128 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, rezeksiyon tipi, tümör boyutu, histolojik alt tipleri ve sağ kalımları değerlendirildi.

Tümör evrelendirilmesi "Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği (IASLC)" tarafından kabul edilen 7. uluslararası akciğer kanserleri sınıflamasına göre yapıldı. Histopatolojik alt tiplere Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırması göre belirlendi. Tümör alt grubunda tümör boyutuna göre sağ kalım hesaplanırken tümör boyutları grup I (0-3 cm), grup II (> 3 ve < 5 cm), grup III (5-7 cm) ve grup IV (> 7 cm) olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Yaş değeri hesaplanır iken kimlik yaşından operasyon süresine kadar geçen süre, yaşam süresi hesaplanır iken operasyon gününden ölüm tarihi yada 30.05.2016 tarihine kadar geçen süre baz alındı. Hastaların yaşam süreleri 30.05.2016 tarihi itibarı ile hesaplandı. Rezeksiyon tipi açısından üç grup oluşturuldu. Grup I; lobektomi-pnomonektomi, grup II; wedge rezeksiyon-segmentektomi, grup III; akciğer+diyafragma veya göğüs duvarı rezeksiyonu (genişletilmiş rezeksiyon) olarak belirlendi. Histopatolojik incelemede asiner, lepidik, solid patern ve in-situ alt grupları değerlendirildi.

İstatistiksel analizler SPSS 19.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm std olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sapma, sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Sağ kalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak tahmin edildi. Gruplar arasındaki sağ kalım dağılımı, log-rank testi ile karşılaştırıldı. Tüm testler için 0,05'ten küçük P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Sonuçlar

Çalışmamızda 128 hastanın 109'u (%85,1) erkek, 19'u (%14,9) kadın idi. Hastaların genel yaş ortalaması $59,61 \pm 7,72$, erkek hastaların yaş ortalaması $59,48 \pm 7,40$, kadın hastaların yaş ortalaması $60,37 \pm 9,56$ idi. Erkek ve kadın hastalar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,644$). Ortalama yaşam süresi tüm olgular değerlendirildiğinde

$79,7 \pm 5,4$ ay iken erkeklerde $78,1 \pm 6$ ay, kadınlarda $83,5 \pm 11$ ay idi. Ortalama yaşam süresi açısından erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,632$).

Kitle lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde sağ üst lobda 48 (%37,5), sağ orta lobda 4 (%3,1), sağ alt lobda 26 (%20,3), sol üst lobda 30 (%23,4), sol alt lobda 20 (%15,6) olgu mevcuttu. Lokalizasyona göre ortalama yaşam süreleri sağ üst lobda $95,9 \pm 7,057$, sağ orta lobda $97,5 \pm 31,231$, sağ alt lobda $42 \pm 6,970$, sol üst lobda $51 \pm 6,112$, sol alt lobda $82,1 \pm 10,888$ olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde lokalizasyonlar arasında yaşam süresi bakımından anlamlı fark saptandı ($p=0,023$). Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde sağ alt lob ve sağ üst lob arasında ($p=0,02$), sol üst lob ve sağ alt lob arasında ($p=0,014$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Rezeksiyon tipi açısından grup I (lobektomi-pnomonektomi) 98 (% 76,5) olgu, grup II (wedge rezeksiyon-segmentektomi) 19 (%14,8) olgu ve grup III (extended rezeksiyon) 11 (%8,59) olgudan oluşmakta idi. Ortalama yaşam süreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,441$). Ancak 48,7 ay ile grup II en düşük ortalama yaşam süresine sahipti.

Kitle boyutu açısından değerlendirildiğinde grup I'de 60 (%46,8), grup II 47 (%36,7), grup III 15 (%11,7) ve grup IV'de 6 (%4,6) olgu mevcuttu. Kitle boyutu ile ortalama yaşam süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,738$) (Tablo 1).

Tablo 1: Tümör boyutu ve yaşam süreleri.

Tümör boyutu	Olgu sayısı	Yaşam süresi (ay)	P değeri
Grup I (0-3 cm)	60 (%46.8)	79.891 \pm 8.402	0.738
Grup II (> 3 , < 5 cm)	47 (%36.7)	71.607 \pm 8.689	0.738
Grup III (5-7 cm)	15 (%11.7)	90.643 \pm 11.159	0.738
Grup IV (> 7 cm)	6 (%4.6)	52.667 \pm 16.058	0.738

Olgular histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde asiner paternde 48 (%37,5) olgu, lepidik paternde 32 (%25) olgu, solid paternde 34 (%26,5) olgu ve in-situ 14 (%10,9) olgu mevcuttu. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde histopatolojik tip ile ortalama yaşam süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,879$) (Tablo 2).

Tablo 2: Histopatolojik alt tip ve yaşam süreleri

Histopatolojik alt tip	Olgu sayısı	Yaşam süresi (ay)	P değeri
Asiner	48 (%37,5)	80.230 \pm 8.918	0,879
Lepidik	32 (%25)	69.622 \pm 7.070	0.879
Solid	34 (%26,5)	81.352 \pm 10.095	0.879
In-situ	14 (%10,9)	63.250 \pm 6.415	0.879

4. Tartışma

Akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğu küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılmaktadır. En sık görülen histopatolojik tip adenokarsinom olup önceki sınıflamada invaziv adenokarsinomların birçoğu miks tip olarak raporlanmaktaydı. Bu nedenle IASLC/ATS/ERS akciğer adenokarsinomlarında yeni bir histolojik sınıflandırma geliştirdi [3]. Bu sınıflandırmada heterojen histolojik alt tiplerden oluşan invaziv adenokanserlere pratik bir yaklaşım getirilmiştir. Daha önceki sınıflamada “miks”terimi kullanılmıştır. Yeni sınıflamada histolojik paternler semikantitatif %5’lik dilimler halinde değerlendirilerek tek bir dominant pattern belirlenmiş ve kapsamlı bir histolojik alt tiplere yapılmıştır. Böylece tümör hem dominant bölümüne göre sınıflandırılmakta hem de alt tip yüzdelere göre bildirilebilmektedir. Başlıca histolojik tipleri; lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve soliddir. Bu alt tiplerin bir avantajı da primer tümörlerin intrapulmoner metastazlardan ayırt edilmesini sağlamasıdır. Bizim çalışmamızda en sık görülen histopatolojik alt tip asiner idi.

Yeni sınıflamada nodül boyutu oldukça önemlidir. Buna göre insitu adenokarsinomlar (AIS) 3 cm’den küçük lepidik paternli soliter adenokarsinomlardır. AIS müsinoz ve non-müsinoz olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Minimal invaziv adenokarsinomlar (MIA) dominant lepidik paternli, 0,5 cm’den daha küçük invazyon odakları içeren, küçük (<3 cm) soliter adenokarsinomlardır. Genellikle non-müsinozdürler. MIA tanısı; tümör nekroz içeriyorsa, lenfatikleri, kan damarlarını veya plevrayı invaze ediyorsa dışlanır [3 5]. Önceden BAK olarak bilinen tümörlerin bir başka tipide lepidik dominant adenokarsinomdur. MIA’dan farkı tümörün nekroz içeriyor olması veya lenfatikleri, kan damarlarını ya da plevrayı invaze ediyor olmasıdır.

LASLC/ATS/ERS sınıflandırmasında gen değişiklikleri dikkate alınmıştır. Bu sınıflandırmada gen değişiklikleri ile adenokarsinom subtipleri tahmin edilebilmektedir. Buna göre Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) mutasyonları daha çok papiller dominant adenokarsinomlar (PPA)’da görülmektedir. KRAS mutasyonları invaziv müsinoz adenokarsinom (IMA), ALK translokasyonları asiner dominant adenokarsinom (APA) ve mikropapiller dominant adenokarsinom (MPA)’da görülmektedir. Dominant paternler ve genetik mutasyonlar arasında en güçlü ilişki IMA ile gösterilmiştir. EGFR mutasyonları ve ALK translokasyonları olan hastalar sırasıyla EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (gefitinib, erlotinib, afatinib) ve ALK inhibitörleri (crizotinib) ile dramatik yanıtlar göstermiştir [6 7].

LASLC/ATS/ERS akciğer adenokarsinom histolojik sınıflandırması büyük bir prognostik değere sahiptir [1 8]. İn situ adenokarsinomlu olguların lezyonları komplet olarak rezeke edildiğinde spesifik sağ kalım oranları % 100’dür. Noguchi ve arkadaşları al [9]

vasküler ve plevral invazyonu olmayan fokal invaziv tümörlerin %100 hastalısız sağ kalım gösterdiğini bildirmiştir. İnvaziv adenokarsinomlar arasında lepidik dominant alt tip 5 yılda %75-85 arasında değişen daha iyi sağ kalım oranları göstermektedir. Asiner ve papiller için farklı çalışmalarda hayatta kalma oranları değişkenlik göstermekle birlikte 5 yıllık sağ kalım %50-70’dır. Son olarak solid ve mikropapiller dominant tümörler en kötü prognoza sahip olup 5 yıllık sağ kalım oranları %30-40’dır [4]. Erken evre tümörlerde mikropapiller patternin saptanması, kötü prognoz belirtisi olması nedeniyle özellikle önemlidir. Ayrıca lenfatik veya vasküler invazyonun genellikle bağımsız şekilde kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [8 10]. Bizim çalışmamızda histopatolojik alt tip ile ortalama yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. En iyi yaşam süresi asiner alt tipde gözlemlendi.

Bazı araştırmalar invaziv tümör boyutunun artmış rekürrens riskinin bağımsız belirleyicisi olduğunu göstermiştir [11]. Bizim çalışmamızda tümör boyutu ve yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi. Okada ve ark. [11] 1,272 evre 1 NSCLC hastaları kapsayan detaylı bir çalışmada; tümör boyutu ≤20mm olan olgularda 5 yıllık sağ kalımın lobektomi sonrası %92,4, segmentektomi %96,7 ve wedge rezeksiyonda %85,7 olduğunu göstermiş ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir. 20-30mm arasındaki tümörlerde 5 yıllık sağkalımın lobektomide (%87,4) ve segmentektomide (%84,6) olarak göstermiş ve aralarında hala hiçbir fark olmadığını bildirmiştir. Ancak aynı lezyonlarda yapılan wedge rezeksiyon sonrası sağkalımın anlamlı olarak daha düşük olduğu (%39,4) bildirilmiştir. Lezyonların >30mm olması durumunda 5 yıllık sağ kalımın lobektomide %81,3, segmentektomide %62,9, wedge rezeksiyonda 5 yıllık yaşam süresine rastlanmadığından sağkalım açısından üç prosedür arasında anlamlı farklılık saptandığını bildirmiştir. Sonuçlar gösteriyor ki segmentektomi wedge rezeksiyondan ayrı tutulmalıdır ve ≤20mm sınırlı rezeksiyonlar kabul edilebilir [12]. Çalışmamızda rezeksiyon tipleri içerisinde en düşük yaşam süresi wedge rezeksiyon ve segmentektomi grubunda gözlemlendi.

Sonuç olarak akciğer adenokarsinomunda histopatolojik alt tiplere tümörün dominant bölümünü belirlemede oldukça önemlidir. Ancak çalışmamızda histolojik alt tiplerin yaşam süresi üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Akciğer kanserinde hedefe yönelik tedavi protokolleri belirlendikçe histopatolojik alt tiplere yaşam süresi üzerine etkili olacaktır.

5. Kaynaklar

1. Uslu M. , Karaman G. , Şavk E. , Şendur N.; Adnan M Peng W, Wang J, Shan B, et al. Diagnostic and Prognostic Potential of Circulating Long Non-Coding RNAs in Non Small Cell Lung Cancer. Cell Physiol Biochem. 2018 Aug 30;49(2):816-27

2. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1367–80.
3. 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;6:244–85.
4. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol* 2008;32:810–27.
5. Van Schil PE, Asamura H, Rusch VW, et al. Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification. *Eur Respir J* 2012;39:478-86.
6. Mok T, Yang JJ, Lam KC. Treating patients with EGFRsensitizing mutations: first line or second line--is there a difference? *J Clin Oncol* 2013;31:1081-8.
7. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol* 2013;31:1105-11.
8. 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.
9. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;75:2844-52.
10. Yokose T, Suzuki K, Nagai K, Nishiwaki et al. Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer* 2000; 29:179–88.
11. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:87-93.
12. Warth A, Muley T, Meister M, 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.* 2012;30:1438–1446

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

