

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Ali Veral

**AKCİĞERİN REZEKE SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOMLARINDA HİSTOPATOLOJİK
PARAMETRELERİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Simge Erbil

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Deniz Nart

İZMİR

2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca insani değerleri ile de örnek edindiğim, patoloji bilimine dair deneyim ve bilgilerini cömertçe paylaşan, öncelikle Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali Veral olmak üzere eğitime katkıda bulunan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Başta akademik yönden olmak üzere pek çok alanda bana ışık tutan, daima hoşgörülü ve sabırlı, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli hocam tez danışmanım Prof. Dr. Deniz Nart'a,

Tez çalışmasının yürütülmesi sürecine katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum hocalarım Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gürsel Çok ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Ali Özdi'e,

İstatistiksel değerlendirmede ve yorumlamada yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Timur Köse ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Ceren Varer Akpınar ile bölümümüzde görevli Uzm. Dr. Zübeyde Yıldırım Ekin'e,

Başta tez vakalarımın laboratuvar hazırlık aşamasında olmak üzere tüm uzmanlık eğitimim süresince yardım ve destek sağlayan kesit, döküm, immünohistokimya laboratuvarı, arşiv ve idari bölüm görevlilerimize,

Ekipçe zevkle çalıştığımız, tanışmaktan ve sıcak dostluklarını paylaşmaktan dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Doğduğum günden beri her türlü fedakârlık, sevgi ve ilgi ile yanımda olan, bu günlere gelmemi sağlayan değerlilerim, sevgili annem ve babama,

Eğitim ve tez hazırlama sürecim boyunca, sabır, hoşgörü ve desteğiyle daima yanıbaşımdayken varlığını hissettiren ve hayatımı anlamlandıran özel insan Bora Öykü Baran'a teşekkür ederim.

Dr. Simge Erbil

İZMİR

2019

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
GRAFİKLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Epidemiyoloji.....	3
2.2.Etiyoloji	4
2.3.Klinik Özellikler	5
2.3.1.Bulgular ve Semptomlar	5
2.3.2.Paraneoplastik Semptomlar	6
2.3.3.Görüntüleme	7
2.4.Tümör yayılımı	7
2.5.Lokalizasyon.....	8
2.6.Makroskopi	8
2.7.Sitoloji.....	8
2.8. Histopatoloji.....	9
2.9.İmmünohistokimya	10
2.10.Ayırıcı Tanı.....	10
2.11.Genetik Profil.....	11
2.12.Prognoz	12

2.13.Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom.....	12
2.13.1.Genel Özellikler.....	12
2.13.2.Sitoloji.....	13
2.13.3.Histopatoloji	13
2.13.4.İmmünohistokimya	13
2.13.5.Ayırıcı Tanı.....	14
2.13.6.Genetik Profil.....	14
2.13.7.Prognoz	15
2.14.Preinvaziv Lezyon	15
2.14.1.Klinik Özellikler	15
2.14.2.Lezyonun Dağılımı ve Yayılım	16
2.14.3.Evreleme	16
2.14.4.Makroskopi ve Lokalizasyon.....	16
2.14.5.Sitoloji.....	17
2.14.6.Histopatoloji	17
2.14.7.İmmünohistokimya	17
2.14.8.Ayırıcı Tanı.....	18
2.14.9.Genetik.....	18
2.14.10.Prognoz	19
2.15.Akciğer Kanseri Evreleme ve Derecelendirmesi	20
2.15.1.Akciğer Kanseri Evrelemesi	20
2.15.2.Lenf Nodülü İstasyonları	25
2.15.3.Derecelendirme	27
2.16.Küçük Biyopsi ve Sitolojik Materyallere Yaklaşım	27
2.16.1.Küçük Biyopsi ve Sitolojik Materyalleri Sınıflama	27

2.16.2.Küçük Biyopsi Sitolojik Materyallerde Terminoloji ve Tanı Kriterleri	29
2.17.Tedavi Seçimi için Moleküler Testler	31
2.17.1.Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomunda Temel Onkogenik Genler.....	31
2.17.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomunda Hedefe Yönelik Tedavinin Genetik Temelleri.....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Olguların Seçimi	32
3.2.Etik Kurul Onayı.....	32
3.3.Histopatolojik Değerlendirme.....	32
3.4.İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi ve Değerlendirme.....	34
3.5.İstatistiksel Analiz.....	35
4.BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇLAR.....	79
8.EKLER	110

KISALTMALAR LİSTESİ

KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu
KHAK	: Küçük hücreli akciğer karsinomu
SHK	: Skuamöz hücreli karsinom
AK	: Adenokarsinom
LVİ	: Lenfovasküler invazyon
PNİ	: Perinöral invazyon
UİP	: Usual interstisyel pnömoni
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
ATS	: Amerika Toraks Derneği
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
H&E	: Hematoksilen & Eozin
İHK	: İmmünohistokimyasal
CK	: Sitokeratin
MMP	: Matriks metalloproteinaz
N/S	: Nükleus/sitoplazma
LNİ	: Lenf nodülü metastazı
SEER	: The Surveillance, Epidemiology, and End Results

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1	: DSÖ 2015 akciğer skuamöz hücreli karsinom sınıflaması	10
Tablo 2	: DSÖ 8. versiyon akciğer karsinomları TNM sınıflaması pT evresi.....	20
Tablo 3	: DSÖ 8. versiyon akciğer karsinomları TNM sınıflaması pN ve pM evreleri ..	22
Tablo 4	: DSÖ 8.versiyon akciğer karsinomları TNM sınıflaması evre grupları	23
Tablo 5	: Klinikopatolojik özelliklerin dağılımı	36
Tablo 6	: Morfolojik özelliklerin dağılımı	37
Tablo 7	: Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve peritümöral stromal özelliklerin, tümör tomurcuklanması varlığına göre dağılımı.....	43
Tablo 8	: Lenfovasküler invazyon, nekroz ve mitoz sayısının, hava boşlukları boyunca yayılım varlığına göre dağılımı	45
Tablo 9	: Peritümöral stromal özelliklerin evre I ve diğer evrelere göre dağılımı.....	47
Tablo 10	: Klinikopatolojik özelliklere göre median sağkalım süresi ve p değeri dağılımları	54
Tablo 11	: Morfolojik özelliklere göre median sağkalım süresi ve p değeri dağılımları	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: Skuamöz hücreli karsinom çok basamaklı patogenezi (84).....	19
Şekil 2	: IASLC, TNM evrelemesi 8. versiyon, akciğer kanseri lenf nodülü istasyonları (192).....	26
Şekil 3	: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu için tanı algoritması	30
Şekil 4	: A. İyi diferansiye keratinize SHK (H&E; 20x), B. Orta derecede diferansiye SHK (H&E; 40x), C. Az diferansiye SHK (H&E; 40x)	41
Şekil 5	: A. Nonkeratinize SHK (H&E; 20x), B. Keratinize SHK (H&E; 20x), C-D. Bazaloid SHK (H&E; 10x, 40x)	41
Şekil 6	: A-B. Ana tümör kitlesinin periferik sınırında tümör tomurcuklanması (H&E; 10x, 20x)	42
Şekil 7	: A-C. Ana tümör kitlesinin periferinde, alveoller içinde hava boşlukları boyunca tümör yayılımı (mavi ok) (H&E; 4x, 40x, 10x), D. Hava boşlukları boyunca yayılım (mavi ok) ve tümör tomurcuklanması (kırmızı ok) (H&E; x10)	45
Şekil 8	: Lenfosit nükleuslarıyla kıyaslanarak yapılan nükleer boyutun derecelendirilmesi (H&E; x40) A. Büyük boyutlu nükleuslara sahip SHK, B. Orta boyutlu nükleuslara sahip SHK, C. Küçük boyutlu nükleuslara sahip SHK.....	46
Şekil 9	: Tümör adaları çevresinde peritümöral stromal komponent A. İnce peritümöral stroma (H&E; x10), B. Orta derecede peritümöral stroma (H&E; x10), C. Fibröz peritümöral stroma (H&E; x10)	46
Şekil 10	: Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu A. Düşük derece yangısal hücre infiltrasyonu (H&E; x10), B. Orta derece yangısal hücre infiltrasyonu (H&E; x10), C. Yüksek derece peritümöral stroma (H&E; x10)	48
Şekil 11	: İmmünohistokimyasal ki-67 boyaması ile proliferasyon indeksi belirlenmesi A-B. SHK hücrelerinde nükleer ki-67 boyanması (DAB; x4, x20)	50
Şekil 12	: A. Lenfovasküler invazyon (H&E; 20x), B. Perinöral invazyon (H&E; 20x)	50
Şekil 13	: Tümör nekrozu bulunduran SHK (H&E; x4).....	51
Şekil 14	: Plevra invazyonu bulunduran SHK (H&E; x20).....	52

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1	: Akciğer adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomunda moleküler değişiklikler	28
Grafik 2	: Olguların cinsiyet dağılım grafiği	38
Grafik 3	: pTNM evre gruplarına göre olguların dağılım grafiği.....	40
Grafik 4	: Median tanı yaşı ve sağkalım grafiği	56
Grafik 5	: pM evresi ve sağkalım ilişkisi	57
Grafik 6	: pTNM evre grupları ve sağkalım ilişkisi.....	58
Grafik 7	: Tümör tomurcuklanması varlığı ve sağkalım ilişkisi	59
Grafik 8	: Hava boşlukları boyunca yayılım varlığı ve sağkalım ilişkisi	60

ÖZET

Akciğer kanseri, kanser ilişkili ölümlerin başlıca sebepleri arasındadır. Skuamöz hücreleri karsinom (SHK) tüm akciğer karsinomlarının %25-30'unu oluşturmakta olup çoğu hasta ileri evrelerde tanınmaktadır. Rezeksiyon yapılamayan ya da rekürren akciğer karsinomlarında kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin kullanımı adenokarsinomlarda (AK), SHK'a göre daha fazla orandadır. SHK grubunda prognozu ön görmede kullanılabilecek, kabul edilmiş histolojik özellikler henüz mevcut değildir. Bu nedenle akciğer SHK incelemesinde, morfolojik prognostik faktörlerin ortaya çıkarılması önem teşkil etmektedir.

Bu çalışmada anabilim dalımızda 2000-2016 yılları arasında ameliyat materyallerinde SHK tanısı almış 178 olguya ait hematoksilen&eozen (H&E) boyalı ve arşivimizde mevcut olan immünohistokimyasal (İHK) ki-67 boyalı preparatlar yeniden değerlendirilmiştir. Hastaların klinik özellikleri ile histolojik alt tip, diferansiyasyon, tümör tomurcuklanması, hava boşlukları boyunca yayılım, nükleer boyut, peritümöral stroma ve yandaş hücre infiltrasyonu, mitoz, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), nekroz, plevra invazyonu, tümör dışı akciğer parankim özellikleri ve İHK ki-67 proliferasyon indeksi mikroskopik olarak incelenmiş, bu bulguların birbirleriyle ve sağkalımla ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda yaş ortalaması 64,3 olup hastaların 160'ı (%89,9) erkek, 18'i (%10,1) kadındır. Tümörlerin 104'ü (%58,4) akciğerin santral, 74'ü (%41,6) periferik lokalizasyonunda bulunmuştur. Ortalama tümör çapı 3,8 cm dir. Hiler lenf nodülü metastazı (LNM) 45 (%30,4) hastada, mediastinal LNM 13 (%9) hastada izlenmiştir. Hastaların patolojik TNM (pTNM) evre gruplarına göre, 67'si (%40,9) evre I, 59'u (%36) evre II, 32'si (%19,5) evre III ve 6'sı (%3,7) evre IV hastalardır. Tümörlerin 128'i (%71,9) orta derece diferansiye, 46'sı (%25,8) az diferansiye ve 4'ü (%2,2) iyi diferansiye tümörlerdir. Alt tiplere göre vakaların 90'ında (%50,6) nonkeratinize, 85'inde (%47,8) keratinize, üç olguda (%1,7) bazaloid histoloji görülmüştür. Tümör tomurcuklanması, tümörlerin 67 (%37,6) tanesinde saptanmıştır. Tomurcuklanma derecesine göre derece 1'de 31 hasta (%46,3), derece 2'de 19 hasta (%28,4) ve derece 3'te 17 hasta (%25,4) kaydedilmiştir. Hava boşlukları boyunca yayılım, tümörlerin 79'unda (%44,4) görülmüştür. Nükleus boyutuna göre gruplandırmada tümörlerin 111'inde (%62,4) orta boyutlu, 61'inde (%34,3) büyük boyutlu, 6'sında (%3,4) küçük boyutlu nükleus bulunduğu kaydedilmiştir. Vakaların 76'sında (%42,7) fibröz stroma, 63'ünde (%35,4) orta derecede stroma ve 39'unda (%21,9) ince stroma saptanmıştır.

Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu olguların 64'ünde (%36) düşük derecede, 59'unda (%33,1) orta derecede, 55'inde (%30,9) yüksek derecededir. Ortalama mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında (BBA) 21 olarak bulunmuştur. Vakaların 118'i (%66,3) 10 BBA'da 15 ve üzeri mitoz sayısına sahipken, 60 vakada (%33,7) mitoz sayısı 10 BBA'da 15'in altındadır. Arşiv materyallerinin 64'ünde (%36) immünohistokimyasal ki-67 boyalı preparatlar mevcut olup ve ortalama ki-67 proliferasyon indeksi %37,3 bulunmuştur. LVİ olguların 91'inde (%51,1), PNI 15'inde (%8,4), nekroz 112'sinde (%62,9) ve plevra invazyonu 48'inde (%27) izlenmiştir. Tümöre komşu akciğer parankimi değerlendirmesinde, 48 vakada (%27) spesifik özellik saptanmamıştır. Ortalama sağkalım süresi 101,7 aydır. Tomurcuklanma ile LVİ, PNI ve peritümöral stroma arasında ve yanı sıra, tomurcuklanmanın derecesiyle nekroz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hava boşlukları boyunca yayılım ile LVİ, nekroz ve mitoz sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Nükleus boyutu ve peritümöral stroma ile pTNM evresi arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Hava boşlukları boyunca yayılım ile mitoz sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Median tanı yaşı, metastaz durumu ve pTNM evre gruplarıyla median sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Akciğer SHK için prognozu ön görmede kullanılabilecek, kabul edilmiş histolojik özellikler hala bulunmamaktadır. SHK ile ilgili histomorfolojik parametrelerin prognostik önemini araştıran çalışma sayısı sınırlı olup henüz güncel ve net prognostik profil gösterilememektedir. Bu nedenle, bu çalışma ile gelecekte tedavi kararını etkileyebilecek morfolojik özellikler ve prognostik faktörlerin belirlenmesine katkıda bulunacağımız görüşündeyiz.

Anahtar sözcükler: Akciğer, skuamöz hücreli karsinom, tomurcuklanma, hava boşlukları boyunca yayılım, prognoz

ABSTRACT

Lung cancer is a major cause of cancer-related deaths. Squamous cell carcinoma (SCC) constitutes 25-30% of all lung carcinomas and most patients are recognized in advanced stages. The use of personalized treatment methods in non-resectable or recurrent lung carcinomas is higher in adenocarcinomas than in SCC. Accepted histological features that can be used to predict prognosis in SCC are not yet available. Therefore, it is important to reveal morphological prognostic factors in lung SCC examination.

In this study, we evaluated the haematoxylin&eosin (H&E)-stained and ki-67 immunohistochemical (IHC)-stained slides of 178 cases who were diagnosed SCC in the surgical materials between 2000 and 2016. Clinical features of patients with histological subtype, differentiation, tumor budding, spread through alveolar spaces (STAS), nuclear size, peritumoral stromal content and inflammatory cell infiltration, mitosis, lymphovascular invasion (LVI), perineural invasion (PNI), necrosis, pleural invasion, non-tumoral lung parenchymal characteristics and IHC ki-67 proliferation index were examined microscopically and the relationship of these findings with each other and survival was investigated.

The mean age was 64.3 and 160 (89.9%) of the patients were male and 18 (10.1%) were female. 104 (58.4%) of the tumors were found in the central and 74 (41.6%) peripheral locations of the lungs. The mean tumor diameter was 3.8 cm. Hilar lymph node metastasis (LNM) was observed in 45 (30.4%) patients and mediastinal LNM was observed in 13 (9%) patients. According to pathologic TNM (pTNM) stage groups, 67 patients (40.9%) were stage I, 59 (36%) were stage II, 32 (19.5%) were stage III and 6 (3.7%) were stage IV patients. 128 (71.9%) of the tumors were moderately differentiated, 46 (25.8%) poorly differentiated and 4 (2.2%) were well differentiated tumors. According to the subtypes, 90 (50.6%) of the cases had nonkeratinizing, 85 (47.8%) had keratinizing, and three (1.7%) had basaloid histology. Tumor budding was detected in 67 (37.6%) of the tumors. According to the degree of budding, 31 patients (46.3%) in grade 1, 19 patients in grade 2 (28.4%), and 17 patients in grade 3 (25.4%) were recorded. STAS was seen in 79 (44.4%) of the tumors. In the grouping by nuclear size, 111 (62.4%) of the tumors featured medium-sized nuclei, 61 of them (34.3%) were large in size, and 6 (3.4%) of small-size nuclei. In 76 (42.7%) cases, fibrous stroma, 63 (35.4%) intermediate stroma and 39 (21.9%) fine stroma were detected. Peritumoral inflammatory cell infiltration was low in 64 (36%), moderate in 59 (33.1%), and high in 55

(30.9%). The mean number of mitotic count was found to be 21 in 10 high power field (HPF). While 118 (66.3%) of the cases had 10 or more mitosis in 10 HPF, in 60 cases (33.7%) mitotic count was less than 15 in 10 HPF. In 64 (36%) of the archival materials, IHC ki-67 stained slides were present and the mean ki-67 proliferation index was found to be 37.3%. LVI was observed in 91 (51.1%) patients, PNI in 15 (8.4%), necrosis in 112 (62.9%) and pleural invasion in 48 (27%) patients. In the evaluation of lung parenchyma adjacent to the tumor, no specific feature was found in 48 cases (27%). The mean survival time was 101.7 months. A significant relation was found between budding and LVI, PNI and peritumoral stroma, as well as the degree of budding and necrosis. STAS was associated with LVI, necrosis, and mitotic count. There is a significant relationship between nuclear size and peritumoral stroma, and pTNM stage. There was a statistically significant relationship between STAS and mitotic count. A significant relationship was found between median age of diagnosis, metastasis status and median survival with pTNM stage groups.

There is still no accepted histologic features that can be used to predict the prognosis of lung SCC. The number of studies investigating the prognostic significance of SCC related histomorphological parameters is limited and yet the current and clear prognostic profile cannot be demonstrated. Therefore, we believe that this study will contribute to the determination of morphological features and prognostic factors that may affect the treatment decision in the future.

Key words: Lung, squamous cell carcinoma, budding, spreading through air spaces, prognosis

1.GİRİŞ

Akciğer kanseri kanser ilişkili ölümlerin, kadın ve erkeklerde başta gelen nedenlerindendir (1). Tedavi şekillerindeki gelişmelere rağmen, akciğer kanserinin prognozu genel olarak kötüdür (2). 5 yıllık sağkalım oranı, tanı esnasındaki evreye bağlı olarak belirgin bir şekilde değişir, lokal, bölgesel ve uzak evre hastalık için sırasıyla % 52, % 24 ve % 4 civarındadır (3). Akciğer tümörleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre, skuamöz hücreli karsinomlar (SHK), keratinize, nonkeratinize ve bazaloid alt tiplerden oluşmaktadır (4). Bu sınıflamada bazaloid varyant dışındaki histomorfolojik bulguların klinik ve tedavi kararını etkileyecek prognostik önemi tam olarak aydınlatılamamıştır (5). Akciğer SHK için tedavi yöntemi adenokarsinoma (AK) göre daha standarttır. Ancak SHK hastalarında kullanılacak ilaçlar şu an için sınırlıdır. Örneğin, bevacizumab kullanımı, ölümcül kanama riskini arttırdığı için akciğer SHK hastalarında kontraendikedir (6). Rezeksiyon yapılamayan ya da rekürren akciğer karsinomlarında kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin kullanımı adenokarsinomlarda (AK), SHK'a göre daha fazla orandadır (7). Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) tedavisi için kemoterapötik ilaçların geliştirilmesiyle, farklı histolojik alt tiplerin tedavi kararını etkileyebileceği görüşü öne sürülmüştür.

Klinisyenler tarafından prognozu ön görmede kullanılabilecek, kabul edilmiş histolojik özellikler ve derecelendirme sistemi hala bulunmamaktadır. SHK için prognostik göstergeler, agresif tedaviden en fazla yararlanabilecek hastaları seçebilecek prognostik profillerin oluşturulması için önemlidir. Bu nedenle akciğer SHK incelemesinde, ek prognostik faktörlerin ortaya çıkarılması son zamanlarda araştırmaların odak noktasını oluşturmaktadır.

Tümör tomurcuklanması tümörün periferik sınırında stroma içinde yer alan, izole tümör hücre yuvaları olarak tanımlanmıştır. Öncelikle kolorektal kanserlerde, tümörün invaziv davranışını yansıtan, kötü prognostik bir faktör olarak bildirilmiştir (8,9). Tümör tomurcuklanmasının biyolojik önemini aydınlatmaya çalışan çalışmalarda, tomurcuklanmanın epitelial mezenkimal transizyon ve dolayısıyla artmış hücre migrasyonu ve invazyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (10–14). Akciğer AK ve SHK'nda da tümör tomurcuklanmasını kötü prognostik faktör olarak tanımlayan birkaç çalışma literatürde bulunmaktadır ancak yeteri kadar kanıt bulunmamaktadır (12,15,16).

Hava boşlukları boyunca yayılım, öncelikle akciğerin AK histolojisindeki tümörlerinde tanımlanmış, tümör kitlesinin periferik sınırında parankim içinde hava boşlukları

boyunca tümör hücre yayılımı şeklinde görülen bir özelliktir (17). Çok sayıda çalışmada hava boşlukları boyunca yayılımın akciğer AK'unda klinik gidişi öngördürücü bir faktör olduğu doğrulanmıştır (17–19). Buna rağmen akciğer SHK'unda hava boşlukları boyunca yayılımın, klinik önemi, henüz bağımsız kohort çalışmalarında ortaya konulamamıştır. Hava boşlukları boyunca yayılımın SHK'da rekürrensiz sağkalım için bağımsız öngördürücü bir faktör, ileri patolojik evre, lenf nodülü metastazı (LNM), lenfatik invazyon ve tümör tomurcuklanması gibi agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (20).

Nükleer atipi ve mitoz sayısı kullanılarak yapılan derecelendirme şemasının, akciğer AK'larında prognostik önemi gösterilmiştir ancak bu konuda SHK'da yapılan çalışmalar sınırlıdır (21). AK ve SHK için mitoz sayısının prognostik değerinin farklılık gösterdiği çalışmalar mevcuttur (22,23).

Fibrozis genel olarak tümör hücre yuvaları etrafında bulunmakta ve biyolojik önemiyle kanser progresyonu ve agresifliğiyle ilişkisi net olarak anlaşılamamıştır. Akciğer SHK'da fibröz peritümöral stromanın azalmış sağkalımla ilişkisini gösteren, farklı sonuçlara ulaşmış çalışmalar bulunmaktadır (24). Hastaların etnik kökenleri, tümör lokalizasyonu, evre gibi özelliklerin farklılığın temelini oluşturabileceği düşünülmektedir.

Tümör infiltre eden lenfositler, tümör hücrelerinde immün düzenleme ve kaçıştan önce duyarlı bir terapötik pencere açarak, immünmodülasyonu sağlamaktadır (25). KHDAK vakalarında tümör infiltre eden lenfositlerin varlığının, tümör evresinden bağımsız olarak belirgin sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir (26–28). SHK'u olan hastalarda, tümör infiltre eden lenfositlerin, özellikle erken evrelerde, uzun dönem sağkalımda anlamlı olarak avantaj sağladığı ve bazı histopatolojik özelliklerle korele olduğu yayınlanmıştır (29).

Bu histopatolojik parametrelerin yanı sıra, histolojik tip, diferansiyasyon, lenfovasküler, perinöral ve plevral invazyon, nekroz gibi özelliklerin prognozla ve birbirleriyle ilişkisi bazı çalışmalarda ele alınmış ancak net sonuçlara ulaşılamamıştır.

Bu çalışmada, akciğer rezeksiyonu uygulanmış 178 SHK olgusunda tümör tomurcuklanması, hava boşlukları boyunca yayılım, peritümöral stromal özellikler ve yangısal hücre infiltrasyonu, nükleus çapı gibi prognostik olabilecek histopatolojik özellikleri, bunların birbirleriyle ve sağkalımla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, 2012 yılında yaklaşık 1,8 milyon yeni vaka ile yıllar boyunca en sık görülen kanserlerden biri olmuştur (30). Erkeklerde prostat kanserinden, kadınlarda ise meme kanserinden sonra en sık görülen kanserler arasında ikinci sıradadır (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2012 yılında 160,340 ölüme neden olmuş olup ülkedeki tüm kanser ölümlerinin %28'ini oluşturmaktadır (32).

Akciğer kanseri, yaşa göre standardize edilmiş oranlara göre her 100,000'de erkeklerde 33.8, kadınlarda 13.5 oranında görülmektedir (33). Akciğer karsinomunun global coğrafi dağılımı belirgin bölgesel farklılıklar göstermektedir. İnsidansı gelişmiş ülkelerde en fazla iken, sosyoekonomik düzeyi daha düşük ülkelerde daha az sıklıkla görülmektedir. Erkeklerde en yüksek insidans Kuzey Amerika, Doğu Asya, Güney Avrupa'da gözlenmektedir. Daha az gelişmiş ülkelerde en yüksek oranlar Batı Asya, Güney Afrika ve Karayipler'de izlenmektedir (33). Kadınlarda ise, dünya genelinde akciğer kanseri insidansı oranları daha düşüktür. En yüksek oranlar Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da saptanmaktadır. ABD'de erkeklerde görülme insidansı düşmekle birlikte, kadınlardaki insidans artış eğilimi göstermektedir (34). ABD'de tüm yaşam boyunca akciğer kanseri gelişme riski kadınlarda 1/16, erkeklerde 1/13'tür (32).

Akciğer kanserinin insidans ve mortalitesi sigara içme öyküsü ile korele bulunmuştur (35). Sigara içme oranlarının düştüğü ülkelerde, orantılı olarak akciğer kanseri insidansı azalma eğilimindedir. ABD'nde sigara içenlerin sayısında günümüzde bir düşüş olduğu bilinmektedir ancak hala toplam 42 milyon sigara kullanıcısı mevcut olduğu öngörülmektedir (35). Kadın popülasyonunda sigara içme alışkanlığındaki belirgin artış nedeniyle, kadınlarda akciğer kanseri insidansında artış gözlenmektedir.

Akciğer kanseri insidans oranı ABD, Ulusal Kanser Enstitüsü Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) Programı'na göre (yılda, her 100,000 kişi için, yaşa uyarlanmış dünya standartlarına göre) 1977-1981 yılları arasında 38,4'ten zirve yaparak 1987-1991 yılları arasında 43,5'a yükselmiştir (36). Daha sonra 2006-2010 yılları arasında bu oran 33,6'ya gerilemiştir. En sık görülen tipler yıllara göre değişikliklik göstermiştir. Örneğin; SHK, 1982-1986 yılları arasında, AK ise 1992-1996 yılları arasında en yüksek sıklığa

ulaşmıştır. Yıllar arasındaki histolojik tiplerin sıklık oranları sigaraların yapısı, tütün bileşimi ve inhalasyon paternlerindeki zaman içindeki değişimi yansıtmaktadır.

Akciğer kanseri insidans grafiği cinsiyet açısından da değişim sergilemiştir. 1980'li yılların ortasından itibaren erkeklerde toplam görülme oranları azalırken, kadınlarda bu oranlar 1990'lı yılların sonlarına doğru artış göstermiştir (37).

Erkek hastalar arasında, SHK sıklığı 1970'li yılların sonlarında zirve yapmışken, kadınlarda en yüksek oranlar 1980'lerin sonunda kaydedilmiştir. Kadın:erkek insidans oranı 2,8'den 1,3'e gerilemiştir. Bu oran SHK için en yüksektir ve yıllar içinde 5,0'den 2,1'e düşmüştür.

2.2.Etiyoloji

Günümüze değin yapılan araştırmalarda, akciğer kanserine sebep olan pek çok farklı risk faktörü tanımlanmıştır. Sigara, akciğer kanseri için en başta gelen sebep ve risk faktörüdür (38,39). Kanser riski, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile artmakta, sigara bırakılması sonrası da, hiç içmeyenlerin düzeyine düşmese de, azalmaktadır (40). Sigara içen hastalarda riskin 20-30 kat daha arttığı bildirilmiş, hiç sigara içmeyen hastalarda da (5-10 kat daha az olmak üzere) görülebildiği yayınlarda yer almıştır (41). Tütün kullanımına bağlı akciğer kanserine karşı bireysel yatkınlığın, karsinogenlerin aktivasyonu veya detoksifikasyonu DNA hasarlarını onaran endojen mekanizmaların genetik etkileşimlerine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Hiç sigara içmemiş hasta grubunda olası etyolojik faktörler arasında pasif sigara içiciliği, radon, mesleki ajanlar, karbon emisyonu bulunmakta, fakat çoğu vakada spesifik bir neden tanımlanamamaktadır ve bu vakalarda farklı mutasyonel karsinogenez yolları olduğu bildirilmektedir (42,43).

Büyük merkezli epidemiyolojik çalışma ve metaanalizlerde SHK gelişimi, içilen sigara miktarı, süresi, başlama yaşı, nikotin seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (44). Yayınlarda arsenik maruziyetinin de, ağır metaller ve radon dahil olmak üzere diğer maruziyet etmenleriyle kıyaslandığında SHK gelişiminde büyük rol aldığı bildirilmiştir (45–48). Ayrıca literatürde akciğer kanseri ile HPV enfeksiyonunun ilişkili olduğunu ortaya koyan çok sayıda yayın bulunmaktadır (49–51). HPV test protokolleri ve servikal-orofaringeal kanser metastazlarının dışlanması üzerine yapılan çalışmalarda, HPV enfeksiyonunun gerçekten önemli bir etyolojik faktör olup olmadığı özellikle batı popülasyonlarında tartışmalı bir konu haline gelmiştir (52–56).

Hem SHK ve KHAK, hem de AK olmak üzere, akciğer kanseri gelişiminde sigara en önemli risk faktörüdür. Akciğer karsinomunun en sık görülen histolojik tipi olan AK, hiç sigara içememiş hastalarda da görülmektedir.

Diğer risk faktörleri arasında pasif sigara içiciliği, radon ve diğer iyonize radyasyon etkenleri, asbestoz, maruz kalınan mesleki ajanlar, kapalı alanlardaki hava kirliliği yer almaktadır (3). Ayrıca altta yatan pulmoner fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği ve tüberküloz gibi kronik akciğer hastalıkları ve aile hikayesi bulunmasının akciğer kanseri gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. Nadir de olsa yayınlarda, germline *EGFR* veya *ERBB2* mutasyonu ilişkili akciğer kanserlerine genetik predispozisyonu olan ailelerin olduğu mevcuttur (57–61).

Akciğer kanseri histolojik tiplerindeki zamana bağlı değişim, temel etyolojik faktör olan sigaralardaki değişimle ilişkili çeşitli hipotezler üretilmesine sebep olmuştur. Yıllar içerisinde sigaralara eklenen filtreler, ventilasyon delikleri, nikotin ve zifir dozunu azaltmak için yapılan değişikliklerle modifiye edilmiştir (50,54,62). Bu değişikliklere bağlı olarak, sigaradan alınan nefes hacmi artmış, nikotinin santral alandan ziyade, akciğerin daha periferik alanlarında birikmesine sebep olmuştur (63). SHK ve KHAK genellikle daha proksimal hava yollarında, AK ise periferik hava yollarında ortaya çıkmaktadır. Böylelikle, daha fazla periferik nikotin birikimi AK riskini arttırmıştır. Ayrıca sigara dumanında bulunan tütüne spesifik nitrozaminlerin oranı da, sigaralardaki bu değişime bağlı olarak artış göstermiştir. Hayvan model deneylerinde, bu nitrozaminlerin spesifik olarak akciğer AK'una yol açtığı bildirilmiştir (64). Sık görülen akciğer karsinomu histolojik tiplerindeki değişim sürecinin derlendiği bir çalışmaya göre sigara kullanım prevalansının düşüşünü takiben, akciğer SHK'da azalma bildirilmiştir (65).

2.3.Klinik Özellikler

2.3.1.Bulgular ve Semptomlar

Akciğer kanseri olan olgular bazen bir grup semptom bulundururken, bazen de hiçbir semptom göstermezler. En sık görülen semptomlar, artan nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, ses kısıklığı ve hemoptizidir.

Dissemine hastalık varlığında kilo kaybı, karaciğer, pankreas ve adrenal bez tutulumuna bağlı karın ağrısı, kemik/kemik iliği metastazına bağlı yaygın ağrılar bulunur.

Hastalığın başlangıç semptomu olarak beyin metastazının saptanması siktir ve hastalığın tüm seyri boyunca %20'den fazla vakada santral sinir sistemi metastazı gelişebilmektedir (66).

Hastalığın yaygınlığı ve metastazların yerleşimi, bulgu ve semptomları oluşturmaktadır. Çoğu hasta lokal ileri ya da metastatik hastalığa sahiptir. Evresi bilinen hastaların sadece %16'sı erken evrede yakalanırken, %23'ünde bölgesel lenf nodülleri tutulmuş ve %60'dan fazlasında tanı anında uzak metastaz kanıtı mevcut olduğu bildirilmiştir. Tanı anındaki bulgu ve hastalık evresi dağılımı, özellikle yüksek riskli hasta gruplarında görüntüleme yöntemlerinin uygulanmasıyla ilinti göstermekte ve radyolojik uygulamaların desteğiyle hastalar daha erken evrelerde tanı alabilmektedir (67–69).

SHK çok sık olmamakla birlikte, yüzeysel yayılan bir tümör şeklinde prezente olabilir. İnvaziv komponenti bronş duvarına sınırlı olmak şartıyla, herhangi bir çaptaki yüzeysel yayılan tümör T1a olarak sınıflanmıştır (70). Lokal agresif olma eğiliminde olan SHK, çevre yapılara direkt invazyon gösterebilir. Santral yerleşimli tümörler için, karınaya yakınlık tedavi planlamasında önemli bir faktördür. Ancak bu özelliğe ameliyat materyalinin sadece patolojik incelenmesiyle değil, bronkoskopik, cerrahi ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirilerek karar verilmesi gerekmektedir.

2.3.2.Paraneoplastik Semptomlar

Akciğer kanserinde paraneoplastik semptomlar sıklıkla görülmektedir. SHK için hiperkalsemi neredeyse patognomik bir özelliktir. KHAK'da, nöroendokrin aktivite tipiktir. Tümörün sekrete ettiği bazı peptidler, hipofizer hormon aktivitesini taklit edebilir (71,72). Endokrin ve paraneoplastik semptomlar, AK'larda diğer histolojik tiplere göre daha az saptanmaktadır.

Serebrospinal metastazlar ya da meningeal yayılım nörolojik semptomlara neden olabilir. Bazen duysal, motor ve otoimmün nöropatiler ile ensefalomyelit gibi nörolojik semptomlar, paraneoplastik bir fenomen olarak ortaya çıkar. Bu semptomlar primer tanıyı aylarca maskeleyebilir ya da relaps bulgusu olarak görülebilir.

2.3.3.Görüntüleme

Primer lezyon genellikle direkt grafi ve/veya BT ile saptanabilen nodül şeklinde izlenir. Direkt grafi akciğer kanseri tanısında en sık ve yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir ancak BT tümör çapı, şekli, yerleşimi ve evreleme açısından daha fazla detay sağlamaktadır. Akciğerde periferik yerleşimli solid bir tümör, radyolojik incelemede saptanabilmesi için en az 0,8-1 cm çapta olmalıdır. Tümör düzgün ya da lobüle, irregüler, spiküle kontürlü olabilir. Multipl primer tümörü olan vakalarda, akciğere diğer alanlardan metastaz olasılığı ayırt edilmelidir.

Akciğer kanseri ön tanısıyla araştırılan hastalarda, hastalığın varlığını ve yaygınlığını belirlemek amacıyla bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bronkoskopik, transtorasik iğne biyopsisi, mediastinoskopi ve endobronşial ultrasonografik iğne aspirasyonu gibi radyolojik ve cerrahi prosedürler kullanılmaktadır. Histolojik-moleküler analizler ve uygun evreleme için bu yöntemler dikkatle uygulanmalıdır.

2.4.Tümör yayılımı

Tümör yayılımı lenfatik ya da hematojen yol ile ortaya çıkabilir. Lenfatik yol aracılığıyla, ipsilateral ve kontrateral hiler ve mediastinel lenf nodüllerine yayılım izlenir. Kan yolu ile olan metastazlar sıklıkla karaciğer, kemik, beyin, adrenal bez ve akciğerde görülmektedir. Plevral yüzey boyunca tümör yayılımı, kötü prognoza işaret eden bir metastaz yoludur.

Tümör yayılımının bir başka yolu da hava boşlukları boyunca yayılımdır. Yayınlarda arojenöz yayılım olarak da anılan, hava boşlukları boyunca yayılım, öncelikle akciğerin AK histolojisindeki tümörlerinde tanımlanmıştır (17). Tümör kitlesinin periferik sınırında parankim içinde hava boşlukları boyunca tümör hücre yayılımı şeklinde saptanır (73–75). Çalışmalarda tümörün periferik sınırından uzaktaki tümör hücreleri hava boşlukları boyunca yayılım olarak kabul edilmiştir (18,76). Çok sayıda çalışmada hava boşlukları boyunca yayılımın akciğer AK’unda klinik gidişi öngördürücü bir faktör olduğu doğrulanmıştır (17–19). Buna rağmen SHK’da hava boşlukları boyunca yayılımın, klinik önemi, henüz bağımsız kohort çalışmalarında ortaya konulamamıştır. Literatürde hava boşlukları boyunca yayılımın SHK’larında rekürrensiz sağkalım için bağımsız öngördürücü bir faktör olup, ileri patolojik

evre, LNM, lenfatik invazyon ve tümör tomurcuklanması gibi agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (20).

2.5.Lokalizasyon

Hem keratinize hem de non-keratinize SHK'lar genellikle ana ya da lobar bronş içinden gelişirler. Klasik olarak yayınlarda tümörlerin yaklaşık 2/3'ü akciğerin santral bölgesinde, kalan 1/3'ü periferinde yerleştiği bilgisi mevcuttur (77). Ancak literatürde bunun tersini gösteren yayınlar da bulunmaktadır (78).

2.6.Makroskopi

Genellikle gri-beyaz, yumuşak kıvamlı ve kolay dağılabilir niteliktedir. Desmoplazinin derecesi arttıkça ve merkezindeki karbon pigment birikimiyle periferde yıldızlı retraksiyonlarla tümör daha sert hale gelir. Çok büyük boyutlara ulaşabilir ve santral nekroza bağlı olarak kavitasyon gösterebilir. Santral yerleşimli tümörler, intralüminal polipoid kitle oluşturur ve/veya bronş duvarını infiltre ederek çevre yapılara doğru uzanabilir. Bronş lümeninin tıkanıp, sekresyonların stazına bağlı olarak atelektazi, bronşiyal dilatasyon, obstrüktif lipoid pnömoni ve enfektif bronkopnömoni izlenebilir (79–81).

2.7.Sitoloji

Akciğer SHK sitolojisi, tümörün diferansiyasyonuna bağlı olarak, diğer organlardaki SHK sitolojisine benzer özellikler taşımaktadır (82). Sitolojik incelemede kirli zeminde, nükleusu bulunmayan hayalet hücreler, belirgin keratinizasyon gösteren dens refraktil sitoplazma izlenir. Sitoplazma Papanicolaou boyasıyla parlak kırmızı, turuncu, sarı ya da açık mavi renkte, Romanowsky boyasıyla mavi renkte görülür. İyi diferansiye formlarda, tipik olarak koyu renkli kromatinli ve nükleol belirginliği göstermeyen nükleuslar mevcuttur. Pulmoner SHK, serviks ve baş-boyun bölgesi SHK'undan farklı olarak, diffüz keratinizasyon bulundurmamaktadır. Çoğu vakada sitoplazmik keratinizasyon fokal alanlarda saptanır. İğsi şekilde hücreler, yaygın nekroz ve inflamasyon sıklıkla görülür. Hücreler tek tek veya geniş çok katlı tabakalar halinde bulunur.

Az diferansiye SHK'un, az diferansiye AK ile örtüşen ortak morfolojik bulguları mevcuttur. Sitoplazmik keratinizasyonun belirgin olmaması veya nükleusun açık kromatin

yapısına ve belirgin nükleole sahip olması bu özellikler arasındadır. Bu durumlarda bu iki histolojik tipi ayırt etmek için İHK incelemelerden yararlanılabilir.

2.8. Histopatoloji

Akciğerin SHK'u, keratinizasyon ve/veya hücreler arası köprüler bulunduran veya morfolojik olarak diferansiyasyon göstermeyip skuamöz hücre belirleyicilerini eksprese eden küçük hücreli dışı bir malign epitelyal tümör olarak tanımlanmıştır (79).

SHK'un keratinize, non-keratinize ve bazaloid tipleri bulunmaktadır (**Tablo 1**).

Keratinize tip, keratin varlığı, inci formasyonu ve/veya hücreler arası köprüleriyle tanınmaktadır. İyi diferansiye tümörlerde bu özellikler daha belirginken, az diferansiye formlarda fokal alanlarda ya da belli belirsiz görülür.

Nonkeratinize tipi büyük hücreli karsinomdan ayırt etmek için İHK incelemeler kullanılmaktadır. Tümör hücrelerinde p40, p63, sitokeratin (CK) 5/6 gibi bir skuamöz belirleyiciyle diffüz boyanma ve TTF-1 ile negatifliğin görülmesiyle skuamöz fenotipin doğrulanması gerekmektedir. Birkaç hücrede intraselüler müküs varlığı görülmesi SHK tanısını dışlatmamaktadır.

Non-keratinize SHK, morfolojik olarak ürotelyal transizyonel hücreli karsinoma benzeyebilir. Proksimal hava yolları kökenli bazı SHK'lar, lümene doğru ekzofitik ve papiller endobronşiyal gelişim gösterebilir, bu durumda bronşiyolün submukozasına ve komşu akciğer parankimine invazyon görülmelidir (83).

2004 yılı Dünya Sağlık Örgütü akciğer tümörleri sınıflama sisteminde yer alan papiller, küçük hücreli ve berrak hücreli varyantlar, 2015 yılı güncel sınıflamasından kaldırılmıştır (84). Çünkü yapılan çalışmalarda bazaloid varyant haricinde diğer morfolojik varyantların prognostik veya moleküler öneminin bulunmadığı ortaya konulmuştur.

Tek hücre invazyonu, yüksek dereceli tümör tomurcuklanması, büyük nükleer boyut gibi invaziv gelişim paternlerinin prognostik önemi de ayrıca yayınlarda yerini almıştır (15).

Tablo 1: DSÖ 2015 akciğer skuamöz hücreli karsinom sınıflaması

Skuamöz Hücreli Karsinom
Keratinize skuamöz hücreli karsinom Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Preinvaziv Lezyon
Skuamöz hücreli karsinoma in situ

2.9.İmmünohistokimya

Nonkeratinize tipte, p40, p63, CK5 veya CK5/6 immün belirleyicilerinin diffüz ve güçlü boyanması gerekirken, nadiren de olsa zayıf fokal TTF-1 boyanması saptanabilmektedir. p40 İHK belirleyicisi p63, CK5 ve CK5/6'dan daha spesifik bir İHK belirleyicidir. Keratinize tipte ayrıca TTF-1 negatifliği görülmelidir.

2.10.Ayırıcı Tanı

SHK tanısı için keratinizasyon çok önemli bir histolojik özelliktir. Bu noktada, az diferansiye KHDAK ve skuamöz diferansiyasyon göstermeyen, sınırlı tümör dokusu olan küçük biyopsi materyallerinde ayırıcı tanı yapma gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu konudaki ayrıntılı bilgi küçük biyopsiler için terminoloji ve kriterler bölümünde bulunmaktadır.

Bu vakalarda fenotiplendirme için sınırlı sayıda immünbelirleyiciyi içeren panel (p40/p63/TTF1) ve bir müsin boyası kullanılmaktadır çünkü bazı AK'ların psödoskuamöz görünüm sergiledikleri bildirilmiştir (85–88).

Santral hava yolu yerleşimli papiller morfolojide iyi diferansiye SHK'un papillomdan ayrımı için invazyonun varlığı ortaya konulmalıdır.

Ürotelyal karsinom metastazları, İHK olarak CK7, p63 ve p40 pozitifliği gösterir, ancak akciğer SHK ile kıyaslandığında, daha sıklıkla GATA3, üroplakin 3 ve CK20 ile boyanma sergiler (89).

Anterior mediastinal dokuların tümöral tutulumu bulunduğunda, primer timik SHK da ayırıcı tanıya alınmalı, radyolojik bulgular ve ameliyat gözlemiyle korelasyon sağlanmalıdır.

Baş-boyun bölgesi, özefagus, serviks gibi başka bir organında bilinen SHK olan hastalarda, tümörün primer veya metastatik oluşunu saptamak zor olabilmektedir. Bu durumda tümörlerdeki TP53 mutasyonu/p53 İHK boyanma durumunun kıyaslanması, mikrosatellit belirleyicilerde heterozigosite kaybı ya da HPV testi ve p16 İHK boyanmasından yararlanılabilir (56,69,90–94).

Bazı vakalarda akciğer parankimi içinde alveolar pnömositlerin, SHK hücreleri tarafından çevrelendiği görülebilir. Bu histolojik görünüm adenoskuamöz hücreli karsinom ile karıştırılmamalıdır (95).

Diffüz alveolar hasarda, sitolojik atipi bulunduran skuamöz metaplazi alanları gözlenmesi SHK'un ayırıcı tanısına girmektedir. Hyalin membranlar, diffüz alveolar septal bağ doku proliferasyonu, pnömosit hiperplazisi ve skuamöz değişikliklerin bronşiolosentrisitesi diffüz alveolar hasarda görülen ayırt ettirici özelliklerdir (96).

2.11.Genetik Profil

Akciğerin SHK'u, megabaz başına 8,1 mutasyon olmak üzere çok sayıda mutasyonla karakterizedir (42,97).

SHK'un kapsamlı genetik analizinde diğer sık görülen kanserlere göre megabaz başına daha yüksek oranda mutasyon saptanmıştır. Sigara ile güçlü ilişkisi bulunan bu kanser tipi, sigaranın mutajenik etkisini yansıtmaktadır.

SHK'lar gen kopya sayısı değişiklikleri göstermektedir. Bu değişiklikler, vakaların %72'sinde mevcut olup, kromozom 3q (*SOX2,TP63*), 7p (*EGFR*) ve 8p (*FGFR1*) kazanımı/amplifikasyonu ve kromozom 9p (*CDKN2A*) delesyonunun başlıca görülen genetik değişiklikler olduğu bildirilmiştir (98–101). Vakaların neredeyse tümü *TP53* somatik mutasyonu bulundurmaktadır. Bunun yanı sıra hücre siklus kontrolünde disfonksiyon, oksidatif stres yanıtı, apoptotik sinyal yolları ve skuamöz diferansiyasyonda rol alan *CDKN2A/RB1*, *NFE2L2/KEAP1/CUL3*, *PI3K/AKT* ve *SOX2/TP63/NOTCH1* yollarında düzenlenme sıklıkla izlenmektedir (97). *HLA-A* genindeki somatik inaktive edici mutasyon varlığının kanser immünitesinde önemli faktörlerden olduğu bilinmektedir (102). Fakat akciğer kanseri üzerine yapılan genetik çalışmalarda *HLA-A*'da somatik fonksiyon kaybı bildirilmemiştir. KHDAK'da, programlı ölüm reseptörü 1 (PD1) ve sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA4)'e karşı antikorların etkisi literatürde yer almakta, buna göre *HLA-A*

mutasyonunun, immünoterapi alacak hasta seçiminde olası genotipik rolü olduğu öne sürülmektedir (103,104).

EGFR ve *KRAS* mutasyonları AK histolojisindeki tümörlerde en sık görülen iki onkogenik düzenleme iken, SHK'larda oldukça nadir görülmektedir (97,105). SHK'da daha sıklıkla FGFR kinaz ailesi genetik değişiklikleri izlenmektedir. Ayrıca baş-boyun bölgesi SHK'u ile ortak *PIK3CA*, *PTEN*, *TP53*, *CDKN2A*, *NOTCH1* ve *HRAS* gibi pek çok mutasyon bulunmaktadır (106,107).

2.12.Prognoz

SHK prognozu, temelde hastanın performans skoru ve tümör evresine bağlıdır. İleri evre hastalarda en kötü prognoz görülmektedir. Güncel olarak, lokal ya da sistemik tedavilere cevabı öngörmede rol alan biyobelirleyici ya da klinik faktör kesin olarak ortaya konulabilmiş değildir.

2.13.Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom

2.13.1.Genel Özellikler

Bazaloid SHK, lobüler arşitektürde dizilmiş, periferik palizatlanma gösteren küçük hücrelerden oluşan az diferansiye malign epitelyal bir tümördür. Tümör hücrelerinde skuamöz morfoloji görülmez fakat İHK yöntemle skuamöz belirleyicilerin ekspresyonu izlenir. Keratinize ya da nonkeratinize tip SHK komponenti yanında, %50'den fazla bazaloid komponente sahip tümörler de bazaloid SHK grubuna girmektedir.

Bu tümör tipi daha önceki yıllarda büyük hücreli karsinomun bir varyantı olarak sınıflamada yer almaktaydı, fakat 1999 yılı DSÖ sınıflamasından itibaren ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir (108).

Bazaloid varyant SHK'un epidemiyolojik ve etiyolojik faktörleri, SHK histolojisindeki tümörlerin özellikleriyle benzerlik göstermektedir. Bulgu, semptom, görüntüleme özellikleri, tümör yayılım yolları ve evrelemesi diğer KHDAK'lar ile örtüşmektedir. Çoğunlukla santral/endobronşial yerleşim izlenmektedir (108,109).

Klasik SHK'a benzer olarak, gri-beyaz renkte, solid, parankim yerleşimli ya da ekzofitik endobronşial gelişim gösteren, bazen santral nekroza uğrayan kitleler olarak izlenir (79,108,110).

2.13.2.Sitoloji

Literatürde, bu varyantın sitomorfolojik özelliklerinin incelendiği çok fazla yayın bulunmamaktadır ve vakaların çoğunun KHAK olarak yanlış tanı alma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (110–113). Yayma preparatlarda oldukça selüler, periferinde nükleer palizatlanma bulunduran, tek tabakalı ya da üç boyutlu koheziv gruplar halinde hücreler saptanmaktadır. Tümör hücreleri küçük ve homojen görünümlüdür. Hiperkromatik, yüksek nükleositoplazmik (N/S) orana sahip nükleus, ince granüler ve düzenli kromatin yapısı, belirgin olmayan nükleol izlenir. Rozet yapıları, nükleer üst üste binme, mitotik figürler bulunabilir.

2.13.3.Histopatoloji

Mikroskopik olarak tümör periferik palizatlanma gösteren solid yapıda, nodüler ya da anastomozlaşan trabeküler paternde izlenmektedir. Tümör hücreleri görece küçük, monomorfik, kübik ya da fusiform şekilli, hiperkromatik nükleusa, ince granüler veziküler kromatine, belirgin olmayan nükleola sahiptir. Sitoplazma dar ve sınırları belirgindir. Nükleer fasetleşme görülmesi beklenmez. Mitoz oranı yüksektir (Her 2 mm²'de 15-50 mitoz). Ki-67 İHK yöntemiyle belirlenen proliferasyon indeksi %50-80 arasında saptanır. Belirgin skuamöz diferansiyasyon bulunmaz fakat nadiren keratin inci formasyonu görülebilir. Komedo tipte nekroz ve komşu bronşial epitelde yaygın karsinoma in situ bulguları sıkça saptanır. Vakaların 1/3'ünde rozet yapıları mevcuttur. Tümörlerin büyük çoğunluğunda mukoid ya da hyalin stroma izlenir (84).

Belirgin keratinize/nonkeratinize alanları bulunan SHK vakaları, %50'den fazla oranda bazaloid alanlar bulunduruyorsa, bu tümörler de bazaloid varyant SHK kategorisine girmektedir.

2.13.4.İmmünohistokimya

Diffüz ve güçlü p40 ve p63 ekspresyonu, yanı sıra tüm vakalarda CK5/6, CK1, CK5, CK10 ve CK14 ekspresyonu saptanmaktadır. Bu varyantta TTF-1 ekspresyonu ve CD56, kromogranin, sinaptofizin gibi nöroendokrin belirleyicileriyle boyanma görülmemektedir (114).

2.13.5.Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıya giren temel antiteler, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, KHAK, adenoid kistik karsinom, NUT karsinomu ve SHK ile AK'un az diferansiye formudur (108,115).

Palizatlaşma ve rozet benzeri yapılar, büyük hücreli nöroendokrin karsinomu taklit edecek şekilde bazaloid SHK'da da görülebilir. Fakat daha küçük hücre boyutu, artmış N/S oran ve nükleol içermemesiyle büyük hücreli nöroendokrin karsinomdan ayrılmaktadır.

Özellikle ezilme artefaktı varlığında, küçük boyuttaki tümör hücreleri nedeniyle KHAK'dan ayırt etmek önemlidir. KHAK'da tipik ince granüler kromatin ve nükleer fasetleşme gözlenirken, veziküler kromatin yapısı ve daha belirgin nükleol bazaloid varyant SHK'da bulunmaktadır. Sitolojik olarak daha koheziv hücreler, fokal skuamöz diferansiyasyon ile daha az karyorektik debri, rozet ve fasetleşme bazaloid SHK lehine özelliklerdir.

Küçük biyopsi materyallerinde az diferansiye SHK ile bazaloid SHK ayırıcı tanısını yapmak güç olabilmektedir (87). Ezilme veya tespit artefaktı gösteren materyallerde, bazaloid varyantın yardımcı bulgusu olan periferik palizatlanma net seçilemeyebilir.

İmmünohistokimyasal inceleme ayırıcı tanıda büyük rol oynamaktadır. Bazaloid SHK'da görülen diffüz, güçlü CK, p40 ya da p63 boyanması, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve KHAK'da bulunmamaktadır. Buna karşın, nöroendokrin belirleyiciler ve TTF-1 ile diffüz boyanma bu iki grup tümör için tipiktir (114,115). CD117 ya da düz kas aktin gibi myoepitelyal belirleyicilerle İHK boyanma veya MYB gen translokasyonunun floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle gösterilmesi adenoid kistik karsinom ile ayırıcı tanının yapılmasında kullanılabilmektedir. Akciğere, özellikle baş-boyun bölgesi olmak üzere diğer organlardan gelen metastazların tanısı klinik ve radyolojik verilerin ışığında yapılmaktadır.

2.13.6.Genetik Profil

Bu tümörler, klasik SHK ile büyük oranda benzer genetik özellikleri içermektedir (97). Genel olarak TP53 mutasyonu en sık görülmekle birlikte son zamanlarda yapılan bir genomik ve ekspresyon profil çalışmasında daha spesifik genetik özellikle ortaya konulmuştur (116). SHK'un diğer alt tiplerine göre belirgin farklı kopya sayısı anormallikleri görülmesi de, transkriptomik incelemelerde, belirgin upregülasyon gösteren genler saptanmıştır. Bunlar arasında TP53 mutasyon imzası, transkripsiyon faktör hedefleri (SOX ve E2F ailesi ile MYB),

embriyonik gelişim (*FGF3* ve *FGF19*), DNA metilasyon regülasyonu (*TET1*, *DNMT1*, *DNMT3A*), hücre siklusu (*MKI67* ve *BUB1*), bölünme ve hücre sürvi (*BCL2*) ilişkili genler bulunmaktadır (116). Testis ve embriyonik kök hücre ve kötü diferansiye tümör belirleyicileri (*NANOG*, *OCT4*, *SOX2*, *MYC* hedefleri) ilişkili genlerde upregülasyon ve Polycomb gen susturma sisteminde downregülasyonun, bazaloid SHK'larda agresiflik ve kötü diferansiyasyonla ilişkili olduğu yayımlanmıştır (116).

2.13.7.Prognoz

Nadir görülen bir tümör grubu olması ve literatürde sınırlı veri bulunmasına rağmen, prognozun diğer KHDAK'lara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (109,117).

2.14.Preinvaziv Lezyon

Skumöz displazi, SHK gelişimi için prekürsör bir lezyondur. Skumöz displazi ve karsinoma in situ büyük hava yollarında birbirinin devamı olan, tek ya da multipl odaklar halinde görülebilen histolojik değişikliklerdir.

2.14.1.Klinik Özellikler

Skumöz displazi büyük oranda asemptomatiktir, ancak yaklaşık 30 paket yılından fazla tütün kullanan ve obstrüktif hava yolu hastalığı bulunan hastalarda daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir (118,119). Bronşiyal preinvaziv skumöz lezyonlar erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksek oranda bulunmaktadır (120). Displazik lezyonlar, hava yollarında yıllar boyunca maligniteye progrese olmadan varlığını sürdürebilir.

Karsinoma in situ olgularının yaklaşık %40'ı beyaz ışık bronkoskopisi ile saptanabilmektedir. Bunların %75'i yüzeysel ya da düz görünüme, kalanı ise nodüler-polipoid yapıya sahiptir (121,122). Nodüler-polipoid lezyonlar, normal mukozadan daha yüksekte görüldüğü için 1-2 mm boyutlu küçük lezyonlar dahi bronkoskopide görülebilmektedir. 1-2 mm'den daha büyük düz-yüzeysel lezyonlar, mukozada belirgin düzensizlik, fokal kalınlaşma vaskülarite artışı şeklinde görülebilir. 5-10 mm çapta düz lezyonlar, inflamasyon ve skumöz metaplazi alanlarında da izlenen, mukozada nonspesifik kalınlaşma, kızarıklık, düzensizleşme, parlaklığın kaybı, granülerite gibi görünüm sergileyebilmektedir (123).

Beyaz ışık bronkoskopisinde bulgu vermeyen preinvaziv lezyonlar, mor ya da mavi ışık kullanılan otofloresan bronkoskopiyle lokalize edilebilmektedir. Bronş epitel normalden displazi, skuamöz hücreli karsinoma in situ ve karsinoma doğru gidildikçe yeşil otofloresansı azalmakta, kahverengi, kırmızı, mor renkte görülmektedir. Bu yöntemle 0,5 mm ve daha küçük çaptaki lezyonlar saptanabilmektedir (124).

Preinvaziv lezyonlar ve invaziv kanserlerdeki artmış anjiogenez, dar bant görüntüleme yöntemi ile ortaya konulabilmektedir (125). Bu yöntemle in situ lezyonlarda daha çok noktasal, küçük spiral şekilli damarlar, invaziv kanserlerde belirgin tırbüşön, spiral şekilli, farklı boyutlarda damar yapıları gözlenmekte böylece yüksek spesifiteyle lezyonlar lokalize edilebilmektedir (126).

Optik koherans tomografisinde, bronşiyal yüzey infrared ışıkla aydınlatılıp, geri yansıyan ışık kullanılarak, selüler ve ekstraselüler bronş yapısı ortaya konulmaktadır (127). Bu uygulamayla neredeyse histolojik görüntülemeye yakın bir görünüm elde edilmekte, karsinoma in situ ve invaziv kanser arasında ayırım ile endoskopik tedavinin yönlendirilmesine katkı sağlanmaktadır (128,129).

2.14.2.Lezyonun Dağılımı ve Yayılım

Sigara kullanımında, hava yollarının tamamı tütün dumanına maruz kaldığı için, skuamöz displazi ve karsinoma in situ hava yolunda herhangi bir alanda görülebilmektedir. Bu durum ilk olarak baş-boyun bölgesinde tanımlanan alan kanserizasyonu fenomenine uymaktadır (130,131). Lezyonlar genellikle çok sayıdadır. Displastik lezyonların, genetik olarak değişikliğe uğramış prekürsör hücre kökenli tek bir klondan mı yoksa lokal klonal ekspansiyon yoluyla mı geliştiği net olarak ortaya konulamamıştır (130).

2.14.3.Evreleme

Displazi için evreleme sistemi bulunmamaktadır. Karsinoma in situ, güncel TNM evrelemesinde Tis kategorisi yer almaktadır (70,132).

2.14.4.Makroskopi ve Lokalizasyon

Genellikle segmenter bronşların bifurkasyonundan köken alıp, komşu lobar bronş ve subsegmenter dallarına doğru ilerler. Trakea, pek beklenen bir lokalizasyon değildir.

Makroskopik olarak fokal ya da multifokal plak benzeri gri renkte lökoplaziyi anımsatan ya da non-spesifik eritem benzeri, nodüler, polipoid lezyonlar şeklinde izlenmektedir.

2.14.5.Sitoloji

Sitomorfolojik olarak hücreler, nükleer boyut, membran düzensizlikleri, kromatin granülerite ve dağılımı gibi nükleer anormalliklere göre tanımlanmaktadır. Displazinin derecesi arttıkça, irileşmiş nükleuslarda daha fazla membran düzensizliği, kromatinde koyu boyanma ve kabalaşma, artmış N/S oranı, piknozis benzeri homojenize görünüm ön plana çıkmaktadır (133–135). Papanicolaou boyası ile parlak dens turuncu renkte boyanan sitoplazmik keratinizasyon bulunabilir. Sitoloji materyallerinde, skuamöz hücreli karsinoma in situ ile invaziv kanseri ayırt etmek mümkün olmamaktadır.

2.14.6.Histopatoloji

Karsinojen ve çeşitli iritanlara bağlı olarak bronş epitelinde bazal hücre hiperplazisi, olağan goblet hücre ve silyalı epitelde kayıp ve skuamöz metaplazi görülebilmektedir. Tütün dumanına maruziyet, atipi ve displazi gibi daha ileri düzeyde hücresel değişikliklere sebep olmaktadır (136). Preinvaziv bronşial lezyonlar olan, hafif, orta ve yüksek dereceli displazi ile karsinoma in situ arasındaki ayırım temelde hücre boyutu, matürasyon, nükleer özellikler, oryantasyon ve epitel kalınlığına dayanarak yapılmaktadır. Bu yöntemin subjektif görünse de, deneyimli patologlar arasında tekrarlanabilirliği olan histolojik kriterler olduğu yayınlanmıştır (137).

2.14.7.İmmünohistokimya

Displazide gözlenen İHK değişiklikler, displastik epitelin biyolojik özelliklerini yansıtmaktadır. Artmış proliferatif aktivite, displazinin derecesiyle orantılı artmış ki-67, siklin D1, siklin E, PCNA ve MCM2 ekspresyonuyla gösterilmektedir (138–145). Bu durum ayrıca, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), HER2/neu ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi hücre sinyal yolağında rol alan proteinlerde artışla ilişkili bulunmuştur (72,146–151). p53 proteini ve Bcl2’de artmış ekspresyon, DNA tamir mekanizması ve apoptoz yollarındaki değişiklikleri yansıtmaktadır (152–155). Displastik hücrelerde nükleer

p53 akümülasyonu genellikle fokaldır ve *missense* mutasyon taşıyan tümör hücrelerindeki gibi güçlü ekspresyon göstermezler. Yayınlar da ayrıca CK5/6 aşırı ekspresyonu, kollajen tip IV boyasıyla gösterilebilen bazal membran defektleri, MUC1 ekspresyon dağılımında bozukluk, displazinin derecesiyle korelasyon gösteren matriks metalloproteinaz (MMP) ve TIMP ekspresyonu gibi çok sayıda yapısal proteinin ekspresyonunda değışiklik bildirilmiştir (156,157). Displastik epitelde, tümör süpresör olarak kabul edilen p16, folat bağlayıcı protein gibi çok sayıda anahtar proteinde ekspresyon kaybı literatürde yer almaktadır (141,158,159).

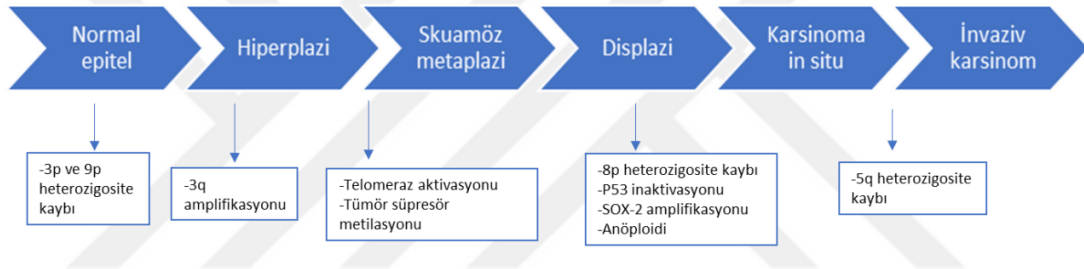
2.14.8.Ayırıcı Tanı

Hafif displazinin ayırıcı tanısına, kronik irritasyona yanıt olarak gelişen bazal hücre hiperplazisi ve skuamöz metaplazi girmektedir. Karsinoma in situ ve invaziv karsinom ayırıcı tanısı özellikle küçük biyopsi materyallerinde güç olabilmektedir. Karsinoma in situ, bronşiyal gland duktuslarına ulaştığında invazyonu taklit edebilir fakat nekroz bulunduran ve endoskopide saptanabilen kitleler daha invaziv tümör lehinedir (160). Displazi ve karsinoma in situ birbirinden bağımsız bulgulardır ve invaziv karsinomun bronş yüzeyine ulaşmasıyla karıştırılmamalıdır.

2.14.9.Genetik

Skuamöz displazinin, sigara kaynaklı karsinojenlerin maruziyetine bağlı birtakım genetik ve epigenetik değışiklikler sonucu oluştuğu düşünülmektedir (**Şekil 1**). Epitel hücrelerinin mikrodiseksiyonu sonrası yapılan genetik çalışmalarda, diğer epitelyal kanserlerde gözlenenlere benzer moleküler değışiklikler ortaya konulmuştur (161,162). Bu çalışmalarda santral ve periferik yerleşimli tümörler arasındaki benzerlik ve farklılıklar vurgulanmıştır. DNA anöploidisine özellikle yüksek derecelilerde olmak üzere displastik lezyonlarda sık rastlanmaktadır. Bronş epitelinin farklı alanlarında küçük odaklar halinde allel kayıpları sigara bırakılması sonrasında bile varlığını sürdürmektedir (163). Kromozom 3p ve 9p21'de heterozigosite kaybı erken neoplastik gelişim basamaklarında ortaya çıkmaktadır. Daha sonraki aşamalarda normal epitelde de bulunabilen değışiklikler olan, kromozom 8p21-23, 13q14 (*RB*) ve 17p13 (*TP53*)'te düzenlenim görülmektedir (164–167). 5q21 (*APC bölgesi*)'de allel kaybı ve *TP53* mutasyonu, karsinoma in situda sıklıkla saptanmaktadır (165,167,168). Normal epitel, bazal hücre hiperplazisi ve skuamöz metaplazideki kromozom 3p kaybı, kromozom kolunun santral bölgesinden başlayan küçük ve multifokal bir

değişikliklerdir. Karsinoma in situ gibi daha ileri evredeki lezyonlarda, allel kaybı kromozomun kısa kolunun neredeyse tamamında bulunmaktadır (165,166). Moleküler değişiklikler sergileyen bronş epitelinde klonal hücre grupları yaklaşık 40,000-360,000 hücre içermektedir (163). Ayrıca, skuamöz preinvaziv lezyonlarda, lezyon progrese oldukça artan sıklıkta *p16INK4a* metilasyonu bildirilmiştir (169). Sigara içen hastalarda balgamda aberan gen metilasyonunun saptanmasının, akciğer kanseri riskini öngördürücü olarak kullanılabileceğini bildiren yayınlar literatürde mevcuttur (170–172). Benzer değişiklikler telomeraz aktivasyonunda da saptanmıştır (173). Zayıf telomeraz RNA ekspresyonu normal ve hiperplastik epitelin bazal sıralarında saptanmakla birlikte, disreğüle telomeraz ekspresyonunun tümör progresyonuyla arttığı belirtilmiştir. Onkogen *SOX2* amplifikasyonu, invaziv SHK'da ve yüksek dereceli skuamöz bronşiyal displazide saptanmaktadır. Bu durum *SOX2*'nin SHK'ların basamaklı karsinogenez sürecinde rol aldığına kanıt olmaktadır (174).



Şekil 1: Skuamöz hücreli karsinom çok basamaklı patogenezi (84)

2.14.10.Prognoz

Karsinoma in situ, TNM sınıflamasında evre 0 hastalık kategorisinde yer almaktadır. Bu evrede rezeksiyon yapılan hastalarda %100 oranında kür sağlamaktadır ancak bu lezyonlar sıklıkla multifokal olduğu için havayollarının başka bir alanında devamlılığını sürdürebileceği akılda tutulmalıdır. Yüksek dereceli displazi sıklıkla beraberinde senkron invaziv karsinomla ilişkilidir. Gerek kromozom 3p'de heterozigosite kaybı ve kromozal anizomi gibi genetik düzenlenimler, gerekse akciğerdeki inflamasyon yükü ve antiinflamatuvar protein düzeyi gibi konak faktörleri, preinvaziv lezyonların progresyonu ve regresyonunu etkilemektedir (166,175–178). Bir yayına göre hafif displaziden progrese olma oranı, SHK'da, AK gelişen hastalara göre 10 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (178). Altta yatan mekanizma ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı lezyonlar, tipik 10-20 yıllık neoplazi oluşma periyoduna göre epeyce kısa bir sürede hiperplazi/metaplaziden hızla karsinoma in situ/invaziv kansere ilerlemektedir (167,177,178). Progresif skuamöz displazi gelişimi için, çok sayıda gen kopya

sayısı değişiklikleri, kazanım ve kayıplar yani genomik instabilitenin temel etkenlerden olduğu bilinmektedir (179,180). P53, p63 ve ki-67 İHK boyanması lezyonların klinik gidişini göstermez. Yüksek dereceli displazi ve karsinoma in situ, hem periferik hem de santral havayollarında akciğer kanseri gelişimi için risk faktörüdür (178,181). Bronkoskopik ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle hasta takibinin yapılması önem teşkil etmektedir (182).

2.15.Akciğer Kanseri Evreleme ve Derecelendirmesi

2.15.1.Akciğer Kanseri Evrelemesi

TNM evreleme sistemi dünya çapında kabul edilen ve kullanılan, hastaların prognozunu öngörmede büyük yarar sağlayan bir kanser evreleme sistemidir. Kanser evreleme sistemleri arasında, tümörün anatomik kapsamına göre tanımlanan TNM sistemi, en sık kullanılan kanser evreleme sistemidir (132). Akciğer kanseri için ilk TNM evreleme sistemi, Pierre Denoix tarafından 1943-1952 yılları arasında geliştirilmiş olup, 1973'te American Joint Commission on Cancer (AJCC) ve 1974'te Union for International Cancer Control (UICC) tarafından, hastaların tedavi planlaması ve prognozu için ortak bir dil oluşturmak amacıyla yeniden düzenlenmiştir (183,184). Güncel versiyon olan sekizinci versiyon akciğer tümörleri TNM sistemi International Association of the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından 2017 yılında hazırlanmış ve 1990-2010 yılları arasında tanı almış 70,967 KHDAK, 6,189 KHAK olgusu çalışmaya dahil edilmiştir (185).

Hastalara ait demografik bilgiler, sigara öyküsü, tümörlerin PET'de maksimum tutulum miktarı, biyopsi yöntemi ve coğrafi bilgiler gibi çok sayıda veri prognostik grupların oluşturulmasında kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen vakaların coğrafi dağılımı incelendiğinde ilk sırada %49 oranında Avrupa ülkeleri yer almakta, ardından %44 oranıyla Asya ülkeleri, %5 ile Kuzey Amerika ve %1,7 ile Avustralya gelmektedir (185). Cerrahi tedavi alan hastaların yaklaşık %85 oranında olduğu bildirilmiştir.

TNM sisteminde evreleme, tümörün üç önemli komponentinin durumuna göre yapılmaktadır. Bu üç temel elemandan primer tümör "T" ile, lenf nodülleri "N" ve metastaz "M" ile sembolize edilmiştir. Tümör çapı, yerleşimi, invaze ettiği yapılar ve tümör gelişiminin etkisiyle oluşan bazı durumlarla tanımlanan T komponentinde toplam yedi kategori bulunmaktadır (Tx, T0, Tis, T1, T2, T3, T4) (**Tablo 2**). DSÖ TNM sınıflaması sekizinci versiyonunda T1 ve T2 kategorileri, sırasıyla T1a, T1b, T1c ve T2a, T2b'ye ayrılmıştır (186). N komponentinde tutulan lenf nodülü varlığı-yokluğu ve lokalizasyonuna göre NX, N0, N1,

N2, N3 olmak üzere beş kategori tanımlanmıştır (187) (**Tablo 3**). M komponentinde de benzer şekilde metastaz varlığı-yokluğu ve lokalizasyonuna göre M0 ve M1 kategorileri yer almaktadır (188) (**Tablo 3**).

Tablo 2: DSÖ 8. versiyon akciğer karsinomları TNM sınıflaması pT evresi

T – Primer Tümör		
Tx		Primer tümör belirlememiş.
T0		Primer tümör bulgusu yok.
T1		Tümör en geniş çapı 3cm/daha küçük ve çevresi akciğer veya visseral plevra ile kaplı, ana bronşlarla ilişkisi yok.
	T1a(mi)	Minimal invaziv AK.
	T1a	Tümörün en geniş çapı 1cm ya da daha küçük.
	T1b	Tümör 1 cm'den büyük ama 2 cm'den küçük.
	T1c	Tümör 2 cm'den büyük ama 3 cm'den küçük.
T2		Tümör 3 cm'den büyük ama 5 cm'den küçük; veya Aşağıdaki özelliklerden en az biri ile birlikte olan tümör, - Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var ancak karina tutulumu yok. - Visseral plevra invazyonu var. - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren tümör.
	T2a	Tümör 3 cm'den büyük ama 4 cm'den küçük.
	T2b	Tümör 4 cm'den büyük ama 5 cm'den küçük.
T3		Tümör 5 cm'den büyük ama 7 cm'den küçük ya da göğüs duvarı, frenik sinir, parietal plevra direkt invazyonu, ya da primer ile aynı lobda ayrı bir tümöral nodül bulunması.
T4		Tümör 7 cm'den büyük ya da diyafragma, mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina invazyonu; primer tümörle aynı tarafta farklı bir lobda ayrı tümöral nodül(ler).

Tablo 3: DSÖ 8. versiyon akciğer karsinomları TNM sınıflaması pN ve pM evreleri

N – Bölgesel Lenf Nodları		
Nx		Bölgesel lenf nodları belirlenemedi.
N0		Bölgesel lenf noduna metastaz yok.
N1		Aynı taraf peribronşial ve/veya hiler lenf nodlarına ve intrapulmoner nodlara metastaz.
N2		Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu(ları)na metastaz.
N3		Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı/karşı taraf skalen ya da supraklavikular lenf nodu(ları)na metastaz.
M – Uzak Metastaz		
M0		Uzak metastaz yok.
M1		Uzak metastaz.
	M1a	Karşı taraf akciğerde tümöral nodül(ler); plevral/perikardial nodüller ya da malign plevral/perikardiyal efüzyon birlikteliği.
	M1b	Ekstratorasik tek organda tek metastaz.
	M1c	Ekstratorasik tek/çok sayıda organda metastaz.

Sekizinci versiyonun en önemli özelliği, farklı evrelerdeki akciğer karsinomlarının prognostik verilere göre yeniden evrenmesi olmuştur (**Tablo 4**).

Tablo 4: DSÖ 8.versiyon akciğer karsinomları TNM sınıflaması evre grupları

Evre Grupları			
Okült karsinom	TX	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Evre IA2	T1b	N0	M0
Evre IA3	T1c	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
Evre IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Evre IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Temel değişiklikler, tümör çapı ve tutulumun yaygınlığı (T evresi) ile ekstratorasik metastazlarla (M evresi) ilişkilidir.

T evresi, uzun ekseninde ölçülmüş primer tümörün çapına ve çevre yapıların tutulumuna göre belirlenmektedir. T evresi için prognoz, lenf nodülü tutulumuna

bakılmaksızın, metastatik olmayan KHDAK olan hastalarda analiz edilmiştir. Patolojik evreleme ve klinik evreleme yapılan hastalar ayrı ayrı incelenmiştir. Klinik olarak evrelenmiş 30,102 hasta ele alındığında, tümör çapındaki her cm artışı için prognozun kötüleştiği saptanmıştır (186). Tümör çapı 6 cm'yi aştığında ise arada belirgin sağkalım farkı görülmeyişi bildirilmiştir. 5 cm'den büyük, 7 cm'den küçük çapı olan tümörler prognostik olarak T2b grubundan çok T3 grubuna uymaktadır. Tümör çapı 7 cm'yi aştığında, prognoz diğeri T4 tanımlayıcı kriterlerle benzerlik göstermektedir (189).

Karinadan uzaklığından bağımsız olarak, ana bronş tutulumu çoğunlukla T2 evre grubunun prognozu ile uyumlu bulunmuştur. Bu bilgi önceki yıllardaki sınıflamalarla çelişki göstermektedir, önceden karinaya 2 cm ve daha yakın yerleşen tümörler T3 olarak evrelenmekteydi (186). Benzer şekilde, mediastinal invazyon olmaksızın, obstrüktif atelettazi varlığı T2 grubuna dahil edilmiştir. Sınıflamanın yedinci versiyonunda, tüm akciğeri tutulumu T3 olarak evrelenmekteydi. Bu değışiklik endobronşial tümör gelişiminin prognostik önemini yansıtmaktadır. Diafragma invazyonu, yeni sınıflamada T3'ten T4 grubuna alınmıştır çünkü diğeri T3 kriterleriyle kıyaslandığında daha kötü prognoz teşkil etmektedir. Patolojik sınıflamada, mediastinal dokuların invazyonu olmadan, mediastinal plevra invazyonunu saptamak pek mümkün olmadığı için bu parametre T kriterlerinden çıkarılmıştır.

Rekürren laringeal sinir, süperior vena kava, trakea ve özefagus tutulumu T4 kabul edilmektedir. Fakat bu yapılar ipsilateral lenf nodülü yoluyla tutulmuşsa, N2 olarak evrelenmektedir. Süperior pulmoner sulkusdan köken alan pancoast tümörü çoğunlukla göğüs duvarı invazyonu yaptığı için en az T3 olarak kabul edilmektedir. Vertebra gövdesi, spinal kanal, subklavian damar kılıfı ya da C8 brakial pleksustan proksimalinin invazyonu T4 evresi olarak kabul edilmektedir.

Bu sistem, KHAK evrelemesi için de önerilmiş olsa da, KHAK'unda sınırlı ve yaygın hastalık olarak iki grup halinde sınıflama hala kullanılmaktadır (190). Sınırlı hastalık ipsilateral ve kontrilateral hiler, mediastinel ve supraklavikular lenf nodülleriyle, ipsilateral plevral efüzyonu olan hastalar için tanımlanmıştır. Yaygın hastalık ise sınırlı hastalık dışına yayılmış tümörleri içermektedir.

Visseral plevra tutulumu, T durumunu T2 grubuna yerleştiren bir parametre olup, tümörün visseral plevranın elastik tabakasını invaze etmesi olarak tanımlanmaktadır. Standart hematoksilin&eoziin boyamada invazyonunun görülemeyişi durumlarda elastik boyama kullanılarak invazyon durumu net olarak ortaya konulabileceğı belirtilmiştir (191).

TNM sınıflaması, tedavi öncesi klinik olarak yapıldığında “cTNM”, rezeksiyon materyallerinin histopatolojik bulgularıyla uygulandığında “pTNM”, neoadjuvan tedavi almış hastalarda “ycTNM” ya da “ypTNM” ön ekleriyle kullanılmaktadır.

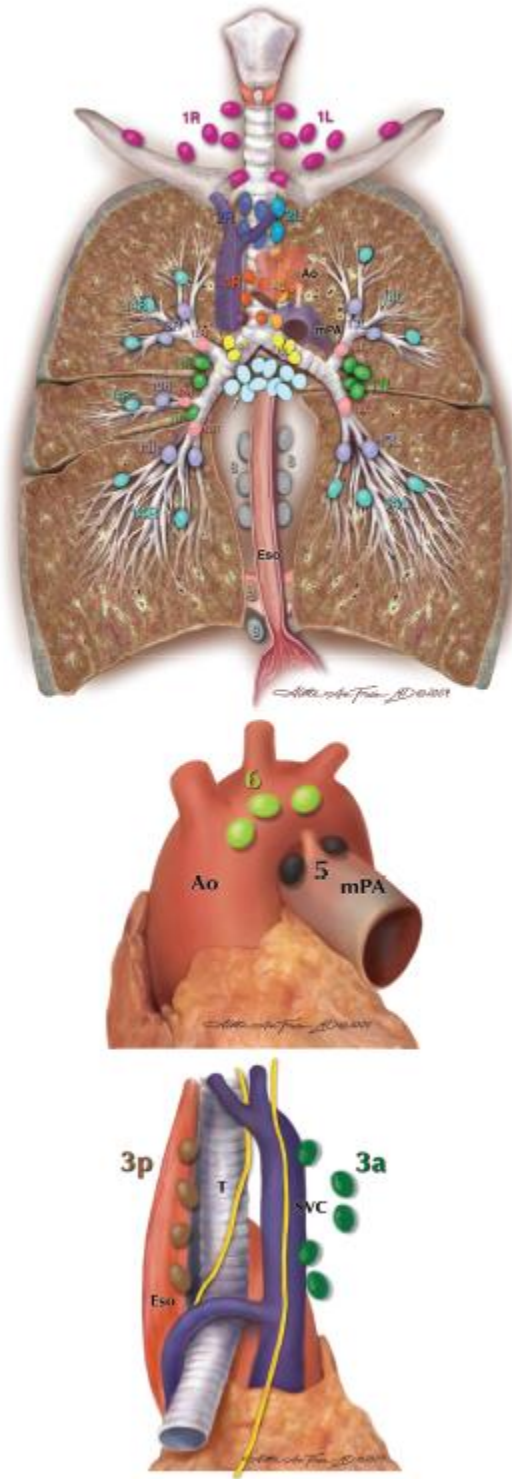
2.15.2. Lenf Nodülü İstasyonları

Nodal evre, hiler ve mediastinel lenf nodüllerindeki tümör yükünü yansıtmaktadır. Lenf nodülü tutulumunun prognostik ve terapötik önemi bulunmasından dolayı, uygun şekilde yapılması çok önemlidir. Lenf nodülü istasyonları TNM sınıflaması yedinci versiyonda IASLC’nin lenf nodülü haritasına göre açıkça tanımlanmıştır. Lenf nodülü istasyonlarının lokalizasyonunun net olarak tanımlanması ve komşu lenf nodüllerinin gruplanması, özellikle cerrahi tedavi almayacak hastalar için büyük önem teşkil etmektedir (192) (**Şekil 2**).

Lenf nodülünde H&E ya da İHK yöntemle saptanan 0,2 mm ve daha küçük boyutta tümör hücre kümeleri için bu sistemde “mi” ön eki kullanılmaktadır.

Tutulan lenf nodülleri, görüntüleme, metabolik ve girişimsel yöntemlerin birlikte kullanılmasıyla ortaya konulmaktadır. Özellikle BT ve PET, bölgesel lenf nodülü tutulumu ve metastazların belirlenmesinde büyük rol almaktadır. Endobronşiyal ultrasonografik transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (EUS-TBİİAB), mediastinoskopi, transservikal mediastinal lenfadenektomi, mediastinal lenf nodülü evrelemesinde kullanılan yöntemlerdir (193–195).

Bir önceki TNM versiyonuna göre aynı kalan nodal evre, hastaları iki ayrı prognostik gruba ayırmaktadır (188). Patolojik sınıflaması yapılmış vakalar incelendiğinde, N1 ve N2 yerleşimli istasyonlardaki lenf nodüllerinin sayılarının belirtilmesinin daha kesin prognoza ulaştırdığı öne sürülmüştür. Yani, ne kadar fazla sayıda lenf nodülü tutulumu varsa, prognozun o kadar kötü olduğu bildirilmiştir. Komplet cerrahi rezeksiyon materyallerinde patolojik evrelemesi yapılmış hastalar incelendiğinde, hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının, N kategorisine göre N0; %75, N1; %50, N2; %38, N3; %32 olduğu bildirilmiştir (187). Bu sonuçlara göre nodal durumun, rezeksiyon geçirmiş hastaların prognozunda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca N1 hastalık olmadan mediastinal lenf nodülü tutulumunun, multipl N1 istasyon tutulumu ile aynı prognozda olduğu yayınlanmıştır.



Supraklavikuler bölge

1: Alt servikal, supraklavikuler ve sternal

SÜPERİOR MEdİASTİNAL NODÜLLER

Üst zon

2R: Üst paratrakeal (Sağ)

2L: Üst paratrakeal (Sol)

3a: Prevasküler

3p: Retrotrakeal

4R: Alt paratrakeal (Sağ)

4L: Alt paratrakeal (Sol)

AORTİK NODÜLLER

Aortapulmoner bölge

5: Subaortik

6: Para-aortik (Asendan aort/frenik)

İNFERİOR MEdİASTİNAL NODÜLLER

Subkarinal bölge

7: Subkarinal

Alt zon

8: Paraözefagial (karina altı)

9: Pulmoner ligaman

N1 NODÜLLER

Hiler/İnterlobar bölge

10: Hiler

11: İnterlobar

Periferal bölge

12: Lobar

13: Segmental

14: Subsegmental

Şekil 2: IASLC, TNM evrelemesi 8. versiyon, akciğer kanseri lenf nodülü istasyonları (192)

2.15.3.Derecelendirme

Akciğer kanseri için, diğer organlardaki tümörler gibi yaygın olarak kabul edilmiş bir derecelendirme sistemi mevcut değildir. Gelecek çalışmalarla, pulmoner tümörler için de benzer bir derecelendirme sistemi geliştirilmesi beklenmektedir.

2011 yılında, IASCL, American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS), akciğer AK'ı için beş temel histolojik paterne dayanan yeni bir sınıflama önerisinde bulunmuştur (196). Rezeksiyon materyallerine uygulanırlığı en yüksek olan, bu arşitektürel derecelendirme sistemine göre, derece 1 lepidik baskın, derece 2 asiner ya da papiller baskın, derece 3 ise solid ya da mikropapiller baskın tümörler için kullanılmaktadır (84). Baskın histopatolojik paternlerin, mitoz sayısı gibi nükleer özelliklerle kombine edildiği, prognostik önemi bulunan potansiyel derecelendirme şemaları da literatürde yer almaktadır (21,22,197).

Pulmoner nöroendokrin neoplaziler için, başta rezeksiyon materyallerinde olmak üzere, derecelendirme sistemi mevcuttur (198). Küçük doku biyopsileri ve sitolojik materyaller için kimi zaman zorluklarla karşılaşmaktadır. Sitolojik materyallerde, KHAK gibi yüksek dereceli tümörler, karsinoid tümörlerden genellikle ayırt edilebilmektedir. Fakat bu grup tümörlerde diferansiyasyon spektrumu bulunması, nekrotik debri, ezilme artefaktı veya örnekleme hataları nedeniyle derecelendirme sorunları ortaya çıkmaktadır (199,200).

SHK, keratinizasyonun derecesine göre iyi, orta, az diferansiye tümörler olarak derecelendirilmektedir. Hasta prognozunu öngörmede kullanılabilecek histolojik özellik ya da derecelendirme sistemi henüz kesin olarak tanımlanmamış olup, literatürde bu konuya yönelik çalışmalar devam etmektedir.

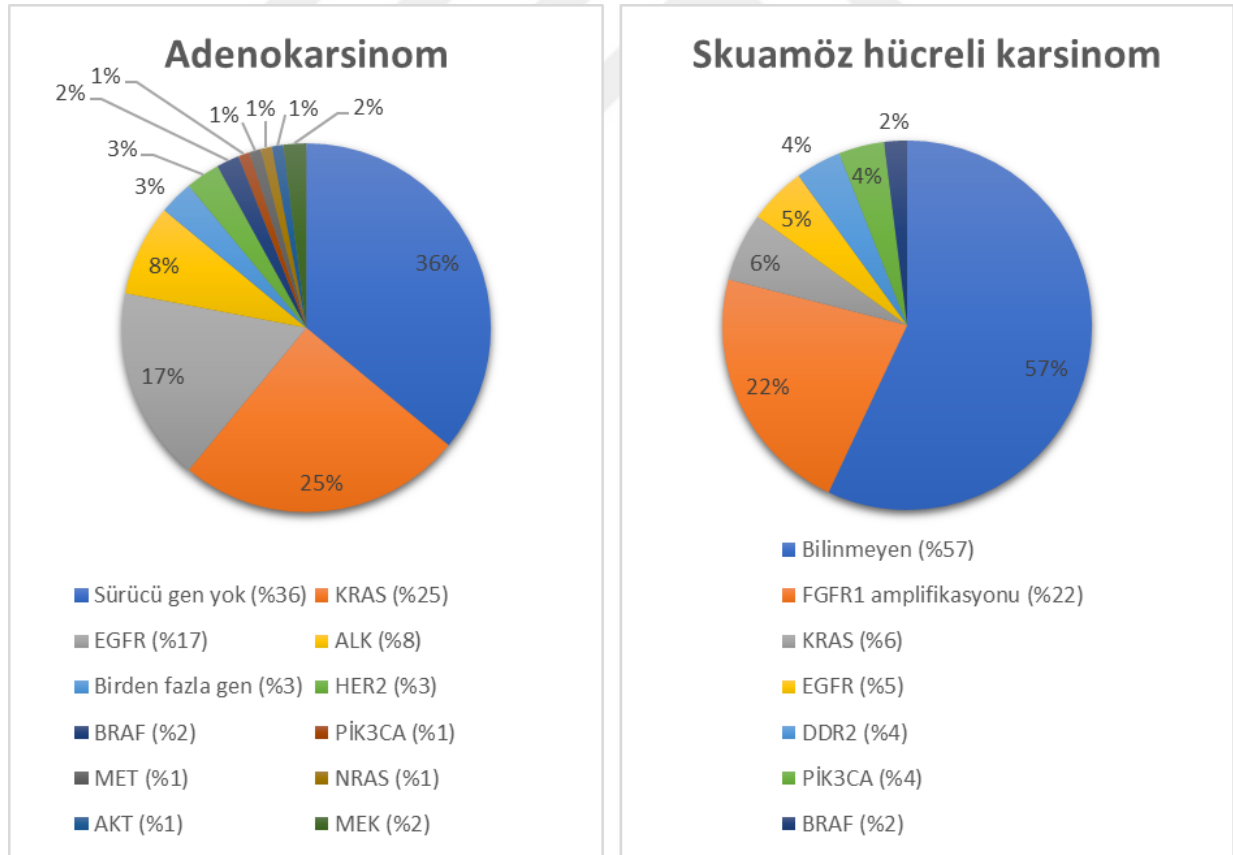
2.16.Küçük Biyopsi ve Sitolojik Materyallere Yaklaşım

2.16.1.Küçük Biyopsi ve Sitolojik Materyalleri Sınıflama

Bir önceki sınıflama olan, 2004 DSÖ sınıflamasına göre akciğer AK'ı ve SHK arasında tedavi farklılığı bulunmamaktaydı (201). Bu nedenle ileri histolojik alt tiplendirme yerine, tümörleri temelde KHAK ve KHDAK olarak iki gruba ayırma mevcuttu. Önce yeni kemoterapötik ajanların bulunması ile alttip tayini önem kazandı. SHK bulunan hastalarda hayatı tehdit edici kanamalara neden olan bevacizumab adlı ilacın kullanımı ve pemetrekset tedavisinin AK tanılı hastalarda SHK olan hastalara göre daha fazla yarar sağlaması bu konuda en çarpıcı örneklerdir (202–204). Son zamanlarda akciğer kanseri tedavisi üzerine

yapılan çok sayıda yeni çalışma ile, tümörlerin patolojik alt tip tayini ve moleküler testler ile tedavi seçimi önem kazanmıştır (205) (**Grafik 1**). EGFR mutasyonu veya ALK füzyonu saptanan ileri evre akciğer AK'larında kullanılan tirozin kinaz inhibitörleriyle, bu alanda tedavi ve prognoz açısından kayda değer gelişmeler sağlanmıştır (206–208). Bunların yanı sıra bulunan diğer genetik değişikliklere yönelik çok sayıda spesifik moleküler tedavi ajanı geliştirilmektedir (209–211). Sadece AK için değil, diğer histolojik tipler için de geliştirilen bu tedaviler, patolojik tanıyı KHAK-KHDAK aşamasından ileriye götürme gerekliliğini ortaya koymuştur (212).

Küçük biyopsi ve sitoloji materyallerine yaklaşımın önemi, bu materyallerin hem tanı, hem de İHK ve moleküler yöntemler için kullanılmasından ileri gelmektedir. Çünkü akciğer karsinomu tanısı alan vakaların yarısından fazlasını tanı anında ileri evre ve inoperabl hastalar oluşturmaktadır (213). Moleküler analizler gerektiren, hedefe yönelik tedaviler temelde ileri evre KHDAK olan hastalara uygulandığı için bu materyallerin akılcı kullanımı hayati önem teşkil etmektedir (214).



Grafik 1: Akciğer adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomunda moleküler değişiklikler

2.16.2.Küçük Biyopsi Sitolojik Materyallerde Terminoloji ve Tanı Kriterleri

Önceki DSÖ sınıflamalarında, akciğer kanser tanısı temelde H&E boyalı kesitlerin ışık mikroskopisinde incelenmesine dayanmaktaydı (215). DSÖ sınıflanmasında ilk olarak 1999 yılında yer alan İHK yöntemlerden, 2004 yılındaki sınıflamada da çok az bahsedilmiştir (201). Günümüzde ise İHK uygulamalar ve müsin boyasının, morfolojik olarak AK ya da SHK tanısı verilemeyen tüm KHDAK vakalarına uygulanması kılavuzlarda yer almaktadır (88,216). Sadece morfolojiyle, biyopsi ya da sitoloji materyalinde hastaların %50-70'inde AK ve SHK ayırıcı tanısı yapılabilmektedir. Bu oran İHK yöntem kullanımıyla %90'a ulaşmakta, böylelikle sınıflandırılmayan KHDAK tanısı oranı epeyce düşmektedir (85,217).

TTF-1 ve napsin A, AK diferansiyasyonunu göstermek için kullanılan, yaklaşık %80 oranında sensitiviteye sahip immünbelirleyicilerdir (85,218–220).

SHK için, p40'ın en spesifik ve en sensitif İHK belirleyici olduğu bildirilmiştir (86,94). CK5/6 ve p63 skuamöz diferansiyasyonu göstermede önerilen diğer belirleyicilerdendir (88,220). Fakat p63'ün AK'ların 1/3'ünde ekprese edilebildiğini bildiren yayınları takiben, spesifitesinin aslında daha az olduğu ortaya konulmuştur (88,217,221). Skuamöz morfoloji görülmeyen, p63 ve TTF-1 koekspresyonu bulunduran tümörler AK olarak sınıflanmalıdır. Desmokolin 3 ve desmoglein, skuamöz diferansiyasyonu gösteren fakat nadir kullanılan belirleyicilerdir (222,223).

Doku kaybını önlemek için yapılan kombine İHK boyamalar da akılcı uygulamalardır (88). Genellikle bir nükleer bir sitoplazmik İHK boya, kombine uygulanmaktadır.

SHK ve AK az diferansiye olduğunda, İHK yöntemler ve müsin boyaması tanıda kullanılabilecek ek incelemelerdir. *EGFR* ve *KRAS* mutasyonları için kullanılan moleküler testler ve İHK yöntemlerin kullanımıyla birlikte, psödoskuamöz görünümde bazı AK'ların olduğu ortaya konulmuştur. Dolayısıyla patoloğların skuamöz diferansiyasyon için morfolojik eşiği daha yüksek tutulması gerekmektedir. Kuşku varlığında bu ek inceleme yöntemlerinin kullanımı önem taşımaktadır.

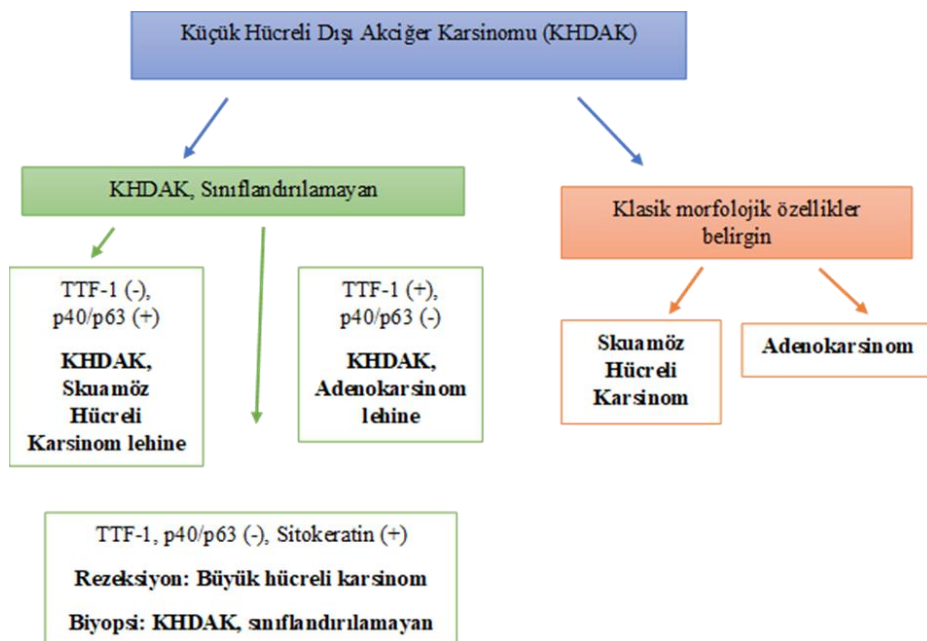
TTF-1 gibi bir AK belirleyicisi ve/veya müsin boyası pozitifliği yanında p40, p63 gibi bir skuamöz belirleyicinin negatifliği, tanıyı, AK lehine KHDAK kategorisine taşımaktadır. Skuamöz hücre belirleyicisiyle diffüz boyanma saptanması ve AK belirleyicisi/müsin boyası ile boyanma görülmemesi halinde, SHK lehine KHDAK tanısı verilmelidir (**Şekil 3**). Her iki durum için de raporda tanıya sadece morfolojiyle mi yoksa

yardımcı yöntemler kullanılarak mı ulaşıldığı mutlaka belirtilmelidir.

SHK ya da AK lehine belirgin İHK boyanma görülmediğinde tümör sınıflandırılmayan KHDAK kategorisine dahil edilmelidir. Tümör TTF-1 ve p40/p63 ile boyanmıyor ve belirgin skuamöz ya da glandüler morfoloji göze çarpmıyorsa, tümörün epitelial bir tümör olduğunu doğrulamak amacıyla öncelikle CK İHK boyaması uygulanmalıdır. CK ile boyanma olmaması durumunda, epitelooid görünüm sergileyebilen malign melanom, lenfoma, malign mezotelyoma, gibi diğer tümörlerin ayırıcı tanısına yönelik ek inceleme yöntemleri uygulanmalıdır.

Nadiren, bazı küçük biyopsi materyallerinde morfolojik ve İHK olarak hem skuamöz hem de AK özellikleri izlenebilir. Bu materyallerde tanı sınıflandırılmayan KHDAK olarak verilmeli, yorumda glandüler ve skuamöz hücre diferansiyasyonunun, hangi yöntem ile saptandıysa, eş zamanlı görüldüğü vurgulanmalıdır. Her iki komponent tümörün en az %10'unu oluşturmak üzere, adenoskuamöz karsinom tanısının mutlaka rezeksiyon materyalinde konulması gerekliliği akıldan çıkarılmamalıdır. Adenoskuamöz karsinomda, TTF-1 ve p63/p40 İHK boyanma paterninin farklı hücre popülasyonlarında görülmesi gerekmektedir.

Nihai patoloji raporunda patolojik/sitopatolojik tanı, İHK ve histokimyasal boyanma sonuçları, gerekiyorsa ayırıcı tanıya dair yorum ve materyalin moleküler incelemeye uygunluk durumu yer almalıdır.



Şekil 3: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu için tanı algoritması

2.17.Tedavi Seçimi için Moleküler Testler

2.17.1.Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomunda Temel Onkogenik Genler

Tümör hücreleri çok sayıda genetik anormallikler içerse de, “sürücü mutasyon” olarak anılan belirli değişiklikler, tümör hücre sağkalımı için hayatidir. Tümör hücreleri bu mutasyonlara bağımlıdır ve bu onkogen bağımlılığı fenomeni, çok sayıda genetik ve epigenetik anormallik gösteren kimi kanserin, malign özelliğini ve sağkalımını korumak için bazı genlere bağımlı olmasını açıklamaktadır (224).

Sürücü mutasyonlar tümörögenizde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle bu mutasyonların tespiti, akciğer kanserinin kompleks moleküler patogenezi ortaya koymada yardımcı olmaktadır. *EGFR*, *KRAS* ve *ALK* mutasyonları, neredeyse tamamen AK histolojik tipine spesifik olarak görülmekle birlikte, genel anlamda akciğer kanseri gelişimde yer alan prototipik sürücü mutasyonlardır. AK histolojisinde tümörü olan hastalarda, *EGFR* ve *ALK* düzenlenimi hiç sigara içmemiş ve periferik yerleşimli tümörü olan vakalarda saptanmakta, buna karşılık *KRAS* mutasyonu ise sigara kullanmış, SHK ve KHAK’a benzer şekilde hiler bölge yerleşimli tümörü olan hastalarda tespit edilmektedir. Bu ilişki yayınlarında anatomik kompartman modeli olarak adlandırılan model ile açıklama bulmaktadır (225–227) . Bu konseptte, bölge spesifik kök hücreler temel rol almaktadır. Bazal hücreler, santral hava yolu kompartmanının bronş yerleşimli kök hücreleri, Tip 2 pnömositler de periferik hava yolu kompartmanının terminal respiratuar ünite kök hücreleri olarak kabul edilmektedir (228). Tütün kullanımına bağlı karsinojenler, hem santral hem de periferik hava yollarını hedef alsada, etkilerinin büyük çoğunluğunu santral kompartmanda göstermektedir.

2.17.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomunda Hedefe Yönelik Tedavinin Genetik Temelleri

SHK ve AK’larda, onkogen aktivasyonuna neden olan gen mutasyon (*EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*), translokasyon (*ALK*, *ROS1*, *RET*) ve amplifikasyonların (*MET*, *FGFR1*) tespiti, akciğer karsinomu biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (229–231). Böylece yeni hedefe yönelik tedavi ajanları geliştirilmekte ve tedavi yanıtı öngörecektörler ortaya konulmaktadır. Günümüzde başta *EGFR* mutasyonu ya da *ALK* gen füzyonu bulunduran akciğer AK’ları olmak üzere, geliştirilen hedefe yönelik tedavilerin bazıları onay almış ve kullanılmaktadır (232,233). Bunlar dışında akciğer SHK’u ve AK için pek çok yeni hedefe yönelik ajan geliştirilme ve onay alma sürecindedir. Yeni nesil sekanslama yöntemi ile başta AK ve SHK olmak üzere diğer histolojik tiplerde de daha fazla mutasyon saptanmaktadır (42,97,101,234,235).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 2000-2016 yılları arasında arşiv belgeleri değerlendirilerek, akciğer wedge rezeksiyon, lobektomi ve pnömonektomi rezeksiyon materyallerinde SHK tanısı alan 178 olgu çalışmaya dahil edildi. Başka bir organdan akciğere metastaz olduğu saptanan SHK vakaları dışlandı.

3.2.Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.12.2018 tarihinde 18-12/1 karar numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

3.3.Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait, %10'luk tamponize formalinde 24-48 saat tespit edilip, parafin bloklara gömüldükten sonra 4 mikron kalınlığında kesitler halinde H&E boyanmış preparatlar tekrar gözden geçirilerek, DSÖ 2015 sınıflamasına göre morfolojik tanıları değerlendirildi.

Olgulara ait yaş, cinsiyet, yapılan rezeksiyon ve tümör yerleşimi ile ilgili genel bilgiler, takip süresi ve sağkalım bilgisi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na ait hasta kayıtları ve epikriz sisteminden sağlandı. Olguların makroskobik verileri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtlarından elde edildi.

Rezeksiyon materyallerinde histopatolojik olarak değerlendiren parametreler; tümörün histolojik alt tipi, tümör diferansiyasyon derecesi, tümör tomurcuklanması, hava boşlukları boyunca (intraalveolar) yayılım, tümör hücrelerinin nükleer boyutu, peritümöral stromal özellikler, peritümöral yangı, mitoz sayısı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, nekroz, plevra invazyonu varlığı, cerrahi sınırların durumu ve tümör çevresi nontümöral parankim özellikleridir.

Hiler ve mediastinal istasyonlara ait lenf nodülü ekzisyonel biyopsi materyalleri histopatolojik olarak incelendi, lenf nodülü sayısı ve metastatik durumu değerlendirildi.

Diferansiyasyon derecesi için tümörler 2015 DSÖ sınıflamasında belirtildiği üzere, skuamöz diferansiyasyonun derecesine göre iyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflandı. Tümör adacıkları diferansiye keratinosit benzeri tümör hücrelerinden oluştuğunda iyi diferansiye, skuamöz morfolojinin çok küçük bir alanda seçilebildiği tümörler az diferansiye ve iyi ile az diferansiye gruplar arasında, orta düzeyde skuamöz diferansiyasyonun görüldüğü vakalar orta derece diferansiye tümör olarak kaydedildi.

Histolojik alt tipler, 2015 DSÖ sınıflamasında yer aldığı gibi keratinize, nonkeratinize ve bazaloid alt tipler olarak gruplandı. %5'in üzerinde keratin bulunduran tümörler keratinize, %5'in altında keratinizasyon bulunduran veya hiç keratinizasyon bulundurmayanlar nonkeratinize grubuna dahil edildi. Bazaloid paternde tümör, belirgin periferik palizatlanma gösteren, dar sitoplazmalı, yüksek N/S oranı bulunan, hiperkromatik nükleuslu hücrelerden oluşmaktadır. Tümörün %50'sinden fazlasında bazaloid morfoloji görülen vakalar bazaloid alt tip grubuna dahil edildi.

Tümör tomurcuklanması, tümörün periferik sınırında stroma içinde, izole tek hücreler veya beşten az tümör hücresinden oluşan küçük gruplar olarak tanımlanmıştır. Tomurcuklanma sayısı, tomurcuklanma yoğunluğunun en fazla olduğu alanlar seçilerek 10 BBA'da sayıldı. Tümörlerde 10 BBA'daki toplam tomurcuklanma sayısı 1-4 arasındaysa derece 1, 5-10 arasındaysa derece 2, 10 ve üzerindeyse derece 3 olarak gruplandı.

Hava boşlukları boyunca yayılım, ana tümör kitlesinin periferik sınırlarının dışında komşu akciğer parankiminde, hava boşlukları içindeki tümör hücreleri olarak tanımlanarak varlığı ve yokluğu kaydedildi.

Tümör hücrelerinin nükleer boyutu, en büyük nükleus boyutunun görüldüğü en az 3 BBA'ndaki ortalama nükleus boyutuna göre, en az 100 tümör hücresinde değerlendirildi. Tümör hücrelerinin nükleusları çevredeki lenfositler referans alınarak küçük, orta ve büyük nükleuslar olarak kategorize edildi. Lenfosit nükleusunun üç katı ve daha azı boyuttaysa küçük, yaklaşık dört katı boyuttaysa orta ve dört katından fazlaysa büyük nükleus olarak kaydedildi.

Peritümöral stroma, tümör yuvalarını çevreleyen stroma miktarına göre, Takahashi ve Masuda'nın çalışmalarına benzer şekilde fibröz, orta ve ince stroma olarak üç kategori halinde incelendi (16,24). Fibröz stroma, tümör hücre yuvalarından daha büyük genişliğe sahip, fibroblast ve/veya kolajen liflerden oluşan stromayı büyük oranda içeren tip olarak tanımlanmıştır. İnce stroma, bu tanıma göre belirlenen, daha dar boyutta kolajenöz ince

stroma olarak değerlendirildi. Orta derece stromal tip ise her iki grubun özelliklerini taşıyan, ama baskın olarak fibröz olarak sınıflanamayan ara form olarak tanımlandı.

Peritümöral yangı, tümörü çevreyen stroma içindeki lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu olarak tanımlandı. Yangı semikantitatif olarak düşük, orta ve yüksek gruplara ayrılarak incelendi.

Mitoz sayısı, mitotik aktivitenin en fazla olduğu 50 BBA'da incelendi ve 10 BBA'daki ortalama mitoz sayısı hesaplanarak verildi. Tümörler, 10 BBA'da 15'ten az mitoz bulunması durumunda düşük mitoz grubuna, 10 BBA'da 15 ve üzerinde mitoz bulunması durumunda yüksek mitoz grubuna dahil edilerek gruplandı.

Lenfovasküler invazyon varlığı, tümörün periferik sınırında lenfatik ya da venöz damarlar içinde en az bir tümör hücre trombüsünün görülmesi durumunda kaydedildi.

Perinöral invazyonun varlığı, tümörün epinöriyumu çevrelemesi veya invaze etmesi durumunda belirtildi.

Kadota ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde tümörlerde, nekroz, eğer tümörün %10'undan fazlasını oluşturuyor ise nekroz varlığı ve nekroz eğer tümörün %10'undan azını oluşturuyor ya da hiç bulunmuyor ise nekroz yokluğu olarak belirtildi (15).

Plevra durumu, tümör hücrelerinin visseral plevra invazyonu yapıp yapmamasına göre değerlendirilip kaydedildi.

Materyal üzerinden alınan ya da klinik tarafından ayrıca alınıp bölümümüzde incelenmiş cerrahi sınırlar histopatolojik olarak değerlendirilerek cerrahi sınırlarda tümör varlığı araştırıldı.

Tümörsüz akciğer parankiminde, obstrüksiyon, amfizem, lenfositik bronşiolit, foliküler bronşiolit, bronşitis obliterans organize pnömoni, interstisyel fibrozis gibi özellikler incelenerek kaydedildi.

3.4.İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi ve Değerlendirme

Olguların arşivde yer alan, aşağıda boyanma yöntemi belirtilmiş, ki-67 İHK boyalı preparatları yeniden değerlendirildi.

Çalışma grubumuza ait olguların arşivimizde bulunan formalin tespitli, parafine gömülü uygun doku bloklarından hazırlanan 3 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif yüklü

lamalar (ISOTHERM, ca.75x25 mm/3x1 inch, positive charged) üzerine alındı. Bu preparatlar 52°C etüvde bir gece boyunca bekletilerek kurutuldu. Bir gece etüvde bekletilen preparatlar Ventana Medical System-Benchmark XT/ISH Staining module yerleştirilerek Ultraview Universal DAB kiti ve primer antikorlar kullanılarak aşağıdaki prosedürler uygulandı:

1. EZ Prep solüsyonu içerisinde 75°C’de 8 dakika boyunca deparafinizasyon
2. EDTA bazlı buffer ph:7,8 ile 95°C’de 60 dakika boyunca antijen açığa çıkarma işlemi
3. UV INHIBITOR solüsyonu ile 37°C’de 4 dakika boyunca inhibitör bloklama işlemi
4. Primer antikor inkübasyonu
Ki-67 (klon: MIB1, konsantre, DAKO) için 32 dakika primer antikor inkübasyonu
5. 8 dakika boyunca Ultraview DAB + Ultraview DAB H₂O₂ inkübasyonu
6. 8 dakika boyunca hematoxilen ile zıt boyanma
7. 4 dakika boyunca BLUING REAGENT ile inkübasyon

Yukarıda belirtilen her basamağın geçişlerinde ve son aşamada Reaction buffer ile durulama

Makineden çıkarılan preparatlar sabunlu suyla yıkanıp durulandı. Saf alkolde 3 kez 3 dakika boyunca bekletilerek sudan kurtarma işlemi uygulandı. Ardından ksilende 1 dakika bekletilerek balzam ile kapatma işlemi yapıldı.

Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör hücreleri içindeki nükleer boyanma oranına göre kaydedildi.

3.5.İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizleri SPSS IBM (Sürüm:25.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişken kıyaslamasında “Pearson Ki-kare” ve “Fisher’s exact test”; nümerik değişken kıyaslanmasında “Mann-Whitney U testi” ve “Spearman’s korelasyon katsayısı”, sağkalım analizleri için “Kaplan-Meier” testi, “Log-Rank (Mantel-Cox)” testi ve “Cox Regresyon” analizi uygulandı. Tüm analizler için p değeri 0,05’in altında olanlar anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda akciğer rezeksiyonu uygulanmış 178 adet SHK vakasında klinikopatolojik (**Tablo 5**) ve morfolojik (**Tablo 6**) parametrelerin dağılımı, birbirleriyle ve sağkalımla ilişkisi değerlendirildi.

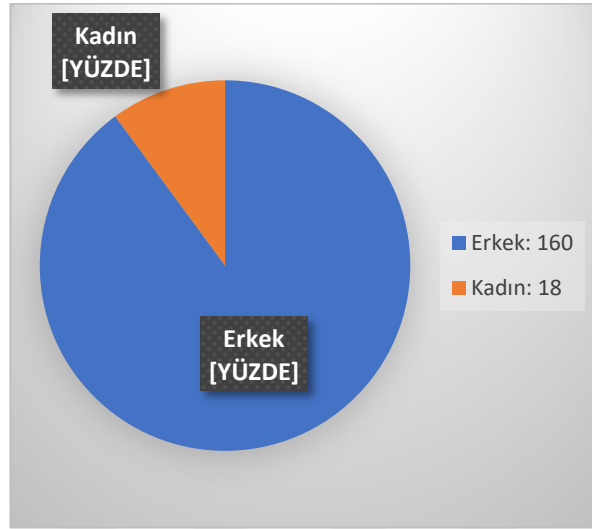
Tablo 5: Klinikopatolojik özelliklerin dağılımı

Klinikopatolojik Özellikler	Hasta Sayısı (%)
Cinsiyet	
Kadın	18 (%10,1)
Erkek	160 (%89,9)
Yaş	
≤64,3	84 (%47,1)
>64,3	94 (%52,9)
Ameliyat tipi	
Wedge rezeksiyon	34 (%19,1)
Lobektomi	131 (%73,6)
Pnöminektomi	13 (%7,3)
Tümör tarafı	
Sağ	106 (%59,6)
Sol	72 (40,4)
Yerleşim	
Santral	104 (%58,4)
Periferik	74 (%41,6)
T durumu (pT)	
T1 (≤ 3 cm)	65 (%36,5)
T2 (> 3 cm, ≤ 5 cm)	70 (%39,3)
T3 (> 5 cm, ≤ 7 cm)	24 (%13,5)
T4 (>7 cm)	19 (%10,7)
N durumu (pN)	
N0	112 (%68,3)
N1	38 (%23,2)
N2	13 (%7,9)
N3	1 (%0,6)
M durumu (pM)	
M0	164 (%95,9)
M1	7 (%4,1)
Evre (pTNM)	
I	67 (%40,9)
II	59 (%36)
III	32 (%19,5)
IV	6 (%3,7)

Tablo 6: Morfolojik özelliklerin dağılımı

Morfolojik özellikler	Hasta sayısı (%)
Diferansiyasyon İyi Orta Az	4 (%2,2) 128 (%71,9) 46 (25,8)
Histolojik Alt tip Keratinize Nonkeratinize Bazaloid	85 (%47,8) 90 (%50,6) 3 (%1,7)
Tomurcuklanma Yok Var ↳ Tomurcuklanma Derecesi Düşük Orta Yüksek	111 (%62,4) 67 (%37,6) 31 (46,3) 19 (%28,4) 17 (25,4)
Hava boşlukları boyunca yayılım Var Yok	79 (%44,4) 99 (55,6)
Nükleus çapı Küçük Orta Büyük	6 (%3,4) 111 (%62,4) 61 (%34,3)
Peritümöral stroma İnce Orta Fibröz	39 (%21,9) 63 (%35,4) 76 (%42,7)
Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu Düşük Orta Yüksek	64 (%36) 59 (%33,1) 55 (%30,9)
Mitoz derece grubu Düşük (<15/10 BBA) Yüksek (≥15/10 BBA)	60 (%33,7) 118 (%66,3)
Lenfovasküler invazyon Var Yok	91 (%51,1) 87 (%48,9)
Perinöral invazyon Var Yok	15 (%8,4) 163 (91,6)
Nekroz Var Yok	112 (%62,9) 66 (%37,1)
Plevra invazyonu Var Yok	48 (%27) 130 (%73)
Cerrahi sınır Pozitif Negatif	10 (%5,6) 168 (%94,4)

Bu hastaların 160'ı (%89,9) erkek, 18'i (%10,1) kadındı (**Grafik 2**). Kadın:erkek oranı 8,9:1 olarak bulundu.



Grafik 2: Olguların cinsiyet dağılım grafiği

Hastaların yaş aralığı 39 ve 82 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 64,3'tü. Median tanı yaşı ise 65,1'di.

Laboratuvarımıza ulaşan 178 hastaya ait rezeksiyon materyalinin, 131'i (%73,6) lobektomi, 34'ü (%19,1) wedge rezeksiyon ve 13'ü (%7,3) pnömonektomi materyali idi.

Tümörlerin 106'sı (%59,6) sağ akciğerde, 72'si (%40,4) sol akciğerde bulunmaktaydı.

Makroskopik, mikroskopik ve radyolojik bilgiler kullanılarak yapılan incelemelere göre tümörlerin 104'ü (%58,4) akciğerin santral bölgesinde yerleşimli, 74'ü (%41,6) periferik lokalizasyonda bulunmaktaydı.

Santral yerleşimli tümörlerde PNI, tümör tomurcuklanması varlığı ve fibröz peritümöral stroma görülme oranı periferik yerleşimli tümörlere göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$ ve $p=0,002$).

Periferik yerleşimli tümörlerde ise hava boşlukları boyunca yayılım, santral yerleşimlilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,030$). Periferik yerleşim, evre I hastalarda, diğer evrelere kıyasla anlamlı olarak daha fazla orandaydı ($p<0,001$). Evre II, III ve IV'te ise santral yerleşimli tümör görülme oranı daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Hiler ya da mediastinal LNM varlığı santral yerleşimli tümörlerde, periferik yerleşimlilere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu ($p<0,001$).

Anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte periferik yerleşimli tümörlerde santral yerleşimlilere göre daha fazla oranda plevra invazyonu ve daha az oranda LVİ izlendi ($p=0,297$ ve $p=0,800$).

Tümör çapı 0,5 cm ve 15 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör çapı 3,8 cm idi.

Tümör çapı ile peritümöral stroma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$). Peritümöral stroma miktarı inceden fibröze doğru arttıkça, tümör çapının arttığı kaydedildi.

Tümör çapı arttıkça mediastinal LNM görülme oranının arttığı gözlemlendi ($p=0,022$).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ortalama tümör çapının, nükleus boyutu büyük olan tümörlerde, diğer tümörlere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,437$).

Tümör çapı ile mitoz sayısı arasında korelasyon yoktu.

Olguların 148'inde (%83,1) hiler lenf nodülü patolojik incelemesi yapılmış olup, 30 (%16,9) vakada hiler lenf nodülü diseksiyonu uygulanmamıştı. Hiler lenf nodülü incelemesi yapılan hastaların 45 (%30,4) tanesinde, hiler LNM saptandı. Mediastinal lenf nodülü incelemesi 146 olguda (%82) yapılmıştı ve hastaların 13 tanesinde (%9) LNM izlendi.

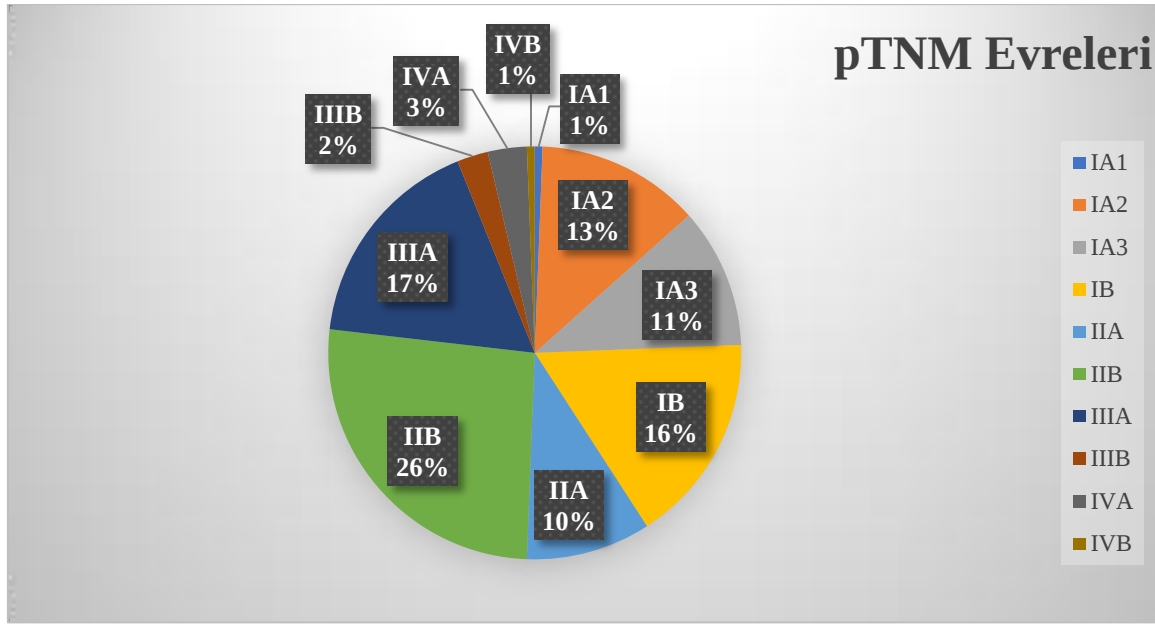
Hiler LNM olan hastalarda, olmayanlara göre, mediastinal LNM da bulunması anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$).

Hastalar TNM 8. versiyon evrelemesine göre yeniden gruplandığında 65 hasta (%36,5) T1, 70 hasta (%39,3) T2, 24 hasta (%13,5) T3 ve 19 hasta (%10,7) T4 grubuna dahil oldu. T1 evresindeki 65 hastanın, 3'ü (%1,7) T1a, 35'i (%19,7) T1b, 27'si (%15,2) T1c grubunda yer aldı. T2 evresinde yer alan 70 olgunun ise 44'ü (%27,7) T2a ve 26'sı (%14,6) T2b evresinde bulundu.

Çalışmamızda incelenen olguların 164 tanesinin (%92,1) mediastinal ve/veya hiler lenf nodülü incelemesi mevcuttu ve buna göre pN evresi belirlendi. Hastaların 112'sinde (%68,3) hiler ve mediastinal LNM saptanmadı ve bu hastalar N0 olarak kabul edildi. N1 evresinde 38 hasta (%23,2), N2 evresinde 13 hasta (%7,9) ve N3 evresinde 1 hasta (%0,6) bulundu. 14 hastanın (%7,9) mediastinal ve/veya hiler lenf nodülü patolojik incelemesi

yapılmadığı için N evreleri Nx olarak kaydedildi. pM evresine göre hastaların 171'i (%96,1) M0 evresindeydi. Geri kalan yedi hasta üçer tanesi (%1,7'şer) M1a ve M1b alt evrelerinde, bir hasta (%0,6) ise M1c alt evresinde olmak üzere M1 evresindedir.

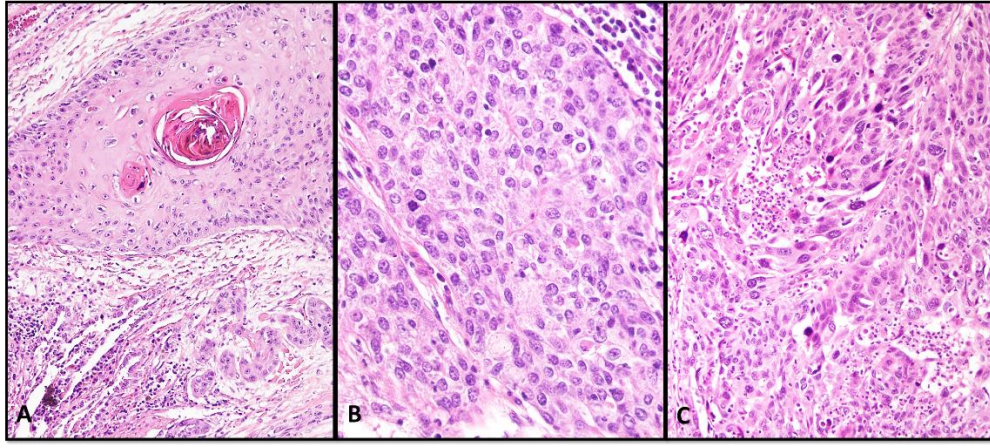
Hastaların pTNM evre gruplarına göre, 67'si (%40,9) evre I, 59'u (%36) evre II, 32'si (%19,5) evre III ve 6'sı (%3,7) evre IV hastalardı (**Grafik 3**).



Grafik 3: pTNM evre gruplarına göre olguların dağılım grafiği

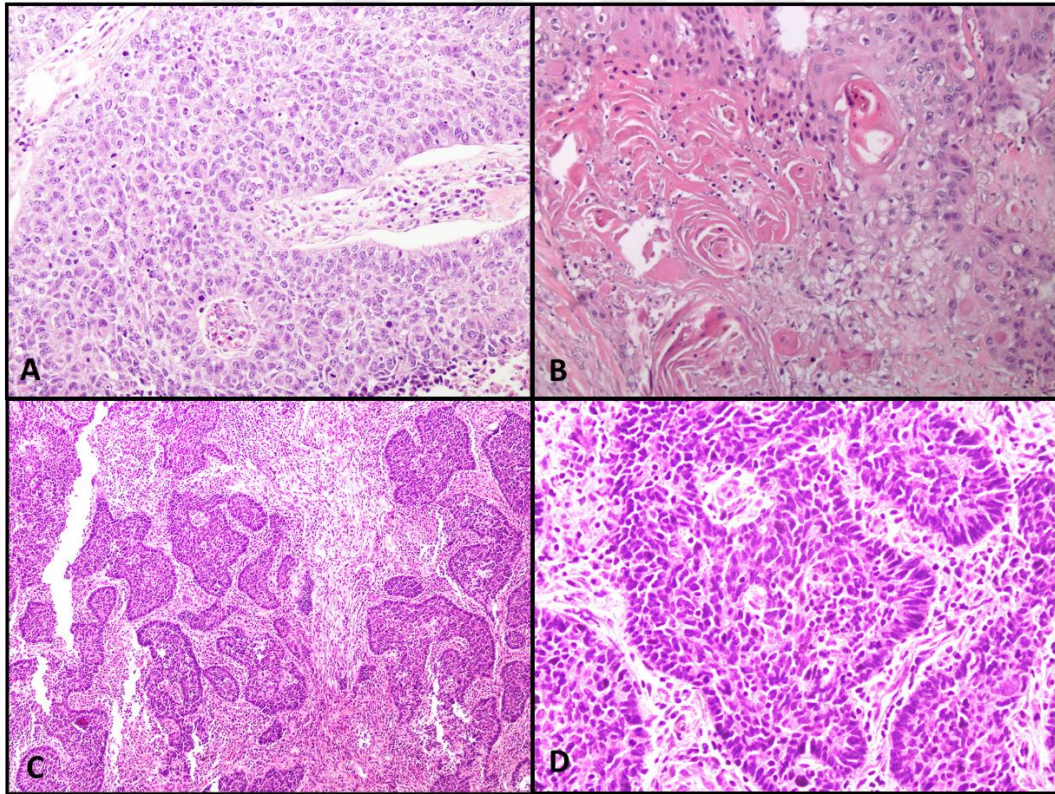
İncelenen tümörlerin 128'i (%71,9) orta derecede diferansiye, 46'sı (%25,8) az diferansiye ve 4'ü (%2,2) iyi diferansiye tümörlerdi (**Şekil 4**).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, az diferansiye tümörlerde, iyi diferansiye olanlara kıyasla mitoz sayısı ortalaması, ki-67 proliferasyon indeksinin daha yüksek ve daha fazla oranda LVİ olduğu saptandı ($p=0,091$, $p=0,257$ ve $0,551$).



Şekil 4: **A.** İyi diferansiye keratinize SHK (H&E; 20x), **B.** Orta derecede diferansiye SHK (H&E; 40x), **C.** Az diferansiye SHK (H&E; 40x)

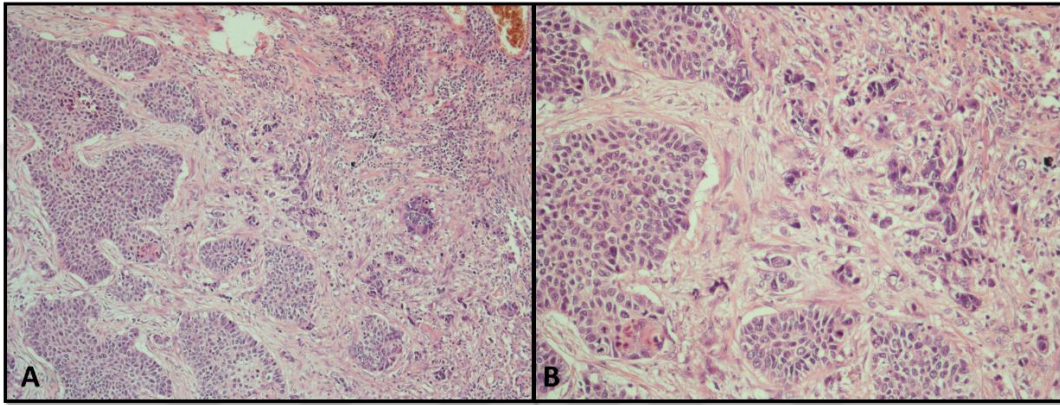
Histolojik alt tiplere göre yapılan incelemede vakaların 90'ında (%50,6) nonkeratinize tip, 85'inde (%47,8) keratinize alt tip izlendi (**Şekil 5**). Sadece üç olguda (%1,7) bazaloid histoloji görüldü (**Şekil 5**).



Şekil 5: **A.** Nonkeratinize SHK (H&E; 20x), **B.** Keratinize SHK (H&E; 20x), **C-D.** Bazaloid SHK (H&E; 10x, 40x)

Keratinize tipte nekroz görülme oranının, diğer tiplere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p=0,004$).

Tümör tomurcuklanması, tümörlerin 67 (%37,6) tanesinde görüldü (**Şekil 6**). Tomurcuklanması bulunan tümörlerde tomurcuklanma sayısı minimum 1, maksimum 28 ve ortalama 7,7 idi. Tümör tomurcuklanması görülen vakalar, tomurcuklanma derecesine göre gruplandığında derece 1’de 31 hasta (%46,3), derece 2’de 19 hasta (%28,4) ve derece 3’te 17 hasta (%25,4) kaydedildi. 111 (%62,4) vakada tümör tomurcuklanması izlenmedi.



Şekil 6: A-B. Ana tümör kitlesinin periferik sınırında tümör tomurcuklanması (H&E; 10x, 20x)

Tomurcuklanma bulunan olgularda tomurcuklanma görülmeyenlere göre, PNI, LVI ve peritümöral fibröz stroma görülme oranı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,015$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) (**Tablo 7**).

Tomurcuklanma derecesi yüksek olan olguların, düşük ve orta olanlara göre anlamlı olarak tümör çapı daha büyüktü ($p=0,03$ ve $p=0,014$).

İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, tümör tomurcuklanması olan hastalarda, ortalama tümör çapı, mitoz sayısı, büyük nükleer çap, hiler LNM görülme oranı tomurcuklanma görülmeyen olgulara göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,312$, $p=0,284$, $p=0,278$ ve $p=0,178$).

Tablo 7: Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve peritümöral stromal özelliklerin, tümör tomurcuklanması varlığına göre dağılımı

		Tümör tomurcuklanması		
		Var	Yok	Toplam
Lenfovasküler invazyon	Var	48	43	91
	Yok	19	68	87
Perinöral invazyon	Var	10	5	15
	Yok	57	106	163
Peritümöral stroma	Fibröz	44	32	76
	Orta	17	46	63
	İnce	6	33	39
Toplam		67	111	178

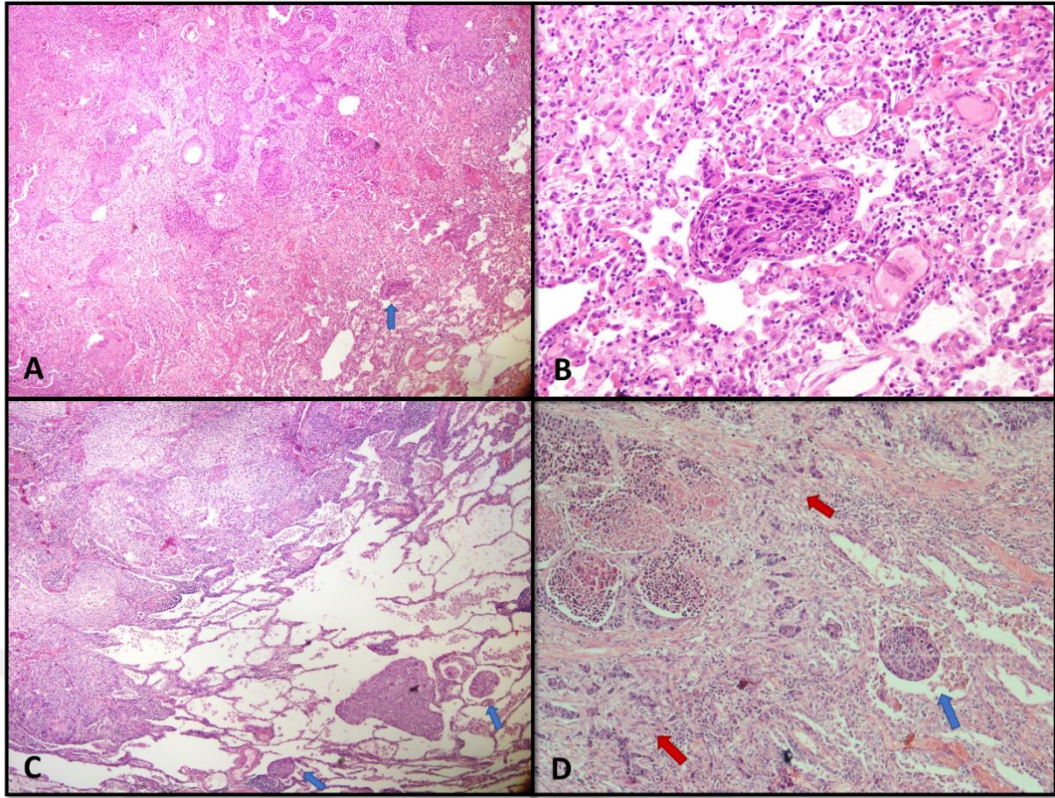
Tomurcuklanma derecesi yüksek olan olgularda diğerlerine göre nekroz daha fazla saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,068$).

Tomurcuklanma sayısı ile histolojik alt tipler ve diferansiyasyon arasında anlamlılık saptanmadı ($p=0,302$ ve $p=0,737$). Ancak keratinize tip tümörlerde, nonkeratinize ve bazaloid tiplere göre tomurcuklanma sayısı daha fazla bulundu.

Tomurcuklanma varlığı ve sayısı ile hastaların evreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcut değildi ($p=0,928$ ve $p=0,366$). Evre I hastalarda, diğer evrelere göre tomurcuklanma varlığı oransal olarak daha fazlaydı. Tomurcuk sayısı ortalaması ise evre III hastalarda, diğer evrelere göre daha yüksekti.

Hava boşlukları boyunca yayılım, tümörlerin 79'unda (%44,4) görülmüştür (**Şekil 7**).

Hava boşlukları boyunca yayılım ile LVİ, nekroz, mitoz sayısı ve mitoz derece grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,049$, $p=0,019$ ve $p=0,034$). Hava boşlukları boyunca yayılım görülen tümörlerde, diğerlerine göre oransal olarak daha fazla LVİ, nekroz ve mitoz sayısı bulundu (**Tablo 8**).



Şekil 7: A-C. Ana tümör kitlesinin periferinde, alveoller içinde hava boşlukları boyunca tümör yayılımı (mavi ok) (H&E; 4x, 40x, 10x), **D.** Hava boşlukları boyunca yayılım (mavi ok) ve tümör tomurcuklanması (kırmızı ok) (H&E; x10)

Hava boşlukları boyunca yayılım ile tümör tomurcuklanması varlığı, tomurcuklanmanın derecesi ve sayısı arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,819$, $p=0,349$ ve $p=0,364$). Ancak tomurcuklanma derecesi ve sayısı yüksek olan hastalarda, diğerlerine göre, daha az oranda hava boşlukları boyunca yayılım mevcuttu.

Hastaların pTNM evreleri ile hava boşlukları boyunca yayılım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,955$). Fakat hava boşlukları boyunca yayılım varlığı, evre II hastalarda diğer evrelere göre en fazla oranda (%44,1) kaydedildi.

Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması hava boşlukları boyunca yayılım görülen tümörlerde, görülmeyenlere göre daha yüksekti ancak bu ilişkide anlamlılık bulunmadı ($p=0,614$).

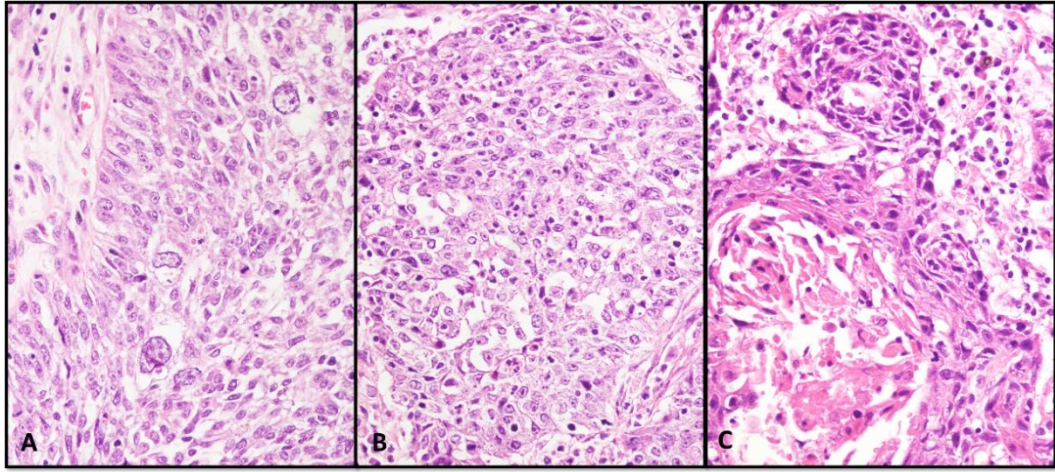
Tablo 8: Lenfovasküler invazyon, nekroz ve mitoz sayısının, hava boşlukları boyunca yayılım varlığına göre dağılımı

		Hava boşlukları boyunca yayılım		
		Var	Yok	Toplam
Lenfovasküler invazyon	Var	52	39	91
	Yok	27	60	87
Nekroz	Var	56	56	112
	Yok	23	43	66
Mitoz sayısı	<15/10 BBA	20	40	60
	≥15/10 BBA	59	59	118
Toplam		79	99	178

Lenfosit nükleusları referans alınarak yapılan nükleus boyutuna göre gruplandırmada tümörlerin 111'inde (%62,4) orta boyutlu nükleus, 61'inde (%34,3) büyük boyutlu nükleus, 6'sında (%3,4) küçük boyutlu nükleus bulunduğu kaydedildi (**Şekil 8**).

pTNM evre grupları ile nükleus boyutu arasında ilişki bulundu ($p=0,017$). Evre IV hastalarında büyük boyutlu nükleus görülme oranı, diğer evrelere göre anlamlı olarak daha fazlaydı.

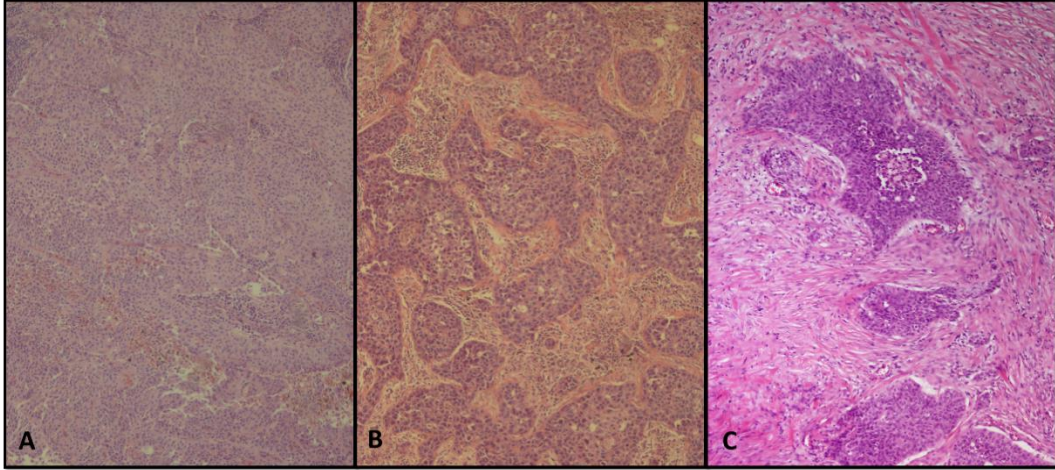
İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, nükleus boyutu büyük olan tümörlerde, ortalama tümör çapı, ki67 proliferasyon indeksi, LVİ ve plevra invazyonu görülme oranının, diğerlerine kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,437$, $p=0,382$, $p=0,182$, $p=0,064$).



Şekil 8: Lenfosit nükleuslarıyla kıyaslanarak yapılan nükleer boyutun derecelendirilmesi (H&E; x40)

A. Büyük boyutlu nükleuslara sahip SHK, **B.** Orta boyutlu nükleuslara sahip SHK, **C.** Küçük boyutlu nükleuslara sahip SHK

Stromal özelliklerin incelemesinde vakaların 76'sında (%42,7) fibröz stroma, 63'ünde (%35,4) orta derecede stroma ve 39'unda (%21,9) ince stroma saptandı (**Şekil 9**).



Şekil 9: Tümör adaları çevresinde peritümöral stromal komponent **A.** İnce peritümöral stroma (H&E; x10), **B.** Orta derecede peritümöral stroma (H&E; x10), **C.** Fibröz peritümöral stroma (H&E; x10)

Peritümöral stroma ile tomurcuklanma varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$). Peritümöral fibröz stroması olan tümörlerde tomurcuklanma, anlamlı olarak daha fazlaydı.

Evre ile peritümöral stroma arasında ilişki mevcuttu ($p=0,016$). Diğer evrelerle kıyaslandığında, evre 1 hastaların tümörlerinde ince stroma görülme oranı daha fazlayken, fibröz stroma görülme oranı daha düşüktü (**Tablo 9**).

Tablo 9: Peritümöral stromal özelliklerin evre I ve diğer evrelere göre dağılımı

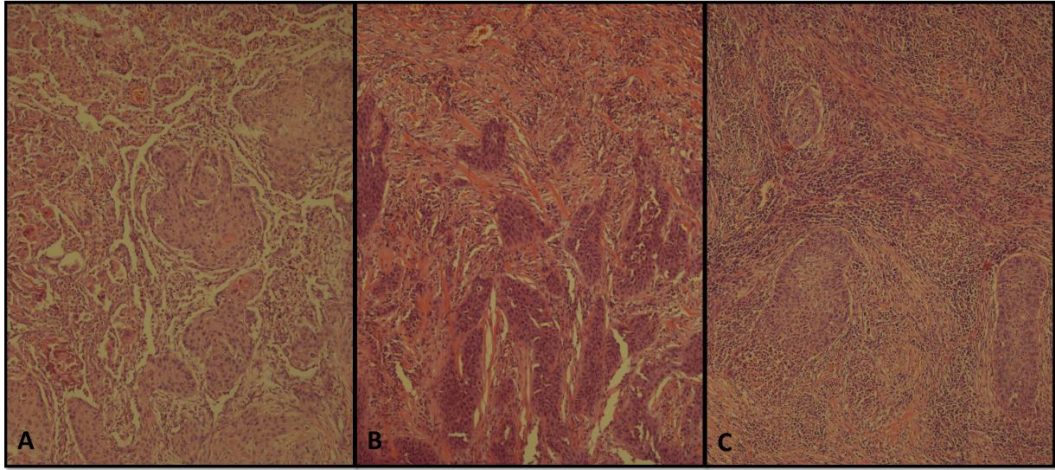
	Peritümöral stroma			
	Fibröz	Orta	İnce	Toplam
Evre I	23	24	20	67
Evre II, III, IV	51	33	13	97
Toplam	74	57	33	164

Peritümöral fibröz stromaya sahip tümörlerde, hava boşlukları boyunca yayılım, LVİ görülme oranı ve ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması, ince stroması olan tümörlere göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,662$, $0,215$ ve $0,216$).

Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu olguların 64'ünde (%36) düşük derecede, 59'unda (%33,1) orta derecede, 55'inde (%30,9) yüksek derecedeydi (**Şekil 10**).

Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu ile incelenen parametreler arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek derecede peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu içeren tümörlerde, orta ve düşük derecelilere göre daha fazla oranda tomurcuklanma ve LVİ, daha az oranda da hava boşlukları boyunca yayılım bulundu ($p=0,338$, $p=0,432$ ve $p=0,438$).



Şekil 10: Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu **A.** Düşük derece yangısal hücre infiltrasyonu (H&E; x10), **B.** Orta derece yangısal hücre infiltrasyonu (H&E; x10), **C.** Yüksek derece peritümöral stroma (H&E; x10)

Tüm olgularda mitoz sayısı kaydedildi. 10 BBA’da minimum mitoz sayısı 2, maksimum mitoz sayısı 66 sayılmıştı. Ortalama mitoz sayısı 10 BBA’da 21 olarak bulundu. Vakaların 118’i (%66,3) 10 BBA’da 15 ve üzeri mitoz sayısına sahipken (yüksek mitoz grubu), 60 vakada (%33,7) mitoz sayısı 10 BBA’da 15’in altındaydı (düşük mitoz grubu).

Mitoz sayısına göre oluşturulan derece gruplarında, yüksek dereceli mitozu olan hasta grubunda, ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,007$).

Diferansiyasyon ile mitoz sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,091$). Ancak orta derecede diferansiye ve az diferansiye tümörlerde mitoz sayısı ortalamasının, iyi diferansiye tümörlere göre daha yüksek olduğu saptandı. İyi diferansiye grupta yer alan dört hastanın tamamı düşük dereceli mitoz grubunda (mitoz sayısı $<15/10$ BBA) yer aldı.

Keratinize, nonkeratinize ve bazaloid histolojik alt tiplerle, mitoz sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,353$). Mitoz sayısı ortalaması keratinize tipte, nonkeratinize tipe göre daha fazlaydı. Histolojik alt tipler arasında bazaloid varyant grubunda üç hasta bulunmasının bu inceleme için kısıtlılık oluşturduğu düşünüldü. Bazaloid alt tipteki üç tümörün, ikisi (%66,7) yüksek mitoz derece grubunda, biri (%33) düşük mitoz derece grubunda yer aldı. Bazaloid varyantta ortalama mitoz sayısı ve ki-67 proliferasyon indeksi, keratinize ve nonkeratinize tiplere göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,353$, $p=0,115$).

Tümör tomurcuklanması bulunan hastalarda, tomurcuklanmanın derecesiyle mitoz sayısı ve mitoz derece grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,648$ ve $p=0,631$). Tomurcuklanma derecesi 3 olan tümörlerde ortalama mitoz sayısının, tomurcuklanma derecesi 1 ve 2 olan tümörlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Tomurcuklanma bulunan tümörlerin 40'ı (%62,5) yüksek dereceli mitoz grubunda yer alırken, 24'ü (%37,5) düşük dereceli mitoz grubundaydı.

Nükleer boyut ve mitoz sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,137$). Nükleus boyutu büyük olan tümörlerde, ortalama mitoz sayısının orta boy ve küçük boy nükleusa sahip tümörlere göre daha fazla olduğu izlendi.

Mitoz sayısı ile peritümöral stromal özellikler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,505$). Fibröz stromaya sahip olan tümörlerde, ince ve orta stroması bulunan tümörlere göre ortalama mitoz sayısı daha fazlaydı.

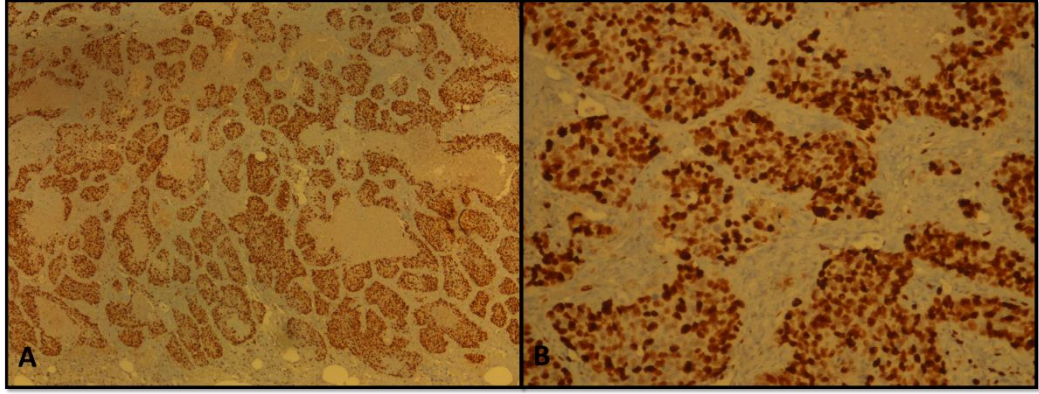
Mitoz sayısı ile PNI, LVI ve nekroz arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p=0,751$, $p=0,502$ ve $p=0,596$) ancak PNI, LVI veya nekroz olan hastalarda, bu parametrelerin görülmediği hastalara göre ortalama mitoz sayısı daha yüksekti.

Hastaların pTNM evreleri ile mitoz sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,635$). Evre IV hastalarda, diğer evrelere göre kıyaslandığında daha yüksek ortalama mitoz sayısı bulundu.

Arşiv materyallerinin 64'ünde (%36) tümöre uygulanmış immünohistokimyasal ki-67 boyamasında proliferatif indeks değerlendirilmiştir (**Şekil 11**). Ortalama ki-67 proliferasyon indeksi %37,3 bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi minimum %3, maksimum %95'ti.

Mitoz sayısı ile ki-67 arasında pozitif yönde orta derece korelasyon vardı ($p=0,002$, $r=0,38$).

ki-67 proliferasyon indeksinin tümör tomurcuklanması, tümör çapı, LVI, evre ve pT, pN, pM evreleriyle ilişkisi bulunmadı (sırasıyla $p=0,610$, $p=0,702$, $p=0,994$, $p=0,338$, $p=0,522$ $p=0,693$ ve $p=0,936$). Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması, evre II hastalarda diğerlerine göre daha yüksek bulundu.

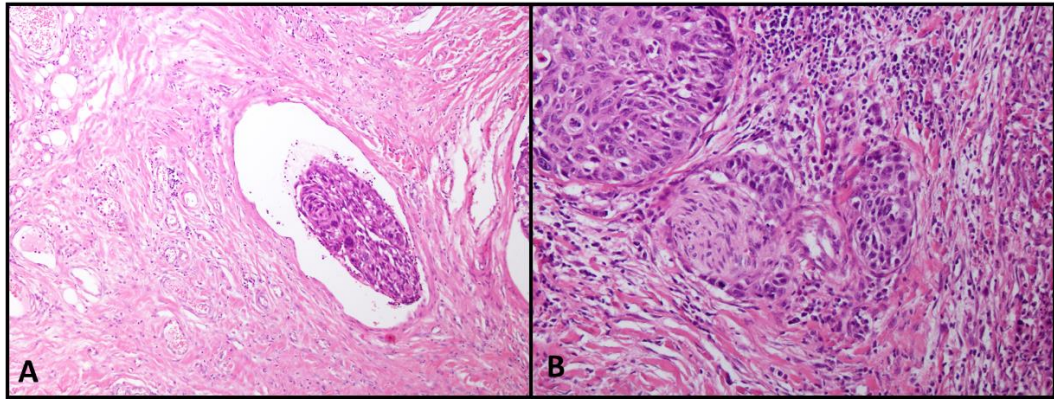


Şekil 11: İmmünohistokimyasal ki-67 boyaması ile proliferasyon indeksi belirlenmesi **A-B**. SHK hücrelerinde nükleer ki-67 boyanması (DAB; x4, x20)

Olguların 91'inde LVI (%51,1) izlendi (**Şekil 12**).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte LVI gözlenen olgularda, hiler ve mediastinal LNM görülme oranı, LVI bulunmayan hastalara göre daha fazlaydı ($p=0,240$ ve $p=0,263$).

LVI ile hastaların pTNM evresi, tümör çapı ve plevra invazyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,487$, $p=0,258$ ve $0,603$). Evre IV hastalarda, diğer evrelerdeki hastalara göre LVI görülme oranı daha fazlaydı.



Şekil 12: **A.** Lenfovasküler invazyon (H&E; 20x), **B.** Perinöral invazyon (H&E; 20x)

PNİ olguların 15'inde (%8,4) saptandı (**Şekil 12**).

PNİ ile evre arasında anlamlı ilişkili bulundu ($p=0,023$). Evre I hastalarda PNİ görülme oranının, diğer evrelere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu kaydedildi.

PNİ olan hastalarda diğerlerine kıyasla, mediastinal LNM görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,002$).

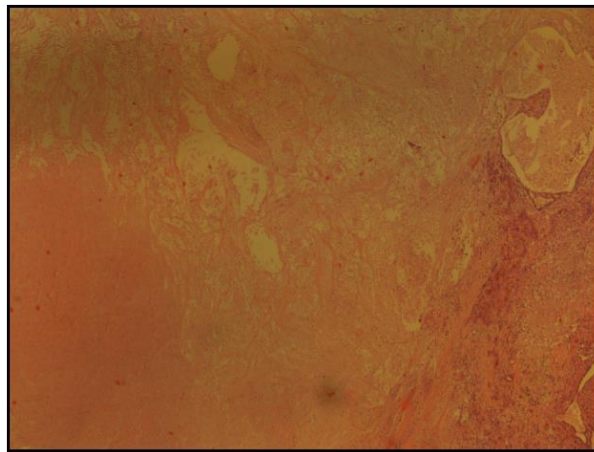
Çalışmamızda, PNİ olan vakaların büyük çoğunluğunu (%93,4) orta ve az diferansiye tümörler oluştururken, %6,7'sini iyi diferansiye tümörler oluşturuyordu. Ancak PNİ ile diferansiyasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,475$).

İncelenen tümörlerin 112'sinde (%62,9) tümörün %10'unda fazlasında nekroz bulunurken (**Şekil 13**), 66 (%37,1) vakada nekroz tümörün %10'undan azdı ya da saptanmadı.

Nekroz ile histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,004$). Keratinize tipte nekroz görülme oranı, nonkeratinize ve bazaloid tipe göre anlamlı olarak daha fazlaydı.

Tümör evresi (pT) ile nekroz varlığı istatistiksel olarak ilişkiliydi ($p<0,001$). pT2 tümör evresindeki hastalarda nekroz görülme oranı diğer pT evrelerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Nekroz ile cinsiyet, tümör çapı ve plevra invazyonu anlamlı olarak ilişkili bulundu (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$, ve $p=0,002$).

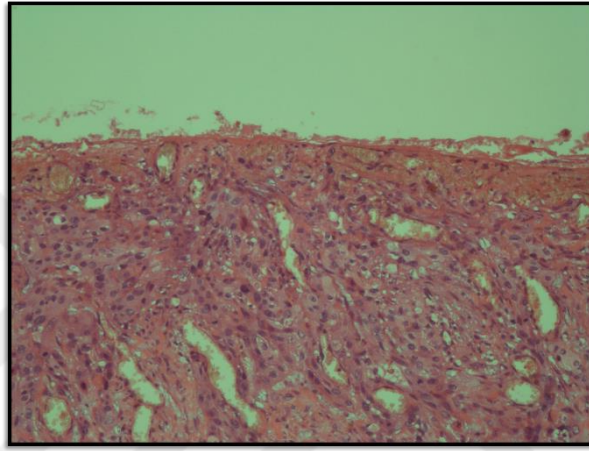


Şekil 13: Tümör nekrozu bulunduran SHK (H&E; x4)

Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu ve nekroz arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,118$). Ancak, peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu yüksek olan tümörlerde, orta ve düşük olanlara göre oransal olarak daha az nekroz bulundu.

Nekroz ve PNI ve LVI arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,152$, $p=0,589$). PNI bulunan 15 olgunun, 12'sinde (%80), LVI olan 91 hastanın, 59'unda (%64,8) nekroz gözlemlendi.

Rezeksiyon materyallerinin 48'inde (%27) plevra invazyonu izlendi (**Şekil 14**).



Şekil 14: Plevra invazyonu bulunduran SHK (H&E; x20)

Plevra invazyonu olan hastalarda, olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha ileri evre ve büyük tümör çapı bulundu ($p=0,015$ ve $p<0,001$).

Tümör evresi (pT) ile plevra invazyonu ilişkili bulundu ($p<0,001$). pT3 tümör evresindeki hastalarda plevra invazyonu görülme oranı diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Olguların 10'unda (%5,6) ameliyat materyalinin cerrahi sınırında tümör hücresi izlendi ve cerrahi sınır pozitif olarak kaydedildi. Cerrahi sınır durumu ile incelenen parametreler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Tümöre komşu akciğer parankimi değerlendirmesinde, 48 vakada (%27) spesifik özellik saptanmadı. Obstrüktif değişiklikler en sık görülen tümör dışı parankim özelliği olup, olguların 52'sinde (%29) izlendi. Saptanan diğer özellikler sıklık sırasıyla, %25 amfizem, %6 interstisyel fibrozis, %4 foliküler bronşiolit, %3 bronşiolitis obliterans organize pnömoni

(BOOP), %3 lenfositik bronşiolit, %2 büllöz amfizem ve atipik adenomatöz hiperplazi, %1 atelektazi %0,5 kronik plörit, sarkomatoid değişiklikler ve infarkttı.

Takip süresi minimum 0,6 ay, maksimum 208 ay arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi 50,5 aydı.

Sağkalım bilgisine ulaşılabilen hasta sayısı 171'di. Bu verilere göre takip süresi sonunda hastaların 99'u (%57,9) sağ idi, 72'si (%42,1) ise kaybedilmişti.

Ortalama sağkalım süresi 101,7 aydı. Hastaların median sağkalımı $79,1 \pm 8,7$ aydı.

İncelenen klinikopatolojik (**Tablo 10**) ve morfolojik (**Tablo 11**) parametrelere göre median sağkalım süreleri değerlendirildi.



Tablo 10: Klinikopatolojik özelliklere göre median sağkalım süresi ve p değeri dağılımları

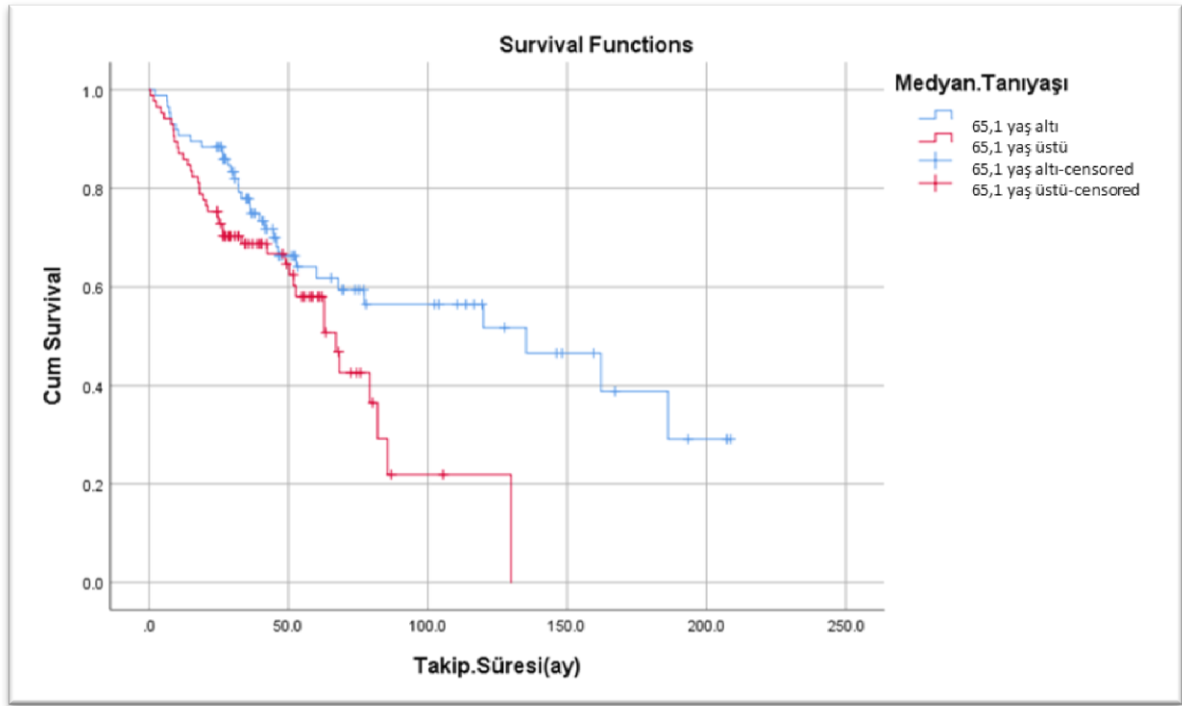
Klinikopatolojik özellikler	Median sağkalım süresi	
	Ay	p değeri
Cinsiyet Kadın Erkek	129,9 77,2	0,553
Yaş ≤65,1 >65,1	135,3 67	0,025
Ameliyat tipi Wedge rezeksiyon Lobektomi Pnömorektomi	50,3 81,9 60,1	0,068
Tümör tarafı Sağ Sol	79,1 67,8	0,650
Yerleşim Santral Periferik	85,5 62,7	0,493
T durumu (pT) T1 (≤ 3 cm) T2 (> 3 cm, ≤ 5 cm) T3 (> 5 cm, ≤ 7 cm) T4 (>7 cm)	67 81,9 50,3 77,2	0,753
N durumu (pN) N0 N1 N2 ve N3	79,1 162,1 44,7	0,786
M durumu (pM) M0 M1	79,1 26,5	0,005
Evre (pTNM) I II III IV	119,9 85,5 77,2 12,3	0,003

Tablo 11: Morfolojik özelliklere göre median sağkalım süresi ve p değeri dağılımları

Morfolojik özellikler	Median sağkalım süresi	
	Ay	p değeri
Diferansiyasyon İyi Orta Az	32,1 81,9 62,7	0,306
Histolojik Alt tip Keratinize Nonkeratinize Bazaloid	79,1 68,2 .	0,998
Tomurcuklanma Yok Var ↳ Tomurcuklanma Derecesi Düşük Orta Yüksek	79,1 60,1 60,1 42,3 .	0,594 0,862
Hava boşlukları boyunca yayılım Var Yok	62,7 85,5	0,162
Nükleus çapı Küçük Orta Büyük	68,2 67,8 85,5	0,699
Peritümöral stroma İnce Orta Fibröz	81,9 119,9 60,1	0,82
Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu Düşük Orta Yüksek	62,7 77,2 129,9	0,202
Mitoz derece grubu Düşük (<15/10 BBA) Yüksek (≥15/10 BBA)	85,5 68,2	0,990
Lenfovasküler invazyon Var Yok	129,9 67	0,205
Perinöral invazyon Var Yok	41,6 81,9	0,128
Nekroz Var Yok	79,1 68,2	0,962
Plevra invazyonu Var Yok	81,9 77,2	0,416
Cerrahi sınır Pozitif Negatif	36,3 79,1	0,400

Median sağkalım süresi kadın hastalarda 129,9 ay, erkek hastalarda $77,3 \pm 9,1$ aydı. Kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı ortalama sağkalım farkı izlemedi ($p=0,553$). Takip süresi sonunda 12 kadın hastanın 6'sı (%50), 153 erkek hastanın 66'sı (%43,1) kaybedildi.

Median tanı yaşı ve median sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,025$) (Grafik 4).



Grafik 4: Median tanı yaşı ve sağkalım grafiği

Ameliyat tipi ile median sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0,068$). Wedge rezeksiyon geçiren 32 hastanın, 16'sı (%50), lobektomi geçiren 126 hastanın 50'si (%39,7), pnömonektomi geçiren 13 hastanın altısı (%46,2) takip süresi sonunda kaybedildi. Median sağkalım süreleri sırasıyla 50,3 ay, 81,9 ay ve 60,1 aydı.

Tümörün sağ ya da sol akciğerde bulunması ve median sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0,650$).

Santral yerleşimli tümörü olan hastalarda median sağkalım 85,5 ay iken, periferik yerleşimli tümörü olan olgularda 62,7 aydı. Tümörün yerleşimi ve median sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,493$).

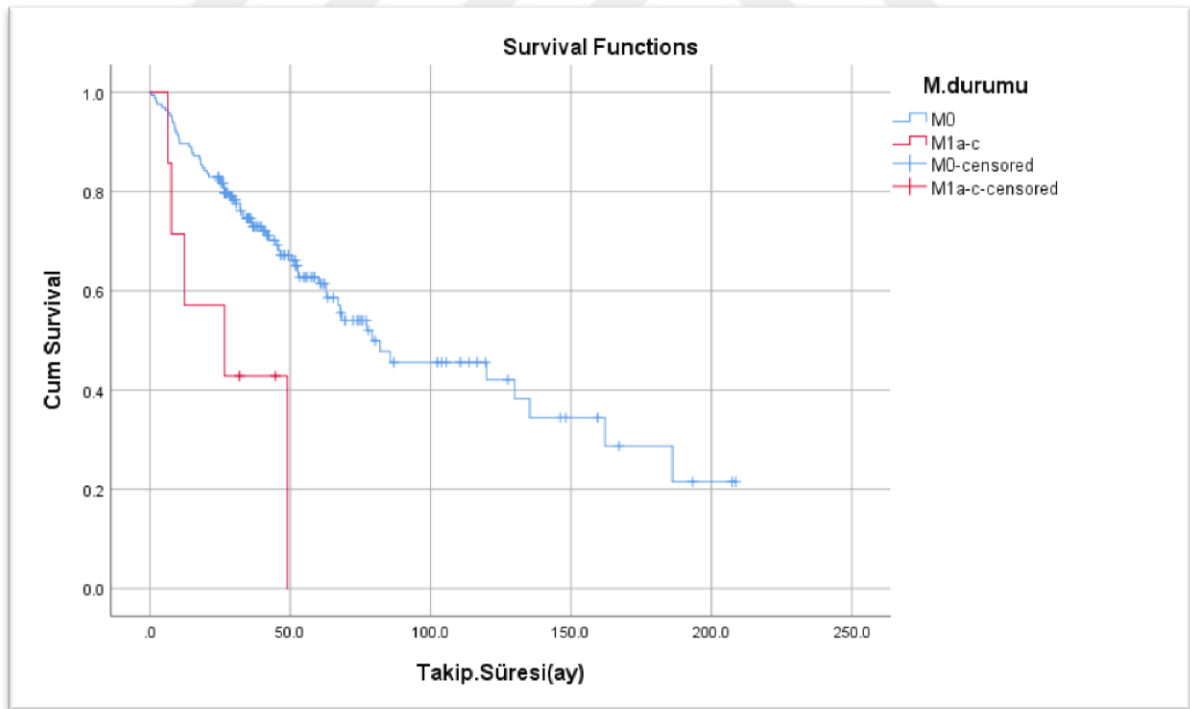
Ortalama tümör çapı ile median sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0,900$).

Hiler LNM ve mediastinal LNM ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,724$ ve $p=0,840$). Hiler ve/veya mediastinal LNM olan hastalarda median sağkalım süresi 162,1 aydı. Hiler LNM olan olgularda median sağkalım 162,1 ay iken, mediastinal LNM olan olgularda 44,7 aydı.

pT evresi ve median sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0,753$). pT evrelerine göre sırasıyla median sağkalım süreleri 67 ay, 81,9 ay, 50,3 ay ve 77,2 aydı. pT evresine göre incelendiğinde pT1 evresinde yer alan 64 hastanın 22'si (%34,4), pT2 evresindeki 67 hastanın 28'i (%42,8), pT3 evresindeki 22 hastanın 13'ü (%59,1), pT4 evresindeki 18 hastanın da 9'u (%50) kaybedildi.

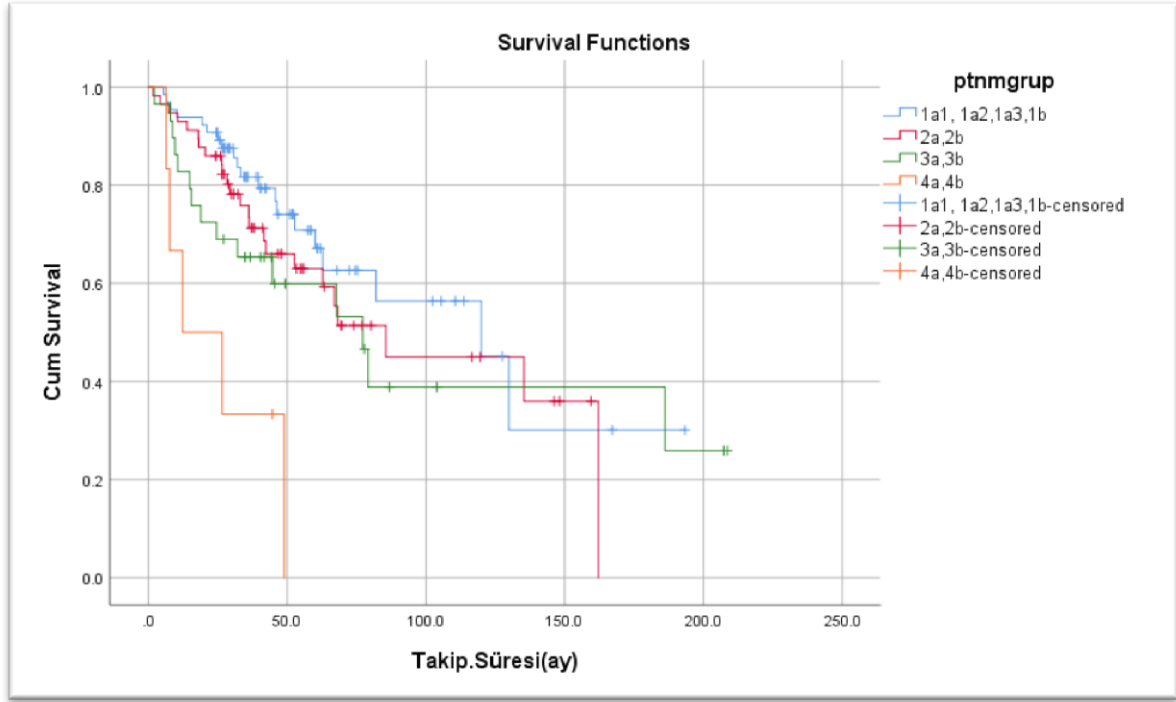
pN evresi ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,786$). pN0, pN1 ile pN2 ve pN3 hastalar için median sağkalım süreleri sırasıyla 79,1 ay, 162,1 ay ve 44,7 aydı.

pM evresi ve sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,005$). pM0 hastalar için median sağkalım süresi 79,1 ay, pM1 evresindeki hastalar için ise 26,5 aydı (Grafik 5).



Grafik 5: pM evresi ve sağkalım ilişkisi

Patolojik evre grupları ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,003$). Evrelere göre genel median sağkalım 81,9 ay olarak kaydedildi. Median sağkalım süreleri evrelere göre incelendiğinde evre I, II, III ve IV için sırasıyla 119,9 ay, 85,5 ay, 77,2 ay ve 12,3 aydı (**Grafik 6**). Evre I'den evre IV'e doğru median sağkalım süresi anlamlı olarak giderek kısalmıştı. Evre IV hastalar, ayrı ayrı evre I, evre II ve evre III ile kıyaslandığında anlamlı median sağkalım farkı saptandı (sırasıyla $p<0,005$, $p=0,002$, $p=0,031$).



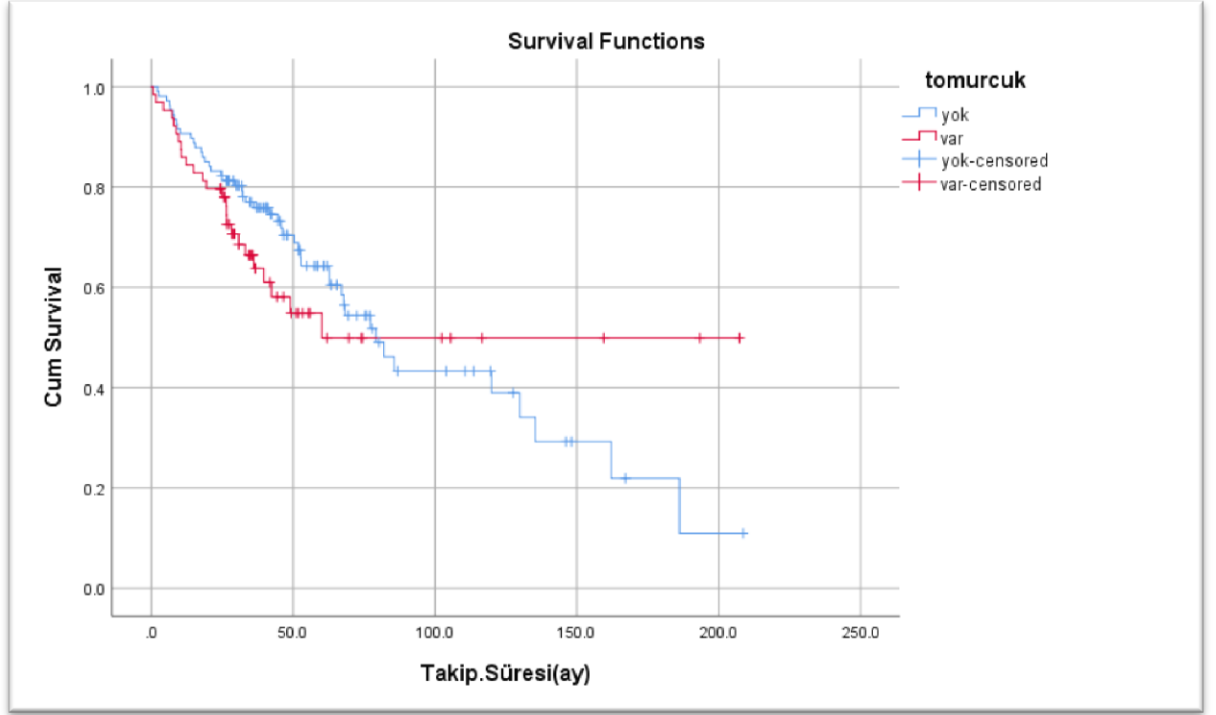
Grafik 6: pTNM evre grupları ve sağkalım ilişkisi

Tümör diferansiyasyonu ile sağkalım arasında ilişki bulunmadı ($p=0,306$). İyi, orta ve az diferansiye tümörlerde median sağkalım süresi sırasıyla 32,1 ay, 81,9 ay ve 62,7 aydı.

Histolojik tipler ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,998$). Ortalama sağkalım süresi nonkeratinize ve keratinize histolojideki vakalar için sırasıyla, 100,9 ay ve 100,3 aydı. Bazaloid varyant tümörü olan olgular için ortalama sağkalım süresi 42 aydı. Bazaloid varyant tümörü olan üç hastanın biri 15. ayda kaybedildi. Diğer iki hasta 42,2 ay ve 55,4 ay takip sürelerine sahipti.

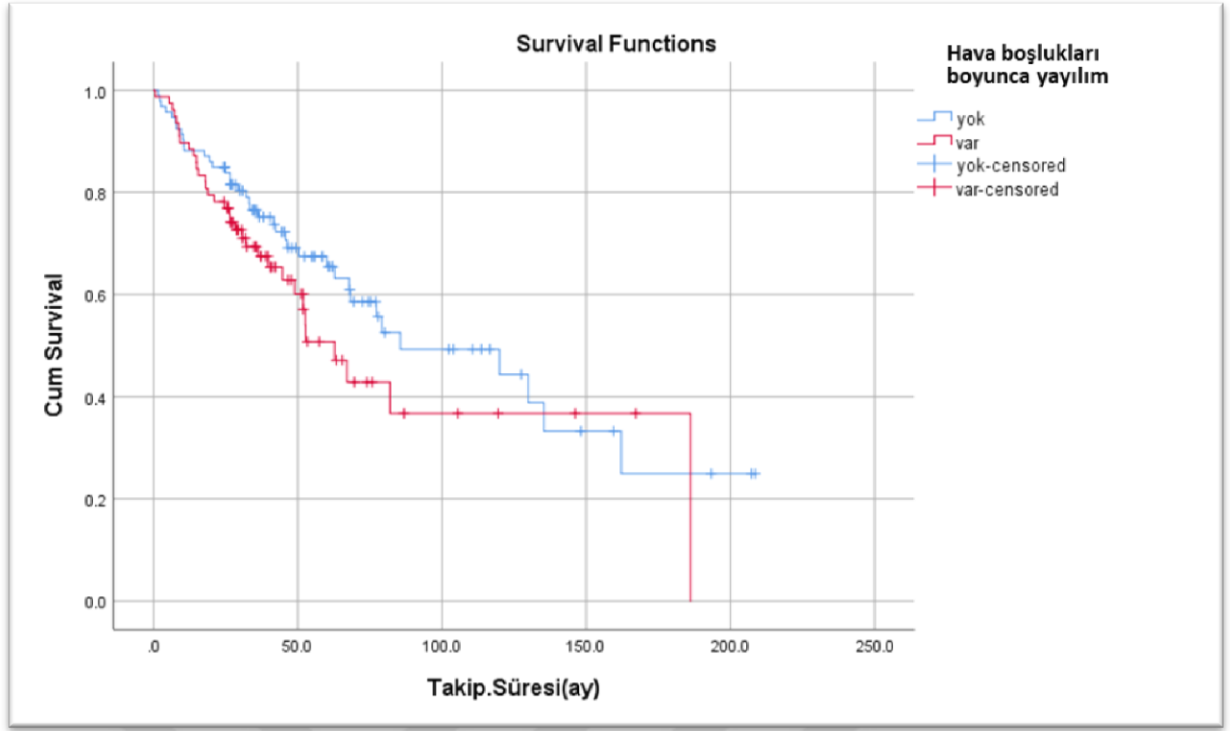
Tümör tomurcuklanması gözlenen hastalarda median sağkalım 60,1 ay, gözlenmeyenlerde ise 79,1 ay idi. Tomurcuklanma varlığı ile sağkalım arasında ilişki

bulunmadı ($p=0,594$) (**Grafik 7**). Tümör tomurcuklanması düşük derecede olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 105,3 ay, orta derecede olan olgularda 113,7 ay ve yüksek derecede olanlarda 73,2 aydı. Tümör tomurcuklanması gözlenen hastalarda, tomurcuklanmanın derecesi ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0,862$).



Grafik 7: Tümör tomurcuklanması varlığı ve sağkalım ilişkisi

Tümöründe hava boşlukları boyunca yayılım varlığı görülen hastalarda median sağkalım süresi 62,7 ay, görülmeyenlerde ise 85,5 aydı. Ancak hava boşlukları boyunca yayılım varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0,162$) (**Grafik 8**).



Grafik 8: Hava boşlukları boyunca yayılım varlığı ve sağkalım ilişkisi

Tümörlerdeki küçük, orta ve büyük nükleus boyutlarına göre hastaların sağkalım süreleri sırasıyla 68,2 ay, 67,8 ay ve 85,5 ay idi ve nükleus boyutunun sağkalımla anlamlı ilişkisi bulunmadı ($p=0,699$).

Tümörlerde peritümöral stroması fibröz stroma olan hastalarda orta derece ve ince stroması olan vakalara göre genel sağkalımın daha kötü olduğu kaydedildi. Ancak peritümöral stromal özellikler ve sağkalım arasında ilişki gözlenmedi ($p=0,082$).

Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,202$). Ancak median sağkalım süreleri düşük, orta ve yüksek dereceli yangısal hücre infiltrasyonuna göre sırasıyla 62,7 ay, 77,2 ay ve 129,9 ay idi.

Mitoz derece gruplarına göre düşük dereceli mitoz grubunda (10 BBA'da 15'ten az mitoz) median sağkalım süresi 85,5 ay iken, yüksek dereceli mitoz grubunda (10 BBA'da 15 ve üzeri mitoz) bulunan olgularda bu süre 68,2 ay olarak kaydedildi. Mitoz derece grupları ve mitoz sayısı ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,990$ ve $p=0,568$).

Genel sağkalım ile ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,998$).

LVI ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmadı ($p=0,205$). Ancak LVI olan hastalarda median sağkalım süresi 129,9 ay iken, LVI olmayanlarda 67 ay saptandı.

PNİ olmayan hastalarda, diğerlerine göre genel sağkalım oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi fakat PNİ ile sağkalım ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,128$).

Nekroz varlığı, plevra invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği ve tümör dışı parankim özellikleri ile sağkalım ilişkili bulunmadı ($p=0,962$, $p=0,416$ ve $p=0,400$).



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, akciğer SHK'larında, klinikopatolojik ve histomorfolojik özelliklerini tekrar gözden geçirip, bunların birbirleriyle ve prognozla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Akciğer SHK'u kadınlarda erkeklere göre daha düşük olup, kadınlarda görülen akciğer karsinom vakalarının yaklaşık %10-30'unu, erkeklerdeki akciğer karsinomlarının ise %30-55'ini oluşturmaktadır (236). Çalışmamızdaki olguların 160'ı (%89,9) erkek, 18'i (%10,1) kadın olup kadın:erkek oranı 8,9:1 idi. Farklı ülkelerde yapılan geniş tabanlı çalışmalara göre akciğer SHK'ları için kadın:erkek oranının 3:1 ile 20:1 arasında değiştiği ve çalışmamızla uyumlu olduğu saptanmıştır (237). Kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı ortalama sağkalım farkı izlenmemiştir ($p=0,553$). Kadota ve arkadaşlarının 481 olgudan oluşan akciğer SHK'larının incelendiği çalışmasında genel sağkalımın erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı olarak daha kötü olduğu bildirilmiştir (15).

Akciğer karsinomlarının çoğu 65 yaş ve üzeri hastalarda ortaya çıkmakta olup median yaş aralığı 64-70 yaş arasındadır (238). Vakaların yaklaşık %0,2'sini 20-35 yaş arası hastalar, %35'ini de 75 yaş ve üzeri hastalar oluşturmaktadır (239). Bizim çalışmamızda yaş aralığı 39-82 arasında olup, yaş ortalaması 64,3'tü. 39 yaşındaki olgu, 10 paket yılı sigara öyküsü bulunan bir erkek hasta olup, ameliyat materyalinde akciğerde farklı loblarda 2,1 cm ve 0,5 cm çapta iki ayrı iyi diferansiye keratinize SHK odağı izlenmiştir. Tümörlerde, derece 2 tomurcuklanma, hava boşlukları boyunca yayılım ve LVİ saptanmıştır. Hasta 7,9 aylık takip süresi sonrasında kaybedilmiştir. Hastaların yaş aralığı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Median tanı yaşı (65,1) ve median sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,025$). Kadota ve Zhao, SHK olgularında yaptıkları çalışmalarında, yaş ile genel sağkalımı ilişkili bulmuştur (15,23).

Maeshima ve arkadaşları, akciğer rezeksiyonu yapılmış periferik yerleşimli, küçük SHK olgularını inceledikleri çalışmada, hastanın parsiyel rezeksiyon ya da lobektomi operasyonu geçirmesi arasında anlamlı prognostik fark bulunmadığını ortaya koymuştur (240). Bizim çalışmamızda hastaların 131'ine (%73,6) lobektomi, 34'üne (%19,1) wedge rezeksiyon ve 13'üne (%7,3) pnömonektomi operasyonu uygulanmıştı. Ameliyat tipi ile median sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,068$).

Literatürde SHK'ların %70'inin santral, kalan %30'unun da periferik yerleşimli olduğu bilinmektedir (79). Kimi yayınlarda periferik yerleşimli bu tümörlerin görülme

oranının %50'lere çıktığı raporlanmıştır (241). Çalışmamıza dahil edilen 178 olguda, literatürle uyumlu sayılabilecek şekilde, tümörlerin 104'ü (%58,4) akciğerin santral bölgesinde, 74'ü (%41,6) periferinde yerleşmişti. Saija ve arkadaşları, periferik SHK'larda santral yerleşimlilere kıyasla daha yüksek oranda vasküler ve plevral invazyon, daha az oranda da LNM saptamıştır (242). Funai ve arkadaşları ise santral yerleşimli tümörlerde anlamlı olarak daha fazla lenfatik ve plevral invazyon ile LNM saptamış ancak sağkalım açısından bu iki grup arasında anlamlı prognostik fark bulmamıştır (78). Bizim çalışmamızda da hiler ya da mediastinal LNM varlığı santral yerleşimli tümörlerde, periferik yerleşimlilere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur ($p<0,001$). Anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte plevra invazyonu, periferik yerleşimli tümörlerin %31,1'inde, santral yerleşimlilerin ise %24'ünde izlenmiştir ($p=0,297$). LVİ, periferik tümörlerin %50'sinde, santral yerleşimlilerin %51,9'unda saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,800$). Benzer hasta grubunda Taira ve arkadaşları, santral yerleşimle tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki bulunduğunu raporlamıştır (11). Bizim çalışmamızda da santral yerleşimli tümörlerde PNİ, tümör tomurcuklanması varlığı ve fibröz peritümöral stroma görülme oranı periferik yerleşimli tümörlere göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$ ve $p=0,002$). Periferik yerleşimli tümörlerde ise hava boşlukları boyunca yayılım, santral yerleşimlilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,030$). Periferik yerleşim, evre I hastalarda, diğer evrelere kıyasla anlamlı olarak daha fazla orandaydı ($p<0,001$). Evre II, III ve IV'te ise santral yerleşimli tümör görülme oranı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Periferik yerleşimli SHK'ların tedavisinde lobektomi ve mediastinal lenf nodülü diseksiyonu, evre I ve II hastalar için standart prosedürdür. Adjuvan kemoterapi evre IB ve daha ileri evreler için uygulanabilmektedir. Santral yerleşimli tümörler hakkında daha fazla literatür bilgisi bulunmaktadır, ancak periferik lokalizasyondaki tümörlerin klinikopatolojik özelliği ve biyolojik davranışına dair bilgilerimiz sınırlıdır (243). Santral yerleşimli tümörlerde displazi-karsinoma in situ sekansı olarak gözlenen karsinogenez yolağı, akciğerin periferik yerleşimli SHK'larında tam olarak tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlara göre santral ve periferik yerleşimli tümörlerde izlenen klinikopatolojik farklılıkların ilerleyen zamanlarda standart tedavide değişikliğe yol açıp açmayacağı daha fazla çalışmadan sonra gözlemlenebilecektir.

Tümör çapı, akciğer karsinomları için en önemli prognostik faktörlerden olan tümör evresinin (pT) belirlenmesinde esas oluşturmaktadır. Literatürde pek çok çalışmada akciğer SHK'u için tümör çapının önemli bir prognostik gösterge ve artmış mortalitede rol alan bir

faktör olduğu raporlanmıştır (16). Kadota ve arkadaşları 216 vakalık çalışmalarında büyük tümör çapı ile yüksek dereceli tümör tomurcuklanması ve büyük nükleus çapını ilişkili bulmuştur (244). Bizim çalışmamızda ameliyat materyallerinde ölçülen ortalama tümör çapı 3,8 cm olup 0,5-15 cm arasında değişmekteydi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ortalama tümör çapının, nükleus boyutu büyük olan tümörlerde, diğer tümörlere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,437$). Ortalama tümör çapı ile median sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,900$).

Huang ve arkadaşları, tümör çapı arttıkça LNM görülme oranı arttığını bildirmiştir (245). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, tümör çapı arttıkça mediastinal LNM görülme oranının arttığı gözlenmiştir ($p=0,022$). Ayrıca tümör çapı ile peritümöral stroma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Peritümöral stroma miktarı inceden fibröze doğru arttıkça, anlamlı olarak tümör çapının arttığı kaydedilmiştir.

Literatürde lenf nodüllerinin durumu ile tümör invazivliğinin ilişkili olduğu belirtilmiş ve LNM'nin kötü prognoz ve azalmış sağkalımla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (245,246). Lim ve arkadaşları hiler LNM bulunan hastalardaki sağkalım oranının, mediastinal LNM bulunan hastalara göre daha yüksek olduğunu raporlamıştır (247). Çalışmamızda hiler lenf nodülü incelemesi yapılan 148 olgunun, 45'inde (%30,4) hiler LNM saptanmıştır. Mediastinal lenf nodülü incelemesi 146 olguda yapılmış, bu hastaların 13 tanesinde (%9) LNM izlenmiştir. Hiler LNM olan hastalarda, olmayanlara göre, mediastinal LNM da bulunması anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$). Hiler LNM ve mediastinal LNM ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptamadık ($p=0,724$ ve $p=0,840$).

Başta DSÖ olmak üzere, literatürde bulunan çok sayıda yayında akciğer SHK için evrenin en önemli prognostik faktör olduğu ortaya konulmuştur (84). Buna göre ileri evre hastalarda en kötü prognoz ve en kısa sağkalım süresi öngörülmektedir. Çalışmamızda patolojik evre grupları ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,003$). Evre I'den evre IV'e doğru median sağkalım süresi anlamlı olarak giderek kısalmıştır. pM evresi ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,005$). pM0 hastalar için median sağkalım süresi 79,1 ay, pM1 evresindeki hastalar içinse 26,5 aydır. pT evresi ve pN evresiyle ise median sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,753$, $p=0,786$).

DSÖ'e göre akciğer SHK'ları skuamöz diferansiyasyonun derecesine göre iyi, orta ve az diferansiye olarak gruplandırılmaktadır. Çalışmamızdaki olguların 128'i (%71,9) orta derecede diferansiye, 46'sı (%25,8) az diferansiye ve 4'ü (%2,2) iyi diferansiye tümörlerdir.

Kadota ve Takahashi, SHK'ları incelediği çalışmalarında, tümör diferansiyasyonunun genel sağkalımla korele olmadığını raporlamışlardır (15,24). Masuda ve arkadaşları az diferansiye tümörlerde mortalitenin daha fazla olduğunu kaydetmiş, artmış LVI'ü az diferansiye tümörlerde anlamlı olarak daha yüksek oranda bulmuştur (248). Bizim çalışmamızda da, tümör diferansiyasyonu ile sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır ($p=0,306$). Anlamlı olmamakla birlikte az diferansiye tümörlerde, iyi diferansiye olanlara göre LVI görülme oranının daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,551$).

Horne ve arkadaşlarının KHDAK'unda yaptığı 273 olguluk çalışmada, diferansiyasyon ile tümör infiltre eden lenfositler arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (249). Yazar, az diferansiye tümörlerde, tümör infiltre edici lenfosit görülme oranının diğerlerine göre daha fazla olduğunu saptamıştır. Taira ve arkadaşları SHK'larda diferansiyasyon ile tomurcuklanma varlığı arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (11). Takahashi ve arkadaşları, diferansiyasyon ile peritümöral stromal özellikler arasında ilişki olmadığı sonucuna ulaşmıştır (24). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tümör diferansiyasyonu ile tomurcuklanma varlığı, sayısı ve derecesi ile peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu ve stromal özellikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,063$, $p=0,737$, $p=0,190$, $p=0,085$ ve $p=0,361$). Ayrıca anlamlı olmamakla birlikte, az diferansiye tümörlerde, iyi diferansiye olanlara kıyasla mitoz sayısı ortalamasının ve ki-67 proliferasyon indeksinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,091$ ve $p=0,257$). İstatistiksel anlamlılık olmamasının sebebinin iyi diferansiye grupta yalnızca dört hastanın bulunması olabileceği düşünüldü.

Weichert ve arkadaşlarının akciğer SHK'unu analiz ettiği çalışmasında, 541 olgunun 18'inin (%3,3) bazaloid morfolojide olduğu kaydedilmiştir (250). Keratinize SHK olan vakalarda, diğerlerine göre genel sağkalımın daha kötü olduğu bildirilmiştir. Keratinize ve bazaloid morfolojide tümörlerde, nonkeratinize olanlara kıyasla daha fazla tomurcuklanma gözlemlenmiştir. Bazaloid morfolojide ki-67 proliferatif indeksi, diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda histolojik alt tipler, 2015 DSÖ sınıflamasında yer aldığı gibi keratinize, nonkeratinize ve bazaloid alt tipler olarak incelenmiştir. Vakalarımızın 90'ı (%50,6) nonkeratinize, 85'i (%47,8) keratinize, üçü (%1,7) bazaloid histolojide görülmüş ve histolojik tiplerle sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,998$). Ortalama sağkalım süresi nonkeratinize, keratinize ve bazaloid histolojideki vakalar için sırasıyla, 100,9 ay, 100,3 ay ve 42,2 aydır. Anlamlı olmamakla birlikte, tomurcuklanma görülme oranıyla ilgili olarak bu çalışmayla aynı sonuca ulaşılmıştır ($p=0,177$). Bazaloid varyantta ortalama mitoz sayısı ve ki-67 proliferasyon indeksi, diğer tiplere göre daha yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,353$, $p=0,115$). Bazaloid varyant grubunda üç

hasta bulunmasının bu inceleme için kısıtlılık oluşturduğu düşünülmüştür. Kadota ve arkadaşları da, histolojik tiplerle 5 yıllık rekürrensiz ve genel sağkalım arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (244).

Park ve arkadaşları çalışmalarında, keratinize ve nonkeratinize tipler arasında cinsiyet, yaş, patolojik evre, pT ve pN evresi açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptamamış, nükleus çapı ve tümör tomurcuklanmasının keratinizasyonla korelasyonunu bulmamıştır (251). Bizim çalışmamızda keratinize tipte nekroz görülme oranı, diğer tiplere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,004$). Diğer klinikopatolojik parametrelerle histolojik tip arasında ilişki saptanmamıştır.

Literatürde keratinizasyonun prognostik önemi hakkında kesin ve yeterli kanıt bulunmamaktadır. Akciğerde nonkeratinize tip SHK'un tanınması önemlidir çünkü bu tümörlerin psödoskuamöz görünümlü AK'larla morfolojik örtüşme gösterdiği bilinmektedir. Moleküler ve teröpotik yaklaşım açısından bu ayrımın yapılması önemlidir bu nedenle TTF-1 ve p40 immünohistokimyasal belirleyicilerin kullanımı fayda sağlamaktadır.

Bazaloid varyant SHK, tüm KHDAK'nun yaklaşık %6'sını oluşturan nadir bir varyanttır (117). Bu varyantın prognozu üzerine yayınlanmış veriler çelişkilidir. Kimi çalışmalarda bazaloid SHK olan hastaların, SHK'ların diğer tiplerine kıyasla daha kısa sağkalımı olduğu bildirilmiştir (109,117). Ancak doğu Asya kökenli olgularda yapılan birkaç çalışmada ise bu varyant ile az diferansiye nonbazaloid SHK'lar arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farklılığı gözlenmemiştir (252,253). Kadota ve arkadaşları bazaloid alt tipin 5 yıllık genel sağkalımının diğer alt tiplere kıyasla daha iyi olduğunu bildirmiş, ancak hastalar patolojik evrelere göre gruplandırıldığında anlamlılık tespit etmemiştir (15). Bu tümörlerdeki daha uzun sağkalım, yüksek proliferatif aktivite nedeniyle adjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt vermesiyle açıklanabilmektedir. Ancak bu hipotezin daha fazla sayıda hasta grubuyla, uzun dönemli takip çalışmalarında doğrulanması gerekmektedir.

Tümör tomurcuklanması temelde tümörün periferik sınırında stroma içinde, izole küçük hücre yuvaları olarak tanımlanmıştır. Öncelikle kolorektal kanserlerde, tümörün invaziv davranışını yansıtan, kötü prognostik bir faktör olarak bildirilmiştir (8,9). Literatürde akciğer karsinomlarında da kötü prognostik bir faktör olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (11,12,15,254).

Masuda ve arkadaşlarının 103 SHK vakasının klinikopatolojik özelliklerini incelediği çalışmada, tümör tomurcuklanmasının malign potansiyelle ilişkisi olduğu bildirilmiştir (16). Olguların %52'sinde tümör tomurcuklanması izlenen bu çalışmada,

tomurcuklanma olan vakalarda daha yüksek oranlarda LNM, lenfatik invazyon, skiröz stroma ve daha düşük sağkalım oranı kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda tümör tomurcuklanması, tümörlerin 67'sinde (%37,6) görülmüştür. Tomurcuklanma bulunan olgularda tomurcuklanma görülmeyenlere göre, LVİ ve peritümöral fibröz stroma görülme oranı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$ ve $p<0,001$). PNI ile tomurcuklanma varlığı ilişkili bulunmuştur ($p=0,015$). Anlamlı olmamakla birlikte tomurcuklanma olan hastalarda, olmayanlara kıyasla hiler LNM daha fazla oranda görülmüştür ($p=0,178$). Tomurcuklanma varlığı ve derecesi ile sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı ($p=0,594$ ve $p=0,862$). Kadota ve arkadaşları, Japon hasta popülasyonunda, yüksek derecedeki tümör tomurcuklanmasının, daha büyük tümör çapı, LNM, ileri evre ve LVİ ile ilişkili ve bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (244). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak, tomurcuklanmanın derecesi ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Tomurcuklanma derecesi yüksek olan olguların, düşük ve orta olanlara göre anlamlı olarak tümör çapı daha büyüktü ($p=0,03$ ve $p=0,014$).

Akciğerin periferik yerleşimli SHK olgularının incelendiği bir çalışmada tek hücre invazyonunun kötü bir prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir (240). Ancak bu çalışmada yazar, tümör gelişim paterni ve hasta prognozu arasında anlamlı ilişki bulmamıştır. Biz çalışmamızda tek hücre invazyonunu ayrı bir parametre olarak incelemedik.

Weichert ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan, rezeksiyon uygulanmış 541 akciğer SHK olgusundan oluşan geniş kohort çalışmasında tomurcuklanma ve tümör hücre yuva boyutu kullanılarak, bağımsız prognostik etkisi olan derecelendirme şeması oluşturulmuştur (250). Keratinizasyon, tomurcuklanma, tek hücre invazyonu ve yüksek stromal komponentin azalmış genel sağkalımla anlamlı olarak ilişkisi gösterilmiştir. Yüksek dereceli tomurcuklanmanın da, büyük nükleuslar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda büyük nükleus görülme oranı, tomurcuklanma olan olgularda olmayanlara göre ve yüksek dereceli tomurcuklanma oranı, diğerlerine göre daha fazlaydı ama anlamlı değildi ($p=0,278$ ve $p=0,227$).

Kadota ve arkadaşları, tomurcuklanma sayısını, 10 BBA'da toplam tomurcuklanma sayısı ve her BBA'da maksimum tomurcuklanma sayısı olarak iki farklı yöntemle değerlendirmiştir (15). Bunun nedeni olarak yazar, yalnızca bir BBA'da maksimum tomurcuklanma sayısının kullanılması yaklaşımının, patologlar arasında uyumsuzluk yaratabileceğini, çünkü farklı patologların farklı maksimal alanları seçebileceğini öne sürmüştür. Benzer şekilde kolorektal karsinomlarda da, tomurcuklanma sayısının 10 BBA'nda değerlendirilmesi yönteminin daha güvenilir ve tekrar edilebilir bir uygulama

olduğu düşünülmüştür (8). Biz çalışmamızda tomurcuklanma sayısını, tomurcuklanma yoğunluğunun en fazla olduğu alanlar seçilerek 10 BBA'da saydık. Literatürde tomurcuklanmanın derecelendirilmesi, farklı histolojik tiplere göre değişiklik teşkil etmektedir (255). Masuda ve arkadaşları çalışmalarında, tomurcuklanma sayısı az olduğu için eşik değer yerine, var olan tomurcuklanma sayılarını kullanmışlardır (16). Prognoz, tomurcuklanma görülen ve görülmeyen gruplarda anlamlı olarak farklı olmasına rağmen, tomurcuklanma sayısına göre prognostik farklılık görülmemiştir. Bizim de çalışmamızda 10 BBA'daki toplam tomurcuklanma sayısı 1-4 arasındaysa derece 1, 5-10 arasındaysa derece 2, 10 ve üzerindeyse derece 3 olarak gruplandırılmıştır.

Günümüzde akciğer SHK için geliştirilmiş, hastaları prognostik olarak gruplayan rutin histomorfolojik sistem bulunmamaktadır. Bu grupta morfolojik olarak oluşturulacak derecelendirme sistemi ile sağkalımın öngörülmesi ve prognostik faktörler ortaya konulabilecektir. Ayrıca tomurcuklanma kriterlerinin net olarak belirlenmesi patoloğlar arasında bu değerlendirmenin daha objektif yapılmasına ve tekrarlanabilirliğine katkıda bulunacaktır. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak daha fazla sayıdaki çalışmayla verilerin doğrulanması gerekmektedir.

Öncelikle akciğer AK'unda tanımlanmış olan hava boşlukları boyunca yayılımın, klinik gidişi öngördürücü bir faktör olduğu çok sayıda çalışmada ortaya konulmuştur (17–19). Sınırlı rezeksiyon yapılmış evre I akciğer AK hastalarında hava boşlukları boyunca yayılımın rekürrens için bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (17). Ancak akciğer SHK'unda hava boşlukları boyunca yayılımın, klinik önemi, henüz bağımsız kohort çalışmalarında ortaya konulamamıştır.

Literatürde, hava boşlukları boyunca yayılım ana tümör kitlesinin periferik sınırından itibaren ilk alveol boşluğunda bile bulunursa, mevcut olarak kabul edilmiştir (18,20,76). Biz de çalışmamızda bu parametreyi incelerken aynı kriteri kullandık.

Kadota ve arkadaşları, akciğer rezeksiyonu uygulanmış SHK olan 216 vakanın klinikopatolojik özelliklerini inceledikleri çalışmada, olguların %40'ında hava boşlukları boyunca yayılım bulunduğunu kaydetmiştir (20). Ayrıca bu özelliğin rekürrenssiz sağkalım için bağımsız öngördürücü bir faktör olup, ileri patolojik evre, LNM, lenfatik invazyon ve tümör tomurcuklanması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hava boşlukları boyunca yayılım, tümörlerin 79'unda (%44,4) görülmüştü. Hava boşlukları boyunca yayılım varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,162$). Kadota ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda hava boşlukları

boyunca yayılım ile LVİ arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Hava boşlukları boyunca yayılım görülen tümörlerde, diğerlerine göre LVİ bulunma oranı anlamlı olarak daha fazlaydı. Bunun yanı sıra anlamlı olmamakla beraber, tümör tomurcuklanma derecesi yüksek olan hastalarda, orta ve düşük olanlara kıyasla, daha az oranda hava boşlukları boyunca yayılım görülmüştür ($p=0,349$). Bu sonuç, Kadota ve arkadaşlarının çalışmasıyla tezat oluşturmaktadır.

Lu ve arkadaşları, akciğer SHK olan kuzey Amerikalı hasta popülasyonunda, hava boşlukları boyunca yayılımı hastaların %30'unda saptamış olup, hem rekürrens hem de sağkalım için önemli bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (76). Burada hava boşlukları boyunca yayılım sınırlı ve yaygın olmak üzere iki grup halinde incelenmiş, gruplar arasında belirgin sağkalım farkı görülmemiştir. Hava boşlukları boyunca yayılım görülen tümörlerde, görülmeyenlere kıyasla anlamlı olarak daha fazla LVİ, nekroz ile artmış tümör çapı, mitoz sayısı, ki-67 proliferasyon indeksi ve daha ileri evre izlenmiştir. Çalışmamızda bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak, nekroz, mitoz sayısı ve mitoz derece grupları ile hava boşlukları boyunca yayılım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,049$, $p=0,019$ ve $p=0,034$). Ayrıca anlamlı olmamakla birlikte hava boşlukları boyunca yayılım varlığı, diğer evrelere kıyasla evre II hastalarda, en fazla oranda (%44,1) kaydedilmiştir ($p=0,955$). Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması hava boşlukları boyunca yayılım görülen tümörlerde, görülmeyenlere göre daha yüksektir ancak bu ilişkide anlamlılık bulunmamıştır ($p=0,614$).

Literatürde yer alan çalışmaların bazılarında, hava boşlukları boyunca yayılımın bıçak yüzeyinden yayılımla ortaya çıkan bir artefakt olduğu hipotezi sunulmuştur (256). Çalışmalarda tümör hücreleri gevşek küçük hücre grupları halinde, tümörün periferik sınırına yakın alanlarda yerleştiğinde hava boşlukları boyunca yayılım kabul edilmektedir. Ana kitleden çok uzakta gelişigüzel dağılmış, kenarları tırtıklı görünen hücre grupları daha çok artefakt olarak değerlendirilmektedir (17,18,76). Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar, hava boşlukları boyunca yayılım kriterleri ve klinik gidişatla ilişkisinin net olarak ortaya konulmasında yardımcı olacağı görüşündeyiz.

Akciğer AK'unda çok sayıda çalışmada öne sürülen arşitektürel ve nükleer derecenin kombinlendiği derecelendirme sistemine dair, SHK için günümüz literatüründe yeteri kadar araştırma bulunmamaktadır (22,257–259). Bu konuda Kadota ve arkadaşlarının akciğer SHK'larında yaptığı 216 vakalık çalışmada, tümör tomurcuklanması ve nükleus çapının kullanıldığı dereceleme sisteminin, rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (244). Ayrıca bu çalışmada büyük nükleusların, daha büyük tümör çapı ve daha ileri evreyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda

patolojik evre grupları ile nükleus boyutu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,017$). Evre IV hastalarda büyük boyutlu nükleus görülme oranının, diğer evrelere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu kaydedilmiştir. 541 vakadan oluşan başka bir çalışmada ise nükleer boyut ile prognoz arasında ilişki bulunmamıştır (250). Bizim çalışmamızda tümörlerin 111'inde (%62,4) orta boy nükleus, 61'inde (%34,3) büyük boy, 6'sında (%3,4) küçük boy nükleus bulunduğu kaydedilmiş, nükleus boyutuyla sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,699$).

Akciğerin SHK'larının incelendiği 485 olguluk yayında büyük nükleuslar, lenfosit nükleusunun dört katından daha büyük olarak tanımlanmış ve bağımsız kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (15). Bunun yanı sıra büyük nükleusların, daha büyük tümör çapı ve LVİ ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Plevra invazyonu, büyük nükleuslu tümörlerde daha fazla görülmüş ancak istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, nükleus boyutu büyük olan tümörlerde, ortalama tümör çapı, LVİ ve plevra invazyonu görülme oranının, diğerlerine kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,437$, $p=0,182$, $p=0,064$). Diğer klinikopatolojik özelliklerin birbiriyle anlamlı ilişkisi bulunmamıştır.

Nükleer özelliklerin incelenmesinde patologlar arasında farklılıklar bulunması önemli bir tartışma konusudur. Yayınlar göre prognostik etkisi olan bir parametre olduğu için, lenfosit nükleuslarıyla kıyaslama yöntemi gibi standardize edilmiş kriterler kullanılması önem teşkil etmektedir.

Fibrozis genel olarak tümör hücre yuvaları etrafında bulunmaktadır. Biyolojik önemiyle kanser progresyonu ve agresifliğiyle ilişkisi net olarak anlaşılamamıştır. Weichert ve arkadaşlarının akciğer SHK'larını inceledikleri çalışmada stromal komponent miktarına göre vakalar düşük, orta ve yüksek stromal komponentli tümörler olarak gruplanmıştır (250). Artmış tomurcuklanma aktivitesi ve LNM'nin, yüksek stromal komponent ile ilişkili olduğu bildirilmiş, ki-67 proliferasyon indeksinin düşük stromal komponente sahip tümörlerde daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca analizlerde tümör/stroma oranı gruplandırmasına göre yüksek ve orta derecede stromal komponente sahip vakalarda düşük olanlara kıyasla, genel sağkalımın anlamlı olarak daha kötü olduğu raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda vakaların 76'sında (%42,7) fibröz stroma, 63'ünde (%35,4) orta derecede stroma ve 39'unda (%21,9) ince stroma saptanmıştır. Weichert ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlarla uyumlu olarak, peritümöral stroma ile tomurcuklanma varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Peritümöral fibröz stroması olan tümörlerde tomurcuklanma, anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Ancak, anlamlı olmamakla birlikte peritümöral fibröz stroması olan grupta,

ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması, ince ve orta derecede stroma grubuna göre daha yüksektir ($p=0,216$). Weichert ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak, fibröz stromalı tümörü olan hastalarda, diğerlerine kıyasla genel sağkalımın daha kötü olduğu kaydedilmiştir ancak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,146$). Çalışmamızda ayrıca, diğer evrelerle kıyaslandığında, evre I hastaların tümörlerinde fibröz stroma görülme oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,016$).

Takahashi ve arkadaşlarının çalışmasında tümör stroması, fibröz stroma ve ince stroma olarak sınıflanmıştır (24). Yayında, tümör yuvalarını çevreleyen fibroz stromanın, kötü prognoz için anlamlı bir gösterge ve vasküler invazyon varlığıyla ilişkili olduğu raporlanmıştır. Çalışmamızda, fibröz peritümöral stroma görülen tümörlerde, ince stromalı tümörlere göre daha fazla LVİ bulunsa da, bu ilişki anlamlı değildi ($p=0,215$).

Kadota ve arkadaşları ise benzer hasta grubunda stromal fibrozisi, hafif ve şiddetli olarak gruplandırmış ve genel sağkalımla ilişkisi olmadığını göstermiştir (15). Buna karşılık çalışmada yer alan evre I hastalarda, şiddetli derecede stromal fibrozisin azalmış rekürrens riskiyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu saptamıştır.

Fibrozisin prognostik değerindeki farklılıklar, farklı tümör lokalizasyonlarına, fibrozisin derecelendirme kriterlerine ve hastaların etnik kökenlerine dayanmaktadır. Bu çalışmalara göre akciğer SHK'unda peritümöral stromanın tümör progresyonundaki rolünün, tümörün mikroçevre ve histolojik özelliklerini hedefleyen tedavi gelişimine ışık tutması beklenmektedir.

Tümör çevresindeki inflamasyonun, KHDAK'nda genel olarak pozitif prognostik faktör olduğu düşünülmektedir (29,249). Mori ve arkadaşları, akciğer SHK'unda, AK'a kıyasla tümör infiltre eden lenfosit prevelansının daha fazla olduğunu ve tümör diferansiyasyonu ile ilişkisi ortaya koymuştur (260). Ruffini ve arkadaşları ise, bu oranı SHK ve AK için benzer bulmuştur (29). Ayrıca SHK olan hastalarda, tümör infiltre eden lenfositlerin, özellikle erken evrelerde, uzun dönem sağkalımda anlamlı olarak avantaj sağladığını, diferansiyasyon, tümör çapı ve vasküler invazyonla korele olduğunu yayınlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu ile sağkalım arasında ($p=0,202$) ve diğer parametrelerle anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Rakee ve arkadaşlarının KHDAK hasta grubunda yaptığı çalışmada tümör çevresindeki lenfosit ve plazma hücrelerini, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde, derece gruplarına ayrılarak incelenmiştir (261). Yazar, artmış peritümöral yangısal hücre sayısının, azalmış progresyon ve mortalite riskini gösteren bağımsız prognostik bir gösterge olduğunu

bildirmiş, hastalığa bağlı, hastalıksız ve genel sağkalım ile ilişkili bulmuştur. Histolojik tiplere göre yapılan analizde SHK grubunda peritümöral lenfositlerin anlamlı pozitif prognostik etkisi ortaya konulmuştur. Peritümöral lenfositik infiltrasyonla yaş, evre, LVİ gibi klinikopatolojik özelliklerle kolerasyon bulunmamıştır. Biz de çalışmamızda peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu ile bu klinikopatolojik parametreler arasında ilişki saptamadık ($p=0,204$, $p=0,535$, $p=0,438$).

Brambilla ve arkadaşlarının yaptığı geniş çalışmada, morfolojik olarak lenfositik infiltrasyon, “yoğun” ve “yoğun olmayan” olarak iki gruba bölünerek değerlendirilmiş, yoğun lenfositik infiltrasyonun evre ile ilişkili olduğu, genel ve hastalıksız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (262).

Watanabe ve arkadaşları ise akciğer SHK’larında yaptıkları 81 olguluk çalışmada, inflamasyonu prognozla ilişkili bulmamıştır (263). Bu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde tümör yuvaları etrafındaki inflamasyon, hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılmıştır. Biz de çalışmamızda peritümöral yangısal hücre infiltrasyonunu düşük, orta ve yüksek dereceli olarak gruplandırdık. Yangı, olguların 64’ünde (%36) düşük derecede, 59’unda (%33,1) orta derecede, 55’inde (%30,9) yüksek derecedeydi.

İmmünohistokimyasal yöntemler kullanılmadan, sadece H&E boyalı kesitlerde yapılan tümör infiltre eden lenfosit incelemesi az sayıda yayında yer almaktadır (249,262). Kimi yazarlar sadece H&E boyalı kesitlerde tümör infiltre eden lenfosit skorlamasının patologlar arasında tekrarlanabilen bir uygulama olmadığı ve prognostik önemi göstermede başarısız olduğunu öne sürmüştür (264).

Çalışmamızda tümörlerdeki ortalama mitoz sayısı 10 BBA’da 21 olarak bulunmuştur. Vakaların 118’i (%66,3) 10 BBA’da 15 ve üzeri mitoz sayısına sahipken (yüksek mitoz grubu), 60 vakada (%33,7) mitoz sayısı 10 BBA’da 15’in altındaydı (düşük mitoz grubu). Mitoz sayısı ve mitoz derece gruplarıyla hava boşlukları boyunca yayılım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,019$, $p=0,034$). Ortalama mitoz sayısı artışı ve yüksek dereceli mitoz grubunda, hava boşlukları boyunca yayılım anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Bu sonuç, Lu ve arkadaşlarının akciğer SHK’ları inceledikleri 445 olguluk çalışmalarıyla uyumlu bulunmuştur (76). Yazar bu çalışmada, artmış mitozun, hava boşlukları boyunca yayılım ile arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur.

Kadota ve arkadaşları akciğer rezeksiyon yapılmış 216 SHK olgusunda mitoz sayısı ile tümör tomurcuklanmanın derecesi ve nükleus çapı arasında anlamlı ilişki

bulunmadığını bildirmiştir (244). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tomurcuklanma derecesi ve nükleus çapının, mitoz sayısı ile ilişkisi saptanmamıştır ($p=0,631$, $p=0,137$).

Takahashi ve arkadaşları, mitoz sayısı ile peritümöral stromal özellikler arasında ilişki saptamamıştır (24). Çalışmamızda, anlamlı olmamakla birlikte fibröz stromaya sahip olan tümörlerde, ince ve orta derecede stroma bulunan tümörlere göre ortalama mitoz sayısı daha fazla izlenmiştir ($p=0,505$).

Yapılmış çok sayıda çalışmaya göre, akciğer AK'unda ortaya çıkan arşitektürel ve nükleer derecelendirme yaklaşımı, gelecekte ortak bir derecelendirme sistemi oluşmasına zemin hazırlamaktadır (197,254,257,265). Yüksek mitoz sayısının, erken evre akciğer AK histolojisindeki tümörlerde rekürrens için bağımsız bir prognostik belirleyici olduğunu ve buna göre baskın histolojik patern ile mitoz sayısını içeren bir evreleme sistemini öneren bir çalışma literatürde yer almaktadır (22). AK histolojisinde elde edilen sonuçlara zıt olarak, pulmoner SHK'larda yapılmış birkaç çalışmada ise, yüksek mitotik aktivitesi bulunan hastalarda sıklıkla daha iyi prognoz görüldüğü bildirilmiştir (15,266). Çalışmamızda, mitoz derece grupları ve ortalama mitoz sayısı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki gözlemlenemedi ($p=0,850$, $p=0,568$). Ki-67 protein ekspresyonunun mitoz ve hücre proliferasyonu ile doğrudan ilişkisi bilinmektedir (267). Çalışmamızda, beklendiği üzere, yüksek dereceli mitozu olan hastalarda, ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,007$). Bunların dışındaki diğer parametreler ve mitoz sayısının ilişkisi bulunmamıştır.

Literatürde yapılmış çok sayıda metaanalizde, opere edilmiş KHDAK'nda yüksek ki-67 proliferatif indeksinin kötü prognostik gösterge olduğu, rekürrens ve sağkalımı öngördüğü bildirilmiştir (268–270).

Bizim çalışmamızda arşiv materyallerinin 64'ünün (%36) ki-67 immünohistokimyasal boyalı preparatlarında proliferatif indeks değerlendirilmiş, ortalama ki-67 proliferasyon indeksi %37,3 bulunmuştur. ki-67 boyalı vaka sayısı sınırlı olduğu için eşik değeri kullanılmamıştır. Mitoz sayısı ile ki-67 arasında pozitif yönde orta derece korelasyon saptanmıştır ($p=0,002$, $r=0,38$).

Weichert ve arkadaşları, bazaloid morfoloji ve düşük peritümöral stromal komponentin, yüksek ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (250). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bizim çalışmamızda yer alan bazaloid varyant olgularda, ki-67 proliferasyon indeksi ve mitoz sayısı, keratinize ve nonkeratinize tiplere göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,115$, $p=0,353$). Aynı çalışmada, ki-67 ile tümör

tomurcuklanması ve nükleus çapı arasında ise bağlantı saptanmamıştır (250). Bu parametrelerin bizim çalışmamızda da anlamlı ilişkisi mevcut değildi ($p=0,610$ ve $p=0,382$).

Kadota ve arkadaşları akciğer SHK'larında, ki-67 proliferasyon indeksine dair prognostik değer saptamamışlardır (15). Çalışmamızda, ki-67 proliferasyon indeksi ile sağkalım arasında ilişki mevcut değildi ($p=0,998$). İncelenen diğer histopatolojik parametrelerle de ilişki bulunmamıştır. Bunun bir nedeninin ki-67 boyalı vaka sayısının kısıtlılığı olduğu görüşündeyiz.

Warth ve arkadaşlarının KHDAK'da ki-67 proliferasyon indeksini değerlendirdiği çalışmada, SHK'larda proliferasyon indeksinin, AK'lara göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu ve proliferatif aktivitenin pratik bir prognostik derecelendirme şemasına dahil edilemediği bildirilmiştir (271). SHK olgularında, artmış proliferasyon indeksinin daha iyi prognoz göstergesi olduğu izlenmiştir. ki-67 proliferasyon indeksinin tümör çapı, LVİ, peritümöral stromal özellikler, tümör diferansiyasyonu, evre ve pT, pN, pM evreleriyle ilişkisi bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bu parametrelerle ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,702$, $p=0,994$, $p=0,216$, $p=0,257$, $p=0,338$, $p=0,522$ $p=0,693$ ve $p=0,936$).

Masuda ve arkadaşları rezeke akciğer SHK'larında yaptıkları çalışmada, yüksek ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek dereceli infiltrasyon paterni ile ilişkili olduğunu göstermiştir (272). Bu çalışmada ki-67 eşik değeri olarak %30 kabul edilmiş olup, olguların %81,3'ü yüksek ki-67 proliferasyon indeksi grubunda yer almıştır.

Biyobelirleyici eşik değeri olarak ortalama/ortanca değerlerin kullanımı, genel olarak kabul edilmiş bir uygulamadır. Fakat KHDAK'nda, çalışmalarda kullanılan ki-67 eşik değerleri, tedavi kararını etkileyebilecek anlamlı farklı sonuçlar çıkmasına neden olmaktadır (273). Kimi yazarlar bu durumu için arada gri zon oluşturacak iki eşik değeri belirlenmesini önermişlerdir (274). Literatürde çalışmaların çoğunda olgu sayısı sınırlı olduğu için, klinikopatolojik veriler ve seçilen ki-67 eşik değerleri açısından uyumsuzluk bulunmaktadır. Bu nedenle KHDAK için, ki-67 uygulaması rutin tanıya henüz girmemiştir. Sonuç olarak akciğer karsinomu histolojik tipleri için daha geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalarda kanıta dayalı ki-67 eşik değerleri ve standart değerlendirme ile daha anlamlı sonuçlar elde edilecektir.

LVİ, KHDAK'nda prognozu öngörmede kullanılan bir özellik olarak literatürde yer almaktadır (275). Bu çalışmaların çoğu AK vakalarında yapılmış olup, SHK olgularında az sayıda olduğu görülmüştür.

Bu çalışmalar arasından Masuda ve arkadaşlarının, akciğer rezeksiyonu geçirmiş 103 SHK olgusunu incelediği çalışmada lenfatik invazyonu olan hastalarda, olmayanlara göre belirgin sağkalım farkı olduğu ve lenfatik invazyonun derecesiyle lokal agresifliğin ilişkisi ortaya konulmuştur (248). Lenfatik invazyonun orta ve şiddetli olduğu olgularda, diğerlerine göre anlamlı olarak daha büyük tümör çapı, daha fazla LNM ve daha az diferansiyasyon olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, 91 olguda (%51,1) LVİ izlenmiştir. Hiler ve mediastinal LNM olan hastalarda diğerlerine kıyasla daha fazla oranda LVİ izlenmiş ancak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,240$ ve $p=0,263$). LVİ ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır ($p=0,205$). Ancak LVİ olan hastalarda median sağkalım süresi 129,9 ay iken, LVİ olmayanlarda 67 ay bulunmuştur. Bu sonucun literatürle bir noktada çelişki yarattığı düşünülmüştür.

Ramneffell ve arkadaşlarının çalışmasında, akciğer SHK'unda LVİ, lenf nodu durumu ve evreyle ilişkili bulunmuş, diğer klinikopatolojik parametrelerle anlamlı ilişki saptanmamıştır (276). Kadota ve arkadaşları SHK'ları inceledikleri iki ayrı çalışmada da benzer şekilde LVİ'un daha kötü genel sağkalımla ilişkili olduğunu bildirmiştir (65, 94). Bizim çalışmamızda pTNM evresiyle, LVİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ancak evre IV hastalarda, diğer evrelere göre LVİ görülme oranı daha fazla bulunmuştur ($p=0,487$).

Çalışmamızda LVİ ile tümör çapı ve plevra invazyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,258$ ve $p=0,603$). Okiror ve arkadaşları ise, KHDAK'da histolojik tip fark etmeksizin LVİ'un, tümör çapı ve visseral plevra tutulumuyla ilişkili olduğunu saptamıştır (277). Yazar, özellikle evre I ve IIA olmak üzere tüm evrelerde kötü sağkalımın bir göstergesi olduğunu ve LVİ'un subklinik tümör yayılımına işaret edebileceğini öne sürmüştür.

PNİ, baş-boyun SHK, safra duktus, rektum ve mide karsinomunda kötü prognoz göstergesi olarak tanımlanmıştır (278–281). Ancak, başta KHDAK olmak üzere, SHK'da PNİ ve önemini vurgulayan az sayıda çalışma literatürde yer almaktadır (282).

Opere edilmiş 69'u (%74,4) SHK olan, toplamda 82 KHDAK vakasının ele alındığı yayında, PNİ'un KHDAK için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu ortaya konulmuştur (282). Bu çalışmada olgu sayısı ve takip süresi kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak PNİ'un önemi vurgulanmıştır. Poncelet ve arkadaşlarının 346 olguluk KHDAK'nu inceledikleri çalışmada, prevalansı %3 olarak kaydedilen PNİ'un uzun dönem sağkalımda etkisi gösterilememiştir (283). Huang ve arkadaşları, küçük tümör çapı olan SHK olgularını inceledikleri çalışmalarında, PNİ ile lenf nodülü durumu arasında anlamlı ilişki olduğunu yayımlamıştır (245). Bizim çalışmamızda PNİ olguların 15'inde (%8,4) saptanmış, sağkalım

ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,128$). PNİ olan hastalarda diğerlerine kıyasla, mediastinal LNM görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,002$). Ayrıca PNİ ile evre arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur ($p=0,023$). Evre I hastalarda PNİ görülme oranı, diğer evrelere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu kaydedilmiştir.

KHDAK tanılı 188 olgu ile yapılmış bir çalışmada vakaların %28'inde saptanan PNİ'un orta/az diferansiye tümörlerde daha sık görüldüğü kaydedilmiştir (284). Yazar, PNİ'un kötü prognostik faktör olduğunu istatistiksel olarak gösterememiştir ancak ortalama sağkalımın, PNİ bulunan ve bulunmayan hastalarda oldukça farklı olduğunu raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda da, PNİ olan vakaların büyük çoğunluğunu (%93,4) orta ve az diferansiye tümörler oluştururken, %6,7'sini iyi diferansiye tümörler oluşturmaktaydı. Ancak PNİ ile diferansiyasyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,475$).

PNİ'un prognostik önemini inceleyen az sayıda çalışma bulunmakta ve sonuçları farklılık göstermektedir (282,284,285). PNİ değerlendirme sonuçlarının, akciğer SHK raporuna dahil edilmesi patoloğun kararına bırakılması önerilmiştir.

Kadota ve arkadaşları SHK'ları inceledikleri çalışmalarında, tümörün en az %10'unda olması kaydıyla, nekroz olguların %61'inde izlenmiş, %39'unda görülmemiştir (15). Benzer eşik değeri kullandığımız çalışmamızda tümörlerin 112'sinde (%62,9) nekroz izlenirken, 66 (%37,1) vakada nekroz saptanmamıştı. Kadota, çalışmasında tümör nekrozunun hastaların klinik gidişatıyla ilişkili olmadığını, ancak nekroz saptanan hastalarda 5 yıllık genel sağkalımın bir miktar daha kötü olduğunu raporlamıştır (15). Bizim de çalışmamızda nekroz varlığı ile sağkalım ilişkili bulunmamıştır ($p=0,962$).

Akciğer rezeksiyonu yapılmış 135 SHK olgusunun incelendiği bir çalışmada, nekroz ile yaş, cinsiyet, tümör çapı, peritümöral yangı, lenfovasküler ve plevra invazyonu, LNM ve evre gibi değişkenler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (276). Bizim çalışmamızda ise nekroz ile cinsiyet, tümör çapı, histolojik tip, pT evresi ve plevra invazyonu anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$ ve $p=0,002$).

Çalışmamızda ayrıca nekroz ile hava boşlukları boyunca yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,049$). Buna göre nekrozu olan tümörlerde, diğerlerine kıyasla hava boşlukları boyunca yayılım anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Nekroz ile tümör tomurcuklanması varlığı ve derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,363$ ve $p=0,068$). Ancak tomurcuklanma görülen olgular içinde nekroz, tomurcuklanma derecesi yüksek olanlarda diğerlerine göre daha fazla kaydedilmiştir.

Çalışmamızda rezeksiyon materyallerinin 48'inde (%27) plevra invazyonu, 10'unda (%5,6) cerrahi sınırdaki tümör hücresi izlenmişti. Plevra invazyonu olan hastalarda, olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha ileri evre ve büyük tümör çapı bulunmuştur ($p=0,015$ ve $p<0,001$). Ayrıca tümör evresi (pT) ile plevra invazyonu ilişkili saptanmıştır. pT3 tümör evresindeki hastalarda plevra invazyonu görülme oranı diğer diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Plevra invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği ile sağkalım ilişkili bulunmamıştır ($p=0,416$ ve $p=0,400$). Zhao ve Kadota ise akciğer SHK olgularında yaptıkları çalışmalarında, plevral invazyonun daha kötü genel sağkalımla ilişkili olduğunu bildirmiştir (15,23).

Maeshima ve arkadaşları, periferik yerleşimli akciğer SHK vakalarını inceledikleri çalışmalarında, inceledikleri belirli klinikopatolojik parametreler dışında, zemindeki akciğer parankiminin özelliklerine de değinmiştir (240). Buna göre vakaların 51'inde (%50) belirli bir özellik görülmemiş, 31'inde (%31) şiddetli amfizem ve 19'unda (%19) usual interstisyel pnömoni (UIP) lezyonu saptanmış, UIP zemininin önemli bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır. UIP zemininde gelişen periferik yerleşimli SHK'ların, küçük de olsa yüksek malign potansiyeli olabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Bizim çalışmamızda ise 48 vakada (%27) spesifik özellik saptanmamıştır. Sırasıyla en çok izlenen üç tümör dışı parankim özelliği, obstrüktif değişiklikler (%29), amfizem (%25) ve interstisyel fibrozis (%6) olarak kaydedilmiştir. Bu özelliklerin median sağkalımla ilişkisi bulunmamıştır.

Çalışmamızda rezeksiyon yapılmış akciğer SHK vakalarının klinikopatolojik ve morfolojik özellikleri ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Olgular TNM sınıflaması DSÖ 8.versiyona göre yeniden değerlendirilerek evrelenmiştir.

Özellikle tümör tomurcuklanması ve derecelendirme, hava boşlukları boyunca yayılım, peritümöral stromal özellikler, nükleus boyutu, tümör çevresi yangısal hücre infiltrasyonu değerlendirmeleri, akciğer AK'larında, SHK'lara göre daha fazla oranda literatürde yer almakta ve bir süredir prognostik önemi ortaya konulmaktadır. Akciğer SHK'ları için, bu özelliklerin birbirleriyle ve prognozla olan ilişkilerini analiz eden yayınlar yeni yeni artmaya başlamıştır. Bu sebeple mevcut ilişkilerin belirlenmesinde, çalışmamızın literatüre yapacağı katkıların önem teşkil edeceği kanaatindeyiz.

İHK yöntemlere başvurmaksızın, standartize edilmiş morfolojik kriterler kullanılarak yapılan incelemeler maliyet açısından da avantaj oluşturmaktadır. Morfolojik parametreler için geliştirilecek kriterlerin net olarak tanımlanması, gözlemciler arası farklılıkların en aza indirilmesi ve etkinliğin kanıtlanması için temel teşkil etmektedir. İncelenen bu histopatolojik

parametreler arasındaki farklar, hastaların sağkalım süreleri ve prognozları açısından farklılığın esasını oluşturuyor olabilir. Bu çalışma ile gelecekte tedavi kararını etkileyebilecek morfolojik ve prognostik özelliklerin belirlenmesine katkıda bulunacağımız görüşündeyiz.



6. SONUÇLAR

- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 2000-2016 arasında akciğer rezeksiyon materyallerinde primer SHK tanısı alan 178 adet olgu çalışmaya dahil edilmiştir.
- Hastaların yaş aralığı 39 ve 82 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 64,3'tü.
- Olguların 160'ı (%89,9) erkek, 18'i (%10,1) kadındı.
- Tümörlerin 104'ü (%58,4) akciğerin santral bölgesinde, 74'ü (%41,6) periferinde yerleşmişti.
- Santral yerleşimli tümörlerde, periferik yerleşimlilere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda LNM, PNİ, tümör tomurcuklanması ve fibröz peritümöral stroma bulundu ($p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,002$ ve $p=0,002$).
- Periferik yerleşimli tümörlerde, hava boşlukları boyunca yayılım ve evre I olma oranı, santral yerleşimlilere göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,030$, $p<0,001$).
- Anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte periferik yerleşimli tümörlerde santral yerleşimlilere göre daha fazla oranda plevra invazyonu ve daha az oranda LVİ izlendi ($p=0,297$ ve $p=0,800$).
- Hastaların 131'ine (%73,6) lobektomi, 34'üne (%19,1) wedge rezeksiyon ve 13'üne (%7,3) pnömonektomi operasyonu uygulanmıştı.
- Ortalama tümör çapı 3,8 cm olup 0,5-15 cm arasında değişmekteydi.
- Tümör çapı arttıkça, mediastinal LNM görülme oranının arttığı gözlemlendi ($p=0,022$).
- Tümör çapı ile peritümöral stroma arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$). Peritümöral stroma miktarı inceden fibröze doğru arttıkça, tümör çapının arttığı kaydedildi.
- İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ortalama tümör çapının, nükleus boyutu büyük olan tümörlerde, diğer tümörlere kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,437$).
- Hiler lenf nodülü incelemesi yapılan 148 olgunun, 45'inde (%30,4) SHK metastazı, mediastinal lenf nodülü incelemesi yapılan 146 olgunun, 13 tanesinde (%9) SHK metastazı saptandı.
- Hiler LNM olan hastalarda, olmayanlara göre mediastinal LNM da bulunması anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$).
- pTNM evre gruplarına göre, hastaların 67'si (%40,9) evre I, 59'u (%36) evre II, 32'si (%19,5) evre III ve 6'sı (%3,7) evre IV hastalardı.

- pT1 evresinde 65 hasta (%36,5), pT2 evresinde 70 hasta (%39,3), pT3 evresinde 24 hasta (%13,5) ve pT4 evresinde 19 hasta (%10,7) bulundu.
- Hastaların 112'sinde (%68,3) hiler ve mediastinal LNM saptanmadı ve bu hastalar N0 olarak kabul edildi. N1 evresinde 38 hasta (%23,2), N2 evresinde 13 hastada (%7,9) ve N3 evresinde 1 hasta (%0,6) bulunmaktaydı.
- pM evresine göre hastaların 171'i (%96,1) pM0 evresinde, yedi hasta (%3,9) pM1 evresindeydi.
- Olguların 128'i (%71,9) orta derecede diferansiye, 46'sı (%25,8) az diferansiye ve 4'ü (%2,2) iyi diferansiye tümörlerdi.
- Tümör diferansiyasyonu ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.
- Anlamlı olmamakla birlikte az diferansiye tümörlerde, iyi diferansiye olanlara göre LVI görülme oranı, mitoz sayısı ortalaması ve ki-67 proliferasyon indeksi daha fazlaydı ($p=0,551$, $p=0,091$ ve $p=0,257$).
- Vakaların 90'ı (%50,6) nonkeratinize, 85'i (%47,8) keratinize, üçü (%1,7) bazaloid histolojideydi.
- Keratinize tipte nekroz görülme oranının, diğer tiplere göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p=0,004$).
- Tümör tomurcuklanması, tümörlerin 67'sinde (%37,6) görüldü.
- Tomurcuklanması bulunan tümörlerde tomurcuklanma sayısı 1-28 arasında ve ortalama 7,7 idi.
- Tümör tomurcuklanması izlenenlerde, tomurcuklanma derecesine göre derece 1'de 31 hasta (%46,3), derece 2'de 19 hasta (%28,4) ve derece 3'te 17 vaka (%25,4) kaydedildi.
- Tomurcuklanma bulunan olgularda tomurcuklanma görülmeyenlere göre, PNI, LVI ve peritümöral fibröz stroma görülme oranı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,015$, $p<0,001$ ve $p<0,001$).
- Tomurcuklanmanın derecesi ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki bulundu. Tomurcuklanma derecesi yüksek olan olguların, düşük ve orta olanlara göre tümör çapı anlamlı olarak daha büyüktü ($p=0,03$ ve $p=0,014$).
- İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tümör tomurcuklanması olan hastalarda, ortalama tümör çapı, mitoz sayısı, büyük nükleer çap, hiler LNM görülme oranı tomurcuklanma görülmeyen olgulara göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,312$, $p=0,284$, $p=0,278$ ve $p=0,178$).

- Tomurcuklanma derecesi yüksek olan olgularda diğerlerine göre nekroz daha fazla saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,068$).
- Hava boşlukları boyunca yayılım, tümörlerin 79'unda (%44,4) görüldü.
- Hava boşlukları boyunca yayılım ile LVİ, nekroz, mitoz sayısı ve mitoz derece grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,049$, $p=0,019$ ve $p=0,034$). Hava boşlukları boyunca yayılım görülen tümörlerde, diğerlerine göre oransal olarak daha fazla LVİ, nekroz ve mitoz sayısı bulundu.
- Hava boşlukları boyunca yayılım ile tümör tomurcuklanması varlığı, tomurcuklanmanın derecesi ve sayısı arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,819$, $p=0,349$ ve $p=0,364$). Ancak tomurcuklanma derecesi ve sayısı yüksek olan hastalarda, diğerlerine göre, daha az oranda hava boşlukları boyunca yayılım mevcuttu.
- Hastaların pTNM evreleri ile hava boşlukları boyunca yayılım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,955$). Fakat hava boşlukları boyunca yayılım varlığı, evre II hastalarda diğer evrelere göre en fazla oranda (%44,1) kaydedildi.
- Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması hava boşlukları boyunca yayılım görülen tümörlerde, görülmeyenlere göre daha yüksekti ancak bu ilişkide anlamlılık bulunmadı ($p=0,614$).
- Tümörlerin 111'inde (%62,4) orta boy nükleus, 61'inde (%34,3) büyük boy, 6'sında (%3,4) küçük boy nükleus bulundu.
- Patolojik evre grupları ile nükleus boyutu arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,017$). Evre IV hastalarda büyük boyutlu nükleus görülme oranının, diğer evrelere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu kaydedildi.
- İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, nükleus boyutu büyük olan tümörlerde, ortalama tümör çapı, ki67 proliferasyon indeksi, LVİ ve plevra invazyonu görülme oranının, diğerlerine kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,437$, $p=0,382$, $p=0,182$, $p=0,064$).
- Vakaların 76'sında (%42,7) fibröz stroma, 63'ünde (%35,4) orta derecede stroma ve 39'unda (%21,9) ince stroma saptandı.
- Peritümöral stroma ile tomurcuklanma varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$). Peritümöral fibröz stroması olan tümörlerde tomurcuklanma, anlamlı olarak daha fazlaydı.
- Diğer evrelerle kıyaslandığında, evre I hastaların tümörlerinde fibröz stroma görülme oranı anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,016$).

- Peritümöral fibröz stromaya sahip tümörlerde, hava boşlukları boyunca yayılım, LVİ görülme oranı ve ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması, ince stroması olan tümörlere göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,662$, $0,215$ ve $0,216$).
- Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu olguların 64'ünde (%36) düşük derecede, 59'unda (%33,1) orta derecede, 55'inde (%30,9) yüksek derecedeydi.
- Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu ile incelenen parametreler arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı.
- İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek derecede peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu içeren tümörlerde, orta ve düşük derecelilere göre daha fazla oranda tomurcuklanma ve LVİ, daha az oranda da hava boşlukları boyunca yayılım bulundu ($p=0,338$, $p=0,432$ ve $p=0,438$).
- Ortalama mitoz sayısı 10 BBA'da 21'di.
- Yüksek dereceli mitozu olan hastalarda, ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,007$).
- Vakaların 118'i (%66,3) 10 BBA'da 15 ve üzeri mitoz sayısına sahipken (yüksek mitoz grubu), 60 vakada (%33,7) mitoz sayısı 10 BBA'da 15'in altındaydı (düşük mitoz grubu).
- Tomurcuklanma derecesi ve nükleus çapının, mitoz sayısı ile ilişkisi saptanmadı ($p=0,631$, $p=0,137$).
- Anlamlı olmamakla birlikte fibröz stromaya sahip olan tümörlerde, ince ve orta derecede stroma bulunan tümörlere göre ortalama mitoz sayısı daha fazla izlendi ($p=0,505$).
- Arşiv materyallerinin 64'ünün (%36) ki-67 immünohistokimyasal boyalı preparatları mevcuttu.
- Ortalama ki-67 proliferasyon indeksi %37,3 bulundu.
- Mitoz sayısı ile ki-67 arasında pozitif yönde orta derece korelasyon saptanmıştır ($p=0,002$, $r=0,38$).
- İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bazaloid varyant olgularda, ki-67 proliferasyon indeksi ve mitoz sayısı, keratinize ve nonkeratinize tiplere göre daha yüksek bulundu ($p=0,115$, $p=0,353$).
- ki-67 proliferasyon indeksinin tümör tomurcuklanması, tümör çapı, LVİ, tümör diferansiyasyonu, evre ve pT, pN, pM evreleriyle ilişkisi bulunmadı (sırasıyla $p=0,610$, $p=0,702$, $p=0,994$, $p=0,257$, $p=0,338$, $p=0,522$, $p=0,693$ ve $p=0,936$).
- Olguların 91'inde (%51,1) LVİ izlendi.
- LVİ ile hiler ve mediastinel LNM, tümör çapı, mitoz sayısı ve plevra invazyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,240$, $p=0,263$, $p=0,258$, $p=0,502$ ve $p=0,603$).

- pTNM evresiyle, LVİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı ancak evre IV hastalarda, diğer evrelere göre LVİ görülme oranı daha fazla bulundu ($p=0,487$).
- PNİ olguların 15'inde (%8,4) saptandı.
- PNİ olan hastalarda diğerlerine kıyasla, mediastinal LNM görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,002$).
- PNİ ile evre arasında anlamlı ilişkili bulundu ($p=0,023$). Evre I hastalarda PNİ görülme oranı, diğer evrelere göre anlamlı olarak daha düşüktü.
- PNİ izlenen vakaların %93,4'ünü orta ve az diferansiye tümörler oluştururken, %6,7'sini iyi diferansiye tümörler oluşturmaktaydı. Ancak PNİ ile diferansiyasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,475$).
- Tümörlerin 112'sinde (%62,9) nekroz izlendi.
- Nekroz ile cinsiyet, tümör çapı, histolojik tip, pT evresi ve plevra invazyonu istatistiksel olarak ilişkili bulundu (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$ ve $p=0,002$).
- Nekroz ile tümör tomurcuklanması varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,363$).
- Materyallerin 48'inde (%27) plevra invazyonu, 10'unda (%5,6) cerrahi sınırda tümör hücresi izlendi.
- Plevra invazyonu olan hastalarda, olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha ileri evre ve büyük tümör çapı bulundu ($p=0,015$ ve $p<0,001$).
- Tümör evresi (pT) ile plevra invazyonu ilişkili bulundu. pT3 tümör evresindeki hastalarda plevra invazyonu görülme oranı diğer diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$).
- Cerrahi sınır durumu ile incelenen parametreler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.
- Nontümöral akciğer parankimi incelemesinde, 48 vakada (%27) spesifik özellik saptanmadı. Sırasıyla en çok izlenen üç tümör dışı parankim özelliği, obstrüktif değişiklikler (%29), amfizem (%25) ve interstisyel fibrozisti (%6).
- Takip süresi minimum 0,6 ay, maksimum 208 ay arasında olup, ortalama takip süresi 50,5 aydı.
- Sağkalım bilgisine ulaşılabilen hasta sayısı 171'di. Takip süresi sonunda hastaların 99'u (%57,9) sağ idi, 72'si (%42,1) ise kaybedilmişti.
- Ortalama sağkalım süresi 101,7 aydı. Hastaların median sağkalımı $79,1 \pm 8,7$ aydı.
- Median sağkalım süresi kadın hastalarda 129,9 ay, erkek hastalarda $77,3 \pm 9,1$ aydı.
- Kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı ortalama sağkalım farkı izlemedi ($p=0,553$).
- Median tanı yaşı ve median sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,025$).

- Ameliyat tipi ile median sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0,068$).
- Santral yerleşimli tümörü olan hastalarda median sağkalım 85,5 ay iken, periferik yerleşimli tümörü olan olgularda 62,7 aydı. Tümörün yerleşimi ve median sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,493$).
- Ortalama tümör çapı ile median sağkalım arasında ilişki mevcut değildi ($p=0,900$).
- Hiler LNM ve mediastinal LNM ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,724$ ve $p=0,840$). Hiler ve/veya mediastinal LNM olan hastalarda median sağkalım süresi 162,1 aydı.
- pT evresi ve median sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0,753$). pT evrelerine göre sırasıyla median sağkalım süreleri 67 ay, 81,9 ay, 50,3 ay ve 77,2 aydı.
- pN evresi ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,786$). pN0, pN1 ile pN2 ve pN3 hastalar için median sağkalım süreleri sırasıyla 79,1 ay, 162,1 ay ve 44,7 aydı.
- pM evresi ve sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,005$). pM0 hastalar için median sağkalım süresi 79,1 ay, pM1 evresindeki hastalar içinse 26,5 aydı.
- Patolojik evre grupları ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,003$).
- Evrelere göre genel median sağkalım 81,9 ay olarak kaydedildi.
- Median sağkalım süresi evre I, II, III ve IV için sırasıyla 119,9 ay, 85,5 ay, 77,2 ay ve 12,3 aydı.
- Tümör diferansiyasyonu ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0,306$). İyi, orta ve az diferansiye tümörlerde median sağkalım süresi sırasıyla 32,1 ay, 81,9 ay ve 62,7 aydı.
- Histolojik tipler ve sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,998$). Ortalama sağkalım süresi nonkeratinize, keratinize, bazaloid histoloji için sırasıyla, 100,9 ay, 100,3 ay ve 42 aydı.
- Tümör tomurcuklanması gözlenen hastalarda median sağkalım 60,1 ay, gözlenmeyenlerde ise 79,1 ay idi. Tomurcuklanma varlığı ile sağkalım arasında ilişki bulunmadı ($p=0,594$).
- Tümör tomurcuklanması düşük derecede olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 105,3 ay, orta derecede olan olgularda 113,7 ay ve yüksek derecede olanlarda 73,2 aydı. Tümör tomurcuklanması gözlenen hastalarda, tomurcuklanmanın derecesi ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0,862$).
- Tümöründe hava boşlukları boyunca yayılım varlığı görülen hastalarda median sağkalım süresi 62,7 ay, görülmeyenlerde ise 85,5 aydı. Ancak hava boşlukları boyunca yayılım varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcut değildi ($p=0,162$).

- Tümörlerde peritümöral stroması fibröz stroma olan hastalarda orta derece ve ince stroması olan vakalara göre genel sağkalımın daha kötü olduğu kaydedildi. Ancak peritümöral stromal özellikler ve sağkalım arasında ilişki gözlenmedi ($p=0,082$).
- Median sağkalım süresi düşük, orta ve yüksek dereceli yangısal hücre infiltrasyonuna göre sırasıyla 62,7 ay, 77,2 ay ve 129,9 ay idi. Peritümöral yangısal hücre infiltrasyonu ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,202$).
- Mitoz derece gruplarına göre düşük dereceli mitoz grubunda (10 BBA'da 15'ten az mitoz) median sağkalım süresi 85,5 ay iken, yüksek dereceli mitoz grubunda (10 BBA'da 15 ve üzeri mitoz) bulunan olgularda 68,2 ay idi. Mitoz derece grupları ve mitoz sayısı ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,990$ ve $p=0,568$).
- Genel sağkalım ile ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,998$).
- LVİ ile genel sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0,205$). Ancak LVİ olan hastalarda median sağkalım süresi 129,9 ay iken, LVİ olmayanlarda 67 aydı.
- PNI olmayan hastalarda, diğerlerine göre genel sağkalım oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi fakat PNI ile sağkalım arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,128$).
- Nekroz varlığı, plevra invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği ve tümör dışı parankim özellikleri ile sağkalım ilişkili bulunmadı ($p=0,962$, $p=0,416$ ve $p=0,400$).

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 57(1):43–66.
2. Beadsmoore CJ, Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. *Eur J Radiol.* 2003 Jan;45(1):8–17.
3. Alberg AJ, Brock M V., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest.* 2013 May;143(5):e1S–e29S.
4. Travis WD. The 2015 WHO classification of lung tumors. *Pathologe.* 2014 Nov 15;35(S2):188–188.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jan 10;346(2):92–8.
6. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542–50.
7. Rossi A, Ricciardi S, Maione P, de Marinis F, Gridelli C. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer. *Lung Cancer.* 2009 Nov;66(2):141–9.
8. Karamitopoulou E, Zlobec I, Kölzer V, Kondi-Pafiti A, Patsouris ES, Gennatas K, et al. Proposal for a 10-high-power-fields scoring method for the assessment of tumor budding in colorectal cancer. *Mod Pathol.* 2013 Feb 28;26(2):295–301.
9. Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH, Kirsch R. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. *Mod Pathol.* 2012 Oct 13;25(10):1315–25.
10. Shimizu Y, Yamamichi N, Saitoh K, Watanabe A, Ito T, Yamamichi-Nishina M, et al. Kinetics of v-src-induced epithelial–mesenchymal transition in developing glandular stomach. *Oncogene.* 2003 Feb 13;22(6):884–93.
11. Taira T, Ishii G, Nagai K, Yoh K, Takahashi Y, Matsumura Y, et al. Characterization of the immunophenotype of the tumor budding and its prognostic implications in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2012 Jun;76(3):423–30.
12. Yamaguchi Y, Ishii G, Kojima M, Yoh K, Otsuka H, Otaki Y, et al. Histopathologic Features of the Tumor Budding in Adenocarcinoma of the Lung: Tumor Budding As an Index to Predict the Potential Aggressiveness. *J Thorac Oncol.* 2010 Sep;5(9):1361–8.

13. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009 Jun 1;119(6):1420–8.
14. Koga K, Hamasaki M, Kato F, Aoki M, Hayashi H, Iwasaki A, et al. Association of c-Met phosphorylation with micropapillary pattern and small cluster invasion in pT1-size lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2013 Dec;82(3):413–9.
15. Kadota K, Nitadori J, Woo KM, Sima CS, Finley DJ, Rusch VW, et al. Comprehensive Pathological Analyses in Lung Squamous Cell Carcinoma: Single Cell Invasion, Nuclear Diameter, and Tumor Budding Are Independent Prognostic Factors for Worse Outcomes. *J Thorac Oncol*. 2014 Aug;9(8):1126–39.
16. Masuda R, Kijima H, Imamura N, Aruga N, Nakamura Y, Masuda D, et al. Tumor budding is a significant indicator of a poor prognosis in lung squamous cell carcinoma patients. *Mol Med Rep*. 2012 Nov;6(5):937–43.
17. Kadota K, Nitadori J, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR, 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 May;10(5):806–14.
18. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goeppert B, Schirmacher P, Dienemann H, et al. Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015 Jun;39(6):793–801.
19. Shiono S, Yanagawa N. Spread through air spaces is a predictive factor of recurrence and a prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Oct;23(4):567–72.
20. Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, Ishikawa R, Ibuki E, Motoyama M, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017 Aug;41(8):1077–86.
21. von der Thüsen JH, Tham YS, Pattenden H, Rice A, Dusmet M, Lim E, 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 Jan;8(1):37–44.
22. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS, Zabor EC, Sima CS, Moreira AL, et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2012 Aug 13;25(8):1117–27.
23. Zhao Y, Shen H, Qiu C, Zhang T, Hu P, Qu X, et al. Invasion Types Are Associated With Poor Prognosis in Lung Squamous Carcinoma Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1634.

24. Takahashi Y, Ishii G, Taira T, Fujii S, Yanagi S, Hishida T, et al. Fibrous Stroma Is Associated with Poorer Prognosis in Lung Squamous Cell Carcinoma Patients. *J Thorac Oncol*. 2011 Sep;6(9):1460–7.
25. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002 Nov 1;3(11):991–8.
26. Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S, Persson M, Bremnes RM, Busund L-T. Prognostic Effect of Epithelial and Stromal Lymphocyte Infiltration in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Aug 15;14(16):5220–7.
27. Paulsen E-E, Kilvaer T, Khanekkenari MR, Maurseth RJ, Al-Saad S, Hald SM, et al. CD45RO+ Memory T Lymphocytes — a Candidate Marker for TNM-Immunoscore in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Neoplasia*. 2015 Nov;17(11):839–48.
28. Donnem T, Hald SM, Paulsen E-E, Richardsen E, Al-Saad S, Kilvaer TK, et al. Stromal CD8 + T-cell Density—A Promising Supplement to TNM Staging in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Jun 1;21(11):2635–43.
29. Ruffini E, Asioli S, Filosso PL, Lyberis P, Bruna MC, Macri L, et al. Clinical Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Neoplasms. *Ann Thorac Surg*. 2009 Feb;87(2):365–72.
30. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
31. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. In 2016. p. 1–19.
32. Ridge C, McErlean A, Ginsberg M. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013 May 28;30(02):093–8.
33. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
34. Cheng T-YD, Cramb SM, Baade PD, Youlten DR, Nwogu C, Reid ME. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *J Thorac Oncol*. 2016 Oct;11(10):1653–71.
35. Grapatsas K, Leivaditis V, Tsiologianni Z, Haussmann E, Kaplunov V, Dahm M, et al. Epidemiology, risk factors, symptomatology, TNM classification of Non Small Cell Lung Cancer. An overview while waiting the 8 th TNM classification. *Oncomedicine*. 2017;2:14–23.
36. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (<http://www.seer.cancer.gov>). Research Data (1973–2011) National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2014. released April 2014, based on the Novemb.

37. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014 Sep 15;120(18):2883–92.
38. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008 May;83(5):584–94.
39. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette–lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll: Table 1. *Tob Control*. 2012 Mar 16;21(2):87–91.
40. Lubin JH. Cigarette Smoking and Lung Cancer: Modeling Total Exposure and Intensity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Mar 1;15(3):517–23.
41. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, et al. Lung Cancer Occurrence in Never-Smokers: An Analysis of 13 Cohorts and 22 Cancer Registry Studies. Adami H-O, editor. *PLoS Med*. 2008 Sep 9;5(9):e185.
42. Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, Berger AH, Lee W, Chmielecki J, et al. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Jul 9;511(7511):543–50.
43. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular Epidemiology of EGFR and KRAS Mutations in 3,026 Lung Adenocarcinomas: Higher Susceptibility of Women to Smoking-Related KRAS-Mutant Cancers. *Clin Cancer Res*. 2012 Nov 15;18(22):6169–77.
44. Park SK, Cho LY, Yang JJ, Park B, Chang SH, Lee K-S, et al. Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case–control study. *Lung Cancer*. 2010 Apr;68(1):20–6.
45. Guo H-R, Wang N-S, Hu H, Monson RR. Cell type specificity of lung cancer associated with arsenic ingestion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Apr;13(4):638–43.
46. Huang H-H, Huang J-Y, Lung C-C, Wu C-L, Ho C-C, Sun Y-H, et al. Cell-type specificity of lung cancer associated with low-dose soil heavy metal contamination in Taiwan: An ecological study. *BMC Public Health*. 2013 Dec 10;13(1):330.
47. Martinez VD, Buys TPH, Adonis M, Benítez H, Gallegos I, Lam S, et al. Arsenic-related DNA copy-number alterations in lung squamous cell carcinomas. *Br J Cancer*. 2010 Oct 14;103(8):1277–83.
48. Taeger D, Johnen G, Wiethege T, Tapio S, Möhner M, Wesch H, et al. Major histopathological patterns of lung cancer related to arsenic exposure in German uranium miners. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009 Jul 20;82(7):867–75.
49. Klein F, Amin Kotb WFM, Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung*

- Cancer. 2009 Jul;65(1):13–8.
50. Giovino GA. Epidemiology of tobacco use in the United States. *Oncogene*. 2002 Oct 21;21(48):7326–40.
 51. Srinivasan M, Taioli E, C.Ragin C. Human papillomavirus type 16 and 18 in primary lung cancers--a meta-analysis. *Carcinogenesis*. 2009 Oct 1;30(10):1722–8.
 52. Bishop JA, Ogawa T, Chang X, Illei PB, Gabrielson E, Pai SI, et al. HPV Analysis in Distinguishing Second Primary Tumors From Lung Metastases in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jan;36(1):142–8.
 53. Koshiol J, Rotunno M, Gillison ML, Van Doorn L-J, Chaturvedi AK, Tarantini L, et al. Assessment of Human Papillomavirus in Lung Tumor Tissue. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 16;103(6):501–7.
 54. Lee PN. Lung cancer and type of cigarette smoked. *Inhal Toxicol*. 2001 Nov;13(11):951–76.
 55. van Boerdonk RAA, Daniels JMA, Bloemena E, Krijgsman O, Steenbergen RDM, Brakenhoff RH, et al. High-Risk Human Papillomavirus–Positive Lung Cancer: Molecular Evidence for a Pattern of Pulmonary Metastasis. *J Thorac Oncol*. 2013 Jun;8(6):711–8.
 56. Yanagawa N, Wang A, Kohler D, Santos G da C, Sykes J, Xu J, et al. Human papilloma virus genome is rare in North American non-small cell lung carcinoma patients. *Lung Cancer*. 2013 Mar;79(3):215–20.
 57. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet*. 2005 Dec 30;37(12):1315–6.
 58. van Noesel J, van der Ven WH, van Os TAM, Kunst PWA, Weegenaar J, Reinten RJA, et al. Activating Germline R776H Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor Associated With Lung Cancer With Squamous Differentiation. *J Clin Oncol*. 2013 Apr;31(10):e161–4.
 59. Oxnard GR, Miller VA, Robson ME, Azzoli CG, Pao W, Ladanyi M, et al. Screening for Germline EGFR T790M Mutations Through Lung Cancer Genotyping. *J Thorac Oncol*. 2012 Jun;7(6):1049–52.
 60. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, et al. Hereditary Lung Cancer Syndrome Targets Never Smokers with Germline EGFR Gene T790M Mutations. *J Thorac Oncol*. 2014 Apr;9(4):456–63.
 61. Yamamoto H, Higasa K, Sakaguchi M, Shien K, Soh J, Ichimura K, et al. Novel Germline Mutation in the Transmembrane Domain of HER2 in Familial Lung Adenocarcinomas. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014 Jan;106(1).

62. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health*. 1997 Mar;50(4):307–64.
63. Marian C, O'Connor RJ, Djordjevic M V., Rees VW, Hatsukami DK, Shields PG. Reconciling Human Smoking Behavior and Machine Smoking Patterns: Implications for Understanding Smoking Behavior and the Impact on Laboratory Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Dec 1;18(12):3305–20.
64. Mervai Z, Egedi K, Kovalszky I, Baghy K. Diethylnitrosamine induces lung adenocarcinoma in FVB/N mouse. *BMC Cancer*. 2018 Dec 7;18(1):157.
65. Alberg AJ, Shopland DR, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's Report: Commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and Updating the Evidence on the Health Consequences of Cigarette Smoking. *Am J Epidemiol*. 2014 Feb 15;179(4):403–12.
66. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2865–72.
67. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJM, et al. Characteristics of Lung Cancers Detected by Computer Tomography Screening in the Randomized NELSON Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 15;187(8):848–54.
68. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013 May 23;368(21):1980–91.
69. Leong PP, Rezai B, Koch WM, Reed A, Eisele D, Lee DJ, et al. Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jul 1;90(13):972–7.
70. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jan;155(1):356–9.
71. Osterlind K, Andersen PK. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res*. 1986 Aug;46(8):4189–94.
72. Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, Spiro SG, Harper PG, Tobias JS. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res*. 1985 Jun;45(6):2878–82.
73. Onozato ML, Kovach AE, Yeap BY, Morales-Oyarvide V, Klepeis VE, Tammireddy S, et al. Tumor Islands in Resected Early-stage Lung Adenocarcinomas are Associated With Unique

- Clinicopathologic and Molecular Characteristics and Worse Prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2013 Feb;37(2):287–94.
74. Sardari Nia P, Colpaert C, Vermeulen P, Weyler J, Pezzella F, Van Schil P, et al. Different Growth Patterns of Non-Small Cell Lung Cancer Represent Distinct Biologic Subtypes. *Ann Thorac Surg*. 2008 Feb;85(2):395–405.
75. Sardari Nia P, Van Marck E, Weyler J, Van Schil P. Prognostic value of a biologic classification of non-small-cell lung cancer into the growth patterns along with other clinical, pathological and immunohistochemical factors☆. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2010 Nov;38(5):628–36.
76. Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, Bains S, Rekhtman N, 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 Feb;12(2):223–34.
77. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016 Jun;5(3):288–300.
78. Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jul;27(7):978–84.
79. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243–60.
80. Hasleton P, Flieder DB, editors. *Spencer’s Pathology Of The Lung*. 6th ed. Cambridge University Press; 2013. 1640 p.
81. Corrin B, editor. *The Lungs, Vol. 5: Systemic Pathology*. 3rd ed. Churchill Livingstone; 1990. 467 p.
82. Kini SR. *Color Atlas of Pulmonary Cytopathology*. 1st ed. New York: Springer-Verlag New York Inc.; 2011. 301 p.
83. Dulmet-Brender E, Jaubert F, Huchon G. Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma. *Cancer*. 1986 Apr 1;57(7):1358–64.
84. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 3rd ed. Lyon;
85. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN, Kerr KM. Subtyping of Undifferentiated Non-small Cell Carcinomas in Bronchial Biopsy Specimens. *J Thorac Oncol*. 2010 Apr;5(4):442–7.

86. Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F, Maisonneuve P, Rossi G, Barbareschi M, et al. Δ Np63 (p40) and Thyroid Transcription Factor-1 Immunoreactivity on Small Biopsies or Cellblocks for Typing Non-small Cell Lung Cancer: A Novel Two-Hit, Sparing-Material Approach. *J Thorac Oncol*. 2012 Feb;7(2):281–90.
87. Thunnissen E, Noguchi M, Aisner S, Beasley MB, Brambilla E, Chirieac LR, et al. Reproducibility of Histopathological Diagnosis in Poorly Differentiated NSCLC: An International Multiobserver Study. *J Thorac Oncol*. 2014 Sep;9(9):1354–62.
88. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira 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 Oct 27;24(10):1348–59.
89. Gruver AM, Amin MB, Luthringer DJ, Westfall D, Arora K, Farver CF, et al. Selective Immunohistochemical Markers to Distinguish Between Metastatic High-Grade Urothelial Carcinoma and Primary Poorly Differentiated Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 Nov;136(11):1339–46.
90. Geurts TW. Pulmonary Squamous Cell Carcinoma following Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Metastasis or Second Primary? *Clin Cancer Res*. 2005 Sep 15;11(18):6608–14.
91. Geurts TW, van Velthuysen ML, Broekman F, Hooft van Huysduynen T, van den Brekel MWM, van Zandwijk N, et al. Differential Diagnosis of Pulmonary Carcinoma Following Head and Neck Cancer by Genetic Analysis. *Clin Cancer Res*. 2009 Feb 1;15(3):980–5.
92. van der Sijp JRM, van Meerbeeck JPAM, Maat APWM, Zondervan PE, Sleddens HFBM, van Geel AN, et al. Determination of the Molecular Relationship Between Multiple Tumors Within One Patient Is of Clinical Importance. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 15;20(4):1105–14.
93. Weichert W, Schewe C, Denkert C, Morawietz L, Dietel M, Petersen I. Molecular HPV Typing as a Diagnostic Tool to Discriminate Primary From Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Am J Surg Pathol*. 2009 Apr;33(4):513–20.
94. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. p40 (Δ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2012 Mar 4;25(3):405–15.
95. Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018 Mar 14;10(3):72.
96. Beasley MB. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 May;134(5):719–27.

97. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012 Sep 9;489(7417):519–25.
98. Bass AJ, Watanabe H, Mermel CH, Yu S, Perner S, Verhaak RG, et al. SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas. *Nat Genet*. 2009 Nov 4;41(11):1238–42.
99. Tonon G, Wong K-K, Maulik G, Brennan C, Feng B, Zhang Y, et al. High-resolution genomic profiles of human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci*. 2005 Jul 5;102(27):9625–30.
100. Hirsch FR, Bunn PA. Progress in research on screening and genetics in lung cancer. *Lancet Respir Med*. 2014 Jan;2(1):19–21.
101. A Genomics-Based Classification of Human Lung Tumors. *Sci Transl Med*. 2013 Oct 30;5(209):209ra153-209ra153.
102. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011 Mar;144(5):646–74.
103. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I Study of Single-Agent Anti–Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol*. 2010 Jul;28(19):3167–75.
104. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC, et al. Cetuximab and First-Line Taxane/Carboplatin Chemotherapy in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Results of the Randomized Multicenter Phase III Trial BMS099. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):911–7.
105. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, Tafe LJ, Oxnard GR, Moreira AL, et al. Clarifying the Spectrum of Driver Oncogene Mutations in Biomarker-Verified Squamous Carcinoma of Lung: Lack of EGFR/KRAS and Presence of PIK3CA/AKT1 Mutations. *Clin Cancer Res*. 2012 Feb 15;18(4):1167–76.
106. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The Mutational Landscape of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Science* (80-). 2011 Aug 26;333(6046):1157–60.
107. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettgowda C, Chang K, Li RJ, et al. Exome Sequencing of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Reveals Inactivating Mutations in NOTCH1. *Science* (80-). 2011 Aug 26;333(6046):1154–7.
108. Brambilla E, Moro D, Veale D, Brichon PY, Stoeber P, Paramelle B, et al. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate

- prognostic significance. *Hum Pathol*. 1992 Sep;23(9):993–1003.
109. Moro D, Brichon P-YY, Brambilla E, Veale D, Labat F, Brambilla C. Basaloid bronchial carcinoma. A histologic group with a poor prognosis. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2734–9.
 110. Yamada S, Noguchi H, Nabeshima A, Tasaki T, Kitada S, Baba T, et al. Basaloid carcinoma of the lung associated with central cavitation: a unique surgical case focusing on cytological and immunohistochemical findings. *Diagn Pathol*. 2012;7(1):175.
 111. Dugan JM. Cytologic diagnosis of basal cell (basaloid) carcinoma of the lung. A report of two cases. *Acta Cytol*. 39(3):539–42.
 112. Foroulis CN, Iliadis KH, Mauroudis PM, Kosmidis PA. Basaloid carcinoma, a rare primary lung neoplasm: report of a case and review of the literature. *Lung Cancer*. 2002 Mar;35(3):335–8.
 113. Maleki Z. Diagnostic issues with cytopathologic interpretation of lung neoplasms displaying high-grade basaloid or neuroendocrine morphology. *Diagn Cytopathol*. 2010;n/a-n/a.
 114. Sturm N, Lantuéjoul S, Laverrière M-H, Papotti M, Brichon P-Y, Brambilla C, et al. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34 β E12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol*. 2001 Sep;32(9):918–25.
 115. Butnor KJ, Burchette JL. p40 (Δ Np63) and keratin 34 β E12 provide greater diagnostic accuracy than p63 in the evaluation of small cell lung carcinoma in small biopsy samples. *Hum Pathol*. 2013 Aug;44(8):1479–86.
 116. Brambilla C, Laffaire J, Lantuejoul S, Moro-Sibilot D, Mignotte H, Arbib F, et al. Lung Squamous Cell Carcinomas with Basaloid Histology Represent a Specific Molecular Entity. *Clin Cancer Res*. 2014 Nov 15;20(22):5777–86.
 117. Moro-Sibilot D, Lantuejoul S, Diab S, Moulai N, Aubert A, Timsit JF, et al. Lung carcinomas with a basaloid pattern: a study of 90 cases focusing on their poor prognosis. *Eur Respir J*. 2008 Apr 1;31(4):854–9.
 118. Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, Franklin WA, Dempsey EC, Murphy JR, et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Sep 19;93(18):1385–91.
 119. Moro-Sibilot D, Jeanmart M, Lantuejoul S, Arbib F, Laverrière MH, Brambilla E, et al. Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions, and autofluorescence bronchoscopy. *Chest*. 2002 Dec;122(6):1902–8.
 120. Lam S, LeRiche JC, Zheng Y, Coldman A, MacAulay C, Hawk E, et al. Sex-related differences in bronchial epithelial changes associated with tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Apr 21;91(8):691–6.

121. Cortese DA, Edell ES, Kinsey JH. Photodynamic Therapy for Early Stage Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Mayo Clin Proc.* 1997 Jul;72(7):595–602.
122. Nagamoto N, Saito Y, Imai T, Suda H, Hashimoto K, Nakada T, et al. Roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma: location in the bronchi, depth of invasion and length of axial involvement of the bronchus. *Tohoku J Exp Med.* 1986 Mar;148(3):241–56.
123. Usuda K, Saito Y, Nagamoto N, Sato M, Sagawa M, Kanma K, et al. Relation between bronchoscopic findings and tumor size of roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Dec;106(6):1098–103.
124. McWilliams A, Shaipanich T, Lam S. Fluorescence and Navigational Bronchoscopy. *Thorac Surg Clin.* 2013 May;23(2):153–61.
125. Shibuya K, Nakajima T, Fujiwara T, Chiyo M, Hoshino H, Moriya Y, et al. Narrow band imaging with high-resolution bronchovideoscopy: A new approach for visualizing angiogenesis in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2010 Aug;69(2):194–202.
126. Herth FJF, Eberhardt R, Anantham D, Gompelmann D, Zakaria MW, Ernst A. Narrow-Band Imaging Bronchoscopy Increases the Specificity of Bronchoscopic Early Lung Cancer Detection. *J Thorac Oncol.* 2009 Sep;4(9):1060–5.
127. Hariri LP, Applegate MB, Mino-Kenudson M, Mark EJ, Medoff BD, Luster AD, et al. Volumetric Optical Frequency Domain Imaging of Pulmonary Pathology With Precise Correlation to Histopathology. *Chest.* 2013 Jan;143(1):64–74.
128. Lam S, Standish B, Baldwin C, McWilliams A, LeRiche J, Gazdar A, et al. In vivo Optical Coherence Tomography Imaging of Preinvasive Bronchial Lesions. *Clin Cancer Res.* 2008 Apr 1;14(7):2006–11.
129. Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE, Boppart SA, Pitris C, Southern JF, et al. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science.* 1997 Jun 27;276(5321):2037–9.
130. Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Clinical applications of The Cancer Genome Atlas project (TCGA) for squamous cell lung carcinoma. *Oncology (Williston Park).* 2013 Sep;27(9):899–906.
131. Hecht SS, Szabo E. Fifty years of tobacco carcinogenesis research: from mechanisms to early detection and prevention of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014 Jan;7(1):1–8.
132. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016

Jan;11(1):39–51.

133. Baba M, Iyoda A, Nomoto Y, Shibuya K, Hiroshima K, Saito H, et al. Cytological findings of pre-invasive bronchial lesions detected by light-induced fluorescence endoscopy in a lung cancer screening system. *Oncol Rep.* 2007 Mar;17(3):579–83.
134. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, Brennan LM. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer.* 1974 Jan;33(1):256–70.
135. Saccomanno G, Saunders RP, Archer VE, Auerbach O, Kuschner M, Beckler PA. Cancer of the lung: the cytology of sputum prior to the development of carcinoma. *Acta Cytol.* 9(6):413–23.
136. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in Bronchial Epithelium in Relation to Cigarette Smoking and in Relation to Lung Cancer. *N Engl J Med.* 1961 Aug 10;265(6):253–67.
137. Nicholson AG, Perry LJ, Cury PM, Jackson P, McCormick CM, Corrin B, et al. Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for pre-invasive squamous lesions of the bronchus: a study of inter-observer and intra-observer variation. *Histopathology.* 2001 Mar;38(3):202–8.
138. Meert A-P, Feoli F, Martin B, Verdebout J-M, Mascaux C, Verhest A, et al. Ki67 expression in bronchial preneoplastic lesions and carcinoma in situ defined according to the new 1999 WHO/IASLC criteria: a preliminary study. *Histopathology.* 2004 Jan;44(1):47–53.
139. Merrick DT. Analysis of c-ErbB1/Epidermal Growth Factor Receptor and c-ErbB2/HER-2 Expression in Bronchial Dysplasia: Evaluation of Potential Targets for Chemoprevention of Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 Apr 1;12(7):2281–8.
140. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene.* 2002 Oct 15;21(48):7435–51.
141. Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, Lantuejoul S, Veyrenc S, Brambilla C. Alterations of Rb pathway (Rb-p16INK4-cyclin D1) in preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res.* 1999 Feb;5(2):243–50.
142. Jeanmart M, Lantuejoul S, Fievet F, Moro D, Sturm N, Brambilla C, et al. Value of immunohistochemical markers in preinvasive bronchial lesions in risk assessment of lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2003 Jun;9(6):2195–203.
143. Ratschiller D, Heighway J, Gugger M, Kappeler A, Pirnia F, Schmid RA, et al. Cyclin D1 Overexpression in Bronchial Epithelia of Patients With Lung Cancer Is Associated With Smoking and Predicts Survival. *J Clin Oncol.* 2003 Jun;21(11):2085–93.

144. Bruse S, Petersen H, Weissfeld J, Picchi M, Willink R, Do K, et al. Increased methylation of lung cancer-associated genes in sputum DNA of former smokers with chronic mucous hypersecretion. *Respir Res.* 2014;15(1):2.
145. Tan D-F, Huberman JA, Hyland A, Loewen GM, Brooks JS, Beck AF, et al. MCM2 - a promising marker for premalignant lesions of the lung: a cohort study. *BMC Cancer.* 2001 Dec 25;1(1):6.
146. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, Helfrich BA, Bunn PA. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin Oncol.* 2002 Feb;29(1 Suppl 4):3–14.
147. Kurie JM, Shin HJ, Lee JS, Morice RC, Ro JY, Lippman SM, et al. Increased epidermal growth factor receptor expression in metaplastic bronchial epithelium. *Clin Cancer Res.* 1996 Oct;2(10):1787–93.
148. Rusch V, Klimstra D, Linkov I, Dmitrovsky E. Aberrant expression of p53 or the epidermal growth factor receptor is frequent in early bronchial neoplasia and coexpression precedes squamous cell carcinoma development. *Cancer Res.* 1995 Mar 15;55(6):1365–72.
149. Leng S, Liu Y, Thomas CL, Gauderman WJ, Picchi MA, Bruse SE, et al. Native American Ancestry Affects the Risk for Gene Methylation in the Lungs of Hispanic Smokers from New Mexico. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Nov;188(9):1110–6.
150. Fontanini G, Calcinai A, Boldrini L, Lucchi M, Mussi A, Angeletti CA, et al. Modulation of neoangiogenesis in bronchial preneoplastic lesions. *Oncol Rep.* 6(4):813–7.
151. Lantuéjoul S, Constantin B, Drabkin H, Brambilla C, Roche J, Brambilla E. Expression of VEGF, semaphorin SEMA3F, and their common receptors neuropilins NP1 and NP2 in preinvasive bronchial lesions, lung tumours, and cell lines. *J Pathol.* 2003 Jul;200(3):336–47.
152. Bennett WP, Colby T V, Travis WD, Borkowski A, Jones RT, Lane DP, et al. p53 protein accumulates frequently in early bronchial neoplasia. *Cancer Res.* 1993 Oct 15;53(20):4817–22.
153. Brambilla E, Gazzeri S, Lantuejoul S, Coll JL, Moro D, Negoescu A, et al. p53 mutant immunophenotype and deregulation of p53 transcription pathway (Bcl2, Bax, and Waf1) in precursor bronchial lesions of lung cancer. *Clin Cancer Res.* 1998 Jul;4(7):1609–18.
154. Martin B, Verdebout J-M, Mascaux C, Paesmans M, Rouas G, Verhest A, et al. Expression of p53 in preneoplastic and early neoplastic bronchial lesions. *Oncol Rep.* 9(2):223–9.
155. Tang D, Kryvenko ON, Mitrache N, Do KC, Jankowski M, Chitale DA, et al. Methylation of the RARB Gene Increases Prostate Cancer Risk in Black Americans. *J Urol.* 2013 Jul;190(1):317–24.
156. Anderson M, Sladon S, Michels R, Davidson L, Conwell K, Lechner J, et al. Examination of

- p53 alterations and cytokeratin expression in sputa collected from patients prior to histological diagnosis of squamous cell carcinoma. *J Cell Biochem Suppl.* 1996;25:185–90.
157. Galateau-Salle FB, Luna RE, Horiba K, Sheppard MN, Hayashi T, Fleming M V, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in bronchial squamous preinvasive lesions. *Hum Pathol.* 2000 Mar;31(3):296–305.
 158. Lamy A, Sesboué R, Bourguignon J, Dautréaux B, Métayer J, Frébourg T, et al. Aberrant methylation of the CDKN2a/p16 INK4a gene promoter region in preinvasive bronchial lesions: A prospective study in high-risk patients without invasive cancer. *Int J Cancer.* 2002 Jul 10;100(2):189–93.
 159. Franklin WA, Waintrub M, Edwards D, Christensen K, Prendergast P, Woods J, et al. New anti-lung-cancer antibody cluster 12 reacts with human folate receptors present on adenocarcinoma. *Int J Cancer Suppl.* 1994;8:89–95.
 160. Timens W, Popper HH. *Pathology of the Lung.* European Respiratory Society; 2007.
 161. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res.* 2001 Jan;7(1):5–22.
 162. Wistuba II, Gazdar AF. Characteristic genetic alterations in lung cancer. *Methods Mol Med.* 2003;74:3–28.
 163. Park IW, Wistuba II, Maitra A, Milchgrub S, Virmani AK, Minna JD, et al. Multiple clonal abnormalities in the bronchial epithelium of patients with lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Nov 3;91(21):1863–8.
 164. Mao L, Lee JS, Kurie JM, Fan YH, Lippman SM, Lee JJ, et al. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Jun 18;89(12):857–62.
 165. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, Bryant D, Hung J, Minna JD, et al. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene.* 1999 Jan 2;18(3):643–50.
 166. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, Mele G, Milchgrub S, Girard L, et al. High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung cancer and preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple, discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints. *Cancer Res.* 2000 Apr 1;60(7):1949–60.
 167. Wistuba II, Lam S, Behrens C, Virmani AK, Fong KM, LeRiche J, et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Sep 17;89(18):1366–73.
 168. Sugio K, Kishimoto Y, Virmani AK, Hung JY, Gazdar AF. K-ras mutations are a relatively

- late event in the pathogenesis of lung carcinomas. *Cancer Res.* 1994 Nov 15;54(22):5811–5.
169. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, Michels R, Saccomanno G, Gabrielson E, et al. Aberrant methylation of p16(INK4a) is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Sep 29;95(20):11891–6.
 170. Belinsky SA, Palmisano WA, Gilliland FD, Crooks LA, Divine KK, Winters SA, et al. Aberrant promoter methylation in bronchial epithelium and sputum from current and former smokers. *Cancer Res.* 2002 Apr 15;62(8):2370–7.
 171. Leng S, Do K, Yingling CM, Picchi MA, Wolf HJ, Kennedy TC, et al. Defining a Gene Promoter Methylation Signature in Sputum for Lung Cancer Risk Assessment. *Clin Cancer Res.* 2012 Jun 15;18(12):3387–95.
 172. Toyooka S, Maruyama R, Toyooka KO, McLerran D, Feng Z, Fukuyama Y, et al. Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in the methylation profiles of non-small cell lung cancer. *Int J Cancer.* 2003 Jan 10;103(2):153–60.
 173. Yashima K, Litzky LA, Kaiser L, Rogers T, Lam S, Wistuba II, et al. Telomerase expression in respiratory epithelium during the multistage pathogenesis of lung carcinomas. *Cancer Res.* 1997 Jun 15;57(12):2373–7.
 174. McCaughan F, Pole JCM, Bankier AT, Konfortov BA, Carroll B, Falzon M, et al. Progressive 3q Amplification Consistently Targets SOX2 in Preinvasive Squamous Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jul;182(1):83–91.
 175. Nakachi I, Rice JL, Coldren CD, Edwards MG, Stearman RS, Glidewell SC, et al. Application of SNP Microarrays to the Genome-Wide Analysis of Chromosomal Instability in Premalignant Airway Lesions. *Cancer Prev Res.* 2014 Feb 1;7(2):255–65.
 176. Smith AL, Hung J, Walker L, Rogers TE, Vuitch F, Lee E, et al. Extensive areas of aneuploidy are present in the respiratory epithelium of lung cancer patients. *Br J Cancer.* 1996 Jan;73(2):203–9.
 177. Breuer RH, Pasic A, Smit EF, van Vliet E, Vonk Noordegraaf A, Risse EJ, et al. The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clin Cancer Res.* 2005 Jan 15;11(2 Pt 1):537–43.
 178. Ishizumi T, McWilliams A, MacAulay C, Gazdar A, Lam S. Natural history of bronchial preinvasive lesions. *Cancer Metastasis Rev.* 2010 Mar 30;29(1):5–14.
 179. van Boerdonk RAA, Daniels JMA, Snijders PJF, Grünberg K, Thunnissen E, van de Wiel MA, et al. DNA copy number aberrations in endobronchial lesions: a validated predictor for cancer. *Thorax.* 2014 May;69(5):451–7.

180. van Boerdonk RAA, Sutedja TG, Snijders PJF, Reinen E, Wilting SM, van de Wiel MA, et al. DNA Copy Number Alterations in Endobronchial Squamous Metaplastic Lesions Predict Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Oct 15;184(8):948–56.
181. Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA, O’Sullivan C, Falzon M, Pezzella F, et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax*. 2007 Jan 1;62(1):43–50.
182. Wisnivesky JP, Yung RC-W, Mathur PN, Zulueta JJ. Diagnosis and Treatment of Bronchial Intraepithelial Neoplasia and Early Lung Cancer of the Central Airways. *Chest*. 2013 May;143(5):e263S–e277S.
183. Kay FU, Kandathil A, Batra K, Saboo SS, Abbata S, Rajiah P. Revisions to the Tumor, Node, Metastasis staging of lung cancer (8 th edition): Rationale, radiologic findings and clinical implications. *World J Radiol*. 2017;9(6):269.
184. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*. 2004 Jan 1;100(1):1–5.
185. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2014 Nov;9(11):1618–24.
186. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Jul;10(7):990–1003.
187. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol*. 2015 Dec;10(12):1675–84.
188. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol*. 2015 Nov;10(11):1515–22.
189. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):138–55.
190. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Jan 1;11(1):99–104.
191. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, et al. Visceral Pleural Invasion: Pathologic Criteria and Use of Elastic Stains: Proposal for the 7th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2008 Dec;3(12):1384–90.

192. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 May;4(5):568–77.
193. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer. *JAMA*. 2010 Nov 24;304(20):2245.
194. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2014 May 1;45(5):787–98.
195. Silvestri GA, Gonzalez A V., Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2013 May;143(5):e211S–e250S.
196. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma: Executive Summary. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Sep 15;8(5):381–5.
197. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, et al. A Grading System of Lung Adenocarcinomas Based on Histologic Pattern is Predictive of Disease Recurrence in Stage I Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2010 Aug;34(8):1155–62.
198. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albini A, Bresaola E, Marchiò C, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Oct;6(5):513–29.
199. Siddiqui MT. Pulmonary neuroendocrine neoplasms: A review of clinicopathologic and cytologic features. Baloch Z, editor. *Diagn Cytopathol*. 2009;NA-NA.
200. Huang CC, Collins BT, Flint A, Michael CW. Pulmonary neuroendocrine tumors: An entity in search of cytologic criteria. *Diagn Cytopathol*. 2013 Aug;41(8):689–96.
201. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*. 2005 Apr;40(2):90–7.
202. Russo AE, Priolo D, Antonelli G, Libra M, Mccubrey JA, Ferraù F. Bevacizumab in the treatment of NSCLC: patient selection and perspectives. *Lung Cancer Targets Ther*. 2017 Dec;Volume 8:259–69.
203. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with

- carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2184–91.
204. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543–51.
205. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer*. 2013 Nov;82(2):179–89.
206. Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, Harris PL, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Gene Amplification in Non–Small-Cell Lung Cancer: Molecular Analysis of the IDEAL/INTACT Gefitinib Trials. *J Clin Oncol*. 2005 Nov;23(31):8081–92.
207. Croegaert K, Kolesar JM. Role of anaplastic lymphoma kinase inhibition in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Heal Pharm*. 2015 Sep 1;72(17):1456–62.
208. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu Y-L, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Nov;372(9652):1809–18.
209. Rothschild S. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer—Beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel)*. 2015 May 26;7(2):930–49.
210. Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):38–47.
211. Meng J, Dai B, Fang B, Bekele BN, Bornmann WG, Sun D, et al. Combination Treatment with MEK and AKT Inhibitors Is More Effective than Each Drug Alone in Human Non-Small Cell Lung Cancer In Vitro and In Vivo. Bernhard EJ, editor. *PLoS One*. 2010 Nov 29;5(11):e14124.
212. Daaboul N, Nicholas G, Laurie SA. Algorithm for the treatment of advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer: an evidence-based overview. *Curr Oncol*. 2018 Jun 14;25:77.
213. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in Stage Distribution for Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Survey. *J Thorac Oncol*. 2010 Jan;5(1):29–33.
214. Hirsch FR, Wynes MW, Gandara DR, Bunn PA. The Tissue Is the Issue: Personalized

- Medicine for Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2010 Oct 15;16(20):4909–11.
215. The World Health Organization histological typing of lung tumours. Second edition. Am J Clin Pathol. 1982 Feb;77(2):123–36.
216. Rossi G, Papotti M, Barbareschi M, Graziano P, Pelosi G. Morphology and a Limited Number of Immunohistochemical Markers May Efficiently Subtype Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2009 Oct;27(28):e141–2.
217. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, Pynegar MJ, Deshmukh M, Rice A, et al. Refining the Diagnosis and EGFR Status of Non-small Cell Lung Carcinoma in Biopsy and Cytologic Material, Using a Panel of Mucin Staining, TTF-1, Cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR Mutation Analysis. J Thorac Oncol. 2010 Apr;5(4):436–41.
218. Kim MJ, Shin HC, Shin KC, Ro JY. Best immunohistochemical panel in distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma of lung: tissue microarray assay in resected lung cancer specimens. Ann Diagn Pathol. 2013 Feb;17(1):85–90.
219. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, Fukuoka J, Shen SS, Jagirdar J. Napsin A, a New Marker for Lung Adenocarcinoma, Is Complementary and More Sensitive and Specific Than Thyroid Transcription Factor 1 in the Differential Diagnosis of Primary Pulmonary Carcinoma: Evaluation of 1674 Cases by Tissue Microarray. Arch Pathol Lab Med. 2012 Feb;136(2):163–71.
220. Whithaus K, Fukuoka J, Prihoda TJ, Jagirdar J. Evaluation of Napsin A, Cytokeratin 5/6, p63, and Thyroid Transcription Factor 1 in Adenocarcinoma Versus Squamous Cell Carcinoma of the Lung. Arch Pathol Lab Med. 2012 Feb;136(2):155–62.
221. Nonaka D. A Study of Δ Np63 Expression in Lung Non-Small Cell Carcinomas. Am J Surg Pathol. 2012 Jun;36(6):895–9.
222. Savci-Heijink CD, Kosari F, Aubry M-C, Caron BL, Sun Z, Yang P, et al. The Role of Desmoglein-3 in the Diagnosis of Squamous Cell Carcinoma of the Lung. Am J Pathol. 2009 May;174(5):1629–37.
223. Agackiran Y, Ozcan A, Akyurek N, Memis L, Findik G, Kaya S. Desmoglein-3 and Napsin A Double Stain, a Useful Immunohistochemical Marker for Differentiation of Lung Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma From Other Subtypes. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2012 Jul;20(4):350–5.
224. Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of Disease: oncogene addiction—a rationale for molecular targeting in cancer therapy. Nat Clin Pract Oncol. 2006 Aug;3(8):448–57.
225. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers — a different disease. Nat Rev Cancer. 2007 Oct 1;7(10):778–90.

226. Wistuba II, Gazdar AF. Lung Cancer Preneoplasia. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2006 Feb;1(1):331–48.
227. Yatabe Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev*. 2010 Mar 6;29(1):23–36.
228. Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer. *Nature*. 2014 Feb 5;507(7491):190–4.
229. Li T, Kung H-J, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and Genomic Profiling of Non–Small-Cell Lung Cancer: Implications for Current and Future Therapies. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):1039–49.
230. Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. *J Pathol*. 2014 Jan;232(2):121–33.
231. Shaw AT, Hsu PP, Awad MM, Engelman JA. Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2013 Nov 17;13(11):772–87.
232. Shaw AT, Solomon B, Kenudson MM. Crizotinib and testing for ALK. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 Dec;9(12):1335–41.
233. Dungo RT, Keating GM. Afatinib: First Global Approval. *Drugs*. 2013 Sep 28;73(13):1503–15.
234. Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, Hernandez B, Pugh TJ, Hodis E, et al. Mapping the Hallmarks of Lung Adenocarcinoma with Massively Parallel Sequencing. *Cell*. 2012 Sep;150(6):1107–20.
235. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet*. 2012 Oct 2;44(10):1104–10.
236. Barrera R, Morales Fuentes J. Lung cancer in women. *Lung Cancer Targets Ther*. 2012 Dec;79.
237. 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 Nov 1;117(2):294–9.
238. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, et al. Lung Cancer in Elderly Patients: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5570–7.
239. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and

Prevention. Clin Chest Med. 2011 Dec;32(4):605–44.

240. Maeshima AM, Maeshima A, Asamura H, Matsuno Y. Histologic prognostic factors for small-sized squamous cell carcinomas of the peripheral lung. Lung Cancer. 2006 Apr;52(1):53–8.
241. Furonaka O, Takeshima Y, Awaya H, Ishida H, Kohno N, Inai K. Aberrant methylation of p14ARF, p15INK4b and p16INK4a genes and location of the primary site in pulmonary squamous cell carcinoma. Pathol Int. 2004 Aug;54(8):549–55.
242. Saijo T, Ishii G, Nagai K, Funai K, Nitadori J, Tsuta K, et al. Differences in clinicopathological and biological features between central-type and peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung. Lung Cancer. 2006 Apr;52(1):37–45.
243. Sakurai H, Asamura H, Watanabe S, Suzuki K, Tsuchiya R. Clinicopathologic features of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg. 2004 Jul;78(1):222–7.
244. Kadota K, Miyai Y, Katsuki N, Kushida Y, Matsunaga T, Okuda M, et al. A Grading System Combining Tumor Budding and Nuclear Diameter Predicts Prognosis in Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2017 Jun;41(6):750–60.
245. Huang L, Li W, Zhao L, Li B, Chai Y. Risk factors of lymph node metastasis in lung squamous cell carcinoma of 3 cm or less in diameter. Medicine (Baltimore). 2017 Jul;96(29):e7563.
246. Kessler R, Gasser B, Massard G, Roeslin N, Meyer P, Wihlm J-M, et al. Blood vessel invasion is a major prognostic factor in resected non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 1996 Nov;62(5):1489–93.
247. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. Quant Imaging Med Surg. 2018 Aug;8(7):709–18.
248. Masuda R, Kijima H, Nito M, Wada A, Matsuzaki T, Ikoma Y, et al. Lymphatic invasion is a significant indicator of poor patient prognosis in lung squamous cell carcinoma. Mol Med Rep. 2017 Mar;15(4):2067–73.
249. Horne ZD, Jack R, Gray ZT, Siegfried JM, Wilson DO, Yousem SA, et al. Increased Levels of Tumor-Infiltrating Lymphocytes are Associated with Improved Recurrence-Free Survival in Stage 1A Non-Small-Cell Lung Cancer. J Surg Res. 2011 Nov;171(1):1–5.
250. Weichert W, Kossakowski C, Harms A, Schirmacher P, Muley T, Dienemann H, et al. Proposal of a prognostically relevant grading scheme for pulmonary squamous cell carcinoma. Eur Respir J. 2016 Mar;47(3):938–46.
251. Park HJ, Cha Y-J, Kim SH, Kim A, Kim EY, Chang YS. Keratinization of Lung Squamous

Cell Carcinoma Is Associated with Poor Clinical Outcome. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(2):179.

252. Kim DJ, Kim KD, Shin DH, Ro JY, Chung KY. Basaloid carcinoma of the lung: a really dismal histologic variant? *Ann Thorac Surg*. 2003 Dec;76(6):1833–7.
253. Wang LC, Wang L, Kwauk S, Woo JA, Wu LQ, Zhu H, et al. Analysis on the clinical features of 22 basaloid squamous cell carcinoma of the lung. *J Cardiothorac Surg*. 2011 Dec 26;6(1):10.
254. Kadota K, Yeh Y-C, Villena-Vargas J, Cherkassky L, Drill EN, Sima CS, et al. Tumor Budding Correlates With the Protumor Immune Microenvironment and Is an Independent Prognostic Factor for Recurrence of Stage I Lung Adenocarcinoma. *Chest*. 2015 Sep;148(3):711–21.
255. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour “budding” as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*. 2002 Feb;40(2):127–32.
256. Thunnissen E, Blaauwgeers HJLG, de Cuba EM V., Yick CY, Flieder DB. Ex Vivo Artifacts and Histopathologic Pitfalls in the Lung. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Mar;140(3):212–20.
257. Barletta JA, Yeap BY, Chirieac LR. Prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):659–69.
258. Asamura H, Ando M, Matsuno Y, Shimosato Y. Histopathologic prognostic factors in resected adenocarcinomas: is nuclear DNA content prognostic? *Chest*. 1999 Apr;115(4):1018–24.
259. Kurokawa T, Matsuno Y, Noguchi M, Mizuno S, Shimosato Y. Surgically curable “early” adenocarcinoma in the periphery of the lung. *Am J Surg Pathol*. 1994 May;18(5):431–8.
260. Mori M, Ohtani H, Naito Y, Sagawa M, Sato M, Fujimura S, et al. Infiltration of CD8+ T cells in non-small cell lung cancer is associated with dedifferentiation of cancer cells, but not with prognosis. *Tohoku J Exp Med*. 2000 Jun;191(2):113–8.
261. Rakaee M, Kilvaer TK, Dalen SM, Richardsen E, Paulsen E-E, Hald SM, et al. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes using routine H&E slides predicts patient survival in resected non-small cell lung cancer. *Hum Pathol*. 2018 Sep;79:188–98.
262. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 10;34(11):1223–30.
263. Watanabe Y, Yokose T, Sakuma Y, Hasegawa C, Saito H, Yamada K, et al. Alveolar space filling ratio as a favorable prognostic factor in small peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2011 Aug;73(2):217–21.

264. Mignon S, Willard-Gallo K, Van Den Eynden G, Salgado R, Waelput W, Decoster L, et al. The Relationship of TILs and PD-L1 Expression in NSCLC Adenocarcinoma in Little to Non-Smokers with Driver Mutations and Outcome Parameters. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12(1):S1331.
265. Nakazato Y, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Anami Y, Tsuta K, et al. Nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinomas. *Cancer*. 2010 Apr 15;116(8):2011–9.
266. Komaki R, Fujii T, Perkins P, Ro JY, Allen PK, Mason KA, et al. Apoptosis and mitosis as prognostic factors in pathologically staged N1 nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Oct 1;36(3):601–5.
267. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000 Mar;182(3):311–22.
268. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert A-P, et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2004 Dec 16;91(12):2018–25.
269. Poleri C, Morero JL, Nieva B, Vázquez MF, Rodríguez C, de Titto E, et al. Risk of recurrence in patients with surgically resected stage I non-small cell lung carcinoma: histopathologic and immunohistochemical analysis. *Chest*. 2003 Jun;123(6):1858–67.
270. Yamashita S, Moroga T, Tokuishi K, Miyawaki M, Chujo M, Yamamoto S, et al. Ki-67 labeling index is associated with recurrence after segmentectomy under video-assisted thoracoscopic surgery in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(4):341–6.
271. Warth A, Cortis J, Soltermann A, Meister M, Budczies J, Stenzinger A, et al. Tumour cell proliferation (Ki-67) in non-small cell lung cancer: a critical reappraisal of its prognostic role. *Br J Cancer*. 2014 Sep 22;111(6):1222–9.
272. MASUDA D, MASUDA R, MATSUZAKI T, IMAMURA N, ARUGA N, TANAKA M, et al. Ki-67 labeling index affects tumor infiltration patterns of lung squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep*. 2015 Nov;12(5):7303–9.
273. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med*. 2006 Jan 15;25(1):127–41.
274. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn H-J. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009 Aug 1;20(8):1319–29.
275. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, Yokoyama H, Yoshino I, Katsuda Y. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer: An analysis in

- each pathologic stage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Sep;110(3):601–5.
276. Ramnefjell M, Aamelfot C, Helgeland L, Akslen LA. Vascular invasion is an adverse prognostic factor in resected non-small-cell lung cancer. *APMIS.* 2017 Mar;125(3):197–206.
 277. Okiror L, Harling L, Toufektzian L, King J, Routledge T, Harrison-Phipps K, et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non–small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Aug;156(2):785–93.
 278. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg.* 1984 Oct;148(4):542–7.
 279. Bhuiya MR, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Fukata S, Hayakawa N, et al. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg.* 1992 Apr;215(4):344–9.
 280. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. *Am J Surg.* 1993 Feb;165(2):233–7.
 281. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer.* 1994 Feb 1;73(3):550–5.
 282. Sayar A, Turna A, Solak O, Kılıçgün A, Ürer 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 Feb;77(2):421–5.
 283. Poncelet AJ, Cornet J, Coulon C, Collard P, Noirhomme P, Weynand B. Intra-tumoral vascular or perineural invasion as prognostic factors for long-term survival in early stage non-small cell lung carcinoma☆. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2008 May;33(5):799–804.
 284. Yilmaz A, Duyar SS, Cakir E, Aydin E, Demirag F, Karakaya J, et al. Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2011 Feb 21;
 285. Demir A, Gunluoglu M, Kara H, Buyukpinarbasili N, Dincer S. Prognostic Factors in Resected T3 Non-Small Cell Lung Carcinoma: Perineural Invasion as a New Prognostic Factor. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Mar;56(2):93–8.

8.EKLER



EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. : Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34
e-mail: aetikk@mail.ege.edu.tr www.aek.med.ege.edu.tr



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akciğerin Rezekte Skuamoz Hücreli Karsinomlarında Histopatolojik Parametrelerin Prognostik Önemi.				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Deniz NART				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ	ASLI GİRİDİR Sumru FİSİNGİLU EÜTF Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Sekreteri				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1: ☐	FAZ 2: ☐	FAZ 3: ☐	FAZ 4: ☐	
	Gözlemsel İlaç Çalışması ☐		Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ☐			
	In Vitro Tıbbi Tanı Cihazları ile Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları ☐		İlaç Dışı Klinik Araştırma ☒			
	Diğer ise belirtiniz: Arşiv Materyali Çalışması.					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25.10.2018	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	25.10.2018	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ İMZA tarihi: 23.05.2018				
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 18-12/1	Tarih: 11.12.2018				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak koleksiyon materyalleriyle / rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırma kapsamında değerlendirilmiş; araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Ayşe EROL				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayşe EROL Başkan	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Mine HEKİMGİL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Patoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Ayça Arzu SAYINER Üye	Mikrobiyoloji	D.E.Ü. Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Tıbbi Viroloji BD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşe EROL	İMZA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa	
			22	30.04.2018/07	1/2	



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akciğerin Rezekte Skuamoz Hücreli Karsinomlarında Histopatolojik Parametrelerin Prognostik Önemi.
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 18-12/1				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dali	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kabılım (**)	İmza
Prof. Dr. Şebnem PIRILDAR Üye	Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Mine DÜNDAR ÇÖMLEKOĞLU Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Nevin ORUÇ Üye	Gastroenteroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Sema KALKAN UÇAR Üye	Çocuk Metabolizma Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Aynur UYSAL TORAMAN Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	E.Ü. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Av. Ufuk Bahar KURU Üye	Hukuk	B&B Hukuk Bürosu	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki
 ** Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR
 Sumru PEŞCİOĞLU
 EÜTF Klinik Araştırmaları
 Etik Kurulu Sekreteri

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşe EROL	İMZA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
--	------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Materyalinizdeki tümör dokusundaki birtakım özelliklerin, tümörün tanınmasını ve olası davranışını belirleyebilecek verilerin olup olmadığının ve bu verilerin hastalığın gidişine etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu çalışmada sizin için beklenen yarar ya da zarar yok olup bu çalışmadan çıkarılan sonuçlarla ileride sizin hastalığınıza sahip kişilerin nasıl yaklaşacağımıza, hangi tedaviyi izleyeceğimize ve hastalığının seyri konusunda bir öngörude bulunmamıza yardımcı olabileceksiniz.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için akciğer tümörü nedeniyle opere edilmiş olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışma için size ek bir işlem yapılmayacaktır. Tüm incelemeler ameliyat materyalinizde gerçekleştirilecektir. Sonuçların hastalığınızın gidişi ile karşılaştırılması için hastane kayıtları ve dosyaları kullanılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak rutin kontrollerinizi hastanemizde yaptırmanız ve sonuçları dosyanıza işletmeniz sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 180±20'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre 1 yıldır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yarar ya da zarar yok olup bu çalışmadan çıkarılan sonuçlarla ileride sizin hastalığınıza sahip kişilerin nasıl yaklaşacağımıza, hangi tedaviyi izleyeceğimize ve hastalığının seyri konusunda bir öngörude bulunmamıza yardımcı olabileceksiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada, bu çalışma ile ilgili olarak ek hiçbir şey yapılmayacaktır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Bizimle ilişki kurmadığınız ve rutin kontrollerinize gelmediğinizde sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabiliriz.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Biz sadece araştırma yapıyoruz, bu çalışmaya girdiğiniz sorunla ilgili başka bir tedavi yapılmayacaktır.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir. Yapılan tüm işlemler sizin akciğer tümör materyaliniz ile ilgili yapılmaktadır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Bu çalışma ile ilgili bir sorun yaşamayacaksınız. Ancak yine de herhangi bir soru ya da düşünceniz olursa 0553 454 5563 nolu telefondan Dr. Simge Erbil ile görüşebilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Çalışma kapsamında akciğer ameliyat materyalinizin incelenmesi sırasında yapılacak olan ek incelemelere bir ücret ödemeyeceksiniz.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu size yapılacak işlemleri etkilemeyecektir. Araştırmacı, rutin kontrollerinizi yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız gibi nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	Prof. Dr. Deniz Nart	
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

OLGU RAPOR FORMU

Tarih: .../.../20..

Çalışma Adı/Kodu: Akciğerin Rezeke Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Histopatolojik
Parametrelerin Prognostik Önemi

-Biyopsi no :

-Olgu no:

-Operasyon tarihi:

-Doğum tarihi:

-Yaş:

-Cinsiyet:

-Ameliyat tipi:

-Ameliyat materyalinin tarafı:

-Tümör yerleşimi:

-Tümör çapı:

-Histolojik tip:

-Tümörün diferansiyasyon derecesi:

-Nükleer boyut:

-Peritümöral stroma durumu:

-Lenfovasküler invazyon:

-Perinöral invazyon:

-Mitoz sayısı:

-ki67 proliferasyon indeksi:

-Nekroz:

- Plevral tutuluş:
- Tümör tomurcuklanması varlığı, sayısı ve derecesi:
- Hava boşlukları boyunca yayılım:
- Peritümöral lenfositik yanıt:
- Hiler lenf nodülü durumu:
- Mediastinel lenf nodülü durumu:
- pT, pN, pM evresi:
- pTNM evresi:
- Cerrahi sınır durumu:
- Takip süresi (ay):
- Sağkalım süresi:
- Tümör dışı akciğer parankim özellikleri:
- Notlar:

AKCİĞERİN REZEKE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

ORIJINALLIK RAPORU

%8	%6	%5	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	%1
2	www.iaslc.org İnternet Kaynağı	<%1
3	www.turkcer.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	www.broadinstitute.org İnternet Kaynağı	<%1
5	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	www.tahudegitsel.org İnternet Kaynağı	<%1
7	www.tpog.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	ALİKANOĞLU, Arsenal Sezgin, YILDIRIM, Mustafa, SÜREN, Dinç, KARGI, Ayşegül,	<%1

YILDIZ, Mustafa, SEZER, Cem and TUTUŞ, Birsal. "Bcl-2 and Ki-67 expression in young women with breast cancer", Derman Tıbbi Yayıncılık, 2013.

Yayın

9

istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

10

TURNA, Akif, AK, Güntülü, KÖMÜRCÜOĞLU, Berna Eren, YURT, Sibel and YILMAZ, Ülkü. "Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri", Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derneği, 2017.

Yayın

<% 1

11

acikerisim.ege.edu.tr:8081

İnternet Kaynağı

<% 1

12

KÜÇÜKÖNER, Mehmet, KAPLAN, M. Ali, İNAL, Ali, URAKCI, Zuhat, NAS, Necip, ÖNDER, Akın, KELEŞ, Ayşenur, BÜYÜKBAYRAM, Hüseyin and IŞIKDOĞAN, Abdurrahman. "Kolorektal kanserler: Tek merkez 12 yıllık sonuçları", Medisan Yayınevi, 2013.

Yayın

<% 1

13

acikerisim.deu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

14

www.sbckongresi.org

İnternet Kaynağı

<% 1

15	egetipdergisi.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	kanser.org İnternet Kaynağı	<% 1
17	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
18	adnanaydiner.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	KUŞ, Evrim, YILDIZ, Kürşat and DİLLİOĞLU, Özda. "Böbrek hücreli karsinomda fuhrman çekirdek derecesi ve evrenin sağkalımla ilişkisi", Pataloji Dernekleri Federasyonu, 2009. Yayın	<% 1
20	aydinichastaliklarigunleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
21	"Abstracts", Journal of Thoracic Oncology, 2009 Yayın	<% 1
22	bekircakir.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	KÖŞÜŞ, Aydın, KÖŞÜŞ, Nermin, AÇIKGÖZ, Nusret and ÇAPAR, Metin. "Kalp hastalığı olan ve olmayan gebelerde maternal ve fetal sonuçlar açısından bir fark var mı?", Konya	<% 1

24

egeajans.ege.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

25

Submitted to Konya Necmettin Erbakan
University

Öğrenci Ödevi

<% 1

26

www.cbugogushastaliklari.com

İnternet Kaynağı

<% 1

27

www.takd.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

28

... "Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanı
Kriterleri Yeniden Değerlendirilmelidir", Güncel
Pediatri, 2012

Yayın

<% 1

29

Ünsal Eroğlu, Murat Yavuz Koparal, İyimser
Üre, Serhat Çetin, Ender Cem Bulut, Cenk
Acar, Tefvik Sinan Sözen. "The Clinical,
Oncological, Functional and Surgical Outcomes
of Patients Who Underwent Adrenalectomy",
Üroonkoloji Bülteni, 2016

Yayın

<% 1

30

www.manuscriptmodule.com

İnternet Kaynağı

<% 1

31

repositorio.utad.pt

İnternet Kaynağı

<% 1

32 ALTAN, Tuğrul, OCAK, Osman Bulut, KAPRAN, Ziya and YURTTAŞER OCAK, Serap. "Postoperatif Endoftalmilerde Girişimsel Tedavi Yaklaşımı Sonuçları", İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2013.
Yayın <% 1

33 www.turkjbiochem.com <% 1
İnternet Kaynağı

34 sbk2017.org <% 1
İnternet Kaynağı

35 www.ichmemekanseri.com <% 1
İnternet Kaynağı

36 www.turkbiyokimyadernegi.org.tr <% 1
İnternet Kaynağı

37 www.rssstudies.com <% 1
İnternet Kaynağı

38 www.turkpath.org.tr <% 1
İnternet Kaynağı

39 www.turkhipertansiyon.org <% 1
İnternet Kaynağı

40 "Radiation Oncology", Springer Nature America, Inc, 2008 <% 1
Yayın

41 Emre ALTINKURT, Orkun MÜFTÜOĞLU, <% 1

Adem UĞURLU, Ayşe İSTANBULLU TOSUN,
Rukiye AYDIN, Özkan AVCI. "To Investigate the
Relationship Between the Grade of Blepharitis
with Presence of Demodex Spp. in Patents with
Chronic Anterior Blepharitis", Türkiye Klinikleri
Journal of Ophthalmology, 2017

Yayın

42

www.ebeargekongresi.com

İnternet Kaynağı

<% 1

43

www.biomedya.com

İnternet Kaynağı

<% 1

44

www.ktu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

45

GÜNALA, Nesimi, GÜLBAHAR, Gültekin,
ÖZTÜRK, Erman Bağatur, SAKINCI, Ünal and
DURAL, Koray. "Akciğer kanserinde prognostik
faktörler", DNT Ortadoğu Yayıncılık AŞ, 2016.

Yayın

<% 1

46

repository.ubaya.ac.id

İnternet Kaynağı

<% 1

47

www.anadoluissagligi.com

İnternet Kaynağı

<% 1

48

KUZUCU, Aynur, VİDİNLİSAN, Sadi, KİBAR,
A.Esin, EKİCİ, Filiz, ALPAN, Nursel and ÇAKIR,
Hasan Tahsin. "Down sendromunda konjenital
kalp hastalığı sıklığının ve ekokardiyografik

<% 1

bulguların değerlendirilmesi", Konya Tabip Odası, 2008.

Yayın

49

www.scribd.com

İnternet Kaynağı

<% 1

50

ERSÖZ CANSIZ, Cevriye, KANKAYA, Duygu, KİREMİTÇİ, Saba and KAYGUSUZ, Gülşah. "Fibroblastik/myofibroblastik benign ve lokal agresif neoplaziler ve nörofibromalarda DOG1 ekspresyon profili", Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014.

Yayın

<% 1

51

www.paradigmdx.org

İnternet Kaynağı

<% 1

52

www.saglikocagim.net

İnternet Kaynağı

<% 1

53

noropsikiyatriarsivi.com

İnternet Kaynağı

<% 1

54

archive.lib.cmu.ac.th

İnternet Kaynağı

<% 1

55

aile.atauni.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

56

BAKIRARARB, Batuhan and NALCI, Hilal. "Klinik AJCC Sınıflandırmasına Göre Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi", Ortadoğu

<% 1

Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret, 2018.

Yayın

57

AKKAYA, Semih, NAZALI, Mühterem, KILIÇ, Alper and BİR, Ferda. "Cefazolin-sodium has no adverse effect on fracture healing in an experimental rabbit model", Türkiye Eklem Hastalıkları Tedavi Vakfı, 2012.

Yayın

<% 1

58

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% 1

59

asosindex.com

İnternet Kaynağı

<% 1

60

www.patoloji.med.ege.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

61

www.akcigerarsivi.com

İnternet Kaynağı

<% 1

62

www.tjtcvs.com

İnternet Kaynağı

<% 1

63

BAŞOĞLU, Özen, Kaçmaz, ATASEVER, Alev, ERSOY, Özden, Öz, BACAKOĞLU, Feza and VERAL, Ali. "Akciğer kanseri tanısında indükte balgam ile spontan balgamın karşılaştırılması", TUBITAK, 2002.

Yayın

<% 1

64

archiv.ub.uni-marburg.de

İnternet Kaynağı

<% 1

65

www.saglikgazetem.com

İnternet Kaynağı

<% 1

66

www.sporbilim.com

İnternet Kaynağı

<% 1

67

www.istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

68

www.globalsciencejournals.com

İnternet Kaynağı

<% 1

69

www.ftrdergisi.com

İnternet Kaynağı

<% 1

70

onkder.org

İnternet Kaynağı

<% 1

71

interruptions.net

İnternet Kaynağı

<% 1

72

www.sporbilimleri.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

73

haber.aku.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

74

Sevgi Akarsu, Turna İlknur, Ceylan Canbaz Avcı, Saim Çarşanbalı, Özlem Özbağcıvan, Emel Fetil, Ali Tahsin Güneş. "Psoriyazisli Kadın Olgularda Genitoüriner Enfeksiyonlar;

<% 1

Demografik ve Klinik Özellikler", Turkderm, 2011

Yayın

75

Ramón Rami-Porta, Hisao Asamura, William D. Travis, Valerie W. Rusch. "Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual", CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017

Yayın

<% 1

76

Tina D. Tailor. "Chapter 6 Chest Neoplasias", Springer Nature America, Inc, 2017

Yayın

<% 1

77

TEKE, Turgut, METİNEREN, Rukiye, MADEN, Emin and UZUN, Kürşat. "Kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunan hastalarda mekanik ventilatörden ayırma başarısını etkileyen faktörler", TUBITAK, 2011.

Yayın

<% 1

78

"Sözlü Sunum Özetleri / Abstracts of Oral Presentations", Turkish Journal of Biochemistry, 2016

Yayın

<% 1

79

ERDEM, Abdullah, AKDENİZ, Celal, SARITAŞ, Türkay, EROL, Nurdan, DEMİR, Fadli, KARACI, Ali Rıza, YALÇIN, Yalım and ÇELEBİ, Ahmet. "Cheatham-Platinum stent for native and recurrent aortic coarctation in children and

<% 1

adults: immediate and early follow-up results",
TUBITAK, 2011.

Yayın

80

ERGIN, Ahmet, Suleyman UZUN, Ali
BOZKURT, Aysen TIL, Elif SAVAS, Hilmiye
PAKYREK, Huzeyfe OCAL, Nihal TASTEKIN,
Seckin OZCAN, Serkan GME, and Sinem
YAPRAK. "HEPATITIS A SEROPREVALENCE
and CONTRIBUTING FACTORS IN THE SIXTH
YEAR MEDICAL FACULTY STUDENTS", TAF
Preventive Medicine Bulletin, 2013.

Yayın

<%1

81

Umut BİNGÖL, Ayşe Kevser DEMİR, Faruk
KUTLUTÜRK, Zeliha Cansel ÖZMEN, Osman
DEMİR. "Investigation of Serum SCUBE-1
Level in Relation to Microvascular
Complications in Patients With Type 2 Diabetes
Mellitus", Türkiye Klinikleri Cardiovascular
Sciences, 2017

Yayın

<%1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde