

GÜNLÜK PRATİKTE YENİ AKCİĞER ADENOKARSİNOM SINIFLANDIRMASI

Myriam Remmelink

Service d'Anatomie Pathologique, CUB-ULB HOPITAL ERASME Bruxelles

e-posta: myriam.remmelink@erasme.ulb.ac.be

Çeviri: Serkan Özbay

e-posta: sergiozbay28@hotmail.com

doi:10.5152/tcb.2012.XX

Özet

Histolojik kriterler bu yeni sınıflamanın temeli olarak kalmasına rağmen, bu sınıflama entegre multidisipliner platforma dayalı olarak patolojik antiteleri tanımlamaktadır. Yeniliklerden birtanesi bronkoalveoler adenokarsinom (BAK) teriminin artık kullanılmamasıdır. Yeni antiteler tanımlanmıştır: “Adenokarsinom in situ” (AIS) ve “Minimal invaziv adenokarsinom” (MIA). Sınıflandırmadaki bu modifikasyonlar gelecekte yeni cerrahi stratejilerin gündeme getirilmelerine yol açacaktır. Invaziv adenokarsinomlar için kapsamlı bir histolojik subtipleme önerilmiştir: tümörler predominant subtip patternlerine ve diğer subtiplerin yüzdelere göre sınıflandırılmıştır. Çalışmanın diğer bir kısmı da küçük hücreli dışı akciğer karsinomunun (KHDAK) sınıflandırmasının küçük biyopsiler ve sitolojik örnekler aracılığıyla yapılmasıdır. Küçük biyopsilerin alt sınıflandırılması daha çok sorun çıkartmaktadır ve zordur. KHDAK'lerinin hiçbir immunhistokimyasal boyama yapılmaksızın sadece hematoksilen-eozin (H&E) boyalı lamlarla sınıflandırılabilmesi konusunda genel bir fikir birliği vardır ve sadece H&E ile boyanarak tanısı konulmuş ve sınıflandırılması yapılmış lamların ayrıca immünhistokimyasal boyama yapılmaması önerilmektedir. Bununla birlikte dokuların ileride kullanılmak üzere patoloğlar tarafından saklanma yükümlülüğü vardır. Ancak bazı KHDAK'leri sadece H&E boyama kriterleri ile doğru subtipleme yapılamayacak kadar az diferansiye olabilir. Birkaç markerin bir arada kullanımı, özellikle az diferansiye KHDAK'in doğru olarak alt tiplendirilmesinde oldukça yararlıdır. Küçük biyopsi ve sitoloji örneklerinin ekonomik kullanımı ileride olası moleküler çalışmalar yapılabilmesine imkan verecek düzeyde doku örneği muhafaza edilebilmesini sağlar. Hızlı tanı ve moleküler sonuçlara ulaşabilmenin tek yolu her kurumun biyopsi/sitoloji örneklerinin elde edilmesi ve işlenmesi için optimal klinik yaklaşımı koordine edecek multidisipliner bir takım oluşturmaktır. Sonuç olarak, yeni akciğer adenokarsinom sınıflandırması sadece günlük pratiğimizde değişikliklere değişikliklere yol açmayacak, uzun vadede hastaların tedavisinin daha uygun yapılmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Akciğer, adenokarsinom, sınıflandırma, histolojik, patoloji

Geçtiğimiz yıl; Journal of Thoracic Oncology dergisinde yayımlanan bir makalede Uluslararası akciğer kanser araştırma birliği/ Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum derneklerinden (IASLC/ATS/ERS) multidisipliner bir uzman grubu tarafından akciğer adenokarsinomlarında yeni bir sınıflama önerisi getirilmiştir (1). Bu çalışma çok önemlidir çünkü, dünyadaki kanser insidans ve mortalitesinin başta gelen nedeni akciğer kanseridir. Adenokarsinom akciğer kanserinin en sık görülen subtipidir ve neredeyse akciğer kanserlerinin yarısını oluşturur. Akciğer adenokarsinomunun moleküler özelliklerinin ortaya konulması ve tedavi protokolleri için muazzam kaynaklar harcanmaktadır, bu nedenle

yapılan bu araştırma sonuçlarının doğru kıyaslanması için standardize edilmiş tanı kriterlerinin kullanılması temel zorunluluktur. Bu projenin önemli sonuçlarından biri ise akciğer adenokarsinom tanısına medikal onkoloji, moleküler biyoloji ve radyoloji alanlarında dikkat çekici gelişmelere bağlı olarak multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğinin anlaşılmasıdır. Histolojik kriterler bu yeni sınıflamanın temeli olarak kalmasına rağmen, bu sınıflama entegre multidisipliner işbirliğine dayalı olup klinik olarak öne çıkan patolojik antiteleri de kapsayabilmektedir.

Yeni akciğer adenokarsinom sınıflandırması Tablo 1'de sunulmuştur (1).

Tablo 1. IASLC/ ATS/ ERS Rezeke edilen spesmenlerde akciğer adenokarsinoma sınıflaması

Preinvasive lesions
Atypical adenomatous hyperplasia
Adenocarcinoma in situ
Minimally invasive adenocarcinoma (Nonmucinous, Mucinous, Mixed)
Invasive adenocarcinoma
Lepidic predominant
Acinar predominant
Papillary predominant
Micropapillary predominant
Solid predominant with mucin production
Variants of invasive adenocarcinoma
Invasive mucinous adenocarcinoma
Colloid
Fetal
Enteric

Yeniliklerden bir tanesi bronkoalveoler adenokarsinom (BAK) teriminin oldukça geniş bir tümör grubunu kapsamı içine alması nedeniyle artık kullanılmamasıdır. Eski adıyla bronkoalveoler karsinom aşağıda tanımlanan beş gruba ayrılmıştır. Yeni adlandırmalar kullanıldığında beraberinde parantez içinde (eski adıyla bronkoalveoler karsinom) olarak belirtilmesi önerilmektedir (Tablo 2) (1).

Lepidik büyüme paterni olan soliter adenokarsinom (neoplastik hücre büyümesinin önceden varolan alveolar yapılar boyunca sınırlı olduğu) toraks bilgisayarlı tomografisinde buzlu cam dansitesinde nodül olarak görünmektedir. Yeni sınıflandırmada nodül boyutu önemlidir. Eğer 3cm’den küçük ise, patoloğlar “In situ Adenokarsinom (AIS) ve Minimal invaziv adenokarsinom (MIA)” gibi yeni kategorileri ayırtetmek için cerrahi örneğin tümünü içerecek şekilde histolojik örnekleme yapmalıdır.

In situ Adenokarsinomlar küçük (≤ 3 cm) lepidik paternli (önceden varolan alveolar yapıların yanında gelişimi neoplastik hücrelere sınırlı olan) soliter adenokarsinomlardır. AIS (in situ adenokarsinomlar) müsinöz ve non- müsinöz olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Aslında bütün in situ adenokarsinomlar tip II pnömositler ve/veya Clara hücrelerinden oluşur ve non-müsinözdür. In situ adenokarsinomlu hastaların lezyonları komplet olarak rezeke edildiğinde hastalığa spesifik sağ kalım oranları %100’dür. In situ adenokarsinom eski adıyla bronkoalveoler karsinom (BAK) olarak sınıflanan lezyonlardan biridir.

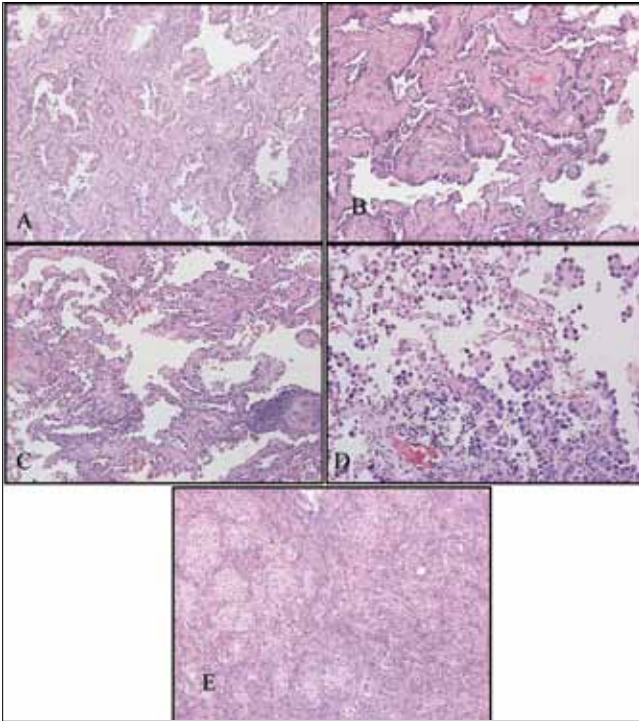
“Minimal invaziv adenokarsinomlar (MIA)” predominant lepidik paternli ve ≤ 0.5 cm boyutlarında küçük

Tablo 2. Daha önce bronkoalveolar karsinoma olarak sınıflandırılan yeni adenokarsinom kategorileri

Adenocarcinoma in situ
Minimally invasive adenocarcinoma
Lepidic predominant adenocarcinoma (nonmucinous)
Adenocarcinoma, predominantly invasive with some non mucinous lepidic component
Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)

invazyon odakları içeren, küçük (≤ 3 cm) soliter adenokarsinomlardır. Minimal invaziv adenokarsinomlardaki (MIA) ölçülen invaziv komponentler şöyle tanımlanmıştır: (1) lepidik paternden dışında farklı bir histolojik subtip varlığı ya da miyofibroblastik stromayı infiltre eden tümör hücrelerinin varlığı (2). Minimal invaziv adenokarsinom (MIA) tanısı; şayet tümör lenfatikleri, kan damarlarını ya da plevrayı invaze ediyorsa ya da nekroz içeriyorsa dışlanır (1, 2). MIA eski adıyla bronkoalveoler karsinom (BAK) olarak bilinen lezyonlardan biridir. Tümör komplet olarak rezeke edildiğinde hastalığa bağlı sağkalım oranları %100 olan hastaları kapsar. MIA genellikle non-müsinözdür. Sınıflandırmadaki bu modifikasyonların göğüs cerrahları için de bazı önemli sonuçları vardır. Bunlar, erken evre akciğer kanserlerinde sublobar rezeksiyonlar, bu tür lezyonlara spesifik cerrahi yaklaşımlar, lenf nodu diseksiyon genişliği ve frozen patolojik analizler ile ilişkili yeni yaklaşımlardır. Ancak bu sonuçlar henüz kılavuz kitaplarda kesin olarak yer almamaktadır (2).

Bu sınıflandırmanın önemli sonuçlarından birisi de cerrahi olarak çıkartılan olguların %70-90’ının oluşturan ve kompleks mikst heterojen histolojik subtiplerden oluşan invaziv adenokanserlere pratik bir yaklaşım getirmesidir. Daha önce, 1999/2004 DSÖ sınıflandırmasında da “mikst subtip” terimini kullanılmıştır. Yeni sınıflandırmada histolojik paternlerin semikantitatif %5’lik dilimler halinde değerlendirilmesi ile tek bir predominant pattern seçilerek kapsamlı bir histolojik subtipleme yapılması görüşü ifade edilmektedir. Histolojik paternlerin semikantitatif olarak %5’lik dilimler halinde değerlendirilerek anlaşılabilir bir histolojik alttipleme yapılmasıdır. İncelemeyi yapan kişinin tek bir histolojik patterne odaklanmak yerine mevcut olan bütün paternleri saptamasına olanak verilmektedir. Böylece her bir tümör hem predominant patternine göre sınıflandırılmakta ayrıca subtipler de yüzdelere göre bildirilebilmektedir. Başlıca histolojik paternler: lepidik (alveol duvar yüzeyi boyunca tip II pnömositlerin ve Clara hücrelerinin proliferasyonu), asiner (fibroz stromayı invaze eden yuvarlak-oval şekilli



Şekil 1. İnvasiv adenokarsinomun major histolojik patern A) Acinar adenocarcinoma. B) Papillary adenocarcinoma. C, Lepidic pattern. D) Micropapillary adenocarcinoma. E) Solid adenocarcinoma

malign glandüler hücreler), papiller (fibrovasküler merkezlerin yüzeyinde büyüyen malign kübik-kolumnar tümör hücreleri), mikropapiller (hava boşlukları içinde küçük papiller kümeler halinde çoğalan ve fibrovasküler merkezleri bulunmayan salgısal hücreler) ve solid (bariz nükleolusları olan çoğunlukla veziküler nükleuslu bol stoplazmalı tabakalar halinde çoğalan tümör hücreleri) (Şekil 1). Semikantitatif açıklamalı subtiplemenin bir avantajı da multipl primer tümörlerin intrapulmoner metastazlardan ayırt edilmesini sağlamasıdır. Gerçekten de bu subtipleme multipl tümörleri daha net bir şekilde kıyaslama imkanı da vermektedir. Bu da evrelemede önemli bir üstünlük sağlar. Eski adıyla bronkoalveoler karsinom olarak bilinen tümörlerin bir başka tipi de lepidik-predominant adenokarsinomdur (LPA). LPA'nın tanısal olarak MIA'dan farkı (1). Eğer tümör lenfatikler, kan damarlarını ya da plevrayı invaze ediyor ya da nekroz içeriyorsa bu durumda MIA'dan ziyade LPA tanısı ön plana çıkmalıdır (2). Mikst subtipi olan ve predominant subtipi eski adıyla non-müsinöz bronkoalveoler karsinom (BAK) olarak sınıflandırılan non-müsinöz adenokarsinomlar için artık lepidik predominant adenokarsinom (LPA) terimi kullanılması önerilmiştir.

Erken evre hastalıkta mikropapiller patternin saptanması, kötü prognoz belirtisi olması nedeniyle özellikle önemlidir.

Eskiden müsinöz bronkoalveoler karsinom (BAK) olarak tanımlanan adenokarsinomlar artık lepidik ya da invaziv gelişimin yaygınlığına ,göre halen müsinöz in situ karsinom (AIS), müsinöz minimal invaziv karsinom (MIA) ya da invaziv müsinöz adenokarsinom olarak sınıflanmaktadır. Bunlar geri kalan akciğer adenokarsinomlarından özel immunoprofilleri (CK20 pozitifliği ve CK7 negatifliği) ve K-ras mutasyonu (EGFR mutasyonu içermemesi ile birlikte) varlığı nedeniyle farklılık göstermektedir. Bu özellikler sindirim kanalından köken alan tümörlerin akciğere metastazları ile karışabilmektedir.

Yeni IASLC/ATS/ERS sınıflandırmasının uygulanması sırasında gözlemciler arasında değişkenlikler Warth ve arkadaşları (3) tarafından incelenmiştir. Araştırmaya katılanlar arşivlenmiş 100 akciğer adenokarsinom rezeksiyon örneğini yeniden incelemişlerdir. Bütün tümörler birbirinden bağımsız olarak beş patolojik ve iki patoloji asistanı tarafından yeni sınıflamaya göre yeniden değerlendirilmiştir. Bu kohort çalışmasında en sık saptanan predominant pattern solid (%37), takiben asiner (%35), lepidik (%20), papiller (%5) ve mikropapiller (%3) olmuş. Predominant patternin belirlenmesinde κ -değerleri pulmoner patologlar için önemli ölçüde uyumluluk olduğunu gösterdi (0.44-0.72). Asistanlar içinde ortal düzeyde birbiri ile uyumlu sonuçlar elde edildi (0.38-0.47). araştırmacılar arasındaki değişkenlikler, fazla sayıda lama sahip vakalarda anlamlı derecede artmaktaydı ($p=0.028$) ve başlangıç oturumunu takip eden eğitim oturumundan sonra önemli ölçüde azaldı. Gözlemcilerin kendi kendileriyle olan değişkenlikleri ise düşük düzeydeydi. ($\kappa=0.79-0.87$). lepidik ve solid tümörlerin değerlendirilmesi kolay iken, papiller ve mikropapiller patternler değerlendirmesi en karmaşık ve zor patternlerdi. Bu sonuçlar da bize bu yeni pulmoner adenokarsinom sınıflandırmasının özel eğitilmiş patolojikler tarafından kabul edilebilir değişkenlikler ile uygulanabilir olduğunu gösterdi.

Birçok araştırmacının da gösterdiği gibi bu yeni sınıflama prognostik bir öneme sahiptir. Bu özellik Yoshizawa ve arkadaşlarının (4) evre I, Russel ve arkadaşlarının (5) evre I, II ve III adenokarsinomlardan oluşan serilerinde de gösterilmiştir. Yoshizawa ve arkadaşları (4) 7. TNM evrelemesine göre evre I akciğer adenokarsinomu olarak sınıflanan, mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte lobektomi yapılan 514 hastalık serilerini retrospektif olarak incelemişlerdir (6). Çalışmada açıklayıcı histolojik subtipleme her bir histolojik subtipin yüzdesinin hesaplanması ve predominant subtipin saptanması için kullanılmıştır. Toplam üç prognostik grup saptanmıştır: düşük grade: AIS (in situ adenokarsinom) (n=1) ve MIA (minimal invaziv adenokarsinom) (n=8) %100 5 yıllık hastaliksız sağkalım;

orta grade: non-müsinöz lepidik predominant (n=29), papiller predominant (n=143) ve asiner predominant (n=232) sırasıyla %90, %83 ve %84 5 yıllık hastalıksız sağ kalım; yüksek grade: invaziv müsinöz adenokarsinom (n=13), kolloid predominant (n=9), solid predominant (n=67) ve mikropapiller predominant (n=12) için sırasıyla %75, %71, %70 ve % 67 oranında 5 yıllık hastalıksız sağkalım ($p<0.001$) olduğunu göstermişlerdir. IASLC/ATS/ERS histolojik sınıflandırmasına göre gruplar arasında prognoz açısından anlamlı farkları olduğu ($p=0.038$) çok değişkenli analizlerle kanıtlanmıştır. Gelecekte, belki yüksek grade lezyonlar hatta evre I lezyonlar adjuvan tedaviye aday olacaktır. Russel ve arkadaşları (5) evre I, II, ve III akciğer adenokarsinomlu 210 Avusturalya’lı hastadan oluşan bir seride yeni sınıflandırma ve hasta sağkalımı arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak araştırmışlardır. Mikropapiller predominant ve müsin predominant solid adenokarsinomlarda sağkalım oranları belirgin bir şekilde kötüyken; AIS, MIA ve lepidik predominant adenokarsinomların %100’e varan 5 yıllık sağkalım oranlarına sahip olduğunu doğrulamışlardır. Papiller predominant ve asiner predominant adenokarsinomlar prognozu orta derecede olan gruplardır. Evreler kontrol edildikten sonra bile bu sonucun doğruluğu ispatlanmıştır. Yeni sınıflandırmanın prognostik etkisi en son olarak Warth ve arkadaşlarının (7) 500 hastalık geniş kohort çalışması ile doğrulanmıştır. Evre I’den IV’e rezeksiyon yapılan adenokarsinomlu hastaların yapısal patternlerini retrospektif olarak incelemişlerdir. Pulmoner adenokarsinomların yeni IASLC/ATS/ERS şemasına uygun olarak yapısal patternlerine göre evrelemenin hasta prognozu açısından hızlı, basit ve etkin bir ayırt edici faktör olduğunu ve adjuvant kemoradyoterapi için hastaların sınıflandırılmasında da katkısı olabileceğini göstermişlerdir. Bu sınıflandırma adenokarsinom tedavisinin daha da geliştirilmesi için bir bütünlük halinde çalışan klinik, morfolojik ve moleküler subtiplemenin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

IASLC/ATS/ERS’den uzman grubunun yaptığı çalışmanın diğer önemli bir sonucu ise küçük biyopsi ve sitoloji örneklerinde küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) sınıflandırmasının yapılmasına olanak sağlamasıdır (1). Aslında akciğer kanserli vakaların çoğunluğuna (%70) tanı anında hastalığın lokal olarak ilerlemiş yada metastatik olması nedeniyle, operasyon şansı olmadığı için sadece küçük örneklerle dayandırılarak tanı konulmaktadır. Buna rağmen 1999/2004 DSÖ sınıflandırması cerrahi örneklerin histolojik incelemesine dayanmaktadır ve küçük biyopsiler tümörün bütününe örneklememediğinden alt sınıflama yapılması daha zordur. Geçmişte tedavi üzerinde spesifik etkisi

olmadığından, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde alt gruplamaya klinik bir gereksinim yoktu. Ancak günümüzde küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde alt gruplamanın tedavi seçimi üzerinde çok önemli etkileri vardır (8). Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin tedavisinde yeni bir alan olan hedef tedavisi uygulanabilmesi için en önemli basamaklardan biri, tirozin kinaz inhibitör tedavisi (şayet tümör EGFR mutasyonu barındırıyorsa) ya da pemetrexed veya bevacizumab temelli kemoterapi rejimi için sadece adenokarsinomlu hastaların elverişli olması nedeniyle adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom ayrımının yapılmasıdır. Bu nedenle küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde daha ileri düzeyde daha spesifik alt gruplama yapılması gerekmektedir. Buna rağmen KHDAK’lerinin hiçbir immunhistokimyasal boyama yapılmaksızın hematoksil-eozin (H&E) boyalı lamalarla sınıflandırılabilirliği yönünde genel olarak kabul edilmiş düşünce mevcuttur. Patologlar tarafından H&E boyalı lamalarla sınıflandırılabilen tümörlerin ileride moleküler testler (EGFR yada EML4-ALK) için saklanması gerekliliği nedeniyle immunhistokimyasal boyamalar kullanılmamalıdır (9). Ancak bazı KHDAK’leri özellikle küçük biyopsilerde H&E boyama kriterleri ile tam olarak subtipleme yapılamayacak kadar az diferansiye- dir. Bu durumda çeşitli markırların özellikle kombine olarak kullanımı, gerçekten çok yararlıdır ve az diferansiye KHDAK’lerinin doğru olarak subtiplemesinin yapılabilmesini sağlar. En iyi panel ikili (p63/TTF-1) ve dördü (TTF-1, napsin A, p63, CK5/6) antikorlardan oluşur (10-13). Küçük biyopsi ve sitoloji örneklerinin stratejik kullanımı potansiyel moleküler çalışmalar yapılabilmesine imkan verecek düzeyde doku örneği muhafaza edilebilmesi için önemlidir. Hızlı tanı ve moleküler sonuçlara ulaşabilmenin tek yolu her kurumun biyopsi/sitoloji örneklerinin elde edilmesi ve işlenmesi için optimal klinik yaklaşımı koordine edecek multidisipliner bir takım oluşturmasıdır.

Sonuç olarak, yeni akciğer adenokarsinom sınıflandırması günlük kullanımda değişikliklere yol açacak olmasına rağmen hastaların tedavisinde gelişim sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, 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. [CrossRef]
2. 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. [CrossRef]
3. Warth A, Stenzinger A, von Brünneck AC, et al. Interob-

- server variability in the application of the novel iaslc/ats/ers classification. *Eur Respir J* 2012 Mar 9. [\[CrossRef\]](#)
4. 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. [\[CrossRef\]](#)
5. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, 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;6:1496-504. [\[CrossRef\]](#)
6. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. 7th TNM edition: 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. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14. [\[CrossRef\]](#)
7. 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;30:1438-46. [\[CrossRef\]](#)
8. Mukhopadhyay S. Utility of small biopsies for diagnosis of lung nodules: doing more with less. *Mod Pathol* 2012;25:1054. [\[CrossRef\]](#)
9. Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJ, et al The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer* 2012;76:1-18. [\[CrossRef\]](#)
10. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. 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* 2011;35:15-25. [\[CrossRef\]](#)
11. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, et al Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol* 2010;5:442-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, et al Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011;24:1348-59. [\[CrossRef\]](#)
13. Righi L, Graziano P, Fornari A, et al Immunohistochemical subtyping of nonsmall cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation. *Cancer* 2011;117:3416-23. [\[CrossRef\]](#)