

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNİN AYIRICI
TANISINA YENİ İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN
KATKISI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DUYGU ÇELİKER**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. FERDA BİR**

DENİZLİ - 2014

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNİN AYIRICI
TANISINA YENİ İMMUNOHİSTOKİMYASAL
BELİRTEÇLERİN KATKISI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DUYGU ÇELİKER**

DANIŞMAN
DOÇ. DR. FERDA BİR

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2012TPF010 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2014

Doç. Dr. Ferda BİR danışmanlığında Dr. DUYGU ÇELİKER tarafından yapılan “Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinin Ayırıcı Tanısına Yeni İmmunohistokimyasal Belirteçlerin Katkısı” başlıklı tez çalışması 06/03/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından patoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Neşe ÇALLI DEMİRKAN

ÜYE: Prof. Dr. Nagihan YALÇIN

ÜYE: Doç. Dr. Ferda BİR

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım. .../.../....

Prof. Dr. HASAN ERKEN

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÖR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları bulunan değerli hocalarım başta tez danışmanım Doç. Dr. Ferda Bir olmak üzere, Prof. Dr. Neşe Çallı Demirkan, Prof. Dr. Nagihan Yalçın, Prof. Dr. Metin Akbulut, Doç. Dr. Nilay Ően Türk'e, katkılarından dolayı Prof. Dr. Mehmet Zencir ve asistanı Dr. Utku Uzun'a, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin teknik kısmında yardımcı olan tüm laboratuvar personeline, sekreter arkadaşlarıma, bu süre içinde bana her anlamda destek olan sevgili eşime, aileme ve bu süreçte beni sabırla bekleyen oğullarım Kerem ve Efe'ye teşekkür ederim.

Dr. Duygu ÇELİKER

Denizli, 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIV
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
EPİDEMİYOLOJİ	4
ETİYOLOJİ	5
PATOGENEZ	8
Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)	9
Kirsten Rat Sarcoma (KRAS)	9
BRAF Mutasyonları	10
HER2/neu Mutasyonları	10
Diğer Moleküler Prognostik Belirteçler	10
AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE HİSTOPATOLOJİ	11

AKCİĞER KANSERİNİN PREKÜRSÖR LEZYONLARI	11
1.Skuamöz Displazi ve Karsinoma İn Situ:	11
2.Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH) ve Adenokarsinoma İn Situ (AİS)	13
3.Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi (DIPNEHH)	14
<i>SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM</i>	14
KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM	17
ADENOKARSİNOM	19
BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM	25
ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM	27
KARSİNOİD TÜMÖR	29
AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE SINIFLAMA SİSTEMLERİ	30
AKCİĞER KANSERİ SINIFLAMASINDA YENİLİKLER	31
PROGNOZ	34
GEREÇ VE YÖNTEM	38
BULGULAR	44
TARTIŞMA	68
SONUÇLAR	84
KAYNAKLAR	85

SİMGELER ve KISALTMALAR

KHAK : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

SCC : Skuamöz Hücreli Karsinom

NTRK : Nörotropik Tirozin Reseptör Kinaz

GLOBOCAN : Global Kanser İstatistik

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

TAPMG : Toraks Akciğer Patolojileri Malignite Grubu

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

FHIT : Folat Histidin Triad

RASSF : RAS Onkogen Ailesi

EGFR : Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma

BRAF : V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1

AAH : Atipik Adenomatöz Hiperplazi

AİS : Adenokarsinoma İn Situ

SP-A : Sürfaktan Protein-A

SP-B : Sürfaktan Protein-B

CEA : Karsinoembriyonik Antijen

MMP : Matriks Metalloproteinaz

AJCSS : American Joint Committee for Cancer Staging

IASCLC/ATS/ERS : International Association for the Study of Lung Cancer /

American Thoracic Society / European Respiratory Society

DIPNEHH : Difüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi

H&E : Hematoksilen & Eozin

HMWCK : Yüksek Moleküler Ağırlıklı Sitokeratin

LMWCK : Düşük Moleküler Ağırlıklı Sitokeratin

PANCK : Pansitokeratin

MiA : Minimal İnvaziv Adenokarsinom

BAK : Bronkioalveoler Karsinom

PGP : Protein Gene Product

ŞEKİLLER DİZİNİ		
		Sayfa No
Şekil 1	Az diferansiye SCC (H&Ex100).....	39
Şekil 2	Orta derecede diferansiye SCC (H&Ex100).....	49
Şekil 3	İyi diferansiye SCC (H&Ex200).....	49
Şekil 4	Asiner baskın tip adenokarsinom (H&Ex100).....	50
Şekil 5	Solid baskın tip adenokarsinom (H&Ex100).....	50
Şekil 6	Papiller baskın tip adenokarsinom (H&Ex200).....	51
Şekil 7	Lepidik baskın tip adenokarsinom (H&Ex100).....	51
Şekil 8	Lepidik baskın tip adenokarsinom (H&Ex200).....	52
Şekil 9	Mikropapiller baskın tip adenokarsinom (H&Ex200).....	52
Şekil 10	a) Nonmüsinöz MİA (H&Ex100), b)Nonmüsinöz MİA'da asiner invazyon alanı (H&Ex100).....	53
Şekil 11	Adenokarsinomda Napsin-A ile granüler sitoplazmik boyanma (Napsin-Ax200).....	57
Şekil 12	Adenokarsinomda Napsin-A şiddetli pozitifliği (Napsin-Ax100)..	58
Şekil 13	SCC'da NTRK-1 boyanması (NTRK-1x100).....	59
Şekil 14	Adenokarsinomda değişen oranlarda NTRK-1 boyanması..... a ve b) Şiddetli boyanma,..... c)Zayıf boyanma,.....	60

	d)Orta derecede boyanma.....	
Şekil 15	SCC'da NTRK-2 boyanması (NTRK-2 x100).....	61
Şekil 16	Adenokarsinomda NTRK-2 negatifliği (NTRK-2x100).....	61
Şekil 17	SCC'da Desmoglein-3 şiddetli pozitif (Desmoglein-3x100).....	63
Şekil 18	Adenokarsinomda Desmoglein-3 şiddetli pozitif (Desmoglein-3x100).....	64
Şekil 19	SCC'da Desmocollin-3 şiddetli boyanması (Desmocollin-3x100).	66
Şekil 20	Adenokarsinomda Desmocollin-3 ile negatif boyanma (Desmocollin-3 x100).....	66
Şekil 21	Tümör tipi ile hastalısız sağ kalım arasındaki ilişki.....	68
Şekil 22	Tümör evresi ile hastalısız sağ kalım arasındaki ilişki.....	69
Şekil 23	Tümörde NTRK-1 boyanması ile hastalısız sağ kalım arasındaki ilişki.....	70

TABLULAR DİZİNİ		
		Sayfa No
Tablo 1	DSÖ 2004 Akciğer Karsinomlarında Histolojik Sınıflama...	40
Tablo 2	Rezeksiyon spesmenlerinde akciğer adenokarsinomlarının 2011 IASLC/ATC/ERS sınıflaması.....	43
Tablo 3	Küçük Hücre Dışı Akciğer Karsinomlarında en son kullanılan TNM Evrelemesi.....	44
Tablo 4	Olguların klinik özelliklere göre dağılımı.....	47
Tablo 5	Akciğer adenokarsinom olgularının histopatolojik tiplere göre dağılımı.....	49
Tablo 6	Olguların patolojik özelliklerine göre dağılımı.....	53
Tablo 7	Olguların patolojik evreye göre dağılımı.....	54
Tablo 8	Tümör tipi ve TTF-1 boyanması.....	55
Tablo 9	Tümör tipi ve p63 boyanması ilişkisi.....	55
Tablo 10	Tümör tipi ve müsin boyanması ilişkisi.....	56
Tablo 11	Tümör Tipi ve Napsin Boyanması İlişkisi.....	56
Tablo 12	Adenokarsinom alt tipi ile Napsin boyanma şiddeti ilişkisi...	57
Tablo 13	Tümör tipi ile NTRK-1 boyanması ilişkisi.....	59
Tablo 14	Tümör tipi ile NTRK-2 boyanması ilişkisi.....	62

Tablo 15	Tümör tipi ile NTRK-2 boyanma şiddeti ilişkisi.....	62
Tablo 16	Tümör tipi ile Desmoglein-3 boyanması ilişkisi.....	64
Tablo 17	Tümör tipi ile Desmoglein-3 boyanma şiddeti ilişkisi.....	64
Tablo 18	Tümör tipi ile Desmocollin-3 boyanması ilişkisi.....	67
Tablo 19	Tümör tipi ile Desmocollin-3 boyanma şiddeti ilişkisi.....	67
Tablo 20	Tümör tipi ile düzelt Desmocollin-3 boyanma şiddeti ilişkisi	67

ÖZET

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNİN AYIRICI TANISINA YENİ İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN KATKISI

DR. DUYGU ÇELİKER

Bu çalışmada, immunohistokimyasal Napsin-A, NTRK-1, NTRK-2, Desmoglein-3 ve Desmocollin-3 ekspresyonunun küçük hücreli dışı akciğeer kanserlerinin ayırıcı tanısına katkısı, bu antikorlar ile birlikte çeşitli kliniko patolojik değışkenlerin prognoz üzerine etkisi araştırıldı.

İmmunohistokimyasal olarak Napsin-A, NTRK-1, NTRK-2 ve Desmoglein-3 antikorları kullanılarak 50 skuamöz hücreli karsinom, 50 adenokarsinom olgusu, Desmocollin-3 ile 29 skuamöz hücreli karsinom, 29 adenokarsinom olgusu incelendi.

Tüm olguların klinik izlem verilerine ulaşıldı. Hastaların takip süreleri 1-76 ay arasında değışmekteydi.

Napsin-A ile adenokarsinomlu olguların 47'sinde (%94) değışen oranlarda granüler intrasitoplazmik pozitif boyanma izlenirken, 50 skuamöz hücreli karsinom olgusunun hiçbirinde boyanma görölmedi. Napsin-A'nın adenokarsinomlar için sensitivitesi %96, spesifitesi %100 tespit edildi. Napsin-A'nın skuamöz hücreli karsinom'lar için sensitivitesi ise %0, spesifitesi %4 bulundu. İstatistiksel olarak tümör hücrelerinde Napsin-A boyanması, gruplar arasında adenokarsinom lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.000$).

NTRK-1 ile 100 olgunun tümünde değışen oranlarda çoğu alanda sitoplazmik, tek tük nükleer boyanma izlendi. NTRK-1 pozitifliği açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

NTRK-2 ile skuamöz hücreli karsinomların 47'sinde (%94) değişen oranlarda, sitoplazmik ve nükleer boyanmalar izlendi. Adenokarsinomların ise 32'sinde (%64) boyanma görülürken, 17'sinde (%34) boyanma izlenmedi. NTRK-2'nin skuamöz hücreli karsinomlar için sensitivitesi %96, spesifitesi %34 tespit edildi. NTRK-2'nin adenokarsinomlar için sensitivitesi ise %66, spesifitesi %4 bulundu. NTRK-2 ile tümör tipi arasındaki ilişki incelendiğinde 2 grup arasında skuamöz hücreli karsinom lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.000$).

Desmoglein-3 ile tümör tipi istatistiksel olarak incelendiğinde skuamöz hücreli karsinomların 47'sinde (%94) değişen oranlarda, sitoplazmik ve nükleer boyanmalar izlendi. Adenokarsinomların ise 46'sında (%92) boyanma görüldü. Desmoglein-3'ün skuamöz hücreli karsinomlar için sensitivitesi %94, spesifitesi %8 tespit edildi. Desmoglein-3'ün adenokarsinomlar için sensitivitesi ise %92, spesifitesi %6 bulundu ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Desmocollin-3, 29 skuamöz hücreli karsinomun 28'inde (%96.6) değişen oranlarda, genelde sitoplazmik, yer yer belirgin membranöz boyandı. Yirmidokuz adenokarsinom olgusunun ise 19'unda (%65.5) boyanma görüldü. Desmocollin-3'ün skuamöz hücreli karsinomlar için sensitivitesi %96.5, spesifitesi %34.4 tespit edildi. Desmocollin-3'ün adenokarsinomlar için sensitivitesi ise %65.5, spesifitesi %3 bulundu. Desmocollin-3 ile tümör tipi incelendiğinde 2 grup arasında skuamöz hücreli karsinom lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.003$).

Bu çalışmada kliniko-patolojik parametrelerden evre dışındakiler ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak evre I'de olan olgularda prognozun daha iyi olduğu görüldü ($p=0.000$). NTRK-1 boyanma indeksi ve kliniko-patolojik parametreler incelendiğinde NTRK-1 orta-şiddetli pozitif olan olgularda prognozun daha kötü olduğu tespit edildi ($p=0.04$).

Sonuç olarak bu çalışmada diğer değişkenlerden bağımsız olarak evre-I'de olmanın diğer evrelere göre sağkalımı önemli oranda arttırdığı bulunmuştur. Bu da bize erken evrede tanı koymanın önemini vurgulamaktadır. Bulgularımız özellikle, mevcut boyalarla ayırıcı tanısı yapılamayan, küçük hücreli dışı akciğer kanseri-başka türlü sınıflandırılmayan tanısı alan olgularda rutinde kullanılan p63, TTF-1 ve müsin özel boyalarının yanı sıra Napsin-A, NTRK-2 ve desmocolin-3'ün de panele eklenebileceğini düşündürmektedir.

SUMMARY

AID OF NEW IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA

DR. DUYGU ÇELİKER

The aim of this study was to investigate the aid of immunohistochemical expression of Napsin-A, NTRK-1, NTRK-2, Desmoglein-3 and Desmocollin-3 in differential diagnosis of non small cell lung carcinoma, effects of these markers and other clinicopathologic parameters to the prognosis.

Expression of Napsin-A, NTRK-1, NTRK-2 and Desmoglein-3 in 50 squamous cell carcinoma and 50 adenocarcinoma were investigated immunohistochemically. Desmocollin-3 is immunohistochemically investigated only in 29 squamous cell carcinoma and 29 adenocarcinoma. Clinical follow-up data of all patients were able to reach. The survival time was ranging from 1 to 76 months.

Ninety four percent of adenocarcinomas showed varying degrees of positivity with Napsin-A but none of the squamous cell carcinomas were positive with this marker. The sensitivity of Napsin-A was %96, spesifity was %100 for adenocarcinomas. Napsin-A staining was statistically significant for favoring adenocarcinoma than squamous cell carcinoma ($p=0.000$).

Variable degrees of positivity detected with NTRK-1 in all cases. There was no statistically significant differences with NTRK-1 staining between two groups ($p>0.05$).

We observed varying proportions of cytoplasmic and nuclear staining in 47 (%94) of squamous cell carcinomas with NTRK-2. While 32 (%64) of the adenocarcinomas showed positivity with this marker 17 (%32) of them was negative. The sensitivity of NTRK-2 was %94, spesifity was %36 for squamous cell carcinoma. The sensitivity of NTRK-2 was %64, spesifity was %6 for adenocarcinomas. Napsin-A staining was statistically significant for favoring squamous cell carcinoma than adenocarcinoma ($p= 0.000$).

When cases were evaluated for Desmoglein-3 staining, 47 of 50 (%94) squamous cell carcinomas and 46 of 50 (%92) squamous cell carcinomas were positive. The sensitivity of Desmoglein-3 was %94 for squamous cell carcinoma, %92 for adenocarcinoma. The spesivity was %8 and %6 respectively and there was no statistically significant differences with Desmoglein-3 staining between two groups ($p>0.05$).

Desmocollin-3 was generally cytoplasmic, occasionally nuclear positive in 28 of 29 (%96.6) squamous cell carcinomas. Positive staining was detected in 19 of 29 (%65.5) adenocarcinomas. The sensitivity of Desmocollin-3 was %96.5 for squamous cell carcinoma, %65.5 for adenocarcinoma. The spesivity was %34.4 and %3.5 respectively. Desmocollin-3 staining was statistically significant favor squamous cell carcinomas ($p=0.003$).

In this study, there was no correlation between clinicopathological variables and overall survival, except stage of the tumor. Stage I tumors had better prognosis than others ($p=0.000$). When NTRK-1 staining and clinicopathological variables examined together, we detected that NTRK-1 moderate-strong positive cases had worse prognosis ($p=0.04$).

Our data suggested that when differential diagnosis is difficult in cases that seems to be non small cell lung carcinoma-not otherwise spesified, Napsin-A, NTRK-2 and desmocollin-3 can be useful markers additional to TTF-1, p63 and musicarmine in differentiating these tumours as squamous cell carcinoma or adenocarcinoma.

GİRİŞ

Günümüzde akciğer kanseri dünyada her iki cinsde kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenidir. Yüksek ölüm oranı birçok nedene bağlıdır. Olguların %70'inde tanının geç evrede konması ve geç dönemde tanı sonrası efektif tedavisinin olmaması yüksek ölüm oranının en önemli nedenleridir (1,2).

Akciğer kanserinde ileri evrede başvuran hastalara rezeksiyon uygulanamamakta, bu hastalar kemoterapiden fayda görmektedir. Olguların büyük çoğunluğunu oluşturan ileri evre hastalarda primer patolojik tanı, küçük biyopsi ve sitolojileri içeren sınırlı miktardaki örneklerde konmaktadır (1).

Akciğer kanserinin dört major tipi; küçük hücreli karsinom (KHK) ve küçük hücreli dışı karsinomlardan (KHDK) skuamöz hücreli karsinom (SCC), adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdur. Günümüze dek karakteristik klinik ve genetik özellikleri olan KHK'ü, tüm alt tipleri aynı tedaviyi alan KHDK'lerden ayırmak yeterliydi (3,4). Yeni biyolojik ajanların geliştirilmesi ile KHDK'lerin SCC ve adenokarsinom olarak subtiplenmesinin önemi ortaya çıktı. KHDK'lerin tedavi protokollerinde sık kullanılan bevacizumab ile tedavi edilen SCC olgularında nadir görülen, ancak hayatı tehdit eden fatal pulmoner hemoraji yan etkisinin saptanması, yine adenokarsinomların EGFR inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiğinin ortaya çıkması küçük biyopsi materyallerinde dahi ayırıcı tanı yapılmasını zorunlu kıldı (5). Özellikle küçük biyopsi materyallerinde ve sitolojik materyallerde, tümör az diferansiye veya heterojen bir alanı temsil ediyorsa, mevcut immünohistokimyasal belirteçlerin ayırıcı tanıya katkısı daha da sınırlanmaktadır. Küçük biyopsi örneklerinde doğru alt tiplene, immünohistokimyasal ve moleküler belirleyicilerle yapılmaya çalışılmaktadır (6).

Napsin-A, akciğerde tip 2 pnömositlerin ve alveoler makrofajların sitoplazmalarında bulunan sürfaktan protein-B'nin maturasyonunda rol oynayan aspartik bir proteindir. Akciğer dışında böbreğin proksimal tübül ve kıvrımlı tübül epitellerinde de saptanır (7). Böbrekte proksimal tübülde protein absorpsiyonu ve katabolizmasını düzenler (8). Akciğer adenokarsinomları, özellikle papiller tip

böbrek hücreli karsinomlar ve papiller tip tiroid karsinomlarının az bir kısmı için spesifik bir belirteçtir. TTF-1 ile kombine kullanılmasının, akciğerin primer adenokarsinomları ile metastatik adenokarsinomlarını ayırmada çok faydalı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (7).

Nörotropik tirozin kinaz reseptörleri NTRK1 (NTRKA) ve NTRK2 (NRTKB), nöronal gelişimden sorumlu olan, sinir büyüme faktörü reseptörleri ailesinden reseptörlerdir. Nöronal çoğalma ve hücre sağ kalımından sorumludur. Akciğerde alveol hücrelerinde bulunan NTRK geninin aktivasyonu, alveol hücrelerinin sağ kalımını ve proliferasyonunu düzenler. NTRK inhibisyonu ise apoptozisi indükler ve klonogeniteyi redükte eder. NTRK1'in normal epidermis, oral mukoza ve epidermal karsinomlarda (bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomda) güçlü ekspresyonları bildirilmiştir. Mide ve kolon karsinomlarında ise ekspresyon izlenmemektedir. NTRK2 ise normal akciğer, karaciğer ve kalp dokusunda saptanmıştır. NTRK1 den farklı olarak normal epidermis, normal oral mukoza, bazal hücreli karsinom ve derinin skuamöz hücreli karsinomlarında tespit edilmemiştir. NTRK-1 ve NTRK-2'nin immünohistokimyasal olarak skuamöz diferansiyasyonda, glandüler diferansiyasyona göre daha güçlü eksprese olduğu saptanmıştır. Histolojik olarak tanı konulamayan özellikle iğne biyopsi gibi küçük materyallerde SCC ve adenokarsinomu ayırmada faydalı olabileceği belirtilmiştir (5, 9).

Desmocollin-3, çok katlı yassı epitelin bazal tabakalarında daha güçlü ekspresyon gösteren, epitel hücrelerinin desmozomal bileşkesinde lokalize olan bir proteindir. Akciğerde ise bronş ve trakeanın kolumnar epitelinin bazal tabakalarında daha zayıf ekspresyon göstermektedir. Skuamöz diferansiyasyonu göstermede faydalı olduğu saptanan yeni bir immünohistokimyasal belirteçtir (10).

Desmoglein-3 ise çok katlı yassı epitelde eksprese olan kadherin ailesine ait bir adezyon proteindir. Skuamöz hücreli karsinomu diğer subtiplerden ayırmada faydalı bir antikor olabileceği belirtilmiştir (2).

Bu alışmada PAÜ Tıp Fakóltesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında tanı alan 50 SCC, 50 adenokarsinom olgusuna immünohistokimyasal olarak napsin-A, NTRK-1, NTRK-2, desmocollin-3 ve desmoglein-3 boyaları uygulanmış ve bu belirteçlerin akciğerin en sık görölen KHDK'ları olan skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom alt tiplerinin ayırıcı tanısındaki olası yararlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ:

Akciğer kanseri tüm kanserlerin %13'ünü oluşturan, kansere bağlı ölümlerin %18'inden (1.4 milyon) sorumlu yaygın görülen bir tümördür. Global Cancer Istatistics (GLOBOCAN) verilerine göre 2008 yılında tüm dünyada 1.6 milyon kişide saptanmıştır (11). İnsidans ve mortalitesi bölgeler arasında geniş varyasyonlar göstermektedir. Son 20 yılda Amerika kıtasında akciğer kanserine bağlı ölümler azalmakta iken, Asya kıtasında akciğer kanserine bağlı ölümlerin arttığı bildirilmiştir (12).

Erkeklerde akciğer kanseri insidansının en yüksek olduğu ülkeler sırasıyla Doğu Avrupa (57/100000), Güney Avrupa (49/100000), Kuzey Amerika (48.5/100000) ve Doğu Asya'dır (45/100000). Kadınlarda en yüksek insidans oranları sırasıyla Kuzey Amerika (35.8/100000), Kuzey Avrupa (21.8/100000) ve Doğu Asya (19.9/100000) olarak bildirilmiştir (12).

Tüm akciğer tümörlerinin %99'unu karsinomlar oluşturur. Akciğer karsinomları pratik olarak KHK (%20) veya KHDK (%80) olarak sınıflanır. KHDK'lar da, SCC, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve daha nadir alt tiplerdir. Oldukça nadir görülen sarkomatoid karsinomlar tüm akciğer tümörlerinin %0.3-1.3 kadarını oluşturur (13).

Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre en sık görülen karsinom olan SCC, erkeklerde %44 oranında, kadınlarda ise %25 oranında izlenir. Adenokarsinomda oran tersine dönerek, kadınlarda %42'lere ulaşır, erkeklerde %28'lik bir oranda kalır. Bazı yayınlarda her iki cinsiyette adenokarsinom en sık görülen akciğer karsinomu olarak bildirilmiştir (13).

KHK tüm akciğer kanserlerinin %14'ünü oluşturur. Amerika'da her yıl 30.000'in üzerinde yeni olgu tanımlanmaktadır. KHK karakteristik klinik özellikleri ve spesifik kemoterapiye verdiği yanıt, genetik özellikleri ve güvenilir patolojik tanısı nedeniyle onkolojinin de en iyi bildiği malignitedir (14).

Akciğer kanserlerinin pik insidansı 40-70 yaşları arasındadır. Sadece %2 si 40 yaştan önce görülür (15). Amerikalı hastalar ile karşılaştırıldığında Asyalı hastaların genel olarak daha genç yaşta başvurduğu bildirilmektedir (12).

Türkiye akciğer kanseri haritası proje verilerine göre; akciğer kanseri insidansı erkeklerde 75.8/100000, kadınlarda 9.58/100000, yıllık beklenen yeni olgu sayısı; 30.239' dur. 2008 yılı verilerine göre hastaneye yatışı yapılmış akciğer kanserli hasta sayısı 35467' dir. Olguların % 90' indan fazlasının erkek olduğu ve bunların %90'ında sigara öyküsü bulunduğu belirlenmiştir. Ülkemizde de hastaların büyük çoğunluğuna (%85'ine) ileri evrelerde tanı konulduğu görülmektedir (15).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı Ege, İç Anadolu ve Akdeniz bölgesinde en yüksek (39.5-41.0/100.000), Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde ise en düşük (17.7-11.7/100.000) bulunmuştur. Ülkemizde ileri yaş grubunda en sık SCC, genç yaşlarda ise adenokarsinom daha fazla izlenmektedir. Kadınlarda, özellikle sigara içimi ile KHK arasındaki ilişki belirgindir (16). Ülkemizde görülen akciğer kanserinin özelliklerini belirlemek amacı ile Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu (TAPMG) tarafından yapılan ulusal hastane bazlı retrospektif bir çalışmada 11849 akciğer kanserli olgunun %90.4'ü erkek, %9.6'sı kadın; yaş ortalaması ise 46-65 (%56.7), sigara kullanma oranı %90'dır. Olguların evrelere göre dağılımı Evre I'de % 5.6, Evre II'de % 7.7, Evre IIIA'da % 14.2, Evre IIIB'de %32.1 ve Evre IV'de %40.4 olup, en fazla olgu sayısına evre IV'de rastlanmıştır (16-18).

ETİYOLOJİ:

Akciğer kanseri gelişiminde rolü olduğu bilinen en önemli risk faktörü sigara içimidir. Sigaranın tüketim miktarı, ne zamandır içildiği, sigaraya başlama yaşı, içindeki tütünün cinsi, inhalasyon şekli ve eğer bırakıldıysa üzerinden ne kadar süre geçtiği gibi özelliklerden en önemlisi sigara içim süresidir (15). Akciğer kanseri olan hastaların %90'ında, erkeklerin %80'i, kadınların ise %50'sinde sigara içme öyküsü bulunmaktadır (12, 19).

Sigara içme alışkanlığı son 2 dekatta Amerika’da ve diğer gelişmiş ülkelerde azalmakta iken, Çin ve diğer gelişmekte olan ülkelerde belirgin artış göstermiştir. Çin’de 15 yaş üstü erkeklerin %67’si ile kadınların %4’ü sigara içmektedir. Çin’de sigara içen kişi sayısı 320 milyon olarak bulunmuştur ve bu da dünyada sigara içen nüfusun 1/3’üne karşılık gelmektedir. Çin’de akciğer kanserine bağlı mortalite sigara içimi nedeniyle 1970’den 1990’a kadar iki katına çıkmıştır (12).

Ülkemizde, 1988 yılında yapılan ve tüm ülkeyi temsil eden bir araştırmaya göre 15 yaş ve üstü erkeklerin %62.8’i, kadınların %24.3’ü, tüm nüfusun ise %43.6’sı sigara içmektedir. Ancak bu araştırmada sigara içicisi olarak yanında ‘sigara paketi taşıyor’ olmak bir ölçüt olarak alındığı için aslında gerçek rakamların daha da yüksek olduğu düşünülmektedir (20). 1997 yılı verilerine göre ise Türkiye’de erişkin erkeklerin %51’i, kadınların %49’u düzenli olarak günde en az 1 adet sigara içmektedir (21).

Aril hidrokarbon hidroksilaz enzimi, P450 enzim sisteminde yer alan, sigara dumanında yoğun olarak bulunan polisiklik hidrokarbonları aktif karsinojenlere çeviren bir enzimdir. Aril hidrokarbon hidroksilaz enzim aktivitesi yüksek olan kişilerde akciğer kanseri riski artmıştır. Hücre büyümesi ile ilgili işlevleri olan bazı genlerin radyasyon, kimyasal maddeler, virüsler gibi dış etkenlerin etkisiyle değişime uğrayarak “onkogen” haline gelmesi karsinogenezde önemlidir. Akciğer kanseri ile ilişkili onkogenlerin en önemlileri “myc” (C-myc, L-myc, N-myc) ve “ras” (K-RAS, H-RAS, N-RAS) aileleridir. Retinoblastom ve p53 geni gibi bazı tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonel değişiklikler de akciğer kanser hastalarında gösterilmiştir. Sigarada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar DNA bağlarını parçalar, DNA tamir, apoptoz ve hücre döngüsünü ayarlayan p53 geninde mutasyona neden olur. p53 geni akciğer kanseri hastalarında %50-70 oranında hasarlıdır (22).

Aktif sigara içimine bağlı birçok zararlı etkinin, tütün dumanına pasif olarak maruziyete bağlı da ortaya çıkabileceği bilinmektedir (23, 24). Başkasının dumanına maruziyet, sigara içmeyen insanlarda hastalıklara ve ölüme yol açmaktadır. Pasif sigara maruziyetine özellikle iş yerinde ve evde sigara içen bireyler neden

olmaktadır. Temel O ve ark'nın 209 gönüllü üzerinde yaptığı bir çalışmada pasif maruziyetin %59'u işyeri ortamında, %24'ü ev ortamında, %18'i hem iş hem de ev ortamında saptanmıştır. Kadınlarda pasif içicilik oranı erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (24).

Akciğer kanserli hastaların Amerika'da yaklaşık %10'u, Asya'da ise %30'dan fazlası hayatlarında hiç sigara içmemiştir. Akciğer kanserli kadın hastaların yarısı sigara kullanmamaktadır. Tüm bunlar akciğer kanseri gelişiminde başka risk faktörlerinin de önemli rol oynadığını göstermektedir. Hava kirliliği, sigara dumanına maruziyet, diyet, alkol alımı, egzersiz, fiziksel aktivite eksikliği, Tüberküloz ve HPV enfeksiyonları gibi enfeksiyonlar hiç sigara içmeyen Asyalı kadınlarda akciğer kanseri gelişiminde rol oynadığı bilinen diğer etkenlerdir (12). Kapalı ve havasız ortamlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan radon gazı, epidemiyolojik olarak akciğer kanseri riskini arttıran radyoaktif bir gazdır. İnhalasyonla alınan radon gazının bronşiyal birikiminin, radyoaktif ürünler açığa çıkararak tümöre neden olduğuna inanılmaktadır (15).

Asbestozis de akciğer kanseri riskini arttıran etmenlerden biridir. Sigara içmeyen ancak asbeste maruz kalan kişilerde akciğer kanseri riski 5 kat artmakta iken, sigara içen ve asbeste maruz kalan kişilerde bu risk 50-90 kat artmaktadır. Asbest maruziyetine bağlı akciğer kanseri gelişmesi için 10-30 yıl gibi oldukça uzun bir latent periyod gerekmektedir (15).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğer kanseri için sigara içiminden bağımsız bir risk faktörüdür. 'Multiple Risk Factor Intervention Trial' raporuna göre, düşük hava akımı kısıtlaması olan hastalarda, hava akımı kısıtlanması olmayanlara göre akciğer kanseri prevalansı önemli oranda yüksektir (yılda 1000 kişide 3.02 ye karşılık 0.43). KOAH'ın uç fenotipleri olan amfizem ve küçük hava yolu hastalıklarından hangisinin akciğer kanseri için daha fazla risk oluşturduğu konusu tartışmalıdır. KOAH'ın şiddeti akciğer kanser insidansını etkileyebilir. 'National Health and Nutrition Examination Survey' verilerine göre, 5402 kişinin 22 yıllık takip bilgilerinin derlenmesi sonucunda akciğer fonksiyon kaybı derecesi ile

akciğer kanseri insidansı arasında pozitif bir ilişkinin mevcut olduğu bulunmuştur (25, 26).

PATOGENEZ

Akciğer kanseri gelişimi çok basamaklı bir süreçtir. Diğer organlarda görülen tümörlerde olduğu gibi, genetik anormallikler benign bronşiyal epitelde başlar ve neoplastik dokuya dönüşüm gerçekleşir. Diğer tümörlerden farklı olarak genetik hasara neden olan çevresel faktör, yani sigara tüketimi, iyi bilinir. Sigara dumanında çoğunluğu potansiyel karsinojen olan 1200'den fazla karsinojenik madde saptanmıştır. Bunların en iyi bilinenleri inisiyasyon yapanlar; polisiklik aromatik hidrokarbonlar, promotor olanlar; fenol deriveleri, radyoaktif elementler; polonyum-210, karbon-14, potasyum-40, kontaminantlar; arsenik, nikel, mold ve katkı maddeleridir (15).

Akciğer kanseri gelişiminde farklı çevresel etkenlere ek olarak aile öyküsü ve genetik yatkınlık da önemli rol oynamaktadır. Sigara ve ilaç metabolizmasında rolü olan genler (CYP1A1, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, mEH, NAT2, GSTT1), DNA onarımında rolü olan genler (XRCC1, ERCC2, ERCC1) ve inflamasyonda rol oynayan genlerde (MMPs, Cox2) farklı allel ve genotip frekansları bildirilen anormalliklerdir (12). Ayrıca Siklin D1 ekspresyonunun premalign lezyonların invaziv ya da metastaza dönüşümü arttırdığı gösterilmiştir (27). Kromozom 3p'deki çok sayıda loküs Fragile Histidine Triad (FHIT), RASSF1A ve diğer tümör supresör genlerde değişiklikler de önemli bulgulardır (13, 15).

Klinik olarak görünür bir tümörün ortaya çıkması için ortalama 10-20 arasında genetik mutasyon oluşmalıdır. Akciğer kanseri gelişimi ile ilgili dominant onkogenler c-myc, k-RAS, EGFR ve HER-2/neu'dur. En sık delesyona ya da inaktivasyona uğrayan tümör supresör genler p53, RB ve p16'dır. p53 mutasyonu hem küçük hücreli hem de küçük hücreli dışı akciğer kanserinde en sık görülen mutasyondur (15). Sigara dumanı TP53 geninde spesifik mutasyona yol açarak aberran DNA metilasyonuna ve aberran metilasyon ürünlerinin açığa çıkmasına neden olur (27). Çalışmalar p53 mutasyonlarının adenokarsinomlardan ziyade SCC'larda

görüldüğünü göstermiştir. Ancak bunların prognostik önemi hala belirgin değildir (27). Küçük hücreli akciğer kanserinde c-myc ve RB mutasyonu daha sık iken, KHDAK'unda RAS ve p16 mutasyonu daha sık saptanır (15).

EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ (EGFR):

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde en sık izlenen yolaktır. EGFR diğer adıyla HER1/ErbB1; HER1/ErbB1, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4 den oluşan tirozin kinaz reseptörlerinden, ErbB familyasına üyedir. Tirozin kinazın oto fosforilasyonu ve aktivasyonu PI3K/AKT ve RAS/RAF/MAPK yollarını aktive eder. Bu intrasellüler sinyal yolları hücre membranından nükleusa sinyallerini iletir ve hücre sağ kalımını (antiapoptozis), proliferasyonunu, angiogenezini, invazyon ve metastaz ile ilgili genlerin transkripsiyonunu sağlar (27).

EGFR mutasyonları sıklıkla, hiç sigara içmeyen, KHDAK'larından adenokarsinom histolojisine sahip, Doğu Asyalı kadınlarda saptanmaktadır (28). Ancak bir çalışmada sigara içen erkek hastalardaki adenokarsinomlarda yüksek EGFR mutasyon oranları bulunmuştur (29). Beyaz hastaları içeren yakın zamanda yapılmış diğer bir çalışmada EGFR mutasyonu içeren tüm tümörlerin müsin içermeyen iyi diferansiye adenokarsinomlardan oluştuğu ve hepsinin TTF-1 pozitif olduğu saptanmıştır. Hastaların yarısında papiller ya da mikropapiller patern dikkati çekmektedir. Bu çalışmada ayrıca sigara dumanı maruziyetinin derecesi ile EGFR arasında ters ilişki görülmektedir (27).

KIRSTEN RAT SARCOMA (KRAS)

Ras proteinleri guanozin trifosfat süper ailesindedir. Bu ailenin en iyi bilinenleri KRAS, HRAS ve NRAS'dır. İnsan malignitelerinin büyük bir kısmında görülen RAS mutasyonlarının çoğunluğunu KRAS mutasyonları oluşturur. Akciğer adenokarsinomlarının %90'ında KRAS mutasyonu saptanmıştır (30).

KRAS aktive olduğunda 2 önemli yolak açılır. İlki hücre proliferasyonunu ve apoptozisi aktive eden MAPK yolağıdır. İkincisi antiapoptik hücre sağkalımını yöneten fosfoinozitol-3 kinaz (PI3K) yolağıdır (31). Akciğer kanserinde KRAS'ın

diğer moleküler aberasyonlarla da ilişkisi saptanmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri p53'ün fosforilasyonu, p16'nın metilasyonu ve bcl-2'nin dimerizasyonudur. KRAS mutasyonu insidansı, beyazlara göre Doğu Asyalı hastalarda anlamlı olarak düşüktür. KRAS mutasyonu, sigara içimi ve asbestoz öyküsü ile ilişkilidir. İnsidental olarak KRAS mutasyonu kadınlarda erkeklerden daha fazladır (32).

BRAF (V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1) MUTASYONLARI

B-Raf proto-onkogen serin/treonin protein kinaz gen mutasyonları KHDAK'larında izlenen, mutasyonlardan biridir (33). BRAF RAS yolağında anahtar faktördür. Yüzey reseptörleri ile aktive olduğunda RAS, BRAF'ı da içeren RAF'ı aktive eder. RAF MEK'i fosforile eder. MEK de ekstraselüler sinyal düzenleyicisi olan ERK'yi (extracellular signal-regulated kinase) aktive eder. ERK kanser progresyonu veya indüklenmiş hücre yaşlanmasını (programlı hücre ölümü) düzenler. BRAF mutasyonları kinaz aktivasyonuna veya kinaz aktivasyonu hasarına neden olur. Paradoksik olarak azalmış kinaz aktivitesine neden olan çoğu BRAF mutasyonları MEK ve ERK'yi aktive ederek CRAF'ın transaktivasyonuna neden olur (34). BRAF mutasyonu ağır sigara içicisi olan, erkek cinsiyetteki akciğer adenokarsinomu olgularında %1-3 oranında saptanmıştır (35).

HER2/neu MUTASYONLARI

HER2/neu EGFR ailesine ait bir onkogendir. Hücre proliferasyonunu düzenler. HER2/neu PI3K/AKT/mTOR ve RAS/RAF/MEK yolağını aktive eder. KHDAK'larının %4'ünde rapor edilmiştir. Aynı EGFR mutasyonları gibi hiç sigara içmeyen, lepidik paterni baskın akciğer adenokarsinomlu kadınlarda görülür (36).

DİĞER MOLEKÜLER PROGNOSTİK BELİRTEÇLER

Glioblastoma ve mide kanserlerinin %30'unda görülen PIK3CA mutasyonu, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %5'inden azında tanımlanmıştır. SCC'da adenokarsinomdan daha sık saptanır (37).

AKT mutasyonu, özellikle SCC'da olmak üzere, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %1'inde görülür (38).

Akciğer adenokarsinomlarında izlenen C-met mutasyonu ileri evre ve lenf nodu metastazı olan hastalarda, hasta sağ kalımının azalması ile ilişkili bir mutasyondur (39).

KIF5B-RET füzyonu Japonya ve Amerika'da akciğer adenokarsinomlarının %1-2'sinde bildirilen yeni bir mutasyondur. SCC'ların hiçbirinde gösterilmemiştir (40, 41).

ROS1 rearanjmanı, insülin reseptör ailesinden bir tirozin kinaz reseptörüdür. Sıklıkla glioblastomlarda tanımlanan bu mutasyon, KHDAK'lerinin %2'sinde görülür. ROS1 rearanjmanlı hastalar sıklıkla hiç sigara içmeyen genç hastalardır (42).

AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE HİSTOPATOLOJİ

AKCİĞER KANSERİNİN PREKÜRSÖR LEZYONLARI

1.Skuamöz Displazi ve Karsinoma İn Situ:

SCC'un öncül lezyonları olarak tanımlanan skuamöz displazi ve karsinoma in situ, SCC'un bazı histopatolojik özelliklerini taşıyan, invazyon yapmayan, ancak invazyon yapma potansiyeli olan lezyonlardır. Sigara dumanında tanımlanan 50-60 karsinojen ve yanı sıra 4000'in üzerinde kimyasal madde trakeobronşiyal epitelde kronik irritasyona neden olarak skuamöz displazi ve karsinoma insitu gelişiminde rol oynar. Kronik irritasyon trakeobronşiyal epitelde müköz hücre hiperplazisi, bazal hücre hiperplazisi ve skuamöz metaplazi gelişimine yol açar. Bunlardan bazal hücre hiperplazisi ve skuamöz metaplazi, skuamöz displazi için prekürsör lezyonlardır (1, 43).

Skuamöz displazi büyük hava yollarında bronş epitelinde gelişen, tek başına veya invaziv karsinom ile birlikte olabilen, SCC öncüsü bir lezyon grubudur (1, 43). 2004 DSÖ sınıflandırmasına göre skuamöz displaziler silya yokluğu, epitel kalınlığında artış, atipi derecesi ve atipik hücrelerin oranı ve dağılımına göre; hafif, orta, şiddetli displazi ve karsinoma in situ şeklinde derecelendirilir (13).

Hafif displazide epitelin bazal 1/3'lük bölümünde sınırlı, sitolojik ve yapısal minimal değişiklikler izlenir. Epitelde hafif kalınlaşma saptanır, ancak matürasyon tamdır. Superfisyel hücrelerde inceleme göze çarpar. Bazal hücre tabakası genişlemiştir. Nükleuslar vertikal yerleşimli olup, ince granüler kromatin içerir. Nükleol belirginliği ve mitoz izlenmez (13, 43). Orta derecede displazide sitolojik değişiklikler daha belirgindir. Hafif displazide görülen bulgulara ek olarak nükleer açılanma ve oluklanma ortaya çıkar. Hücreler biraz daha iri, pleomorfiktir. Epitelin alt 1/3'ünde mitozlar izlenir (13, 43).

Şiddetli displazide epitelde tam kat atipi izlenir. Vertikal nükleuslu hücreler epitelin üst 1/3'ünde de görülür. Hücreler irileşme ve pleomorfizm daha belirgindir. Nükleol belirginliği ve epitelin orta tabakalarına kadar uzanan mitozlar saptanır (13, 43).

Karsinoma in situda epiteli tam kat tutan belirgin atipi, pleomorfizm, mitoz ve maturasyon kaybı mevcuttur (13, 43).

Immünohistokimyasal olarak skuamöz displazi ve karsinoma in situda EGFR, HER2/neu, p53, MCM2, ki67, SK5/6, bcl-2, VEGF aşırı ekspresyonu; MUC1'in yanlış dağılımı, FHIT geni, folat bağlayıcı protein ve p16 gibi proteinlerin kaybı izlenir (13).

Preinvaziv bronşiyal lezyonlarda immunohistokimyasal incelemenin yapıldığı bir araştırmada düşük dereceli displaziden yüksek dereceli displazi ve karsinoma in situya doğru gidildikçe, P53 boyanma oranında anlamlı artış saptanmıştır (44).

Normal bronşiyal epitelde apoptoz ilişkili proteinlerden Bax sitoplazmik (+) izlenirken, ciddi displazide Bax kaybı saptanır. Bcl-2 normal bronşiyal epitelde bazal tabakada (+) boyanma gösterirken, karsinoma in situda bcl-2 aşırı ekspresyonu vardır. Karsinoma in situ ve orta/şiddetli displazide Siklin D1 ve Siklin E (+) dir (45).

Jeanmart M ve ark yüksek dereceli displazide düşük dereceli displaziye oranla p16 kaybının daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (44). Bu çalışmada Gazdar AF ve Brambilla E'nin çalışmasındaki (45) ile benzer şekilde yüksek dereceli displazi ve karsinoma in situ da siklin D1 ve siklin E aşırı ekspresyonları gösterilmiştir. Aynı çalışmada normal bronşiyal epitel displastik epiteldeki bax ve bcl-2 boyanmaları karşılaştırıldığında; normal epitelten displastik epitele gidildikçe bax boyanmasında azalma, bcl-2 boyanmasında ise artma izlenmiştir (44).

2. Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH) ve Adenokarsinoma İn Situ (AİS) (Önceki sınıflamada Bronkioloalveoler Karsinom)

AAH lokalize, genellikle 0.5 cm'den küçük, alveol duvarlarını veya respiratuvar bronşioelleri döşeyen hafif-orta derecede atipi gösteren, tip 2 pnömosit ve/veya Clara hücrelerinin proliferasyonu sonucu oluşur. Bazal membran boyunca hücreler arası boşlukların varlığı adenokarsinoma in situ ile ayırıcı tanıya yardımcı olur. Hücreler histolojik olarak yuvarlak-oval nükleuslu, kübik ya da alçak kolumnar şekillidir. Bazı otörler AAH'yi, düşük-yüksek dereceli olarak sınıflandırsa da bu derecelendirme önerilmemektedir. AAH ve AİS arasında morfolojik devamlılık vardır. Hücresellik ve atipi, AİS'da AAH'ye göre daha belirgindir (46).

İmmünohistokimyasal olarak AAH'de sürfaktan protein A (SP-A), karsinoembriyonik antijen (CEA), matriks metalloproteinaz (MMP), E-kaderin, β -katenin, CD44v6 ve TTF-1 pozitifliği saptanır (13).

Yeni Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (International Association for the Study of Lung Cancer)/Amerikan Göğüs topluluğu (American Thoracic Society)/Avrupa Solunum Grubu (European Respiratory Society) (IASCLC/ATS/ERS) sınıflamasına göre 3 cm ve altında invazyon göstermeyen pür lepidik paterne sahip proliferasyonlar AİS başlığı altında incelenir. Çoğu olguda nonmüsinöz tip II pnömosit veya Clara hücrelerinin tümöral proliferasyonu izlenir. Daha az olguda abondan apikal müsin içeren, uzun kolumnar müsinöz hücrelerin proliferasyonu görülür (1, 46).

3.Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi (DIPNEHH):

Nöroendokrin hücreler bronş veya bronşiyol epitelinde, az sayıda, tek tek ya da küçük gruplar şeklinde bulunur. Nöroendokrin hücre hiperplazisi genelde 30-70 yaş aralığındaki kadınlarda görülmektedir. Tipik klinik, yavaş gelişen solunum sıkıntısı ve öksürüktür. Sigara ile ilişkisizdir. Nöroendokrin hücre hiperplazisi nöroendokrin hücrelerin bazal membran ile sınırlanan tek tek, küme yapmış ya da lineer tarzda proliferasyonudur. Hematoksilen eosin (H&E) boyalı kesitlerde soluk sitoplazmalı hücre topluluklarının varlığı, stromal retraksiyon ve respiratuvar epitelde intralüminal polipoid yapılanma gibi morfolojik bulgular nöroendokrin hücre hiperplazi açısından ipuçlarıdır. DIPNEHH tanısı koymak için bu değişiklikler parankimde yaygın olmalı ve altta yatan herhangi bir inflamatuvar hastalık bulunmamalıdır. Çünkü inflamatuvar hastalıklara nöroendokrin hücre hiperplazisi eşlik edebilir. Ancak bu hiperplazi reaktif olup, karsinoid tümör gelişimine neden olmaz (1, 43, 45).

Tümörlet, karsinoid ve atipik karsinoidin prekürsör lezyonudur. Tümörlet, nöroendokrin hücre hiperplazisinden farklı olarak bazal membranı aşan, genellikle 2-3 mm çapında, çapı 5 mm'nin altında olan lezyonlardır. 5 mm çapa ulaştıklarında artık karsinoid olarak adlandırılmalıdır (43, 47).

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Akciğerin SCC'unun %50'den fazlası ana bronşlardan gelişir (48). Mikroskopik olarak diğer bölgelerin SCC'ları ile ortak özellikler taşır. Skuamöz diferansiyasyonu gösteren 3 anahtar morfolojik bulgu: Keratinizasyon, pearl yapıları ve hücreler arası köprülerdir (1). Diferansiyasyon, hücresel pleomorfizm ve mitotik aktivite dikkate alınarak; iyi, orta ve az diferansiye şeklinde derecelendirilir. Tümörün derecesi belirlenirken, tüm histolojik kesitlerde en az diferansiye alan temel alınır. Keratinizasyon ve hücreler arası köprüleşmeler iyi diferansiye karsinomlarda belirginken, az diferansiye karsinomlarda daha nadir izlenir. Diğer bölgelerdeki çok katlı yassı epitelden köken alan karsinomlara göre, akciğerin SCC'u genellikle orta ve az diferansiyedir (13, 49).

Skumöz diferansiyasyon kanıtı olan keratinizasyon sitolojik materyallerde ayırıcı tanıya yardımcı bir bulgudur. Papanicolaou özel boyasında keratinizasyon turuncu, parlak yeşil ya da kırmızı olarak izlenir. Ancak bu havada kurumaya bağlı olan sitoplazmik eozinofiliden ayırt edilmelidir. SCC'da sitoplazma opak veya dens olup, adenokarsinom ya da büyük hücreli karsinoma göre daha translusent görünür. Hücreler yuvarlak-oval elonge şekillidir ve keskin hücre sınırlarına sahiptir, uzun sitoplazmik bir kuyruk izlenebilir. Nükleus sıklıkla tek, santrale lokalize, köşeli ve hiperkromatiktir. Kromatin yoğun ve homojen olup, piknotik görünümündedir. Nükleol genelde izlenmez (1).

SCC santral bölge yerleşimli ise hem endobronşiyal/ peribronşiyal bölgeye, hem de akciğer parankimine doğru yayılarak büyüme gösterir. Bu tümörlerde tutulmuş olan bronküs boyunca intraepitelyal in situ yayılım saptanabilir. Adenokarsinom ve KHK bronş epitelinde izlenmez, tam tersine genellikle epitel altından büyür. Bu görünüm özellikle küçük biyopsi materyallerinde keratinizasyon ve hücreler arası köprü bulunmadığında histolojik tipe karar vermede yardımcıdır. Periferik yerleşimli SCC iyi sınırlı nodüler bir büyüme özelliğine sahiptir. Genellikle kavite yapma eğilimindedir. Parankim içinde alveolleri harap ederek ya da alveolleri doldurur tarzda büyüme gösterir (13, 49).

SCC'un DSÖ 2004 sınıflandırmasına göre papiller, berrak hücreli, küçük hücreli ve bazoloid varyantları mevcuttur (13).

Papiller skumöz hücreli karsinom endobronşiyal, ekzofitik büyüme gösteren bir tümördür. Mikroskopik olarak fibrovasküler stroma etrafında papiller konfigürasyonda büyüme gösterir. Papiller yapıları döşeyen epitelde kalınlaşma ve tam kat belirgin hücresel atipi bulunur (48). Olguların çoğunda invazyon saptanır. Ancak bazı olgularda invazyon olmaksızın sadece sınırlı miktarda intraepitelyal uzanım görülebilir (13, 49).

Berrak hücreli varyantta tümör hücrelerinin neredeyse tamamını, belirgin hücre sınırları olan berrak sitoplazmaya sahip hücreler oluşturur. Sitoplazmik PAS (+) glikojen içeren tümör hücreleri nedeniyle böbreğin metastatik berrak hücreli karsinomu ile karışabilir (13).

Küçük hücreli varyant, hiperkromatik nükleus, belli belirsiz bir nükleol, nükleer katlanma, ince nükleer membran ile karakterize klasik KHK hücrelerinin nükleer özelliklerini göstermeyen, morfolojik olarak küçük tümör hücrelerinden oluşan az diferansiye bir SCC varyantıdır. KHK'a kıyasla daha iyi gelişmiş fibröz bir stroma ve belirgin hücre yuvalanmaları içerir. Ayrıca bu alanlarla içiçe geçmiş oldukça belirgin skuamöz diferansiyasyon alanları vardır. Hücrelerin nükleusları daha kaba kromatinli olup, nükleol içerir (13, 49). Bu varyanttaki hücrelerin gerçek KHK hücrelerinin nükleer özelliklerini taşımaması, SCC ve KHK'u bir arada içeren kombine KHK'dan ayırımını sağlar (13, 48).

Bazaloid varyant, solid adalar ve kordonlar şeklinde gelişim gösteren bir tümördür. Tümör hücreleri tümör adalarının periferinde belirgin palizadlaşma yapar. Adaların ortalarında komedo nekrozların varlığı bu tümör için karakteristiktir. Tümör uniform görünümlü küçük-orta çaplı, soluk eozinofilik sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleol içermeyen hücrelerden oluşur. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücreleri 34bE12, p63 ve S-100 pozitifdir (50, 51).

Skuamöz hücreli karsinomda immunohistokimya

SCC'ların büyük bir kısmı yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) (34bE12), CK5/6, p63 ve CEA ile pozitif boyanma gösterir. Olguların az bir kısmında düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin (LMWCK) (35bH11) pozitif olup, çok daha azında CK7 ve TTF-1 pozitifliği saptanır (13).

Son yayınlarda p63'ün izoformu olan poliklonal p40'ın p63'den daha spesifik olduğunu destekleyen bulgular mevcuttur (1). P63 ve p40'ın birbirine olan üstünlüğünün araştırıldığı bir çalışmada, 81 SCC, 205 adenokarsinom ve 152 büyük hücreli lenfoma tanılı akciğer rezeksiyon materyallerinde 81 SCC olgusunun tümü

p63 ve p40 ile boyanma göstermiştir. Ancak p63, 205 adenokarsinom olgusunun %31'ini, p40 ise yalnızca %3'ünü boyamıştır. Yine benzer şekilde p63 büyük hücreli lenfomaların %54'ünde pozitif boyanma gösterirken, hiçbiri p40 ile boyanma göstermemiştir. Bu çalışmada p63 ve p40'ın sensitivitesi %100 tespit edilmiştir. SCC dışı olguların tümü dahil edildiğinde spesifite p63 için %60, p40 için %98 bulunmuştur. Lenfomalar dışlandığında ise spesifite p63 için %69, p40 için %97 tespit edilmiştir (52).

NTRK-1 ve NTRK-2'nin glandüler diferansiyasyona göre skuamöz diferansiyasyonu belirlemede daha faydalı belirteçler olduğu bildirilmiştir. Fakat bu 2 belirtecin akciğer karsinomlarındaki ekspresyon profilleri henüz bilinmemektedir (53). Terry J ve ark SCC için p63'ün tek başına en sensitif, NTRK2'nin en spesifik belirteç olduğunu bildirmiştir (5). NTRK-2 pozitif tümörlerin daha fazla lenf nodu metastazı yaptığını gösteren farklı bir çalışma da mevcuttur (54).

Skuamöz epitelde desmozom proteinlerinin yapımından sorumlu olan, desmocollin3 proteinini kodlayan DSC3 geninin SCC'lerde aşırı eksprese olduğu saptanmıştır (55). Desmocollin-3'ün andiferansiye KHDAK'larında skuamöz diferansiyasyonu göstermede yararlı olduğunu gösteren yeni yayınlar mevcuttur (10, 56).

Yeni bir belirteç olan Desmoglein-3 desmozomal yapıyı oluşturan major proteinlerden biridir ve akciğerin SCC'ünü diğer KHDK'lardan ayırmada etkili olabileceği düşünülmektedir (2, 56). Primer KHDAK'nin incelendiği bir çalışmada desmoglein-3 ile membranöz boyanmanın SCC'lara karakteristik olduğu gösterilmiştir ve adenokarsinomların hiçbirinde bu boyanma paterni izlenmemiştir (57).

KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM

KHK küçük çaplı, yuvarlak-fuziform şekilli, dar sitoplazmalı, granüler nükleer kromatin paterni gösteren, nükleol içermeyen ya da belirsiz bir nükleol bulduran hücrelerden oluşan yüksek dereceli, agresif bir tümördür. Nükleer kalabalıklaşma ve belirgin nekroz tipik özelliğidir. Bu tümörde 2 mm²'de ortalama 80 mitoz izlenir. Küçük biyopsilerde mitozu tanımlamak zor olabilir, nekroz

olmayabilir. Tümör genellikle diffüz kordonlar şeklinde gelişim gösterir. Ancak rozet yapıları, periferik palizadlaşma, organoid nest yapıları oluşturan yığıntılar şeklinde ve nadir olarak da glandüler diferansiyasyonu anımsatan tübül ve duktus yapıları şeklinde de gelişim gösterebilir. Bazen diskohezif büyüme paterni ile malign lenfomayı taklit edebilir. Çok nadiren pseudopapiller patern görülebilir. Eğer KHK saf histoloji gösteriyorsa sadece KHK olarak sınıflanır (13, 58, 59).

KHK genellikle iyi boyanmış hematoksilen eozin bir kesit ile tanı alabilir. Bazı problemlili olgularda immünohistokimya yardımcıdır. Olguların sadece %5'inde radyolojik olarak düzgün sınırlı, tek lezyon mevcuttur. Olguların çoğunluğu ileri evrede başvurur. İleri evre hastalarda küçük biyopsi ve sitoloji örnekleri ile tanı konur. Genel olarak tüm hastalar ağır sigara içicileridir (14).

İlk kez 1962 yılında Kreyberg KHK'ü yulaf hücresi ve poligonal hücre tipi olarak iki grup halinde sınıflandırmıştır. Günümüzde ise DSÖ 2004 sınıflamasına göre saf KHK ve kombine KHK olarak iki alt tipe ayrılmaktadır (13, 14).

Kombine Küçük Hücreli Karsinom

Kombine KHK, histolojik olarak KHK'a en az %10 oranında SCC, adenokarsinom, iğsi hücreli ya da dev hücreli karsinom komponentleri eşlik ettiği zaman kullanılması önerilen bir terimdir (60). Cerrahi rezeksiyonla çıkarılan 100 akciğer tümörünün incelendiği bir çalışmada Nicholson SA ve ark kombine KHK oranını %28 bulmuştur. Bunların %16'sı büyük hücreli karsinom ile kombine KHK, %9'u adenokarsinomla kombine KHK ve %3'ü SCC'la kombine KHK morfolojisindedir (58).

Küçük Hücreli Karsinomda İmmünohistokimya

Aslında KHK'da en önemli boya H&E boyasıdır ve birçok olguda immünohistokimya olmadan da tanı konulabilir. İmmünohistokimya sadece problemlili olgularda tercih edilir. Pansitokeratin (PANCK) tümörün lenfoid doku kökenli değil, karsinom olduğunu göstermede faydalıdır. CK 7 ve CK 20, KHK tanısı için çok yararlı değildir. Çünkü olguların sadece yarısı CK 7 pozitifdir ve

%10'dan az olgu CK 20 pozitifdir. En yararlı nöroendokrin markerlar CD56, kromogranin ve sinaptofizinden oluşan paneldir. KHK'ların 2/3'si kromogranin ve sinaptofizinin negatif olabilir. CD56 %90-100 oranında pozitifdir ancak daha az spesifiktir. KHK'lar her 3 nöroendokrin belirteç ile güçlü ve diffüz bir boyanma gösterebilir, ancak morfoloji tanısal ise (tümörde yüksek proliferasyon indeksi ve yüksek mitotik aktivite gibi) bu durum karsinoid lehine yorumlanmamalıdır. Bunun tersi olarak da tümör hücreleri nöroendokrin belirteçlerle zayıf fokal pozitif boyanma gösterebilir. Olguların %10'undan azında ise her 3 nöroendokrin marker negatif olabilir. Ancak morfoloji tanısal ise yine KHK olarak tanı verilmelidir (61, 62).

Her 3 nöroendokrin belirtecin ve TTF-1'in negatif olduğu olgularda ise PANCK pozitifliği ve skuamöz belirteç olan p63 negatifliği ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. Yine immünohistokimya yardımı ile lenfoma, malign melanom ve bazaloid karsinom ayırt edilmelidir. Negatif immünohistokimya boyaları nükleer detay ve mitozu değerlendirmede faydalı olabilir (14).

KHK, KHDAK (büyük hücreli karsinom veya bazaloid SCC alt tipleri), malign lenfoma, kronik inflamasyon, diğer nöroendokrin tümörler (karsinoid tümör ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom), malign melanom, meme veya prostatın metastatik karsinomları ve diğer organların nöroendokrin karsinomlarının metastazlarından ayrılmalıdır (13, 63).

ADENOKARSİNOM

Adenokarsinomlar, 2004 DSÖ'de glandüler diferansiyasyon veya müsin üretimi gösteren, asiner, papiller, bronkioloalveoler veya müsin üreten solid büyüme paterni gösteren tümörler olarak tanımlanmıştır (13). Çapı 3 cm'nin altında ve invazyonu 5 mm'nin altında olan lepidik tümörler için yeni bir adenokarsinom alt tipi tanımlanmıştır:

Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MİA)

MİA çapı 3 cm ve altında olan baskın olarak lepidik paternden oluşan, radyolojik olarak solid komponent içeren buzlu cam görünümünde soliter

lezyonlardır. MIA tanısı için tümör herhangi bir odakta 5 mm ve altında invazyon içermelidir (46).

MIA olgularında invaziv komponent lepidik paternin dışında kalan asiner, papiller, mikropapiller tiplerin olduğu alandan ölçülmelidir. İnvazyon ölçülürken tümör hücrelerinin infiltre ettiği myofibroblastik stroma görülmelidir. Birden fazla invaziv odak varsa en büyük olan temel alınmalıdır. Eğer invazyon çapı ölçülemiyorsa, invaziv komponentlerin toplam yüzdesinin, total tümör çapı ile çarpılması sonucu, tahmini invazyon büyüklüğü bulunarak raporlanmalıdır. Lenfatik, kan damarı ve plevral invazyon ile tümör nekrozunun MIA tanısını ekarte ettirdiği unutulmamalıdır (46).

AIS ve MIA tanıları sadece rezeksiyon materyalinde konulmalıdır. Bu yüzden raporlamadan önce kitlenin tamamı örneklenmelidir. Bu özelliği taşıyan 3 cm'den büyük soliter tümörlerde sağ kalım konusunda yeterli bilgi mevcut olmadığı için bu olgular için "lepidik baskın adenokarsinom, AIS ya da MIA şüpheli" terimi önerilmektedir (1, 46).

İnvaziv adenokarsinomlarda invazyon odağı 0,5 cm'nin üstündedir ve bu odak lepidik patern dışında asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternden birini içermelidir. Tümörde invaziv tümör hücrelerini içeren miyofibroblastik stroma da izlenmelidir (46).

Yeni sınıflandırmada tümördeki baskın paternin belirlenmesi ve eşlik eden paternlerin (en az %5 olmalı) raporda belirtilmesi gerekmektedir. Baskın paternle sınıflandırma ayrıca tümörün moleküler özellikleri hakkında fikir edinmemizi de sağlayacaktır. Papiller ve lepidik paternde EGFR mutasyonları, mikropapiller paternde KRAS, EGFR, BRAF, müsinöz adenokarsinomlarda KRAS mutasyonları, solid ve asiner paternde p53 mutasyonları daha sıktır (27).

İnvazyonu 5 mm'nin üstünde olan baskın lepidik paternli adenokarsinom

Lepidik baskın tip invaziv adenokarsinomlar nonmüsinöz tipte hücrelerden oluşur. 5mm üzerindeki invazyon alanı lepidik patern dışındaki asiner, papiller, mikropapiller ve solid komponentleri içerir. İnvaziv tümör hücrelerini içeren miyofibroblastik özellikte stroma dikkat çeker. Nekroz varlığı, plevral ya da anjiolenfatik invazyon MIA'dan ayrımını sağlar. Reaktif ve benign olaylar özellikle kor biyopsilerde ve frozen kesitlerde lepidik paterni taklit edebilir. Ayrıca kronik inflamatuvar durumlarda izlenen Tip II pnömosit hiperplazisi frozenda donma artefaktına bağlı lepidik paterni taklit edebilir. Metastatik karsinomlar da bazen lepidik patern şeklinde akciğeri infiltre edebilir (46). Yapılan birkaç yeni çalışma bu tümörlerde sağkalımın %86-90 arasında olduğunu göstermektedir (64, 65).

Asiner baskın tip adenokarsinom

Asiner yapı genellikle oval ya da yuvarlak tümör hücreleri ile çevrelenmiş sentral luminal yapılar olarak tariflenmiştir. Tümör hücreleri ve/veya glandüler boşluklar müsin içerebilir. Ayrıca belirgin lümen oluşturmeyen periferik nükleer polarizasyonlu hücre toplulukları ve kribriform yapılar da asiner patern içinde yer almaktadır (13,46).

Papiller baskın tip adenokarsinom

Sentral fibrovasküler koru çevreleyen atipik hücreler ile çevrili papiller yapılardan oluşur. Gerçek papiller yapılar lepidik karsinomdaki alveoler duvarların tanjansiyel kesitlerinden ayırt edilmelidir. Alveol boşlukları içinde papiller yapı bulunduran lepidik paternli tümörler papiller adenokarsinomdur. Myofibroblastik stroma bu paternin tanısı için gerekli değildir (1, 13, 46).

Mikropapiller baskın tip invaziv adenokarsinom

Sıklığı %1-5 oranında olan erken evrelerde dahi kötü prognozu temsil eden alt tiptir. Genellikle küçük, minimal nükleer atipi içeren küboidal hücrelerden oluşur, fibrovasküler kor içermez. Yüzük benzeri glandüler yapılar alveol boşlukları içinde yüzebilir. Vasküler ve stromal invazyon sıklıdır. Psammom cisimcikleri içerebilir (46).

Müsin üreten solid baskın tip invaziv adenokarsinom

Adenokarsinomlarda izlediğimiz asiner, papiller, mikropapiller ve lepidik paternleri belirgin olarak göstermeyen tümörlerdir. Tümör %100 solid ise 2 büyük büyütme alanının her birinde en az 5 tümör hücresinde histokimyasal olarak müskarmin özel boyası ile müsin tesbit edilmesi gerekmektedir. SCC ve büyük hücreli karsinomdan ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Her iki karsinomda nadir intraselüler müsin pozitifliği gösterebilir. Bazı solid adenokarsinomlar yoğun eozinofilik sitoplazma içererek morfolojik olarak SCC'ü taklit edebilir. Ayırıcı tанда p63 veya p40 gibi SCC belirteci olan 2 belirteçten biri ve adenokarsinom belirteci olan TTF-1 kullanımı yardımcı olmaktadır (46). Son yıllarda yapılan çalışmalar p63'ün izomeri olan p40'ın SCC için daha spesifik olduğu yönündedir (52).

İnvaziv Adenokarsinom Varyantları

2004 yılında DSÖ sınıflamasında fetal adenokarsinom, müsinöz (kolloid) adenokarsinom, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli ve şeffaf hücreli adenokarsinom, adenokarsinom varyantı olarak sınıflanmıştır (13). Ancak son adenokarsinom sınıflamasında müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli ve şeffaf hücreli adenokarsinomlar subtipten çıkarılmıştır. Taşlı yüzük ve şeffaf hücreli varyantlar diğer histolojik paternlerden özellikle solid patern ile beraber görülen histolojik değişiklikler olarak kabul edilmektedir. Anaplastik lenfoma kinaz gen füzyonları (EML4-ALK) %56 oranında taşlı yüzük hücreli komponent içeren olgularda gözlenir. EML4-ALK translokasyonu olan olgularda crizotinib tedavisi etkilidir (1, 66).

Müsinöz kistadenokarsinom ilk kez 1989'da tariflenmiş bir antitedir. Literatürde 11'i erkek, 9'u kadın, yaşları 29-73 arasında değişen 20 olgu mevcuttur. Makroskopik olarak kalın duvarlı kaviter lezyonlardır. Kist müsinöz epitelle döşeli çok sayıda septa içerir. Literatürdeki 3 hasta nüksten ex olmuştur. Son sınıflamada adenokarsinom varyantları sınıfından çıkarılmış olup, kolloid adenokarsinomun uniloküler varyantı olarak kabul edilmiş ve bu gruba eklenmiştir (46).

Son adenokarsinom sınıflamasında invaziv müsinöz adenokarsinom (eski müsinöz BAK) kolloid tip, düşük ve yüksek dereceli fetal adenokarsinom, enterik tip adenokarsinom, adenokarsinom varyantları olarak sınıflanmıştır (1, 46).

İnvaziv müsinöz adenokarsinom (Eski sınıflamadaki müsinöz BAK)

Yeni yayınlar eski sınıflamadaki müsinöz BAK olarak sınıflanan tümörlerin, önceden nonmüsinöz BAK olarak sınıflanan tümörlerden çok farklı klinik, radyolojik, patolojik ve genetik özellikleri olduğunu göstermiştir. İnvaziv müsinöz tümörlerde KRAS mutasyonları sık görülürken, EGFR mutasyonu saptanmaz. Nonmüsinöz adenokarsinomlarda ise EGFR mutasyonu bulunurken, KRAS mutasyonları oldukça nadirdir. Bu yüzden bu iki tümör yeni sınıflandırmada ayrı başlıklar altında incelenmektedir (46, 66).

Morfolojik olarak invaziv müsinöz adenokarsinomlar, nükleer atipinin belirgin olmadığı kolumnar ve goblet hücre morfolojisinde, bol intrasitoplazmik müsin içeren hücrelerden oluşur. İnterstisyel kalınlaşma görülmez. Çok sayıda olma eğilimindedir. Her bir morfolojik komponentten en az %10 oranında görülüyorsa raporlama “mikst müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom” şeklinde olmalıdır. Nonmüsinöz adenokarsinomlarda olduğu gibi lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternleri içeren müsinöz adenokarsinomlarda paternlerin yüzdelenmesinin anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir. Stromal invazyon alanlarındaki malign hücreler daha az sitoplazmik müsin içeren, belirgin atipili hücrelerdir. Bu tümörlerin müsinöz AİS ve MİA’dan farklı özellikleri vardır. Çapı 3 cm’den büyük, invazyon alanı 5 mm’nin üzerinde, komşu parankime milier yayılma eğiliminde, çok sayıda nodüllerle karakterizedir (1, 66).

İnvaziv müsinöz adenokarsinom müsin oluşturan ancak goblet hücresi ve kolumnar diferansiyasyonu olmayan tümörlerden ayırt edilmelidir. Işık mikroskopunda ya da müsin boyaları ile müsin içeriği gösterilen tümörleri müsin oluşturan ya da müsinöz özellikli olarak isimlendirmek daha uygundur (66).

Kolloid adenokarsinom

Alveol duvarlarının müsin ile distansiyonuna ve yıkımına yol açan aşırı ekstraselüler müsin üreten tümörlerdir. Goblet hücrelerinden veya müsin salgılayan hücrelerden oluşur. Bu tümörler pr olmaktan çok diğer tiplerle beraberdir. Baskın komponent olduğunda kolloid adenokarsinom olarak sınıflanmalıdır. Eski sınıflamadaki adenokarsinom varyantları başlığı altında incelenen oldukça nadir olarak izlenen müsinöz kist adenokarsinomlar yeni sınıflamada bu gruba dahil edilmiştir (66).

Fetal adenokarsinom

Fetal akciğer tübüllerine benzeyen glikojenden zengin, subnkleer vakuollü, silyalı hücreler ile deli tübüllerden oluşur. Skuamoid morller içerebilir. Çoğu düşük derecelidir. Yüksek dereceli olanlar diğer histolojik subtipler ile bir arada bulunabilir. O zaman baskın komponente göre sınıflanır. Daha çok gençlerde görülür. Bu tümörler beta katenin gen mutasyonları içerir ve immünohistokimyasal incelemede aberran nükleer ve sitoplazmik ekspresyon gösterilebilir. Bu zellik yüksek dereceli fetal adenokarsinomlar ile ayırıcı tanısının yapılmasına yardımcı bir özelliktir (46).

Enterik tipte adenokarsinom

Kolorektal adenokarsinomların morfolojisini ve immünohistokimyasal özelliklerini gösteren tümörlerdir. Eğer bir tümörde bu tip özellikler %50'yi aarsa "enterik diferansiyasyonlu adenokarsinom" olarak isimlendirilir. Enterik markerlardan en az biri pozitifdir (CDX2, CK20, MUC2). CK7 ve TTF-1 pozitifliği ve lepidik paterni de içeren heterojenite ayırıcı tanıda yardımcıdır. Bu olgularda klinik olarak kolorektal adenokarsinom olmadığı kanıtlanmalıdır. Histolojik olarak kolorektal adenokarsinoma benzeyen, ancak kolorektal immünohistokimyasal belirteçleri negatif olan tümörler, "enterik morfolojili adenokarsinom" olarak sınıflandırılır (13, 66).

BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM

DSÖ 2004 sınıflandırmasında büyük hücreli karsinom; glandüler veya skuamöz diferansiyasyon göstermeyen ve KHK'un sitolojik ve yapısal görünümünü içermeyen, akciğerin undiferansiye KHK'ları olarak tanımlanmıştır. Histopatolojik olarak belirgin nükleollü, veziküle nükleuslu, büyük poligonal şekilli hücrelerin oluşturduğu tabakalar ve yuvalanmalardan oluşur (13).

DSÖ 2004 sınıflamasına göre büyük hücreli karsinom; nöroendokrin büyük hücreli karsinom, bazaloid büyük hücreli karsinom, lenfoepiteliyoma benzeri büyük hücreli karsinom, berrak hücreli büyük hücreli karsinom ve rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom alt tiplerine ayrılır (13).

Büyük hücreli karsinom SCC ile karşılaştırıldığında karakteristik olarak CK 5/6 ve CK 14 ile boyanmaz. Adenokarsinom ile karşılaştırıldığında MOC 31 ile boyanmaz. EGFR, PDGFR α ve c-kit ekspresyonları gösterebilir (67).

Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

Diğer nöroendokrin karsinomlar gibi organoid, palizadlaşan, trabeküler veya rozet benzeri büyüme paterni gösterir. KHK'larının sitolojik özellikleri olan büyük hücre, poligonal şekil, düşük nükleus/sitoplazma oranı, veziküler nükleer kromatin paterni ve belirgin nükleol gibi özelliklere sahiptir. Nekroz ve yüksek mitoz oranı içeren (≥ 11 mitoz/2mm²) (2mm²'de ortalama 60 mitoz) yüksek dereceli bir tümördür. En az bir nöroendokrin belirteç pozitifdir ya da elektron mikroskopunda nöroendokrin granüller izlenir. Işık mikroskopunda büyük hücreli nöroendokrin karsinomu taklit eden, ancak immünohistokimya veya elektron mikroskobu ile nöroendokrin diferansiyasyon göstermeyen tümörlerde "nöroendokrin morfolojiye sahip büyük hücreli karsinom" terimi kullanılabilir (14, 68).

Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom terimi ise KHK'nin adenokarsinom veya SCC histolojik tiplerini içeren tümörler için kullanılır. İmmünohistokimyasal olarak nöroendokrin komponentte kromogranin ve sinaptofizin, küçük hücreli dışı komponentte HMWCK pozitifdir (13, 68).

Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar PANCK (AE1/AE3), NSE ve protein gene product (PGP 9.5) pozitifdir. Büyük hücreli karsinomların aksine MOC 31 pozitifliği gösterebilir. Ek olarak bu tümörlerde Cam 5.2, CD56, bcl-2, CK7, CK19, BerEP4 ve trombomodulin ile pozitif boyanma izlenebilir (67).

Bazaloid Büyük Hücreli Karsinom

Bazaloid karsinom; solid, nodüler veya trabeküler büyüme paterni ile birlikte periferik palizadlaşan hücreler içerir. Tümör hücreleri, kübikten mekik biçimine değişen küçük monomorfik hücrelerdir. Sitoplazma oldukça dar ve mitotik oran 2mm²'de 15-50 olacak şekilde oldukça yüksektir. SCC'un bazaloid varyantının aksine skuamöz diferansiyasyon alanı içermez. Çoğu bazaloid karsinom stromada hiyalin ya da mukoid dejenerasyon ve küçük kistik boşluklar içerebilir. Ayrıca komedo tip nekroz sıktır. İmmünohistokimyasal olarak CK 34β12 tüm olgularda pozitif iken, TTF-1 negatiftir (13). PANCK, EGFR, CK5/6, CK19, BerEP4 ve p63 ile pozitiflik izlenir (67).

Lenfoepitelyoma Benzeri Büyük Hücreli Karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri büyük hücreli karsinom; büyük veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerin sinsityal büyüme paterni oluşturmaları ve stromada yoğun lenfositik infiltrat ile karakterizedir. Tümörün diffüz tabakalardan oluşan itici bir büyüme paterni vardır. Lenfoid reaksiyonu matür lenfositler ile karışık plazma hücreleri, histiyositler daha nadir olarak da nötrofil ve eosinofiller oluşturur (13). İmmünohistokimyasal olarak Cam5.2, PANCK, EMA, CEA, BerEP4 ve bcl-2 pozitifliği izlenebilir. Güneydoğu Asya'da akciğerin lenfoepitelyoma benzeri karsinomlarının %40-90'ı EBV virüs infeksiyonu ile ilişkilidir. Batı ülkelerinde ise EBV pozitif olgular daha nadirdir (67).

Berrak Hücreli Büyük Hücreli Karsinom

Berrak hücreli büyük hücreli karsinom; böbrek, tiroid ve tükürük bezindeki berrak hücreli karsinomları anımsatır şekilde, köpüksü sitoplazmalı, geniş poligonal hücreler ile karakterizedir (13).

Rabdoid Fenotipli Büyük Hücreli Karsinom

Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinomda tümör hücrelerinin en az % 10'unu rabdoid hücreler oluşturur. Bu rabdoid hücrelerin eosinofilik sitoplazmik globülleri içinde yer alan intermediate filamentleri vimentin, PANCK ve desmin pozitifdir. Saf rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom oldukça nadirdir. Tümör içinde küçük adenokarsinom foküsleri ve nöroendokrin belirleyiciler ile pozitiflik görülebilir (13). Berrak hücreli karsinomun ve rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinomun immünohistokimyası değişkendir ve klinik anlamı belirsizdir (67).

ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM

Adenoskuamöz karsinom, biri en az %10 olacak şekilde SCC ve adenokarsinom içeren tümörlerdir (69). Genellikle akciğerin periferindeki santral bir skar üzerinden gelişir. Keratin ve hücreler arası köprülerin varlığı ile SCC alanları; asini, tübül veya papiller yapıların varlığı ile adenokarsinom alanları belirlenir. Eğer adenokarsinom komponenti müsin üreten solid paternde ise, tanı koymak güçleşir. Bu durumda adenokarsinom tanısı koymak için diğer solid tip adenokarsinomlarda olduğu gibi bir büyük büyütme alanında 5 müsin damlacığı görmek gerekir. Tümör, ayrıca bu iki komponente ilave olarak büyük hücreli komponent içerebilir. Ancak bu durumda tanı yine adenoskuamöz karsinomdur (13).

Adenoskuamöz karsinomun, mukoepidermoid karsinomdan ayırımı zordur. Düşük dereceli bir mukoepidermoid karsinomda; atipi içermeyen veya hafif atipi içeren intermediate veya skuamoid hücreler ile karışık müsinöz glandlar mevcuttur. Yüksek dereceli mukoepidermoid karsinomun ayırımı daha da güçtür. Müsinöz ve epidermoid hücrelerin karışımı ile oluşan karakteristik görüntü, proksimal, ekzofitik, endobronşiyal yerleşim, düşük dereceli mukoepidermoid alanların varlığı, keratinizasyon veya skuamöz inci yapılarının ve altta yatan skuamöz karsinoma in situ alanlarının yokluğu, yüksek dereceli mukoepidermoid karsinom lehine bulgulardır. Ancak tüm olgularda tam bir ayırım her zaman mümkün değildir (13).

İmmünohistokimyasal olarak SCC ve adenokarsinom özelliklerini birlikte gösterir. PANCK, CK 7 ve EMA pozitifdir. TTF-1 pozitifliği adenokarsinom alanı ile sınırlıdır (13).

Sarkomatoid Karsinom

Sarkomatoid karsinomlar, sarkom ya da sarkom benzeri (iğsi/dev hücreli) komponent içeren KHDAK'leri grubundan az diferansiye tümörlerdir. Sarkomatoid karsinomlar makroskopik olarak iki gruba ayrılabilir. Periferik yerleşimli tümörler 5 cm'den büyük gri-sarı, kahverengi ve iyi sınırlıdır. Kanama ve nekroz gibi bulgular gözlenebilir. Sesil veya saplı olarak intrabronşiyal büyüyen tümörler ise genellikle daha küçük çaplıdır ve tuttukları alandan akciğer parankimine infiltrasyon gösterebilir (13).

Sarkomatoid karsinomların histogenezi tartışmalı olup, çeşitli görüşler bildirilmiştir. Moleküler çalışmalara dayanılarak ortaya konan ve yaygın olarak kabul edilen görüş tümörün epiteliyal ve sarkomatöz bileşenlerinin aynı histolojik orijinden kaynaklandığı ve tümörün bifazik monoklonal bir tümör olduğudur (70-72). 2004 DSÖ'ye göre 5 alt tipe ayrılır (13).

Sarkomatoid Karsinom Alt Tipleri

Pleomorfik karsinom: Herhangi bir KHDAK ve beraberinde tümörün en az %10'unu oluşturan iğsi veya dev hücreler ile karakterizedir. İğsi hücreler fasiküller veya storiform yapılar oluşturur. Mitoz siktir. Stroma fibröz ya da miksoiddir. Diskohezif malign dev hücreler poligonal şekilli, tek ya da çok pleomorfik nükleus içeren geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir (73). PANCK, vimentin, CEA, düz kas aktin'in birlikte ekspresyonları izlenebilir (13).

İğsi hücreli karsinom: Tümörün tamamı sadece iğsi hücrelerden oluştuğunda iğsi hücreli karsinom olarak tanımlanır. Tümörü oluşturan hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü hücreler adalar ve düzensiz fasiküller şeklinde dizilir. Adenokarsinom, SCC, dev hücreli veya büyük hücreli karsinom

alanı içermez. Tümör kitlesini lenfositik infiltrat çevreler. İmmunohistokimyasal olarak pleomorfik karsinom ile benzer ekspresyon paterni gösterir (13).

Dev hücreli karsinom: Tek ya da çok sayıda pleomorfik nükleuslu, atipik, bazaar tümör dev hücrelerinden oluşur. Tümör hücreleri diskoheziftir. Sıklıkla nötrofillerden zengin yangısal infiltrat seçilir. Dev hücreler TTF-1 pozitifliği gösterebilir (13).

Karsinosarkom: Malign kırıkta, kemik ya da iskelet kası gibi diferansiye sarkom alanı ve karsinom komponenti içeren bifazik bir tümördür. Karsinom komponenti sıklıkla SCC'dur. SCC'u adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom takip eder. Sarkomatöz komponenti sıklıkla az diferansiye iğsi hücreli sarkomlar oluşturur. Epitelyal komponenti PANCK, kondrosarkom alanı S-100, rabdomyosarkom alanı kas belirteçleri ile pozitif boyanır (13).

Pulmoner blastoma: Karsinosarkom gibi bifazik bir tümördür. Primitif epitelyal ve primitif mezankimal elemanlardan oluşur. Karsinosarkomlar ise histopatolojik olarak malign özellikte epitelyal ve mezankimal elemanlar içerir. Epitelyal bileşeni KHDAK oluşturur ve bu sıklıkla epidermoid karsinomdur (%45-70). Adenokarsinom (%20-31) ve büyük hücreli karsinom (%10) ise daha az sıklıkta görülmektedir. Sarkomatöz bileşen genellikle az diferansiye "iğsi hücreli" sarkomdur. Spesifik sarkomatöz diferansiyasyon alanları sıklıkla rabdomyosarkom, daha nadir olarak osteosarkom, kondrosarkom veya bunların kombinasyonu şeklinde olabilir (64, 69). Fetal adenokarsinom komponenti epitelyal belirteçler ile (PANCK, EMA, CEA), morular hücreler kromogranin A ile boyanma gösterir.

KARSİNOİD TÜMÖR

Karsinoid tümör; trabeküller, palizadlaşmalar, organoid yapılar, rozet benzeri görünümde nöroendokrin differansiyasyonu düşündüren büyüme paterni gösterir (13). Tümörü oluşturan hücreler ince granüler sitoplazmalı, nükleus kromatinleri ince, granüler yapıda hücrelerdir (64, 69).

Karsinoid tümörler tipik karsinoid ve atipik karsinoid olmak üzere 2 alt tipe ayrılır (13). Her iki tümör de histolojik olarak organoid gelişim paterni gösteren uniform hücrelerden oluşur. Çok farklı histopatolojik paternler izlenebilir. İğsi hücreli, trabeküler, palizadlaşan, rozet benzeri, papiller, sklerozan papiller, glandüler ve foliküler paternler gibi. Onkositik, asinik hücre benzeri, taşlı yüzük, müsin üreten veya melanositik sitolojik özellikler ise daha nadir olarak görülebilir (14, 64, 69). Pleomorfizm, vaskularizasyon ve hücresellikte artış gibi özellikler tipik karsinoid ile atipik karsinoid tümörleri ayırmada çok yardımcı değildir. Tipik karsinoid ile atipik karsinoid tümörleri ayırmak için nekroz ve mitozdan yararlanılır. Tipik karsinoidlerde nekroz izlenmez, mitoz 2 mm²' de 2'nin altındadır. İki milimetre karede 2-10 mitoz ve coğrafî olmayan sınırlı nekroz sıklıkla atipik karsinoid tümörlere eşlik edebilir (14, 64).

Karsinoid tümörler kromogranin, sinaptofizin ve CD56 gibi nöroendokrin belirteçlerle pozitif boyanma gösterir. TTF-1 boyanması değişkendir. Bir çalışmada periferik yerleşimli tümörlerin santral yerleşimli tümörlerden daha sık TTF-1 pozitifliği gösterdiği bildirilmiştir (14).

Tipik ve atipik karsinoid tümörlerin her ikisi de histolojik olarak KHK ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlara göre düşük dereceli tümörlerdir. Mitoz oranları ve proliferasyon indeksleri bu tümörlerden daha düşüktür. Tipik karsinoidlerde ki67 proliferasyon indeksi \leq %5 iken atipik karsinoidlerde ki67 proliferasyon indeksi \leq %5-20 arasında saptanmıştır (14).

Karsinoid tümörlerin ayırıcı tanısında ilk akla gelen KHAK'inde tümör hücreleri daha az sitoplazma içerir ve daha hiperkromatik görünür. KHAK ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlarda ki67 proliferasyon indeksi çok daha yüksektir. KHAK'inde ki67 proliferasyon indeksi $>$ %50-70 dolayındadır (14).

AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE SINIFLAMA SİSTEMLERİ

Tümörler için tüm dünyada, tümörün davranışı hakkında bilgi sunan, dolayısıyla uygun tedavi seçimi ve prognoz tayinine yardımcı olan sınıflama

sistemleri geliştirilmeye çalışılır. Akciğer tümörleri için ilk kez 1967 yılında Kreyberg ve Food tarafından yayınlanan DSÖ sınıflaması 1982, 1999 ve son olarak 2004 de yeniden düzenlenmiştir (74). Bu sınıflamalardan 1967, 1982 ve 1999 akciğer kanseri sınıflamaları, patoloğlar tarafından oluşturulmuş olup, primer olarak rezeksiyon spesimenlerine dayanmaktadır (1). 1999 Who sınıflaması sonrası müsin üreten solid adenokarsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom gibi yeni morfolojik tiplerin tanımlanması, immünohistokimya ve moleküler alandaki gelişmeler yeni edisyonların yayınlanmasını gerekli kılmıştır (74).

1999 WHO sınıflama sisteminde 1982'den farklı olarak AAH ve DIPNEHH'den oluşan 2 yeni prekürsör lezyon tanımlanmıştır. Ayrıca bronkoalveoler karsinom tanısı, lepidik yayılım gösteren invazyon yapmayan tümörler ile sınırlandırılmıştır. Fetal adenokarsinom, kolloid adenokarsinom, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve berrak hücreli adenokarsinomu içeren adenokarsinom alt tipleri sınıflamaya eklenmiştir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve bazaloid karsinom alt tipleri büyük hücreli karsinom grubuna alınmıştır. Son olarak pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler içeren karsinom diye yeni bir grup eklenmiştir (47).

Akciğerin sarkomatoid karsinomları KHDAK'larının sarkom veya sarkom benzeri bileşen içeren ayrı bir tipidir. DSÖ'nün son sınıflaması sarkomatoid karsinomları, patolojik ve morfolojik özelliklerine göre beş gruba ayırmaktadır. Bunlar; pleomorfik karsinom, işsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom ve pulmoner blastomadır (13). Bu sınıflamada morfolojiye ek olarak sitolojik inceleme bulguları, genetik ve klinik bilgilere de yer verilmiştir (1). Günümüzde halen yaygın olarak 2004 DSÖ sınıflama sistemi kullanılmaktadır.

AKCİĞER KANSERİ SINIFLAMASINDA YENİLİKLER

2004 yılından sonra medikal onkoloji, moleküler biyoloji ve radyolojideki yeni gelişmeler akciğer kanseri sınıflamasında önemli değişikliklere yol açmıştır. Pemetrekset'in adenokarsinomda etkin olması, bevazizumab'ın SCC'da öldürücü kanamaya neden olması, EGFR mutasyonlarının keşfi ve bu olgularda tirozin kinaz

inhibitörlerinin kullanılması, akciğer kanserlerinin küçük biyopsi ve rezeksiyon materyallerindeki histopatolojik tanısında yeni yaklaşımlara neden olmuştur (1, 74).

2011 yılında IASCLC/ATS/ERS birlikte akciğer adenokarsinomlarında ortak bir terminoloji ve tanı kriterleri belirlemek için yeni bir sınıflama yayınlamışlardır (1, 46, 66).

Eski sınıflandırmalarda özellikle BAK terimi bir karmaşa oluşturmaktadır. 2004 DSÖ sınıflamasında BAK terimi, dramatik olarak farklı klinik ve patolojik karakteristikleri olan 5 ayrı adenokarsinom alt tipini kapsayan ortak bir terim olarak kullanılmaktadır (46). Radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler periferik yerleşimli buzlu cam görünümündeki tümörlerin cerrahi ile tedavi edilmesine neden olmuştur. Üç santimetreden küçük, tamamı rezeke edilen BAK'lu hastalarda 5 yıllık sağkalımın %100 olması, günümüzde BAK terminolojisinin terk edilmesine yol açmıştır (1, 46).

IASCLC/ATS/ERS tarafından önerilen bu yeni sınıflamada BAK sınıfındaki tümörler 4 alt tipe ayrılmıştır. AIS, MIA, lepidik paternli aşikar invaziv adenokarsinom ve invaziv müsinöz adenokarsinom (2004 DSÖ'deki müsinöz BAK'un karşılığı) (75).

Bazı kaynaklara göre invaziv adenokarsinom, akciğer kanserlerinin en sık görülen histolojik tipidir. Tüm akciğer kanserlerinin %50 sini oluşturur (76). İnvaziv akciğer adenokarsinomlarının %80-90'ı mikst tipte olup, pür tipler çok nadirdir. Morfolojik olarak belirgin heterojenite gösteren mikst tipte yer alan farklı paternlerin, farklı klinik, radyolojik, moleküler ve biyolojik özellikleri vardır. Erken evrede dahi kötü prognoza sahip olan mikropapiller adenokarsinom alt tipi daha önceki sınıflandırmalarda bulunmamaktadır. Yeni sınıflamada 2004 DSÖ sınıflamasındaki mikst tipin, alt tip olarak kullanılmasının uygun olmadığı, raporlamadan çıkarılması gerektiği, onun yerine tümörün tamamı taranarak, baskın olan paternin ve eşlik eden paternlerin daha ayrıntılı belirtilmesi önerilmektedir (77).

Adenokarsinomlar için 2004 DSÖ sınıflamasındaki bir diğer kısıtlayıcı özellik ise müsinöz ve nonmüsinöz tümörleri aynı terminoloji altında toplamadır. Ancak bunların farklı klinik, radyolojik, patolojik ve moleküler özelliklerinin bilinmesi, yine bu sınıflamanın değişmesi gerektiğini desteklemektedir. Literatürdeki yeni bilgiler ışığında hem rezeksiyon hem de küçük biyopsiler için 2011’de yeni bir adenokarsinom sınıflaması yayınlanmıştır (1). SCC’larda ise belirgin bir değişikliğe gidilmemiştir (1,74).

Rezeksiyon spesmenlerinde akciğer adenokarsinomlarının IASLC/ATC/ERS sınıflaması

2011’de düzenlenen yeni sınıflamada akciğer adenokarsinomlarının preinvaziv lezyonları içinde AAH ve AİS (Önceki sınıflamada BAK) terimleri yer almaktadır. İnvazyonu 5 mm’nin altında olan 3 cm’den küçük lezyonlar için daha önceki sınıflamalarda yer almayan MİA terimi eklenmiştir. İnvaziv adenokarsinomlar başlığı altında; lepidik baskın tip, asiner baskın tip, papiller baskın tip, mikropapiller baskın tip ve müsin üreten solid baskın tip adenokarsinomlar yer almaktadır. İnvaziv müsinöz adenokarsinom (Müsinöz BAK), kolloid adenokarsinom, düşük ve yüksek dereceli fetal adenokarsinom ve enterik adenokarsinomlar ise invaziv adenokarsinom varyantları başlığı altında toplanmaktadır (46).

Küçük biyopsi ve sitoloji spesmenlerinde akciğer karsinomlarının IASLC/ATC/ERS sınıflaması

IASLC/ATS/ERS 2011 sınıflamasında küçük biyopsi ve sitolojik materyallerde karsinom bulguları gösteren, ancak skuamöz ya da glandüler diferansiyasyon göstermeyen olgularda “KHDAK-başka türlü sınıflandırılmayan” ifadesinin kullanımı önerilmektedir. Bu tür olgularda skuamöz diferansiyasyon için p63 gibi ve de glandüler diferansiyasyon için TTF-1 gibi birer belirteç uygulanması, ve sonucuna göre; P63 (+), TTF-1 (-) ise “KHDAK-SCC lehine”; P63 (-), TTF-1 (+) ise “KHDAK-adenokarsinom lehine” ifadelerinin kullanılması önerilmektedir (1,64).

PROGNOZ

Prognozu belirlemede evreleme en önemli kriterdir. KHK'larında evreleme için TNM sınıflandırması kullanılırken, KHK'lar sıklıkla, sınırlı veya yaygın hastalık olarak evrelenir (13).

Goya T ve ark'nın yaptığı en yüksek hasta sayısına sahip 6644 KHK olgusunun incelendiği büyük bir seride prognozu belirleyen en önemli dört faktör: Cinsiyet, yaş, histoloji ve evre olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bir yıllık bir süre içinde toplanan hastalarda Kaplan-meier metodu ile cerrahi öncesi klinik evrelemeye göre beş yıllık sağ kalımlar şu şekilde bildirilmiştir. Evre 1A:%72.1, evre 1B:%49.9 evre 2A:%48.7, evre 2B:%40.6, evre 3A:%35.8, evre 3B:%28.0, evre 4:%20.8. Evre 1A-1B arasında, evre 2A-2B arasında, evre 2B-3A arasında ve evre 3A-3B arasında anlamlı farklılıklar saptanmış iken evre 1B-2A ve evre 3B-4 arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada cerrahi sonrası patolojik evrelemeye göre 5 yıllık sağ kalımlar şu şekildedir; Evre 1A:%79.5, evre 1B:%60.1, evre 2A:%59.9, evre 2B:%42.2, evre 3A:%29.8, evre 3B:%19.3, evre 4:%20.0. Evre 1A-1B, evre 2A-2B, evre 2B-3A ve evre 3A-3B arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak evre 1B-2A ve evre 3B-4 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada histopatolojik tipe göre 5 yıllık sağ kalımlar ise iyiden kötüye sırasıyla şöyle bildirilmiştir: Adenokarsinomlarda %56.0, SCC'da %48.6, büyük hücreli karsinomda %46.7, adenoskuamöz karsinomda %35.6. Adenokarsinomlar en iyi prognoza sahiptir (77).

Ichinose Y ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ortalama sağ kalım %28.8, 3 yıllık sağ kalım %44, 5 yıllık sağ kalım %30 bulunmuştur. Sağ kalım için en önemli prognostik faktörler tümör histopatolojisi, klinik evre ve patolojik evre olarak bildirilmiştir. Hastaların sağ kalımları plevral lavaj sitolojilerinin durumlarına göre karşılaştırıldığında 3 yıllık sağ kalım plevral mayisi pozitif olanlarda %23-39 arasında, plevral mayisi negatif olanlarda %61-69 arasında değişmektedir. Pozitif plevral mayi evre 1 ve evre 2 hastalarda prognostik öneme sahip iken, evre 3A da prognostik önemi yoktur. Sonuç olarak bu makalede yazarlar, pozitif plevral lavaj

sitolojisine sahip evre I ve evre II hastaların kötü bir 5 yıllık sağkalım oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir (78).

Vazquez M. ve arkadaşları adenokarsinomlarda BAK oranının pozitif prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca lenf nodu metastazı içermeyen soliter nodüller ile lenf nodu metastazı içermeyen non-soliter nodüllerin prognozlarının aynı olduğunu tespit etmişlerdir (79).

KHDAK'lerinden adenokarsinomlarda prognoz lepidik paternin oranına göre değişir. Lepidik baskın adenokarsinomlarda %100 oranında 10 yıllık sağ kalım oranları bildirilmiştir. Lepidik baskın adenokarsinomlar bilgisayarlı tomografide non-solid nodüller olarak görülür ve 10 yıllık Kaplan-meier sağ kalım analizi oranları çok yüksektir (46). Makimoto Y ve ark 2 cm veya altındaki adenokarsinomlarda mikropapiller paternin varlığının sağ kalımı %10 oranında azalttığını bildirmişlerdir (80). Miyoshi T ve ark evre-1 adenokarsinomlarda, mikropapiller komponentin varlığının sağ kalımda %14 azalma ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (81).

KHDAK'larından olan sarkomatoid karsinomda olgular tanı konulduğu sırada 6.-7. dekattadır. Bu tümör erkeklerde 4 kat daha sık görülür (13). Prognozu tartışmalı olmakla birlikte birçok yayında diğer KHDAK'lerinden daha kötü seyirli olduğu belirtilmiştir (82, 83). Olguların %50'si evre I'de başvurur ve 5 yıllık sağkalım %20'dir (13).

Büyük hücreli karsinomda prognoz alt tiplere göre değişiklik gösterir. Bazaloid karsinomların çoğu, oldukça kötü prognozludur. Bunun aksine lenfoepitelyoma-benzeri karsinom diğer KHDAK'lerinden daha iyi bir prognoza sahiptir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve KHAK'nun prognozları arasında ise belirgin bir fark izlenmemektedir (13).

Adenoskuamöz karsinomda 5 yıllık sağkalım; lokalize hastalık için rezeksiyondan sonra %62.5, rezeke edilebilen diğer olgular için %35'tir (13).

Karsinoid tümörlere bakıldığında ise atipik karsinoidlerin tipik karsinoidlerden daha kötü prognoza sahip olduğu görülür. 5 yıllık sağkalım tipik karsinoidler için %90-98 iken, atipik karsinoidler için %61-73'tür (13).

KHAK'unda hastanın genel durumunun kötü olması, yaygın hastalık varlığı, erkek cinsiyet, artmış serum laktat dehidrogenaz ve alkalin fosfataz düzeyleri ile düşük plazma albümin ve sodyum düzeyleri kötü prognoz ile belirgin ilişkisi olan faktörlerdir (13). Evre II KHDAK'leri için prognostik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada lenf nodu metastazının en önemli prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (84).

Cinsiyet göz önüne alındığında 5 yıllık sağ kalım erkeklerde %48.6, kadınlarda %61.8 tespit edilmiştir ve 2 cinsiyet arasındaki fark anlamlıdır (77). Yaşa bakıldığında 5 yıllık sağ kalım 50 yaş ve altındakilerde %56.6, 50-70 yaş arasında %55.7, 70 yaş ve üzerindeki hastalarda prognoz diğer yaşlara göre daha kötüdür (77).

Sigara içiminin prognoz üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve çoğunluğunda sigara içimi ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak 9 çalışmada negatif prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Cerrahi olarak tedavi edilen evre 1A KHDAK'lerini içeren 3000 hastalık bir çalışmada prognostik faktörler araştırılmış ve ileri yaş, kötü performans durumu, erkek cinsiyet ve sigara öyküsü kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir. Sigara içimi ve uzun dönem sağ kalım arasında ters korelasyon saptanmıştır (85). Sobue T ve ark akciğer adenokarsinomları için opere olan hastalarda 50 paket/yıl ve üzeri sigara içenlerde, hiç içmeyenlere kıyasla 2.38 kez daha yüksek ölüm riski tesbit etmişlerdir (86). Sioris T ve ark sigara içiminin akciğerin SCC'ları için prognostik önemi olduğunu ancak adenokarsinomlar için olmadığını belirtmişlerdir (87). Vahakangas KH ve ark ise hiç içmeyenlere kıyasla sigara içenlerde ve sigarayı bırakanlarda p53 mutasyonlarına daha sık rastlandığını belirtmişlerdir (88).

Birçok geniş epidemiyolojik çalışma KHDAK'inde sigaradan bağımsız olarak Asya kökeninin olumlu prognostik faktör olduğunu göstermiştir. 1991-2001

yılları arasında tedavi alan 15185 Japon hastanın ve 13332 Amerikan-Kafkas hastanın retrospektif olarak incelendiği yeni bir çalışmada Japon kökenli olmak, hiç sigara içmemek, genç yaş, kadın cinsiyet, erken evre ve erken tedavi olumlu prognostik faktörler olarak bulunmuştur (12).

Bilindiği üzere karsinomatöz plevrit akciğer kanserlerinde rezeksiyon için kontrendikasyon oluşturan bir durumdur. Son yıllarda yapılan çalışmalar rezektabl akciğer kanserlerinde intraoperatif plevral lavaj sitolojisinin efektif bir prognostik faktör olduğu yönündedir (78).

GEREÇ VE YÖNTEM

2007-2013 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanı almış, evreleri I-IV arasında değişen preoperatif antikanser tedavisi almamış, 50 SCC ve 50 adenokarsinom olmak üzere toplam 100 akciğer karsinomu olgusu retrospektif olarak incelendi. Olguların 58'ine (% 58) lobektomi, 28'ine pnömonektomi (% 28), 14'üne (%14) wedge rezeksiyon operasyonu uygulanmıştı. Kayıtlardan olgulara ait standart nüfus bilgileri, tümörün preoperatif evresi, tedavi biçimi, takip süreleri ve hastalığın sonuçları (hastaliksız sağkalım verileri, nüks, kanser ilişkili ölüm verileri) ile ilişkili bilgiler sağlandı. Her hastaya ait rezeksiyon materyallerinin histolojik kesitlerinde akciğer karsinomu tanısı, tümörün differansiyasyonu; lenf nodu diseksiyon materyallerinde metastatik lenf nodu varlığı yeniden gözden geçirilerek değerlendirildi.

Histopatolojik incelemede SCC olguları DSÖ'nün 2004 sınıflamasına göre değerlendirildi (Tablo-1). Adenokarsinom olguları IASLC/ATS/ERS'nin birlikte 2011'de yayınladıkları rezeksiyon spesmenleri için önerilen klavuz makale (46) göz önünde bulundurularak yeniden sınıflandı (Tablo-2).

Tümörün evrelemesi 2009 "American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting" (AJCSS) kriterlerine göre yapıldı (74, 75) (Tablo-3).

Tümör dokusunu en iyi yansıtan birer örnek belirlendi. Seçilen parafin bloklardan pozitif yüklü lamlara her olgu için Napsin-A, NTRK-1, NTRK-2, Desmoglein-3 ve Desmocollin-3 antikorları çalışılmak üzere beşer adet 3 mikronluk kesitler alındı. Alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 50 °C'de bir gece etüvde bekletildi. Daha sonra otomatik olarak VENTANA, Benchmark LT cihazı yardımı ile boyandı. Otomatik boyama yapılan kesitlere, anti Napsin-A antikoruna (EPR6252, abcam), 1/250'lik bir dilüsyon kullanılarak, NTRK-1 antikoruna (0193R, Bioss), 1/100'lük bir dilüsyon kullanılarak, NTRK-2 antikoruna (0175R, Bioss), 1/100'lük bir dilüsyon kullanılarak, anti Desmoglein-3 antikoruna (6585R, Bioss) 1/100'lük dilüsyon kullanılarak, anti Desmocollin-3 antikoruna (EPR7486 abcam) 1/50'lik dilüsyon kullanılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Antikorlar ile inkübasyon

süreleri Napsin-A, NTRK-1, Desmoglein-3 ve Desmocollin-3 için 1 saat, NTRK-2 için ise 2 saat uygulandı. Sonra sırasıyla %70'lik alkolde 2 dakika, %80'lik alkolde 2 dakika, %95'lik alkolde 2 dakika ve absölu alkolde 2 dakika bekletildi. Havada kurutulduktan sonra ksilolde 15 dakika bekletilen kesitler entellan ile kapatıldı.

Olgulara ait ilk tanı aldıkları sırada uygulanan p63 (klon 7 JUL, Novocastra, dilüsyon 1/25), TTF-1 (klon SP141, Novocastra, kullanıma hazır) ve müsin boyaları tekrar değerlendirildi.

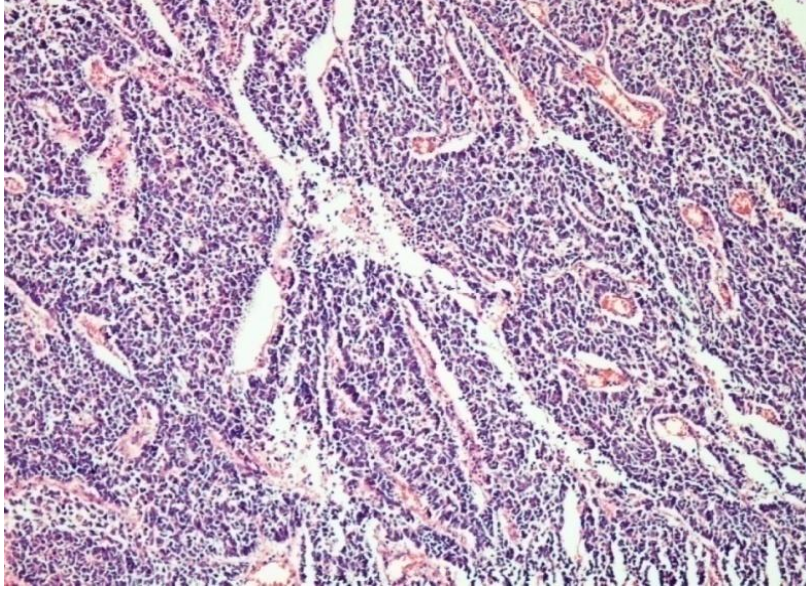
Napsin-A için granüler sitoplazmik boyanmalar pozitif, bunun dışındaki boyanmalar negatif kabul edilerek değerlendirildi. Napsin-A'nın pozitif kontrolü tip II pnömositler ve alveoler makrofajlardı. NTRK-1 ve NTRK-2 için sirkumferansiyel membranöz boyanma ile birlikte ya da birlikte olmaksızın sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Tek tük nükleer pozitiflikler de değerlendirildi. NTRK-1'in pozitif kontrolü deri, NTRK-2'nin pozitif kontrolü alveoler makrofajlardı. Desmoglein-3 ile değişen oranlarda, sitoplazmik ve nükleer boyanmalar ve Desmocollin-3 için genel olarak sitoplazmik bazen de belirgin membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Desmoglein-3 ve Desmocollin-3 için pozitif kontrol deri dokusu idi.

Napsin, NTRK-1, NTRK-2, Desmoglein-3 ve Desmocollin-3 için semikantitatif ve subjektif gradeleme sistemi kullanılarak boyanma yoğunluğu ve tümör hücrelerinin boyanma oranları 4 kategoride incelendi.

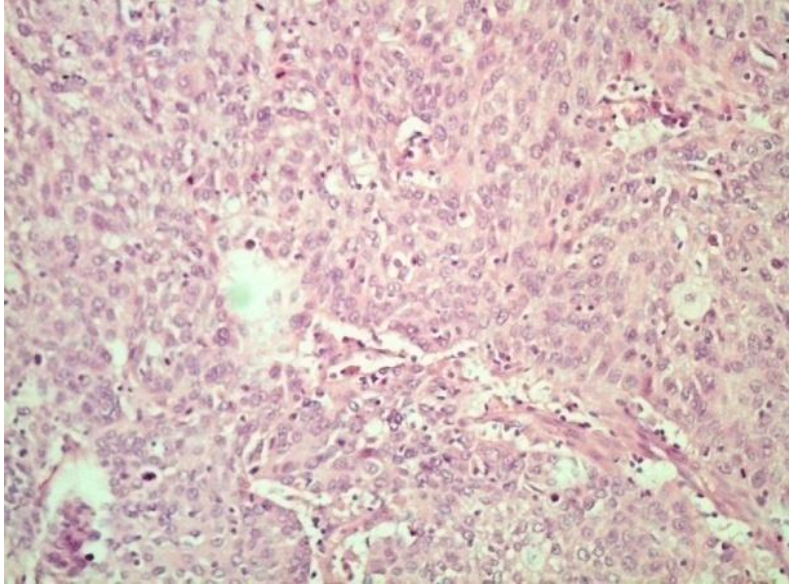
- 0: boyanma yok
- 1: hafif boyanma
- 2: orta derecede boyanma
- 3: şiddetli boyanma

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 Windows programı kullanılarak gerçekleştirildi. SCC ve adenokarsinom grupları arasındaki değişkenleri karşılaştırmak için Kruskal-Wallis H testi, 2 grup arasındaki immunohistokimyasal

boyanmaları karşılaştırmak için Logistic multivariete regresyon analizi, sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı.



Şekil 1: Az diferansiye SCC (H&Ex100).



Şekil 2: Orta derecede diferansiye SCC (H&Ex100).

Tablo - 1: DSÖ 2004 Akciğer Karsinomlarında Histolojik Sınıflama

<p>1.Malign Epitelyal Tümörler</p> <p><u>1.1.Skuamöz Hücreli Karsinom</u></p> <p>1.1.1.Papiller</p> <p>1.1.2.Berrak Hücreli</p> <p>1.1.3.Küçük Hücreli</p> <p>1.1.4.Bazaloid</p> <p><u>1.2.Küçük Hücreli Karsinom</u></p> <p>1.2.1.Kombine Küçük Hücreli Karsinom</p> <p><u>1.3.Adenokarsinom</u></p> <p>1.3.1.Adenokarsinom, Mikst Subtip</p> <p>1.3.2.Asiner Adenokarsinom</p> <p>1.3.3.Papiller Adenokarsinom</p> <p>1.3.4.Bronkioloalveoler Karsinom</p> <p>1.3.4.1.Nonmüsinöz</p> <p>1.3.4.2.Müsinöz</p> <p>1.3.4.3.Mikst Nonmüsinöz/Müsinöz Kombine</p> <p>1.3.5.Müsin Üretimi olan Solid Adenokarsinom</p> <p>1.3.5.1.Fetal Adenokarsinom</p> <p>1.3.5.2.Müsinöz (Kolloid) Karsinom</p> <p>1.3.5.3.Müsinöz Kistadenokarsinom</p> <p>1.3.5.4.Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom</p> <p>1.3.5.5.Berrak Hücreli Adenokarsinom</p> <p><u>1.4.Büyük Hücreli Karsinom</u></p> <p>1.4.1. Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom</p> <p>1.4.1.1.Kombine Büyük Hücreli Nöroendokrin Ca</p> <p>1.4.2.Bazaloid Karsinom</p> <p>1.4.3.Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom</p> <p>1.4.4.Berrak Hücreli Karsinom</p> <p>1.4.5.Rabdoid Fenotipi Olan Büyük Hücreli K</p> <p><u>1.5.Adenoskuamöz Karsinom</u></p> <p><u>1.6.Sarkomatoid Karsinom</u></p> <p>1.6.1.Pleomorfik Karsinom</p> <p>1.6.2.İğsi Hücreli Karsinom</p> <p>1.6.3.Dev Hücreli Karsinom</p> <p>1.6.4.Pulmoner Blastom</p> <p><u>1.7.Karsinoid Tümör</u></p> <p>1.7.1.Tipik Kasinoid</p> <p>1.7.2.Atipik Karsinoid</p> <p><u>1.8.Tükrük Bezi Tümörü</u></p> <p>1.8.1.Mukoepidermoid Karsinom</p> <p>1.8.2.Adenoid Kistik Karsinom</p> <p>1.8.3.Epitelyal-Myoepitelyal Karsinom</p> <p><u>1.9.Preinvaziv Lezyonlar</u></p> <p>1.9.1.Skuamöz Karsinoma İnsitu</p> <p>1.9.2.Atipik Adenomatöz Hiperplazi</p> <p>1.9.3.Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi</p>	<p>2.Mezenkimal Tümörler</p> <p>2.10.1.Epitelyal Hemanjiyoendoteliyoma</p> <p>2.10.2.Anjiyosarkom</p> <p>2.10.3.Plevrapulmoner Blastom</p> <p>2.10.4.Kondrom</p> <p>2.10.5.Konjenital Peribronşiyal Myofibroblastik Tümör</p> <p>2.10.6.Diffüz Pulmoner Lenfanjiyomatozis</p> <p>2.10.7.İnflamatuar Myofibroblastik Tümör</p> <p>2.10.8.Lenfanjiyoleyomyomatozis</p> <p>2.10.9.Sinoviyal Sarkom</p> <p>2.10.9.1.Monofazik</p> <p>2.10.9.2.Bifazik</p> <p>2.10.10.Pulmoner Arter Sarkomu</p> <p>2.10.11.Pulmoner Ven Sarkomu</p> <p>3.Benign Epitelyal Tümörler</p> <p><u>3.1.Papillomlar</u></p> <p>3.1.1.Skuamöz Hücreli Papillom</p> <p>3.1.1.1.Ekzofitik</p> <p>3.1.1.2.İnverted</p> <p>3.1.2.Glandüler Papillom</p> <p>3.1.3.Mikst Skuamöz Hücreli ve Glandüler Papillom</p> <p><u>3.2.Adenomlar</u></p> <p>3.2.1.Alveoler Adenom</p> <p>3.2.2.Papiller Adenom</p> <p>3.2.3.Tükrük Bezi Tipi Adenomlar</p> <p>3.2.3.1.Müköz Gland Adenomu</p> <p>3.2.3.2.Pleomorfik Adenom</p> <p>3.2.3.3.Diğerleri</p> <p>3.2.4.Müsinöz Kistadenom</p> <p>4.Lenfoproliferatif Tümörler</p> <p>4.1.Malt Tipi Marjinal Zon B-Hücreli Lenfoma</p> <p>4.2.Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma</p> <p>4.3.Lenfomatoid Granülamatozis</p> <p>4.4.Langerhans Hücre Histiyositozu</p> <p>5.Muhtelif Tümörler</p> <p>5.1.Hamartom</p> <p>5.2.Sklerozing Hemanjiyom</p> <p>5.3.Berrak Hücreli Tümör</p> <p>5.4.Germ Hücreli Tümörler</p> <p>5.4.1.Teratoma, Matür</p> <p>5.4.2.İmmatür</p> <p>5.4.3.Diğer Germ Hücreli Tümörler</p> <p>5.5.Intrapulmoner Timoma</p> <p>5.6.Melanom</p> <p>6.Metastatik Tümörler</p>
---	--

Tablo-2: Rezeksiyon spesmenlerinde akciğer adenokarsinomlarının 2011 IASLC/ATC/ERS sınıflaması

<p>PREİNVAZİV LEZYONLAR</p> <ul style="list-style-type: none">• Atipik adenomatöz hiperplazi• Adenokarsinoma in situ (Önceki sınıflamada BAK)
<p>MİNİMAL İNVAZİV ADENOKARSİNOM</p> <p>İnvazyonu 5mm altında baskın lepidik paterni olan tümörler</p>
<p>İNVAZİV ADENOKARSİNOMLAR</p> <p>(İnvazyonu 5mm üzerinde olan tümörler)</p> <ul style="list-style-type: none">• Asiner baskın tip• Papiller baskın tip• Mikropapiller baskın tip• Solid baskın tip (Müsin oluşturan)• Lepidik baskın tip
<p>İNVAZİV ADENOKARSİNOM VARYANLARI</p> <ul style="list-style-type: none">• İnvaziv müsinöz adenokarsinom (Müsinöz BAK)• Kolloid• Düşük ve yüksek dereceli fetal adenokarsinom• Enterik

(46)

Tablo-3: Küçük Hücre Dışı Akciğer Karsinomlarında en son kullanılan TNM Evrelemesi

<p>T-Primer Tümör</p> <p>Tx: Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip, görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi</p> <p>T0: Primer tümör belirtisi yok</p> <p>Tis: Karsinoma in situ</p> <p>T1: En geniş çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer ve visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör. Ana bronştan köken alan, bronş mukozası ile sınırlı bulunan herhangi bir boyuttaki yüzeysel tümörler, karinaya 2 cm'den daha yakın yerleşim gösterebilir dahi T1 kabul edilir.</p> <p>T1a: Tümör ≤ 2 cm</p> <p>T1b: $2 \text{ cm} < \text{tümör} \leq 3$ cm</p> <p>T2: Tümörün aşağıdaki özelliklerden birine sahip olması:</p> <ul style="list-style-type: none">- En geniş çapının 3 cm'den büyük olması- Ana bronşa invaze olması, ancak ana karinaya uzaklığının 2 cm veya daha fazla olması- Visseral plevra invazyonu bulunmuş olması- Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni olması <p>T2a: $3 \text{ cm} < \text{tümör} \leq 5$ cm</p> <p>T2b: $5 \text{ cm} < \text{tümör} \leq 7$ cm</p> <p>T3: Tümör > 7 cm</p> <ul style="list-style-type: none">- Aynı lobta tümör nodülleri varlığı <p>Tümörün aşağıdaki özelliklerden birine sahip olması:</p> <ul style="list-style-type: none">- Tümörün herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil) diafragma, mediastinal plevra, parietal perikard, frenik sinir gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi;- Karinaya 2 cm'den yakın ancak karinayı invaze etmeyen ana bronştaki tümör;- Bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör. <p>T4: Aynı taraf farklı lobta tümör nodülleri varlığı</p> <p>Tümörün aşağıdaki özelliklerden birine sahip olması:</p> <ul style="list-style-type: none">- Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, rekürren larengeal sinir, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi.	<p>Bölgesel lenf nodu (N)</p> <p>Nx: Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi</p> <p>N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok</p> <p>N1: Aynı taraf peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması</p> <p>N2: Aynı taraf mediastinal ve / veya subkarinal lenf bezlerine metastaz</p> <p>N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı</p> <p>Uzak metastaz (M)</p> <p>M0: Uzak metastaz yok</p> <p>M1a: Karşı akciğerde de tümör nodülleri varlığı. Plevral yayılım (plevral nodül veya malign plevral veya perikardiyal effüzyon).</p> <p>M1b: Uzak metastaz varlığı</p> <p>TNM sistemine göre evrelendirme</p> <p>Gizli karsinom: TxN0M0</p> <p>Evre 0 (Karsinoma in situ) TisN0M0</p> <p>Evre IA T1N0M0 T1a,b N0 M0</p> <p>Evre IB T2N0M0 T2a N0 M0</p> <p>Evre IIA T1N1M0 T1a,b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0</p> <p>Evre IIB T2N1M0, T3N0M0 T2b N1 M0 T3 N0 M0</p> <p>Evre IIIA T3N1M0, T1-2-3N2M0 T1-3 N2 M0 T3 N1 M0 T4 N0,1 M0</p> <p>Evre IIIB T4N0-1-2-3M0, T1-2-3N3M0 T4 N2 M0 T1-4 N3 M0</p> <p>Evre IV Herhangi T, Herhangi N, M1a,</p>
---	---

BULGULAR

Klinikopatolojik Bulgular

Çalışmaya alınan 100 hastanın yaşları 44-80 arasında olup, ortalama yaş 61.80 ± 8.40 olarak saptandı. SCC grubundaki 50 hastanın yaşları 47 ile 77 arasında ve ortalama 62.14 ± 7.59 idi. Adenokarsinom grubundaki 50 hastanın yaşları ise 44 ile 80 arasında ve ortalama 61.48 ± 9.24 idi. Hastaların 89'u erkek, 11'i kadındı. SCC grubundaki tüm hastalar erkekti (%100). Adenokarsinom grubundaki hastaların 39'u erkek (78%), 11'i (22%) kadındı (Tablo-4).

Tüm olguların klinik izlem bilgilerine ulaşıldı. Bu 100 olgunun klinik izlem süreleri minimum 1 ay, maksimum 76 ay olup, ortalama takip süresi 29.67 ± 20.04 aydı. Olguların hastaliksız yaşam süreleri ise ortalama 26.91 ± 19.70 aydı (minimum 1 ay, maksimum 76 ay). Hastaların 12'sinde (%12) tümörün nüks ettiği saptandı. İzlenen hastaların % 64' ünün izlem süresi sonunda hayatta olduğu, %36'sının ex olduğu görüldü (Tablo-4).

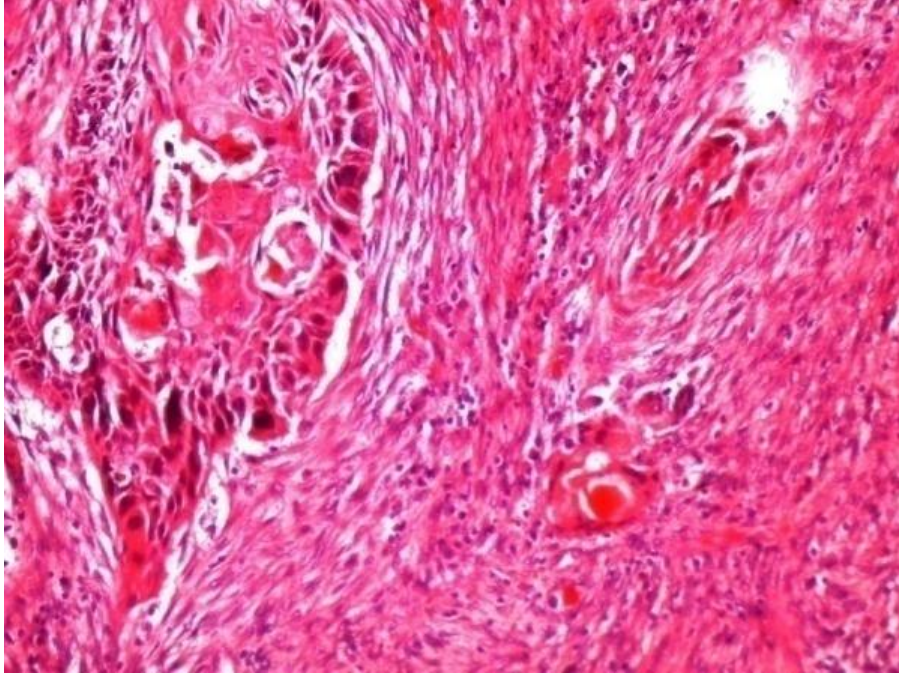
Olguların 59'unda (% 59) tümör sağ akciğerde, 41'inde (%41) sol akciğerde saptandı (Tablo-4). Olguların 58'ine (%58) lobektomi, 28'ine pnömonektomi (% 28), 14'üne (%14) wedge rezeksiyon operasyonu uygulanmıştı.

Histolojik olarak olguların 50'si (%50) SCC, 50'si (%50) adenokarsinom morfolojisinde idi. Adenokarsinomların 16'sı (%32) papiller, 13'ü (%26) asiner, 8'i solid (%16), 7'si (%14) lepidik, 5'i (%10) mikropapiller, 1'i (%2) minimal invaziv adenokarsinom alt tiptiydi (Tablo-5).

SCC'ların 16 tanesi (%32) iyi diferansiye, 21 tanesi (%42) orta derecede diferansiye, 13 tanesi (%26) ise az diferansiye SCC morfolojisinde idi.

Tablo -4: Olguların klinik özelliklere göre dağılımı

Klinikopatolojik Özellikler	SCC Hasta sayısı (n)	Adenokarsinom Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Yaş			
40-65	33	32	65
>65	17	18	35
Cinsiyet			
Erkek	50	39	89
Kadın	0	11	11
Lokalizasyon			
Sağ	28	31	59
Sol	22	19	41
Uzak Metastaz			
Var	6	10	16
Yok	44	40	84
Lokal Nüks			
Var	3	9	12
Yok	47	41	88
Hasta Sağkalımı			
Yaşıyor	30	34	64
Eks	20	16	36

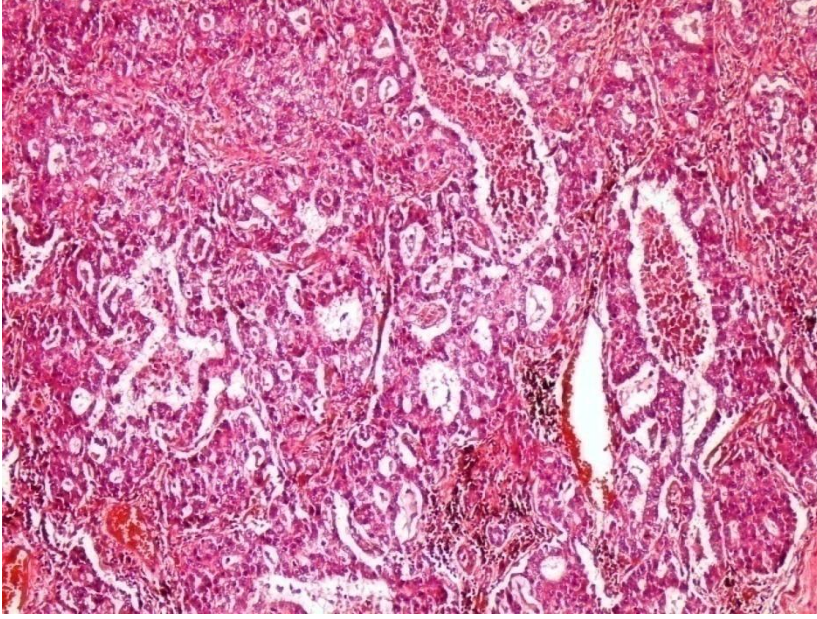


Şekil 3: İyi diferansiye SCC (H&Ex200).

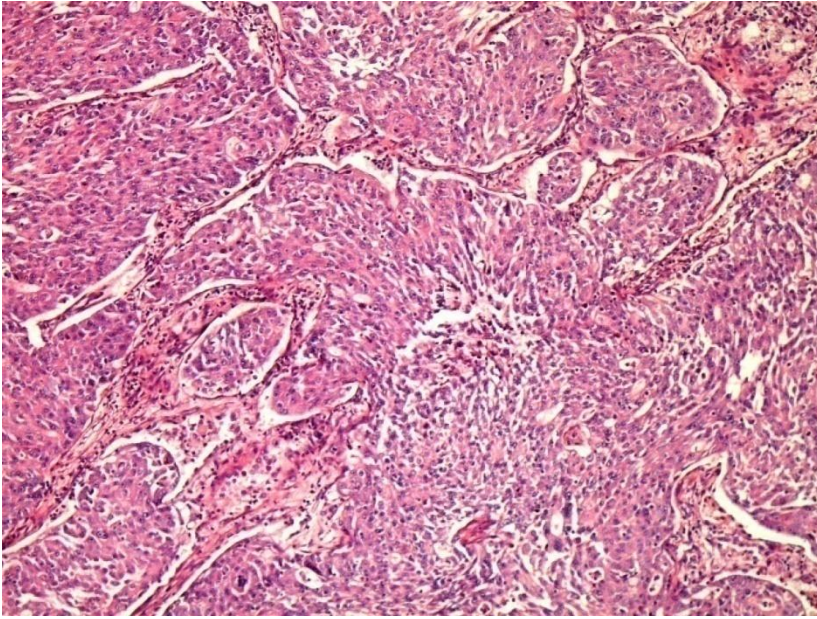
Tablo-5: Akciğer adenokarsinom olgularının histopatolojik tiplere göre dağılımı

Histopatolojik Tipler	Hasta Sayısı (n)	% (yüzde)
Asiner baskın adenokarsinom	13	26
Papiller baskın adenokarsinom	16	32
Solid baskın adenokarsinom	8	16
Lepidik baskın adenokarsinom	7	14
Mikropapiller baskın adenokarsinom	5	10
Minimal invaziv adenokarsinom	1	2

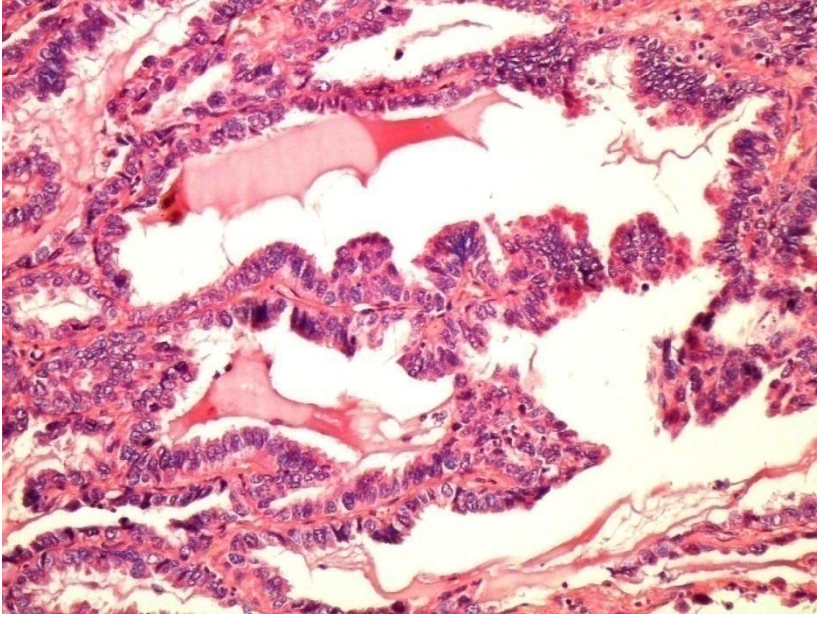
Adenokarsinomların 8 tanesi (% 16) iyi diferansiye, 29 tanesi (%58) orta derecede diferansiye, 13 tanesi (% 26) az diferansiye adenokarsinom morfolojisinde idi.



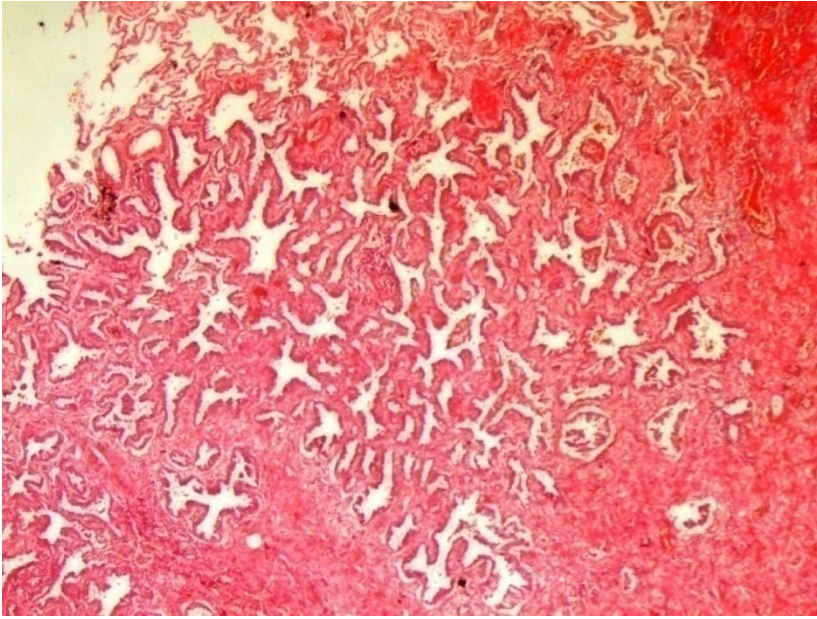
Şekil 4: Asiner baskın tip adenokarsinom (H&Ex100).



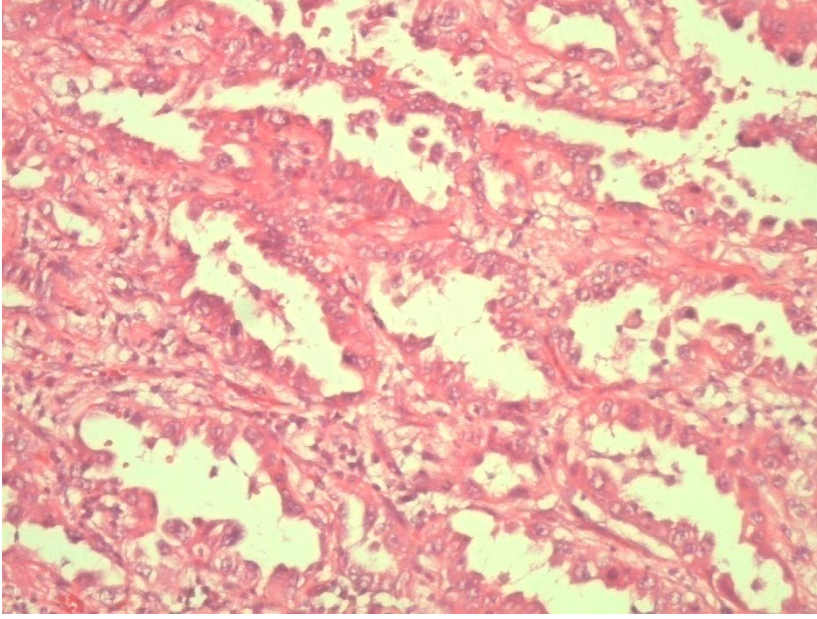
Şekil 5: Solid baskın tip adenokarsinom (H&Ex100).



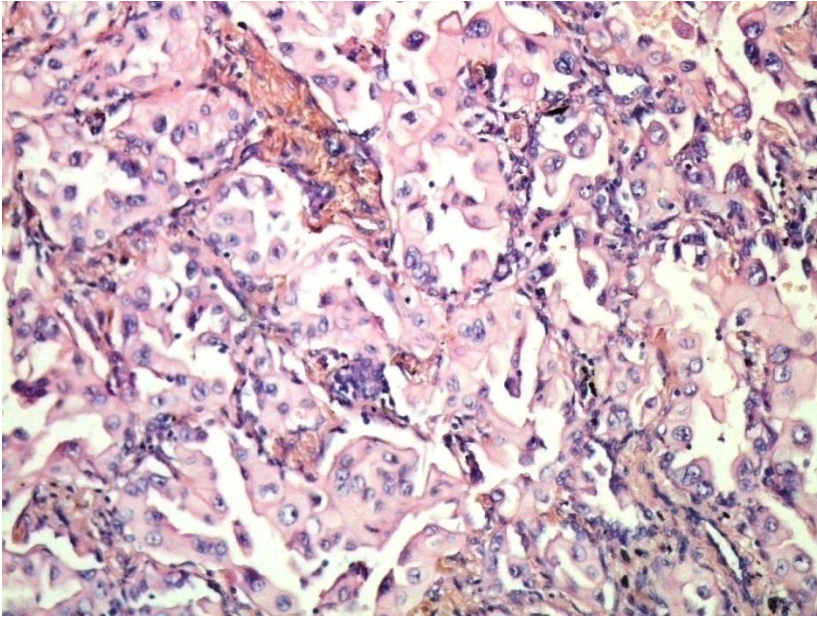
Şekil 6: Papiller baskın tip adenokarsinom (H&Ex200).



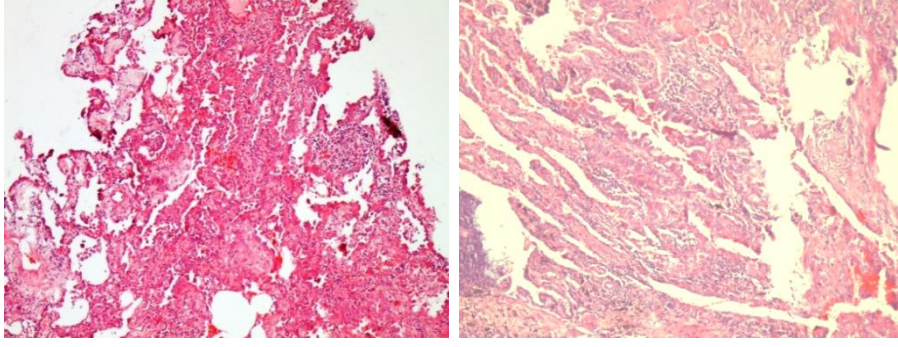
Şekil 7: Lepidik baskın tip adenokarsinom (H&Ex100).



Şekil 8: Lepidik baskın tip adenokarsinom (H&Ex200).



Şekil 9: Mikropapiller baskın tip adenokarsinom (H&Ex200).



Şekil 10:a)Nonmüsinöz MİA b)Nonmüsinöz MİA'da asiner invazyon alanı (H&Ex100).

Tümör çapı en küçük 1 cm, en büyük 10 cm olup, ortalama 4.01 ± 2.09 cm'di. Tümörlerin 49'unda (%49.0) anjiyolenfatik invazyon saptandı. Lobektomi ve pnömonektomi uygulanan toplam 84 hastanın 2' sinde (%2.3), bronş cerrahi sınırdaki tümör izlendi. Bu hastalardan 1'i SCC grubunda, diğeri adenokarsinom grubundaydı. Plevral tutulum açısından değerlendirildiğinde, 100 hastanın 15' inde (%15) tümör visseral plevrayı infiltre etmekteydi (Tablo-6).

Yeni 2009 AJCSS akciğer kanseri evreleme sistemine göre olguların evrelere göre dağılımı: SCC grubunda; Evre IA, 8 hasta (%8), evre IB 11 hasta (%11), evre IIA, 8 hasta (%8), evre IIB, 12 hasta (%12), evre IIIA 4 hasta (%4), evre IV 6 hasta (%6). Adenokarsinom grubunda; Evre IA, 15 hasta (%15), evre IB 4 hasta (%4), evre IIA, 12 hasta (%12), evre IIB, 5 hasta (%5), evre IIIA, 5 hasta (%5), evre IV, 10 hasta (%10). Olguların evrelere göre dağılımı ile tümörün tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo-7).

SCC grubundaki hastaların tamamı erkek, adenokarsinom grubundaki hastaların ise %78'i erkek, %22'si kadındı. İstatistiksel olarak tümör tipi ile cinsiyet arasındaki fark anlamlıydı ($p = 0.01$) (Tablo 4).

Tablo-6: Olguların patolojik özelliklerine göre dağılımı

Histopatolojik Özellikler	Hasta Sayısı (n) SCC	Hasta Sayısı (n) Adenokarsinom	% (yüzde)
Tümör çapı			
<3 cm	10	18	28
>3 cm	40	32	72
Lenf nodu metastazı			
Var	23	14	37
Yok	27	36	63
Anjiolenfatik invazyon			
Var	27	22	49
Yok	23	28	51
Plevral invazyon			
Var	8	7	15
Yok	42	43	85

Tablo-7: Olguların patolojik evreye göre dağılımı

IASLC Evre	SCC Hasta Sayısı (n)	Adenokarsinom Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Evre IA	8	15	23
Evre IB	11	4	15
Evre IIA	8	12	20
Evre IIB	12	5	17
Evre IIIA	4	5	9
Evre IIIB	0	0	0
Evre IV	6	10	16

İstatistiksel olarak tümör tipi ile yaş grupları, tümörün hangi akciğerde lokalize olduğu, bronş cerrahi sınırı, plevral tutulum, anjiyolenfatik invazyon, evre, nüks, uzak organ metastazı ve eksitus arasında anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo-4).

İmmünohistokimyasal Bulgular

TTF-1 50 adenokarsinom olgusunun tümünde nükleer pozitif boyanma gösterirken, 50 SCC olgusunun sadece 1'inde pozitifdi (Tablo-8). TTF-1'in adenokarsinomlar için sensitivitesi %100, spesifitesi %98 tespit edildi. TTF-1'in SCC'ler için sensitivitesi ise %2, spesifitesi %0 bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.000$).

Tablo-8: Tümör tipi ve TTF-1 boyanması

Tümör tipi	TTF-1 pozitif (n) (%)	TTF-1 negatif (n) (%)	Toplam
Skvamöz hücreli karsinom	1(%2)	49(%98)	50
Adenokarsinom	50(%50)	0(%0)	50
Toplam	51(%51)	49(%49)	100

($p = 0.000$)

P63 SCC olgularının tümünde nükleer pozitif boyanma gösterirken, 50 adenokarsinom olgusunun 1'inde pozitifdi (Tablo-9). P63'ün SCC'ler için sensitivitesi %100, spesifitesi %98 tespit edildi. P63'ün adenokarsinomlar için sensitivitesi ise %2, spesifitesi %0 bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.000$).

Tablo-9: Tümör tipi ve p63 boyanması ilişkisi

Tümör tipi	P63 pozitif (n) (%)	P63 negatif (n) (%)	Toplam
Skvamöz hücreli karsinom	50(%50)	0(%0)	50
Adenokarsinom	1(%2)	49(%98)	50
Toplam	51(%51)	49(%49)	100

Müsin histokimyasal olarak tüm adenokarsinomlu olgularda intrasitoplazmik ya da ekstrasitoplazmik olarak pozitif iken, SCC olgularının hiçbirinde müsin ile boyanma görülmedi (Tablo-10). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p= 0.000).

Tablo -10: Tümör tipi ve müsin boyanması ilişkisi

Tümör tipi	Müsin var	Müsin yok	Toplam
Skvamöz hücreli karsinom	0	50	50
Adenokarsinom	50	0	50
Toplam	50	50	100

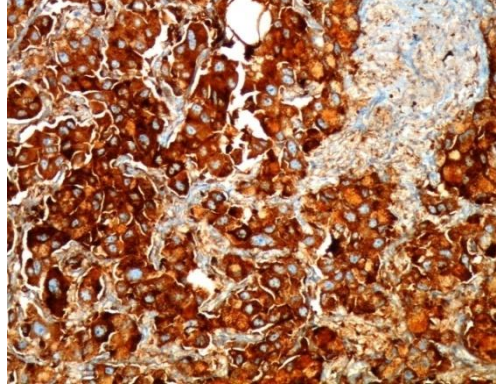
(p= 0.000).

Tümör dışı alanlardaki normal akciğer parankimindeki tip 2 pnömositlerde ve köpüksü histiyositlerde napsin ile sitoplazmik boyanma saptandı. Bazı nekrotik alanlarda da soluk boyanmalar gözlemlendi. Tümör hücrelerinde Napsin-A ile adenokarsinomlu olgularının 48'inde (%96) değişen oranlarda granüler intrasitoplazmik pozitif boyanma izlenirken, 50 SCC olgusunun hiçbirinde boyanma görülmedi (Tablo-11). Napsin'in adenokarsinomlar için sensitivitesi %96, spesifitesi %100 tespit edildi. Napsin'in SCC'ler için sensitivitesi ise %0, spesifitesi %4 bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p= 0.000).

Tablo-11: Tümör Tipi ve Napsin Boyanması İlişkisi

Tümör tipi	Napsin boyanması (n) (%)	
	Yok	Var
Skvamöz hücreli karsinom	50 (%100)	0 (%0)
Adenokarsinom	2 (%4)	48(%96)

(p= 0.000).



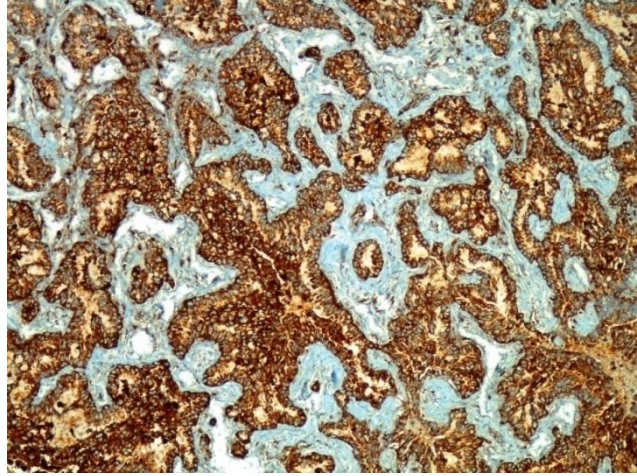
Şekil 11: Adenokarsinomda Napsin-A ile granüler sitoplazmik boyanma (Napsin-Ax200).

Adenokarsinom olgularında napsinin boyanma şiddeti değerlendirildiğinde olguların 33'ünde (%66) şiddetli boyanma, 11'inde (%22) orta derecede boyanma, 3'ünde (%6) zayıf boyanma izlendi. Tüm alt tipler incelendiğinde solid baskın tipte orta şiddette boyanma gösteren olgular daha fazlaydı. Diğer alt tiplerde napsin ile şiddetli boyanan olgu sayısı daha fazla idi (Tablo-12).

Tablo-12: Adenokarsinom alt tipi ile Napsin boyanma şiddeti ilişkisi

Tümör alt tipi	Napsin boyanma dereceleri n (%)			
	Yok	Zayıf	Orta	Şiddetli
Asiner baskın adenokarsinom	1(%2)	0(%0)	3(%6)	9(%18)
Papiller baskın adenokarsinom	0(%0)	1(%2)	3(%6)	11(%22)
Solid baskın adenokarsinom	1(%2)	1(%2)	5(%10)	1(%2)
Lepidik baskın adenokarsinom	0(%0)	0(%0)	0(%0)	8(%16)
Mikropapiller baskın adenokarsinom	0(%0)	1(%2)	0(%0)	4(%8)
Minimal invaziv adenokarsinom	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%2)

Adenokarsinom olguları diferansiyasyon derecesine göre incelendiğinde, gruplar arasında Napsin A boyanması açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.654$).



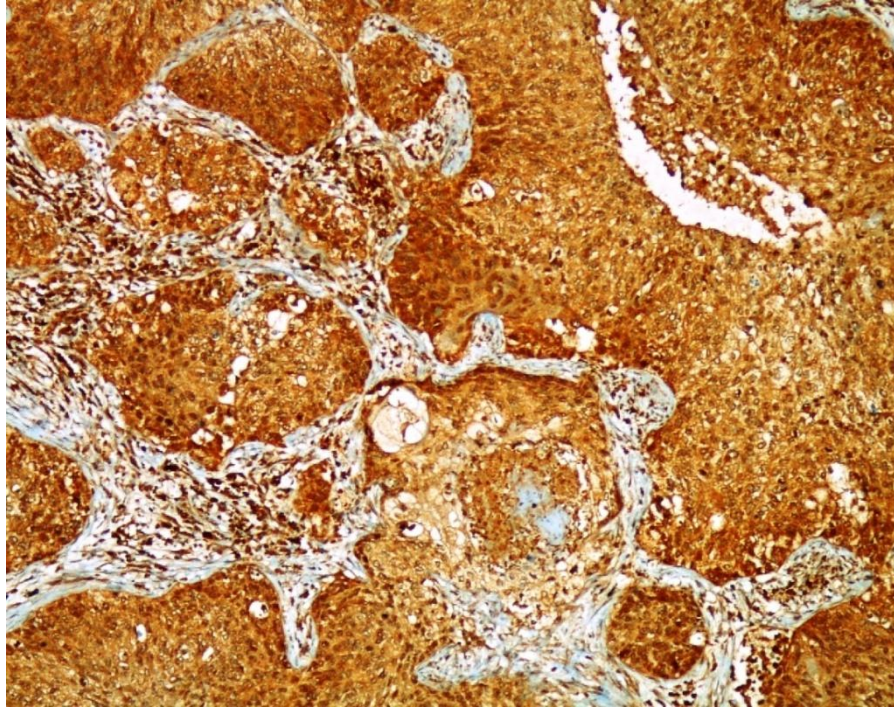
Şekil 12: Adenokarsinomda Napsin-A şiddetli pozitifliği (Napsin-Ax100).

NTRK-1 ile 100 olgunun tümünde değişen oranlarda çoğu alanda sitoplazmik, tek tük nükleer boyanma izlendi. Ayrıca NTRK-1 ile yaygın zemin boyanması izlenmiş olup; inflamatuvar hücrelerde, non-neoplastik akciğer epitelinde sitoplazmik, tümör dev hücrelerinde nükleer boyanmalar izlendi. Boyanma şiddetleri karşılaştırıldığında SCC'lerin 14'ü (%28) zayıf boyanma, 15'i (%30) orta derecede boyanma, 20'si (%40) şiddetli boyanma gösterirken; adenokarsinomların 5'i (%10) zayıf boyanma, 11'i (%22) orta derecede boyanma, 33'ü (%66) şiddetli boyanma gösterdi. Boyanma şiddetleri karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). NTRK-1 ile zayıf boyanan olgular bir grup, orta ve şiddetli boyananlar ayrı bir grup yapıldığında NTRK-1'in SCC'ler için sensitivitesi %72, spesifitesi %12 tespit edildi. NTRK-1'in adenokarsinomlar için sensitivitesi ise %88, spesifitesi %28 bulundu. NTRK-1 pozitifliği açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo-13).

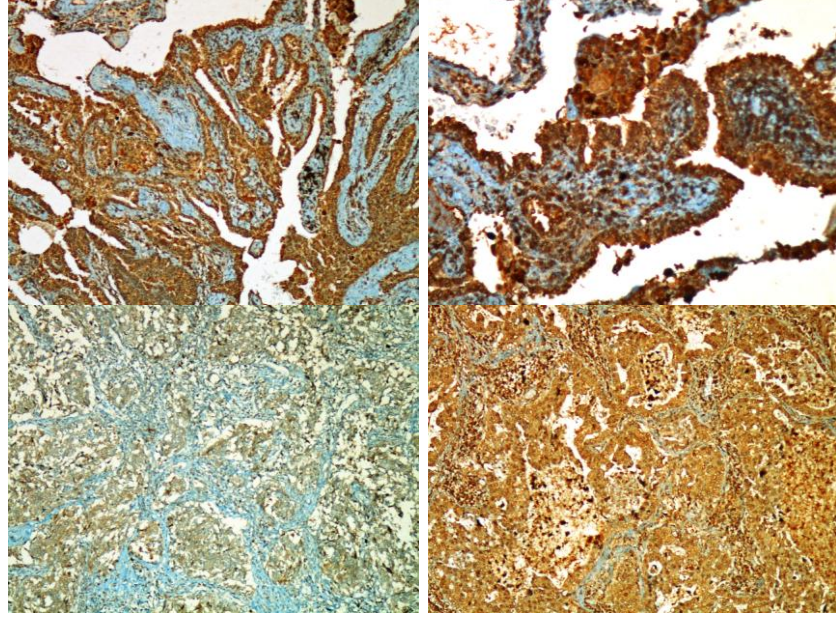
Tablo-13: Tümör tipi ile NTRK-1 boyanması ilişkisi

Tümör tipi	NTRK-1 boyanma dereceleri n (%)			
	Yok	Zayıf	Orta	Şiddetli
Skvamöz hücreli karsinom	0 (%0)	14 (%28)	15 (%30)	21 (%42)
Adenokarsinom	0 (%0)	6 (%12)	11(%22)	33 (%66)

(p>0.05)



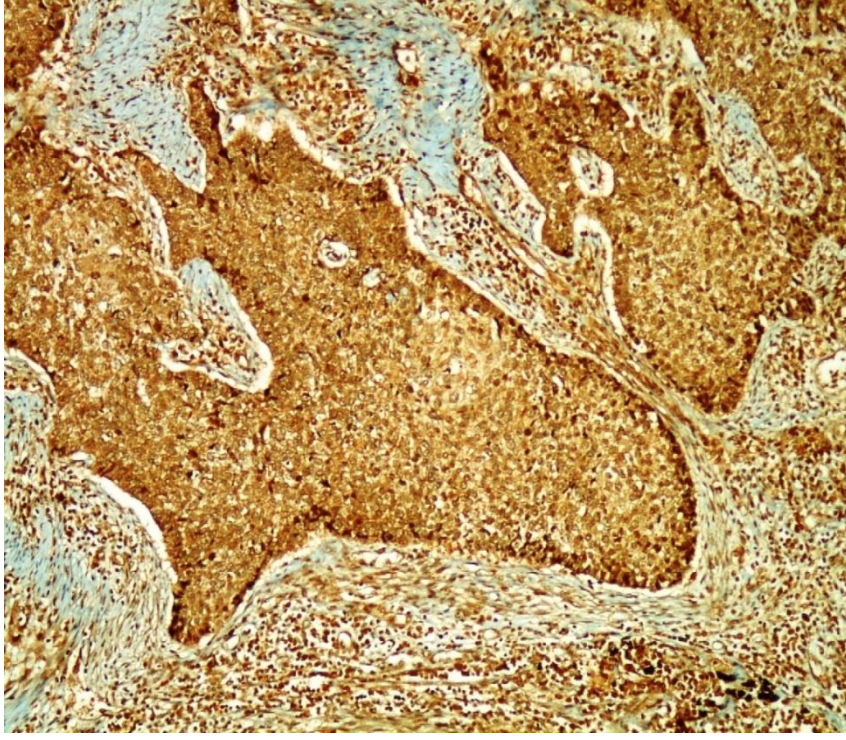
Şekil 13: SCC'da NTRK-1 boyanması (NTRK-1x100).



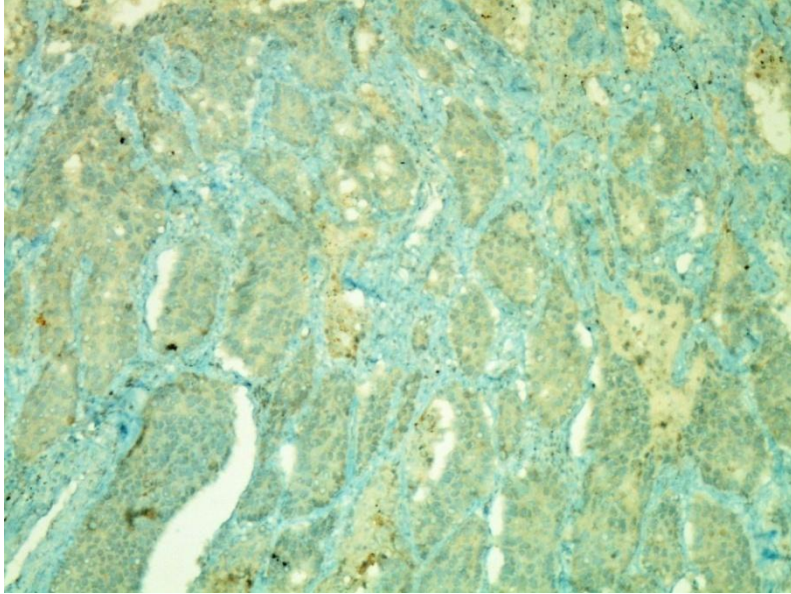
Şekil 14: Adenokarsinomda değişen oranlarda NTRK-1 boyanması. a ve b) Şiddetli boyanma, c) Zayıf boyanma, d) Orta derecede boyanma

NTRK-2 ile tümör dışı alanlardaki akciğer parankiminde inflamatuvar hücrelerde yaygın boyanma, nekrotik alanlarda zemin boyanması, tümör dışı alanlarda psödostratifiye yüzey epitelinde ve seromüköz gland hücrelerinde yaygın boyanma, periferik sinirlerde nükleer boyanma, arter duvarlarındaki düz kas hücrelerinde, kondrositlerde ve alveoler makrofajlarda boyanma izlendi. NTRK-2 ile SCC'ların 47'sinde (%94) değişen oranlarda, sitoplazmik ve nükleer boyanmalar izlendi. Adenokarsinomların ise 32'sinde (%64) boyanma görülürken, 18'inde (%36) boyanma izlenmedi (Tablo-14).

NTRK-2'nin SCC'ler için sensitivitesi %94, spesifitesi %36 tespit edildi. NTRK-2'nin adenokarsinomlar için sensitivitesi ise %64, spesifitesi %6 bulundu. NTRK-2 ile tümör tipi arasındaki ilişki incelendiğinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.000$).



Şekil 15: SCC'da NTRK-2 boyanması (NTRK-2 x100).



Şekil 16: Adenokarsinomda NTRK-2 negatifliği (NTRK-2x100).

Boyanma şiddetleri karşılaştırıldığında SCC'ların 2'sinde (%4) negatif boyanma, 20'sinde (%40) zayıf boyanma, 18'inde (%36) orta derecede boyanma, 10'unda (%20) şiddetli boyanma görülürken; adenokarsinomların 18'i (%36) negatif boyanma, 27'si (%54) zayıf boyanma, 5'i (%10) orta derecede boyanma gösterdi (Tablo-15). Adenokarsinom grubunda NTRK-2 ile şiddetli boyanan olgu yoktu. NTRK-2 ile hiç boyanmayan olgular dışlanarak zayıf boyananlar bir grup, orta-kuvvetli boyananlar ikinci bir grup olarak karşılaştırıldığında; SCC'lerin %58.3'ü orta-kuvvetli boyanma, %41.6'sı zayıf boyanma gösterdi. Adenokarsinomların ise %84.8'i zayıf, %15.1'i orta-kuvvetli derecede boyandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.000).

Tablo-14: Tümör tipi ile NTRK-2 boyanması ilişkisi

Tümör tipi	NTRK-2 boyanması (n) (%)	
	Yok	Var
Skvamöz hücreli karsinom	3 (%6)	47 (%94)
Adenokarsinom	18 (%36)	32 (%64)

(p=0.000)

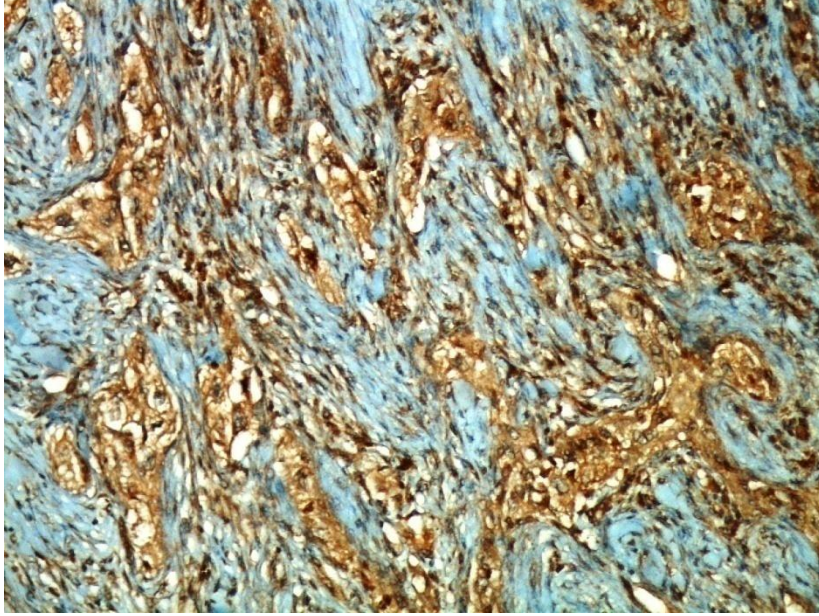
Tablo-15: Tümör tipi ile NTRK-2 boyanma şiddeti ilişkisi

Tümör tipi	NTRK-2 boyanma dereceleri n (%)			
	Yok	Zayıf	Orta	Şiddetli
Skvamöz hücreli karsinom	2(%4)	20(%40)	18(%36)	10(%20)
Adenokarsinom	18(%36)	27(%54)	5(%10)	0(%0)

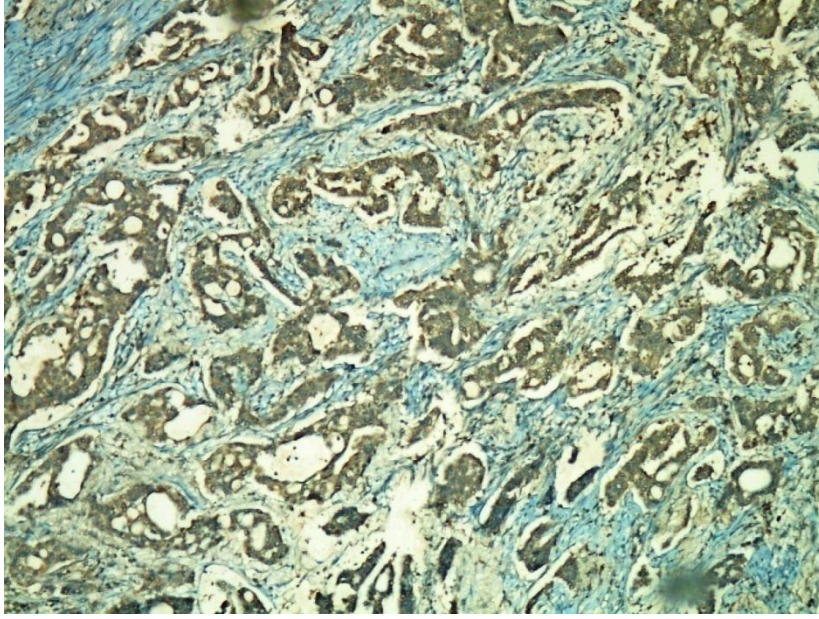
(p=0.000)

Adenokarsinom olguları diferansiyasyon derecesine göre incelendiğinde, gruplar arasında NTRK-2 boyanması açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.952). Aynı şekilde skuamöz hücreli karsinom grubundaki olguların diferansiyasyonlarına göre NTRK-2 boyanma ilişkisi de istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.676).

Desmoglein-3 ile tümör tipi istatistiksel olarak incelendiğinde SCC'ların 47'sinde (%94) değişen oranlarda, sitoplazmik ve nükleer boyanmalar izlendi. Adenokarsinomların ise 46'sında (%92) boyanma görüldü. Desmoglein-3'ün SCC'ler için sensitivitesi %94, spesifitesi %8 tespit edildi. Desmoglein-3'ün adenokarsinomlar için sensitivitesi ise %92, spesifitesi %6 bulundu ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-16). Aynı şekilde boyanma şiddetleri karşılaştırıldığında SCC'ların 3'ü (%6) negatif boyanma, 8'i (%16) zayıf boyanma, 19'u (%38) orta derecede boyanma, 20'si (%40) şiddetli boyanma gösterirken; adenokarsinomların 4'ü (%8) negatif boyanma, 16'sı (%32) zayıf boyanma, 20'si (%40) orta derecede boyanma, 10'u (%20) şiddetli boyanma gösterdi (Tablo-17). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 17: SCC'da Desmoglein-3 şiddetli pozitif (Desmoglein-3x100).



Şekil 18: Adenokarsinomda Desmoglein-3 şiddetli pozitif (Desmoglein-3x100).

Tablo-16: Tümör tipi ile Desmoglein-3 boyanması ilişkisi

Tümör tipi	Desmoglein boyanması (n) (%)	
	Yok	Var
Skuamöz hücreli karsinom	3 (%6)	47 (%94)
Adenokarsinom	4 (%8)	46 (%92)

(p>0.05)

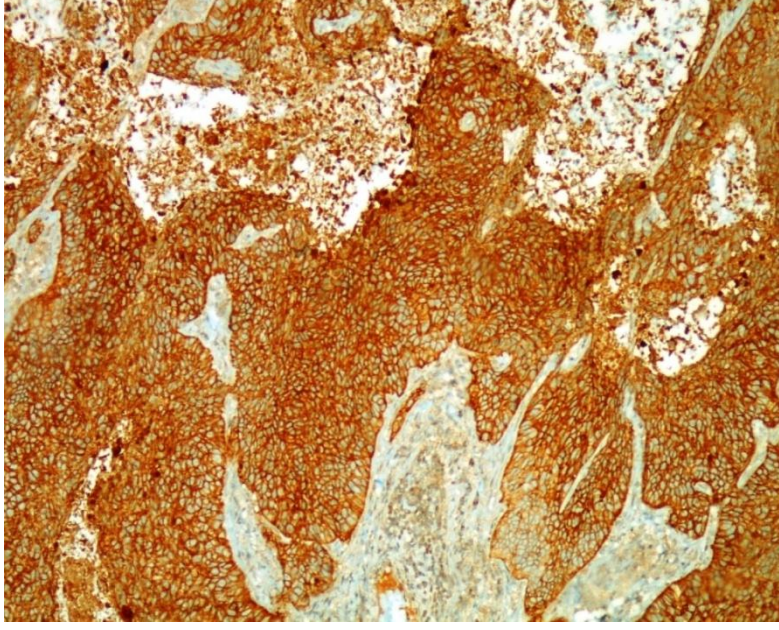
Tablo-17: Tümör tipi ile Desmoglein-3 boyanma şiddeti ilişkisi

Tümör tipi	DESMOGLEİN-3 boyanma dereceleri n (%)			
	Yok (0)	Zayıf (1)	Orta (2)	Şiddetli (3)
Skuamöz hücreli karsinom	3(%6)	8(%16)	19(%38)	20(%40)
Adenokarsinom	4(%8)	16(%32)	20(%40)	10(%20)

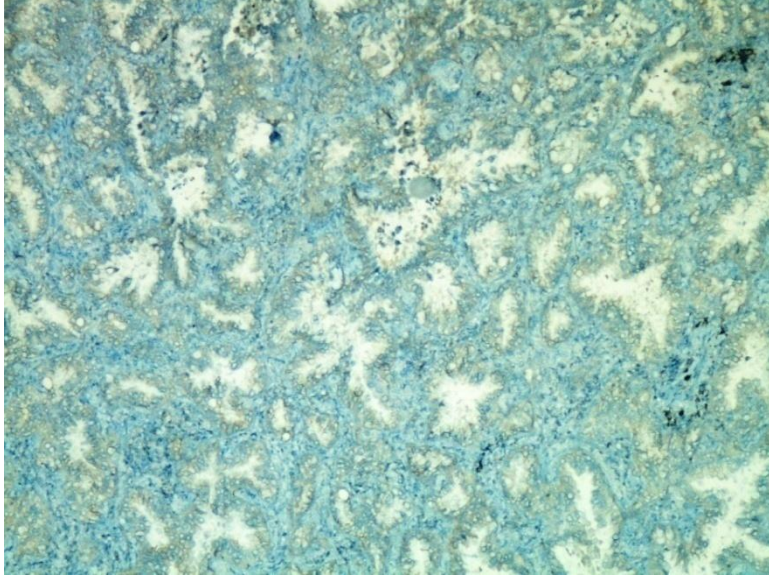
(p>0.05)

Adenokarsinom olguları diferansiyasyon derecesine göre incelendiğinde, gruplar arasında desmoglein-3 boyanması açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.181$). Aynı şekilde skuamöz hücreli karsinom grubundaki olguların diferansiyasyonlarına göre desmoglein-3 boyanma ilişkisi de istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.352$).

Desmocollin-3 ile akciğer parankiminde tip-2 pnömositlerin bazılarında seçici boyanma, alveoler makrofajlarda yaygın boyanma, bronşiyol epitelinde, seromüköz gland hücrelerinde, arter duvarlarındaki internal elastik membranda ve endotel hücrelerinde, kondrositlerde ve mezotel hücrelerinde boyanma izlendi. Desmocolin-3, 29 SCC'un 28'inde (%96.6) değişen oranlarda, genelde sitoplazmik, yer yer belirgin membranöz boyandı. 29 adenokarsinom olgusunun ise 19'unda (%65.5) boyanma görüldü. Desmocollin-3'ün SCC'ler için sensitivitesi %96.5, spesifitesi %34.4 tespit edildi. Desmocollin-3'ün adenokarsinomlar için sensitivitesi ise %65.5, spesifitesi %3.5 bulundu. Desmocollin-3 ile tümör tipi incelendiğinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.003$) (Tablo-18). Boyanma şiddetleri karşılaştırıldığında SCC'ların 1'inde (%3.4) negatif boyanma, 2'sinde (%6.9) zayıf boyanma, 13'ünde (%44.8) orta derecede boyanma, 13'ünde (%44.8) şiddetli boyanma izlenirken; adenokarsinomların 10'unda (%34.5) negatif boyanma, 15'inde (%51.7) zayıf boyanma, 4'ünde (%13.8) orta derecede boyanma izlendi. Adenokarsinom grubunda Desmocollin-3 ile şiddetli boyanan olgu yoktu ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.000$) (Tablo-19). Desmocollin-3 ile hiç boyanmayan olgular dışlanarak zayıf boyananlar bir grup, orta-kuvvetli boyananlar ayrı bir grup olarak karşılaştırıldığında; SCC'lerin %92.8'i orta-kuvvetli boyanma, %7.1'i zayıf boyanma gösterdi. Adenokarsinomların %21'i orta-kuvvetli boyanma, %78.9'u zayıf boyanma gösterdi. 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.000$) (Tablo-20).



Şekil 19: SCC'da Desmocollin-3 şiddetli boyanması (Desmocollin-3x100).



Şekil 20: Adenokarsinomda Desmocollin-3 ile negatif boyanma (Desmocollin-3 x100).

Tablo-18: Tümör tipi ile Desmocollin-3 boyanması ilişkisi

Tümör tipi	DESMOCOLLİN-3 boyanması (n) (%)	
	Yok	Var
Skvamöz hücreli karsinom	1 (%3.4)	28 (%96.6)
Adenokarsinom	10 (%34.5)	19 (%65.5)

(p=0.003)

Tablo-19: Tümör tipi ile Desmocollin-3 boyanma şiddeti ilişkisi

Tümör tipi	DESMOCOLLİN-3 boyanma dereceleri n (%)			
	Yok (0)	Zayıf (1)	Orta (2)	Şiddetli (3)
Skvamöz hücreli karsinom	1(%3.4)	2(%6.9)	13(%44.8)	13(%44.8)
Adenokarsinom	10(%34.5)	15(%51.7)	4(%13.8)	0(%0)

(p=0.000)

Tablo-20: Tümör tipi ile düzeltilmiş Desmocollin-3 boyanma şiddeti ilişkisi

Tümör tipi	DESMOCOLLİN-3 boyanma dereceleri n (%)		
	Zayıf (1)	Orta-Şiddetli (2-3)	Toplam(n)
Skvamöz hücreli karsinom	2(%7.1)	26(%92.8)	28
Adenokarsinom	15(%78.9)	4(%21.0)	19
Toplam	17	30	47

(p=0.000)

Adenokarsinom olguları diferansiyasyon derecesine göre incelendiğinde, gruplar arasında desmocollin-3 boyanması açısından anlamlı farklılık izlenmedi

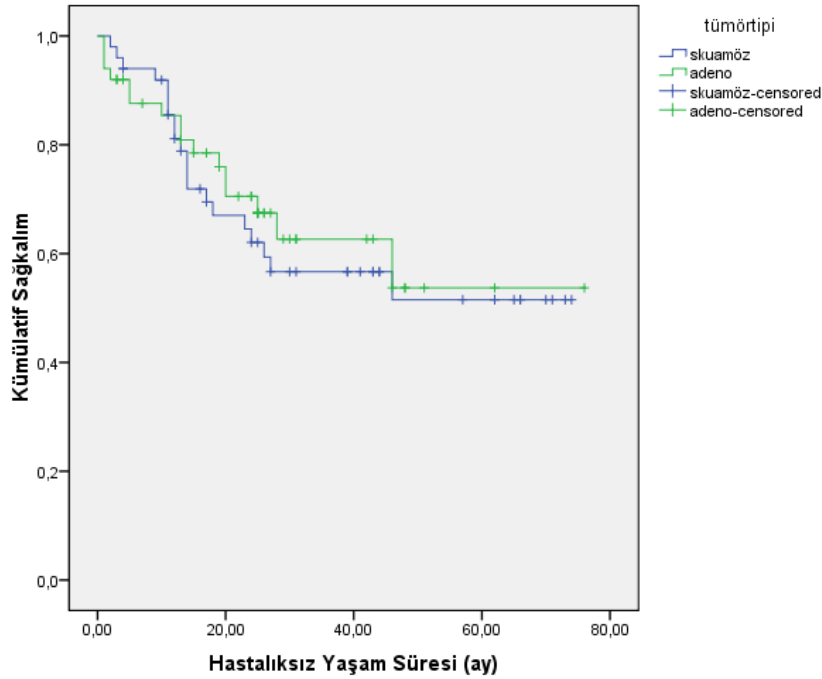
(p=0.201). Aynı şekilde skuamöz hücreli karsinom grubundaki olguların diferansiyasyonlarına göre desmoglein-3 boyanma ilişkisi de istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.429).

SAĞKALIM ANALİZİ

Tüm olguların klinik izlem bilgilerine ulaşıldı. 1-76 ay arasında izlenen 100 olgunun ortalama takip süresi 29.67 ± 20.04 aydı. Hastalardan 64 tanesi izlem sonunda hayattaydı. Ortalama sağ kalım süresi 49.0 ± 3.4 aydı. Hastaların 12'sinde (%12) hastalığın nüks ettiği, 100 olgudan 36'sının (%36) tümör ile ilişkili nedenlerle ve 1-46 ay arasında değişen sürelerde kaybedildiği saptandı.

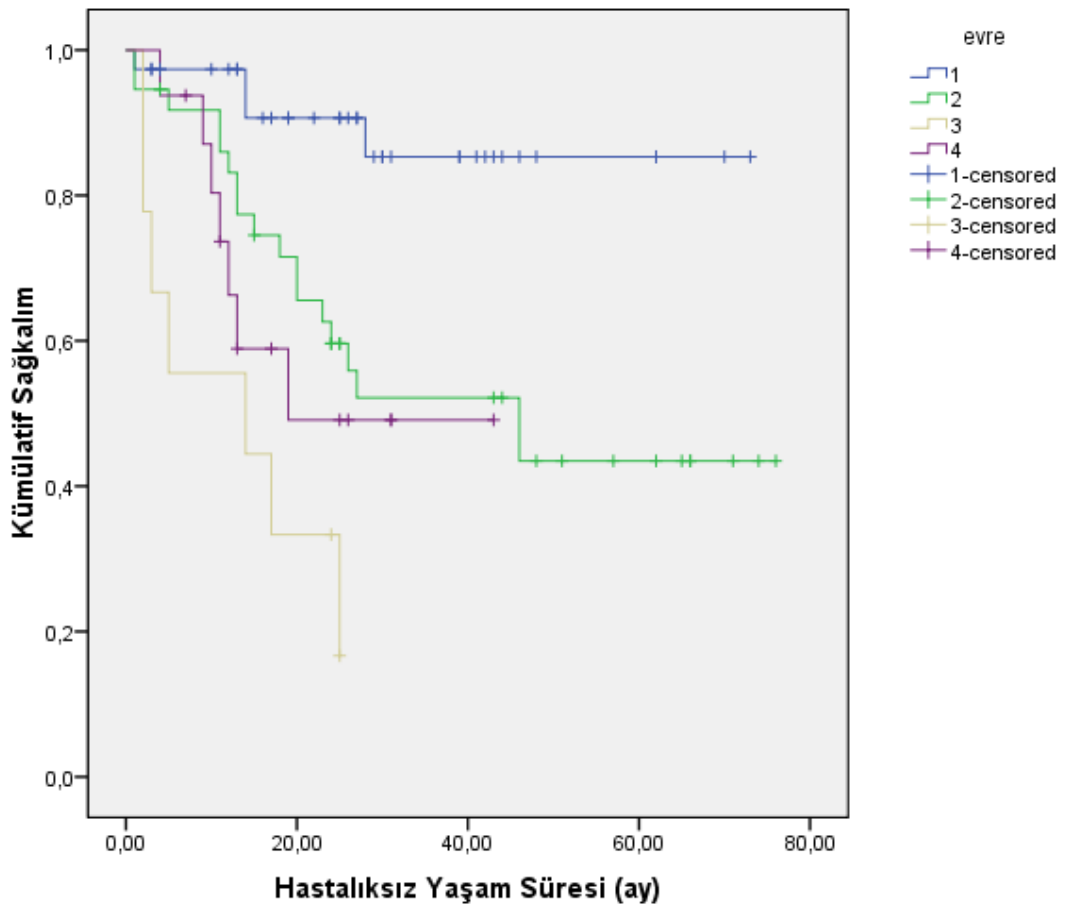
SCC grubundaki 50 hasta 2-74 ay arasında izlendi ve 20 tanesi (%40) izlem sonunda ex oldu. SCC'ler için hastaliksız sağkalım süresi 46.8 ± 4.5 aydı. Adenokarsinom grubundaki 50 hasta 1-76 ay arasında izlenmiş olup 16 tanesi (%32) izlem sonunda ex oldu. Adenokarsinomlar için hastaliksız sağkalım süresi 50.1 ± 5.2 aydı. Tümör tipi ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.646) (Şekil-21).

Şekil-21: Tümör tipi ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki



Evre ile tümör tipi arasındaki ilişki incelendiğinde evre I'deki hastaların ortalama sağ kalım süresi 64.7 ± 3.8 , evre II'de 44.4 ± 5.1 , evre III'de 13.11 ± 3.5 , evre IV'de ise 27.0 ± 4.3 tespit edildi ve evre I'de olmanın diğer etkenlerden bağımsız koruyucu etkisi olduğu (odds ratio=evre I / evre IV:0.15 %95 güven aralığı:0.04-0.52) ve sağkalımı arttırdığı saptandı. Tümör evresi ile hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$) (Şekil-2).

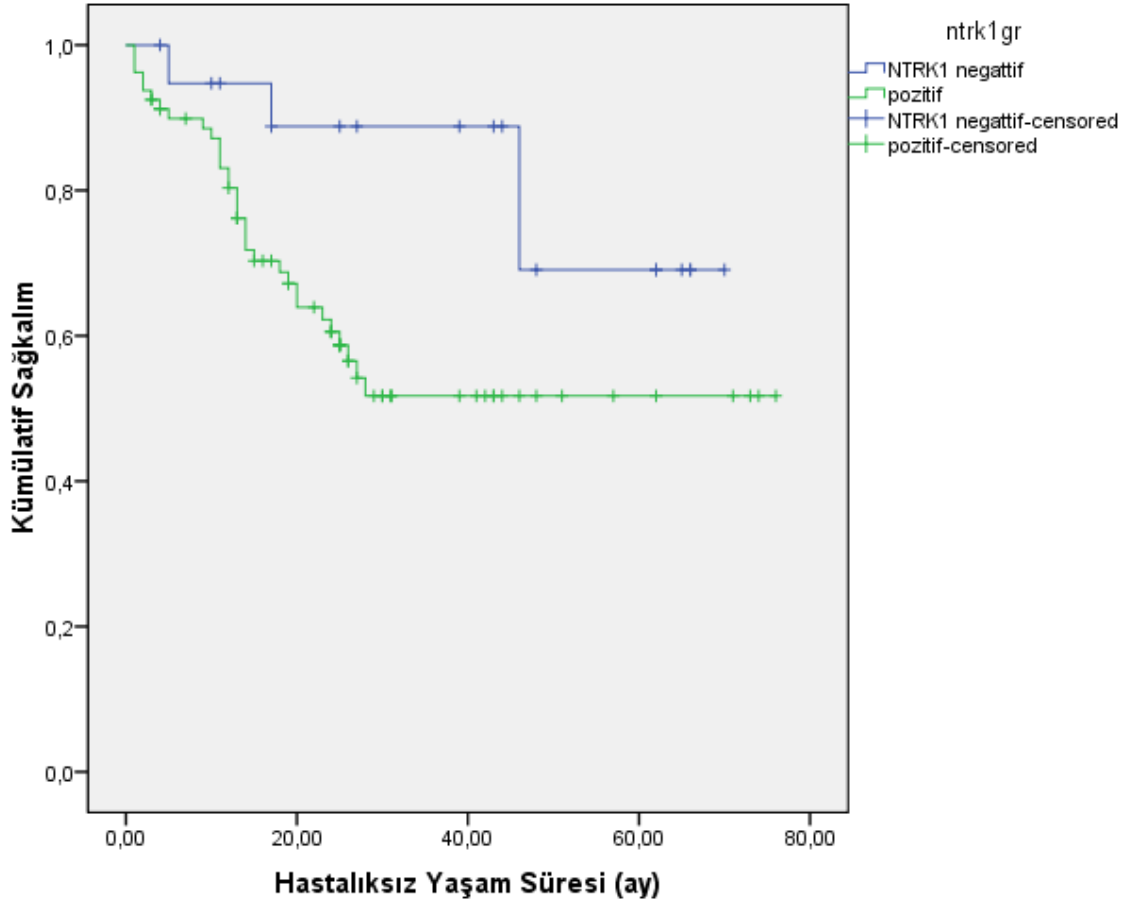
Şekil-22: Tümör evresi ile hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki



Yeni immunohistokimyasal belirteçler ile sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde napsin ($p=0.900$), NTRK-2 ($p=0.595$), desmoglein-3 ($p=0.516$) ve desmocollin-3 ($p=0.121$) ile sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı. Ancak NTRK-1 orta-şiddetli pozitif boyanan olgularda, NTRK-1 zayıf boyananlara göre hastaliksız sağ kalım süresinin istatistiksel olarak daha az olduğu

saptandı (p=0.04). (NTRK-1'in orta-şiddetli pozitif olması odd's ratio=3.7 %95 güven aralığı: 1.3-10.6) (Şekil-3).

Şekil-23: Tümörde NTRK-1 boyanması ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki



Bunun dışında tümör tipi, tümör alt tipi, tümör çapı, hasta yaşı, cinsiyet, tümörün hangi akciğerde olduğu, lenf nodu metastazı ve anjiolenfatik invazyon ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünyada oldukça yaygın görülen malign bir tümördür. Tüm akciğer tümörlerinin %99'unu karsinomlar oluşturur. İnsidans cinsiyete göre değişiklik gösterir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre en sık görülen karsinom olan skuamöz hücreli karsinom erkeklerde %44'lük bir dilimi kapsarken, kadınlarda ancak %25'lik bir dilim oluşturur. Adenokarsinomlarda ise oran tersine dönerek, erkeklerde %28'lik bir oranda kalırken, kadınlarda skuamöz hücreli karsinomları geçerek %42'lere ulaşır (13). Bizim çalışmamızda hem skuamöz hücreli karsinom hem de adenokarsinom grubunda erkek hastalar daha fazla izlenmekteydi.

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık ölüme neden olan kötü prognozlu bir tümördür. Tümörlerin çoğunda olduğu gibi akciğer tümörlerinde de prognozu belirlemede evreleme en önemli kriterdir (13). Goya T ve ark 6644 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusunu içeren geniş bir seride, prognozu belirleyen en önemli dört faktörün cinsiyet, yaş, histoloji ve evre olduğunu belirtmiştir (77). Bizim çalışmamızda diğer değişkenlerden bağımsız olarak evre I'de olan hastalarda sağkalım artmaktadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri arasında en sık görülen tümör tipleri olan skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomun az diferansiye formlarının küçük biyopsilerde ayırıcı tanısı her zaman mümkün değildir. Günümüzde halen küçük biyopsilerin %30'u, sitolojik materyallerinin ise %40'ı küçük hücreli dışı karsinom-başka türlü sınıflanamayan tanısıyla çıkmaktadır (5). Bu çalışmada ayırıcı tanı için kullanılan immünohistokimyasal belirteçler arasında akciğer adenokarsinomları için en sensitif belirtecin TTF-1, en spesifik belirtecin napsin A olduğunu saptadık. Skuamöz hücreli karsinomlar için ise spesifite ve sensitivitesi en yüksek belirtecin p63 olduğunu tespit ettik. Sensitivite açısından p63'ü sırasıyla desmocollin-3 (%96.5) ve desmoglein-3 (%94) takip etmekteydi.

Sülfaktan protein-B'nin maturasyonunda rol oynayan aspartik bir proteinaz olan Napsin-A, akciğerde tip 2 pnömositlerin ve alveoler makrofajların

sitoplazmalarında bulunur. Akciğer dışında böbreğin proksimal tübül ve kıvrımlı tübül epitellerinde de saptanır. Akciğer adenokarsinomları, papiller tip böbrek hücreli karsinomlar ve daha az olarak da papiller tip tiroid karsinomlarında pozitifliği gösterilmiş bir belirteçtir (7).

Napsin-A ilk kez 2000 yılında Hirano T ve ark tarafından 4B2 anti-napsin A fare monoklonal antikoru kullanılarak, 58 iyi diferansiye primer akciğer adenokarsinomunda çalışılmış ve olguların %81'inde pozitif bulunmuştur (89). Daha sonra 2003 yılında yine Hirano T ve ark Napsin A'nın farklı bir klonu olan TMU-Ad02 fare monoklonal antikoru ile çalışmışlar, bu sefer adenokarsinomların %91'inde pozitiflik izlediklerini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve karsinoid tümörlerin hiçbirinde boyanma saptamamışlardır (90). Bu iki temel araştırmayı izleyen birçok çalışmada akciğer adenokarsinomlarında napsin A pozitifliği %58-91 arasında değişen oranlarda pozitif saptanmıştır (7, 89-93). Bizim çalışmamızda adenokarsinomlar için, Napsin A, spesifitesi en yüksek (%100), sensitivitesi ise TTF-1'den sonra ikinci en yüksek (%96) belirteçdir. Bu çalışmada Napsin A'nın skuamöz hücreli karsinomlar için sensitivitesi ise %0, spesifitesi %4 bulunmuştur. İngilizce literatürdeki pek çok araştırmada bizim çalışmamıza benzer olarak skuamöz hücreli karsinomlarda napsin A negatifliği gösterilmiştir (92-97).

Akciğer kaynaklı olmayan skuamöz hücreli karsinomlarda Napsin A ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Yetmiş primer akciğer skuamöz hücreli karsinomu ve 32 akciğer dışı skuamöz hücreli karsinomunun incelendiği bir çalışmada olguların tümünde napsin A negatif tespit edilmiştir (98). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde primer akciğer skuamöz hücreli karsinomlarının tümünde napsin A negatiftir.

Napsin A'nın skuamöz hücreli karsinomda %12.5-26 oranında pozitif olabileceğini gösteren 2 yayın mevcuttur. Bunlardan birinde napsin A antikoru ince iğne aspirasyon biyopsilerinden elde edilen hücre bloklarına, diğeri ise doku-mikroarray yöntemi ile elde edilen bloklara uygulanmıştır. İntraalveoler

makrofajlarda ve reaktif hiperplastik tip II pnömositlerde napsin A ile güçlü boyanma olabileceği için bu çalışmada elde edilen pozitifliğin, yanlış pozitiflik olabileceği düşünülmektedir (99, 100). Bizim çalışmamızda da Napsin A ile tümöre komşu intraalveoler makrofajlarda ve reaktif tip II pnömositlerde, hatta nekroz alanlarında yaygın pozitiflik saptanmıştır. Küçük biyopsilerde tümörü değerlendirirken makrofajların, tip II pnömositlerin Napsin A ile pozitif boyandığını bilmenin, yanlış pozitifliği değerlendirmede önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Akciğerin plevrayı tutan adenokarsinomları ve epiteloid mezotelyomalarında Napsin A boyanmasının araştırıldığı bir çalışmada napsin A mezotelyomalarda negatif saptanmıştır. Sonuç olarak plevra tabanlı lezyonların ayırıcı tanısı için uygulanan panelde napsin A'nın bulunması gerektiği belirtilmiştir (101).

Literatürde TTF-1 ve napsin A'nın karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazılarında Napsin-A TTF-1'den daha sensitif bulunmuştur (7, 102-104). Bazılarında ise bizim çalışmamızda olduğu gibi TTF-1 Napsin-A'dan daha sensitiftir (5, 96, 97, 105, 106).

Benzer onbir çalışmanın sonuçlarının kombine edildiği bir derlemede primer akciğer adenokarsinomunun %75'inde Napsin-A pozitif, %74.4'ünde TTF-1 pozitif tespit edilmiştir. Bu derlemede Napsin-A ile TTF-1'in benzer sensitivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (91). Bizim çalışmamızda da bu derleme ile benzer şekilde TTF-1 ile Napsin-A'nın sensitiviteleleri birbirlerine oldukça yakındır. Ancak bizim çalışmamızda adenokarsinomların %96'sında literatürdeki benzer yayınların üstünde bir oranda Napsin-A pozitifliği görülmektedir. Pratik önemi olmayan bu minimal farklılığın laboratuvar koşulları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde bronkioloalveoler karsinomlarda Napsin-A boyanmasını inceleyen tek bir çalışma mevcuttur. Stoll LM ve ark bu çalışmada müsinoz ya da nonmüsinoz bronkioloalveoler karsinomlardan oluşan serilerinde, çoğu olgunun Napsin-A ile pozitif boyandığını ve Napsin-A'nın TTF-1'den daha sensitif olduğunu bildirmiştir (106). Bizim çalışmamızda 50 adenokarsinom olgusunun 8'i lepidik

baskın tip olup (2004 DSÖ'ye göre nonmüsinöz bronkioloalveoler karsinom), bu çalışma ile benzer şekilde bunların tamamı Napsin-A ile şiddetli boyanma göstermiştir.

İn situ hibridizasyon yöntemi ile 118 akciğer tümörünün incelendiği bir çalışmada 39 akciğer adenokarsinomunun 33'ünün (%84.6) Napsin-A m-RNA eksprese ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada Napsin-A'nın sensitivitesi %84.6, spesifitesi %94.3 olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda Napsin-A dışında sp-A, sp-B ve TTF-1'in de spesifite ve sensitiviteyi hesaplandığında TTF-1'in sensitivitesi %84.6, spesifitesi %76.7 bulunmuştur. Napsin-A'dan sonra en spesifik belirteç sp-B'dir. Bu makalede TTF'in Napsin-A ile kombine edilmesi durumunda adenokarsinomlar için daha yüksek bir sensitivite (%89.7)'ye ulaşılacağı bildirilmektedir (92).

Doku mikroarray yöntemi ile Bishop JA ve ark yaptıkları bir çalışmada 173 primer akciğer kanseri, 290 akciğer dışı tümör dokusu ve 15 farklı benign dokuda Napsin-A ve TTF-1'in immunohistokimyasal ekspresyonunu incelemişlerdir. Bu çalışmada 173 akciğer kanseri olgusunun 95'ini adenokarsinom, 46'sını skuamöz hücreli karsinom, 9'unu büyük hücreli karsinom, 12'sini küçük hücreli dışı karsinom-başka türlü sınıflandırılmayan, 3'ünü az diferansiye karsinom, 3'ünü küçük hücreli karsinom ve 3'ünü karsinoid tümör oluşturmaktadır. Akciğer dışı tümörlerin ise 5'i kolon, 31'i pankreas, 17'si meme, 128'i böbrek, 81'i tiroid kökenli olup, 38 tanesi de malign mezotelyomadır. Bu seride Napsin-A akciğer adenokarsinomlarının %83'ünde pozitif iken, TTF-1 %73'ünde pozitifdir. Her iki belirtecin kombine sensitivitesi ise %85 saptanmıştır. Tüm akciğer skuamöz hücreli karsinomları ile az diferansiye karsinom grubundaki 3 olgu her iki antikora negatifdir. Akciğer dışı tümörlerden sadece böbrek tümörleri ile papiller tiroid karsinomlarının bir kısmında Napsin-A ile boyanma izlenmiştir. TTF-1 ise tiroid karsinomları dışındaki tümörlerin hiçbirinde boyanma göstermemiştir. Bu çalışmada Napsin-A, TTF-1'den daha sensitif bulunmuştur. Ayrıca Napsin-A ve TTF-1'in kombine kullanımının akciğer adenokarsinomları için sensitiviteyi arttırdığı belirtilmiştir (7).

Literatürde küçük hücreli karsinomlarda %80-100 oranında TTF-1 pozitifliği bildirilmiştir (107-112). Karsinoid tümörler için TTF-1 pozitiflik oranı ise %35-70 tespit edilmiştir (109, 113-115). Ancak Napsin-A ile küçük hücreli karsinom ve karsinoid tümörlerin hiçbirinde boyanma izlenmemektedir (7, 93, 94, 116).

Hirano T ve ark yaptıkları çalışmalarında akciğerin periferinde nodül oluşturan 109 akciğer kanseri (76 primer, 33 metastatik), 5 mezotelyoma, 4 atipik adenomatöz hiperplazi ve 5 tüberküloza olgusunda Napsin-A boyanmasını incelemişlerdir. Bu seride primer akciğer adenokarsinomlarının %90.7'sinde Napsin-A pozitifdir. Atipik adenomatöz hiperplazi, tüberküloza, metastatik adenokarsinomlar ve mezotelyomaların hiçbirinde boyanma saptanmamıştır. Sonuç olarak bu araştırmacılar Napsin-A'nın akciğerin primer ve metastatik adenokarsinomlarını ayırmada çok değerli bir belirteç olduğunu vurgulamıştır (90).

Bishop JA ve ark daha önceki literatürle uyumlu olarak Napsin-A ve TTF-1'in adenokarsinomlar için yüksek oranda spesifite gösterdiğini, ancak mikroskopik olarak glandüler diferansiyasyon bulunan olguların %12'sinde boyanma olmadığını göstermiştir. Bu çalışmada P63 ile tüm skuamöz hücreli karsinomlar boyanmış, ancak adenokarsinomların %46'sında da boyanma izlenmiştir (117).

Suzuki A ve ark Napsin-A'nın, akciğerin primer adenokarsinomlarını metastatik olanlardan ayırmada faydalı bir belirteç olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmada Napsin-A ve SP-A karşılaştırılmıştır. Akciğer adenokarsinomları; asiner, papiller, bronkioalveoler, nonmüsinöz, müsinöz, solid ve mikst subtiplerine ayrılarak değerlendirilmiş, akciğerin primer adenokarsinomlarının %84'ü Napsin-A, %53'ü SP-A pozitif bulunmuştur. Adenokarsinom alt tipleri değerlendirildiğinde Napsin-A, asiner (%92.3), papiller (%94.7) ve mikst subtiplerde %91.2) SP-A'ya (asiner %53.8, papiller %63.2, mikst %55.9) göre anlamlı olarak daha yüksek pozitiflik göstermektedir. Napsin-A ve SP-A ile primer akciğer karsinomlarının diğer alt tiplerinde ve diğer organların adenokarsinomlarının primerleri ve metastazlarının hiçbirinde boyanma izlenmemiştir. Napsin-A akciğer adenokarsinom metastazı

gösteren 21 lenf nodunun 17'sinde (%81), SP-A ise 4'ünde (%19) pozitif boyanmıştır (93). Bizim çalışmamız Suzuki A ve ark.'nın çalışmasıyla karşılaştırıldığında asiner alt tipte Napsin-A boyanması bu çalışma ile aynı oranda (%92.3) pozitifdir. Papiller alt tipte ise bizim çalışmamızda oran %100 olup, bu çalışmadakinden biraz daha yüksek tespit edilmiştir.

Nörotropik tirozin kinaz reseptörleri NTRK1 ve NTRK2, sinir büyüme faktörü reseptörleri ailesinden reseptörlerdir. Nöronal çoğalma ve hücre sağ kalımından sorumludur. Akciğerde alveol hücrelerinde bulunur. NTRK1'in normal epidermis, oral mukoza ve epidermal karsinomlarda (bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomda) güçlü ekspresyonları bildirilmiştir. NTRK2 ise normal akciğer, karaciğer ve kalp dokusunda saptanmıştır. NTRK1 den farklı olarak normal epidermis, normal oral mukoza, bazal hücreli karsinom ve derinin skuamöz hücreli karsinomlarında tespit edilmemiştir. NTRK-1 ve NTRK-2'nin immünohistokimyasal olarak skuamöz diferansiyasyonda, glandüler diferansiyasyona göre daha güçlü boyandığı gösterilmiştir (5, 9).

2010 yılında Zhang S ve ark.'nın China Medical University'de kemoterapi ya da radyoterapi almadan rezeke edilen 60 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusu üzerinde yaptığı çalışmada, tümürlü kesitlere Trk-B (NTRK-2) uygulanmış ve olguların 40 tanesinde (%66.7) NTRK-2 ekspresyonu bildirilmiştir. Bu olgularda NTRK-2 ekspresyonu ile TNM ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, tümör çapı, histolojik tip (skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom) ve diferansiyasyon (iyi-orta/az) arasındaki ilişki bulunmamıştır (54). Bizim çalışmamızda skuamöz hücreli karsinom olgularının %94'ü, adenokarsinomların ise %64'ü NTRK-2 pozitif tespit edilmiştir ve bu çalışmadan farklı olarak NTRK-2 ekspresyonu ve tümörün histolojik tipi arasında skuamöz hücreli karsinom lehine anlamlı farklılık izlenmiştir.

Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve karsinoid tümörden oluşan 686 primer akciğer kanserini inceleyen bir başka çalışmada NTRK-1 ve NTRK-2 ile bir veya daha fazla tümör

hücresinde eşlik eden sitoplazmik boyanma olsun ya da olmasın, membranöz boyanmaların varlığı pozitif kabul edilerek değerlendirilmiş; 271 skuamöz hücreli karsinomunun 194'ünde NTRK-1 pozitif tespit edilmiştir. Sonuç olarak NTRK-1 skuamöz hücreli karsinom için çok spesifik (%92.8) bulunmuş, ancak sensitivitesi (%71.6) bu kadar yüksek saptanmamıştır. Bununla birlikte 3 adenoskuamöz karsinomun ikisinde skuamöz komponentte, 55 büyük hücreli karsinomun 6'sında, 236 adenokarsinomun 11'inde ve 93 karsinoid tümörün 1'inde NTRK-1 pozitif saptanmıştır. Bronkioalveoler karsinom, pleomorfik karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli karsinomların hiçbirinde NTRK-1 boyanması izlenmemiştir. Aynı çalışmada NTRK-2'nin de NTRK-1 gibi skuamöz hücreli karsinom için spesifik olduğu (%96.4) tespit edilmiştir. Ancak sensitivitesi oldukça düşük saptanmıştır (%51.3). Üç adenoskuamöz karsinomun birinde skuamöz komponentte, 55 büyük hücreli karsinomun 4'ünde, 236 adenokarsinomun 11'inde ve 93 karsinoid tümörün 1'inde NTRK-2 pozitif saptanmıştır. NTRK-1 ile benzer şekilde bronkioalveoler karsinom, pleomorfik karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli karsinomların hiçbirinde NTRK-2 ile boyanma izlenmemiştir (9).

Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak NTRK-1'in skuamöz hücreli karsinomlar için sensitivitesi %72, spesifitesi %12 tespit edilmiştir. NTRK-1'in adenokarsinomlar için sensitivitesi ise %88, spesifitesi %28 bulunmuştur. NTRK-1 pozitifliği açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmayla benzer olarak bizim çalışmamızda NTRK-2'nin skuamöz hücreli karsinomlar için sensitivitesi %96, spesifitesi %34 tespit edilmiştir. NTRK-2'nin adenokarsinomlar için sensitivitesi ise %66, spesifitesi %4 bulunmuştur. NTRK-2 ile tümör tipi arasındaki ilişki incelendiğinde 2 grup arasında skuamöz hücreli karsinom lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

538 primer akciğer kanserinde NTRK-1, NTRK-2 ve NTRK-3 genlerinde mutasyonların incelendiği bir çalışmada Marchetti A ve ark 29 büyük hücreli nöroendokrin karsinomun 9'unda (%31) NTRK-2 ve NTRK-3 geninde mutasyon saptamış, NTRK-1 de mutasyon bildirmemiştir. NTRK mutasyonu nöroendokrin

diferansiyasyon göstermeyen 443 küçük hücreli dışı karsinomun hiçbirisinde bulunmamıştır. Kalan 66 olguyu oluşturan 17 tipik karsinoid, 10 atipik karsinoid tümörün ve 39 küçük hücreli akciğer karsinomunun hiçbirinde mutasyon izlenmemiştir. Sonuç olarak bu makalenin yazarları NTRK genlerinin nöroendokrin diferansiyasyonla ilişkili olduğunu bildirmiştir (118).

Desmocollin-3, çok katlı yassı epitelin bazal tabakalarında eksprese edilen, epitel hücrelerinin desmozomal bileşkesinde yerleşmiş bir proteindir. Akciğerde ise bronş ve trakeanın kolumnar epitelinin bazal tabakalarında ekspresyonu bildirilmiştir. Akciğerin skuamöz hücreli karsinomlarında az sayıda çalışmada pozitifliği gösterilmiş yeni bir immünohistokimyasal belirteçtir (10).

Yeni bir araştırmada küçük hücreli dışı karsinomlardan skuamöz hücreli karsinomlarda 4 genin aşırı üretimi olduğu tespit edilmiş. Bu genler PKP1, DSC3, p63 ve CK17 olarak belirlenmiştir. Bu genler içinde skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom arasında ve ayrıca kanserli ve normal doku arasında en çok farklılık desmozom proteinlerinin yapımında sorumlu olan, desmocollin3 proteinini kodlayan DSC3 geninde saptanmıştır (55).

Literatürde akciğerin skuamöz hücreli karsinomları ile Desmocollin-3'ün ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Monica V ve ark, 62 rezeke edilen undiferansiye büyük hücreli karsinom olgusu ve 31 küçük hücreli dışı karsinom-başka türlü sınıflandırılmayan tanısı alan sitoloji materyallerinin hücre bloklarına TTF-1, p63 ve müsin boyalarının yanısıra skuamöz diferansiyasyonu belirlemek için desmocollin-3 boyası uygulamıştır. Kontrol grubu olarak 20 iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom, 20 invaziv adenokarsinom, 3 adenoskuamöz karsinom olgusu alınmıştır. Altmış iki undiferansiye büyük hücreli karsinom olgusunun yaklaşık yarısında desmocollin-3 pozitif bulunmuş, bu olguların hepsi TTF-1 negatif saptanmıştır. Kontrol grubundaki 20 skuamöz hücreli karsinom olgusunun 20'si de desmocollin-3 ile pozitif boyanma göstermiştir. Küçük hücreli dışı karsinom-başka türlü sınıflandırılmayan tanısı alan sitoloji materyallerinin tümünde desmocollin-3 ile pozitif boyanma izlenirken, TTF-1 bir olgu hariç

negatiftir. Sitolojik materyaller biyopsiler ile korele edildiğinde 4 skuamöz hücreli karsinom olgusunun tümü desmocollin-3 pozitif, TTF-1 negatif iken, adenokarsinomlardan yalnızca 1'i desmocollin-3 pozitif saptanmıştır. Sonuç olarak bu makalede araştırmacılar desmocollin-3'ün akciğerin büyük hücreli karsinomlarının bir kısmında eksprese olduğunu ve bu olguların TTF-1 ile boyanmadığını saptamışlardır. Andiferansiye büyük hücreli karsinom ayırıcı tanısının özellikle küçük biyopsi ve sitoloji materyallerinde oldukça zor olduğunu ve bu tür olgularda desmocollin-3 ve TTF-1'i de içeren immunohistokimya panelinin morfolojiye yardımcı olacağını söylemişlerdir (10). Biz de çalışmamızda bu makale ile benzer olarak desmocollin-3'ün skuamöz diferansiyasyonu belirlemede faydalı bir belirteç olduğunu saptadık. Özellikle küçük biyopsi ve sitoloji materyallerinde ayırıcı tanısı yapılamayan andiferansiye tümörlerde panelde desmocollin-3'ün de bulunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Tsuta K ve ark 318 akciğer rezeksiyon materyalinde skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom ayırıcı tanısında kullanılan 5 geleneksel immunohistokimyasal (p63, HMWCK, CK5/6, TTF-1, trombomodulin) belirtece ek olarak kullanılacak 5 yeni antikor (desmocollin-3, glypican 3, S100A2, S100A7, Sox-2) incelemişlerdir. Araştırmalarına aldıkları akciğer tümörlerini iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere 3 alt kategoriye ayırmışlardır. Skuamöz hücreli karsinomların %72.7'sinin desmocollin-3 proteini eksprese ettiğini bildirmişlerdir. Skuamöz hücreli karsinom için en sensitif belirtecin p63 (148/150 %98.7) olduğunu bunu ikinci sırada HMWCK (146/150 %97.3), üçüncü sırada CK5/6 (140/150 %93.3)'nin takip ettiğini saptamışlardır. Yeni antikorların sensitiviteyi değerlendirildiğinde ise birinci Sox-2 (120/150 %80), ikinci desmocollin-3 (109/150 %72.7), üçüncü S100A7 (106/150 %70.7) saptanmıştır. Tümör diferansiyasyonu azaldıkça tüm yeni antikorların ekspresyonunda azalma tespit etmişlerdir. Az diferansiye skuamöz hücreli karsinomlar ayrı değerlendirildiğinde en sensitif belirteç Sox-2 (33/46 %71.7) saptanmış olup, tümör diferansiyasyonu azaldıkça desmocollin-3, S100A2 ve S100A7 pozitifliğinin anlamlı olarak arttığını görmüşlerdir. Desmocollin-3, CK5/6, Sox-2, glypican-3, S100A7, trombomodulin, S100A2, p63 ve HMWCK boyaları 150 skuamöz hücreli karsinom, 159 adenokarsinomda

uygulanmış ve bu 9 belirteç içinde skuamöz hücreli karsinom için en spesifik belirteç desmocolin-3 tespit edilmiştir (spesifite %100). Az diferansiye skuamöz hücreli karsinomlar ayrı değerlendirildiğinde 9 antikor içinde en spesifik belirteç yine desmocolin-3 tespit edilmiştir (spesifite %100). Aynı çalışmada adenokarsinomlar için TTF-1'in yüksek sensitivite gösterdiği ancak çok spesifik olmadığı belirtilmiştir. Sonuç olarak bu makalede tümör derecesine bakılmaksızın skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomu ayırmada en iyi belirtecin CK5/6 olduğu, en uygun immunohistokimyasal panelin ise CK5/6 ve TTF-1'den oluşan panel olduğu söylenmiştir (119). Bizim çalışmamızda Tsuta K ve ark'nın çalışmasından farklı olarak desmocolin-3'ün skuamöz hücreli karsinomlar için spesifitesi çok yüksek tespit edilmemiştir (%34.4) ancak sensitivitesi yüksek (%96.5) saptanmıştır. TTF-1'in sensitivitesi bu çalışmayla benzer olarak yüksek (sensitivite %100) saptanmıştır, fakat spesifite bu çalışmadakinden yüksektir (spesifite %98).

Boelens MC ve ark normal bronşda ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında moleküler, immunohistokimyasal ve RNA in situ hibridizasyon yöntemleri ile ITGA3, ITGB4, desmoplakin (DSP), plakoglobin ve desmocolin-3'den oluşan epitelyal adezyon moleküllerini incelemişlerdir. İmmunohistokimyasal olarak skuamöz hücreli karsinomda, adenokarsinoma kıyasla DSP, plakoglobin ve desmocolin-3 ile artmış ekspresyon bildirmişlerdir. Skuamöz hücreli karsinom için immunohistokimyasal olarak en güçlü boyanma desmocolin-3 ile izlenmiş olup, adenokarsinomların hiçbirinde boyanma gözlenmemiştir. RNA in situ hibridizasyon yöntemiyle de skuamöz hücreli karsinomlar için en güçlü boyanma desmocolin-3 ile saptanmıştır ve yine adenokarsinomların tümü desmocolin-3 negatif tespit edilmiştir (120). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak adenokarsinom grubundaki 29 olgunun 19'u (%65.5) desmocolin-3 ile zayıf-orta şiddette boyanma göstermiştir, ancak adenokarsinomlar içinde desmocolin-3 ile şiddetli boyanan olgu izlenmemiştir. İngilizce literatür ile oluşan farklılığın kullanılan klon ile ilişkili olduğunu, klon seçiminde anti desmocolin-3 Dsc3-U114 antikoru kullanılmasının daha uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

Cui T ve ark primer akciğer tümörlerinde desmocolin-3'ün skuamöz hücreli karsinom için potansiyel diagnostik bir belirteç olduğunu ve desmocolin-3 DNA hipermetilasyonunun kötü prognozla korele olduğunu saptamışlar, desmocolin-3 geninin EGFR'yi inhibe eden yeni bir tümör baskılayıcı gen gibi davrandığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada immünohistokimyasal olarak skuamöz hücreli karsinomların %63.6'sı, adenokarsinomların ise %7.9'u desmocolin-3 pozitifdir (121). Bizim çalışmamızda desmocolin-3 boyanma oranları skuamöz hücreli karsinomlarda %96.6, adenokarsinomlarda %65.5 saptanmıştır ve bu oranlar skuamöz hücreli karsinom için Cui T ve ark'ninkinden düşük, adenokarsinomlar için yüksek tespit edilmiştir. Cui T ve ark desmocolin-3'ü doku mikroarray yöntemi ile zenginleştirdikleri tümörlü bloklarda uygulamışlardır ve farklı bir boyanma prosedürü kullanmışlardır. Oranların farklı olmasını laboratuardaki farklılıklarla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan yeni birkaç çalışmada akciğer kanseri dışındaki bazı malignitelerde desmocolin-3 ekspresyon kaybı ya da azalması saptanmıştır. Oshiro MM ve ark meme karsinomlarında desmocolin-3'ün promotor hipermetilasyonu sonucu down regüle olduğunu bildirmiştir (122).

Cui T ve ark'nın desmocolin-3 ve kolorektal kanser ilişkisini gösteren tek yayın olan yaptıkları bir başka çalışmada, 99 primer kolorektal kanserin 41'inde (%41) desmocolin-3 genomik sekansında metilasyon saptamışlar ve bunun kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (123).

Wang L ve ark 48 oral skuamöz hücreli karsinom ve 26 normal oral epitelde immunohistokimyasal olarak desmocolin-3, desmoglein-3 ve β -katenin boyanmalarını incelemişler ve bu üç belirtecin normal oral epitele kıyasla oral skuamöz hücreli karsinomlarda anlamlı olarak azalmış ekspresyonunu saptamışlardır. Ayrıca orta-az diferansiye tümörlerde desmocolin-3 ekspresyonunun azalması ya da kaybı ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur. Çalışmada desmocolin-3 için anti desmocolin-3 U-114 Progen Biotechnik Germany antikoru kullanılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada desmocolin-3 pozitifliğinin

tümör progresyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (124). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak desmocollin-3'ün lenf nodu metastazı ya da prognozla anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Sonuçların farklı olmasını çalışmamızda kullanılan desmocollin-3 antikorunun klonunun farklı olması ve seçilen tümör grubunun farklı olması ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde akciğerin skuamöz hücreli karsinomları ile Desmoglein-3'ün ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Fukuoka J ve ark'nın çalışmasında mikroarray verileri desmoglein-3'ün adenokarsinoma kıyasla skuamöz hücreli karsinomlar için %88 spesifite, %98 sensitiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca desmoglein-3 pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (125). Bizim çalışmamızda Desmoglein-3'ün skuamöz hücreli karsinomlar için sensitivitesi %94, spesifitesi %8 saptanmıştır. Sensitivite Fukuoka J ve ark'nın çalışmasındaki ile benzer şekilde yüksektir ancak spesifite oldukça düşük tespit edilmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak da desmoglein-3 boyanmasının prognoz üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Akciğer ve 50'ye yakın diğer organların (deri, lenf nodu, karaciğer, mesane, beyin, meme, tonsil, dil, larinks, timus, özefagus, mide, pankreas, kolon, prostat, anüs, baş-boyun tümörleri, vulva, plevra, serviks, over ve testis) primer tümörlerini içeren toplam 414 olguluk bir çalışmada, primer skuamöz hücreli karsinomlarda desmoglein-3 ekspresyonunun rolü araştırılmış ve desmoglein-3 skuamöz hücre diferansiyasyonu açısından p63, CK5 ve CK6 ile karşılaştırılmıştır. Desmoglein-3'ün akciğer skuamöz hücreli karsinomlarında aşırı eksprese olduğu, adenokarsinom ve nonneoplastik akciğer dokusunda sınırlı eksprese olduğu tespit etmiştir. Akciğer tümörlerinde mikroarray yöntemi ile desmoglein-3'ün sensitivitesi %88, spesifitesi %98 hesaplanmıştır. İmmunohistokimyasal olarak ise bu oranlar sırasıyla %98 ve %99'dur. Diğer dokuların primer skuamöz hücreli karsinomlarında sensitivite %99 iken spesifite %87 oranında bulunmuştur. Akciğerin primer skuamöz hücreli karsinomları için desmoglein-3'ün tek başına p63 ya da CK5'den daha spesifik olduğu; p63 ve CK5'in birlikte kullanımlarında ise benzer spesifite gösterdiği tespit edilmiştir. Desmoglein-3'ün ve p63'ün birlikte kullanımlarında spesifite %100

olmakta, sensitivite ise %88'de kalmaktadır. Bu çalışmada desmoglein-3'ün akciğerin primer skuamöz hücreli karsinomları ile diğer akciğer kanseri alt tiplerinden ayırmada umut verici diagnostik bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (2). Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla benzer şekilde desmoglein-3'ün sensitivitesi %94 saptanmıştır, ancak bu çalışmadan farklı olarak spesifitesi oldukça düşüktür (%8). Çalışmamızda adenokarsinomlar ile skuamöz hücreli karsinomlar arasında skuamöz diferansiyasyonu göstermede desmoglein-3 faydalı bulunmamıştır ve prognoz üzerine bir etkisi izlenmemektedir.

Tacha D ve ark çalışmalarında akciğer adenokarsinomları ile skuamöz hücreli karsinomlarını ayırmada yardımcı olabilecek Napsin-A, desmoglein-3, TTF-1, CK5, p63 ve TRIM29'dan oluşan 6 antikorlu bir panel belirlemişlerdir. Bunların içinde adenokarsinomlar için Napsin-A'nın tek başına sensitivitesi %87, spesifitesi %100, TTF-1'in tek başına sensitivitesi %69, spesifitesi %94.7 tespit edilmiştir. Bu iki antikor birlikte kullanıldığında ise sensitivite %91.3, spesifite %100'e ulaşmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomlarda desmoglein-3'ün tek başına sensitivitesi %85.3, CK5'in %86.4 olup, her ikisinin de spesifitesi %100'dür. İki antikorun kombine kullanımında sensitivite %92.6'ya yükselmektedir. Sonuç olarak bu çalışmada bir adenokarsinom belirleyicisi ve bir de skuamöz hücreli karsinom belirleyicisinin birlikte kullanımı önerilmektedir. Napsin-A ve desmoglein-3'den oluşan kokteylin %100 spesifite ile olguların %85'ini ayırt etmede başlangıç olarak kullanılabilir bir kombinasyon olabileceği belirtilmiştir. Bu iki antikora diğer antikorları da ekleyerek 6'lı panel kullanıldığında 210 küçük hücreli dışı akciğer kanserinin %93.3'ünde adenokarsinom ya da skuamöz hücreli karsinom ayırımının yapılabildiği gösterilmiştir (126).

Küçük biyopsi örneklerinde adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomu ayırt etmede en uygun immunohistokimyasal belirteçleri araştıran, 243 adenokarsinom, 272 skuamöz hücreli karsinom olgusunun incelendiği bir çalışmada, CK5/6, CK7, HMWCK, müsikarmin, Napsin-A, NTRK-1, NTRK-2, p63 ve TTF-1 boyalarının sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerleri incelenmiştir. Adenokarsinomlar için CK7 tek başına en sensitif (%93) belirteç tespit edilmiş olup,

en iyi negatif prediktif değere (%91) sahiptir. En spesifik (%94) ve en iyi pozitif prediktif değere (%90) sahip belirteç ise Napsin-A bulunmuştur. Ayrıca TTF-1 ve müsinin de yine spesifik belirteçler olduğu söylenmiştir. Skuamöz hücreli karsinomlar için p63 tek başına en sensitif (%84) belirteç tespit edilmiş olup, en iyi negatif prediktif değere (%86) sahiptir. En spesifik (%97) ve en iyi pozitif prediktif değere (%94) sahip belirteç ise NTRK-2 bulunmuştur. Hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom için spesifite ve sensitivitenin bir arada en iyi olduğu bir antikor bulunmamıştır. Sonuç olarak CK5/6, CK7, müsikarmin, Napsin-A, p63 ve TTF-1'den oluşan panelin kullanılması önerilmiştir. Biyopsi örneğinin çok sınırlı olduğu durumlarda ise p63, TTF-1, CK5/6 ve CK7'den oluşan indirgenmiş panelin kullanılması önerilmektedir (5).

Akciğer adenokarsinomlarında, Napsin-A'nın prognoz üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Napsin-A negatifliğinin hasta sağkalımını azaltan bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (127). Bizim çalışmamızda akciğer adenokarsinomlarının 47 tanesi Napsin-A pozitifdir. Sadece 3 olgu Napsin-A ile boyanmamıştır ve bu gruptaki hasta sayısının az olması nedeniyle Napsin-A'nın adenokarsinomlardaki prognostik önemi istatistiksel olarak çalışılamamıştır. 100 olgunun tamamı değerlendirildiğinde ise Napsin-A'nın sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Cui T ve ark çalışmalarında 80 primer akciğer kanserinden seçtikleri 22 skuamöz hücreli karsinom ve 38 adenokarsinom olgusunda immunohistokimyasal olarak desmocolin-3 boyasını uygulamışlardır. Desmocolin-3 ile tümörün derecesi, evresi ve klinik gidişi ile arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (121). Bizim çalışmamızda da desmocolin-3 pozitifliği ile hasta sağkalımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdır. Ancak literatürde desmocolin-3'ün akciğer kanserlerindeki prognostik önemini araştıran başka yayın olmadığı için bununla ilgili daha fazla araştırmanın yapılması bu konuya katkı sağlayabilir.

Üç yüz küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve 183 akciğer nöroendokrin tümöründe desmoglein-3'ün prognoz üzerine etkisinin incelendiği bir başka

araştırmada tüm tümör tipleri değerlendirildiğinde desmoglein-3 negatif olguların, 5 yıllık sağkalımları %20.9, desmoglein-3 pozitif olguların 5 yıllık sağkalımları ise %49.5 saptanmıştır. Sonuç olarak bu araştırmada desmoglein-3 negatifliğinin 5 yıllık sağkalımı azalttığı tespit edilmiştir. Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom histopatolojik tipleri ayrı olarak ele alındığında aynı şekilde desmoglein-3 negatif olguların sağkalımları, desmoglein-3 pozitif olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Atipik karsinoid tümörlerdeki desmoglein-3 negatifliği ise kötü prognoz ve agresif davranışla ilişkili bulunmuştur (125). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak desmoglein-3 ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konuda yorum yapabilmek için desmoglein-3 ile akciğer kanseri prognozunu inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde NTRK-1 ve NTRK-2'nin akciğerin skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomunda prognostik önemini inceleyen iki çalışma mevcuttur. Bunlardan birincisinde Terry ve ark. NTRK-1 boyanmasının skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomun prognozu üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir. NTRK-2 pozitifliğinin ise skuamöz hücreli karsinom için, hasta sağkalımında cinsiyet, evre, yaş ve sigara içiminden bağımsız, pozitif prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. NTRK-2 pozitif skuamöz hücreli karsinomların hastalıkla ilişkili sağkalımlarında iyileşme tespit edilmiştir. NTRK-2'nin adenokarsinom olgularındaki sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (9).

Zhang S ve ark.'nın yaptığı ikinci çalışmada 60 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusunda NTRK-2 ekspresyonu ile TNM ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (54).

Bizim çalışmamızda Terry ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak histolojik alt tipe bakılmaksızın diğer değişkenlerden bağımsız olarak NTRK-1 orta-şiddetli pozitif olan olgularda hastalısız sağkalım süresinin NTRK-1 zayıf pozitif olan olgulara göre anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayla benzer olarak NTRK-2'nin adenokarsinom olgularının sağkalımları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamsızdır. Ancak NTRK-2'nin skuamöz hücreli karsinomların prognozu

üzerine de anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Zhang S ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak da NTRK-2'nin TNM ya da lenf nodu metastazı ile anlamlı ilişkisi izlenmemiştir. NTRK-1 ve NTRK-2'nin tümör prognozu ile ilişkisini inceleyen başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada amaç özellikle küçük biyopsi materyallerinde subtiplendirmesi sıkıntılı olan küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının ayırıcı tanısına yeni immunohistokimyasal belirteçlerin katkısını araştırmaktır. Bu iki tümörü ayırt etmede birçok merkezde en sık kullanılan özel boyalar TTF-1, p63 ve müsendir. Literatürdeki birçok yayın TTF-1'in adenokarsinomlar, p63'ün skuamöz hücreli karsinomlar için spesifik olduğu yönünde görüş birliği içindedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak skuamöz hücreli karsinomlar için en sensitif ve en spesifik belirteç p63 tespit edilmiştir. Adenokarsinomlar için en sensitif belirteç TTF-1, en spesifik belirteç Napsin-A'dır.

Bu çalışmada NTRK-1 ile tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak NTRK-1 orta-şiddetli pozitif olan olgularda, zayıf pozitif olgulara göre sağkalımın daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Bu da bize küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde NTRK-1'in prognostik öneme sahip olabileceğini göstermektedir. Literatürde NTRK-1'in, akciğerin SCC'u ve adenokarsinomlarında prognoz üzerine etkisini inceleyen tek çalışmada, prognoz üzerine etkisi gösterilmemiştir. NTRK-1'in akciğer tümörlerindeki prognostik önemini inceleyen başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Adenokarsinomların %96'sında saptadığımız Napsin-A pozitifliği ve SCC'larda açıkça izlenen negatiflik bu belirtecin oldukça spesifik olduğunu göstermiştir. Desmocollin-3 ve NTRK-2'nin SCC'lar için yüksek sensitivite göstermesi, ayrıca SCC'larda bu boyalarla orta ve şiddetli derecede boyanan olguların adenokarsinoma göre belirgin olarak fazla olması, özellikle, mevcut boyalarla ayırıcı tanısı yapılamayan, küçük hücreli dışı akciğer kanseri-başka türlü sınıflandırılmayan tanısı alan olgularda rutinde kullanılan p63, TTF-1 ve müsin özel boyalarının yanısıra Napsin-A, NTRK-2 ve desmocollin-3'ün panele eklenmesinin yararlı olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(5):668-84.
2. Savci-Heijink CD, Kosari F, Aubry MC, Caron BL, Sun Z, Yang P, Vasmatazis G. The role of desmoglein-3 in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Pathol* 2009;174(5):1629-37.
3. Raparia K, Villa C, De Camp MM, Patel JD, Mehta MP. Molecular profiling in non-small cell lung cancer: a step toward personalized medicine. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(4):481-91.
4. Jung CY. Biopsy and Mutation Detection Strategies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;75(5):181-187.
5. Terry J, Leung S, Laskin J, Leslie KO, Gown AM, Ionescu DN. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J SurgPathol* 2010 ;34(12):1805-11.
6. Camilo R, Capelozzi VL, Siqueira SA, Del Carlo Bernardi F. Expression of p63, keratin 5/6, keratin 7, and surfactant-A in non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol* 2006;37(5):542-6.
7. Bishop JA, Sharma R, Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2010;41(1):20-5.

8. Mori K, Shimizu H, Konno A, Iwanaga T. Immunohistochemical localization of napsin and its potential role in protein catabolism in renal proximal tubules. *Arch Histol Cytol* 2002;65(4):359-68.
9. Terry J, De Luca A, Leung S, Peacock G, Wang Y, Elliot WM, Huntsman D. Immunohistochemical expression of neurotrophic tyrosine kinase receptors 1 and 2 in lung carcinoma: potential discriminators between squamous and nonsquamous subtypes. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(4):433-439.
10. Monica V, Ceppi P, Righi L, Tavaglione V, Volante M, Pelosi G et al. Desmocollin-3: a new marker of squamous differentiation in undifferentiated large-cell carcinoma of the lung. *Mod Pathol* 2009;22(5):709-17.
11. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10-29.
12. Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer* 2011;30(5):287-92.
13. Travis WD, Brambilla E, Hermlink HKM, Haris CC. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Plevra, Thymus and Heart, IARC Press, Lyon, 2004.
14. Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol* 2012;25(1):S18-30.
15. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease, 7th edition. Philadelphia: E Saunders, 711-773: 2005.

16. Goksel T, Akkoclu A. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002;69(3):207-10.
17. Çelik İ, Engin K, Özyardımcı N (eds). Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar. Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd.Şti. Yayınları, İstanbul, 50-56: 2001.
18. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Yayın No:582, Ankara, 1997.
19. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106(4):512-8.
20. Sigara Alışkanlıkları ve Sigara ile Mücadele Kampanyası Kamuoyu Araştırması: PIAR Araştırması Ltd Şti. Ocak 1988.
21. Toraks Derneği Akciğer Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi*, Ek 2 2006;1-35.
22. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer; ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2th edition). *Chest* 2007;132:29S-55.
23. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Tobacco, lung cancer and chronic obstructive lung disease. Results from the Osterbro study. *Ugeskr Laeger*. 1993;26;155(30):2333-7.
24. Temel O, Coşkun AŞ, Gök Ş, Çelik P. Sağlık çalışanlarında, aktif ve pasif sigara içicilerde nikotin etkilenim düzeyleri. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10(3):107-111.

25. De Torres JP, Mari'n JM, Casanova C, Juan P, Cote C, Carrizo S, et al. Lung cancer in patients with COPD: incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184: 913-919,.
26. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163: 1475-1480.
27. Raparia K, Villa C, De Camp MM, Patel JD, Mehta MP. Molecular profiling in non-small cell lung cancer: a step toward personalized medicine. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(4):481-91.
28. Antonicelli A, Cafarotti S, Indini A, Galli A, Russo A, Cesario A, et al. EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation. *Int J Med Sci* 2013;10(3):320-30.
29. D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, Riely GJ, Miller VA, Sima CS et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2066-2070.
30. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(2):201-205.
31. Molina JR, Adjei AA. The Ras/Raf/MAPK pathway. *J Thorac Oncol* 2006;1(1):7-9.

32. Langer CJ. Roles of EGFR and KRAS mutations in the treatment of patients with non-small-cell lung cancer. *P T*. 2011;36(5):263-279.
33. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2046-2051.
34. Sen B, Peng S, Tang X, Erickson HS, Galindo H, Mazumdar T, et al. Kinase-impaired BRAF mutations in lung cancer confer sensitivity to dasatinib. *Sci Transl Med* 2012;30;4(136):136-70.
35. Kobayashi M, Sonobe M, Takahashi T, Yoshizawa A, Ishikawa M, Kikuchi R et al. Clinical Significance of BRAF gene mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2011;31(12):4619-4623.
36. Li C, Sun Y, Fang R, Han X, Luo X, Wang R et al. Lung adenocarcinomas with HER2-activating mutations are associated with distinct clinical features and HER2/EGFR copy number gains. *J Thorac Oncol* 2012;7(1):85-89.
37. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011;12(2):175-180.
38. Malanga D, Scrima M, De Marco C, Fabiani F, De Rosa N, De Gisi S et al. Activating E17K mutation in the gene encoding the protein kinase AKT1 in a subset of squamous cell carcinoma of the lung. *Cell Cycle* 2008;7(5):665-669.
39. Takanami I, Tanana F, Hashizume T, Kikuchi K, Yamamoto Y, Yamamoto T, Kodaira S. Hepatocyte growth factor and c-Met/hepatocyte growth factor

receptor in pulmonary adenocarcinomas: an evaluation of their expression as prognostic markers. *Oncology* 1996;53(5):392-397.

40. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Ysuda K, Hiramoto M, Nammo T et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *NatMed* 2012;18(3):375-377.

41. Ju YS, Lee WC, Shin JY, Lee S, Bleazard T, Won JK et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma are vealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res* 2012;22(3):436-445.

42. Birchmeier C, O'Neill K, Riggs M, Wigler M. Characterization of ROS1 cDNA from a human glioblastom cell line. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(12):4799-4803.

43. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol* 2001;54(4):257-71.

44. 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;9(6):2195-203.

45. Gazdar AF, Brambilla E. Preneoplasia of lung cancer. *Cancer Biomark* 2010;9(1-6):385-96.

46. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(5):685-705.

47. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *The European Respiratory Journal*. 2001;18(6): 1059-1068.
48. Mills SE. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins: 1173-1217, 2004.
49. Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR. *Silverberg's Principles Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*, 4th edition. Elsevier: 941-942, 2006.
50. 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;35(3): 335-338.
51. 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;11(7): 175.
52. 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;25(3):405-15.
53. Geiger TR, Song JY, Rosado A, Peeper DS. Functional characterization of human cancer-derived TRKB mutations. *PLoS One* 2011;17;6(2):e16871.

54. Zhang S, Guo D, Luo W, Zhang Q, Zhang Y, Li C, et al. TrkB is highly expressed in NSCLC and mediates BDNF-induced the activation of Pyk2 signaling and the invasion of A549 cells. *BMC Cancer* 2010;16:10:43.

55. Angulo B, Suarez-Gauthier A, Lopez-Rios F, Medina PP, Conde E, Tang M, et al. Expression signatures in lung cancer reveal a profile for EGFR-mutant tumours and identify selective PIK3CA over expression by gene amplification. *J Pathol* 2008;214(3):347-56.

56. Brown AF, Sirohi D, Fukuoka J, Cagle PT, Policarpio-Nicolas M, Tacha D, et al. Tissue-preserving antibody cocktails to differentiate primary squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and small cell carcinoma of lung. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(9):1274-81.

57. Gómez-Morales M, Cámara-Pulido M, Miranda-León MT, Sánchez-Palencia A, Boyero L, Gómez-Capilla JA, et al. Differential immunohistochemical localization of desmosomal plaque-related proteins in non-small-cell lung cancer. *Histopathology* 2013;63(1):103-13.

58. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26: 1184-1197.

59. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010;21(7): 65–71.

60. Fraire AE, Johnson EH, Yesner R, Zhang XB, Spjut HJ, Greenberg SD. Prognostic significance of histopathologic subtype and stage in small cell lung cancer. *Hum Pathol* 1992;23: 520-528.

61. Bobos M, Hytioglou P, Kostopoulos I, Karkavelas G, Papadimitriou CS. Immunohistochemical distinction between merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung. *Am J Dermatopathol* 2006;28: 99-104.
62. Chu PG, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000;13:962-972.
63. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15: 529-553.
64. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):669-92.
65. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conran M, Williams RA. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival: a clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2011;6(9):1496-1504.
66. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1-23.
67. Pardo J, Martinez-Peñuela AM, Sola JJ, Panizo A, Gúrpide A, Martinez-Peñuela JM, et al. Large cell carcinoma of the lung: an endangered species? *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009;17(5):383-92.

68. Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti GV, Papotti M. Neuroendocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch* 2007;451(1):51-9.
69. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2013;10;31(8):992-1001.
70. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996;20: 277-285.
71. Dacic S, Finkelstein SD, Sasatomi E, Swalsky PA, Yousem SA. Molecular pathogenesis of pulmonary carcinosarcoma as determined by microdissection-based allelotyping. *Am J Surg Pathol* 2002;26: 510-516.
72. Kefeli M, Yildiz L, Aydin O, Uzun O, Kandemir B. Sarcomatoid carcinomas of the lung: Report of three cases. *Türk Patoloji Dergisi* 2008; 24: 64-8.
73. Nappi O, Wick MR. Sarcomatoid neoplasms of the respiratory tract. *Semin Diagn Pathol* 1993;10(2): 137-147.
74. Rami-Porta, Crowley J, Goldstraw P. The Revised TNM Staging System for Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15: 81-89.
75. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue T. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009;136: 260-271.
76. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Houtte PV, Postmus PE, Carney D et al. The IASLC lung cancer staging project; proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forth coming

(seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(9):1049-59.

77. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, Kato H, Shimokata K, Tsuchiya R, et al. Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer* 2005;50(2):227-34.

78. Ichinose Y, Tsuchiya R, Yasumitsu T, Koike T, Yamato Y, Nakagawa K, et al. Lung Cancer Surgical Study Sub-Group of the Japan Clinical Oncology Group. Prognosis of non-small cell lung cancer patients with positive pleural lavage cytology after a thoracotomy: results of the survey conducted by the Japan Clinical Oncology Group. *Lung Cancer* 2001;31(1):37-41.

79. Vazquez M, Carter D, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, Travis WD, et al. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications. *Lung Cancer* 2009;64(2):148-54.

80. Makimoto Y, Nabeshima K, Iwasaki H, Miyoshi T, Enatsu S, Shiraishi T et al. Micropapillary pattern: a distinct pathological marker to subclassify tumours with a significantly poor prognosis within small peripheral adenocarcinoma (<+20 mm) with mixed bronchioloalveolar and invasive subtypes (Noguchi's type C tumours) *Histopathology* 2005;46:677-684.

81. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E et al. Early stage adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis *Am J Surg Pathol* 2003;27: 101-109.

82. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo N, Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a

clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27: 311-324.

83. Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, Iwata Y, Manabe H. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer* 1999;86: 608-616.

84. Friedel G, Steger V, Kyriss T, Zoller J, Toomes H. Prognosis in N2 NSCLC. *Lung Cancer*. 2004;45(2): 45-53.

85. Kawai H, Tada A, Kawahara M, Nakai K, Maeda H, Saitou R, et al. Japan National Hospital Study Group for Lung Cancer. Smoking history before surgery and prognosis in patients with stage IA non-small-cell lung cancer--a multicenter study. *Lung Cancer* 2005;49(1): 63-70.

86. Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Doi O, Tateishi R, Sato T. Prognostic factors for surgically treated lung adenocarcinoma patients, with special reference to smoking habit *Jpn J Cancer Res* 1991;82: 33-39.

87. Sioris T, Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A, Anttila S, Kannio A, Salo JA et al. Survival in operable non-small-cell lung cancer: role of p53 mutations, tobacco smoking and asbestos exposure *Int J Cancer* 2000; 86:590-594.

88. Vahakangas KH, Bennett WP, Castren K, Welsh JA, Khan MA, Blomeke B et al. p53 and K-ras mutations in lung cancers from former and never-smoking women *Cancer Res* 2001;61: 4350-4356.

89. Hirano T, Auer G, Maeda M, Hagiwara Y, Okada S, Ohira T et al. Human tissue distribution of TA02, which is homologous with a new type of aspartic proteinase, napsin A. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:1015-1021.

90. Hirano T, Gong Y, Yoshida K, Kato Y, Yashimara K, Maeda M et al. Usefulness of TA02 (napsin A) to distinguish primary lung adenocarcinoma from metastatic lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2003;41: 155-162.
91. Ordóñez NG. Napsin A expression in lung and kidney neoplasia: a review and update. *Adv Anat Pathol* 2012;19(1):66-73.
92. Ueno T, Linder S, Elmberger G. Aspartic proteinase napsin is a useful marker for diagnosis of primary lung adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2003;88: 1229-1233.
93. Suzuki A, Shijubo N, Yamada G, Ichimiya S, Satoh M, Abe S et al. Napsin is useful to distinguish primary lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs. *Pathol Res Pract* 2005;201(8-9):579-586.
94. Stoll LM, Johnson MW, Gabrielson E, Askin F, Clark DP, Li QK. The utility of napsin-A in the identification of primary and metastatic lung adenocarcinoma among cytologically poorly differentiated carcinomas. *Cancer Cytopathol* 2010;118:441-449.
95. Kadivar M, Boozari B. Applications and limitations of immunohistochemical expression of "Napsin-A" in distinguishing lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21(3): 191-5.
96. Yang M, Nonaka D. A study of immunohistochemical differential expression in pulmonary and mammary carcinomas. *Mod Pathol* 2010;23: 654-661.
97. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of nonsmall cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35: 15-25.

98. Ordóñez NG. A word of caution regarding napsin A expression in squamous cell carcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol* 2012;36(3): 396-401.

99. Fatima N, Cohen C, Lawson D, Siddiqui MT. TTF-1 and Napsin A double stain: a useful marker for diagnosing lung adenocarcinoma on fine-needle aspiration cell blocks. *Cancer Cytopathol* 2011;119: 127-133.

100. Pereira TC, Share SM, Magalhaães AV, Silverman JF. Can we tell the site of origin of metastatic squamous cell carcinoma? An immunohistochemical tissue microarray study of 194 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011;19: 10-14.

101. Ordoñez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol* 2007;38: 1-16.

102. Ye J, Findeis-Hosey JJ, Yang Q, McMahon LA, Yao JL, Li F et al. Combination of Napsin A and TTF-1 immunohistochemistry helps in differentiating primary lung adenocarcinoma from metastatic carcinoma in the lung. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011;19: 313-317.

103. Dejmek A, Naucler P, Smedjeback A, Kato H, Maeda M, Yashima K et al. Napsin A (TA02) is a useful alternative to thyroid transcription factor-1 (TTF-1) for the identification of pulmonary adenocarcinoma cells in pleural effusions. *Diagn Cytopathol* 2007;35: 493-497.

104. Kim JH, Kim YS, Choi YD, Lee JS, Park CS. Utility of napsin A and thyroid transcription factor 1 in differentiating metastatic pulmonary from non-pulmonary adenocarcinoma in pleural effusion. *Acta Cytol* 2011;55: 266-270.

105. Inamura K, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Tsuchiya E, Fukayama M et al. Pulmonary adenocarcinomas with enteric differentiation: histologic and

immunohistochemical characteristics compared with metastatic colorectal cancers and usual pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 660- 665.

106. Stoll LM, Johnson MW, Gabrielson E, Askin F, Clark DP, Li QK. The utility of napsin-A in the identification of primary and metastatic lung adenocarcinoma among cytologically poorly differentiated carcinomas. *Cancer Cytopathol* 2010;118: 441-449.

107. Ordoñez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2000;24: 1217–1223.

108. Kaufmann O, Dietel M. Thyroid transcription factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B. *Histopathology* 2000;36:8-16.

109. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, Garcia R, Dail DH, Zarbo RJ et al. Thyroid transcription factor-1:immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 1999;12:5-8

110. Byrd-Gloster AL, Khor A, Glass LF, Messina JL, Whitsett JA, Livingston SK et al. Differential expression of thyroid transcription factor 1 in small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor. *Hum Pathol* 2000;31:58-62.

111. Wu M, Wang B, Gil J, Sabo E, Miller L, Gan L et al. p63 and TTF-1 immunostaining. A useful marker panel for distinguishing small cell carcinoma of lung from poorly differentiated squamous cell carcinoma of lung. *Am J Clin Pathol* 2003;119:696-702.

112. Kargi A, Gurel D, Tuna B. The diagnostic value of TTF-1, CK 5/6, and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007;15:415-420.

114. Cai YC, Banner B, Glickman J, Odze RD. Cytokeratin 7 and 20 and thyroid transcription factor 1 can help distinguish pulmonary from gastrointestinal carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2001;32: 1087-1093.
115. Lin X, Saad RS, Luckasevic TM, Silverman JF, Liu Y. Diagnostic value of CDX-2 and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasms of unknown origin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007;15: 407-414.
116. Srivastava A, Hornick JL. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33: 626-632.
117. Ueno T, Linder S, Na CL, Rice WR, Johansson J, Weaver TE. Processing of pulmonary surfactant protein B by napsin and cathepsin H. *J Biol Chem* 2004;279: 16178-16184.
118. Bishop JA, Benjamin H, Cholakh H, Chajut A, Clark DP, Westra WH. Accurate classification of non-small cell lung carcinoma using a novel microRNA-based approach. *Clin Cancer Res* 2010;15;16(2):610-9.
119. Marchetti A, Felicioni L, Pelosi G, Del Grammastro M, Fumagalli C, Sciarrotta M, et al. Frequent mutations in the neurotrophic tyrosine receptor kinase gene family in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Hum Mutat* 2008;29(5): 609-16.
120. Tsuta K, Tanabe Y, Yoshida A, Takahashi F, Maeshima AM, Asamura H, et al. Utility of 10 immunohistochemical markers including novel markers (desmocollin-3, glypican 3, S100A2, S100A7, and Sox-2) for differential

diagnosis of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol* 2011;6(7):1190-9.

121. Boelens MC, Vanden Berg A, Vogelzang I, Wesseling J, Postma DS, Timens W, et al. Differential expression and distribution of epithelial adhesion molecules in non-small cell lung cancer and normal bronchus. *J Clin Pathol* 2007;60(6): 608-14.
122. Cui T, Chen Y, Yang L, Knösel T, Huber O, Pacyna-Gengelbach M, et al. The p53 target gene desmocollin 3 acts as a novel tumor suppressor through inhibiting EGFR/ERK pathway in human lung cancer. *Carcinogenesis* 2012;33(12): 2326-33.
123. Oshiro MM, Kim CJ, Wozniak RJ, Junk DJ, Munoz-Rodriguez JL, Burr JA et al. Epigenetic silencing of DSC3 is a common event in human breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7: 669-680.
124. Cui T, Chen Y, Yang L, Knösel T, Zöller K, Huber O, et al. DSC3 expression is regulated by p53, and methylation of DSC3 DNA is a prognostic marker in human colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011 15;104(6):1013-9.
125. Wang L, Liu T, Wang Y, Cao L, Nishioka M, Aguirre RL, et al. Altered expression of desmocollin 3, desmoglein 3, and beta-catenin in oral squamous cell carcinoma: correlation with lymph node metastasis and cell proliferation. *Virchows Arch* 2007;451(5): 959-66.
126. Fukuoka J, Dracheva T, Shih JH, Hewitt SM, Fujii T, Kishor A et al. Desmoglein 3 as a prognostic factor in lung cancer. *Hum Pathol* 2007;38: 276-283.

127. Tacha D, Yu C, Bremer R, Qi W, Haas T. A 6-antibody panel for the classification of lung adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20(3): 201-7.
128. Lee JG, Kim S, Shim HS. Napsin A is an independent prognostic factor in surgically resected adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2012;77(1): 156-61.