



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE MORFOLOJİK
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Seçil HASDEMİR

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2019



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE MORFOLOJİK
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seçil HASDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif ÜLKER AKYILDIZ

BURSA – 2019

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Kısaltmalar	vi
Giriş	1
1.Genel Özellikler.....	1
2.Genel Bilgiler.....	2
2.1.Embriyoloji.....	2
2.2.Genel Anatomik Özellikleri.....	2
2.3.Histoloji.....	3
3.Akciğer Kanseri.....	4
3.1.Epidemiyoloji ve insidans.....	4
3.2.Etiyopatogenez.....	7
3.3.Moleküler Değişiklikler.....	8
3.4.Akciğer Kanseri Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.....	11
3.4.1.Akciğer Kanseri İmmünohistokimya.....	13
3.4.2.Akciğer Adenokarsinom Sınıflaması.....	13
3.4.3.Akciğer Skuamöz Hücreli Karsinom Sınıflaması.....	16
3.4.4.Akciğer Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom.....	18
3.4.5.Akciğer Adenoskuamöz Karsinom.....	18
3.5.Akciğer Kanseri TNM Sınıflaması.....	19
Gereç ve Yöntem	21
Bulgular	26
Tartışma	47
Sonuç ve Öneriler	52
Kaynaklar	54
Tablo Listesi	62
Şekil Listesi	63
Teşekkür	64
Özgeçmiş	65

ÖZET

Akciğer kanseri dünya genelinde insidansı ve mortalitesi en yüksek olan kanser türüdür. Akciğer kanseri patogeneğinde birçok sürücü mutasyon tanımlanmış ve hedefe yönelik tedavide önemli gelişmeler elde edilmiştir. Ancak hala akciğer kanserlerinin morfolojik prognostik faktörlerinin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda izlenen başta tümör tomurcuklanması olmak üzere çeşitli morfolojik bulguların prognoz ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2016 yılları arasında rezeksiyon materyallerinden akciğer adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom tanısı alan 155 olgu dahil edildi. Olguların klinikopatolojik verileri elektronik ortamdaki hastane dosyalarından elde edildi. Olgulara ait tüm preparatlar arşivden çıkarılarak tümör tomurcuklanması, histolojik tip, histolojik alt tip, nekroz, mitoz, stromal yanıt, stromal iltihabi yanıt, lenfovasküler invazyon ve plevral invazyon varlığı açısından değerlendirildi. Elde edilen verilerin uzak metastaz ve sağkalım ilişkisi istatistiksel olarak araştırıldı.

Cox regresyon analizine göre yaş ($p=0,010$), plevral invazyon ($p=0,028$), lenfovasküler invazyon ($p=0,003$), nekroz ($p=0,010$) ve stromal iltihabi yanıt ($p=0,008$) genel sağkalım açısından bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu. Adenokarsinomlarda tümör tomurcuklanması ile patolojik evre ($p=0,006$), çap ($p=0,022$), nekroz varlığı ($p=0,002$), mitoz oranı ($p=0,022$) ve stromal iltihabi yanıt ($p=0,035$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Adenokarsinom alt tipleri ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p=0,055$), ancak solid adenokarsinomlarda tümör tomurcuklanması daha

yüksek oranda izlendi. Skuamöz hücreli karsinom olgularında morfolojik prognostik faktörler ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak rutin patoloji pratiğinde adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom raporlarında tümör tomurcuklanmasının diğer prognostik faktörlerle birlikte yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: akciğer, küçük hücreli dışı, prognoz, tümör tomurcuklanması, sağkalım

ABSTRACT

A RETROSPECTIVE STUDY OF MORPHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Lung cancer has the highest incidence and mortality rates worldwide. A wide range of driver mutations have been identified in the pathogenesis of lung cancer and significant advances have been achieved regarding targeted therapy. However, studies are still conducted to determine the morphological prognostic factors. The aim of this study was to investigate the association of various morphological findings, particularly tumor budding, with prognosis in non-small cell lung carcinoma.

Our study included 155 patients with adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, adenosquamous carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma diagnosed from lung resection materials, between 2014 and 2016 in Bursa Uludag University Faculty of Medicine Pathology Department. Clinicopathological data of the cases were acquired from the electronic hospital files. The slides of the cases were obtained from the pathology archives and tumor budding, histologic type, histologic subtype, necrosis, mitosis, stromal response, stromal inflammatory response, lymphovascular invasion and pleural invasion were evaluated. The relationship between the data obtained and distant metastasis and survival rates were statistically analyzed.

According to Cox regression analysis, age ($p=0,010$), pleural invasion ($p=0,028$), lymphovascular invasion ($p=0,003$), necrosis ($p=0,010$) and stromal inflammatory response ($p=0,008$) were found to be independent prognostic factors for overall survival. There was a statistically significant

correlation between tumor budding and pathologic stage ($p=0,006$), diameter ($p=0,022$), presence of necrosis ($p=0,002$), mitosis ($p=0,022$) and stromal inflammatory response ($p=0,035$) in adenocarcinoma. There was no evident difference between adenocarcinoma subtypes and tumor budding ($p=0.055$), but tumor budding was observed at a higher rate in solid adenocarcinoma. Statistically significant relationship between morphologic prognostic factors and tumor budding in squamous cell carcinoma were not found.

In conclusion, reports of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in routine pathology practices should include tumor budding along with the other prognostic factors.

Keywords: Lung, Non-small cell lung cancer, Prognosis, Survival, Tumor budding

KISALTMALAR

- GLOBOCAN:** Global Kanser İstatistik
- NIH:** Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü
- KHAK:** Küçük hücreli akciğer karsinomu
- KHDAK:** Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu
- ADK:** Adenokarsinom
- SCC:** Skuamöz hücreli karsinom
- IARC:** Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
- NOS:** Daha ileri sınıflandırılmayan
- KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- HPV:** Human papilloma virüs
- SV40:** Simian virüs 40
- BKV:** BK virüs
- JCV:** JC virüs
- HCMV:** β -herpesvirüs benzeri human sitomegalovirus
- EBV:** Epstein Bar Virüs
- DNA :** Deoksiribonükleik Asit
- EGFR:** Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
- KRAS:** Kirsten Rat Sarkoma Viral Onkojen Homoloğu
- ALK:** Anaplastik Lenfoma Kinaz
- ROS-1 :** Repressor of Silencing 1
- RET:** Rearranged During Transfection
- MET:** Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
- TKI:** Tirozin kinaz inhibitörleri
- EML4:** Echinoderm microtubule-associated protein-like4
- İHK:** İmmünohistokimya
- FISH:** Floresan In Situ Hibridizasyon
- PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyon
- MAPK:** Mitojen aktive protein kinaz
- HGFR:** Hepatosit büyüme faktörü reseptörü

FGFR1: Fibroblast büyüme faktörü 1

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TTF-1: Tiroid Transkripsiyon Faktör-1

AAH: Atipik Adenomatöz Hiperplazi

AIS: Adenokarsinoma İn Situ

MIA: Minimal invaziv adenokarsinom

BAK: Bronkioloalveolar karsinom

IASLC/ATS/ERS: International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society

EMD: Epitelyal mezenkimal değişim

AJCC: Amerika Birleşik Kanser Komitesi

TNM: Tümör, lenf nodu ,metastaz

HE: Hematoksilen eozin

BBA: Büyük büyütme alanı

GİRİŞ

1.Genel Özellikler

Akciğer kanseri tüm dünyada insidansı ve mortalitesi en yüksek olan kanserdir. Global Kanser İstatistik (GLOBOCAN) verilerine göre 2018 yılı içinde dünyada 2 milyon insan akciğer kanseri tanısı almış ve 1.7 milyon insan akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (1,2). Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü (NIH) Nisan 2019 verilerine göre 5 yıllık sağkalım oranı %19,4'tür (3). Daha önceleri patoloji raporlarında akciğer kanserinin küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılması yeterliyken, günümüzde hedef tedavideki yeni gelişmeler küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında da alt tiplendirme yapılması gereğini ortaya çıkarmıştır (4). Akciğer kanserlerinin %85-90'ını KHDAK oluşturur ve çoğu adenokarsinom (ADK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ile büyük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom dahil olmak üzere birçok alt grupta incelenir. Adenokarsinomlar tüm akciğer kanserlerinin %40'ını oluştururken, SHK'lar %25-30'unu, büyük hücreli karsinomlar %10'unu oluşturmaktadır. Son yıllarda kanser patogenezindeki moleküler yolların anlaşılmasıyla birlikte kanser hücrelerinin mutasyon, delesyon, amplifikasyon ve translokasyon gibi mekanizmaları kullanarak anahtar genleri aktiflediği görülmüştür (5,6). Hedefe yönelik etkin tedavilerin geliştirilmesiyle akciğer kanseri tedavisinde yeni ümitler ortaya çıkmış olsa da bu tümörlerdeki morfolojik prognostik faktörlerin belirlenmesi ve bunların da tedavide yol gösterici olması önem taşımaktadır. Özellikle adenokarsinomlarda solid, kribriiform ve mikropapiller patern bulunması, nekroz varlığı, mitoz sayısı, lenfovasküler invazyon gibi parametreler kötü prognostik faktörler arasında yer almaktadır (7). Bu çalışmanın amacı KHDAK'larında başta tümör tomurcuklanması olmak üzere, izlenen morfolojik bulguların prognoz ile ilişkisini araştırmaktır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Embriyoloji

Akciğer tomurcuğu fertilizasyonun 4. haftasında ön barsağın ventral duvarında belirir. Ön barsaktan ayrılışı sırasında sağ, sol bronşial tomurcukları ve trakeayı oluşturur. Beşinci haftanın başlarında bu tomurcuklar gelişerek sağ ve sol ana bronşları oluşturur. 6. haftada sağ ana bronştan 3, sol ana bronstan 2 dal ayrılarak akciğer lobları oluşmaya başlar (8).

Akciğer gelişimi çeşitli evrelere ayrılır. Yedinci haftaya kadar olan evre embriyonik evredir. Psödoglandüler evrede (5-17 hafta) bronşlar ve terminal bronşlioller gelişir. Kanaliküler evrede (16-26 hafta) bronşların ve terminal bronşliollerin lümenleri büyür, asinüslar gelişerek yüksek oranda damarlanma meydana gelir. Sakkuler evrede (24-36 hafta) alveolar kanallardan terminal keseler (primordial alveoller) oluşur. Başlangıçta kübik epitel ile döşeli olan terminal keseler yirmi sekizinci hafta civarında epitelin incilmesi ile yassı epitele dönüşür. Alveoler evre ise geç fetal dönemden akciğerlerin olgunlaştığı üçüncü yaşa kadar süren akciğer gelişiminin son evresidir. Bu evrede respiratuar bronşliollerin ve ilkel alveollerin sayısı artar (9).

2.2. Genel Anatomik Özellikler

Akciğerler solunum sisteminin en önemli organı olup, göğüs boşluğunda her iki tarafta plevral kese içerisinde yerleşmiştir. Sağ akciğer yaklaşık 625 gram, sol akciğer ise 567 gram ağırlığındadır. Koni şeklinde olup, apex pulmonis denilen bir tepesi ve basis pulmonis denilen bir tabanı vardır. Göğüs boşluğunun şekline uygun olarak facies mediastinalis, facies diaphragmatica, facies costalis ve facies interlobaris olmak üzere dört yüzey içerir. Mediastinal yüzeylerinde pulmoner damarlar, sinirler ve bronşların geçtiği hilum pulmonalis bulunur.

Sağ akciğer lobus superior, lobus medius ve lobus inferior pulmonis dextri olmak üzere 3 loba ayrılır. Bu lobları birbirinden fissura obliqua ve

fissura horizontalis ayırır. Sol akciğer ise fissura obliquanın birbirinden ayırdığı lobus superior ve lobus inferior pulmonis sinistriden oluşur.

Akciğere arteria pulmonalisler ile sağ ventrikülden çıkan venöz kan gelirken, akciğer alveollerinde oksijenden zenginleşen kanı vena pulmonalisler sol atriuma götürür. Akciğer parankimi, bronşlar ve visseral plevra arteria broncialisler tarafından beslenir.

Akciğerler ve visseral plevranın sınırları, nervus vagustan gelen parasempatik lifleri ve truncus sympaticustan gelen sempatik lifleri içeren plexus pulmonalislerden gelir. Bunlar solunum refleksi, öksürük refleksi ve kan basıncının düzenlenmesinde rol oynarlar.

Akciğerin yüzeysel ve derin olmak üzere iki grup lenf damar ağı mevcuttur. Yüzeysel lenf damarları plevranın altında yerleşir ve hilusta bulunan nodi lymphatici bronchopulmonalis olarak trakeabronchial nodlara ulaşır. Derin lenf damarları ise bronkusların submukozasında bulunur. Alveol duvarlarında ise lenf damarı yoktur. Yüzeysel ve derin lenf damarları birlikte truncus bronchomediastinalise açılarak genel lenf dolaşımına katılır (10).

2.3. Histoloji

Solunum sistemi iletili bölüm ve solunum bölümü olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. Burun boşluğu, nazofarenks, bronşlar, bronşoller ve terminal bronşoller solunan havayı uygun hale getiren iletili bölümü oluştururken; respiratuar bronşoller, alveol kanalları ve alveoller gaz değişiminin gerçekleştiği solunum bölümünü oluştururlar. Tipik solunum epiteli silyalı prizmatik hücreler, müköz goblet hücreleri, fırçamsı hücreler, bazal hücreler ve küçük granüllü hücreler olmak üzere 5 tip hücreden oluşur.

Trakea hilumdan akciğerlere giren iki adet primer bronşa ayrıldıktan sonra sağ akciğerde 3, sol akciğerde 2 ana bronşa (sekonder bronş) ayrılır. Ayrılan bu dalların her biri bir pulmoner lobta dallanarak lobar bronş adını alır. Lobar bronşlar ise defalarca dallanarak daha küçük bronşları oluştururlar ve bunların terminal dallarına bronşiol denir. Bronşoller çapları 5 mm ya da daha az olan intralobüler hava yollarıdır. Başlangıç segmentlerinde epitel içinde dağınık goblet hücreleri bulunur ancak mukozalarında kıkırdak ya da bez içermezler. Büyük bronşollerde epitel yalancı çok katlı prizmatik epitle

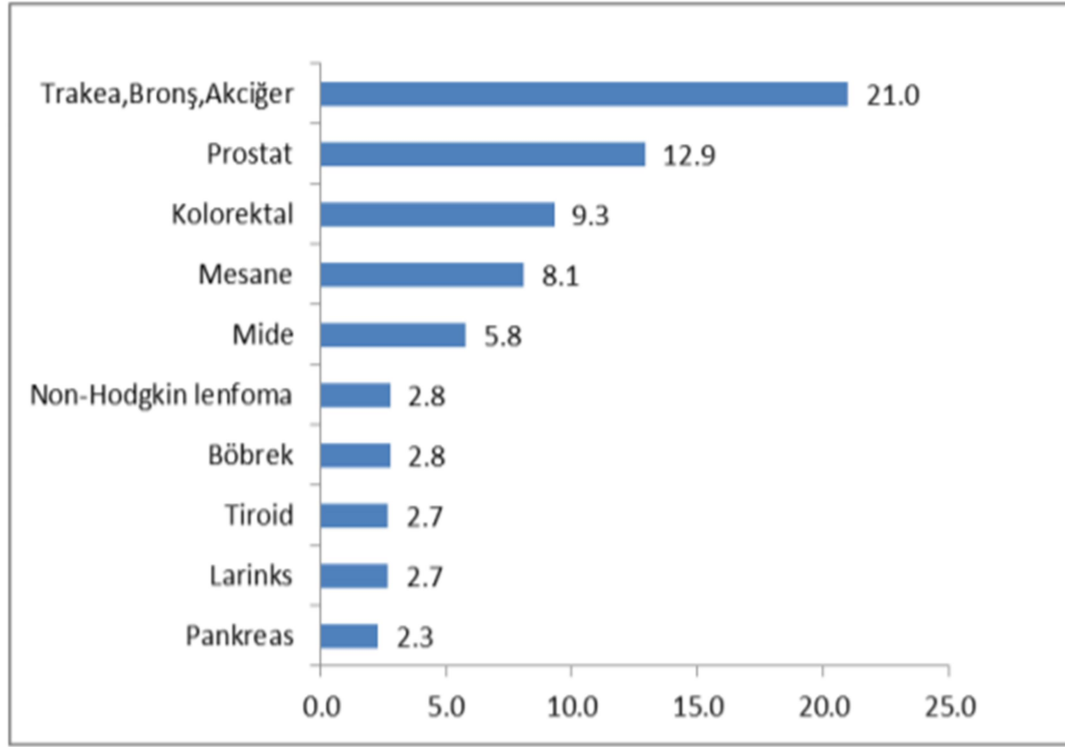
döşeliyken terminal bronşiollerde epitel silyalı tek katlı prizmatik epitele ya da kübik epitele dönüşür. Bronşlardan terminal bronşiolle doğru goblet ve silyalı hücre sayısı azalırken, Clara hücrelerinin sayısı artar. Clara hücreleri silyaları koruyan sürfaktan benzeri madde sağlayarak bronşiol hasarında tamirde görev alır. Bronşiollerde ayrıca salgı granülleri içeren ve kolinerjik sinir sonlanmaları alan Kulchitsky hücreleri olarak bilinen 80-100 hücreden oluşan nöroepitelyal cisimcikler bulunur. Terminal bronşiolde sonraki akciğer dokusu asinüs ya da terminal solunumsal birim olarak isimlendirilir. Her terminal bronşiol solunum sisteminin iletici ve solunum bölümü arasında geçiş bölgesi olan 2 ya da daha fazla respiratuar bronşiole ayrılır. Respiratuar bronşiol mukozasında terminal bronşiol mukozasından farklı olarak, duvarında gaz değişiminin gerçekleştiği çok sayıda kese şeklinde alveol bulunur. Alveoller skuamöz (tip I pnömosit) ve küboidal (tip II veya granüler pnömosit) epitelyal hücreler ile döşelidir. Gaz değişimi tip I hücrelerin sitoplazmasında gerçekleşir. Tip II hücreler ise Tip I hücreler için progenitör hücre olup sürfaktan üretir. Alveol makrofajları alveoller arası bölmenin iç tarafında ve çoğu kez alveol yüzeyinde görülür. İki komşu alveol arasında duvar yapısı yer alır ve bu nedenle alveolar septum ya da duvar olarak isimlendirilir. Alveolar septum; iki yassı epitel tabakası ve bunların arasında kapillerler, fibroblastlar, elastik lifler, retiküler lifler ve makrofajlardan oluşur. Alveolar septumda çok sayıda Kohn porları bulunur (11,12).

3. Akciğer Kanseri

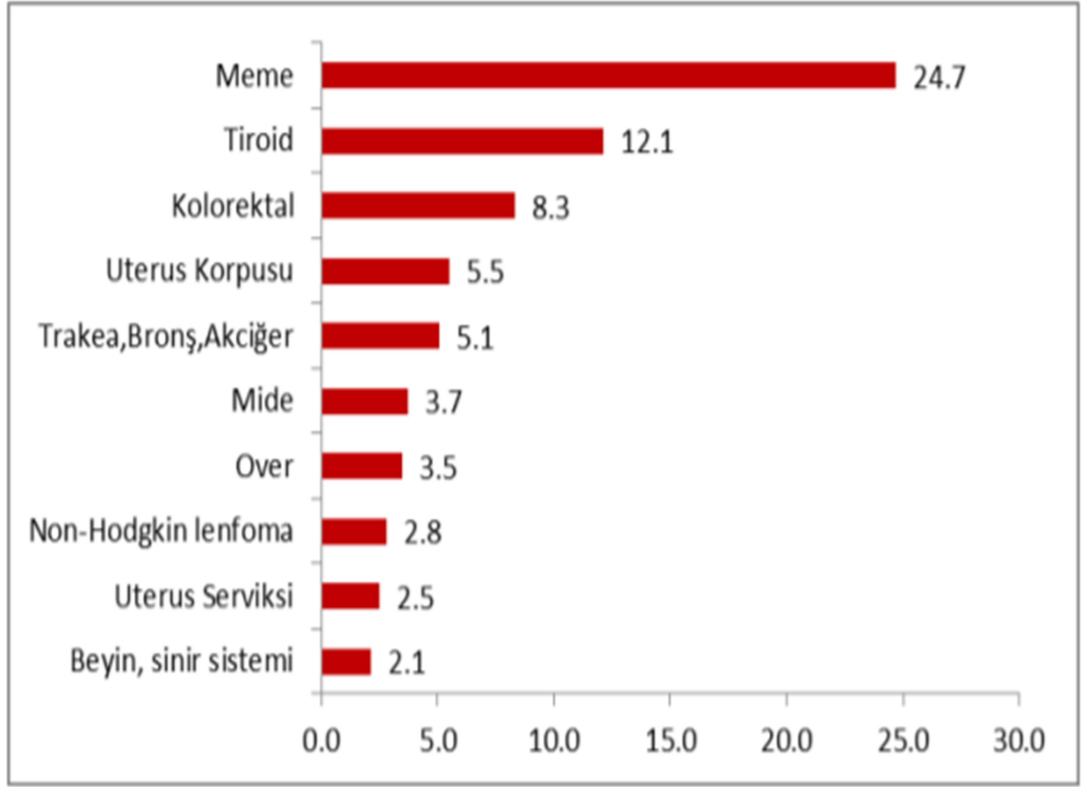
3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)'nın en son yayınladığı 2018 GLOBOCAN tahmini verilerine göre 18,1 milyon yeni tanı alan kanser vakasının %11,6'sını, kanser nedenli 9,6 milyon ölümün %18,4'ünü akciğer kanseri oluşturur. İnsidanda kadın meme kanseri %11,6, prostat kanseri %7,1 ve kolorektal kanser %6,1 ile; mortalitede ise kolorektal kanser %9,2, mide kanseri %8,2 ve karaciğer kanseri %8,2 ile akciğer kanserini takip eder (13). Cinsiyete göre ise erkeklerde hem en sık rastlanan

hem de mortalitesi en yüksek kanser akciğer kanseridir. Bunu prostat ve kolorektal kanserler takip eder. Kadınlarda ise meme kanseri ve kolorektal kanserden sonra en sık görülen 3. kanser tipidir. Mortalitede ise meme kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde, akciğer kanseri en sık görülen kanserdir ve neoplazmlara bağlı ölümün ilk sırasında yer alır (13). Ülkemizde Türk Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın en son yayınladığı 2015 kanser verilerine göre tüm yaş grupları ve cinsiyete göre ilk sırada yer alan kanserler grafikte gösterilmiştir (Şekil1, 2).



Şekil-1: Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015) (14)



Şekil-2: Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanselerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015) (14)

Akciğer kanseri alt gruplarında coğrafi dağılıma göre farklılıklar izlenmektedir. Türkiye kanser istatistiklerinin 2018 yılında yayınladığı son verilere göre akciğer kanserlerinin %80,5'ini küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, %16,1'ini küçük hücreli karsinom, %3,4'ünü diğer kanserler oluşturur. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının da %47,1'i adenokarsinom, % 38,2'si skuamöz hücreli karsinom, %1,9'u büyük hücreli karsinom, % 12,7'si ise küçük hücreli dışı karsinom, daha ileri sınıflandırılmayan (NOS) olarak bildirilmiştir (14). (Tablo-1)

Akciğer kanserlerinin %58'inin az gelişmiş ülkelerde görüldüğü ve tüm alt histolojik tiplerde etnik ve ırksal farklılık olduğu bildirilmiştir (15). Son 20 yılda Amerikada akciğer kanseri nedenli ölümlerin azaldığı, Asyada ise arttığı gösterilmiştir (16).

Tablo 1: Toraks Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı,2015) (14)

Histolojik Tip (n=10412)	Yüzde		
Akciğer Kanserleri	97,9		
Küçük Hücreli Dışı Karsinom		80,5	
Skvamöz Hücreli Karsinom			38,2
Adenokarsinom			47,1
Büyük Hücreli Karsinom			1,9
NOS			12,7
Küçük Hücreli Karsinom		16,1	
Diğer		3,4	
Mezotelyoma	2,1		
	100	100	100

3.2. Etiyopatogenez

Akciğer kanseri için en önemli risk faktörü tütün kullanımınıdır. Etiyolojide erkeklerde %90, kadınlarda %70-80 oranında tütün kullanımı suçlanmaktadır. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde 30 kat artmış kanser riski bulunmaktadır (17). Sigara içenler arasında kanser riski, sigara içme süresi, günlük içilen sigara sayısı ve tütünün cinsine göre farklılık gösterir (18). Yapısında bulunan 4800 kimyasal maddenin 69'u karsinojen ve tümör promotörü özellik taşır. Ana toksik ajanlar nikotin, karbon monoksit, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, hidrojen siyanür, bazı alkalenler ve N-nitrozaminlerdir (19). Sigara kullanımı özellikle skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom için çok önemli bir risk faktörü olmakla birlikte tüm akciğer kanseri subtipleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Çevresel sigara dumanına maruziyetin de başta akciğer kanseri olmak üzere pek çok kanserde risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar pasif sigara içicilerinde akciğer kanser riskinin %25 arttığını göstermiştir (21).

Asbest maruziyeti de akciğer kanseri etiyojisinde önemli bir rol oynar. Asbestin amfibol ve serpantin olmak üzere 2 ana grubu vardır. Amfibol grubundaki lifler düz, serpantin grubundaki lifler kıvrımlıdır. Amfibol grubu liflerin özellikle krokidolit (mavi asbestin) fiziksel özelliklerinin ve dokularda

uzun süre değişmeden kalabilmesinin toksisite artışında önemli olduğu gösterilmiştir (22). Asbeste maruz kalan ve sigara içme öyküsü olan hastalarda akciğer kanseri gelişme riski yalnızca tek bir etkene maruz kalanlardan daha yüksektir. Yapılan çalışmalar asbest maruziyeti ile sigara içimi arasında pozitif bir sinerjistik etki olduğunu göstermiştir (23).

Arsenik, krom, uranyum, nikel, vinil klorür ve hardal gazı gibi diğer mesleki ajanlara maruz kalan işçilerde de neoplazi insidansı yüksektir (24). Düşük sosyoekonomik düzeyde hem sigara içme prevalansı artmakta olup hem de akciğer kanseri tanı ve tedavi sürecindeki aşamalar olumsuz etkilenmektedir (25). Kronik bronşit, amfizem gibi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), tüberküloz ve pnömoni gibi geçirilmiş akciğer hastalıkları sigara içiminden bağımsız olarak akciğer kanseri için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (26). Onkojenik virüslerin de akciğer kanserine yol açabileceği düşünülmektedir. Özellikle Human Papilloma Virüsün (HPV) akciğer kanseri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Polyomavirüs ailesinde Simian virüs 40 (SV40), BK virüs (BKV) ve JC virüs (JCV) ile β -herpesvirus benzeri human sitomegalovirus (HCMV), Epstein Bar Virus (EBV) de akciğer kanseri etyopatogenizde suçlanan virüsler arasındadır (27-29). Beslenmenin de kanser gelişiminde ve ilerlemesinde etkili olduğunu düşünülmektedir (30). Taze sebze, meyve, balık ve soya tüketiminin akciğer kanseri riskini azalttığı, yoğun kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin ise arttırabildiği gösterilmiştir (31-34). A, E, C vitamini, folik asit, selenyum ve karoteneoid takviyelerinin akciğer kanserine karşı koruyucu etkileri gösterilememiştir. Beta karotenli diyet takviyesinin sigara içenlerde akciğer kanser riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (35). Radon, X-ray, Gamma-Ray gibi uzun süreli düşük doz ya da yüksek dozlu iyonize radyasyon maruziyetinde de akciğer kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (36).

3.3. Moleküler Değişiklikler

Akciğer kanserinde etkili genetik ve epigenetik mekanizmalar büyümeyi sağlayan onkogen ve protoonkogenlerin aktivasyonu, hücre siklusu ve proliferasyonunu kontrol eden tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, deoksiribonükleik asit (DNA) tamir genlerinde değişiklikler veya diğer hücre

aşırı büyümesine neden olan genlerin aktivasyonu ile kanser oluşturmaktadır. 2000'li yıllarda Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR) mutasyonu bulunan akciğer adenokarsinomlarının tirozin kinaz inhibitörlerine yanıt verdiğinin gösterilmesi ile yolaklar ve hedef moleküller ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır (37).

Akciğer adenokarsinomlarındaki moleküler değişiklikler; mutasyonlar (KRAS, EGFR, BRAF, ERBB2), gen rearanjmanları (ALK, ROS1, RET) ve amplifikasyonlar (MET, FGFR1) olarak sınıflandırılabilir (38).

EGFR kromozom 7p12-13'e lokalize, tirozin kinazların ErbB ailesinden transmembran bir reseptör glikoprotein olup hücre dışı sinyalleri hücre içine iletir. Epidermal büyüme faktörü hücre yüzeyindeki EGFR'ye bağlanınca intraselüler tirozin kinaz aktivitesine sahip kısmı fosforile olur. Aktive EGFR, RAS/RAF/MAPK, JAK/STAT ve PI-3K/Atk/mTOR sinyal yolaklarını aktifler ve bu yolaklar hücre siklusunu başlatacak birçok nükleer proteini aktive eder (39). EGFR mutasyonu batı toplumunda %8 oranında iken Asya toplumunda %30 civarındadır. Kadınlarda erkeklere oranla, sigara içmeyenlerde içenlere oranla daha sık görülür (40). Akciğer adenokarsinomlarının %20'sinde EGFR mutasyonu mevcuttur (41). EGFR geninin tirozin kinaz aktivitesi 18-21. eksonları ile sağlanır ve bu bölge tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) bağlandığı, ATP bağlanma bölgesi içeren tirozin kinaz domainini kodlar. En sık izlenen mutasyonlar ekzon 19 ve 21 üzerinde yer alır. Ekzon 20 üzerinde yer alan mutasyonlar genellikle tedaviye dirençli değişikliklerdir (42). Gefitinib ve Erlotinib selektif olarak EGFR'yi hedef alan 1. jenerasyon EGFR tirozin kinaz inhibitörleridir (43).

ALK ilk olarak anaplastik large cell lenfomada bir translokasyon proteini olarak keşfedilen insülin reseptör süper ailesinden tirozin kinaz reseptörüdür. Akciğer adenokarsinomlarında Echinoderm microtubule-associated protein-like4- anaplastik lenfoma kinaz (EML4-ALK) füzyon geni tespit edilmiş ve yapılan çalışmalarda bu füzyona sahip akciğer adenokarsinomlarının tirozin kinaz inhibitörü olan krizitonibe dramatik yanıt verdiği bildirilmiştir (44). EML4-ALK pozitifliği akciğer adenokarsinomlarında %3-5 oranında görülmektedir (45). Normalde ALK reseptörü hücre zarında

yerleşiktir ve aktif hale gelebilmek için bir liganda ihtiyaç duyar. EML4-ALK füzyon proteini ise ligand bağ gereksinimi duymadan sitoplazmada aktive olur. Böylece sürekli kontrolsüz aktive olan hücre proliferasyonu, yaşam süresi ve apoptozis üzerinde hücre lehine sürekli bir impulsa neden olarak karsinogeneze katkıda bulunur (46). EML4-ALK pozitifliğini tespit etmek için immünohistokimya (İHK), Floresan In Situ Hybridization (FISH) ve Polimeraz Change Reaction (PCR) olmak üzere 3 yöntem mevcut olup FISH yöntemi standart olarak kabul edilmektedir (47).

ROS1 tirozin kinaz reseptörü olup insülin reseptör ailesindedir. Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %1-2'sinde görülür. Genellikle başka sürücü mutasyonu olmayan hiç sigara içmemiş ya da light sigara içen gençlerde saptanır. Belirgin müsin üreten ve bol psammomatöz kalsifikasyon bulunan solid, kribriiform ve papiller patern gösteren ADK'larda daha sık izlenir. İmmünohistokimyasal, FISH, PCR ya da yeni nesil sekanslama ile ROS1 rearanjmanı gösterilebilir, ancak henüz altın standart belirlenmemiştir (48,49). Aynı ALK gibi ROS1 rearanjmanı saptanan hastalar tirozin kinaz inhibitörü olan krizotinibe yanıt verir (50).

KRAS hücreye gelen büyüme sinyalini kontrol ederek hücre sinyal iletiminde rol oynayan RAS ailesinden önemli bir protoonkogendir. RAS proteini GDP'ye bağlandığında inaktiftir. Hücreye büyüme sinyali geldiğinde GDP'ye bir fosfat bağlanarak GTP oluşur ve RAS aktifleşir. Aktive RAS da mitojen aktive protein kinaz (MAPK), RAS/RAF/MEK/MAPK yolağı başta olmak üzere sinyal iletimini gerçekleştirir (51). KRAS mutasyonu akciğer ADK'larında %30 oranında görülür ve genellikle sigara içenlerde saptanır. Epidermal büyüme faktörü reseptöründen bağımsız olarak, K-RAS mutasyonu sonucunda MAPK yolağının aktivasyonu EGFR monoklonal antikoları veya EGFR-TKI tedavilerinin başarısızlığına neden olabilir (52). Kolorektal karsinomlarda KRAS mutasyonunun prediktif ve prognostik önemi ile ilgili geniş veriler bulunsa da akciğer kanserinde prognostik rolü belirsizdir. KRAS mutant kolorektal karsinom olgularında sağkalım daha kötü olup, uzak organ metastazında artış mevcuttur (53).

BRAF RAS/MAP kinaz sinyal yolağını regüle etmekle görevli serin-treonin kinazdır. KHDAK'larının %2-10'unda BRAF mutasyonu izlenir. Adenokarsinom olgularında %4, skuamöz hücreli karsinom olgularında %6 oranında saptanmıştır (54). Malign melanom tedavisinde kullanılan vemurafenib, KHDAK'da V600E BRAF mutasyonlarında kullanılmaktadır. Ayrıca MEK ve RET inhibitörleri de tedavide yer alır (55).

MET geni Hepatosit büyüme faktörü reseptörü (HGFR) kodlamaktadır. HGFR, EGFR gibi tirozin kinaz aktivitesine sahip olup hücre büyümesi, invazyon ve metastaz yapma gibi özellikleri düzenler (56). KHDAK'unda MET amplifikasyonu %2 oranında görülür. Ancak EGFR TKİ tedavi sonrası %20 oranında direnç gelişimi ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (57). MET amplifikasyonu, EGFR TKİ ile tedavide ortaya çıkan direnci araştırmak amacı ile FİSH yöntemi ile saptanır. Amplifiye olgularda tedavide crizotinib kullanılır (56).

HER2 EGFR gibi ERB ailesinden tirozin kinazdır. KHDAK'da %1-2 HER2 mutasyonu, %6-35 oranında HER2 amplifikasyonu görölmektedir (58). Sigara içmeyen ve kadın hastalarda daha sık izlenir. Tedavide transtuzumab ve afatinib kullanılır (54).

Fibroblast büyüme faktörü 1 (FGFR1) FGFR gen ailesinde yer alır. Hücre proliferasyonu ve sağkalımın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu genin amplifikasyonu skuamöz hücreli karsinomların %20'sinden fazla görülürken adenokarsinomlarda oldukça nadirdir. FGFR sinyalizasyonun inhibe edilmesine yönelik çeşitli FGFR inhibitörleri geliştirilmektedir (59).

3.4 Akciğer Kanseri Dünya Sağlık Örgütü 2015 Sınıflaması

Küçük hücreli karsinomanın klinik özellikleri ve tedavisinin diğer akciğer kanseri türlerinden farklılık göstermesi nedeni ile; uzun yıllar boyunca akciğer kanseri 'küçük hücreli akciğer karsinomu' (KHAK) ve diğer tüm tipleri içine alan 'küçük hücreli dışı akciğer karsinomu' (KHDAK) şeklinde ikili bir sınıflama ile kullanılmıştır. Moleküler biyoloji ve onkolojideki gelişmeler, cerrahi prosedürlerdeki ilerlemeler nedeniyle sadece histomorfolojiye dayanmayan yeni bir sınıflama ihtiyacı doğmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile özellikle KHDAK'nın moleküler özelliklerinin daha iyi

anlaşılması ve başta EGFR olmak üzere hedefe yönelik tedavilerdeki gelişmeler sonucu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 yılında yeni bir sınıflama yayınlamıştır (7). Yeni DSÖ sınıflaması Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: DSÖ 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflaması

EPİTELYAL TÜMÖRLER	
<p>Adenokarsinom</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lepidik adenokarsinom -Asiner adenokarsinom -Papiller adenokarsinom -Mikropapiller adenokarsinom -Solid adenokarsinom -İnvaziv Müsinöz adenokarsinom <ul style="list-style-type: none"> Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom -Kolloid adenokarsinom -Fetal adenokarsinom -Enterik adenokarsinom -Minimal invaziv adenokarsinom <ul style="list-style-type: none"> Non-müsinöz/ Müsinöz -Preinvaziv Lezyonlar <ul style="list-style-type: none"> Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma insitu <p>Skumaöz hücreli karsinom</p> <ul style="list-style-type: none"> -Keratinize skuamöz hücreli karsinom -Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom -Bazoloid skuamöz hücreli karsinom -Preinvaziv Lezyon <ul style="list-style-type: none"> Skuamöz hücreli karsinoma in situ <p>Nöroendokrin tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> -Küçük hücreli karsinom <ul style="list-style-type: none"> Kombine küçük hücreli nöroendokrin karsinom -Büyük hücreli nöroendokrin karsinom <ul style="list-style-type: none"> Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom -Karsinoid tümör <ul style="list-style-type: none"> Tipik karsinoid Atipik karsinoid -Preinvaziv lezyon <ul style="list-style-type: none"> Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi 	<p>Büyük hücreli karsinom</p> <p>Adenoskuamöz karsinom</p> <p>Pleomorfik karsinom</p> <p>İğsi hücreli karsinom</p> <p>Dev hücreli karsinom</p> <p>Karsinosarkom</p> <p>Pulmoner Blastom</p> <p>Diğer ve Sınıflandırılmayan Karsinomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lenfoepitelyoma benzeri karsinom -Nut karsinomu <p>Tükrük bezi tipi tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mukoepidermoid karsinom -Adenoid kistik karsinom -Epitelyal myoepitelyal karsinom -Pleomorfik adenom <p>Papillomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> -Skuamöz hücreli papillom <ul style="list-style-type: none"> Ekzofitik/Inverted -Glandüler papillom -Mikst skuamöz hücreli ve glandüler Papillom <p>Adenomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sklerozan pnömositom -Alveolar adenom -Papiller adenom -Müsinöz kistadenom -Müsinöz gland adenomu

3.4.1 Akciğer Kanserinde İmmünohistokimya

Akciğer kanserli olgularda küçük biyopsiler ile tümör alt tipinin belirlenmesi oldukça önemli hale gelmiştir. 2015 DSÖ Akciğer kanserleri sınıflamasında adenokarsinom-NOS tanısının olabildiğince az kullanılması gerekliliği önemle vurgulanmaktadır. Adenokarsinom ya da adenokarsinom komponenti içeren tümörleri tanımlamak hedefe yönelik tedaviler için gereklidir. Adenokarsinom diferansiyasyonunu göstermek için Tiroid Transkripsiyon Faktör-1 (TTF-1) ve Napsin-A öne çıkmaktadır (60). Her iki belirteç de %80 sensitiviteye sahiptir ancak TTF-1 nükleer boyanma gösterdiği için yorumlanması daha kolaydır. Skuamöz diferansiyasyonu göstermede en sensitif ve spesifik belirteç ise p40'tır. Diğer skuamöz diferansiyasyon belirteçleri CK5/6 ve p63'tür (61). Özellikle küçük biyopsilerde immünohistokimyasal çalışmada sadece bir skuamöz ve bir adenokarsinom belirtecinin kullanılması gerekmektedir. Örneğin TTF-1 ve p40 kullanımı en uygun yaklaşım olarak gösterilmektedir (62). İmmünohistokimyasal inceleme yaparken moleküler inceleme için doku ayırmak oldukça önemlidir.

3.4.2 Akciğer Adenokarsinom Sınıflaması

Akciğer adenokarsinomu tüm akciğer kanserlerinin %25-40'ını oluşturan, glandüler diferansiyasyon veya müsin üretimiyle karakterize epitelyal bir tümördür. Genellikle genç yaş, sigara öyküsü olmayan kadın hasta grubunda görülür. Skar dokusu zemininde de gelişebilir. Adenokarsinomlar genellikle periferik yerleşimli tek veya multiple kitleler şeklindedir. Plevraya komşu olduğu alanda retraksiyon oluştururlar. İntrasitoplazmik müsin varlığı özel histokimyasal boyamalar ile gösterilir. Adenokarsinom tanısında en sık kullanılan immünohistokimyasal belirteçler TTF-1 ve Napsin A'dır.

3.4.2.1 Preinvaziv Lezyonlar

3.4.2.1.1 Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH)

AAH, tip 2 pnömosit ve/veya Clara hücrelerinden köken alan, alveolar duvar ve bazen respiratuar bronşöller boyunca dizilim gösteren, lokalize, genellikle 0,5 cm ve daha küçük çapta, hafif-orta derecede atipi

gösteren proliferasyondur. Hücreler kolumnar görünümde, oval-yuvarlak nükleuslu olup aralarında boşluk bulunacak şekilde bazal membranda lepidik dizelenmişlerdir (63).

3.4.2.1.2 Adenokarsinoma İn Situ (AIS)

Adenokarsinoma in situ, 3 cm ya da daha küçük boyutta, tümör hücrelerinin lepidik dizilim gösterdiği neoplastik lezyondur. AAH'ye göre daha atipik tip II pnömosit ve/veya Clara hücreleri alveol duvarı boyunca aralıksız dizilim gösterir. AIS müsinöz ve müsinöz olmayanlar olarak iki gruba ayrılır. Müsinöz AIS nadir olup, tümör hücreleri bazalde yerleşmiş nükleus ve yoğun müsin içeriğine sahip yüksek kolumnar hücrelerden oluşur. AAH ve AIS aralarında keskin bir geçiş olmayan, birbirleri ile devamlılık gösteren antitelerdir (64).

3.4.2.2 Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MIA)

Minimal invaziv adenokarsinom AIS zemininde 0,5 cm ya da daha küçük boyutlu invazyon gösteren adenokarsinomdur. Eğer lenfovasküler invazyon ya da plevral invazyon varsa veya tümör nekrozu mevcut ise MIA tanısı konulamaz. Tümörde çok sayıda mikroinvaziv odak bulunuyorsa en büyük invaziv odağın çapı ölçülmeli ve bu çap 5 mm ve altında olmalıdır. Çok sayıda invaziv odak bulunduğunda invazyon çapları toplanmamalıdır. Minimal invazyon gösteren bu tümörler cerrahi rezeksiyon sonrası neredeyse %100 hastalıksız sağkalım göstermektedirler (65).

3.4.2.3 İnvaziv Adenokarsinom

Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflamasında adenokarsinomlar “asiner, papiller, bronkioloalveolar (BAK) ve solid tip” olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Ancak akciğer adenokarsinomlarının heterojen yapıya sahip tümörler olması sebebi ile adenokarsinomların çoğu “mikst” olarak kategorize edilmekteydi. 2011 yılında International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS) adenokarsinom sınıflamasında BAK ve mikst tip adenokarsinom terimlerini sınıflamadan çıkarttı. Bunun yerine tümörde saptanan en az %10 oranında görülen paternlerin, semikantitatif olarak tanıya yazılması önerildi (66).

DSÖ'nün 2015 yeni sınıflamasına göre %5'in üstündeki histolojik paternler yüzde olarak ifade edilmekte ve baskın paterne göre sınıflanmaktadır.

3.4.2.3.1. Lepidik Adenokarsinom

Lepidik adenokarsinom adenokarsinoma in situ ve mikroinvaziv adenokarsinom hücreleri ile benzer morfolojik özelliklere sahip olup tip 2 pnömosit/Clara hücrelerinin alveol duvarı boyunca dizilim göstermesi ile karakterizedir. İnvaziv adenokarsinom komponentinin çapı 0,5 cm'nin üzerinde ve en az bir odaktadır. İnvaziv komponent, lepidik paternin dışında diğer histolojik morfolojilerin (asiner, papiller, mikropapiller veya solid) izlenmesi ve/veya invaziv tümör hücrelerinin etrafında miyofibroblastik stroma varlığı ile tanınır (67).

3.4.2.3.2. Asiner Adenokarsinom

Santral lüminal boşlukların oval yuvarlak tümör hücreleri tarafından sarıldığı glandüler yapılardan oluşur. Glandüler yapılanmada lümen her zaman net bir şekilde seçilemeyebilir. Lepidik alanlar kollapsa uğradığında asiner paterni taklit edebilir. Alveolar çatı kaybında ve myofibroblastik stroma varlığında tanı asiner adenokarsinom olarak verilmelidir. Kribriformite varlığında prognoz daha kötüdür (68).

3.4.2.3.3. Papiller Adenokarsinom

Santral fibrovasküler kor etrafına dizelenmiş glandüler hücrelerden oluşan tümördür. Bu yapılanmayı lepidik adenokarsinom ya da AIS'in tanjansiyel görünümünden ayırt etmek önemlidir. Bu tanı için miyofibroblastik stromaya gerek yoktur. Genellikle sık mitoz ve nekroz odakları içerirler (69).

3.4.2.3.4. Mikropapiller Adenokarsinom

Fibrovasküler kolları bulunmayan, çevrelerindeki retraksiyon artefaktı nedeniyle lenfatikleri ya da alveolleri taklit eden boşluklar içerisinde yer alan küçük papiller yapılanmalardan oluşan tümördür. Vasküler invazyon sık izlenir ve psammom cisimcikleri bu tümöre eşlik edebilir. Mikropapiller alt tip oldukça nadir görülmekte olup daha kötü prognoza sahiptir (70).

3.4.2.3.5. Solid Adenokarsinom

Belirgin bir paterne sahip olmayan, tabakalar halinde müsin üreten hücrelerden oluşmaktadır. Solid baskın adenokarsinomlar da kötü prognoza

sahiptir. Skuamöz ve büyük hücreli karsinomlardan ayırt edilmesi önemlidir, çünkü bu tümörlerde de ender de olsa müsin üretimi izlenebilir (7).

3.4.2.3.6. İnvaziv Adenokarsinom Varyantları

İnvaziv müsinöz adenokarsinom intrasitoplazmik müsin içeren goblet ya da kolumnar hücrelerden oluşan farklı bir histolojik yapıya sahiptir. Nükleer atipi genelde izlenmez. Mikst invaziv müsinöz/müsinöz olmayan adenokarsinom tanısı ise her iki komponent de %10'dan fazla ise konur (66). İnvaziv non-müsinöz adenokarsinomlardan daha fazla KRAS mutasyonu gösterirler (71).

Kolloidal adenokarsinom ekstrasellüler müsin gölcükleri içerisinde yüzen küçük gruplar ya da tek tek duran müsin üreten hücreler ile karakterizedir. Bu tümörler sıklıkla kistik değişiklik gösterebilirler.

Fetal adenokarsinom bazıları fetal akciğer tübüllerine benzer şekilde bazal yerleşimli nükleus ve bol berrak sitoplazmik vakuoller bulunduran kolumnar hücrelerin meydana getirdiği belirgin kribriform görünümlü glandüler yapılar ile karakterizedir. Glandların bazalinde genellikle skuamoid hücrelerden oluşan solid proliferasyon (morüller) bulunur (69). Düşük dereceli ve yüksek dereceli fetal adenokarsinomlar tanımlanmıştır (72).

Enterik adenokarsinomlar asiner, kribriform ya da tübülopapiller yapılar oluşturan kolorektal adenokarsinom benzeri akciğer adenokarsinomlarıdır. Enterik patern %50'nin üzerinde olduğunda enterik adenokarsinom olarak adlandırılırlar. Enterik belirleyiciler pozitif olabilir. Kolorektal karsinom metastazı ile primer akciğer karsinomu ayırımı için klinik korelasyon yapılmalıdır (69).

3.4.3. Akciğer Skuamöz Hücreli Karsinom Sınıflaması

Skuamöz hücreli karsinom bronş epitelinden köken alan, değişik derecelerde keratinizasyon ve/veya hücreler arası köprüleşme gösteren malign epitelyal tümördür. Tüm akciğer karsinomlarının %25-30'unu oluştururlar. Sigara kullanımı ile en fazla ilişkisi gösterilen tümörler içerisinde yer alır. Çoğu ana bronş ya da segmental bronşlardan kaynaklansa da akciğer periferinde gelişip plevra ve göğüs duvarını infiltre edebilir. Skuamöz hücreli karsinom tanısında en sık kullanılan immünohistokimyasal belirteçler;

CK5/6, p63 ve p40'tır. p40 skuamöz diferansiasyon için daha spesifiktir ancak diferansiasyon azaldıkça p40 ve p63 ekspresyonları azalır (7).

3.4.3.1. Preinvaziv Lezyonlar

Skuamöz displazi ve karsinoma in situ invazyon yapma potansiyeli yüksek olan skuamöz hücreli karsinom öncül lezyonlarıdır. Kronik irritasyon bronşial epitelde normal goblet ve silyalı bronşial epitel içermeyen bazal hücre hiperplazisi ya da skuamöz metaplazi gelişimine yol açar. Skuamöz displaziler epitel kalınlığında artış, atipi derecesi ve atipik hücrelerin oranı ve dağılımına göre hafif, orta ve şiddetli displazi şeklinde 3 grupta sınıflandırılırlar. Skuamöz hücreli karsinoma in situ ise bronşial mukoza, bazaldan yüzeye kadar tam kat atipik skuamöz hücreler ile yer değiştirir. Belirgin nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, nükleol belirginliği ve anormal mitozlar mevcuttur. Preinvaziv bronşiyal lezyonlarda yapılan bir araştırmada düşük dereceli displaziden yüksek dereceli displazi ve karsinoma in situya doğru gidildikçe, p53 boyanmasında anlamlı artış, p16 kaybında belirginleşme saptanmıştır (73).

3.4.3.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinomlar son sınıflamada keratinize, non-keratinize ve bazoloid skuamöz hücreli karsinom olmak üzere 3 ana gruba ayrılmıştır.

Keratinize skuamöz hücreli karsinom keratinizasyon varlığı, keratin incileri ve/veya hücreler arası köprüleşme ile tanınır. Tümör hücreleri keskin sınırlara sahip geniş eozinofilik sitoplazma ve büyük nükleollere sahiptir. Nükleer kromatin kabalaşmıştır, mitoz kolaylıkla seçilebilir. Sıklıkla konsantrik keratin incileri şeklinde santral keratinazyon odakları izlenir.

Non-keratinize skuamöz hücreli karsinomda büyük hücreli nöroendokrin karsinomayı dışlamak için immünohistokimyasal incelemeye ihtiyaç vardır. Skuamöz belirteçlerin diffüz pozitifliği ve TTF-1 negatifliği skuamöz fenotipi destekler. Birkaç hücrede intrasellüler müsin varlığı bu tanıyı dışlamaz.

Bazoloid skuamöz hücreli karsinom ise lobüler yapılanma ve periferik palizatlanmaya sahip küçük hücre proliferasyonlarından oluşan az

diferansiye malign epitelyal tümördür. Bu hücreler skuamöz morfoloji göstermezler ancak skuamöz belirteçleri eksprese ederler. Keratinize ya da non-keratinize skuamöz hücreli karsinom komponenti içerebilir ancak bazaloid komponent %50'nin üzerindedir. Diğer skuamöz hücreli karsinom alt tiplerine göre daha hızlı klinik seyre ve kötü prognoza sahiptir (74).

3.4.4. Akciğer Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar nöroendokrin morfoloji (organoid yuvalanmalar, trabeküler büyüme, rozet benzeri yapılanmalar ve periferik palizatlanma) ve immünohistokimsiyal nöroendokrin belirteçler içeren küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarıdır. Skuamöz hücreli karsinomlardaki gibi yüksek oranda sigara ile ilişkilidir. Tümör hücreleri genellikle belirgin nükleollü, en az 3 lenfosit büyüklüğünde büyük hücrelerdir. Mitotik aktivite $> 10 / 2 \text{ mm}^2$ olmalıdır. Ki-67 proliferatif aktivite %40-80 aralığındadır. Tümör adaları ortasında komedo nekrozlar belirgindir. Küçük biyopsi örneklerinde, büyük hücreli nöroendokrin karsinomu; küçük hücreli karsinom, atipik karsinoid ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomundan ayırt etmenin güç olduğu, bu nedenle rezeksiyon materyallerinden tanı verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (75).

3.4.5. Akciğer Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom komponentlerinin her ikisini de en az %10 oranında birlikte içeren, akciğer kanserlerinin %0,4-4'ünü oluşturan karsinomdur. Kesin tanının rezeksiyon materyallerinden verilmesi önerilir. Her iki komponent ayrı ayrı ya da birbiriyle iç içe şekilde izlenebilir. İki komponentin de diferansiyasyon dereceleri farklılık gösterebilir. Tümör solid adenokarsinom ya da non keratinize skuamöz hücreli karsinom komponenti içerdiğinde tanı koymak oldukça zorlaşabilir. Adenoskuamöz karsinom diğer KHDAK'lara göre daha agresif seyreder ve 5 yıllık sağkalım oranı %40'tır (4).

3.5. Akciğer Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Akciğer kanserlerinde en önemli prognostik faktör tümörün evresidir. KHDAK olgularının büyük bir kısmı tanı anında ileri evre olup prognozları kötüdür. Son yıllarda hedefe yönelik tedavi ve immünoterapiler ile hastalığın

prognozunda olumlu gelişmeler meydana gelse de akciğer kanseri günümüzde hala kansere bağlı ölümlerin en önde gelen nedenidir (76). Sağkalım oranları düşük olan bu hasta grubunda, moleküler çalışmaların yanı sıra morfolojik prognostik faktörlerin belirlenmesi, en iyi tedavi yönteminin seçilerek hastaların daha iyi prognostik alt gruplara ayrılmasına yardımcı olacaktır. Literatürde baskın histolojik tip, tümör çapı, plevral invazyon, lenfovasküler invazyon, mitoz, nekroz, stromal yanıt, stromal lenfoplazmositer reaksiyon ve tümör tomurcuklanması gibi pek çok histopatolojik prognostik faktörler tanımlanmıştır (77-79).

Ueno ve ark. (80) 2002 yılında kolorektal karsinomlarda yaptıkları çalışmada tümör tomurcuklanmasını izole tümör hücreleri ve 5 hücreyi geçmeyen tümör hücre kümeleri olarak tanımlamıştır. Tümör tomurcuklanmasının epitelyal mezenkimal değişimin (EMD) histolojik bir yansıması olduğu düşünülmektedir. EMD sırasında kanser hücreleri adezyon, polarite gibi epitelyal özelliklerini kaybeder. Mezenkimal fenotip olarak göç kapasitesi kazanır ve apoptotik sinyallere daha dirençli hale gelir. Bu özellikleri kazanan tümör hücreleri küçük gruplar halinde ya da tek tek ana kitleden ayrılır. EMD'yi indükleyen sinyaller ise tümör ile ilişkili stromadan salınırlar. Kolorektal karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, uzak metastaz ve lokal rekürrens için kötü prognostik faktör olduğunu bildirmiştir (81). Son yıllarda tümör tomurcuklanmasının akciğer adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlarında da kötü prognostik faktör olduğunu öngören çalışmalar mevcuttur (78,82).

3.6. Akciğer Kanserlerinde TNM Sınıflaması

Akciğer kanserinin evrenlenmesinde Amerika Birleşik Kanser Komitesi (AJCC)'nin TNM sistemi kullanılmaktadır (83). T primer tümörü, N lenf nodunu ve M uzak metastazı temsil eder. Bu sınıflama Haziran 2017'de güncellenmiştir. 2018 yılı itibariyle yeni sistemin kullanılması önerilmiştir. TNM evreleme sistemi Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: TNM sistemi AJCC 8. Edisyon

T: Primer tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronş lavajında malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopiyle gösterilemedi.
T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok
Tis: Karsinoma in situ (adenokarsinom ya da skuamöz hücreli karsinom)
T1: ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopiye lobler bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok) T1mi: Minimal invaziv adenokarsinom T1a: ≤ 1 cm T1b: >1 cm ≤ 2 cm T1c: >2 cm ≤ 3 cm
T2: >3 cm ≤ 5 cm veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip: • Karina invazyonu olmadan ana bronş tutulmuş • Visseral plevra invazyonu var • Lobar ya da total, atelektazi veya obstrüktif pnömoni var. T2a: >3 cm ≤ 4 cm T2b: >4 cm ≤ 5 cm
T3: >5 cm ≤ 7 cm veya aşağıdaki durumlardan birine sahip: • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, paryatel perikard invazyonu • Tümörle aynı lobda satellit nodül
T4: > 7 cm veya aşağıdaki durumlardan birine sahip: • Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina, diafragma invazyonu • Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobda satellit nodül
N: Bölgesel lenf nodları
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Ipsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz
N2: Ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz
N3: Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ya da kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
M: Uzak metastaz
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var M1a: Kontralateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial efüzyon veya plevrada tümör nodülleri. M1b: Ekstratorasik tek metastaz M1c: Multipl ekstratorasik metastaz

GEREÇ VE YÖNTEM

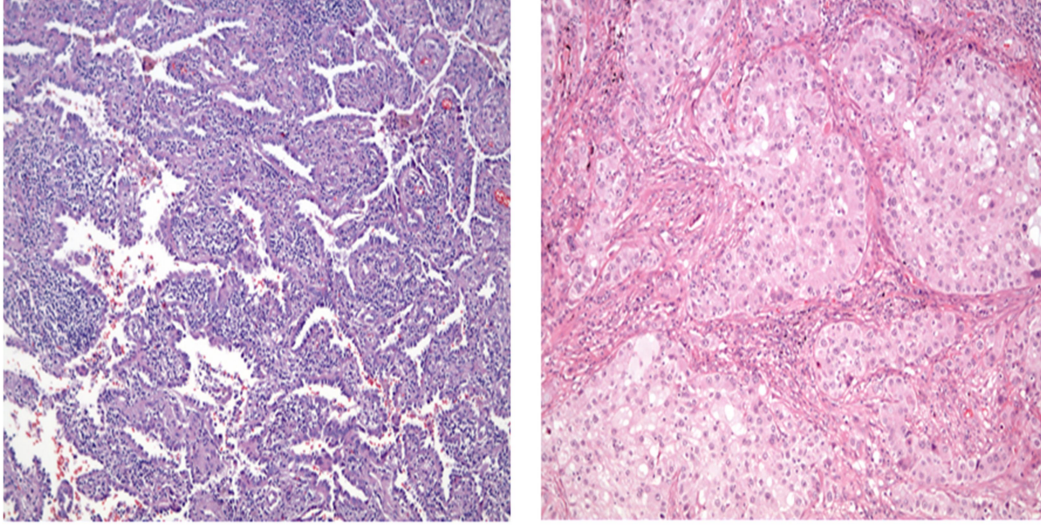
1. Olguların Seçimi ve Histopatolojik Değerlendirilmesi

Elektronik hastane veritabanındaki raporlar incelenerek Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2016 yılları arasında rezeksiyon materyallerinden (wedge rezeksiyon, lobektomi, pnömonektomi) akciğer adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom tanısı alan 155 olgunun tıbbi kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen olguların lamları arşivden çıkartıldı. Dokuların yeterliliği, tespit ve takip kalitesi değerlendirilerek gözden geçirildi. Hastaların demografik bilgileri, tümör çapı, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, klinik bilgileri (nüks, uzak metastaz varlığı), sağkalım durumu ve son kontrol tarihleri hastane veritabanından ve patoloji raporlarından elde edildi. Çalışmaya dahil edilme ve reddedilme kriterleri belirlendi. Yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın akciğer adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve adenoskuamöz karsinom tanısı alan olgular çalışmaya dahil edildi. Akciğer skuamöz hücreli karsinom tanısı öncesinde larinks gibi baş boyun ya da diğer organ yerleşimli skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olgular, tedavi sonrasında canlı tümör hücre oranı %10'un altında olan olgular ile hastanın prognoz ve sağkalımını etkileyecek diğer organ kanserine sahip olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait 4-5 mikrometre kalınlığında hazırlanan hematoksilin eozin (HE) boyalı lamlar; histopatolojik tanı, histolojik alt tip, mitoz sayısı, stromal yanıt ve stromal iltihabi infiltrasyon varlığı ve derecesi, nekroz ve tümör tomurcuklanması varlığı açısından yeniden incelendi.

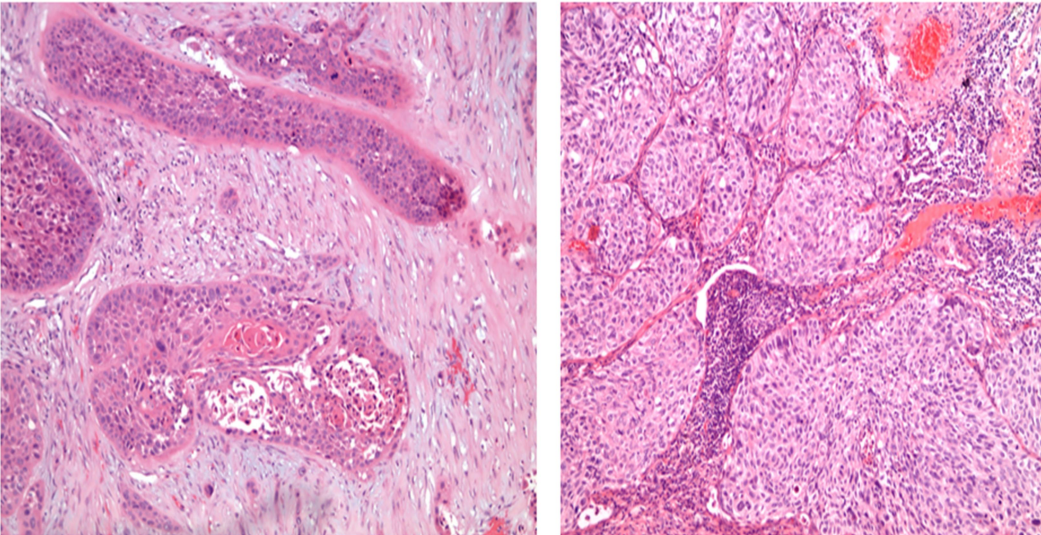
Olguların histopatolojik tanıları DSÖ 2015 kriterlerine göre yeniden değerlendirildi. Patolojik tümör evreleri (pT) AJCC 8. edisyona göre güncel

hale getirildi. Adenokarsinomlarda baskın patern belirlenerek lepidik (Resim-1), asiner, papiller, mikropapiller ve solid (Resim-1) baskın adenokarsinom olarak alt tiplendirme yapıldı.



Resim 1: Lepidik baskın adenokarsinom (sol), solid baskın adenokarsinom (sağ)

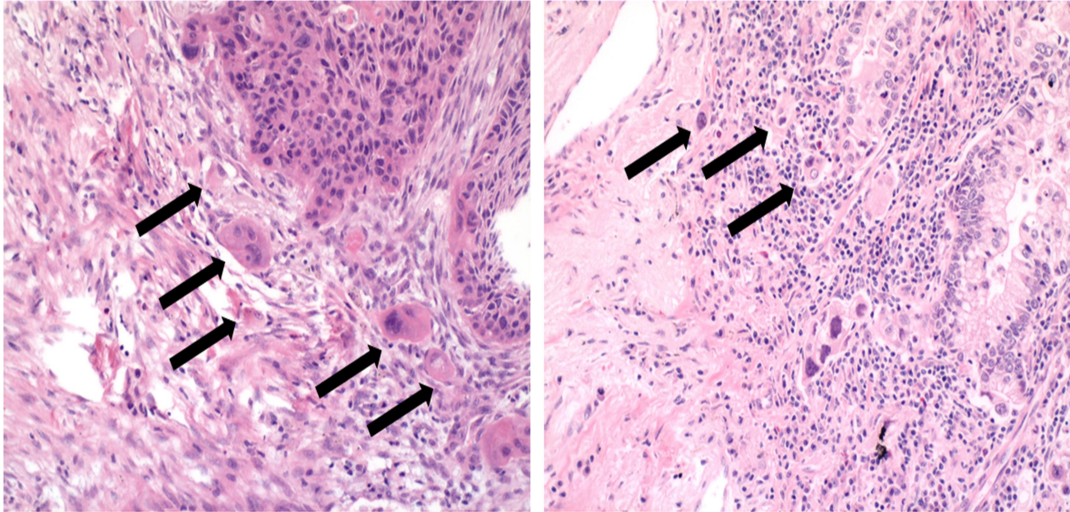
Skvamöz hücreli karsinom olguları keratinize (Resim-2), non-keratinize (Resim-2) ve bazoloid skuamöz hücreli karsinom olmak üzere 3 gruba ayrıldı.



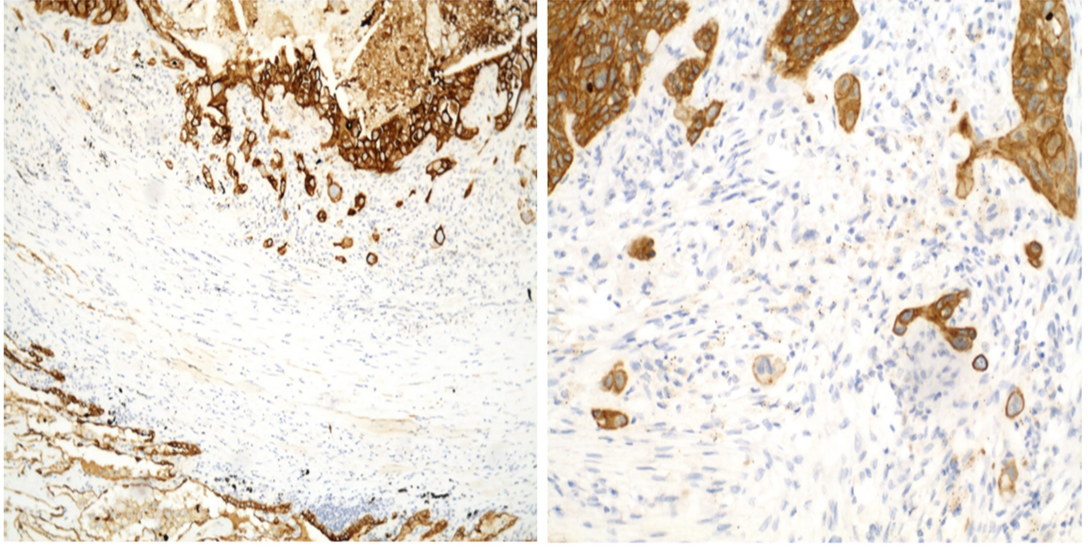
Resim 2: Keratinize skuamöz hücreli karsinom (sol), nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom (sağ)

Mitoz sayımı için mitozun en yoğun olduğu 10 büyük büyütme alanı (BBA) seçildi. Tümör hücreleri mitotik aktivitesine göre, Von der Thüsen ve ark.'nın (84) yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde 3 grupta değerlendirildi. <2/10 BBA mitoz birinci grup, 2-4/10 BBA ikinci grup ve \geq 5/10 BBA mitoz üçüncü grup olarak kabul edildi.

Tümörde invaziv sınırdaki stromada görülen tek tek ya da 5 hücreden az küçük gruplar şeklinde bulunan malign hücreler tümör tomurcuklanması olarak kabul edildi (85). Gruplar önce tümör tomurcuklanması var/yok şeklinde sınıflandırıldı. Tümör tomurcuklanması (Resim-3) olan olgular ise 20'lik büyütme tümör tomurcuk sayısına göre 2 gruba ayrıldı. Boxberg ve ark.'nın (86) yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde <15 tümör tomurcuğu içerenler düşük tümör tomurcuk aktivitesi, \geq 15 tümör tomurcuğu içerenler yüksek tomurcuk aktivitesine (Resim-4) sahip olarak kabul edildi.



Resim 3: Skuamöz hücreli karsinomda invaziv frontta tümör tomurcuklanması (sol), asiner adenokarsinomda invaziv frontta tümör tomurcuklanması (sağ)



Resim 4: Solid adenokarsinomda yüksek dereceli tümör tomurcuklanmasının CK7 ile görünümü(sol), skuamöz hücreli karsinomda düşük dereceli tümör tomurcuklanmasının CK5/6 ile görünümü (sağ)

Tümöre karşı gelişen stromal yanıt izlenmedi ise yok, tüm tümör alanının %25'inden azını oluşturuyor ise düşük, %26-50'sini oluşturuyor ise orta, %50'sinden fazlasını oluşturuyor ise yüksek olarak 4 grupta sınıflandırıldı (87).

Stromal iltihabi yanıt şiddetli (tümörü manşet gibi çevreleyen inflamasyon), orta şiddette (odaksal inflamasyon) ve zayıf (tek tek ya da gruplar halinde inflamasyon) lenfoplazmositer inflamasyon olarak 3 grupta değerlendirildi.

Tümör boyutu prognostik grup elde edebilmek için ≤ 3 cm ve >3 cm olarak iki grupta sınıflandırıldı. Tümör nekrozu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ve nüks parametreleri var/yok şeklinde istatistiğe alındı.

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25 Eylül 2018 tarih ve 2018-15/5 nolu kararı ile onay alındı.

2. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM

SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) ve ortalama \pm standart sapma değerleriyle, kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edildi. Normallik testi sonucuna göre iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Bağımsız Örneklem t test ya da Mann-Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi ya da Fisher Freeman-Halton testleri kullanıldı. Sağkalım süreleri arasındaki farkı belirlemek için Log-Rank testi kullanıldı ve Kaplan–Meier ortalama sağkalım süreleri verildi. Genel sağkalım süresini etkileyen faktörleri belirlemek için çok değişkenli Cox regresyon analizi backward yöntemi seçilerek yapıldı. p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

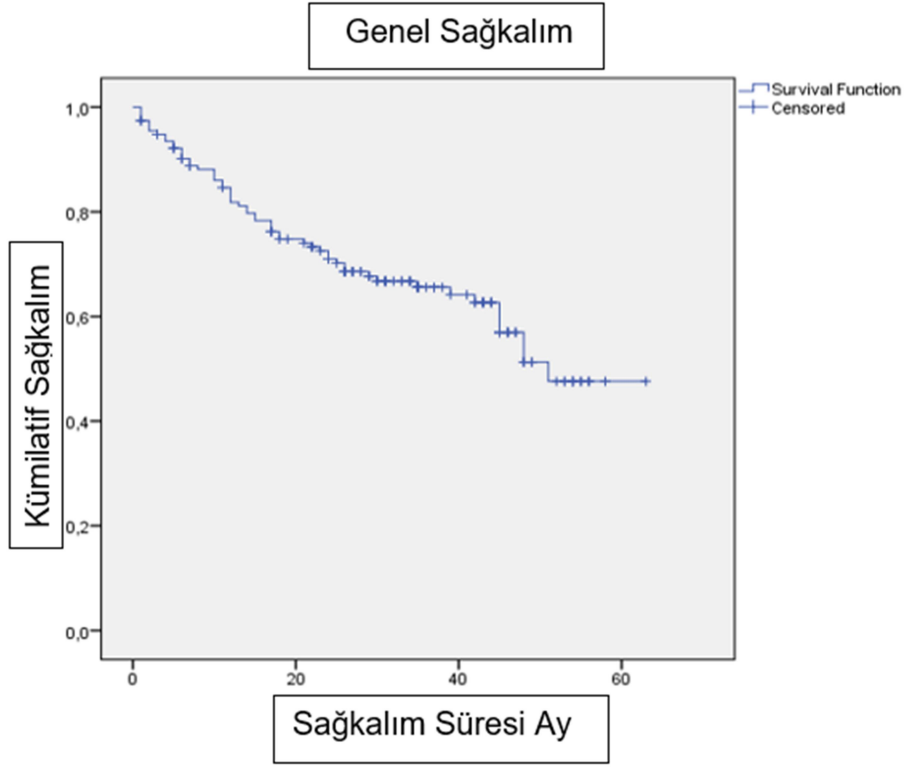
BULGULAR

1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2016 tarihleri arasında rezeksiyon materyallerinde akciğer adenokarsinomu, skuamöz hücreli karsinom, adenoskumaöz karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom tanısı alan 155 olgu dahil edildi. Olguların 128'si (%82,6) erkek, 27'si (%17,4) kadındır. Olguların yaş ortalaması 64,4 iken (34-81), erkeklerin yaş ortalaması 64 (34-81) ve kadınların yaş ortalaması 66,2 (35-78) olarak saptandı. (Tablo-4). Cerrahi tedaviye ek olarak 118 olguya (%76,1) adjuvan tedavi uygulanmış, 17 olgu (%23,9) ise tedavisiz takip edilmiştir. Olguların ortalama takip süresi 27,7 aydır (1-63). Takip süresi sonunda 99 olgunun (%63,9) sağ olduğu, 56 olgunun (%36,1) hastalığa bağlı öldüğü tespit edildi. Takip süresi içinde 25 olguda lokal nüks, 26 olguda uzak metastaz, 5 olguda ise hem uzak metastaz hem lokal nüks gelişti. Kaplan Meier sağkalım analizinde olguların genel sağkalım süresi $43,07 \pm 2,06$ aydı (Şekil-3).

Tablo-4: Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı(n,%)	Yaş ortalaması	Yaş dağılımı
Erkek	128 (%82,6)	64	34-81
Kadın	27 (%17,4)	66,2	35-78
Toplam	155	64,4	34-81



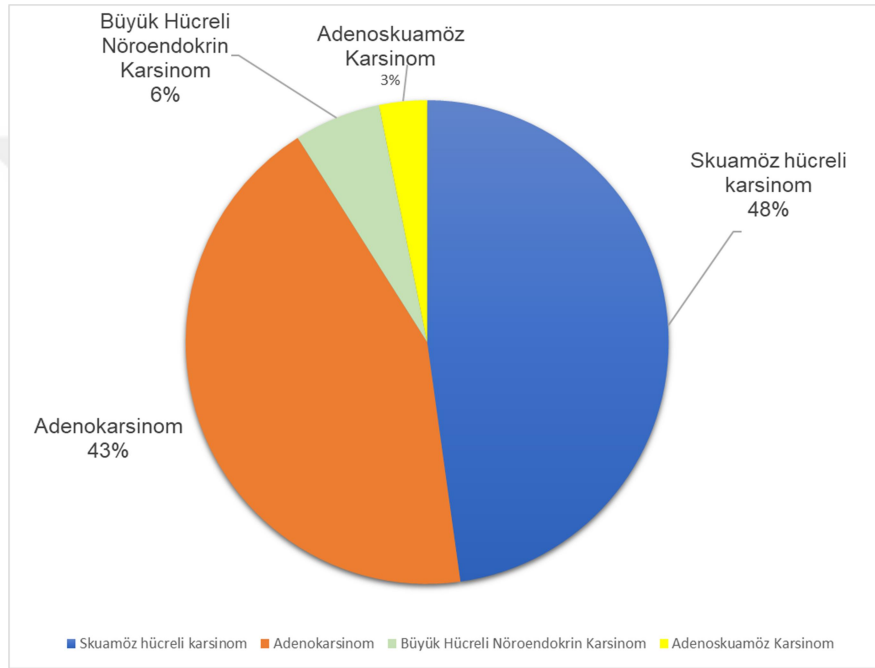
Şekil-3: Olguların genel sağkalım analizi

2. Histomorfolojik Bulguların Dağılımı

155 olgunun 74'ü (%47,8) skuamöz hücreli karsinom, 67'si (%43,2) adenokarsinom, 9'u büyük hücreli nöroendokrin karsinom (%5,8) ve 5'i (%3,2) adenoskuamöz karsinom tanısı almıştır (Şekil-4). Tümör çapları 0,3-10 cm aralığında olup, ortalama tümör çapı $3,02 \pm 1,74$ cm'dir. Histolojik tiplere göre incelendiğinde skuamöz hücreli karsinomlarda ortalama tümör çapı $3,44 \pm 2,03$ cm (0,4-10 cm), adenokarsinomlarda $2,56 \pm 1,3$ cm (0,3-5,5 cm), büyük hücreli nöroendokrin karsinomlarda $3,26 \pm 1,29$ cm (1,3-5 cm), adenoskuamöz karsinomlarda $2,15 \pm 1,34$ cm (1,5-4,5 cm)'dir.

AJCC 8. edisyona göre olguların 10'u (%6,5) pT1a, 28'i (%18,2) pT1b, 24'ü (%15,6) pT1c, 63'ü (%40,9) pT2a, 17'si (%11) pT2b, 7'si pT3 (%4,5), 5'i pT4 (%3,3) olarak değerlendirildi (Şekil-5).

74 skuamöz hücreli karsinom olgusunun 52'si (%70,3) keratinize, 18'i (%24,3) non-keratinize ve 4'ü (%5,4) bazoloid skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirildi. 67 adenokarsinom olgusu baskın patern açısından değerlendirildiğinde 27'si (%40,3) asiner, 8'i (%11,9) lepidik, 24'ü (35,9) solid, 8'i (%11,9) papiller baskın adenokarsinomdu. Mikropapiller baskın adenokarsinom izlenmedi. Olguların demografik ve prognostik verileri ile hastalığa bağlı ölüm/uzak metastaz ilişkisi Tablo-5'de gösterildi.



Şekil 4: KHDAC olgularının dağılımı

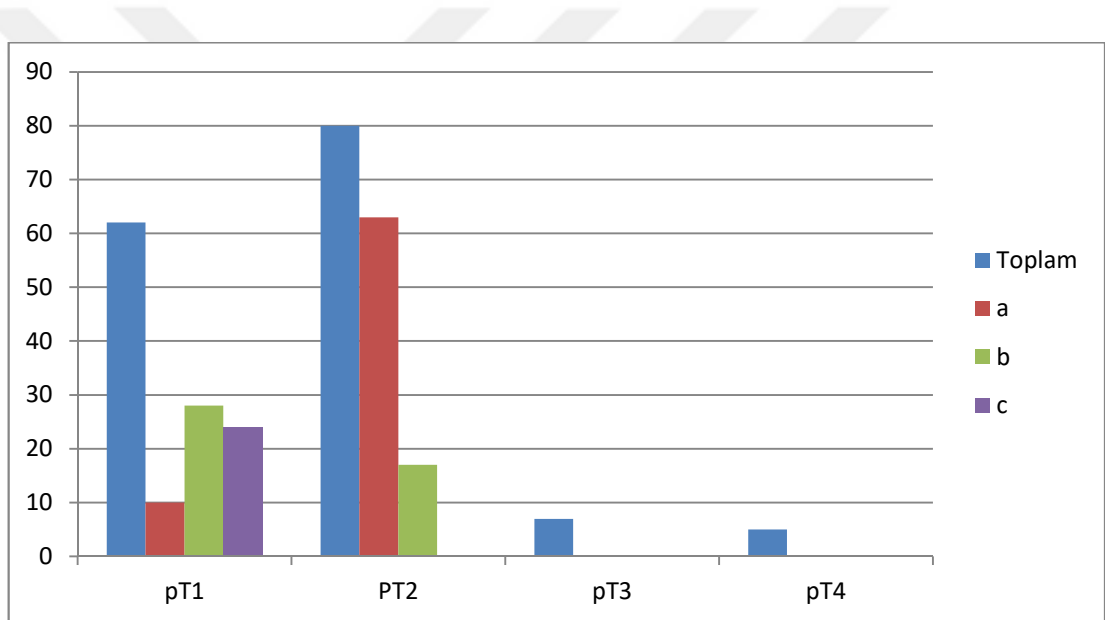
Olgular tümör boyutu ≤ 3 cm veya >3 cm olarak gruplandırıldığında çapı ≤ 3 cm olan 94 olgunun 31'inde (%33), çapı >3 cm olan 60 olgunun 25'inde (%41,7) ölüm izlendi.

155 olgunun 18'sinde (%11,6) 10 BBA'da <2 mitoz, 32'sinde (%20,7) 10 BBA'da 2-4 mitoz, 105'inde (%67,7) 10BBA'da ≥ 5 mitoz izlendi. 10 BBA'da <2 mitoz olan olguların 4'ünde (%22,2), 10 BBA'da 2-4 mitoz olan olguların 7'sinde (%21,9), 10BBA ≥ 5 mitoz olan olguların 45'inde (%42,9) ölüm izlendi.

155 olgunun 10'unda (%6,4) tümöre karşı gelişen stromal yanıt izlenmezken, 41'inde (%26,5) hafif derecede, 51'inde (%32,9) orta derecede, 53'ünde (%34,2) yüksek derecede stromal yanıt izlendi.

155 olgunun 86'sında (%55,5) tümör tomurcuklanması izlenmez iken, 69 (%44,5) olguda tümör tomurcuklanması mevcuttur. 69 tümör tomurcuklanması içeren olgunun 58'inde <15 tümör tomurcuğu mevcut olup düşük tümör tomurcuk aktivitesi, 11'inde \geq 15 tümör tomurcuğu mevcut olup yüksek tomurcuk aktivitesine sahipti.

Tümör tomurcuklanması mevcut olguların 28'inde (%40,6) tümör tomurcuklanması olmayan olguların 28'inde (%32,6) ölüm görüldü.



Şekil-5: Evrelere göre olguların dağılımı

155 olgunun 59'unda (%38,1) nekroz izlenmezken 96'sında (%61,9) nekroz mevcuttu. Nekroz olan olguların 41'inde (%42,7), nekroz izlenmeyen olguların sadece 15'inde (%25,4) ölüm görüldü.

155 olgunun 109'unda (%70,3) plevral invazyon izlenmez iken, 46'sında (%29,7) plevral invazyon mevcuttur. Plevral invazyon mevcut olan olguların 24'ünde (%52,2), plevral invazyon izlenmeyen olguların 32'sinde (%29,4) ölüm izlendi.

155 olgunun 117'sinde (%75,5) lenfovasküler invazyon izlenmez iken, 38'sinde (%24,5) lenfovasküler invazyon mevcuttur. Lenfovasküler invazyon mevcut olan olguların 22'sinde (%57,9), lenfovasküler invazyon izlenmeyen olguların 34'ünde (%29,1) ölüm izlendi.



Tablo-5: Olguların demografik ve prognostik verileri ile hastalığa bağlı ölüm/uzak metastaz ilişkisi

Sürekli Değişkenler	n	Hastalığa Bağlı Ölüm			Uzak Metastaz		
		Sağ	Ex	p	Yok	Var	p
Cinsiyet				0,151			0,423
Kadın	27	21 (%77,8)	6 (%22,2)		24 (%88,9)	3 (%11,1)	
Erkek	128	78 (%60,9)	50 (%39,1)		105 (%82)	23 (%18)	
Yaş				0,010*			0,055
<70	113	79 (%69,9)	34 (%30,1)		90 (%79,6)	23 (%20,4)	
≥70	42	20 (%47,6)	22 (%52,4)		39 (%92,9)	3 (%11,5)	
Histopatolojik Tanı				0,495			0,069
Skvamöz Hücreli Karsinom	74	46 (%62,2)	28 (%37,8)		66 (%89,2)	8 (%10,8)	
Adenokarsinom	67	46 (%68,7)	21 (%31,3)		54 (%80,6)	13 (%19,4)	
Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	9	4 (%44,4)	5 (%55,6)		6 (%66,7)	3 (%33,3)	
Adenoskuamöz Karsinom	5	3 (%60)	2 (%40)		3 (%60)	2 (%40)	
Evre				0,004*			0,005*
pT1	62	48 (%77,4)	14 (%22,6)		58 (%93,5)	4 (%6,5)	
>pT1	92	50 (%54,3)	42 (%45,7)		70 (%76,1)	22 (%23,9)	
Tümör Çapı				0,305			0,044*
≤3cm	94	63 (%67)	31 (%33)		82 (%88,2)	11 (%11,8)	
>3cm	60	35 (%58,3)	25 (%41,7)		47 (%75,8)	15 (%24,2)	
Mitoz				0,043*			0,360
<2/10 BBA	18	14 (%77,8)	4 (%22,2)		17 (%94,4)	1 (%5,6)	
2-4/10 BBA	32	25 (%78,1)	7 (%21,9)		27 (%84,4)	5 (%15,6)	
≥5/10 BBA	105	60 (%57,1)	45 (%42,9)		85 (%81)	20 (%19)	
Nekroz				0,039*			0,028*
Yok	56	44 (%74,6)	15 (%25,4)		54 (%91,5)	5 (%8,5)	
Var	96	55 (%57,3)	41 (%42,7)		74 (%77,9)	21 (%22,1)	

Tablo-5: Olguların demografik ve prognostik verileri ile hastalığa bağlı ölüm/uzak metastaz ilişkisi (devamı)

Stromal Yanıt				0,387			0,465
Yok	10	7 (%70)	3 (%30)		9 (%90)	1 (%10)	
Hafif	41	29 (%70,7)	12 (%29,3)		34 (%82,9)	7 (%17,1)	
Orta	51	34 (%66,7)	17 (%33,3)		45 (%88,2)	6 (%11,8)	
Yoğun	53	29 (%54,7)	24 (%45,3)		41 (%77,4)	12 (%23,1)	
Peritümöral İltihabi İnfiltrasyon				0,079			0,017*
Hafif	82	50 (%61)	32 (%39)		63 (%76,8)	19 (%23,2)	
Orta	45	26 (%57,8)	19 (%42,2)		38 (%84,4)	7 (%15,6)	
Şiddetli	28	23 (%82,1)	5 (%17,9)		28 (%100)	0 (%0)	
Tümör Tomurcuklanması				0,302			0,294
Yok	86	58 (%67,4)	28 (%32,6)		74 (%86)	12 (%14)	
Var	69	41 (%59,4)	28 (%40,6)		55 (%79,7)	14 (%20,3)	
Lenfovasküler İnvazyon				0,002*			0,189
Yok	117	83 (%70,9)	34 (%29,1)		100 (%85,5)	17 (%14,5)	
Var	38	16 (%42,1)	22 (%57,9)		29 (%76,3)	9 (%23,7)	
Plevral İnvazyon				0,010*			0,122
Yok	109	77 (%70,6)	32 (%29,4)		94 (%86,2)	15 (%13,8)	
Var	46	22 (%47,8)	24 (%52,2)		35 (%76,1)	11 (%23,9)	
Lenf Nodu Metastazı				0,436			0,020*
Yok	111	73 (%65,8)	38 (%34,2)		97 (%87,4)	14 (%12,6)	
Var	38	22 (%57,9)	16 (%42,1)		27 (%71,1)	11 (%28,9)	

3.Tümör Tomurcuklanmasının Klinik ve Histopatolojik Parametreler ile Korelasyonu

Tümör tomurcuklanması bulunan olgular cinsiyete göre incelendiğinde; tümör tomurcuklanması olan olguların 61'i erkek (%88,4), 8'i kadın (%11,6)'dır.Tümör tomurcuklanması ile cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,134). Histolojik tiplere göre incelendiğinde skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomlarda cinsiyet ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,331;p=0,138). Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve adenoskuamöz karsinom olgu sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analize dahil edilmedi.

Tümör tomurcuklanması izlenen 69 olgunun 36'sı (%52,2) skuamöz hücreli karsinom, 28'i (%40,6) adenokarsinom, 3'ü (%4,3) büyük hücreli nöroendokrin karsinom, 2'si (%2,9) adenoskuamöz karsinomdur.

Histolojik tiplere göre tümör tomurcuklanması varlığı incelendiğinde skuamöz hücreli karsinom tanılı olgularının 36'sında (%48,6), adenokarsinom tanılı olguların 28'inde (%41,8), büyük hücreli nöroendokrin karsinom tanılı olguların 3'ünde (%33,3), adenoskuamöz karsinom tanılı olguların 2'sinde (%40) tümör tomurcuklanması izlendi. Tümör tomurcuklanması ve histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (p=0,757).

Alt tiplere göre tümör tomurcuklanması varlığı incelendiğinde keratinize skuamöz hücreli karsinom olgularının 26'sında (%50), nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom olgularının 8'inde (%44,4), bazoloid skuamöz hücreli karsinom olgularının 2'sinde (%50) tümör tomurcuklanması izlendi. Skuamöz hücreli karsinom alt tipleri ve tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (p=0,918). Asiner adenokarsinomların 9'unda (%33,3), lepidik adenokarsinomların 1'inde (%12,5), solid adenokarsinomların 15'inde (%62,5) ve papiller adenokarsinomların 3'ünde (%37,5) tümör tomurcuklanması saptandı. Adenokarsinom alt tipleri ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (p=0,055).

Evrelere göre tümör tomurcuklanması incelendiğinde pT1 olan 62 olgunun 27'sinde (%43,5), >pT1 olan 92 olgunun 42'sinde (%45,7) tümör tomurcuklanması izlendi. Evrelere göre tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,797). pT1 ve >pT1 skuamöz hücreli karsinom olguları ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki saptanmaz iken (p=0,107), pT1 ve >pT1 adenokarsinom olguları ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki mevcuttu (p=0,006).

Tümör çapına göre tümör tomurcuklanması incelendiğinde tümör çapı ≤ 3 cm olan olguların 41'inde (%43,6), çapı > 3 cm olguların 28'inde (%46,7) tümör tomurcuklanması mevcuttu. Tümör çapı ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (p=0,757). Skuamöz hücreli karsinomlarda çap ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki bulunmazken (p=0,337), adenokarsinomlarda çap ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0,022).

Nekroz varlığına göre tümör tomurcuklanması varlığı incelendiğinde nekroz mevcut olguların 50'sinde (%52,1), nekroz izlenmeyen olguların 19'unda (%32,2) tümör tomurcuklanması mevcuttu. Nekroz varlığı ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu (p=0,020). Skuamöz hücreli karsinomlarda nekroz ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki bulunmazken (p=0,365), adenokarsinomlarda nekroz ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki mevcuttu (p=0,002).

Mitoz varlığına göre tümör tomurcuklanması incelendiğinde mitoz $< 2/10$ BBA olguların 3'ünde (%16,7), mitoz 2-5/10 BBA olguların 16'sında (%50), mitoz $\geq 5/10$ BBA olguların 59'unda (%56,2) tümör tomurcuklanması mevcuttur. Mitoz ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu (p=0,006). Skuamöz hücreli karsinomlarda mitoz ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki bulunmazken (p=0,833), adenokarsinomlarda mitoz ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki mevcuttu (p=0,022).

Stromal yanıtına göre tümör tomurcuklanması varlığı incelendiğinde stromal yanıtı olmayan 2 (%20), stromal yanıtı az olan 17(%41,5), stromal

yanıtı orta olan 21 (%41,2), stromal yanıtı yüksek olan 29 (%54,7) olguda tümör tomurcuklanması izlendi. Stromal yanıt ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p=0,174$). Histolojik tiplere göre incelendiğinde skuamöz hücreli karsinom ($p=0,113$) ve adenokarsinomlarda ($p=0,182$) stromal yanıt ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Stromal iltihabi yanıtı göre tümör tomurcuklanması varlığı incelendiğinde stromal iltihabi yanıt hafif olan 34 (%41,5), orta olan 18 (%40), şiddetli olan 17 (%60,7) olguda tümör tomurcuklanması izlendi. Stromal iltihabi yanıt ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p=0,161$). Skuamöz hücreli karsinomlarda stromal iltihabi yanıt ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p=0,677$), adenokarsinomlarda stromal iltihabi yanıt ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0,035$).

Plevral invazyon varlığına göre tümör tomurcuklanması incelendiğinde plevra invazyonu olan 20 (%43,5) olguda, plevral invazyon izlenmeyen 49 (%45) olguda tümör tomurcuklanması mevcuttur. Plevral invazyon ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p=1,00$). Histolojik tiplere göre incelendiğinde skuamöz hücreli karsinom ($p=0,253$) ve adenokarsinomlarda ($p=0,341$) plevral invazyon ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Lenfovasküler invazyon varlığına göre tümör tomurcuklanması incelendiğinde lenfovasküler invazyon olan 53 (%45,3) olguda, lenfovasküler invazyon izlenmeyen 16 (%42,1) olguda tümör tomurcuklanması mevcuttur. Lenfovasküler invazyon ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p=0,851$). Histolojik tiplere göre incelendiğinde skuamöz hücreli karsinom ($p=0,056$) ve adenokarsinomlarda lenfovasküler invazyon ($p=0,281$) ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Lenf nodu metastaz varlığına göre tümör tomurcuklanması incelendiğinde lenf nodu metastazı olan 50 (%45) olguda, lenf nodu metastazı bulunmayan 15 (%39,5) olguda tümör tomurcuklanması saptandı.

Lenf nodu metastaz varlığı ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p=0,576$). Histolojik tiplere göre incelendiğinde skuamöz hücreli karsinom ($p=0,568$) ve adenokarsinomlarda ($p=0,514$) lenf nodu metastazı ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Uzak metastaz varlığına göre tümör tomurcuklanması incelendiğinde uzak metastazı olan 14 (%53,8) olguda, uzak metastazı bulunmayan 55 (%42,6) olguda tümör tomurcuklanması saptandı. Lenf nodu metastaz varlığı ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p=0,294$). Skuamöz hücreli karsinomlarda uzak metastaz ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p=0,509$), adenokarsinomlarda uzak metastaz ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki izlendi ($p=0,025$).

Tablo 6: Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom olgularında tümör tomurcuklanmasının demografik ve prognostik verileri ile ilişkisi

Sürekli Değişkenler	Skuamöz Hücreli Karsinom Tümör Tomurcuklanması			Adenokarsinom Tümör Tomurcuklanması		
	Yok	Var	p	Yok	Var	p
Cinsiyet			0,615			0,138
Kadın	3 (%7,9)	1 (%2,8)		15 (%38,5)	6 (%21,4)	
Erkek	35 (%92,1)	35 (%97,2)		24 (%61,5)	22 (%78,6)	
Evre			0,107			0,006*
pT1	12 (%31,6)	18 (%50)		21 (%55,3)	6 (%21,4)	
>pT1	26 (%68,4)	18 (%50)		17 (%44,7)	22 (%78,6)	
Tümör Çapı			0,337			0,022*
≤3cm	19 (%50)	22 (%61,1)		30 (%76,9)	14 (%50)	
>3cm	19 (%50)	14 (%38,9)		9 (%23,1)	14 (%50)	
Mitoz			0,833			0,022*
<2/10 BBA	1 (%2,6)	1 (%2,8)		14 (%35,9)	2 (%7,1)	
2-4/10 BBA	2 (%5,3)	3 (%8,3)		14 (%35,9)	13 (%46,4)	
≥5/10 BBA	35 (%92,1)	32 (%88,9)		11 (%28,2)	13 (%46,4)	
Nekroz			0,365			0,002*
Yok	12 (%31,6)	8 (%22,2)		28 (%71,8)	9 (%33,3)	
Var	26 (%68,4)	28 (%77,8)		11 (%28,2)	18 (%66,7)	
Stromal Yanıt			0,113			0,182
Yok	1 (%2,6)	2 (%5,6)		6 (%15,4)	0	
Hafif	10 (%26,3)	5 (%13,9)		12 (%30,8)	9 (%32,1)	
Orta	13 (%34,2)	7 (%19,4)		13 (%33,3)	12 (%42,9)	
Yoğun	14 (%36,8)	22 (%61,1)		8 (20,5)	7 (%25)	

Tablo 6: Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom olgularında tümör tomurcuklanmasının demografik ve prognostik verileri ile ilişkisi (devamı)

Stromal İltihabi Yanıt			0,677			0,035*
Hafif	18 (%47,4)	20 (%55,6)		26 (%66,7)	13 (%46,4)	
Orta	13 (%34,2)	9 (%25)		10 (%25,6)	6 (%21,4)	
Şiddetli	7 (%18,4)	7 (19,4)		3 (%7,7)	9 (%32,1)	
Lenfovasküler İnvazyon			0,056			0,281
Yok	27 (%71,1)	32 (%88,9)		31 (%79,5)	19 (%67,9)	
Var	11 (%28,9)	4 (%11,1)		8 (%20,5)	9 (%32,1)	
Plevral İnvazyon			0,253			0,341
Yok	25 (%65,8)	28 (%77,8)		28 (%71,8)	17 (%60,7)	
Var	13 (%34,2)	8 (%22,2)		11 (%28,2)	11 (%39,3)	
Lenf Nodu Metastazı			0,568			0,514
Yok	28 (%73,7)	27 (%79,4)		25 (%67,6)	21 (%75)	
Var	10 (%26,3)	7 (%20,6)		12 (%32,4)	7 (%25)	
Nüks			0,463			0,502
Yok	33 (%86,8)	29 (%80,6)		32 (%82,1)	25 (%89,3)	
Var	5 (%13,2)	7 (%19,4)		7 (%17,9)	3 (%10,7)	
Uzak Metastaz			1,000			0,025*
Yok	34 (%89,5)	32 (%88,9)		35 (%89,7)	19 (%67,9)	
Var	4 (%10,5)	4 (%11,1)		4 (%10,3)	9 (%32,1)	
Sağkalım						0,513
Sağ	25 (%65,8)	21 (58,3)	0,509	28 (%71,8)	18 (%64,3)	
Ex	13 (%34,2)	15 (41,7)		11 (%28,2)	10 (%35,7)	

4. Klinik ve Histopatolojik Bulgular ile Genel Sağkalım İlişkisi

4.1. Yaş İle Genel Sağkalım İlişkisi

70 yaş altı olgularda ortalama sağkalım süresi $46,7 \pm 2,3$ ay iken 70 yaş ve üzeri olgularda $30,9 \pm 3,5$ aydı. Yaş ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur ($p=0,003$). Yaşa göre Kaplan Meier eğrisi Şekil-6'da gösterildi.

4.2. Tümör Boyutu ve pT Evresi İle Genel Sağkalım İlişkisi

Tümör boyutu ≤ 3 cm ve > 3 cm olan hastalar arasında genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,305$). Tümör boyutu > 3 cm olgularda uzak metastaz yüksek oranda izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,044$). Evreler pT1 ve $> pT1$ şeklinde iki gruba ayrıldığında genel sağkalım ve uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ($p=0,004$, $p=0,005$).

4.3. Tümör Histolojik Tip ve Alt Tip İle Genel Sağkalım İlişkisi

Skuamöz hücreli karsinom olgularında ortalama sağkalım süresi $42,3 \pm 3$ ay, adenokarsinom olgularında ortalama sağkalım süresi $41,3 \pm 2,7$ ay, büyük hücreli nöroendokrin karsinom olgularında $35,3 \pm 5,7$ ay, adenoskuamöz karsinom olgularında ortalama sağkalım süresi $31,5 \pm 5,3$ ay olup histolojik tipler ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($p=0,721$). Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve adenoskuamöz karsinom olgu sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analize dahil edilmedi.

Asiner baskın adenokarsinom olgularında ortalama sağkalım süresi $40,6 \pm 4,3$ ay, lepidik baskın adenokarsinom olgularında $39,7 \pm 5,4$ ay, solid baskın adenokarsinom olgularında $39,3 \pm 4,1$ ay, papiller baskın adenokarsinom olgularında $44,5 \pm 6,6$ ay olarak saptandı. Adenokarsinom histolojik alt tipleri ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($p=0,869$).

Keratinize skuamöz hücreli karsinom olgularında ortalama sağkalım süresi $40,5 \pm 3,5$ ay iken, non keratinize skuamöz hücreli karsinom olgularında $37,6 \pm 2,9$ ay olarak saptandı. Skuamöz hücreli karsinom histolojik alt tipleri ve

sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($p=0,402$). Histolojik tiplerin demografik bilgileri, histopatolojik bulgular ve diğer prognostik faktörlerin genel dağılımı Tablo-7’da gösterildi.

Tablo-7: Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olgularında demografik bilgiler, histopatolojik bulgular ve prognostik diğer parametrelerin genel dağılımı

Sürekli Değişkenler	Skuamöz Hücreli Karsinom	Adenokarsinom
Cinsiyet		
Kadın	4 (%5,4)	21 (%31,3)
Erkek	70 (%94,6)	46 (%68,7)
Yaş		
<70	56 (%75,7)	46 (%68,7)
≥70	18 (%24,3)	21 (%31,3)
Evre		
pT1	30 (%40,5)	27 (%40,3)
>pT1	44 (%59,5)	39 (%58,2)
Tümör Çapı		
≤3cm	41 (%55,4)	44 (%65,7)
>3cm	33 (%44,6)	22 (%32,8)
Mitoz		
<2/10 BBA	2 (%2,7)	16 (%23,9)
2-4/10 BBA	5 (%6,8)	27 (%40,3)
≥5/10 BBA	67 (%90,5)	24 (%35,8)
Nekroz		
Yok	20 (%27)	37 (%55,2)
Var	54 (%73)	29 (%43,3)
Tümör Tomurcuklanması		
Yok	38 (%51,4)	39 (%58,2)
Var	36 (%48,6)	28 (%41,8)

Tablo-7: Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olgularında demografik bilgiler, histopatolojik bulgular ve prognostik diğer parametrelerin genel dağılımı (devamı)

Stromal İltihabi Yanıt		
Hafif	38 (%51,4)	39 (%58,2)
Orta	22 (%29,7)	16 (%23,9)
Şiddetli	14 (%18,9)	12 (%17,9)
Lenfovasküler İnvazyon		
Yok	59 (%79,7)	50 (%74,6)
Var	15 (%20,3)	17 (%25,4)
Plevral İnvazyon		
Yok	53 (%71,6)	45 (%67,2)
Var	21 (%28,4)	22 (%32,8)
Lenf Nodu Metastazi		
Yok	55 (%74,3)	46 (%68,7)
Var	17 (%23)	19 (%28,4)
Nüks Durum		
Yok	62 (%83,8)	57 (%85,1)
Var	12 (%16,2)	10 (%14,9)
Uzak Metastaz		
Yok	66 (%89,2)	54 (%80,6)
Var	8 (%10,8)	13 (%19,4)
Sağkalım		
Sağ	46 (%62,2)	46 (%68,7)
Ex	28 (%37,8)	21 (%31,3)

4.4. Tümör Tomurcuklanması ile Genel Sağkalım İlişkisi

Tümör tomurcuklanması mevcut olgularda ortalama sağkalım süresi 38,17 \pm 2,5 ay iken tümör tomurcuklanması olmayan olgularda 44,7 \pm 2,7 ay saptandı. Tümör tomurcuk aktivitesine göre gruplar değerlendirildiğinde ise <15 tümör tomurcuğu olan olguların ortalama yaşam süresi 37,7 \pm 2,7 ay iken \geq 15 tümör tomurcuğu olan olguların ortalama yaşam süresi 35,9 \pm 6,3 aydı. Tümör tomurcuklanması ve tümör tomurcuk aktivitesi ile genel sağkalım

arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($p=0,344$). Tümör tomurcuklanması varlığının aylara göre kümülatif sağkalım oranları Tablo-8'de verildi.

Tablo-8: Tümör tomurcuklanması varlığının aylara göre kümülatif sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım Oranı	TT (+) Olgularda Kümülatif Sağkalım Oranı	TT (-) Olgularda Kümülatif Sağkalım Oranı
12. ay	%81	%80	%83
24. ay	%71	%71	%80
36. ay	%65	%63	%72
48. ay	%51	%60	%68

4.5. Nekroz ile Genel Sağkalım İlişkisi

Nekroz izlenmeyen olguların ortalama sağkalım süresi $44,4 \pm 2,5$ ay iken, nekroz mevcut olguların ortalama sağkalım süresi $40,1 \pm 2,6$ aydır. Nekroz ve genel sağkalım/uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç mevcuttu ($p=0,040$, $p=0,028$). Nekroz varlığının aylara göre kümülatif sağkalım oranları Tablo-9'da verildi. Nekrozun Kaplan Meier eğrisi Şekil-6'da gösterildi.

Nekroz solid adenokarsinomlarda daha yüksek oranda izlenmiş olup nekroz ile adenokarsinom alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi ($p=0,015$). Keratinize skuamöz hücreli karsinom olgularında nekroz daha yüksek oranda izlendi, ancak nekroz ile skuamöz hücreli karsinom alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($p=0,260$).

4.6. Mitoz Sayıları ile Genel Sağkalım İlişkisi

Ortalama sağkalım süresi 10 BBA'da <2 mitoz olan olgularda $44,5 \pm 4,04$ ay, 10 BBA'da 2-5 mitoz olan olgularda $43,2 \pm 3,6$ ay, 10 BBA'da >5 mitoz olan olgularda $39,7 \pm 2,5$ aydır. Mitoz ile ortalama sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($p=0,101$). Mitozun Kaplan Meier eğrisi Şekil-7'de gösterildi.

4.7.Stromal Yanıt ile Genel Sağkalım İlişkisi

Stromal yanıt olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi 33,2±6 ay, hafif olanlarda 41,5±3,5 ay, orta olanlarda 41,3±2,9 ay, şiddetli olan olgularda 39,7±37 aydı. Stromal yanıt ile ortalama sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi (p=0,685).

4.8.Stromal İltihabi Yanıt ile Genel Sağkalım İlişkisi

Stromal iltihabi yanıt hafif olgularda ortalama sağkalım süresi 38,4±2,6 ay, orta olanlarda 40,8±3,8 ay, şiddetli olanlarda 48,4±2,3 aydı. Stromal iltihabi yanıt ile ortalama sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi (p=0,058). Stromal iltihabi yanıtın Kaplan Meier eğrisi Şekil-7'de gösterildi.

Tablo-9: Nekroz varlığının aylara göre kümülatif sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım Oranı	Nekroz (+) Kümülatif Oranı	Olgularda Sağkalım	Nekroz (-) Olgularda Kümülatif Sağkalım Oranı
12. ay	%81	%78,4		%87,6
24. ay	%71	%64,8		%81,7
36. ay	%65	%56		%78,4
48.ay	%51	%44,9		%62,1

4.9.Plevral İnvazyon İle Genel Sağkalım İlişkisi

Plevral invazyon izlenmeyen olguların ortalama sağkalım süresi 42,5±1,9 ay iken, plevral invazyon mevcut olguların ortalama sağkalım süresi 35,7±3,7 aydı. Plevral invazyon ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi (p=0,015). Plevral invazyon varlığı ve aylara göre sağkalım olasılığı Tablo-10'da gösterildi. Plevral invazyonun Kaplan Meier eğrisi Şekil-8'de gösterilmiştir. Plevral invazyon asiner ve solid adenokarsinomlarda daha yüksek oranda izlenmiş olup plevral invazyon ile adenokarsinom alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi (p=0,545).

Tablo-10: Plevral invazyon varlığının aylara göre kümülatif sağkalım oranları

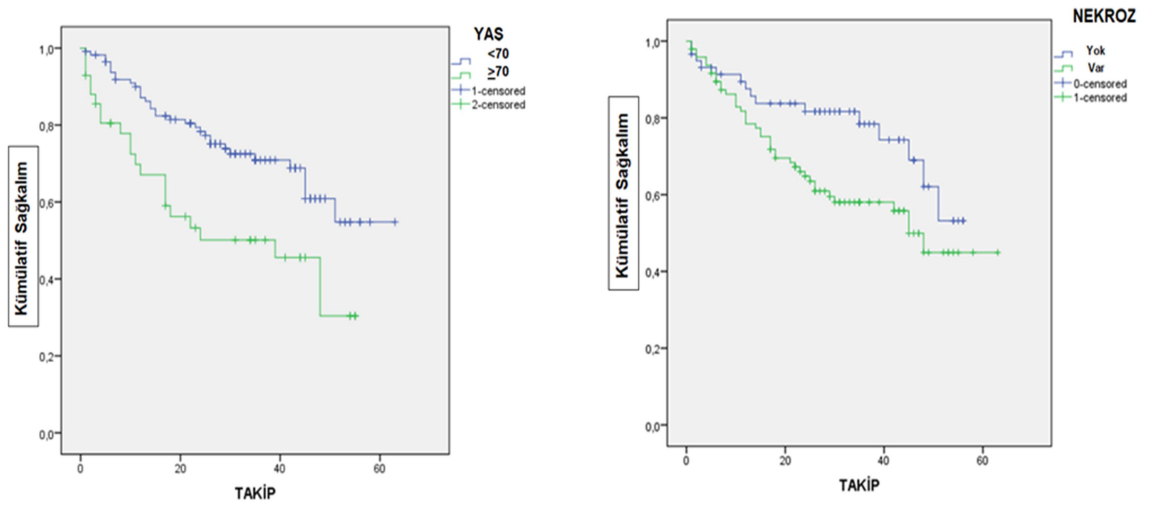
	Kümülatif Sağkalım Oranı	Plevral İnvazyon(+) Olgularda Kümülatif Sağkalım Oranı	Plevral İnvazyon (-) Olgularda Kümülatif Sağkalım Oranı
12. ay	%81	%68,6	%87,5
24. ay	%71	%58,9	%76,2
36. ay	%65	%49,8	%70,7
48.ay	%51	%40,7	%55,5

4.10.Lenfovasküler İnvazyon ile Genel Sağkalım İlişkisi

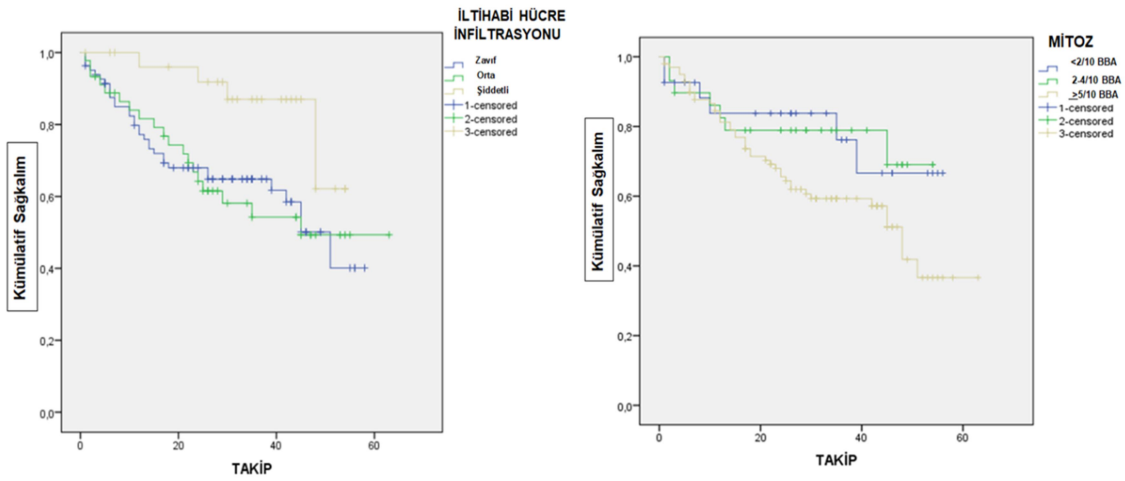
Lenfovasküler invazyon izlenmeyen olguların ortalama sağkalım süresi $46,5 \pm 2,3$ ay iken, lenfovasküler invazyon mevcut olguların ortalama sağkalım süresi $32,8 \pm 3,2$ aydı. Lenfovasküler invazyon ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi ($p=0,009$). Lenfovasküler invazyonun Kaplan Meier eğrisi Şekil-8'de gösterildi. Lenfovasküler invazyon ve aylara göre sağkalım olasılığı Tablo-11'de gösterilmiştir. Lenfovasküler invazyon asiner ve solid adenokarsinomlarda daha yüksek oranda izlenmiş olup lenfovasküler invazyon ile adenokarsinom alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($p=0,454$).

Tablo-11: Lenfovasküler invazyon varlığının aylara göre kümülatif sağkalım oranları

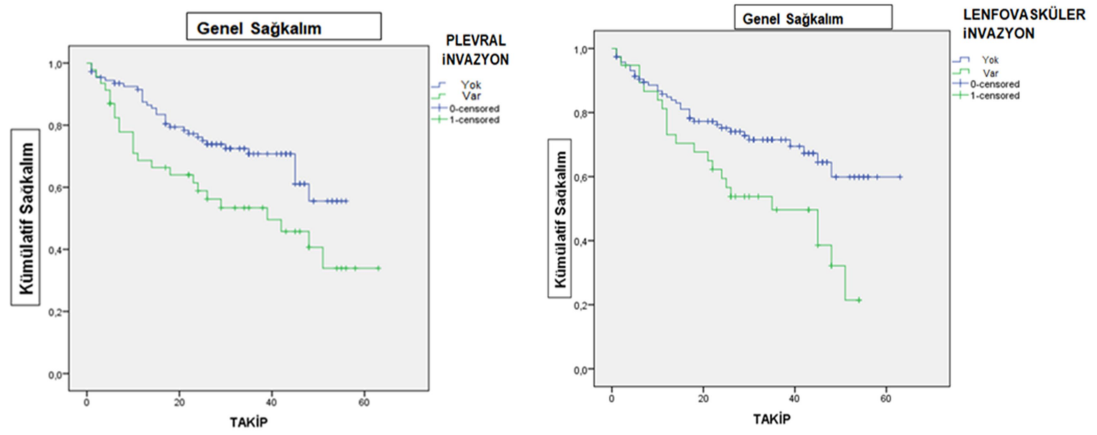
	Kümülatif Sağkalım Oranı	Lenfovasküler İnvazyon (+) Olgularda Kümülatif Sağkalım Oranı	Lenfovasküler İnvazyon (-) Olgularda Kümülatif Sağkalım Oranı
12. ay	%81	%70,4	%84,8
24. ay	%71	%59,4	%75,2
36. ay	%65	%49,6	%70,1
48.ay	%51	%32,2	%59,9



Şekil-6: Yaş (sağ) ve nekrozun (sol) Kaplan Meier sağkalım eğrileri (sırasıyla $p=0,003/ p=0,040$ log- rank metodu)



Şekil-7: Stromal iltihabi yanıt (sağ) ve mitozun (sol) Kaplan Meier sağkalım eğrileri (sırasıyla $p=0,058/ p=0,085$ log- rank metodu)



Şekil-8: Plevral invazyon (sağ) ve lenfovasküler invazyonun (sol) Kaplan Meier sağkalım eğrileri (sırasıyla $p=0,015/p=0,009$ log-rank metodu)

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan parametreler çok değişkenli ileri istatistiksel analize alındı. Yaş (%95 güven aralığı 1,011-1,085, $p=0,010$) plevral invazyon (%95 güven aralığı 1,070-3,314, $p=0,028$), lenfovasküler invazyon (%95 güven aralığı 1,335-4,016, $p=0,003$), nekroz (%95 güven aralığı 1,22-4,2, $p=0,010$) ve peritümöral iltihabi hücre infiltrasyonu (%95 güven aralığı 0,103-0,706, $p=0,008$) çalışmamızda Cox regresyon analizine göre genel sağkalım açısından bağımsız prognostik faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bulgular Tablo 12'de özetlendi.

Tablo 12: Genel sağkalım açısından Cox regresyon analizi (yaş, nekroz, plevral invazyon, lenfovasküler invazyon ve peritümöral iltihabi infiltrasyon ileri analize alınmıştır.) B: Sabit Katsayı, OR: Odds Ratio

		B	p	OR	%95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Adım 3	Yaş	0,46	0,010	1,047	1,011	1,085
	Nekroz	0,817	0,010	2,263	1,220	4,200
	Plevral İnvazyon	0,633	0,028	1,883	1,070	3,314
	Lenfovasküler invazyon	0,840	0,003	2,316	1,335	4,016
	Stromal iltihabi yanıt	-1,311	0,008	0,270	0,103	0,706

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer kanseri dünya genelinde en sık görülen ve mortalitesi yüksek olan kanser türüdür (1-7). Türkiye 2015 kanser verilerine göre tüm yaş gruplarında erkeklerde en sık görülen kanser akciğer kanseri olup, kadınlarda meme, tiroid, kolorektal ve uterus kanserlerinden sonra 5. sırada yer almaktadır (14). Tanı anında ortalama yaş kadınlarda ve erkeklerde 70'tir (88). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 64,4 olup, olguların yaşları 34-81 arasında değişmektedir. Ayrıca literatür ile uyumlu olarak olguların %82,6'sını erkek hastalar oluşturmaktadır. Hızlı ilerlemesi ve erken evre semptomlarının olmaması nedeniyle hastalar genellikle geç evrede tanı alırlar ve 5 yıllık sağkalım oranları oldukça düşüktür (89). Çalışmamızda genel sağkalım süresi $43,07 \pm 2,06$ ay bulundu. Akciğer kanserlerinin %85-90'ını KHKDAK oluşturur. 1990'lı yıllara kadar skuamöz hücreli karsinom daha yüksek oranlarda görülürken, günümüzde adenokarsinom tüm akciğer karsinomlarının %40'ını oluşturarak ilk sırada yer alır (5). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak olguların %47,7'si (74/155) skuamöz hücreli karsinom, %43,2'si (67/155) adenokarsinom idi. Bu fark çalışmamıza biyopsi ya da sitoloji materyalinden tanı alan akciğer karsinomları dışında sadece rezeksiyon yapılan olguların dahil edilmesi ile açıklanabilir. Akciğer kanserli hastaların erken evrede tespit edilmesi, rekürrens ve mortalite risklerinin belirlenmesi ve tedavinin planlanması amacıyla, kanser patogenezindeki moleküler yolların da anlaşılmasıyla son yıllarda birçok araştırma yapılmıştır (90,91). Akciğer kanserlerindeki tümör heterojenitesi, etiyopatogenezindeki çeşitli genetik mutasyonlar, yaş ve cinsiyet gibi bireysel özellikler ile çevresel karsinojen etkilere maruziyet derecesindeki farklılıklar nedeni ile tedaviye verilen bireysel yanıt ve sağkalım farklı olabilmektedir (92). Ancak moleküler gelişmelere rağmen prognozda etkili olabilecek ek faktörlerin araştırılması sürdürülmektedir.

DSÖ 2015 sınıflamasına göre akciğer adenokarsinomları baskın paterne göre alt tiplere ayrılmıştır. Adenokarsinomlardaki derecelendirmede bu histolojik paterne dayalı olarak yapılmaktadır. Lepidik patern düşük, asiner ve papiller patern orta, mikropapiller ve solid paternler yüksek dereceli alt tipler olarak sınıflandırılırlar. Lepidik patern daha iyi prognoza sahip iken solid ve mikropapiller adenokarsinomların prognozu kötüdür (93). Akciğer karsinomlarında histolojik patern, nükleer özellikler, mitoz sayısı, tümör tomurcuklanması gibi verilerin prognostik öneminin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (78, 82). Barletta ve ark. (94) akciğer adenokarsinomlarında solid patern ve nükleer atipiyi bağımsız prognostik faktör olarak göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak adenokarsinomlarda alt tiplere göre sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı. Bu fark yapılan çalışmalarda yalnızca evre 1 tümörlerin dahil edilip bizim çalışmamızda tüm evrelerden tümörlerin olmasıyla açıklanabilir (95). DSÖ 2015 sınıflamasına göre skuamöz hücreli karsinomlar keratinize, non-keratinize ve bazoloid skuamöz hücreli karsinomlar olarak sınıflandırılırlar, ancak bunların prognostik önemi olup olmadığı henüz bilinmemektedir (96). Kadota ve ark. (97) skuamöz hücreli karsinom alt tipleri ile tümör tomurcuklanması ve nükleer çapı skorlayarak yaptıkları çalışmalarında tümör alt tipi ile prognoz aralarında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda skuamöz hücreli karsinom alt tiplerinde literatürle uyumlu olarak sağkalım arasında anlamlı sonuç bulunamadı.

Nisan 2016'da 11 farklı ülkenin katılımıyla gerçekleştirilen Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı'nda (ITBCC International Tumor Budding Consensus Conference) tümör tomurcuklanması izole tümör hücreleri veya 4 hücreyi geçmeyen tümör hücre kümeleri olarak tanımlanmıştır (98). Tümör tomurcuklanmasının kolorektal kanser (98,99), dil skuamöz hücreli karsinom (100), özofagus skuamöz hücreli karsinom (101), larinks skuamöz hücreli karsinom (102), endometrium (103) gibi çeşitli tümörlerde düşük sağkalım ve kötü prognostik faktör olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda tümör tomurcuklanmasıyla ilgili ilk çalışma 2012 yılında Taira

ve ark. (104) tarafından yapılmıştır. 217 skuamöz hücreli karsinomdan oluşan bu çalışmada tümör tomurcuklanması ile ileri evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve lenfatik invazyon varlığı arasında istatistiksel ilişki olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca tümör tomurcuklanması olan SCC olgularının 5 yıllık sağkalım sürelerinin tümör tomurcuklanması olmayanlara göre daha düşük olduğunu saptanmıştır. Masuda ve ark. (105) 103 akciğer skuamöz hücreli karsinomdan oluşan çalışmasında tümör tomurcuklanması varlığına göre olguları 3 grupta sınıflamıştır. Tümör tomurcuklanması içermeyen (grade1), düşük tümör tomurcuklanması içeren ($<3/10$ BBA, grade 2) ve yüksek tümör tomurcuklanması içeren ($\geq 3/10$ BBA, grade 3) tümörlerle lenf nodu metastazı varlığı ve lenfatik invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca tümör tomurcuklanması olmayan hastalarda tümör tomurcuklanması olanlara göre yaşam süreleri daha uzun saptanmıştır. Akciğer adenokarsinomlarda tümör tomurcuklanmasıyla ilgili ilk çalışma 2010 yılında Yamaguchi ve ark. (78) tarafından yapılmıştır. 181 invaziv adenokarsinomdan oluşan bu çalışmada tümör tomurcuklanmasının patolojik evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve plevral invazyon ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Tümör tomurcuklanması olan adenokarsinom olgularının 5 yıllık sağkalım sürelerinin tümör tomurcuklanması olmayanlara göre daha düşük olduğunu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tümör tomurcuklanması ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi, ancak tümör tomurcuklanması izlenen olgularda tümör tomurcuklanması izlenmeyen olgulara göre ortalama sağkalım süresinin daha düşük olduğu görüldü (sırası ile $38,17 \pm 2,5$, $44,7 \pm 2,7$ ay). Adenokarsinomlarda literatürle uyumlu olarak tümör tomurcuklanması varlığında uzak metastaz daha yüksek oranda izlendi. Çalışmamızda skuamöz hücreli karsinomlarda tümör tomurcuklanması ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Adenokarsinomlarda $>pT1$, >3 cm çap, $>5/10$ BBA mitoz, nekroz varlığı ve stromal iltihabi yanıtın az olması ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu. Çalışmamızda hem adenokarsinom hem skuamöz hücreli karsinom olgularının mikroskopik

incelemesinde tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesinde bazı güçlüklerle karşılaşıldı. Tümör grupları çevresinde yoğun stromal iltihabi yanıt varlığı, tedaviye sekonder değişiklikler (yoğun histiositik infiltrasyon, kolesterol kleftleri), geniş nekroz alanları tümör tomurcuklanma değerlendirmesini zorlaştırdı. Bu olgularda tümör hücrelerinin pozitif boyandığı immünohistokimyasal belirteçlerden yararlanıldı. Bazı olgularda tümör invaziv front alanı örneklemesinin yeterli olmadığı görüldü. Tomurcuklanmanın değerlendirmesinde nekroz içermeyen ve çevre ile geçişi gösteren bol örnekleme yapılması önemlidir.

Mitoz yumuşak doku sarkomları (106), meme karsinomları (107) ve nöroendokrin karsinomların (108) tanı ve derecelendirmesinde kullanılan tümör proliferasyonunu gösteren önemli bir histolojik parametredir. Mitozun artması büyüme potansiyelinin artmasına dolayısı ile agresif davranış ve kötü prognoza işaret eder. Von der Thüsen ve ark. (84) akciğer adenokarsinomlarında mitozu 10 BBA'da <2 , $2-4$, ≥ 5 mitoz olmak üzere 3 grupta sınıflandırdığı çalışmada gruplar arasında sağkalım ile anlamlı bir fark elde etmişlerdir. Lepidik ve papiller adenokarsinomlarda düşük oranda mitoz izlenirken, solid adenokarsinomlarda yüksek oranda mitoz izlendiğini belirtmişlerdir. Kadota ve ark. (79) da sadece evre 1 akciğer adenokarsinomlarında mitoz için aynı eşik değerleri kullanarak mitoz ile 5 yıllık rekürrenssiz sağkalım arasında anlamlı fark elde etmişlerdir. Mitozu rekürrensi öngören güçlü bir prediktör olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da mitoz 10 BBA'da <2 , $2-4$, ≥ 5 mitoz olmak üzere 3 grupta sınıflandırılarak ölümü öngören bağımsız bir prognostik faktör olarak bulundu ($p=0,043$). 10 BBA'da <2 mitoz olan olguların %22,2'si 10 BBA'da $2-4$ mitoz olan olguların %21,9'u, 10BBA ≥ 5 mitoz olan olguların %42,9'unda ölüm izlendi. Lepidik, asiner ve papiller adenokarsinomlarda mitoz düşükken, solid adenokarsinomlarda daha yüksek bulunmuştur. Skuamöz hücreli karsinomlarda keranitize alt tipte mitoz yüksek oranda izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi ($p=0,045$). Ayrıca tümör tomurcuklanması ve mitoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,006$).

Nekroz, akciğer tümörleri rezeksiyon materyallerinde yaygın olarak bulunan bir histopatolojik parametredir. Tümör nekrozunun bağımsız ve anlamlı bir prognostik faktör olarak tanımlanması, terapötik kararları etkileyebilir ve seçilen vakalarda adjuvan kemoterapinin gerekliliğini belirleyebilir. Bu nedenle, son yıllarda, rezektabl olmayan küçük hücreli karsinomlarda nekrozun prognostik önemi, çoğu araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir (109). Tantraworasin ve ark. (110) 227 KHDAK olgusuyla yaptıkları çalışmada nekrozun tümör nüksü için bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda 155 olgunun %38,1'inde nekroz izlenmezken %61,9'unda nekroz mevcuttu. Nekroz izlenen hastalarda sağkalım oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı ($p=0,015$). Yapılan çok değişkenli analizde nekroz bağımsız faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Nekroz olan hastalarda olmayan hastalara göre ölüm riski 2.2 kat daha fazladır.

Plevral invazyon küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kötü prognostik faktördür. AJCC'nin TNM sınıflamasına göre tümör boyutu 3 cm'nin altında (pT1) olsa bile plevral invazyon varlığı evreyi pT2'ye yükseltir (111). Ancak visseral plevral invazyon derecesinin prognostik önemi hala tartışmalıdır. Wang ve ark. (112) 16 çalışmayı içeren metaanalizinde plevral invazyon olmayan (PL0) hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının plevral invazyon olan (PL1 ve PL2) hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda plevral invazyon var/yok şeklinde 2 gruba ayrılmış olup plevral invazyon derecelendirmesi yapılmamıştır. 155 olgunun %70,3'ünde plevral invazyon izlenmez iken, %29,7'sinde plevral invazyon mevcuttur. Plevral invazyon saptanan olgularda sağkalım oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı ($p=0,015$). Yapılan çok değişkenli analizde plevral invazyon bağımsız faktör olarak bulundu. Plevral invazyon mevcut hastalarda olmayan hastalara göre ölüm riski 1,9 kat daha fazladır.

Lenfovasküler invazyon pek çok malignitede negatif prognostik faktör ve post operatif radyasyon için endikasyon faktörüdür. Higgins ve ark. (113) 1559 KHDAK olgusundan çalışmasında lenfovasküler invazyon ile bölgesel

lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki tespit etmiştir. Ayrıca adenokarsinom olgularında lenfovasküler invazyon varlığının uzak metastaz ve ölüm ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sung ve ark. (114) lenf nodu ve uzak metastazı bulunmayan evre 1-2 KHDAK olgularıyla yaptıkları çalışmada, lenfovasküler invazyonun evre 1-2 KHDAK'li hastalarda negatif prognostik bir faktör olduğunu, lenf nodu ve uzak metastaz riskini önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 155 olgunun %75,5'inde lenfovasküler invazyon izlenmez iken, %24,5'inde lenfovasküler invazyon mevcuttur. Lenfovasküler invazyon mevcut olgularda sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü ($p=0,09$). Yapılan çok değişkenli analizde lenfovasküler invazyon bağımsız faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Lenfovasküler invazyon olan hastalarda olmayan hastalara göre ölüm riski 2,3 kat daha fazladır.

SONUÇ;

-Çalışmamızda akciğer adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlarında başta tümör tomurcuklanması olmak üzere nekroz, mitoz, lenfovasküler invazyon, plevral invazyon gibi morfolojik prognostik faktörler araştırıldı.

-Cox regresyon analizine göre yaş, plevral invazyon, lenfovasküler invazyon, nekroz ve stromal iltihabi yanıt genel sağkalım açısından bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu.

-Tümör tomurcuklanması ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte tümör tomurcuklanması olmayan olgularda ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğu bulundu.

-Adenokarsinomlarda tümör tomurcuklanması ile patolojik evre, çap, nekroz varlığı, mitoz oranı ve stromal iltihabi yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

-Skuamöz hücreli karsinom olgularında morfolojik prognostik faktörler ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

-Akciğer tümörlerinde tümör tomurcuklanmasının daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için öncelikle nekroz içermeyen ve tümör çevre geçişini gösteren çok sayıda örnekleme yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

-Bütün bulgular ve literatür birlikte değerlendirildiğinde rutin patoloji pratiğinde adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom raporlarında tümör tomurcuklanmasının diğer prognostik faktörlerle birlikte yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

-Tümör tomurcuklanmasının gözlemciler arası ve gözlemci içi değerlendirme içeren geniş serilerde çalışılması, bu parametre ile prognoz arasındaki ilişkinin daha net ortaya konması açısından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization Media Centre. Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2018;144(8):1941-53.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, 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.
5. Chang JT, Lee YM, Huang RS. The Impact of the Cancer Genome Atlas on Lung Cancer. *Transl Res* 2015;166(6):568–85.
6. MacConaill LE. Advancing personalized cancer medicine in lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(10):1210-6.
7. Travis WD, Brambilla E, Burke AP (eds). World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart: Lung cancer staging and grading 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2015;14-5.
8. Sadler TW. Langmans Medical Embriology. Çeviri: Doç. Dr. Can Başaklar Langman's Medikal Embriyoloji. Ankara: Palme Yayın Dağıtım Ltd. Şti. Ekim 1993;13:216-24.
9. Johannes C. Schittny. Development of the lung. *Cell Tissue Res* 2017;367(3):427–44.
10. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 4.baskı Ankara: Güneş Kitapevi, 2006; Solunum Sistemi; 284-310.
11. Jungueira LC, Carneiro J (eds). Temel Histoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2009; Solunum Sistemi; 340-59.
12. Mills SE. Histology for Pathologists. 4th edition Philadelphia, USA: Lippincott Williams&Wilkins, 2012;13:505-6.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
14. Kara F, İlter H, Keskinçilic B, et al. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara 2018: 20.
15. Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB, Tse SLA. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Sci Rep* 2017;7(1):14300.
16. 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.

17. Walser T, Cui X, Yanagawa J, et al. Smoking and Lung Cancer, The Role of Inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(8):811–5.
18. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21-49.
19. Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol* 2001;14(7):767-90.
20. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31(2-3):139-48.
21. Kim AS, Ko HJ, Kwon JH, Lee JM. Exposure to Secondhand Smoke and Risk of Cancer in Never Smokers: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(9):1981.
22. Uguen M, Dewitte JD, Marcorelles P, et al. Asbestos-related lung cancers: A retrospective clinical and pathological study. *Mol Clin Oncol* 2017;7(1):135–9.
23. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, et al. Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(8):e0135798.
24. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10th edition Philadelphia, USA: Elsevier, 2018;13:495-508.
25. Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, Brown K, Banerjee M. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):761-6.
26. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis From the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012;176(7):573-85.
27. Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65(1):13-8.
28. Giuliani L, Jaxmar T, Casadio C, et al. Detection of oncogenic viruses SV40, BKV, JCV, HCMV, HPV and p53 codon 72 polymorphism in lung carcinoma. *Lung Cancer* 2007;57(3):273-81.
29. Yeh YC, Kao HL, Lee KL, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Pulmonary Carcinoma: Proposing an Alternative Term and Expanding the Histologic Spectrum of Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the Lung. *Am J Surg Pathol* 2019;43(2):211-9.
30. Kushi LH, Doyle C, McCullough, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):30-67.
31. Wang Y, Li F, Wang Z, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Lung Cancer* 2015;88(2):124-30.
32. Song J, Su H, Wang BL, Zhou YY, Guo LL. Fish consumption and lung cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 2014;66(4):539-49.

33. Yang WS, Va P, Wong MY, Zhang HL, Xiang YB. Soy intake is associated with lower lung cancer risk: results from a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2011;94(6):1575-83.
34. Gnagnarella P, Maisonneuve P, Bellomi M, et al. Red meat, Mediterranean diet and lung cancer risk among heavy smokers in the COSMOS screening study. *Ann Oncol* 2013;24(10):2606-11.
35. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330(15):1029-35.
36. Deas SD, Huprikar N, Skabelund A. Radiation exposure and lung disease in today's nuclear world. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23(2):167-72.
37. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129-39.
38. Shim HS, Choi YL, Kim L, et al. Molecular Testing of Lung Cancers. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(3):242-52.
39. Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *Febs Journal* 2010;277(2):301-8.
40. Bell DW, Brannigan BW, Matsuo K, et al. Increased prevalence of EGFR-mutant lung cancer in women and in East Asian populations: analysis of estrogen-related polymorphisms. *Clin Cancer Res* 2008;14(13):4079-84.
41. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.
42. Uramoto H, Uchiumi T, Izumi H, et al. A new mechanism for primary resistance to gefitinib in lung adenocarcinoma: the role of a novel G796A mutation in exon 20 of EGFR. *Anticancer Res* 2007;27(4B):2297-303.
43. Blackhall F, Ranson M, Thatcher N. Where next for gefitinib in patients with lung cancer? *Lancet Oncol* 2006;7(6):499-507.
44. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in NSCL. *N Engl J Med* 2010;363(18):1693-703.
45. V Laffert M, Warth A, Penzel R, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a multi-centre ALK-testing. *Lung Cancer* 2013;81(2):200-6.
46. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J* 2009;420(3):345-61.
47. Luk PP, Selinger CI, Mahar A, Cooper WA. Biomarkers for ALK and ROS1 in Lung Cancer: Immunohistochemistry and Fluorescent In Situ Hybridization. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(8):922-8.

48. Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, et al. ROS1-rearranged lung cancer: a clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases. *Am J Surg Pathol* 2013;37(4):554–62.
49. Sholl LM. Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress. *Arch Pathol Lab Med* 2015 Apr;139(4):469-80.
50. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
51. Roberts PJ, Stinchcombe TE, Der CJ, Socinski MA. Personalized medicine in non-small-cell lung cancer: is KRAS a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? *J Clin Oncol* 2010;28(31):4769-77.
52. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358(11):1160-74.
53. Lohinai Z, Klikovits T, Moldvay J, et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep* 2017;7:39721.
54. Zhou C. Lung cancer molecular epidemiology in China: recent trends. *Translational lung cancer research* 2014;3(5):270-9.
55. Shtivelman E, Hensing T, Simon GR, et al. Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer. *Oncotarget* 2014;5(6):1392-433.
56. Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol* 2012;25(3):347-69.
57. Toyooka S, Mitsudomi T, Soh J, et al. Molecular oncology of lung cancer. *General thoracic and cardiovascular surgery* 2011;59(8):527-37.
58. Kumarakulasinghe NB, van Zanwijk N, Soo RA. Molecular targeted therapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Respirology* 2015;20(3):370-8.
59. Turner N, Grosse R. Fibroblastic growth factor signaling from development to cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10(2):116-29.
60. Kim MJ, Shin HC, Shin KC, Ro JY. Best immunohistochemical panel in distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma of lung: tissue microarray assay in resected lung cancer specimens. *Ann Diagn Pathol* 2013;17(1):85-90.
61. Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2018;10(3):72.
62. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011;24(10):1348-59.
63. Kitamura H, Kameda Y, Ito T, Hayashi H. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 1999;111(5):610-22.

64. Weichert W, Warth A. Early lung cancer with lepidic pattern: adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and lepidic predominant adenocarcinoma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20(4):309-16.
65. Boland JM, Froemming AT, Wampfler JA, et al. Adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and invasive pulmonary adenocarcinoma analysis of interobserver agreement, survival, radiographic characteristics, and gross pathology in 296 nodules. *Hum Pathol* 2016;51:41-50.
66. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2011;6(2):244-85.
67. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, 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.
68. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol* 2014;27(5):690-700.
69. Suster S, Moran CA. *Biopsy Interpretation of the lung*. 1st ed. Philadelphia: WoltersKluwer Health; 2013: 272-3.
70. Kawakami T, Nabeshima K, Makimoto Y, et al. Micropapillary pattern and grade of stromal invasion in pT1 adenocarcinoma of the lung: usefulness as prognostic factors. *Mod Pathol* 2007;20(5):514-21.
71. Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations. *Am J Clin Pathol* 2007;128(1):100-8.
72. Nakatani Y, Kitamura H, Inayama Y, et al. Pulmonary adenocarcinomas of the fetal lung type: a clinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade and high-grade forms. *Am J Surg Pathol* 1998;22(4):399-411.
73. Jeanmart M, Lantuejoul S, Fievet F, et al. Value of immunohistochemical markers in preinvasive bronchial lesions in risk assessment of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(6):2195-203.
74. Li C Wang, Lei Wang, Sabrina Kwauk, et al. Analysis on the clinical features of 22 basaloid squamous cell carcinoma of the lung. *J Cardiothorac Surg* 2011;6:10.

75. Hiroshima K, Mino-Kenudson M. Update on large cell neuroendocrine carcinoma. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(5):530–9.
76. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol* 2017;7:193.
77. Gürel D, Ulukuş Ç, Karaçam V, et al. The prognostic value of morphologic findings for lung squamous cell carcinoma patients. *Pathol Res Pract* 2016;212(1):1-9.
78. Yamaguchi Y, Ishii G, Kojima M, et al. Histopathologic features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung: tumor budding as an index to predict the potential aggressiveness. *J Thorac Oncol* 2010;5(9):1361-8.
79. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS, et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2012;25(8):1117-27.
80. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* 2002;40(2):127-32.
81. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget* 2010;1(7):651-61.
82. Kadota K, Nitadori J, Woo KM, et al. Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma: single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes. *J Thorac Oncol* 2014;9(8):1126-39.
83. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8(7):709–18.
84. Von Der Thüsen JH, Tham YS, Pattenden H, et al. Prognostic significance of predominant histologic pattern and nuclear grade in resected adenocarcinoma of the lung: potential parameters for a grading system. *J Thorac Oncol* 2013;8(1):37-44.
85. Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;106(11):1713–17.
86. Boxberg M, Jesinghaus M, Dorfner C, et al. Tumour budding activity and cell nest size determine patient outcome in oral squamous cell carcinoma: proposal for an adjusted grading system. *Histopathology* 2017;70(7):1125-37.
87. Jesinghaus M, Boxberg M, Konukiewitz B, et al. A Novel Grading System Based on Tumor Budding and Cell Nest Size Is a Strong Predictor of Patient Outcome in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41(8):1112-20.
88. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol* 2016;893:1-19.
89. Tao Lu, Xiaodong Yang, Yiwei Huang, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res* 2019;11:943-53.
90. Oberndorfer F, Müllauer L. Molecular pathology of lung cancer: current status and perspectives. *Curr Opin Oncol* 2018;30(2):69-76.

91. Schmidt LH, Kümmel A, Görlich D, et al. PD-1 and PD-L1 Expression in NSCLC Indicate a Favorable Prognosis in Defined Subgroups. *PLoS ONE* 10(8): e0136023.
92. Zakowski MF, Hussain S, Pao W, et al. Morphologic features of adenocarcinoma of the lung predictive of response to the epidermal growth factor receptor kinase inhibitors erlotinib and gefitinib. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(3):470-7.
93. Tang ER, Schreiner AM, Pua BB. Advances in lung adenocarcinoma classification: a summary of the new international multidisciplinary classification system (IASLC/ATS/ERS). *J Thorac Dis* 2014;6(Suppl 5): 489–501.
94. Barletta JA, Yeap BY, Chirieac LR. Prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma. *Cancer* 2010;116(3):659-69.
95. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Modern Pathology* 2011;24(5):653-64.
96. Tepeoğlu M. Akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının prognostik etkisi. *Acta Oncol Tur* 2019;52(2):244-9.
97. Kadota K, Miyai Y, Katsuki N, et al. A Grading System Combining Tumor Budding and Nuclear Diameter Predicts Prognosis in Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41(6):750-60.
98. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017;30(9):1299-311.
99. Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH, Kirsch R. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. *Mod Pathol* 2012;25(10):1315-25.
100. Wang C, Huang H, Huang Z, et al. Tumor budding correlates with poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2011;40(7):545-51.
101. Nakanishi Y, Ohara M, Doumen H, et al. Correlation between tumor budding and post-resection prognosis in patients with invasive squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *World J Surg* 2011;35(2):349-56.
102. Sarioglu S, Acara C, Akman FC. Tumor budding as a prognostic marker in laryngeal carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2010;206(2):88-92.
103. Koyuncuoglu M, Okyay E, Saatli B. Tumor budding and E-Cadherin expression in endometrial carcinoma: are they prognostic factors in endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2012;125(1):208-13.
104. Taira T, Ishii G, Nagai K, et al. Characterization of the immunophenotype of the tumor budding and its prognostic implications in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2012;76(3):423-30.

105. Masuda R, Kijima H, Imamura N, et al. Tumor budding is a significant indicator of a poor prognosis in lung squamous cell carcinoma patients. *Mol Med Rep* 2012;6(5):937-43.
106. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(10):1448-53.
107. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol* 2005;18(8):1067-78.
108. Saeger W, Schnabel PA, Komminoth P. Grading of neuroendocrine tumors. *Pathologe* 2016;37(4):304-13.
109. Gkogkou C, Frangia K, Saif MW, Trigidou R, Syrigos K. Necrosis and apoptotic index as prognostic factors in non-small cell lung carcinoma: a review. *Springerplus* 2014;3:120.
110. Tantraworasin A, Saeteng S, Lertprasertsuke N, et al. Prognostic factors of tumor recurrence in completely resected non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2013;5:77-84.
111. Dacic S. Dilemmas in lung cancer staging. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(10):1194-7.
112. Wang T, Zhou C, Zhou Q. Extent of Visceral Pleural Invasion Affects Prognosis of Resected Non-small Cell Lung Cancer: A meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:1527.
113. Higgins KA, Chino JP, Ready N, et al. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer: implications for staging and adjuvant therapy. *J Thorac Oncol* 2012;7(7):1141-7.
114. Sung SY, Kwak YK, Lee SW, et al. Lymphovascular Invasion Increases the Risk of Nodal and Distant Recurrence in Node-Negative Stage I-IIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology* 2018;95(3):156-62.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Toraks Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı

Tablo 2: DSÖ 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflaması

Tablo 3: TNM sistemi AJCC 8. Edisyon

Tablo 4: Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 5: Olguların demografik ve prognostik verileri ile hastalığa bağlı ölüm/uzak metastaz ilişkisi

Tablo 6: Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom olgularında tümör tomurcuklanmasının demografik ve prognostik verileri ile ilişkisi

Tablo 7: Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olgularında demografik bilgiler, histopatolojik bulgular ve prognostik diğer parametrelerin genel dağılımı

Tablo 8: Tümör tomurcuklanması varlığının aylara göre kümülatif sağkalım oranları

Tablo 9: Nekroz varlığının aylara göre kümülatif sağkalım oranları

Tablo 10: Plevral invazyon varlığının aylara göre kümülatif sağkalım oranları

Tablo 11: Lenfovasküler invazyon varlığının aylara göre kümülatif sağkalım oranları

Tablo 12: Genel sağkalım açısından Cox regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları

Şekil 2: Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları

Şekil 3: Olguların genel sağkalım analizi

Şekil 4: KHDAK olgularının dağılımı

Şekil 5: Evrelere göre olguların dağılımı

Şekil 6: Yaş ve nekrozun Kaplan Meier sağkalım eğrileri

Şekil 7: Plevral invazyon ve lenfovasküler invazyonun Kaplan Meier sağkalım eğrileri

Şekil 8: Peritümöral iltihabi hücre infiltrasyonu ve mitozun Kaplan Meier sağkalım eğrileri

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aŐamasında büyük katkıları olan, patoloji ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini hiç esirgemeyerek eğitimimde önemli paya sahip Prof. Dr. Elif Ülker AKYILDIZ'a , her konuda desteği, öğrettikleri ve emeği için anabilim dalı başkanımız ve sayın hocamız Prof. Dr. Ülviye YALÇINKAYA'ya, eğitimim süresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum Bursa Uludağ Üniversitesi ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer tüm hocalarına, birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, ayrıca patoloji laboratuvarında görevli tüm teknisyen ve personel arkadaşlara yardımları ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, bugüne gelmemde en çok emeği geçen, her koşulda yanımda olan canım aileme, sevgisini ve desteğini her daim hissettiren sevgili eşim Mustafa HASDEMİR ve canım kızım Nehir'e teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

07.09.1987 yılında Manisa'da doğdum. İlköğretimimi Selçuk Yaşar İlköğretim Okulu; lise eğitimimi İzmir Atatürk Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2007 yılında başladığım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2013 yılında mezun oldum. 2014 yılının Haziran ayında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda başladığım uzmanlık eğitimime 2016 yılının Nisan ayından itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda devam etmekteyim.

