T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

PULMONER TÜMÖRLERDE NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYONU SAPTAMADA POU2F3 İMMÜN EKSPRESYONUNUN TANISAL DEĞERİ, PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ VE DİĞER NÖROENDOKRİN BELİRTEÇLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Aslıhan SELMANOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

PULMONER TÜMÖRLERDE NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYONU SAPTAMADA POU2F3 İMMÜN EKSPRESYONUNUN TANISAL DEĞERİ, PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ VE DİĞER NÖROENDOKRİN BELİRTEÇLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Aslıhan SELMANOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca her an yanımda olan, karşılaştığım her zorlukta beni cesaretlendiren, bilgi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, sabrı ve hoşgörüsüyle bana rehber olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN'a en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecimde Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji E.A.H.'ta; tecrübelerinden faydalandığım, iyi dilekleri ve desteğiyle yanımda olan eğitim sorumlum Doç. Dr. Saadet ALAN'a, özverisi, nezaketi ve yol göstericiliğiyle yanımda olan Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA'ya hoşgörü ve anlayışını esirgemeyen İdari Sorumlumuz Uzm. Dr. Aykut ONURSEVER'e, kendilerinden çok şey öğrendiğim mesleki eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarımıza, eğitim görevlilerimize ve uzmanlarımıza, birlikte nice deneyim paylaştığım ve güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma vermiş oldukları desteklerden dolayı teşekkür ederim.

Çalışmanın önemli aşamalarında emeği geçen Laboratuvar çalışanlarımız Hülya BAYRAK ve Recep KÖYSU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca yanımda olan, her aradığımda yardıma koşan, sevgileri, fedakarlıkları ile her zaman güç bulduğum canım anneme, babama ve kardeşlerime en içten teşekkürlerimi sunarım.

En büyük mutluluğum, motivasyon kaynağım, oyun saatlerinden ödün vererek bana anlayış gösteren minik kahramanım Mehmet Yusuf'a ve bu süreçte her anımı, her sevincimi ve endişemi ilk paylaştığım, sabrı ve desteğiyle yanımda olan,literatür taramasından sonra en çok başvurduğum bilgi kaynağım sevgili eşim Ahmet SELMANOĞLU'na sonsuz teşekkürler.

Dr. Aslıhan SELMANOĞLU

Ankara, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **v**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

RESİM LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. AKCİĞER ANATOMİSİ 3

2.2. AKCİĞER HİSTOLOJİSİ 4

2.3. AKCİĞER KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ 6

2.4. AKCİĞER KANSERİNİN ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ 7

2.4.1. Sigara 7

2.4.2. Genetik Faktörler 8

2.4.3. Diğer Akciğer Hastalıkları ve Çevresel Risk Faktörleri 8

2.5. AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN İNSİDANSI 9

2.6. AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLANDIRILMASI (DSÖ 2021) 10

2.7. AKCİĞERTÜMÖRLERİNDE EVRELEME (DSÖ 2021) 11

2.8. AKCİĞER NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLERİ 14

2.8.1. Karsinoid Tümörler NOS 15

2.8.2. Nöroendokrin Neoplazilerde Epidemiyoloji 16

2.8.3. Klinik ve Tedaviye Yönelik Değerlendirmeler 16

2.8.4. Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren KHDAK 16

2.9. AKCİĞERİN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ 17

2.9.1. Klinik Özellikler 18
2.9.2. Görüntüleme 18
2.9.3. Tümör Yayılımı 19
2.9.4. Epidemiyoloji 19
2.9.5. Patogenez 19
2.9.6. Makroskopik Görünüm 20
2.9.7. Histopatoloji 21
2.10. BÜYÜK HÜCRELİ NÖROENDOKRİN KARSİNOM 22
2.10.1. Klinik Özellikler 23
2.10.2. Patogenez 23
2.10.3. Makroskopik Görünüm 24
2.10.4. Histopatoloji 25
2.10.5. Küçük Biyopsilerde Tanı 26
2.10.6. Kombine BHAK 27
2.10.7. İzole Nöroendokrin Morfoloji veya Marker Ekspresyonuna Sahip KHDAK 27
2.11. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMU 28
2.11.1. Klinik Özellikler 30
2.11.2. Görüntüleme 30
2.11.3. Epidemiyoloji 30
2.11.4. Etiyoloji 30
2.11.5. Patogenez 31
2.11.6. Makroskopi 32
2.11.7. Histopatoloji 32
2.11.8. Evreleme 33
2.11.9. Prognoz 33
2.12. AKCİĞER NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLERİNDE İMMÜNOHİSTOKİMYA 34
2.12.1. Sinaptofizin 36
2.12.2. Kromogranin A 36

2.12.3. CD56 37
2.12.4. Ki-67 37
2.12.5. POU Class2 Homeobox 3 (POU2F3) 38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 40
3.1. ETİK KURUL 40
3.2. OLGU SEÇİMİ 40
3.3. HİSTOLOJİK KRİTERLER VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME 41
3.4. YÖNTEM 43
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 44
4. BULGULAR 47
4.1. GENEL 47
4.1.1. Demografik ve Klinik Bulgular 47
4.1.2. Histopatolojik Bulgular 48
4.1.3. İmmünohistokimyasal Bulgular 50
4.2. POU2F3 EKSPRESYONU VE KLİNİK-PATOLOJİK KORELASYONLAR 51
4.3. POU2F3 EKSPRESYONUNUN DİĞER İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER İLE KORELASYONU 53
4.4. TÜMÖR ALT GRUPLARI İLE POU2F3 İLİŞKİSİ 57
4.5. KHAK-BHNEK DIŞI TÜMÖRLERDE VE FARKLI DOKULARDA POU2F3 EKSPRESYON PATERNİ 67
5. TARTIŞMA 70
6. SONUÇLAR 78
7. KAYNAKLAR 81
8. ÖZGEÇMİŞ 91
9. EKLER 93
Ek-1. Tez Konusu Onay Formu 93
Ek-2. Hakem Değerlendirme Formu 99
Ek-3. Etik Kurul Onay Belgesi 101

KISALTMALAR

AK : Atipik Karsinoidler

BHAK : Büyük Hücreli Akciğer Karsinomu

BHNEK : Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

CD56 : Cluster of Differentiation 56

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

KHAK : Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu

KHDAK : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu

LVI : Lenfovasküler İnvazyon

M : Uzak Metastaz

MEN1 : Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1

N : Metastatik Bölgesel Lenf Nodu Sayısı

NEK : Nöroendokrin Karsinom

NEN : Nöroendokrin Neoplazm

NET : Nöroendokrin Tümör

NSE : Nöron Spesifik Enolaz

PDL-1 : Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1

PNI : Perinöral İnvazyon

POU2F3 : POU Class2 Homeobox 3

pT : Patolojik Tümör Evresi

SCC : Skuamöz Hücreli Karsinom

T : Tümör Boyutu

TK : Tipik Karsinoidler

TTF-1 : Tiroit Transkripsiyon Faktörü 1

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) akciğer tümörleri sınıflaması 10

Tablo 2. TNM kombinasyonlarına göre klinik evreleme tablosu..... 12

Tablo 3. Akciğer tümörlerinin patolojik evrelemesi 13

Tablo 4. Yüksek dereceli nöroendokrin akciğer tümörlerindeki somatik değişiklikler ve ekspresyon profillerinin genel görünümü..... 24

Tablo 5. Olguların histolojik alt tiplerine göre demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular 47

Tablo 6. Olguların tümör paterni ve diğer tümör özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler..... 49

Tablo 7. Olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları..... 50

Tablo 8. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde POU2F3 boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların tümör paterni ve diğer tümör özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler..... 52

Tablo 9. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde POU2F3 ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları..... 53

Tablo 10. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde diğer markerlerin boyanıp boyanmamasına göre POU2F3 ekspresyonu açısından H-skorlarına yönelik yapılan karşılaştırmalar..... 54

Tablo 11. Nöroendokrin karsinom alt tiplerine göre olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları..... 58

Tablo 12. Nöroendokrin karsinom tanılı olguların her bir tümör alt tipi içerisinde POU2F3 ekspresyonuna ait H-skor ile diğer markerlere ait H-skor ve boyanma yüzdeleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri 60

Tablo 13. Nöroendokrin karsinom tanılı olguların her bir tümör alt tipi içerisinde diğer markerlerin boyanıp boyanmamasına göre POU2F3 ekspresyonu açısından H-skorlarına yönelik yapılan karşılaştırmalar..... 61

Tablo 14. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromagranin, Sinaptofizin, CD 56 ve POU2F3 markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=141) POU2F3 ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları..... 62

Tablo 15. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromagranin, Sinaptofizin, CD 56 ve POU2F3 markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=141) 4'lü markerlerin ekspresyon sonuçlarına göre POU2F3 açısından olguların boyanıp boyanmama durumlarına ilişkin frekans dağılımı 63

Tablo 16. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromagranin, Sinaptofizin ve POU2F3 markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=215) POU2F3 ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları 64

Tablo 17. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olguların H-skoru >10 olan olguları "pozitif" kabul ederek POU2F3 boyanma ekspresyonuna ait sonuçlar 66

Tablo 18. Nöroendokrin karsinom grubunda alt tiplere ve POU2F3 boyanma durumuna göre olguların genel sağkalım sonuçları 67

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Akciğerin anatomisi-akciğerin medial yüzleri 3

Resim 2. Bronşial epitel histolojisi 5

Resim 3. Bronşiol ve pulmoner arter histolojisi 5

Resim 4. Tipik karsinoid tümör makroskopik görüntü (DSÖ 5. Edisyon) 20

Resim 5. Tipik karsinoid (solda) ve atipik karsinoid tümör örnekleri; rozet şeklinde büyüme paterni (sağda) 21

Resim 6. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom makroskopik görüntü 25

Resim 7. BHNEK, Nekroz içeren organoid paternde yuvalar (solda), belirgin nükleolleri olan, kaba kromatinli hücreler, orta miktarda sitoplazma. (sağda) 26

Resim 8. Mikropapiller patern adenokarsinom, periferik palizadalanma ve rozetler içeren BHNEK. 27

Resim 9. Küçük hücreli akciğer karsinomu 32

Resim 10. TTF-1'insırasıyla kuvvetli, orta ve zayıf şiddette boyanma gösteren tümör örnekleri 42

Resim 11. POU2F3'ünsırasıyla kuvvetli, orta ve zayıf şiddette boyanma gösteren tümör örnekleri 44

Resim 12. Plevraya komşu alveol epiteli ve silialı bronş epiteli 68

Resim 13. Skuamöz epitel, pilosebasöz unite ve kıl folikül epiteli 68

Resim 14. Normal timüs dokusu epiteli (solda) ve duodenum mukozasında saptanan nöroendokrin hücreler (sağda) 69

Resim 15. Akciğer SCC (solda) ve timus (sağda) SCC'de POU2F3 pozitif nükleer ekspresyon 69

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. TTF1 H-skorlarının POU2F3 durumuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği 55

Şekil 2. Kromagranin H-skorlarının POU2F3 durumuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği 56

Şekil 3. Sinaptofizin H-skorlarının POU2F3 durumuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği 56

Şekil 4. CD56 H-skorlarının POU2F3 durumuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği..... 57

ÖZET

PULMONER TÜMÖRLERDE NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYONU SAPTAMADA POU2F3 İMMÜN EKSPRESYONUNUN TANISAL DEĞERİ, PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ VE DİĞER NÖROENDOKRİN BELİRTEÇLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Nöroendokrin neoplaziler (NEN), morfolojik, immünofenotipik ve klinik olarak heterojen bir tümör grubunu oluşturmaktadır. NEN'lerin histopatolojik sınıflamaları farklılık göstermekle birlikte, iyi diferansiye nöroendokrin tümör (NET) ve az diferansiye nöroendokrin karsinomların (NEK) ayırt edilmesi büyük önem taşır. Bu çalışmanın amacı, tanı zorluğu yaşanan akciğer tümörlerinde nöroendokrin farklılaşmanın saptanmasında POU2F3 ekspresyonunun rolünü değerlendirmek, klasik belirteçlerle saptanamayan nöroendokrin karsinomların tanınmasında POU2F3'ün önemini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 2017–2024 yılları arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Patoloji Kliniği'nde akciğer nöroendokrin neoplazisi tanısı almış hastalar belirlenen histomorfolojik ve prognostik parametreler bakımından değerlendirildi. Küçük hücreli akciğer karsinomu, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, tipik ve atipik karsinoid tümör tanısı olan hastalar yanı sıra akciğerde adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Tümör gruplarında histomorfolojik özelliklerle POU2F3 arasındaki ilişki incelendi. POU2F3 boyanması H-skor yöntemiyle değerlendirildi ve tümör grupları ile POU2F3 ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada toplam 277 akciğer NEN'si değerlendirilmiştir. POU2F3 immünoekspresyonu tüm seride %21 oranında saptanmıştır. Bu pozitiflik, özellikle TTF-1 ve klasik nöroendokrin belirteçlerin negatif olduğu olgularda daha yüksek oranlarda izlenmiştir. Sırasıyla TTF-1, kromogranin ve sinaptofizin negatif olguların %65,8, %51,4 ve %57,9'unda POU2F3 pozitifliği mevcuttur. Ayrıca, bu belirteçlerin H-skorları ile POU2F3 H-skoru arasında negatif korelasyon bulunmuştur. CD56 dışındaki üç klasik markerın tamamının negatif olduğu olguların %87,5'inde POU2F3 pozitifliği saptanmıştır.

Sonuçlar: Bu çalışmada, akciğer NEN'lerinde POU2F3'ün özellikle TTF-1 ve klasik nöroendokrin belirteçlerin negatif olduğu NEK olgularında daha sık ve yoğun şekilde eksprese olduğu belirlenmiştir. NEK alt tipleri içinde KHAK grubunda TTF-1, Kromogranin A ve Sinaptofizin ile anlamlı negatif korelasyon göstermesi dikkat çekicidir. Tüm bu veriler özellikle TTF-1 ve klasik nöroendokrin belirteçlerin negatif olduğu NEK olgularında POU2F3'ün tanısal özgüllüğü yüksek bir biyobelirteç olarak kullanım potansiyelini güçlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğerin nöroendokrin neoplazileri**,** Küçük hücreli akciğer karsinomu, POU2F3

ABSTRACT

DIAGNOSTIC VALUE OF POU2F3 IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION IN DETECTING NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION IN PULMONARY TUMORS: ITS RELATIONSHIP WITH PROGNOSTIC PARAMETERS AND COMPARISON WITH OTHER NEUROENDOCRINE MARKERS

Aim: Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a diverse group of tumors with varying morphological, immunophenotypic, and clinical characteristics. Despite differences in histopathological classification, accurately distinguishing well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs) is crucial for diagnosis and treatment. This study aims to evaluate the role of POU2F3 expression in identifying neuroendocrine differentiation in diagnostically challenging lung tumors and to assess its potential utility in detecting NECs that may not be recognized by classical neuroendocrine markers.

Materials and Methods: This retrospective study included patients diagnosed with pulmonary NENs at the Department of Pathology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, between 2017 and 2024. Cases included small cell lung carcinoma (SCLC), large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), typical carcinoid, and atypical carcinoid tumors, as well as pulmonary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. The relationship between POU2F3 expression and histomorphological features was examined across all tumor groups. POU2F3 immunoreactivity was assessed using the H-score method, and its association with tumor groups was analyzed.

Results: A total of 277 pulmonary NEN cases were evaluated. POU2F3 immunoexpression was observed in 21% of the study population, with higher expression rates particularly noted in cases negative for TTF-1 and classical neuroendocrine markers. POU2F3 positivity was detected in 65.8%, 51.4%, and 57.9% of cases negative for TTF-1, chromogranin A, and synaptophysin, respectively. Furthermore, a negative correlation was observed between the H-scores of POU2F3

and those of classical markers. Among cases negative for all three classical markers (excluding CD56), 87.5% showed POU2F3 positivity.

Conclusion: This study demonstrates that POU2F3 is more frequently and intensely expressed in pulmonary NECs, particularly in those lacking TTF-1 and classical neuroendocrine marker expression. Notably, a significant negative correlation between POU2F3 and TTF-1, chromogranin A, and synaptophysin was found within the SCLC subgroup. These findings highlight the diagnostic value of POU2F3 as a highly specific biomarker, especially in NEC cases where classical neuroendocrine markers are not expressed.

Keywords: Pulmonary neuroendocrine neoplasms, Small cell lung carcinoma, POU2F3

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserleri dünya genelinde kanser nedenli ölümlerin başında gelmektedir. Her yıl dünya çapında 275.000'den fazla sayıda akciğer kanseri vakası bildirilmektedir. KHK'ların %60 kadarında KHDAK'ların da %40'ında, tanı anında metastaz saptanmaktadır (1). Nöroendokrin neoplaziler (NEN), morfolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik açıdan çeşitlilik gösteren heterojen bir tümör grubudur. Bu tümörleri oluşturan neoplastik hücreler, primer yerleşim yerleri ve farklılaşma derecelerinden bağımsız olarak hem nöral hem de endokrin özellikler gösterirler (2). Nöroendokrin neoplazilerin histopatolojik sınıflaması anatomik bölgelere göre değişiklik gösterebilir, ancak genel olarak iyi diferansiye (NET/Karsinoid) ve az diferansiye (NEK) NEN'leri ayırt etmek klinik açıdan önem taşımaktadır. Çünkü nöroendokrin tümörlerde ilk tedavi seçeneği cerrahi, NEK'lerde ise kemoterapidir.

Akciğer NEN'lerinin %79'u küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), %16'sı büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK), %2-5'i tipik karsinoid (TK), <%1 (%0,2-0,5)'i atipik karsinoid (AK)'tir (2).

POU2F3(SKN-1a/OCT-11), genellikle kemoreseptif ve immünmodülatör fonksiyonlara sahip olduğu düşünülen tuft hücrelerinin ana transkripsiyonel düzenleyicisidir (3). Bu molekül aynı zamanda, küçük hücreli akciğer kanserinin (KHAK) özel bir moleküler alt tipi olan SCLC-P'yi tanımlamak için kullanılan yeni bir biyobelirteçtir. Ancak, POU2F3'ün immünohistokimyasal boyama ile saptanmasına yönelik duyarlılık ve özgüllük verileri henüz tam olarak ortaya konmamıştır (4). Bu nedenle, POU2F3'ün; standart belirteçler ile tanınamayan KHAK ve diğer nöroendokrin tümörlerde tanımlanması, POU2F3'ün bu tümörlerde ek bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını düşünmemize neden olmuştur.

Mevcut akciğer NEN sınıflamasında histolojik parametrelerin net bir ayırım için her zaman yeterli olmadığı ve anlamlı bir sonuca ulaşmak için ek parametrelerin gerekli olduğu deneyimlenmiştir. Akciğer NEN sınıflamasında sınırların belirsizliği

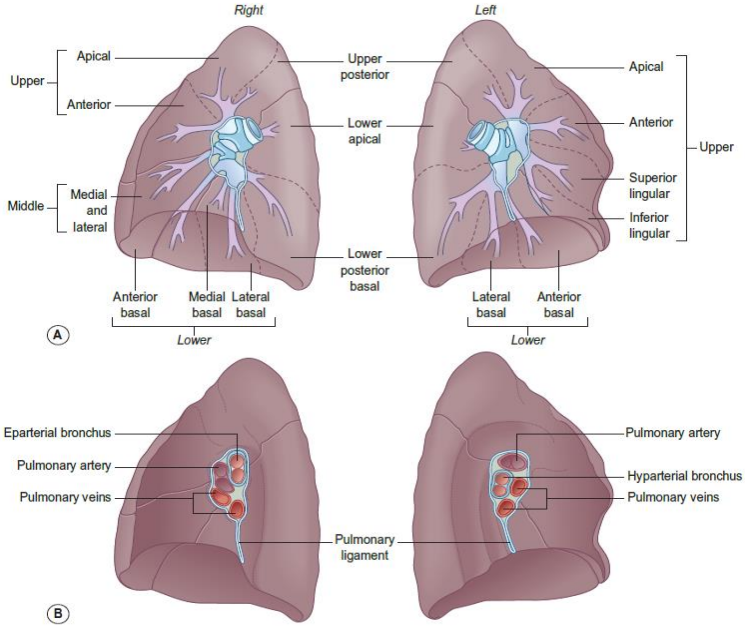
pratik uygulamada patologları güç durumda bırakmaktadır. Bu çalışmada tanı zorluğu gösteren akciğer tümörlerindeki nöroendokrin özellikleri ortaya çıkarmada POU2F3 ekspresyonunun önemi, bu ekspresyonun tümörlerdeki histomorfolojik özellikler, klinik ve patolojik parametreler ile karşılaştırması ve böylece tedavi ve prognoza fayda sağlamak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER ANATOMİSİ

Akciğerler, toraks boşluğunda yer alan, sağ ve sol olmak üzere iki loblu organdır. Sağ akciğer üç loba (üst, orta, alt), sol akciğer ise iki loba (üst ve alt) ayrılır. Her bir lob, segmentlere ve daha küçük bronkopulmoner birimlere bölünmüştür. Hava yolları, trakeadan başlayarak ana bronşlara, ardından lobar ve segmental bronşlara ayrılır. Bronşlar bronşiollere, bronşioller ise terminal ve respiratuvar bronşiollere dallanır. Sonuçta, gaz değişiminin gerçekleştiği alveollere ulaşılır. Akciğerler, visseral plevra ile kaplıdır ve parietal plevra ile arasında plevral boşluğu oluşturur.

- Akciğerler, medialde medyastenle sınır oluşturur, aşağıda diyaframa dayanır ve diğer bölgelerde kostalarla çevrilidir. Medial yüzeylerinde, ana bronkovasküler yapılar akciğerin hilumunu medyastinum ile bağlar ve burada viseral plevra bulunmaz parietal plevraya dönüşür. Plevral, hilumun alt kısmından akciğerin medial kenarına kadar uzanarak pulmoner ligamenti oluşturur.



Resim 1. Akciğerlerin medial yüzleri. (A) Lobların ve segmentlerinin düzeni ve adlandırılması. (B) Ana bronşlar, arterler ve venlerin hilusta konumları (Akciğer Patolojisi, 3. Baskı).

Her iki akciğerde ortak anatomik özellikler:

- Her ikisi de üst lob, apikal, anterior ve posterior segmentlere sahiptir.
- Her ikisi de alt lob, apikal segment ve anterior, lateral ve posterior basal segmentlere sahiptir.

İki akciğer arasındaki farklar:

- Sağ ana bronş, üst lob bronşunu verdikten sonra, orta kısımdan geçerek orta ve alt loblara devam ederken, sol ana bronş, sol alt lob bronşu olarak devam eder.
- Sağ akciğerin, ana bronşun alt kısmından beslenen orta lobu bulunurken, sol akciğerin lingula kısmı, sağ orta lobun karşılığı olup, üst lob bronşunun lingular bölümü tarafından beslenir
- Sağ orta lobun iki segmenti medial ve lateral iken, lingulanın iki segmenti superior ve inferiordur.

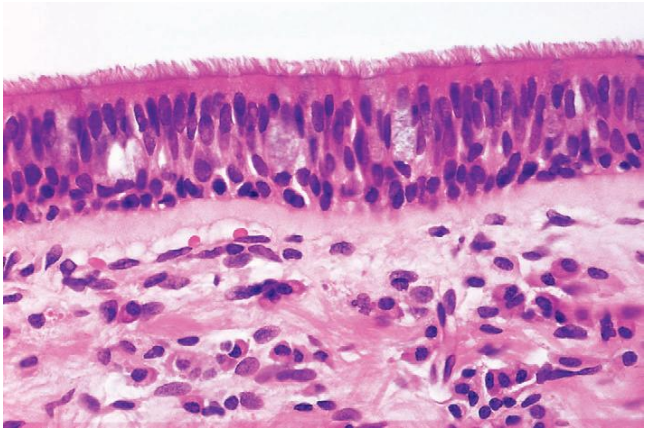
2.2. AKCİĞER HİSTOLOJİSİ

Akciğer dokusu, büyük ölçüde iki ana bölümden oluşur: iletici hava yolları ve solunum bölgesi.

İletici Hava Yolları:

Trakea ve Bronşlar: Trakea, yalancı çok katlı prizmatik silyalı epitel ile döşenmiştir. Bu epitel, mukus üreten goblet hücreleri ve silyalı hücreler içerir. Trakeanın etrafını çevreleyen C şeklindeki hyalin kıkırdak halkaları, hava yolunun açık kalmasını sağlar. Bronşlar, yapısal olarak trakeaya benzer, ancak daha küçük çaplıdır ve kıkırdak plakalar içerir (Resim 2).

Bronşioller: Bronşiollerde kıkırdak bulunmaz. Küçük bronşiollerde epitel, kolumnar veya kübik hücrelerden oluşur. Clara hücreleri (Club hücreleri), bu bölgede bulunan ve bronşiyal epitelin korunmasına yardımcı olan özel hücrelerdir.



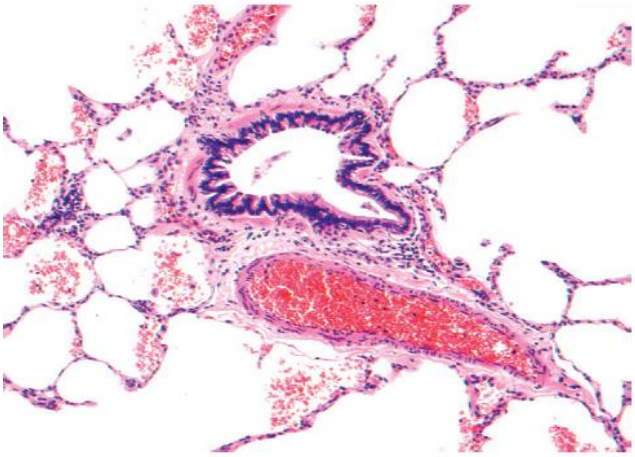
Resim 2. Bronşial mukoza, goblet hücresi içeren psödostratifiye kolumnar epitele sahiptir(Akciğer Patolojisi, 3. Baskı).

Solunum Bölgesi:

Tip I Alveolar Hücreler: İnce ve yassı hücreler olup gaz değişimi için geniş bir yüzey alanı sağlar.

Tip II Alveolar Hücreler: Daha kubik şekilli olan bu hücreler, sürfaktan üretir ve alveolar yüzey gerilimini azaltarak alveollerin çökmesini önler.

Alveolar Makrofajlar: Alveol içindeki savunma hücreleridir ve yabancı partikülleri fagosite eder.



Resim 3. Bronşioller ve pulmoner arterler, akciğer asinüslerinin merkezlerinde birbirine paralel olarak yer alır ve ortak bağ doku kılıfını paylaşır(Akciğer Patolojisi, 3. Baskı).

Bronş duvarı, ince bir mukoza ve daha kalın bir submukoza katmanından oluşur. Dışında, gevşek bağ dokudan oluşan peribronşiyal kılıf bulunur.

Mukoza: Solunum epiteli ve elastin lifleri açısından zengin destekleyici bir bağ dokusu tabakasına sahiptir.

Submukoza: Glandlar, kas doku ve kıkırdak bu katmana aittir. Mukoza ve submukoza arasında belirgin bir sınır yoktur.

Kıkırdak:

- **Ekstrapulmoner bronşlar ve trakea:** Kıkırdak, düzensiz halkalar şeklindedir ve dorsalde eksiktir. Bu boşluklar düz kasla doldurulur.
- **İntrapulmoner bronşlar:** Kıkırdak plakaları daha düzensizdir ve küçük bronşlarda az miktarda bulunabilir.
- **Bronşioller:** Kıkırdak ve glandlar yoktur.

Düz Kas:

- Trakeanın dorsal kısmında ve intrapulmoner bronşların çevresinde bulunur.
- Kas, bronş ağacını sarmallar şeklinde sarar ve kasıldığında hava yolunun hem daralmasını hem de kısalmasını sağlar.
- Membranöz bronşioller ile bronşlarda daha belirgin bir halka oluşturur.

2.3. AKCİĞER KANSERLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Pulmoner karsinomlar, dünya genelinde en yaygın kanser türlerinden biri olup, aynı zamanda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer alır. Erkeklerde en sık görülen ikinci, kadınlarda ise üçüncü kanser türüdür. Akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde kanser ilişkili ölümlerin hem kadın hem de erkeklerde en sık nedenidir (5).

Her yıl Amerika'da yaklaşık 30.000, dünya genelinde ise 275.000 civarı yeni akciğer kanseri vakası bildirilmektedir (6, 7). Ölüm ve insidans oranları genellikle yüksek gelirli ülkelerde, özellikle ABD ve Avrupa ülkelerinde en yüksek seviyede olmuştur, ancak özellikle genç erkekler ve kadınlar arasında hem ölüm hem de

insidans oranları giderek azalmaktadır. Akciğer kanseri uzun süre erkeklerde kadınlara göre daha yaygın olmuştur, ancak ABD, Danimarka ve İsveç gibi birçok ülkede erkekler ve kadınlar arasındaki insidans yaklaşmıştır (8). 2018 yılında dünya genelinde 2 milyondan fazla yeni vaka ve 1.7 milyon ölümle akciğer kanseri, hala en yaygın kanser türü ve ölüm nedenidir (9). Genel olarak KHAK insidansı azalmasına rağmen, kadınlarda KHAK sıklığı artmaktadır ve kadın erkek oranı 1/1'dir. Bu epidemiyolojik değişiklik erkeklerde sigara içiciliğinin azalmasına bağlı olabilir (10).

Ülkemizdeki son çalışmalara göre, akciğer kanseri tanılı hastalardaortalama yaşın 56 olduğu belirtilmiştir (11).

2.4. AKCİĞER KANSERLERİNİN ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Yıllardır süren araştırmalar, akciğer kanserine yol açan birçok risk faktörünü ortaya koymuştur. Bu faktörler arasında tütün ürünlerinin kullanımı, mesleki yada çevresel maruziyet (örneğin asbest, radon) ve hava kirliliği yer almaktadır (12).

2.4.1. Sigara

Sigara içmek, akciğer kanserinin en önemli nedenidir ve 2017 yılında dünya genelinde sigara kullanımına bağlı olarak yaklaşık 1.19 milyon kişi hayatını kaybetmiştir(13).Sigara içen bireylerde risk, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısıyla artarken, sigarayı bıraktıktan sonra bu risk kademeli olarak azalır ancak hiçbir zaman sigara içmeyenlerin seviyesine düşmez (14).

Sigara içmeyenlerde de akciğer kanseri görülebilir, ancak bu oran genellikle yıllık 100.000 kişi başına 5-10 vaka gibi düşük seviyelerdedir. Buna rağmen, bazı popülasyonlarda bu oran daha yüksek olabilir.

Sigara içenlerde akciğer kanseri oranları, sigara içmeyenlere göre 20-30 kat daha yüksektir. Ancak, ABD'de sigara içmeyenler arasında bile her yıl yaklaşık 17.000-26.000 akciğer kanseri ölümünün olduğu tahmin edilmektedir (15). Bu durum

ayrı bir kategori olarak ele alınırsa, akciğer kanseri sigara içmeyenlerde kanser kaynaklı ölümler arasında yedinci sırada yer alır.

2.4.2. Genetik Faktörler

Akciğer kanserinin patogenezinde, diğer risk faktörlerinden bağımsız bir genetik yatkınlığın olduğu bilinmektedir. Ailede kanser öyküsüne sahip olmanın, sigara kullanımı haricinde de artmış akciğer kanseri riski ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (16, 17). Ayrıca ailesinde akciğer kanseri öyküsü bulunan bireylerde, sigara kullanımı olmasa dahi hastalık riskinin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (18).

2.4.3. Diğer Akciğer Hastalıkları ve Çevresel Risk Faktörleri

Malign olmayan akciğer hastalıkları ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile akciğer kanseri arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanımı her iki hastalık için de en belirgin risk faktörüdür. Ayrıca interstisyel akciğer hastalıkları, özellikle fibrotik patern gösteren formlar, kanser gelişme riskini artırmaktadır. Asbestozis ve skleroderma gibi kronik inflamatuar hastalıklarda, uzun süreli inflamasyon ve epitelyal hiperplazinin malign dönüşümde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Sigara içmeyen bireylerde akciğer kanserine yol açabilecek çevresel ve mesleki etkenler arasında pasif sigara dumanına maruz kalma, radon gazı, kimyasal ajanlara bağlı mesleki maruziyetler, hava kirliliği ve kapalı ortamlarda kömür gibi katı yakıtların yanması sonucu oluşan emisyonlar yer almaktadır. Ancak bu vakalarda etiyoloji çoğu zaman net olarak belirlenememekte; ayrıca bu hastalarda saptanan genetik mutasyon profilleri, sigara ilişkili akciğer kanserlerinden farklılık göstermektedir.

2.5. AKCİĞER KANSERLERİNİN İNSİDANSI

ABD'de akciğer kanseri insidans oranı (100.000 kişi-yılı başına, Dünya standardına göre yaşa göre ayarlanmış), 1977-1981 yılları arasında 38.4'ten 1987-1991 yıllarında 43.5 ile zirveye ulaşmış ve ardından 2012-2016 yılları arasında 28.8'e düşmüştür. Bu düşüş, sigara içme prevalansındaki azalmalarla ilişkilendirilebilir. ABD'de akciğer kanseri insidans trendleri, cinsiyete göre farklılık göstermiştir. Erkeklerde genel oranlar 1980'lerin ortalarından itibaren düşerken, kadınlarda 1990'ların sonlarına kadar artış göstermiştir (19). Son yıllarda, ABD'de 30-49 yaş arası yetişkinlerde genel akciğer kanseri insidans kadınlarda erkeklerden daha yüksek olmuştur (20). Hem erkeklerde hem de kadınlarda, 2000'li yılların ortalarından itibaren alt tipten bağımsız olarak akciğer karsinom oranı önemli ölçüde azalmış, bu durum adenokarsinom oranlarının artması ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) ile diğer karsinomların oranlarının stabil hale gelmesiyle paralel gitmiştir. Bu yönelimler, tıbbi teknolojinin ilerlemesiyle birlikte küçük hücreli olmayan karsinom hücre tiplerinin daha iyi belirlenmesini ve bunun terapötik etkilerini yansıtmaktadır. Çoğu düşük ve orta gelirli ülkede histolojik tipe göre uzun dönem anlamlı veri mevcut olmasa da, genel akciğer kanseri insidansı kadınlarda artışın devam ettiğini göstermektedir. Akciğer kanseri histolojisindeki zaman içindeki değişiklikler, dünya genelinde akciğer kanserinin başlıca nedeni olan sigara tasarımındaki değişikliklerle ilişkilidir. Sigara filtreleri, havalandırma delikleri ve diğer modifikasyonlar eklenerek katran ve nikotin dozunun azaltılması hedeflenmiştir. Ancak, bu değişiklikler sonucu nefes hacminin artması, tütün dumanının daha merkezi hava yolları yerine daha periferik alanlarda birikmesine neden olmuştur. SCC ve KHAK genellikle proksimal hava yollarında görülürken, adenokarsinomlar periferik alanlarda oluşur, bu da periferik birikimin adenokarsinom riskini artırdığı anlamına gelir. Ayrıca, sigara dumanındaki tütüne özgü nitrozamin seviyelerinin artışı, hayvan modellerinde adenokarsinom gelişimine yol açtığı gözlemlenmiştir (21).

2.6. AKCİĞER KANSERLERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLAMASI

Akciğer kanseri ya da bronkojenik karsinom, solunum yolu epitelinden (bronş, bronşiol, alveol) köken alan tümörler olarak tanımlanır. Akciğer kanserlerinin sınıflaması histolojik tipe göre yapılmaktadır. Bu sınıflama hastaların tedavi yönetiminin belirlenmesi ve prognoz tahmini açısından önemlidir. Akciğer kanserlerinin %95'i karsinomlardır. Baskın histolojik tipler adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, KHAK ve BHNEK'dur. Preinvaziv lezyonlar, benign epitelyal tümörler, lenfoproliferatif tümörler ve diğer çeşitli tümörler nispeten nadirdir. Primer akciğer kanserleri yanı sıra diğer organların akciğerlere metastazı da sık görülmektedir. Histolojik tiplerin relatif oranları yıllar içinde önemli ölçüde değişiklik göstermiştir. İlk dönem (1977–1981) boyunca, SCC ABD'deki vakaların %32'sini oluştururken; 2012–2016 yıllarına gelindiğinde, bu oran %22'ye düşmüştür. Adenokarsinom, ilk yıllarda vakaların %30'undan azını oluştururken, 2012–2016 itibarıyla bu oran %50'nin üzerine çıkmıştır. KHAK oranı %17'den %13'e, BHNEK oranı ise %8'den %1'e düşmüştür.

Bu son değişimler, son on yılda histolojik tip belirlemedeki immünohistokimyasal boyamanın yaygınlaşmasını yansıtmaktadır (22).

Tablo 1. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) Akciğer tümörleri sınıflaması (5. Baskı, 2021).

EPİTELYAL TÜMÖRLER	
Papillomlar	**PEComatöz tümörler**
Skuamöz hücreli papillom, NOS	Lenfanjioleiomyomatozis
Skuamöz hücreli papillom, inverted	Benign PEComa
Glandüler papillom	Malign PEComa
Mikst skuamöz ve glandüler	İnflamatuar miyofibroblastik tümör
Papillom	Epiteloid hemanjioendotelyoma
Adenomlar	**Lenfohistiyositik tümörler**
Sklerozan pnömositom	MALT lenfoma
Alveolar adenom	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Papiller adenom	Lenfomatoid granülomatozis
Bronşiolar adenoma / silyalı mukonodüler papiller tümör	İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
	Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis
Müsinöz kistadenom	Erdheim-Chester hastalığı
Müköz bez adenomu	Lenfoepitelyal karsinom
Prekürsör glandüler lezyonlar	**Büyük hücreli karsinom**
Atipik adenomatöz hiperplazi	**Adenoskuamöz karsinom**
Adenokarsinoma in-situ	**Sarkomatoid karsinomlar**
Adenokarsinoma in-situ, müsinöz tip	Pleomorfik karsinom
Adenokarsinoma in-situ, nonmüsinöz tip	İğsi hücreli karsinom

Tablo 1. Devam. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) Akciğer tümörleri sınıflaması (5. Baskı, 2021).

EPİTELYAL TÜMÖRLER

Adenokarsinom	Dev hücreli karsinom
Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz tip	Karsinosarkom
Minimal invaziv adenokarsinom, nonmüsinöz tip	Pulmoner blastom
İnvaziv non-müsinöz adenokarsinomlar	**Diğer ve sınıflandırılamayan karsinomlar**
Lepidik adenokarsinom	NUT karsinom
Asiner adenokarsinom	Torasik SMARCA4 kaybı olan andiferansiye tümör
Papiller adenokarsinom	**Tükrük bezi tipi tümörler**
Mikropapiller adenokarsinom	Pleomorfik adenom
Solid adenokarsinom	Adenoid kistik karsinom
İnvaziv müsinöz adenokarsinomlar	Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom	Mukoepidermoid karsinom
Kolloid adenokarsinom	Hyalinize şeffaf hücreli karsinom
Fetal adenokarsinom	Myoepitelyoma
Enterik adenokarsinom	Myoepitelyal karsinom
Skuamöz prekürsör lezyonlar	**Nöroendokrin tümörler**
Skuamöz hücreli karsinoma in-situ	*Preinvaziv lezyon*
Hafif/orta/şiddetli skuamöz displazi	Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücreli hiperplazi
Skuamöz hücreli karsinom	*Nöroendokrin tümörler*
Keratinize skuamöz hücreli karsinom	Karsinoid tümörler, NOS/Nöroendokrin tümör, NOS
Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom	Tipik karsinoid/Nöroendokrin tümör Grade 1
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom	Atipik karsinoid/ Nöroendokrin tümör Grade 2
Mezenkimal Tümörler	*Nöroendokrin karsinom*
Pulmoner hamartom	Küçük hücreli karsinom
Kondrom	Kombine küçük hücreli karsinom
Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Plöropulmoner blastom	Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Pulmoner arter intimal sarkom	
Konjenital peribronşial miyofibroblastiktümör	
EWSR1-CERB1 translokasyonlu pulmoner miksoid sarkom	

2.7. AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE EVRELEME

Akciğer kanseri evrelemesinde, diğer organ ve sistem tümörlerinde olduğu gibi tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Ocak 2017'de, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC), akciğer kanseri için TNM evreleme sisteminin sekizinci baskısı yayımlanmıştır (23-25). Akciğer kanseri için hazırlanan TNM 9. Baskısı ise Ocak 2025 ile yürürlüğe girmiş olup güncel olarak kullanılmaktadır. Dokuzuncu TNM evreleme modelinde, T kategorisinde 8. Baskıya kıyasla anlamlı değişiklik yapılmamıştır. Güncel uygulamada, ana değişiklikler T ve M evrelemesinde yapılmıştır (26, 27). Lenf nodu durumu ile ilgili N kategorisinde yapılan başlıca değişiklik, mediastinal lenf nodu tutulumunu ifade eden N2'nin alt kategorilere

ayrılmasıdır. Buna göre, tek bir lenf nodu istasyonunun tutulumu N2a, birden fazla istasyonun tutulumu ise N2b olarak sınıflandırılmıştır. Bu ayrım, sağkalım farklarına dayalı olarak yapılmıştır

Evrelemede in situ adenokarsinom (Tis) ve minimal invaziv adenokarsinom (T1mi) tanımları bulunmaktadır. T evresi, tümör büyüklüğüne göre 10 mm'lik aralıklarla alt gruplara ayrılır (T1a–c; T2a–b). 50-70 mm arasındaki tümörler T3 olarak, 70 mm'den büyük tümörler ise T4 olarak sınıflandırılmaktadır.

Ana bronşu tutan, visseral plevraya invazyon gösteren veya atelektazi/obstrüktif pnömoni ile ilişkili tümörler T2 olarak sınıflandırılmaktadır. Diyaframı tutan tümörler ise T4 olarak evrelendirilmiştir. Mediastinal plevra invazyonu sınıflamada yer almamaktadır (28, 29).

M evresi için, M1a kategorisinin kriterleri değişmeden kalırken, tek bir uzak organdaki tek metastatik lezyonlar M1b olarak tanımlanmış ve tek bir organ veya birden fazla organdaki çoklu lezyonlar M1c olarak sınıflandırılmıştır (24). Uzak metastazı tanımlayan M kategorisinde yapılan güncellemelerle birlikte, M1c grubu iki alt başlığa ayrılmıştır: M1c1, tek bir organ sisteminde birden fazla ekstratorasik metastazı ifade ederken; M1c2, birden fazla organ sistemine yayılmış çoklu ekstratorasik metastazları tanımlamaktadır.

Tablo 2. TNM Kombinasyonlarına Göre Klinik Evreleme Tablosu (Türk Toraks Derneği,Akciğer Kanserinin 9. TNM Evreleme).

T/N/M	**N0**	**N1**	**N2a**	**N2b**	**N3**
T1a	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC

M Kodu	**Evre**
M1a	IVA
M1b	IVA
M1c1	IVB
M1c2	IVB

Tablo 3. Akciğer tümörlerinin patolojik evrelemesi (Türk Toraks Derneği,Akciğer Kanserinin 9. TNM Evreleme).

T – Primer Tümör Sınıflaması

Kod	Tanım
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor (örneğin, malign hücrelerin balgam veya bronşiyal yıkamada görülüp görüntüleme ile saptanamaması)
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ dâhil)
T1	Tümör visseral plevra veya akciğer ile çevrili, ya da lober/daha periferik bronşlarda
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümör çapı ≤1 cm
T1b	Tümör çapı >1 cm, ≤2 cm
T1c	Tümör çapı >2 cm, ≤3 cm
T2	Aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip tümör: çap >3 cm–≤5 cm, visseral plevra invazyonu, komşu lob invazyonu, ana bronş tutulumu, hiler atelektazi/pnömoni
T2a	Tümör çapı >3 cm, ≤4 cm
T2b	Tümör çapı >4 cm, ≤5 cm
T3	Çap >5 cm–≤7 cm, göğüs duvarı, perikard, frenik sinir invazyonu, aynı lobda metastatik nodüller
T4	Çap >7 cm veya mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea vb. yapılara invazyon veya karşı lobda nodüller
Kod	**N – Lenf Bezi Sınıflaması** **Tanım**
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal, hiler, intrapulmoner lenf bezlerine metastaz
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N2a	Tek N2 istasyonu
N2b	Multipl N2 istasyonu
N3	Kontralateral mediastinal/hiler, supraklaviküler veya skalen lenf bezlerine metastaz
Kod	**M – Uzak Metastaz Sınıflaması** **Tanım**
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Plevral/perikardiyal nodüller, malign efüzyon, karşı akciğerde nodül(ler)
M1b	Tek ekstratorasik organ sisteminde tek metastaz
M1c	Multipl ekstratorasik metastaz
M1c1	Tek organ sisteminde multipl metastaz
M1c2	Farklı organ sistemlerinde multipl metastazlar

2.8. AKCİĞER NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLERİ

Akciğer nöroendokrin neoplazmaları (Lung neuroendocrine neoplasms, NENs) iki ana gruba ayrılır:

Nöroendokrin Tümörler (NETs):

- Düşük dereceli tipik karsinoid (TK)
- Orta dereceli atipik karsinoid (AK)

Nöroendokrin Karsinomlar (NEK):

- Büyük hücreli karsinom (BHNEK)
- Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK)

Bu sınıflandırma, tümörlerin biyolojik davranışını, histolojik özelliklerini ve klinik yönetimlerini anlamada önemlidir.Cerrahi olarak çıkarılan küçük hücreli akciğer karsinom (KHAK) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) vakalarının yaklaşık %25'inde, adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom gibi diğer akciğer kanseri türlerinin (KHDAK) özellikleri görülebilir. Özellikle cerrahi işlem sonrası bu tür bileşenlerin tespiti, doğru tanı konulması ve uygun tedavi planının belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Bu tür tümörler, "kombine KHAK" veya "kombine BHNEK" olarak adlandırılır.Karsinoid tümörler genellikle sadece nöroendokrin hücrelerden oluşur ve farklı komponent içermezler. Çünkü karsinoidlerin histolojik yapısı daha belirgindir. Bu fark, tanı kriterleri ve sınıflandırma için önemlidir (30). Nöroendokrin tümörler (NEN'ler), genellikle mitotik sayılar, nekroz varlığı/yokluğu ya da nekroz şekli(punktat, geniş) ve tümörün küçük hücreli veya büyük hücreli sitolojik özelliklerine göre ayırt edilir. 1999'dan itibaren, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), mitotik sayıları 10 HPF yerine 2 mm² başına ifade etmeyi önermektedir, çünkü mikroskopların alan genişliği farklılık gösterir (30). Mitozlar, en yüksek mitotik aktivitenin olduğu alanlarda ve tüm mikroskopik alanın tümörden oluştuğu, fibrotik veya inflamatuar stroma ile nekroz olmayan bölgelerde sayılmalıdır. 2-10 mitoz/2 mm² sınırına yakın tümörlerde, raporlanan mitotik sayım, en az üç 2 mm²

alanın ortalaması olmalıdır. Metastatik karsinoid tümörler, primer karsinoidlerden farklı histolojik ve biyolojik özellikler gösterebilir. Bu nedenle, metastazlar için farklı sınıflandırma ve değerlendirme kriterleri uygulanır. Akciğer karsinoid metastazları, detaylı histopatolojik inceleme gerektirir çünkü hücrelerin diferansiyasyon düzeyi klinik tedavi ve prognozu etkileyebilir.

2.8.1. Karsinoid Tümör NOS

"Karsinoid tümör NOS" terimi, TK ve AK arasındaki ayrımın mümkün olmadığı durumları tanımlamak için geliştirilmiştir. Bu tür durumlarda, TK veya AK olarak spesifik bir tanı konulması yerine, mitoz, nekrozun varlığı veya yokluğu ve Ki-67 indeksinin kaydedilmesi önerilmektedir (31).

Küçük biyopsiler veya sitoloji örneklerinde, tümör örneği sınırlı olduğundan, TK ile AK arasındaki ayrım çoğu durumda yapılamaz. "Karsinoid tümörNOS" terimi, akciğer kaynaklı karsinoid tümörlerin metastaz yaptığı durumlarda kullanılmalıdır. TK ile AK arasındaki ayırıcı tanı kriterleri yalnızca akciğerin rezeksiyon örneklerinde belirlenmiş olup, küçük biyopsilerde bu ayrım yapılmamalıdır. Akciğer kaynaklı karsinoid tümörlerin metastaz yaptığı örneklerde de bu ayrım için standart kriterler uygulanmamaktadır (31).

Metastatik pulmoner karsinoid hastalarında Ki-67 indeksi, tedaviye yönelik kararlar için hastaları sınıflandırmada kullanmaktadırlar (36-38). Ki-67 indeksinin metastatik pulmoner karsinoidlerde raporlanması, tanısal açıdan önemli olabilir. Ancak, mitoz ve nekroz, rezeke edilmiş pulmoner karsinoidlerin tanısında hâlâ temel kriterler olarak kabul edilmektedir (35,37,39).

Karsinoid tümörlerin %90'ından fazlası rezeke edilebilir ve bu nedenle bu tümörlerin büyük çoğunluğu, kesin tanı için rezeke edilmiş örnekler üzerinden değerlendirilir. Karsinoid tümörler ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom ile ilgili yayımlanan pek çok patolojik, genetik ve klinik veri, rezeke edilmiş örnekler aracılığıyla elde edilmiştir. Sonuç olarak, rezeke edilmiş örnekler, akciğer NET'lerinin tanısında daha güvenilir ve kapsamlı bilgiler sağlarken, rezeke edilmeyen örneklerde daha dikkatli tanı yaklaşımına ihtiyaç vardır.

2.8.2. Nöroendokrin Neoplazilerde Epidemiyoloji

Akciğerlerin nöroendokrin neoplazmları (NEN'ler), genellikle yüksek dereceli ve kötü diferansiye tümörlerdir. Akciğer NEN'lerinin yaklaşık %95'i yüksek dereceli tümörlerden (NEK) oluşmakta olup, bunların %79'unu küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), %16'sını ise büyük hücreli nöroendokrin karsinomu (BHNEK) oluşturmaktadır.Karsinoidler ise yalnızca küçük bir oranı oluşturur (%2–5 TK ve %0,2–0,5 AK) Kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlar, genellikle daha yaşlı hastalarda görülen, sigara ile güçlü ilişki gösteren, kötü prognozlu tümörlerdir.. Ayrıca, EGFR mutasyonu taşıyan adenokarsinom hastalarında, EGFR inhibitörleri ile tedavi sonrası KHAK oranı %3–10 arasında bildirilmiş olup, bu durum nöroendokrin farklılaşmaya doğru dönüşüm sürecine işaret etmektedir (32-37).

2.8.3. Klinik ve Tedaviye Yönelik Değerlendirmeler

Klinik olarak, KHAK diğer tüm küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarından ve diğer nöroendokrin tümörlerden (NEN'ler) farklıdır, çünkü cisplatin ile etopozid kombinasyonu gibi kemoterapi tedavilerine başlangıçta klinik yanıt gösterir (38).

TK ve AK daha genç hastalarda görülür ve NEK ile karşılaştırıldığında sigara içme ile güçlü ilişki göstermez (32). Metastatik karsinoidlerin optimal tedavisi kesinleşmemiştir, çünkü bu tümörler cisplatin/etopozid gibi diğer kemoterapi türlerine tutarlı bir yanıt göstermez. Tedavi seçenekleri arasında somatostatin analogları, peptid reseptör radyonükleotid tedavi ve everolimus bulunmaktadır (32).

2.8.4. Nöroendokrin Farklılaşma Gösteren Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomları

Bazı küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri nöroendokrin morfoloji göstermemelerine rağmen, immünohistokimya analizlerinde nöroendokrin özellikler gösterebilir. Bu özellikler, sıklıkla adenokarsinomlarda görülmekte ve klinik olarak farklılık yaratmamaktadır. Bu nedenle morfolojik olarak nöroendokrin özellikler görülmedikçe bu tür testler önerilmemektedir (39).

2.9. AKCİĞERİN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Karsinoid tümörler, iyi diferansiye organoid paterne sahip nöroendokrin malignitelerdir. İki alt tipi bulunmaktadır:

Tipik karsinoidler (TK; < 2 mitoz/2 mm² mitoz içeren ve nekroz bulunmayan karsinoid tümörler).

Atipik karsinoidler (AK; 2–10 mitoz/2 mm² mitoz içeren ve/veya genellikle noktasal nekroz odakları bulunan karsinoid tümörler).

"Nöroendokrin tümör (NET)" terimi, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen ortak terminolojiye göre, genellikle düşük dereceli (G1) ve orta dereceli (G2) NET'leri kapsar ve bu da tipik karsinoidler (TK) ve atipik karsinoidleri (AK) ifade eder (30). Pulmoner karsinoidler santral veya periferik lezyonlar olabilir. Tipik karsinoidler, genellikle santral bölgelerde, atipik karsinoidler ise periferik bölgelerde daha sık görülür (40). Karsinoidlerin farklı yerleşimleri, farklı öncüller ve/veya gelişim mekanizmalarını gösterebilir (41).

Temel ve Destekleyici Tanı Kriterleri

Temel Tanı Kriterleri:

- İyi diferansiye NET, genellikle organoid yuvalar, trabeküller, rozetler ve palizatlanma gösteren paternleri içerir.
- Tümör hücreleri, eozinofilik, orta-bol miktarda sitoplazmaya ve ince granüler nükleer kromatine sahiptir.
- Düşük dereceli TK< 2 mitoz/2 mm² ve nekroz içermez; orta dereceli AK ise 2–10 mitoz/2 mm² ve/veya nekroz odaklarına sahiptir.
- Mitoz sayımı için kullanılan yüksek büyütme alanlarının sayısı, mikroskop üreticisi ve modeline göre 2 mm²'yi sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır.

Destekleyici Tanı Kriterleri:

- Nöroendokrin immünoekspresyonu (kromogranin A, sinaptofizin, CD56, INSM1).
- Ki-67, özellikle küçük ezilmiş biyopsilerde karsinoidleri yüksek dereceli BHNEK ve KHAK'dan ayırt etmede faydalı olabilir.
- Ki-67'nin akciğer karsinoidlerinde (NET) faydalı olabileceği ve raporlarda belirtilmesi gerektiği düşünülse de, bu tümörlerin ayrımında tanı kriterleri 2 mm² başına mitoz sayısı ve/veya nekroz varlığı olmaya devam etmektedir.
- Rezeksiyon dışı örneklerde, metastaz biyopsileri dahil, TK veya AK yerine "karsinoid tümör (NOS)" tanısının konulması önerilir. Mitoz sayısı, nekroz varlığı veya yokluğu (fokal veya yaygın) ve (varsa) Ki-67 indeksi belirtilmelidir; TK ve AK ayrımı için rezeksiyon örneği gereklidir.

2.9.1. Klinik Özellikler

Segmental ve daha büyük hava yollarını içeren santral karsinoid tümörlü hastalar, öksürük, hırıltı, hemoptizi ve tekrarlayan pnömoni gibi bronşiyal obstrüksiyonla ilişkili semptomlarla başvurabilir. Ayrıca, semptomlar astım ile karışabilir. Bronkoskopide, santral karsinoidler endobronşiyal, polipoid ve hiperemik lezyonlar olarak görünür. Periferik karsinoidler genellikle asemptomatiktir ve genellikle görüntülemede tespit edilir. Karsinoid sendromu veya Cushing sendromu nadirdir (42).

2.9.2. Görüntüleme

Tipik karsinoidler (TK) genellikle santral nodüller veya lobülasyonlu, düzgün kenarlı kitleler oluşturur. Vaskülarite nedeniyle, kontrastlı BT'de belirgin bir yoğunluk artışı gösterirler. Stromal ossifikasyona bağlı kalsifikasyonlar, bazı vakalarda BT ile tespit edilebilir. Endobronşiyal bileşen mevcutsa, sekonder distal etkiler arasında tekrarlayan pnömoni, atelektazi, bronşektazi yer alabilir. Periferik karsinoidler, sınırları belirgin intraparankimal lezyonlar oluşturur ve sıklıkla atipiktir. FDG PET genellikle TK'lerde anormaldir, ancak diğer solid akciğer kanserlerine kıyasla daha düşüktür.

2.9.3. Tümör Yayılımı

Uzak metastazlar TK'lerde nadirdir (<%5), ancak AK'lerde yaygın olarak görülür (%20–30). Akciğer karsinoidlerinin tipik uzak metastaz yerleri arasında karaciğer, kemik ve beyin bulunur. Özellikle, beyin metastazları, evre IV akciğer karsinoidi olan hastaların %20–30'unda mevcuttur(31). Akciğer karsinoidleri ayrıca deri, göz veovere metastaz yapma eğilimindedir (31). Bölgesel lenf nodu metastazları, sırasıyla TK ve AK vakalarının yaklaşık %10 ve %50'sinde görülür (43).

2.9.4. Epidemiyoloji

Akciğer karsinoidleri nadir tümörler olup, tüm akciğer malignitelerinin %2'sinden daha azını oluşturur (44). Tipik karsinoidlerin (TK) atipik karsinoidlere (AK) oranı yaklaşık 8–10/1'dir (35,37). Yaşa göre düzenlenmiş insidans oranı, 100.000 kişi-yıl başına 0,2 ile 2 arasında değişmektedir (44). Bu oran, kadınlarda, beyaz ırkta ve 45 yaş civarında biraz daha yüksektir (45). Akciğer karsinoidleri, çocukluk çağı akciğer tümörlerinin önemli bir kısmını oluşturur ve genellikle geç ergenlik döneminde görülür (46) .Karsinoid tümörlerin net bir risk faktörü yoktur, ancak MEN1 hastalığı ve MEN1 gen mutasyonlarıyla ilişkilidir.

2.9.5. Patogenez

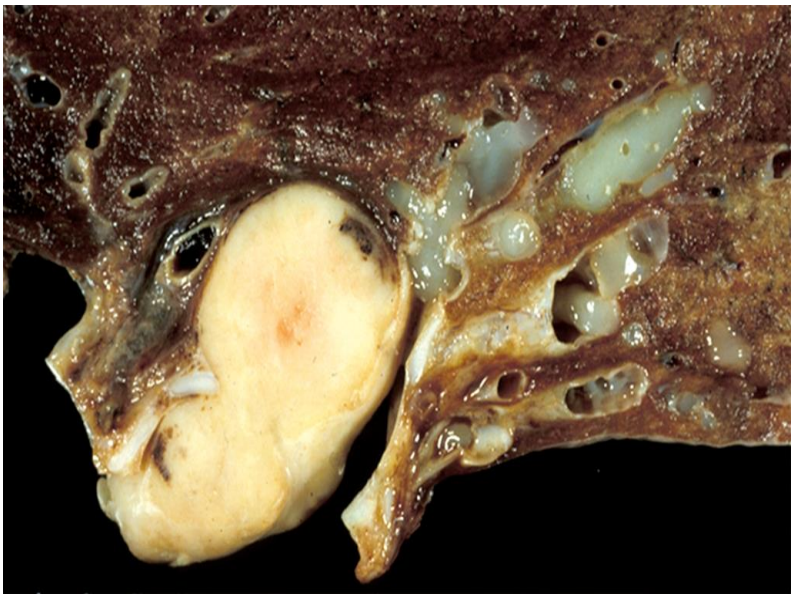
Difüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi, karsinoidlerin preinvaziv lezyonudur(58).Bunların karsinoide dönüşüm oranını düşüktür.Lokalize ve diffüz nöroendokrin hücre hiperplazisi, periferik karsinoidlerin %60-75'inde görülebilir (47). Nöroendokrin hücre hiperplazisi, hava yolu fibrozisi ve inflamasyonuna sekonder bir reaksiyon olabilir ve bu ortamda karsinoidler gelişebilir. Nöroendokrin sistemin gelişiminde önemli bir rol oynayan Orthopedia homeobox proteini (OTP), difüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi ve karsinoidlerde ekspresyon gösterirken, normal nöroendokrin hücrelerde bulunmaz bu da OTP geninin pulmoner karsinoidlerin gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (48). Pulmoner karsinoidler (NET'ler) ile yüksek dereceliNEK'ler, farklı özelliklere ve süreçlere sahip iki ayrı tümör grubudur. İleri evre metastatik

pulmoner karsinoidler, primer tümöre göre daha yüksek mitoz ve Ki-67 indeksi gösterebilir (31, 49).

Genetik araştırmalar, pulmoner karsinoidlerin (NET'ler) düşük mutasyon oranına sahip olduğunu göstermektedir(50). Genel olarak, MEN1 en sık mutasyona uğrayan gen olup, vakaların %11-22'sinde somatik mutasyonlar görülmektedir(50). KHAK ve BHNEK'den farklı olarak, TP53 ve RB1 tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, pulmoner karsinoidlerde (NET'lerde) son derece nadirdir(50). Az sayıda karsinoid (NET), BHNEK ve KHAK ile benzer şekilde – hatta onlardan daha yüksek seviyelerde – immün kontrol noktası reseptörleri ve ligandları (PDL1 ve CTLA-4 dahil) ile ilgili genetik bulgulara sahiptir (51).

2.9.6. Makroskopik Görünüm

Santral karsinoidler, genellikle endobronşial olup, yuvarlak ya da oval şekilli, düzgün sınırlı kitlelerdir. Periferik tümörler, genellikle hava yolu ile ilişkisizdir. Endobronşial komponent, vakaların %50'sinde görülebilir. Nöroendokrin proliferasyonlar ≥ 5 mm olanlar karsinoid tümör, < 5 mm olanlar ise "tümorlet" olarak adlandırılır. TK'ler genellikle AK'lerden daha küçüktür, ancak bu, ayırt edici bir kriter değildir (52).

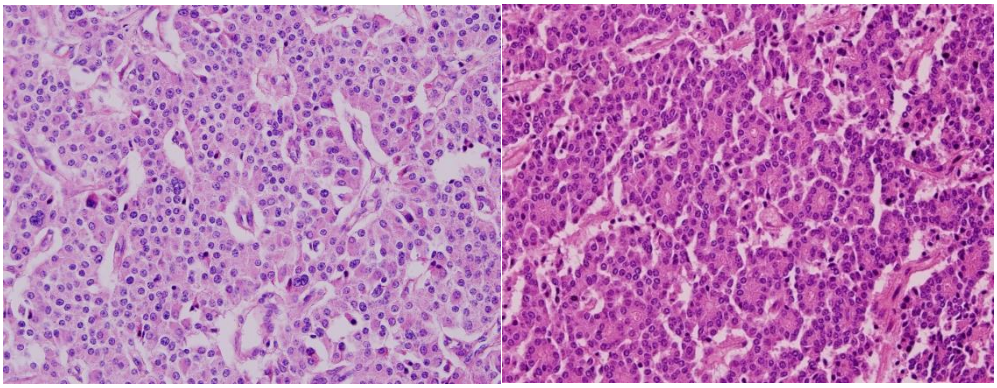


Resim 4. Bronşun tam tıkanmasına ve distal bronş segmentinin postobstrüktif dilatasyonuna neden olan, iyi sınırlı bir endobronşiyal kitle (Tipik karsinoid) (DSÖ 5. Edisyon).

2.9.7. Histopatoloji

Tipik ve atipik karsinoidler, tümör paterni ve sitolojik özellikler açısından iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerdir. Ancak TK'ler düşük dereceli, AK'ler ise orta dereceli tümörlerdir. Farklar sadece mitoz ve/veya nekroz ile ilgilidir. TK'ler (G1 NET'ler), < 2 mitoz/2 mm² mitoz sayısına sahip olup nekroz içermezler. AK'ler (G2 NET'ler), 2–10 mitoz/2 mm² ve/veya fokal ve noktasal nekroz gösterebilir.

Nöroendokrin morfoloji, trabeküller, rozet oluşumu, insüler, palizatlama, folliküler, pseudoglandüler veya solid büyüme gibi organoid paternleriyle tanımlanır, gerçek glandüler yapılar veya papillalar nadirdir. Onkositik, şeffaf hücreli ve melanin içeren karsinoidler görülebilir. Tümör hücreleri uniformdur ve ince granüler nükleer kromatin, orta-geniş eozinofilik sitoplazma, belirgin olmayan veya değişken nükleoller ve iri granüler kromatin dokusu içerir. Tümör hücreleri küçük-orta büyüklükte olup kübik, poligonal veya fusiformdur. Fusiform hücreler özellikle periferik lezyonlarda görülür (40). NE karsinomlara kıyasla, karsinoidlerin adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom ile kombinasyonu nadir olup KHAK ve BHNEK ile kombinasyonu da beklenmez (30, 36, 53).



Resim 5. Tipik karsinoid (solda) ve atipik karsinoid tümör örnekleri; rozet şeklinde büyüme paterni (sağda).

Karsinoid tümör, NOS tanısı, çoğu vakada küçük biyopsiler ve sitoloji örnekleri temelinde konulabilir. TK ile AK ayrımı küçük biyopsilerde yapılamaz ve bu ayrım için rezeksiyon gereklidir. Bu durumda, "karsinoid tümör, NOS" terimi

önerilmektedir.Ki-67, küçük, ezilmiş örneklerde KHAK ve BHNEK ayrımında faydalı olabilir. Özellikle metastatik karsinoidlerde, Ki-67 bazen hot-spot %30'u aşabilir (31).

Metastatik pulmoner karsinoid hastalarından elde edilen patolojik örneklerde, TK veya AK belirlemek yerine "metastatik karsinoid tümör (NET)" terimi kullanılmalıdır, çünkü proliferasyon oranları farklı alanlarda değişiklik gösterebilir ve metastatik tümörlerden elde edilen birçok biyopsi, 2 mm² başına doğru mitotik sayımlara olanak tanımayacak kadar küçük olabilir (31, 49). Ki-67'nin belirtilmesi, metastatik pulmoner karsinoidlerde faydalı olabilir, ancak primer rezeksiyonlu tümörlerde mitoz ve nekroz temel tanı kriterleri olarak kalmaktadır. Metastatik pulmoner karsinoidlerde (NET) Ki-67'nin sınıflandırma, prognoz ve tedavi yönetimindeki rolünü belirlemek için daha fazla çalışma gereklidir (35-37,39).

2.10. BÜYÜK HÜCRELİ NÖROENDOKRİN KARSİNOM

BHNEK, nöroendokrin morfolojiye sahip, mitoz sayısı > 10 mitoz/2 mm² olan ve bir veya daha fazla nöroendokrin immünohistokimyasal belirteç ekspresyonu gösteren yüksek dereceli birküçük hücreli dışı karsinomdur. Kombine BHNEK ise adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom veya iğsi ya da dev hücreli karsinom bileşenlerine sahip BHNEK türüdür. BHNEK'lerin çoğunluğu (%75'ten fazlası) akciğerin periferinde yer alır; ancak bazı tümörler santral hava yollarından kaynaklanabilir (54). BHNEK, rezeksiyon yapılmış akciğer karsinomlarının yaklaşık %3'ünü oluşturur. Son epidemiyolojik çalışmalarda, çeşitli ülkelerde BHNEK insidansında artış bildirilmiştir (67,68). Bu artış, bu hastalığın daha iyi tanınması ile ilişkili olabilir. BHNEK genellikle erkeklerde ve 65 yaş üzerindeki bireylerde sık görülmektedir; hastaların %90'ından fazlası ağır sigara içicisidir (55).

Temel ve Destekleyici Tanı Kriterleri

- **Temel Tanı Kriterleri:Nöroendokrin morfoloji:** Organoid yuvalanma, trabekül formasyonu, periferik palizatlanma, rozetler
- **Küçük hücreli olmayan sitoloji:** Belirgin nükleoller ve/veya orta ila geniş sitoplazma, KHAK'den daha büyük hücre boyutu (> 3 lenfosit), granüler veya veziküler kromatin

- **Yüksek proliferasyon oranı:**> 10 mitoz/2 mm², ortalama 70 mitoz/2 mm²
- **Pozitif immünohistokimyasal boyama:** NSE dışındaki bir veya daha fazla nöroendokrin marker için pozitiflik

Destekleyici TanıKriterleri:

- **Nekroz:** Genellikle geniş, birleşen adalar şeklinde, ancak tümör yuvalarının santralinde de sınırlı olabilir
- **Yüksek Ki-67 indeksi:**> %30, genellikle %40–80
- **p40 immünohistokimyasinin negatifliği**

2.10.1. Klinik Özellikler

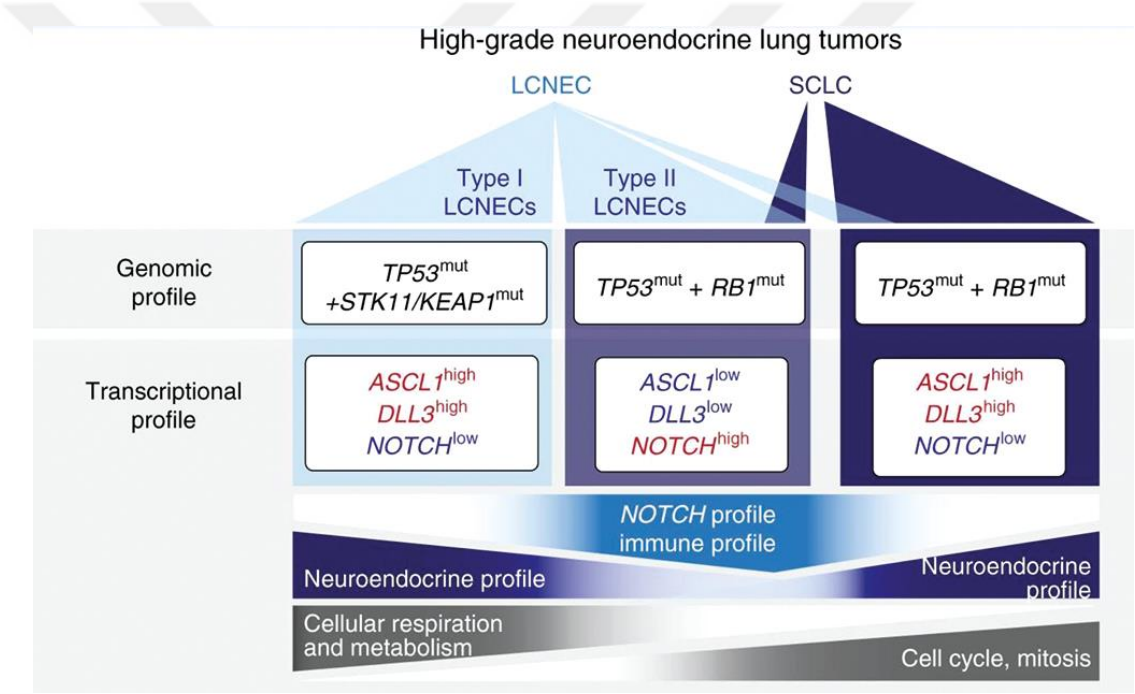
BHNEK'nin klinik prezentasyonu genellikle küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu ile benzerdir. BHNEK hastalarında, KHAK hastalarına kıyasla, hastalığın cerrahi müdahale ile tedavi edilebilecek bir evrede teşhis edilme olasılığı daha yüksektir (~%50). Tanı sırasında hastaların %40–50'sinde uzak metastaz bulunur (56, 57). Metastazların yaygın olduğu bölgeler arasında beyin, karaciğer ve kemik yer alır; bu metastazlar kilo kaybı veya yorgunluk gibi genel semptomlara ya da ağrı veya nörolojik defisitler gibi spesifik metastatik bölgelere bağlı semptomlara yol açabilir (55). BHNEK hastalarının yaklaşık %50'sinde beyin metastazı görülür, bu oran KHAK'deki sıklığa benzerdir. Paraneoplastik sendromlar küçük hücreli karsinomların bir özelliği olmakla birlikte, BHNEK'da da nadir olarak görülür. BHNEK'nin başlıca etiyolojik faktörü sigara kullanımıdır. Son yıllarda, BHNEK gelişiminde farklı bir etiyolojik yol, EGFR-mutasyonlu adenokarsinomun, EGFR (HER1) inhibitörleriyle tedavi sonrası dönüşümüdür. Bu dönüşüm genellikle KHAK formunda gerçekleşse de, BHNEK dönüşümleri de tanımlanmıştır (58).

2.10.2. Patogenez

BHNEK, TP53 ve RB1 inaktivasyonunun yüksek sıklıkla görüldüğü iki farklı genomik alt gruba ayrılır: KHAK-benzeri (RB1/TP53 inaktivasyonu, MYCL amplifikasyonu) ve adenokarsinoma benzer KHDAK-benzeri (STK11, KEAP1, KRAS mutasyonları) alt gruplar(53, 59). Moleküler analizler, BHNEK'nin, KHAK ve

KHDAK’den farklı, kendine özgü genomik ve transkripsiyonel özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, bu moleküler alt gruplar, yalnızca histopatolojik inceleme ile güvenilir bir şekilde ayrılamaz.BHNEK'nin köken hücresi ve patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte,KHAK ve KHDAK ile ilişkilendirilmiştir (59). BHNEK'nin non-nöroendokrin prekürsörlerden gelişebileceği ve EGFR inhibitör tedavisi sonrası akciğer adenokarsinomunun KHAK/BHNEK'ye dönüşebileceği gösterilmiştir (60, 61).

Tablo 4. Yüksek dereceli nöroendokrin akciğer tümörlerindeki somatik değişiklikler ve ekspresyon profillerinin genel görünümü: Önemli ölçüde mutasyona uğramış (mut) genler siyah renkte, farklı düzeylerde eksprese edilen genler ise daha yüksek ve daha düşük ekspresyonu tanımlayan kırmızı ve mavi renklerde gösterilmektedir (DSÖ 5. Edisyon).



2.10.3. Makroskobik Görünüm

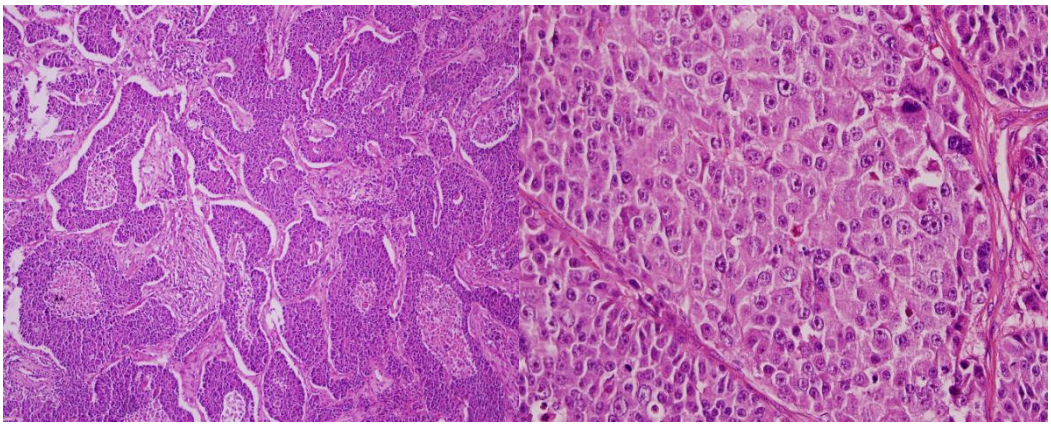
BHNEK'ler genellikle periferik tümörler olup, boyutları 1 cm'den >10 cm'ye kadar değişmektedir (54, 62, 63). Kesit yüzeyi genellikle belirgin sınırlı, kahverengi-kırmızı ve nekrotiktir.



Resim 6. Periferik, iyi sınırlı bir tümörün makroskopik görünümü; kanama ve nekroz odakları içeren sarı-krem renkli kesit yüzeyi. (Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom) (DSÖ 5. Edisyon).

2.10.4. Histopatoloji

BHNEK, diğer nöroendokrin tümörlerde de görülebilen organoid, trabeküler büyüme paterni, periferik palizatlanma ve rozetler ile karakterizedir (64). BHNEK'nin sitolojik özellikleri, sık olarak orta derecede belirgin nükleoller ve/veya belirgin hücre sınırlarıyla interselüler membranların görünür olduğu, orta ila geniş sitoplazma içeren KHDAK'ye benzer.BHNEK hücre boyutu genellikle 3 küçük matür lenfositin boyutundan büyüktür ve KHAK'den daha büyüktür. Kromatin genellikle kaba granülerdir, ancak veziküler olabilir. Bazı BHNEK'ler, granüler kromatin ve belirgin nükleoller olmadan KHAK'ya benzer nükleer özellikler gösterir, ancak bol sitoplazma nedeniyle BHNEK tanısını alırlar. BHNEK'lerin hemen hemen hepsinde nekroz bulunur ve genellikle geniş birleşen nekroz şeklindedir, ancak bazı vakalarda fokal nekroz olabilir. Stromal desmoplazi ve belirgin stromal inflamasyon yaygındır. Tanı gereği, BHNEK'de mitoz sayısı 2 mm² başına > 10 mitoz olmalıdır ve genellikle bu sınırın oldukça üzerindedir (ortalama: 70 mitoz/2 mm²), ancak daha nadiren BHNEK'lerde <30 mitoz/2 mm² den az olabilir.



Resim 7. BHNEK, Nekroz içeren organoid paternde yuvalar (solda), Belirgin nükleolleri olan, kaba kromatinli hücreler, orta miktarda sitoplazma (sağda).

2.10.5. Küçük Biyopsilerde Tanı

BHNEK'nin kesin tanısı, biyopsi boyutunun nöroendokrin morfoloji ve immünohistokimyasal markerleri değerlendirmek için yeterli olması durumunda küçük biyopsilerde de konulabilir (65). Geçmişte, küçük biyopsilerle BHNEK tanısının nadiren konulabileceği düşünülmekteydi. Ancak, moleküler testler için daha büyük doku örneklerinin alınmasına yönelik artan eğilimle, artık tanı daha sık konulabilir olmuştur (66, 67).

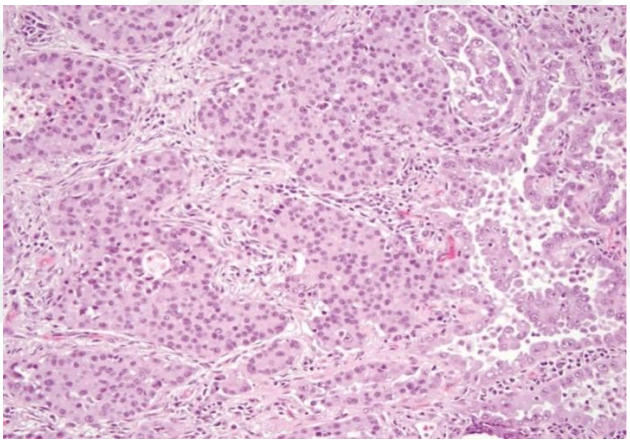
Biyopsilerde BHNEK'in KHAK'den ayrımı, ezilme artefaktı ve yaygın nekroz nedeniyle zorlaşabilir. Sitolojik özelliklerin değerlendirilmesinin zor olduğu durumlarda, "yüksek dereceli nöroendokrin karsinom, NOS" tanısı uygun olabilir. Ancak bu terim mümkün olduğunca az kullanılmalıdır.

BHNEK'in diğer küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarından (KHDAK) ayrımı, nöroendokrin morfoloji ve immünohistokimyasal marker ekspresyonu gerektirir. Bu özellikler, biyopsi boyutuna bağlı olarak çoğu BHNEK biyopsisinde değerlendirilebilir, ancak her zaman mümkün olmayabilir (68). Morfolojik özellikler, nöroendokrin marker ekspresyonu ve Ki-67 indeksi > %40 gibi kriterlere dayanan yarı nicel bir skorlama, BHNEK'in diğer küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarından (KHDAK) yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırt edilmesini sağlar (65). Nöroendokrin markerlerden 2 veya daha fazlasının ekspresyonu BHNEK'de (%80 ve üzeri) KHDAK'lere (%1 ila ~%4) göre belirgin şekilde daha yaygındır.

Ancak, bu ekspresyon nadiren de olsa non-nöroendokrin tümörlerde de görülebileceğinden, BHNEK tanısı yalnızca uygun morfoloji ile konulmalıdır.

2.10.6. Kombine BHNEK

Kombine BHNEK en sık adenokarsinom ile birlikte görülmekle birlikte, herhangi bir non-nöroendokrin KHDAK histolojik tipi de bulunabilir. Kombine tümörler, rezeke edilen BHNEK'lerin yaklaşık %20–25'ini oluşturur.Genomik analizler, BHNEK ve KHDAK bileşenlerinin klonal olarak ilişkili olduğunu ve bu durumun, hücrelerin zamanla farklı fenotipler kazanmasına yol açan bir ayrışma sürecini desteklediğini göstermektedir.



Resim 8. Mikropapiller patern adenokarsinom (sağ), periferik palizadalanma ve rozetler içeren BHNEK'nin solid yuvaları (sol) ile bitişik olarak izlenmektedir (DSÖ 5.baskı).

2.10.7. İzole Nöroendokrin Morfoloji veya Marker Ekspresyonuna Sahip KHDAK

Nöroendokrin morfolojili büyük hücreli karsinom, BHNEK morfolojisine sahip ancak immünohistokimyasal olaraknöroendokrin marker ekspresyonu göstermeyen nadir tümörleri ifade eder. Sınırlı klinik veriler, bu tümörlerin BHNEK'e benzer şekilde agresif bir davranış sergilediğini göstermektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ile nöroendokrin diferansiyasyon terimi, nöroendokrin morfoloji olmaksızın nöroendokrin marker ekspresyonu gösteren pulmoner adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli, iğsi hücreli veya

dev hücreli karsinomları ifade eder. Bu durum, yukarıda belirtildiği gibi, KHDAK'lerin %10–20'sinde, en yaygın olarak adenokarsinomlarda görülür. Ancak, klinik olarak anlamlı olmaması nedeniyle, nöroendokrin morfoloji olmaksızın nöroendokrin marker boyaması önerilmemektedir (69, 70). BHNEK, klinik olarak agresif bir tümördür. Rezeksiyon yapılsa bile, lokal nüks veya metastaz olasılığı daha yüksek ve diğer KHDAK histolojik alt tiplerine göre daha kısa sağkalıma sahiptir (%40–70 nüks oranı) (71).

Cerrahi uygulanmayan metastatik hastalarda sağkalım sonuçları genellikle KHAK'ye benzer olup, ortalama sağkalım süresi yaklaşık 10 ay olarak bildirilmiştir (56, 57). Adjuvan kemoterapinin, evre I hastalar için bile potansiyel olarak faydalı olabileceği önerilmektedir, ancak bu yaklaşım klinik doğrulama gerektirir (71). Evre IV BHNEK tedavisi tartışmalıdır.Son dönemdeki çalışmalar, BHNEK'in genomik alt gruplarının tanımlanmasının sistemik tedavi seçimine yardımcı olabileceğini öne sürmektedir (66, 72).

BHNEK'de immünoterapinin etkinliği iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, kontrol noktası inhibitörlerine karşı güçlü yanıtlar izole vakalarda rapor edilmiştir (73, 74). BHNEK olgularının yaklaşık %15'inde PD-L1 ekspresyonu saptanmakta olup, bu pozitif olguların yaklaşık %5'inde hücrelerin %50'sinden fazlasında boyanma görülmektedir. PD-L1 ekspresyonu, RB1 mutasyon durumu ile ilişkili olmaksızın tümörlerde benzer sıklıkta izlenmektedir (75). BHNEK'de PDL1'in prediktif değeri hakkında klinik veri eksiktir.

2.11. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMU

Küçük hücreli akciğer kanseri, küçük hücrelerden oluşan, sitoplazması az, ince granüler nükleer kromatinli, nükleolleri belirgin olmayan, artmış mitoz ve sık nekroz görülen malign epiteliyal bir tümördür. Çoğu KHAK, nöroendokrin boyalar ile ekspresyon gösterir. Kombine KHAK, BHNEK, adenokarsinom, SCC, büyük hücreli karsinom (BHAK), iğsi hücreli karsinom veya dev hücreli karsinom gibi ek KHDAK bileşenine sahip olabilir. KHAK genellikle büyük hava yollarında, santralde yerleşir ve sıklıkla mediastinal lenf nodlarını etkiler, ancak vakaların yaklaşık %5'inde

periferik metastazda görülebilir.Metastatik yayılım, en sık karaciğer, kemik, beyin, ipsilateral ve kontralateral akciğerler ile adrenal bezlere gerçekleşir ve genellikle tanı anında mevcuttur. Malign plevral ve perikardiyal effüzyonlar da yaygın olarak görülür.

Temel ve Destekleyici Tanı Kriterleri

Temel Tanı Kriterleri:

- Tümör, dar sitoplazmaya sahip, genellikle 3 matür lenfositten daha küçük boyutta, oval/iğsi şeklinde ve yüksek mitotik aktiviteye sahip küçük hücrelerden oluşur.
- ≥10 mitoz/2 mm² kabul edilmekle birlikte, çoğu olguda mitoz sayısı yaklaşık 60 mitoz/2 mm² düzeyindedir.
- Sıklıkla nekroz gözlenir.
- Tümör hücreleri ince granüler nükleer kromatin içerir.
- Nükleoller belirgin değildir.

Temel Kriterler – Kombine Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK):

- KHAK'nin özelliklerini taşır, ancak tümörde bir KHDAK (BHAK, BHNEK, adenokarsinom, SCC veya daha nadiren iğsi ve/veya dev hücreli karsinom) bileşeni bulunur.
- KHAK'nin, BHNEK veya BHAK ile kombine olduğu durumlarda, diğer histolojik türler için geçerli olmamak üzere, ikinci bileşen tümörün %10 veya daha fazlasını oluşturmalıdır.

Destekleyici Tanı kriterleri:

- Düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin için pozitif immünohistokimya
- Nöroendokrin belirteçlerin sık ekspresyonu (%90'dan fazla olguda)
- Kombine KHAK'deki SCC alanları hariç, yaygın p40 ekspresyonunun bulunmaması

2.11.1. Klinik Özellikler

Hastalar genellikle lokal intratorasik tümör büyümesi, extrapulmoner uzak yayılım, paraneoplastik sendromlar veya bu özelliklerin bir kombinasyonu nedeniyle hızla gelişen belirtilerle başvururlar. Paraneoplastik etkiler, diğer histolojik tiplerden daha sık görülür ve bu durumlar başvuru semptomları olabilir. Ektopik hormon salgılanması, hiponatremi veya Cushing sendromuna yol açabilir, immün aracılı paraneoplastik sendromlar ise Lambert–Eaton miyastenik sendromu, periferik nöropati veya limbik ensefalopatiye neden olabilir.

2.11.2. Görüntülüme

KHAK'li hastalar, akciğer kanserinin tüm görüntüleme bulguları ile başvururlar, ancak hızlı büyüme nedeniyle, tümör tanı anında genellikle daha büyük ve KHDAK'ne göre daha ileri evrede olur (25).Genellikle büyük bir hilus kitlesi ve iri mediastinal lenf nodları şeklinde ortaya çıkar. Nörolojik olarak asemptomatik hastaların yaklaşık %15'inde beyin MR'ında metastazlar tespit edilir.

2.11.3. Epidemiyoloji

KHAK, dünya çapında tanı alan tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. ABD'de, her iki cinsiyette de vakaların görülme sıklığı 1980'lerin ortaları/1990'ların sonlarına kadar zirve yapmış ve ardından azalmaya başlamıştır (76). Asya ve Doğu Avrupa'nın bazı ülkelerinde, yüksek sigara içme oranları nedeniyle oranlar 2000'lere kadar artmaya devam etse de, son yıllarda oranların stabilize olduğu veya hafifçe azaldığı bildirilmiştir (77, 78).

2.11.4. Etyoloji

KHAK'lerin çoğu, ağır sigara içme öyküsü olan hastalarda ortaya çıkar, ancak denovo KHAK, nadiren sigara içmeyenlerde de görülebilir (79). KHAK, ayrıca EGFR mutasyonu taşıyan akciğer adenokanserleri veya diğer onkogen tarafından tetiklenen küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörü tedavisi sonrası bir direnç mekanizması olarak da gelişebilir (79).

2.11.5. Patogenez

KHAK'da görülen RB1 kaybı, EGFR-mutant adenokarsinomu tedavi etmek için kullanılan tirozin kinaz inhibitörü tedavisine direnç durumunda gelişen KHAK'larda da yaygın bir özellik olarak karşımıza çıkar. EGFR mutasyonlarının genellikle korunmuş olması, RB1 kaybının KHAK'nun patogenezindeki rolünü işaret etmektedir (80).

Ayrıca, KHAK'nun daha önce düşünüldüğünden daha büyük bir heterojenliğe sahip olabileceği gösterilmiştir. Yeni yapılan kapsamlı bir çalışma, tedavi edilmemiş veya tedavi edilmiş tümörlerin üzerinde yapılan araştırmalarla, dört baskın transkripsiyon faktörünün ifadesine göre dört KHAK sınıfı tanımlamıştır: ASCL1, KHAK'da tip A'da baskın, NeuroD1 tip D'de, YAP1 tip Y'de ve POU2F3 tip P'de yoğundur. Ancak, tedavi edilmemiş KHAK'nun büyük çoğunluğunun tip A'ya, daha küçük bir kısmının isetip D'ye ait olduğu; tedavi öncesi KHAK'datip A'nın baskın olduğu, diğer tiplerin ise nadir görüldüğü kabul edilmektedir (81, 82).

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), klinik ve histopatolojik olarak homojen bir tümör tipi olarak değerlendirilmesine rağmen, son yıllarda yapılan moleküler düzeydeki çalışmalar, bu kanser türünün aslında belirgin bir biyolojik heterojenite gösterdiğini ortaya koymuştur. Yeni nesil dizileme teknolojilerinin ve transkripsiyon analizlerinin kullanıldığı kapsamlı araştırmalar, KHAK'nın farklı transkripsiyonel profillere sahip alt tiplere ayrılabileceğini göstermiştir.

KHAK, dört ana transkripsiyon faktörünün ekspresyonuna göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre; ASCL1 ile tanımlanan alt tip SCLC-A**,** NeuroD1 ile tanımlanan alt tip SCLC-D**,** YAP1 ile tanımlanan alt tipSCLC-YvePOU2F3 ile tanımlanan alt tip SCLC-P olarak adlandırılmıştır. Bu transkripsiyon faktörlerinin her biri, farklı biyolojik yolakların aktivasyonu ile ilişkili olup, tümörün davranışı, tedaviye yanıtı ve prognozu üzerinde etkili olabilmektedir.

Elde edilen veriler, tedavi edilmemiş KHAK olgularının büyük çoğunluğunun ASCL1 baskınlığındaki SCLC-A alt tipine ait olduğunu göstermektedir. Buna karşılık,

NeuroD1'in baskın olduğu SCLC-D alt tipinin ise daha çok tedavi öncesidönemde saptandığı bildirilmiştir**.** SCLC-Yve SCLC-P alt tipleri ise daha nadir görülmektedir.

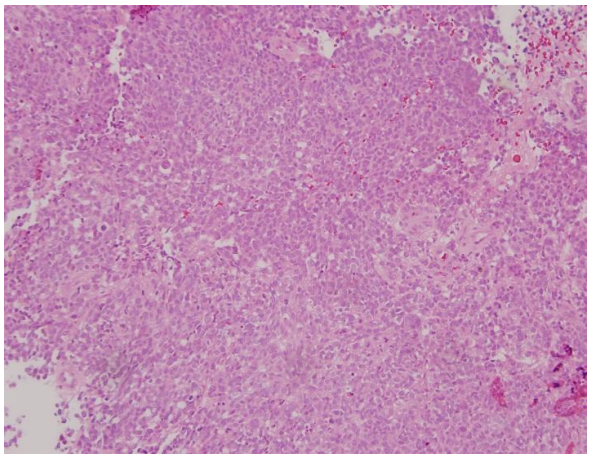
2.11.6. Makroskopi

KHAK, genellikle bronşiyal bası ve nodal tutulumu ile ilişkili büyük, rezektabl olmayan perihiler kitle olarak ortaya çıkar. Tümör nekrotik bir kesit yüzeyine sahiptir ve subepitelyal alandan bronşlar boyunca yayılabilir. Karsinomların yaklaşık %5'i, sınırlı periferik bir nodül olarak ortaya çıkar (32).

2.11.7. Histopatoloji

Tümör hücreleri dar sitoplazmaya, belirgin olmayan hücre sınırlarına ve ince granüler nükleer kromatine sahiptir. Hücreler genellikle 3 küçük matür lenfositin çapından daha küçüktür ve oval/iğsi morfolojiye sahiptir**.** Nükleoller yoktur veya belirgin değildir. Nükleer molding yaygındır. Nekroz ve apoptotik hücreler sık ve genellikle yaygındır. Ezilme artefaktı ve kan damarları etrafında bazofilik nükleer DNA birikmesi (Azzopardi etkisi) görülebilir. Nöroendokrin büyüme paternleri (organoid, trabeküler, rozet oluşumu, vb.) küçük biyopsilerde tipik olarak yoktur ancak rezeke edilen tümörlerde belirgin olabilir (83).

Pleomorfik tümör dev hücreler de dahil iri hücreler tümörün >%10'unu oluşturmamalıdır. Mitotik sayı yüksektir; tanım olarak > 10 mitoz/2 mm2'dir, ancak ortalama 60 mitoz/2 mm2’dir (32).



Resim 9. Küçük hücreli akciğer karsinomu.

Kombine KHAK'ler, BHNEK de dahil, ilave bir KHDAK bileşeni ile KHAK'den oluşan tümörlerdir. En yaygın olarak, ikinci bileşen BHAK, adenokarsinom veya SCC'dir, ancak nadiren iğsi veya dev hücreli karsinomdan oluşabilir. Kombine KHAK tanısında mevcut KHDAK bileşenlerinin her biri belirtilmelidir. Tümörün kombine KHAK/BHNEK veya kombine KHAK ve BHAK olarak sınıflandırılabilmesi için iri hücrelerin tümörün ≥ %10'unu oluşturması gerekir

Oran şartı adenokarsinom ve SCC gibi diğer küçük hücreli olmayan bileşenler için geçerli değildir. Kombine bir KHAK'de adenokarsinom bileşeninin varlığı veya hiç sigara içmemiş bir kişide yeni bir KHAK tanısı, moleküler testler ve EGFR/ALK mutasyonu gibi değerlendirmeler gerektirir. KHAK ve eşit veya daha fazla miktarda iğsi hücreli ve/veya dev hücreli karsinom veya heterolog sarkomatöz bileşen içeren tümörler, tanımlanan histolojiler belirtilerek kombine KHAK olarak sınıflandırılmalıdır.

2.11.8. Evreleme

KHAK ve kombine KHAK, akciğer karsinomları için kullanılan TNM sistemine göre evrelendirilmelidir. Veterans Administration Lung Study Group (VALSG) sistemi, KHAKsınırlı evre (limited-stage)veyaygın evre (extensive-stage) olarak sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, TNM evreleme sistemiprognostik açıdan daha anlamlı olup, kullanımının tercih edilmesi önerilmektedir (25).

2.11.9. Prognoz

Evre IV KHAK'nin prognozu kötü olup, cisplatin ve etoposid kullanılan konvansiyonel kemoterapi ile 2 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %8,5 yıllık sağkalım oranı ise %2'dir ve bu oran 1992 ile 2007 yılları arasında değişmemiştir. Bununla birlikte, iki faz III çalışma, metastatik KHAK'li hastalarda PDL1 inhibitörü ile birinci basamak kemoterapi uygulamasının, yalnızca kemoterapiye kıyasla 2–3 aylık tutarlı bir sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir (84, 85). Klinik uygulamada kombinasyon kemoterapisi ve PDL1 inhibitörüne yanıtı öngören, prospektif olarak doğrulanmış biyobelirteçler bulunmamaktadır (85). Retrospektif çalışmalarda ise

PDL1 kombine pozitif skorunun > 1 olması ve yüksek tümör mutasyon yükünün, immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (86, 87).

Sınırlı evre KHAK hastalarında, eşzamanlı kemoterapi ve radyasyon standart tedavi yaklaşımıdır ve bu hastalarda medyan genel sağkalım 25–30 ay, 5 yıllık genel sağkalım oranı ise %31–34'tür (88). T1–T2 ve lenf nodu tutulumu olmayan KHAK hastalarında cerrahi rezeksiyon bir seçenek olup, adjuvan kemoterapiden fayda sağlama olasılıkları yüksektir(89). Daha genç yaş, kadın cinsiyet ve sınırlı hastalık için cerrahi uygulanması, olumlu prognostik faktörler arasında yer alır.

2.12. AKCİĞER NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLERİNDE İMMÜNOHİSTOKİMYA

Karsinoid tümörler düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler için pozitif, ancak yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler ile negatiftir. Bu tümörler kromogranin A, sinaptofizin, CD56 ve INSM1 gibi nöroendokrin belirteçler için güçlü reaktiftirler (90, 91). TTF1, periferal tümörlerde pozitif, ancak santral tümörlerde genellikle negatiftir.Ki-67, özellikle TK ile AK ayrımında akciğer karsinoidleri için tanı kriterleri arasında yer almaz (92). Ki-67 indeksi %5'in üzerinde olan tümörler daha çok AK olma eğiliminde olsa da, bu kesin bir sınır değildir (93). Ki-67'nin asıl görevi, ezilme artefaktlı sitoloji veya biyopsi örneklerinde yüksek dereceli nöroendokrin karsinomları (KHAK veya BHNEK gibi) dışlamaktır.

KHAK tipik olarak AE1/AE3 ve CAM5.2 gibi sitokeratinler için genellikle kenarsal ve noktasal bir paternle boyanır, ancak yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler için negatiftir. CK7 vakaların <%50'sinde pozitiftir ve CK20 genellikle negatiftir.KHAK'lerin çoğu kromogranin, sinaptofizin ve CD56 (NCAM) gibi nöroendokrin belirteçler için boyanır; bunlar içerisinden CD56 en sensitif ancak daha az spesifiktir (94).

Kromogranin için boyanma zayıf ve fokal olabilir (70). SCLC vakaların yaklaşık %5-10'unda bu belirteçlerin üçü için de negatif olabilir. Çalışmalar INSM1'in kromogranin, sinaptofizin ve CD56 kombinasyonundan daha fazla veya daha az

spesifik olup olmadığı konusunda değişken sonuçlar göstermiştir, ancak INSM1'in özellikle KHAK ortamında güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir (90, 95). ASCL1 (hASH1) nöroendokrin farklılaşmanın ek bir belirteci olarak ortaya çıkmaktadır, ancak KHAK'deki değerinin daha fazla değerlendirilmesi gerekmektedir (96).

TTF1 ekspresyonu, kullanılan klona bağlı olarak KHAK'lerin %90-95'inde bildirilmiştir, ancak küçük hücreli karsinom ortamında pulmoner köken için spesifik değildir. Napsin A KHAK'de negatiftir (97) p63 ve p40 KHAK'de genellikle negatiftir. Bazı serilerde fokal boyanma bildirilmiştir, ancak diffüz nükleer boyanma gözlenmez. KHAK'lerin büyük çoğunluğu RB1 protein kaybı ve p53 aşırı ekspresyonu veya null ekspresyonu gösterir.

BHNEK tanısı için nöroendokrin bir markerin ekspresyonu gereklidir. Çoğu tümör, üç standart nöroendokrin markerdan (sinaptofizin, kromogranin A, CD56 [NCAM1]) ikisini veya üçünü eksprese eder (68, 70). Ancak, morfolojik özellikler BHNEK için destekleyici ise, tek bir nöroendokrin markerin ekspresyonu bile tanıyı desteklemek için kabul edilir (70). Yalnızca CD56 ile boyanan vakaların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır, çünkü bu markerin özgüllüğü daha düşüktür (70). Son yıllarda, özellikle ASCL1 (hASH1) ve INSM1 gibi ek nöroendokrin markerlar ortaya çıkmış olsa da, bu markaların BHNEK tanısındaki rolü hala netleştirilmemiştir. Önemli olarak, NSE kullanılmamalıdır çünkü özgüllüğü düşüktür (70).

BHNEK'lerin yaklaşık %50'si TTF1 ekspresyonu gösterir. Napsin A genellikle negatiftir, ancak az oranda BHNEK'lerin zayıf/fokal boyanabilir (65, 97). Difüz/şiddetli TTF1 boyanması ile negatif veya minimal napsin A'nın kombinasyonu, profili akciğer adenokarsinomunda nadir olması nedeniyle BHNEK (veya KHAK) için ayırt edici bir özelliktir (97). Pansitokeratinler, BHNEK'de genellikle güçlü ve difüz boyanmaya sahiptir; ancak bazı BHNEK'lerde KHAK'e benzer granüler boyanma görülebilir.

2.12.1. Sinaptofizin

Xp11.23 kromozom bölgesinde yer alan SYP geni tarafından kodlanan bu integral membran glikoproteini, presinaptik nörosekretuar veziküllerde bulunur. Nöroendokrin farklılaşmanın önemli belirteçlerinden biri olup, immünohistokimyasal değerlendirmede diffüz sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edilir.

Nöroendokrin neoplazilerin (NEN) tanısında kromogranin A, CD56 ve INSM1 ile birlikte kullanılan bu marker, fizyolojik olarak beyin, nöroendokrin doku, adrenal medulla, pankreas adacıkları, epifiz bezi ve paratiroid dokusunda eksprese edilir.

Patolojik açıdan, nöroblastom, nöroendokrin tümörler (NET), nöroendokrin karsinom (NEK), adrenokortikal neoplaziler, paraganglioma, feokromositoma, Merkel hücreli karsinom, paratiroid neoplazileri, medüller tiroid karsinomu, primitif nöroektodermal tümörler (PNET) ve pilositik astrositomlar gibi birçok tümörde pozitif immünreaktivite gösterir.

2.12.2. Kromogranin

Nöronlar ve endokrin hücrelerin sekretuar granüllerinde lokalize olan bir proteindir. Kromogranin A, nörosekretuar granüllerin çözünür fraksiyonunda bulunan asidik glikoproteinleri hedefleyen sitoplazmik bir immünohistokimyasal belirteçtir. Bu özellikleri nedeniyle fizyolojik olarak nöroendokrin hücrelerde eksprese edilmekte ve nöroendokrin neoplazilerin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Fizyolojik ekspresyon gösterdiği dokular arasında adrenal medulla kromafin hücreleri, pankreas adacıkları, paratiroid bezi, tiroidin C hücreleri ve çeşitli dokulardaki nöroendokrin ve ganglion hücreleri bulunmaktadır.

Pozitif immünreaktivite gösteren neoplaziler arasında nöroendokrin ve ganglion hücre kökenli tümörler (karsinoidler, Merkel hücreli karsinom, nöroendokrin tümörler [NET], nöroendokrin karsinomlar [NEK], paragangliomalar), desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör, orta kulak adenomu, hipofiz adenomu ve bazı fetal tip tümörler sayılabilir.

2.12.3. CD56

Hücreler arası adezyonda rol oynayan, membrana bağlı bir glikoproteindir. Küçük hücreli akciğer karsinomlarının (KHAK) yaklaşık %15-20'sinde sinaptofizin ve kromogranin A ekspresyonu negatif olabilir, ancak bu vakaların büyük çoğunluğu CD56 pozitiflik gösterir.

CD56, özgüllüğünün düşük olması nedeniyle pulmoner olmayan nöroendokrin tümörlerin tanısında güvenilir bir belirteç olarak tercih edilmemektedir. Bununla birlikte, özellikle İnsülinoma ilişkili protein 1 (INSM1) rutin kullanıma girmeden önce, pulmoner patolojilerde ve KHAK tanısında önemli bir marker olarak kullanılmıştır. SCLC'lerin çoğu kromogranin, sinaptofizin ve CD56 (NCAM) gibi nöroendokrin belirteçler için boyanacaktır; bunlar içerisinden CD56 en hassas ancak daha az spesifiktir(91, 94).

2.12.4. Ki-67

Nadir görülen akciğer karsinoidleri (NET'ler), mevcut DSÖ sınıflamasında tanımlanandan daha yüksek mitoza (>10 mitoz/2 mm²) ve/veya beklenenden daha yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine (>%30) sahip olup AK'nin morfolojik özelliklerini gösterebilir (93, 98, 99). Bu tür yüksek proliferatif karsinoid vakalarının genomik analizleri sınırlı sayıdadır; ancak RB1 veya TP53 mutasyonlarının olmaması, ve MEN1 mutasyonlarının varlığına dayanarak bu tümörlerin karsinoidler ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (36). Bu tümörler genellikle pankreasta G3 NET olarak kabul edilenlerle ilişkilidir; ancak akciğer bağlamında, bu tümörlerin sınıflamaya nasıl dahil edileceğini belirlemek için daha fazla klinik, patolojik ve genetik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu tanımlanan yüksek proliferatif karsinoidler, primer akciğer rezeksiyonlarında nadir görülmekte olup, bu da tümörlerle ilgili verilerin az olmasını açıklamaktadır. Buna karşılık, bu tür tümörler evre IV hastalıklarda oldukça yaygındır; yakın tarihli bir çalışmada, metastatik örneklerin %23'ünde 2 mm² başına >10 mitoza ve %27'sinde >%20(hot-spot) Ki67 oranlarına rastlanmıştır (7). Primer ve metastatik örnekleri eşleşen hastalarda, metastatik örneklerin önemli bir kısmında mitoz ve

Ki-67 oranlarında artış gözlemlenmiştir (7, 24). Dolayısıyla, metastatik ortamda karsinoidlerin geniş bir proliferatif aralığa sahip olabileceğinin bilinmesi önemlidir.

Mevcut durumda, bu tür tümörler genellikle BHNEK (büyük hücreli nöroendokrin karsinom) olarak sınıflandırılmaktadır; ancak prognozlarının konvansiyonel BHNEK'den farklı olduğu öne sürülmüştür. Bu tümörler daha iyi tanımlanana kadar, karsinoid tümörlerin histolojik özelliklerinin varlığını belirten bir not eklenmesi, mitoz sayılarının belirtilmesi ve mümkünse Ki-67 indeksinin raporlanması önerilmektedir. Mitoz sayım yöntemine dikkat edilmesi gereklidir, çünkü mitoz sayıları mikroskop üreticisi ve modeliyle değişen mikroskop görüş alanlarına uyum nedeniyle yanlış bir şekilde yüksek çıkabilir(30).BHNEK'deki Ki-67 proliferasyon indeksi daima %30'un üzerinde ve genellikle %40'ın üzerindedir, bazı vakalar ise KHAK'nin tipik aralığı olan ≥ %80'e kadar ulaşabilir (65). Ki-67, KHAK veya genel olarak nöroendokrin tümörler (NET'ler) için tanı kriteri olmasa da, ezilme artefaktı gösterebilen karsinoid tümörlerin yanlış teşhisini önlemek için ezilmiş biyopsilerde yararlı olabilir. KHAK için bildirilen Ki-67 indeksi %65-100 ve tipik karsinoidler için <%5'tir, ancak atipik karsinoidlerde %30'a varan proliferasyon oranları bildirilmiştir. Neredeyse tüm vakalarda, çok yüksek bir proliferasyon oranı karsinoid tümörü dışlarken, çok düşük bir oran KHAK'yi dışlar (30, 100). Sitoloji örneklerinde, MIB1 klonu kullanıldığında CytoLyt fiksasyonunun Ki-67'yi azalttığı, ancak Ki-67 30-9 antikoru ile azaltmadığı bildirilmiştir (101). Orthopedia homeobox proteininin (OTP) yüksek dereceli tümörlerin aksine karsinoidleri boyadığı gösterilmiştir (102, 103).

2.12.5. POU Class2 Homeobox 3 (POU2F3)

POU2F3, nadir görülen, kemosensör ve immünmodülatör fonksiyonlara sahip olduğu düşünülen tuft hücrelerinin ana transkripsiyonel düzenleyicisidir. Tuft hücreleri, solunum yolları da dahil olmak üzerefarklı epitel dokularında seyrek olarak bulunur ve akciğer hava yollarında fırçamsı hücreler (brush cells) olarak da adlandırılır (104).

Bu hücrelerin kısmen kemosensör işlevi gördükleri, yani “lümen sensörleri” olarak hareket ettikleri düşünülmektedir (105, 106).

İlk kez 1990'lı yıllarda**,** farelerde Skn-1a (diğer adıyla Pou2f3) olarak tanımlanmıştır.

POU2F3 antikoru, normal dokularda sınırlı ve seçici bir boyanma paterni gösterir. Özellikle:

- Solunum epiteli(nazal kavite, trakea, bronşlar)
- Gastrointestinal sistem mukozası (özofagus, mide, ince bağırsak)
- Timus ve timik epitelial hücrelergibi bölgelerdeki tuft hücrelerde nükleer pozitiflik izlenir.

POU2F3 (aynı zamanda SKN-1a/OCT-11 olarak da bilinir), son zamanlarda küçük hücreli akciğer kanserinin yaklaşık %10-12'sinde eksprese edilen ve bu tümörlerin canlılığı için gerekli olan yeni bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Akciğer kanserlerinin moleküler alt tiplerinin belirlenmesi, hem tanı hem de hedefe yönelik tedavi yaklaşımları açısından büyük önem kazanmıştır. POU2F3 ekspresyonu, standart nöroendokrin (NE) belirteçlerinin düşük veya negatif olduğu tümörlerle güçlü bir şekilde ilişkilidir (82). Tuft hücre benzeri küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)varyantı ilk kez Huang ve ark. tarafından tanımlanmış olup, POU2F3-pozitif KHAK, tüysü hücrelerin tam bir gen ekspresyon programını sergilemektedir. Bu nedenle "tuft hücre benzeri KHAK" olarak da adlandırılmıştır (107). Bu tümörlerin gen ekspresyon profillerinin tuft hücrelere benzer olduğu gösterilmiştir. Bu alt tipte, POU2F3 tümör hücre canlılığı için gerekli onkogen olarak tanımlanmıştır (SCLC-P).

Morfolojik düzeyde, POU2F3 pozitif KHAK; tipik KHAK özelliklerini taşımakla birlikte, kombine histolojide göstermektedir (108). Son yıllarda yapılan moleküler sınıflandırmalarda, KHAK'nin dört alt tipi tanımlanmıştır: ASCL1, NEUROD1, YAP1 ve POU2F3.

POU2F3-pozitif KHAK alt tipi,klasik nöroendokrin belirteçlerin negatifliği ile karakterize olup, diğer alt tiplerden farklı davranış gösterir.Bu tümörlerde POU2F3 antikoru ile güçlü ve yaygın nükleer pozitiflik izlenir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2023-12/23 karar numaralı etik kurul onayıyla gerçekleştirilmiştir (Ek-3). Çalışma için gerekli bütçe, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince 2025/028 numaralı proje ile sağlandı.Olguların kullanım izni için Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji HastanesiBilimsel Kurulu'ndan, 12.01.2024 tarihli 320605 sayılı karar ile onay alındı (Ek-2).

3.2. OLGU SEÇİMİ

Çalışmamızda Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğinde 2017-2024 yılları arasında akciğerde nöroendokrin karsinom, nöroendokrin tümör, küçük hücreli akciğer karsinomu, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, atipik ve tipik karsinoidtümör, kombine KHAK-BHNEKtanısı alan hastalar retrospektif olarak taranarak belirlendi. Ayrıca 2024-2025 yılları arasında tanı almış akciğer adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinom olguları da çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik ve tümöre ait parametreleri rapordan sağlandı. Mikroskobik incelemede tümör histolojik tipleri tekrar revize edildi, aşağıda açıklanmış histolojik kriterler arandı ve uygun şekilde skorlandı. Histolojik değerlendirmede güncel DSÖ Akciğer Tümör Sınıflamasında yer alan NEN tanı kriterleri kullanıldı.

Kabul Kriterleri

- 18 yaş üstü hastalar
- Tanı koymaya ve immünohistokimyasal çalışma yapmaya olanak sağlayacak şekilde tümör içeren parafin blok bulunması

- NEN olduğu kanıtlanmış olguların, en az bir nöroendokrin immünohistokimyasal belirteç ile (Sinaptofizin, Kromogranin A, CD56) pozitiflik göstermesi
- Olguların tanı konulmuş primer pulmoner tümöre sahip olması
- Olguların patoloji arşivinde yer alan klinik ve histopatolojik bilgilerinin eksiksiz ve değerlendirmeye uygun olması

Dışlanma Kriteri

- Tanı için kullanılan hematoksilen-eozin (H&E) boyalı preparatlara veya tümör dokusunu içeren parafin bloklarına ulaşılamayan olgular
- Akciğer dışı kaynaklı metastatik nöroendokrin tümörler
- Mevcut parafin bloklarında tümör alanının immünohistokimyasal analiz için yeterli miktarda olmaması

3.3. HİSTOLOJİK KRİTERLER VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

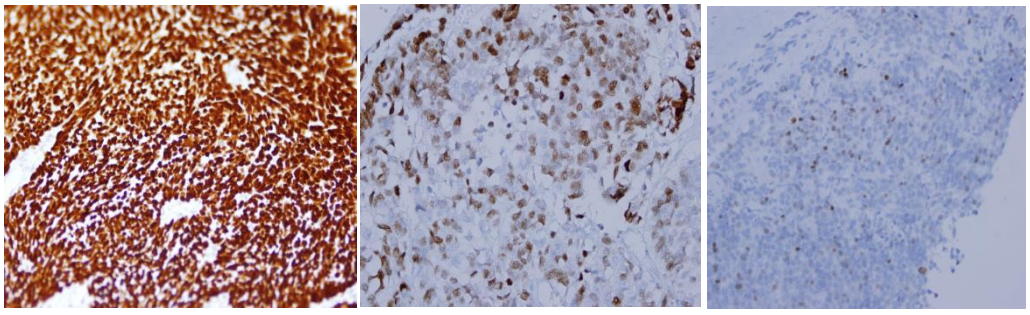
Çalışma başında belirlenen POU2F3 antikor testi için 298 adet vakanın 36'sı nöroendokrin tümör grubunda bir bölümünün görece daha az nöroendokrin morfoloji düşündürmesi, tümör alanının yetersiz olması ve H&E camı veya parafin bloğu bulunamaması gibi sebepler ile elendi. Vakaların tamamı %10'luk nötral formalin solüsyonu ile fikse edilmiş olup, rutin histolojik doku takibi sonrası elde edilen parafin bloklardan; bronkoskopik biyopsi (transbronşiyal ve endobronşiyal biyopsiler), wedge rezeksiyon, segmentektomi ve lobektomi materyallerine ait doku örnekleri, iki deneyimli patolog tarafından ışık mikroskobunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirilmiştir. Tüm olgular 2021 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri ile yeniden gözden geçirilerek sınıflandı. Seçilen vakaların 191 tanesi küçük hücreli akciğer karsinomu, 32 tanesi büyük hücreli nöroendokrin karsinom, 8 tanesi tipik karsinoid tümör, 7 tanesi atipik karsinoid tümör, 11 adet skuamöz hücreli karsinom, 10 adet Adenokarsinomdu. 35 Tane vaka özel grup yapılmadı. Vakanın tamamında elde bulunan preparatlar incelenmiş ancak yeterli tümör alanı bulunmaması ve bloğuna ulaşılamaması sebebiyle 262'sine POU2F3 antikoru uygulanabilmiştir.

Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, cerrahi eksizyon materyali tipi, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, tümörlerin gelişim paterni, nekroz varlığı ve mitoz sayısı, kromatin özelliği, hücre boyutu, nükleol belirginliği bakımından değerlendirildi.

Sağ kalım süreleri not edildi. Tümör çapı belirsiz olan olgularda tümör boyutu radyolojik görüntüleme verilerinden sağlandı.

Tümörün gelişim paterni, diffüz, solid, nest, trabekül/kordon, rozet ve sinsityal gelişim olarak sınıflandı. Nükleus morfolojik özelliklerine göre, yuvarlak/oval, iğsi, palizatlanma göstermesi, ezilme artefaktı (crush), molding yapması ve apoptotik debristen zengin olmasına göre sınıflandı. Kromatin yapısı, tuz-biber kromatin, hipekromazi ve veziküler kromatin olarak ayrıldı. Sitoplazma özelliği, berrak, dar, orta ve geniş olarak ayrıldı. Hücre boyutu küçük, orta, büyük olarak değerlendirildi.Ki-67 proliferasyon indeksi, mitoz skoru ve nekroz varlığı ise prognostik faktörler açısından değerlendirilen özelliklerdi.

Kromogranin-A, Sinaptofizin, CD56, TTF-1, Pan-CK ve CK-7 ile immünhistokimyasal boyamaları %1 ve üstü oranda boyanma varsa pozitif olarak kabul edildi. Ki67 için hot-spot alanda 100 hücrede pozitif hücre sayısı belirlendi. TTF-1, Kromogranin-A, Sinaptofizin ve CD56'nın boyanma yüzdeleri ve boyanma şiddeti değerlendirildi. CK7 ve PanCK için hücrelerin %50'sinden fazlasında boyanma olduğunda yaygın boyanma, %50'den az hücrede boyanma olduğunda fokal boyanma olarak kabul edildi.



Resim 10. TTF-1'insırasıyla kuvvetli, orta ve zayıf şiddette boyanma gösteren tümör örnekleri.

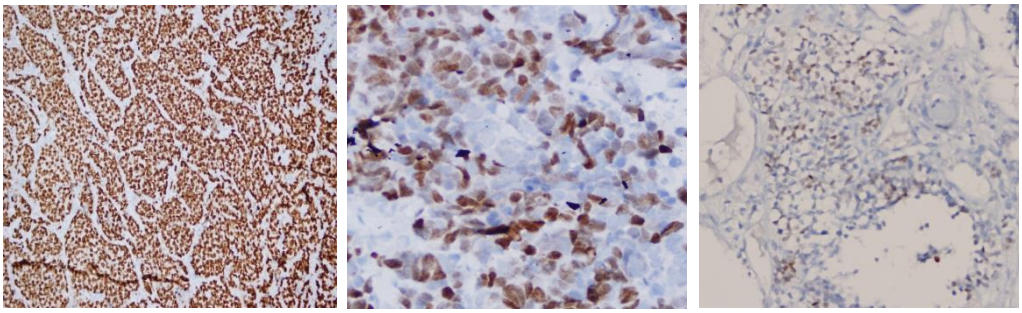
3.4. YÖNTEM

Değerlendirilecek olguların lamları ışık mikroskobunda incelendi. POU2F3 çalışması için H&E boyalı preparatlar yardımıyla cerrahi rezeksiyon materyalinin elimizde bulunmaması durumunda biyopsi materyalinden, tercihen Kromogranin-A, Sinaptofizin ve TTF-1 çalışılmış blok seçildi. Çalışma için seçilen bloklardan immünohistokimya çalışması için 3-4 mikron kalınlığında kesitler elde edilerek pozitif yüklü lamlara alındı. Kesitlerin alındığı lamlar 40°C'lik etüvde 12 saat boyunca bekletildi.

İmmünohistokimyasal çalışmaların standardizasyonu için kontrol blokları belirlendi. İmmünohistokimyasal boyamalarda pozitif kontrol olarak alveol ve bronş epitel hücresi içeren akciğer dokuları ve timus kaynaklı skuamöz hücreli karsinom tanılı tümör dokuları kontrol bloğu olarak kullanıldı. Kontrol blokları kullanılarak antikorlar için dilüsyon oranları ayarlandı.

POU2F3 (Cell Signaling Technology, clone E5N2D) rabbit monoklonal antikor; 1/100 dilüsyon) ile Ventana Benchmark ultra IHC/ISH otomatik boyama cihazında Ultraview Universal DAB Detection Kit kullanılarak çalışmalar tamamlandı.

Çalışmamızda hazırlanan POU2F3 belirteci ile boyanan preperatlar değerlendirildi. POU2F3 antikorunun değerlendirilmesinde nükleer boyanma esas alındı. Boyanan hücre yüzdesi ve şiddeti not edildi. Boyanma şiddeti zayıf, orta ve kuvvetli olarak belirlendi (Resim 21). Belirlenen parametrelerin tümör gruplarında dağılım oranları ve tümör grupları arasında farklılık gösterip göstermediği incelendi. Bu parametrelerle POU2F3 durumu ve diğer nöroendokrin belirteçler ile arasında bir ilişki olup olmadığı not edildi.



Resim 11. Çalışmamızda POU2F3'ünsırasıyla kuvvetli, orta ve zayıf şiddette nükleer boyanma gösteren tümör örnekleri.

Çalışmamızda POU2F3, TTF-1 ve NE belirteçler (Kromogranin-A, Sinaptofizin, CD56) için boyanma şiddeti zayıf, orta ve kuvvetli olarak belirlendi. Değerlendirme ve skorlama için histoskor (h-score) değerlendirildi ve boyanma şiddeti (yok=0, zayıf = 1,orta = 2, güçlü = 3) ile boyanan hücre yüzdesi (1-100%) çarpılarak belirlendi. Her örnekte pozitif hücre yüzdesi ile baskın boyanma yoğunluğu çarpılarak H-skoru (0-300 arasında) hesaplandı. Üç standart nöroendokrin (NE) belirteç(Sinaptofizin, Kromogranin A, CD56) ve Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1 (TTF-1) için ayrı ayrı boyanma yüzdeleri ve şiddetleri değerlendirildi. Tümörler POU2F3 pozitif (SCLC-P) ve negatif alt grubu olarak sınıflandırıldı. Belirlenen parametrelerin tümör gruplarında dağılım oranları ve tümör grupları arasında farklılık gösterip göstermediği incelendi. Bu parametrelerle POU2F3 durumu arasında bir ilişki olup olmadığı not edildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, değişkenlerin türüne ve dağılım özelliklerine göre uygun analiz yöntemleri tercih edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilirken, varyansların homojen olup olmadığı Levene testi ile test edilmiştir. Dağılım özelliklerine göre sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ya ortalama ± standart sapma, ya da normal dağılım varsayımı karşılanmıyorsa medyan (minimum-maksimum) veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) şeklinde sunulmuştur. Kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak raporlanmıştır.

İki bağımsız grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında, veriler parametrik test varsayımlarını sağlıyorsa Student's t-testi uygulanmıştır. Ancak normal dağılım ya da varyans homojenliği koşullarının sağlanmadığı durumlarda bu karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılması gerektiğinde, dağılımın normal olmadığı veya varyansların eşit olmadığı durumlarda Kruskal-Wallis testi tercih edilmiştir. Kruskal-Wallis testi sonucunda gruplar arası anlamlı bir fark saptanması durumunda, bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında genel olarak Pearson'un ki-kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Ancak 2 × 2'lik çapraz tablo analizlerinde hücrelerin beklenen frekanslarının en az dörtte birinde 5'ten küçük değerler gözlendiğinde, analizler Fisher'in exact testi ile gerçekleştirilmiştir. Aynı yapıdaki tablolarda, beklenen frekansların 5 ile 25 arasında kaldığı durumlarda ise süreklilik düzeltmeli ki-kare testi uygulanmıştır. Daha fazla kategori içeren tablolar (RxC yapısında) ve beklenen hücre frekanslarının yetersiz kaldığı senaryolarda ise daha uygun bir test olan Fisher Freeman Halton testi tercih edilmiştir.

Çalışmada, nöroendokrin panelde yer alan TTF-1, kromogranin, sinaptofizin, CD56 ve POU2F3 antikorlarının tamamının çalışılabildiği örneklemde, dörtlü nöroendokrin marker kombinasyonlarına göre POU2F3 pozitifliğinin rastlantısal olarak %50 olasılıkla görülüp görülmediğini değerlendirmek amacıyla Binom testi kullanılmıştır. Bu test, POU2F3 ekspresyonunun belirli marker kombinasyonlarında beklenen düzeyin anlamlı biçimde altında ya da üstünde olup olmadığını analiz etmek için tercih edilmiştir.

Nöroendokrin karsinom (NEC) tanısı alan olgular içerisinde alt tiplere ve POU2F3 ekspresyonuna göre genel sağkalım düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan-Meier sağkalım analizi ile araştırıldı. 6-aylık, 1-yıllık ve 2-yıllık kümülatif sağkalım hızlarının yanı sıra ortalama beklenen yaşam süresi ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

Verilerin tüm istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan tüm testlerde iki yönlü anlamlılık dikkate alınmış ve aksi belirtilmedikçe $p<0,05$ düzeyi istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda tip I hata riskini azaltmak amacıyla Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. GENEL

Bu çalışmada yaşları 24–87 arasında değişen toplam 277 akciğer nöroendokrin neoplazisine ilişkin veriler incelenmiştir. Olguların 17'si (%6,1) nöroendokrin tümör (NET), 260'ı (%93,9) ise nöroendokrin karsinom (NEK) olarak sınıflandırılmıştır. Tüm serinin ortalama yaşı 65,7 ± 9,8 yıl olup hastaların 60'ı (%21,7) kadın, 217'si (%78,3) erkektir.

4.1.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Tablo 5'de olguların histolojik alt tiplerine göre demografik verileri ve tümöre ilişkin özellikleri sunulmaktadır. Alt tipi belirlenen NET olgularının 8'i (%53,3) tipik karsinoid, 7'si (%46,7) atipik karsinoid olarak tanımlanmıştır. Histolojik alt tipi saptanan NEK olgularının 191'i (%74,0) KHAK, 32'si (%12,4) BHNEKolup 35 olguda (%13,6) alt tip belirlenememiştir.

Tablo 5. Olguların histolojik alt tiplerine göre demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular.

	Tüm olgular (n=277)	**Nöroendokrin tümör (n=17)**	**Nöroendokrin karsinom (n=260)**
Yaş (yıl) *	65,7±9,8	59,3±13,1	66,2±9,4
Yaş aralığı (yıl)	24-87	36-79	24-87
Cinsiyet			
Kadın	60 (%21,7)	9 (%52,9)	51 (%19,6)
Erkek	217 (%78,3)	8 (%47,1)	209 (%80,4)
Cerrahi girişim şekli			
Biyopsi	211 (%80,2)	5 (%29,4)	206 (%83,7)
Wedge rezeksiyon	5 (%1,9)	2 (%11,8)	3 (%1,2)
Lobektomi	17 (%6,5)	9 (%52,9)	8 (%3,3)
Kitle eksizyonu	30 (%11,4)	1 (%5,9)	29 (%11,8)
Biyopsi yeri			
Primer doku	169 (%61,5)	16 (%94,1)	153 (%59,3)
Metastatik doku	106 (%38,5)	1 (%5,9)	105 (%40,7)

Tablo 5. Devam. Olguların histolojik alt tiplerine göre demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular.

	Tüm olgular (n=277)	Nöroendokrin tümör (n=17)	Nöroendokrin karsinom (n=260)
Metastaz odağı			
Karaciğer	25 (%9,0)	0 (%0,0)	25 (%9,6)
Beyin	17 (%6,1)	0 (%0,0)	17 (%6,5)
Kemik	11 (%4,0)	0 (%0,0)	11 (%4,2)
Diğer	22 (%7,9)	1 (%5,9)	21 (%8,1)
Tümor lokalizasyonu			
Sol akciğer	100 (%48,8)	5 (%33,3)	95 (%50,0)
Sağ akciğer	105 (%51,2)	10 (%66,7)	95 (%50,0)
Lokalizasyon			
Santral	65 (%52,4)	3 (%27,3)	62 (%54,9)
Perifer	59 (%47,6)	8 (%72,7)	51 (%45,1)
Tümor boyutu (mm) **	45,0 (5,0-155,0)	20,0 (6,0-55,0)	47,0 (5,0-155,0)
Histolojik alt tip			
Tipik karsinoid tümör	-	8 (%53,3)	-
Atipik karsinoid tümör	-	7 (%46,7)	-
Küçük hücreli akciğer karsinomu	-	-	191 (%74,0)
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	-	-	32 (%12,4)
Alt tip belirlenemeyen	-	-	35 (%13,6)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

4.1.2. Histopatolojik bulgular

Tablo 6 Akciğer nöroendokrin karsinom alt tiplerine görenöroendokrin paternleri ve diğer morfolojik parametrelerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri; Tablo 7 ise tüm örneklemde ve NET-NEK alt gruplarında immünohistokimyasal boyanma bulgularını özetlemektedir. Bu verilerin ayrıntılı analizi Tablo 7 (devam)'da genişletilmiştir.

Tablo 6. Nöroendokrin karsinom alt tiplerine göre olguların nöroendokrin paternleri ve diğer parametrelerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler .

	KHAK (n=191)	**BHNEK (n=32)**	**Tanısı belirsiz (NOS) (n=35)**
Patern özellikleri			
Diffuz patern	155 (%81,2)	5 (%15,6)	18 (%51,4)
Solid patern	35 (%18,3)	8 (%25,0)	7 (%20,0)
Nested patern	46 (%24,1)	12 (%37,5)	7 (%20,0)
Organoid patern	10 (%5,2)	22 (%68,8)	15 (%42,9)
Rozet	24 (%12,6)	16 (%50,0)	8 (%22,9)
Trabekül	24 (%12,6)	8 (%25,0)	1 (%2,9)
İğsilenme	67 (%35,1)	4 (%12,5)	11 (%31,4)
Ezilme artefaktı	159 (%83,2)	8 (%25,0)	20 (%57,1)
Yuvarlak oval nükleus	127 (%66,5)	24 (%75,0)	19 (%54,3)
Molding	1 (%0,5)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Apoptotik debris	119 (%62,3)	24 (%75,0)	15 (%42,9)
Kromatin özellik			
Tuz biber	19 (%10,1)	9 (%28,1)	7 (%20,6)
Hiper kormazi	164 (%86,8)	10 (%31,3)	21 (%61,8)
Veziküler	6 (%3,2)	13 (%40,6)	6 (%17,6)
Sitoplazma			
Dar	158 (%84,0)	6 (%18,8)	17 (%48,6)
Geniş	4 (%2,1)	19 (%59,4)	9 (%25,7)
Orta	26 (%13,8)	7 (%21,9)	9 (%25,7)
Hücre boyutu			
Küçük	133 (%75,6)	2 (%8,7)	15 (%50,0)
Orta	41 (%23,3)	7 (%30,4)	8 (%26,7)
Büyük	2 (%1,1)	14 (%60,9)	7 (%23,3)
Nükleol belirginlik	10 (%5,2)	13 (%40,6)	11 (%31,4)
Mitoz sayısı *	25 (5-96)	30 (9-99)	28 (5-52)
Nekroz			
Yok	49 (%28,0)	3 (%9,4)	9 (%28,1)
Fokal	31 (%17,7)	5 (%15,6)	9 (%28,1)
Yaygın	95 (%54,3)	24 (%75,0)	14 (%43,8)

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

4.1.3. İmmünohistokimyasal Bulgular

Tablo 7. Olguların immünohistokimyasal bulgularına ait sonuçlar.

	Tüm olgular (n=277)	**Nöroendokrin tümör (n=17)**	**Nöroendokrin karsinom (n=260)**
POU2F3			
Boyanma yok	183 (%75,9)	14 (%100,0)	169 (%74,4)
Boyanma var	58 (%24,1)	0 (%0,0)	58 (%25,6)
POU2F3 boyanma yüzdesi *	20,0 (1,0-100,0)	0,0 (0,0-0,0)	20,0 (1,0-100,0)
POU2F3 boyanma kuvveti			
Zayıf	12 (%20,7)	-	12 (%20,7)
Orta	24 (%41,4)	-	24 (%41,4)
Kuvvetli	22 (%37,9)	-	22 (%37,9)
POU2F3 H skor **	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)
Kromagranin-A			
Boyanma yok	42 (%15,2)	0 (%0,0)	42 (%16,8)
Boyanma var	225 (%84,3)	17 (%100,0)	208 (%83,2)
Kromagranin-A boyanma yüzdesi *	90,0 (5,0-100,0)	100,0 (90,0-100,0)	90,0 (5,0-100,0)
Kromagranin-A boyanma kuvveti			
Zayıf	71 (%31,6)	1 (%5,9)	70 (%33,7)
Orta	89 (%39,6)	2 (%11,8)	87 (%41,8)
Kuvvetli	65 (%28,9)	14 (%82,4)	51 (%24,5)
Kromagranin-A H skor **	150,0 (50,0-200,0)	300,0 (300,0-300,0)	140,0 (40,0-200,0)
Sinaptofizin			
Boyanma yok	24 (%8,8)	0 (%0,0)	24 (%9,4)
Boyanma var	248 (%91,2)	17 (%100,0)	231 (%90,6)
Sinaptofizin boyanma yüzdesi *	95,0 (5,0-100,0)	100,0 (10,0-100,0)	90,0 (5,0-100,0)
Sinaptofizin boyanma kuvveti			
Zayıf	127 (%51,2)	6 (%35,3)	121 (%52,4)
Orta	93 (%37,5)	8 (%47,1)	85 (%36,8)
Kuvvetli	28 (%11,3)	3 (%17,6)	25 (%10,8)
Sinaptofizin H skor **	100,0 (70,0-200,0)	200,0 (95,0-200,0)	95,0 (70,0-200,0)
CD56			
Boyanma yok	8 (%4,4)	0 (%0,0)	8 (%4,7)
Boyanma var	175 (%95,6)	12 (%100,0)	163 (%95,3)
CD56 boyanma yüzdesi *	100,0 (5,0-100,0)	100,0 (30,0-100,0)	100,0 (5,0-100,0)
CD56 boyanma kuvveti			
Zayıf	20 (%11,5)	3 (%25,0)	17 (%10,5)
Orta	47 (%27,0)	3 (%25,0)	44 (%27,2)
Kuvvetli	107 (%61,5)	6 (%50,0)	101 (%62,3)
CD56 H skor **	300,0 (180,0-300,0)	250,0 (112,5-300,0)	300,0 (180,0-300,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (minimum-maksimum) veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi.

Tablo 7. Devam. Olguların immünohistokimyasal bulgularına ait sonuçlar.

	Tüm olgular (n=277)	Nöroendokrin tümör (n=17)	Nöroendokrin karsinom (n=260)
PANCK			
Boyanma yok	10 (%6,5)	2 (%18,2)	8 (%5,6)
Boyanma var	143 (%93,5)	9 (%81,8)	134 (%94,4)
PANCK boyanma yaygınlığı			
Fokal	47 (%32,9)	5 (%55,6)	42 (%31,3)
Yaygın	96 (%67,1)	4 (%44,4)	92 (%68,7)
PANCK boyanma kuvveti			
Zayıf	107 (%75,4)	7 (%77,8)	100 (%75,2)
Kuvvetli	35 (%24,6)	2 (%22,2)	33 (%24,8)
PANCK boyanma şekli			
Membranöz	29 (%20,4)	2 (%22,2)	27 (%20,3)
Dot-like	89 (%62,7)	7 (%77,8)	82 (%61,7)
CK7			
Boyanma yok	31 (%24,8)	2 (%25,0)	29 (%24,8)
Boyanma var	94 (%75,2)	6 (%75,0)	88 (%75,2)
CK7 boyanma yaygınlığı			
Fokal	16 (%17,0)	1 (%16,7)	15 (%17,0)
Yaygın	78 (%83,0)	5 (%83,3)	73 (%83,0)
CK7 boyanma kuvveti			
Zayıf	22 (%23,4)	2 (%33,3)	20 (%22,7)
Kuvvetli	72 (%76,6)	4 (%66,7)	68 (%77,3)
CK7 boyanma şekli			
Membranöz	54 (%57,4)	4 (%66,7)	50 (%56,8)
Dot-like	22 (%23,4)	2 (%33,3)	20 (%22,7)
Ki-67 *	90,0 (1,0-100,0)	6,0 (1,0-40,0)	90,0 (25,0-100,0)

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

4.2. POU2F3 EKSPRESYONU VE KLİNİK-PATOLOJİK KORELASYONLAR

Çalışmamızda NEK olgularının POU2F3 durumuna göre demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Pozitif ve negatif gruplar arasında yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım, lokalizasyon, metastatik durum, tümör lokalizasyonu ve tümör boyutu bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8 histopatolojik paternleri ortaya koymakta; yalnızca organoid nöroendokrin paternin POU2F3-pozitif olgularda anlamlı olarak daha sık olduğu belirlenmiştir (p=0,024). Kromatin özelliği, hücre boyutu, sitoplazmik özellikler, nükleol belirginliği, mitoz sayısı, nekroz varlığı ve stromal reaksiyon gibi diğer parametreler yönünden fark izlenmemiştir (p>0,05).Ayrıca POU2F3 H-skoru ile de değerlendirilme yapılmış, cinsiyet, organoid patern varlığı ve nükleol belirginliği ilişkilendirilmiştir. Cinsiyete göre fark izlenmezken, organoid patern ve belirgin nükleol varlığı POU2F3 H-skor yüksekliğini bağımsız olarak öngörmüştür (p<0,05).

Tablo 8. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde POU2F3 boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların tümör paterni ve diğer tümör özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.

	POU2F3 NEGATİF (n=169)	**POU2F3 POZİTİF (n=58)**	**p-değeri**
Patern özellikleri			
Diffuz patern	121 (%71,6)	35 (%60,3)	0,152[A]
Solid patern	29 (%17,2)	14 (%24,1)	0,329[A]
Nested patern	38 (%22,5)	20 (%34,5)	0,102[A]
Organoid paten	25 (%14,8)	17 (%29,3)	**0,024**[A]
Trabekül	22 (%13,0)	9 (%15,5)	0,797[A]
İğsilenme	54 (%32,0)	19 (%32,8)	>0,999[A]
Ezilme artefaktı	120 (%71,0)	43 (%74,1)	0,773[A]
Yuvarlak oval nükleus	111 (%65,7)	36 (%62,1)	0,736[A]
Apoptotik debris	106 (%62,7)	30 (%51,7)	0,187[A]
Kromatin özellik			0,175[B]
Tuz biber	20 (%12,0)	11 (%19,6)	
Hiper kormazi	131 (%78,4)	37 (%66,1)	
Veziküler	16 (%9,6)	8 (%14,3)	
Sitoplazma			0,909[B]
Dar	121 (%72,9)	40 (%70,2)	
Geniş	20 (%12,0)	8 (%14,0)	
Orta	25 (%15,1)	9 (%15,8)	
Hücre boyutu			0,686[B]
Küçük	98 (%67,1)	34 (%63,0)	
Orta	35 (%24,0)	13 (%24,1)	
Büyük	13 (%8,9)	7 (%13,0)	
Nükleol belirginliği	20 (%11,8)	13 (%22,4)	0,079[A]
Mitoz sayısı *	25,0 (5,0-99,0)	28,0 (8,0-80,0)	0,250[C]
Nekroz			0,502[B]
Fokal	27 (%17,6)	13 (%23,6)	
Yaygın	86 (%56,2)	31 (%56,4)	

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi. [A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Pearson'un χ^2 testi, [C] Mann Whitney U testi.

4.3. POU2F3 EKSPRESYONUNUN DİĞER İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER İLE KORELASYONU

Tablo 9. POU2F3 durumu ile nöroendokrin belirteçlerin ekspresyon ilişkisini göstermektedir:

Tablo 9. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde POU2F3 negatif ve pozitif gruplara göre olguların diğer immünohistokimyasal ekspresyonlarına ait sonuçları.

	POU2F3 NEGATİF (n=169)	**POU2F3 POZİTİF (n=58)**	**p-değeri**
TTF 1			**<0,001**[A]
Boyanma yok	14 (%8,4)	26 (%46,4)	
Boyanma var	153 (%91,6)	30 (%53,6)	
TTF1 H skor *	300,0 (210,0-300,0)	30,0 (0,0-300,0)	**<0,001**[B]
Kromagranin			**<0,001**[A]
Boyanma yok	17 (%10,6)	18 (%32,1)	
Boyanma var	144 (%89,4)	38 (%67,9)	
Kromagranin H skor *	160,0 (70,0-200,0)	80,0 (0,0-175,0)	**<0,001**[B]
Sinaptofizin			**0,002**[C]
Boyanma yok	8 (%4,8)	11 (%19,6)	
Boyanma var	158 (%95,2)	45 (%80,4)	
Sinaptofizin H skor *	100,0 (80,0-200,0)	85,0 (22,5-187,5)	**0,004**[B]
CD56			0,224[C]
Boyanma yok	4 (%3,9)	4 (%9,8)	
Boyanma var	99 (%96,1)	37 (%90,2)	
CD56 H skor *	300,0 (180,0-300,0)	270,0 (90,0-300,0)	0,313[B]
PANCK			0,179[C]
Boyanma yok	6 (%7,1)	0 (%0,0)	
Boyanma var	79 (%92,9)	35 (%100,0)	
CK7			0,379[D]
Boyanma yok	18 (%26,1)	6 (%18,2)	
Boyanma var	51 (%73,9)	27 (%81,8)	
Ki-67 **	90,0 (25,0-100,0)	90,0 (40,0-100,0)	0,708[B]

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) veya ** medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi. [A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Mann Whitney U testi, [C] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, [D] Pearson'un χ^2 testi.

Korelasyon Analizleri

TTF-1 H-skoru ile POU2F3 H-skoru arasında ters yönlü, orta dereceli korelasyon (r= –0,436; p< 0,001), Kromogranin H-skoru ile POU2F3 H-skoru arasında ters yönlü, düşük dereceli korelasyon (r = –0,273; p< 0,001) ve Sinaptofizin H-skoru ile POU2F3 H-skoru arasında ters yönlü, düşük dereceli korelasyon (r= –0,237; p<0,001) gözlendi.

Tablo 10'da TTF-1, kromogranin ve sinaptofizin eksprese olan olgulara göre bu markerlerin eksprese olmadığı olgulardaPOU2F3 H-skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p< 0,001).Buna karşılık CD56, PanCK, CK7 pozitif ve negatif olan gruplar arasında POU2F3 H-skoru açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

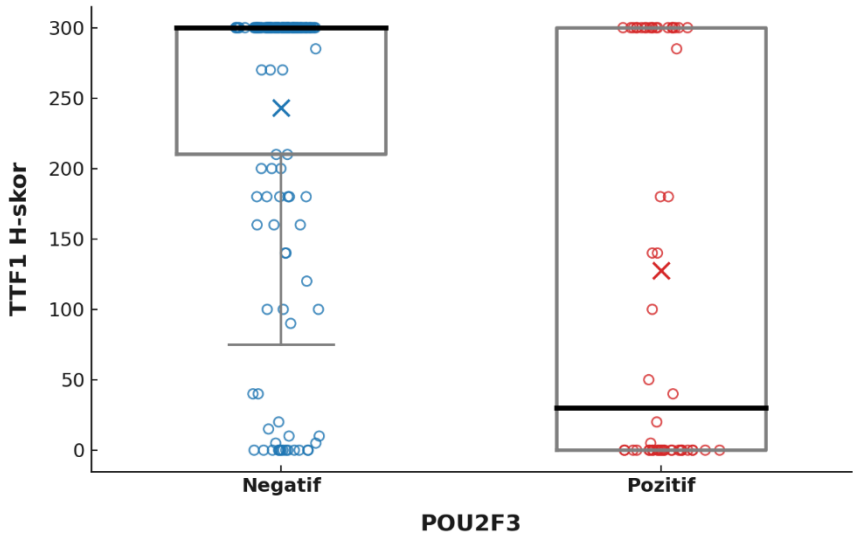
Tablo 10. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde diğer markerlerin boyanıp boyanmamasına göre POU2F3 H-skorlarına yönelik yapılan karşılaştırmalar.

	Olgu sayısı	**POU2F3 H-skor ***	**p-değeri [A]**
TTF 1			**<0,001**
Boyanma yok	40	75,0 (0,0-296,2)	
Boyanma var	183	0,0 (0,0-0,0)	
Kromagranin			**<0,001**
Boyanma yok	35	20,0 (0,0-270,0)	
Boyanma var	182	0,0 (0,0-0,0)	
Sinaptofizin			**<0,001**
Boyanma yok	19	140,0 (0,0-270,0)	
Boyanma var	203	0,0 (0,0-0,0)	
CD56			0,156
Boyanma yok	8	10,0 (0,0-157,5)	
Boyanma var	136	0,0 (0,0-1,8)	
PANCK			0,115
Boyanma yok	6	0,0 (0,0-0,0)	
Boyanma var	114	0,0 (0,0-4,0)	
CK7			0,442
Boyanma yok	24	0,0 (0,0-3,0)	
Boyanma var	78	0,0 (0,0-4,0)	

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Mann Whitney U testi.

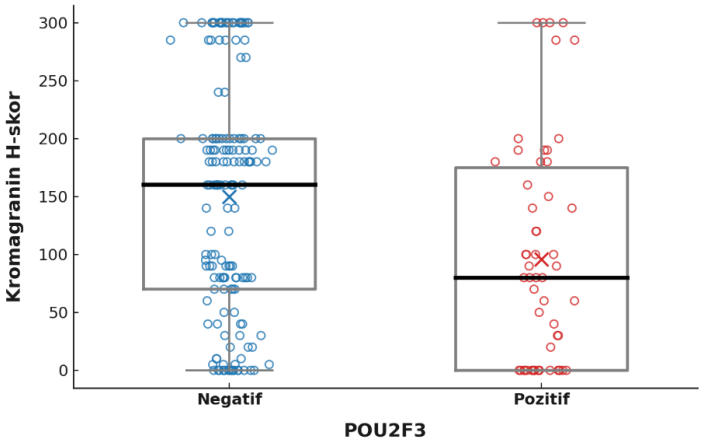
Tablo 9 ve Tablo 10'a Ait Bulgular

- TTF-1: POU2F3-pozitif olgularda TTF-1 boyanma oranı belirgin derecede daha düşüktür (p<0,001); TTF-1 negatif 40 olgunun 26'sında (%65,0) POU2F3 pozitifliği saptanmıştır. TTF-1 H-skoru da POU2F3-negatif olanlara göre POU2F3-pozitif olgularda anlamlı olarak daha düşüktür (p<0,001) (bkz. Şekil 1).



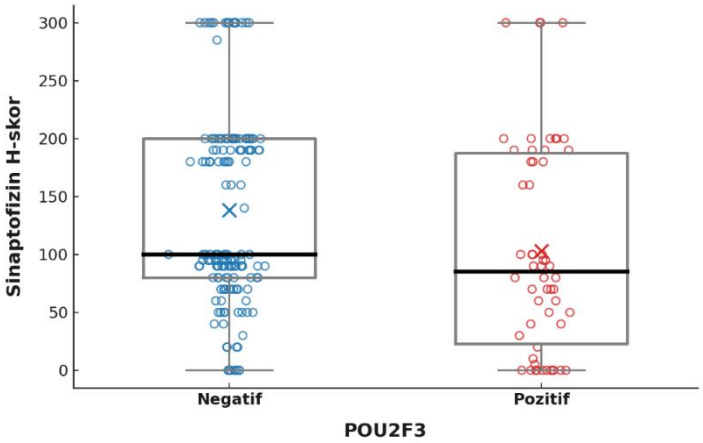
Şekil 1. TTF1 H-skorlarının POU2F3 durumuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, POU2F3-negatiflerde mavi, pozitiflerde kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H-skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir.

- Kromogranin: Pozitiflik sıklığı POU2F3-pozitif grupta daha düşüktür (p<0,001). Kromogranin negatif 35 olgunun 18'inde (%51,4) POU2F3 pozitifliği vardır; KromograninH-skoru da POU2F3-negatif olanlara göre POU2F3-pozitif olgularda anlamlı olarak daha düşüktür (p<0,001) (bkz Şekil 2).



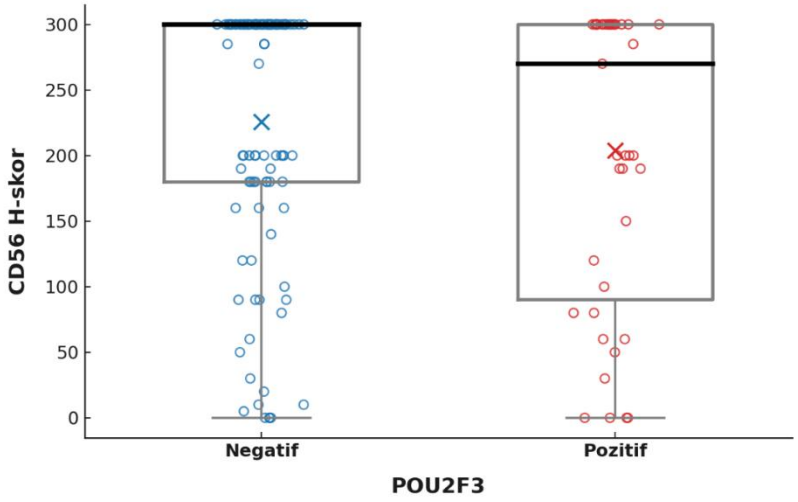
Şekil 2. Kromagranin H-skorlarının POU2F3 durumuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, POU2F3-negatiflerde mavi, pozitiflerde kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H-skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir.

- Sinaptofizin: POU2F3-pozitif olgularda Sinaptofizin boyanma oranı belirgin derecede daha düşüktür (p=0,002); Sinaptofizin negatif 19 olgunun 11'inde (%57,9) POU2F3 pozitifliği saptanmıştır. Sinaptofizin H-skoru da POU2F3-negatif olanlara göre POU2F3-pozitif olgularda anlamlı olarak daha düşüktür (p=0,004) (bkz. Şekil 3).



Şekil 3. Sinaptofizin H-skorlarının POU2F3 durumuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, POU2F3-negatiflerde mavi, pozitiflerde kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H-skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir.

- CD56, PanCK, CK7, Ki-67: Bu markerlar ve proliferasyon indeksi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).



Şekil 4. CD56 H-skorlarının POU2F3 durumuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, POU2F3-negatiflerde mavi, pozitiflerde kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H-skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir.

4.4. TÜMÖR ALT GRUPLARI İLE POU2F3 İLİŞKİSİ

Tablo 11 küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve "tanısı belirsiz (NOS)" NEK alt tiplerinde TTF-1 ekspresyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,029); bu farkın kaynağı, tanısı belirsiz olgulara kıyasla küçük hücreli akciğer karsinomu tanısı alan olgularda TTF-1 pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha sık gözlenmesidir (p=0,017). Benzer şekilde, TTF-1 H-skoruaçısından da gruplar arasında anlamlı fark vardır (p=0,018); bu fark, tanısı belirsiz olgulara göre küçük hücreli akciğer karsinomu grubunun TTF-1 H-skorunun daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (p=0,014).

Tablo 11. Nöroendokrin karsinom alt tiplerine göre olguların boyanma sonuçları.

	KHAK	BHNEK	NOS	p-değeri
TTF 1				**0,029**[A]
Boyanma yok	29 (%15,5)[a]	5 (%16,1)	12 (%34,3)[a]	
Boyanma var	158 (%84,5)[a]	26 (%83,9)	23 (%65,7)[a]	
TTF1 H skor *	300 (180-300)[a]	300 (100-300)	90 (0-300)[a]	**0,018**[B]
Kromagranin				**0,026**[A]
Boyanma yok	25 (%13,7)[a]	6 (%19,4)	11 (%32,4)[a]	
Boyanma var	158 (%86,3)[a]	25 (%80,6)	23 (%67,6)[a]	
Kromogranin boyanma paterni				**0,016**[A]
Membranöz	44 (%28,2)[a,b]	10 (%55,6)[b]	12 (%52,2)[a]	
Dot-like	80 (%51,3)[b]	4 (%22,2)[b]	10 (%43,5)	
Sitoplazmik	32 (%20,5)	4 (%22,2)	1 (%4,3)	
Kromagranin H skor *	140 (50-200)	160 (5-285)	85 (0-192,5)	0,311[B]
Sinaptofizin				0,125[C]
Boyanma yok	14 (%7,5)	6 (%18,8)	4 (%11,8)	
Boyanma var	173 (%92,5)	26 (%81,3)	30 (%88,2)	
Sinaptofizin H skor *	95 (70-190)	100 (42,5-200)	100 (77,5-200)	0,968[B]
CD56				0,168[C]
Boyanma yok	4 (%3,3)	2 (%7,4)	2 (%10,0)	
Boyanma var	118 (%96,7)	25 (%92,6)	18 (%90,0)	
CD56 H skor *	300 (190-300)[b]	200 (120-300)[b]	277,5 (120-300)	**0,013**[B]
POU2F3				0,121[A]
Boyanma yok	129 (%75,4)	23 (%82,1)	16 (%59,3)	
Boyanma var	42 (%24,6)	5 (%17,9)	11 (%40,7)	
POU2F3 H skor *	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-30)	0,116[B]

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Pearson'un χ^2 testi, [B] Kruskal Wallis testi, [C] Fisher Freeman Halton testi. [a] Küçük hücreli Ac Ca grubu ile Tanısız belirsiz olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), [b] Küçük hücreli Ac Ca grubu ile Büyük hücreli Ac Ca grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Kromogranin ekspresyonu açısından da alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,026$); farkın nedeni, tanısı belirsiz alt tipe göre küçük hücreli akciğer karsinomu grubunda kromogranin pozitif olgu oranının daha

yüksek olmasıdır (p=0,015). Ayrıca kromogranin boyanma paternlerinin dağılımı bakımından da gruplar arasında anlamlı fark vardır (p=0,016).

Gruplar arasında Kromogranin H-skorları, Sinaptofizin ekspresyonu, Sinaptofizin boyanma paterni, Sinaptofizin H-skorları, CD56 ekspresyonu ve CD56 boyanma paterni açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Buna karşın, CD56 H-skorları yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,013); büyük hücreli akciğer karsinomu grubuna göre küçük hücreli akciğer karsinomu alt tipinde CD56 H-skorunun daha yüksek bulunmuştur (p=0,014).

Alt tipler arasında, KHAK grubunda %24,6, BHNEK grubunda %17,9, alt tip belirlenemeyen olgularda %40,7 oranında POU2F3 ile boyanma izlenmiştir. Ancak POU2F3 ekspresyonu (p=0,121) ve POU2F3 H-skoru (p=0,116) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Alt tipler arasında PanCK boyanma ekspresyonu, boyanma yaygınlığı, kuvveti ve şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Benzer şekilde CK7 boyanma ekspresyonu, boyanma yaygınlığı, kuvveti ve şekli açısından da istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Öte yandan, Ki-67 boyanma yüzdeleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,001); büyük hücreli akciğer karsinomu grubuna kıyasla küçük hücreli akciğer karsinomu grubundaKi67 prolifeasyon indeksi daha yüksektir (p<0,001).

Tablo 12'de alt tip-bazlı korelasyonları ayrıntılandırmakta; küçük hücreli grupta POU2F3H-skoru ile sırasıyla; TTF-1 (r=-0,345), Kromogranin (r=-0,317) ve Sinaptofizin (r=-0,258) H-skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon göstermiştir (p<0,001). Benzer şekilde POU2F3ile TTF-1H-skorları arasında Büyük hücreli (r=-0,536 ve p=0,004) ve belirsiz alt tiplerde de (r=-0,657 ve p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı ve negatif izlenmiştir.Diğer değişken çiftlerinin

birbirleri arasında ise Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (p>0,0167).

Tablo 12. Nöroendokrin karsinom tanılı olguların her bir tümör alt tipi içerisinde POU2F3 ekspresyonuna ait H-skor ile diğer markerlere ait H-skor ve boyanma yüzdeleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

	Olgu sayısı	Korelasyon katsayısı	p-değeri [A]
Küçük hücreli Ac Ca			
TTF1 H skor	168	-0,345	**<0,001**
Kromagranin H skor	163	-0,317	**<0,001**
Sinaptofizin H skor	167	-0,258	**<0,001**
CD56 H skor	106	-0,220	0,023
Ki-67	155	-0,038	0,637
Büyük hücreli Ac Ca			
TTF1 H skor	27	-0,536	**0,004**
Kromagranin H skor	27	0,129	0,521
Sinaptofizin H skor	28	0,045	0,820
CD56 H skor	23	0,415	0,049
Ki-67	18	0,064	0,801
Tanısı belirsiz olan			
TTF1 H skor	27	-0,657	**<0,001**
Kromagranin H skor	26	-0,386	0,051
Sinaptofizin H skor	26	-0,382	0,054
CD56 H skor	14	-0,203	0,487
Ki-67	21	-0,010	0,965

[A] Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi, Bonferroni düzeltmesine göre p<0,0167 ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

KHAK alt tipi içinde yapılan analizlerde, POU2F3 ekspresyonu negatif olan olgularda tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1), kromogranin ve sinaptofizin ekspresyonlarının, POU2F3 ekspresyonu pozitif olan olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha sık gözlendiği belirlenmiştir (p<0,001). Büyük hücreli akciğer karsinomu ve tanısı belirsiz olan alt tipte ise, POU2F3 ekspresyonu pozitif olan olguların, POU2F3 ekspresyonu negatif olan olgulara kıyasla TTF-1 pozitiflik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük olduğu gösterilmiştir (p=0,013 ve p=0,011). Bu bulgu, her iki alt tip içerisinde POU2F3 ekspresyonunun TTF-1 ekspresyonuyla ters yönlü bir ilişki içinde olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 13'de, diğer immünohistokimyasal belirteçlerin (örneğin kromogranin, sinaptofizin, TTF-1) pozitif ya da negatif olma durumlarına göre POU2F3'e ait H-skorları sunulmaktadır.

Tablo 13. Nöroendokrin karsinom tanılı olguların her bir tümör alt tipi içerisinde diğer markerlerin boyanıp boyanmamasına göre POU2F3 ekspresyonu açısından H-skorlarına yönelik yapılan karşılaştırmalar.

	KHAK			**BHNEK**			**NOS**		
	n	*POU2F3 H-skor **	*p-değeri* [A]	*N*	*POU2F3 H-skor **	*p-değeri* [A]	*n*	*POU2F3 H-skor **	*p-değeri* [A]
TTF 1			**<0,001**			0,034			**0,005**
Boyanma yok	27	4,0 (0,0-285,0)		4	160,0 (35,0-270,0)		9	30,0 (5,0-300,0)	
Boyanma var	141	0,0 (0,0-0,0)		23	0,0 (0,0-0,0)		18	0,0 (0,0-1,2)	
Kromagranin			**<0,001**			0,932			0,152
Boyanma yok	22	130,0 (0,0-285,0)		6	0,0 (0,0-45,0)		7	40,0 (0,0-300,0)	
Boyanma var	141	0,0 (0,0-0,0)		21	0,0 (0,0-0,0)		19	0,0 (0,0-10,0)	
Sinaptofizin			**<0,001**			0,291			0,554
Boyanma yok	13	140,0 (0,0-270,0)		4	70,0 (0,0-170,0)		2	150,0 (0,0-300,0)	
Boyanma var	154	0,0 (0,0-0,0)		24	0,0 (0,0-0,0)		24	0,0 (0,0-17,5)	
CD56			0,031			0,640			0,791
Boyanma yok	4	70,0 (0,0-232,5)		2	0,0 (0,0-0,0)		2	85,0 (0,0-170,0)	
Boyanma var	102	0,0 (0,0-1,0)		21	0,0 (0,0-1,0)		12	0,0 (0,0-17,5)	
PANCK			0,123			n/a			n/a
Boyanma yok	6	0,0 (0,0-0,0)		-	n/a		-	n/a	
Boyanma var	94	0,0 (0,0-2,5)		7	0,0 (0,0-0,0)		13	0,0 (0,0-95,0)	
CK7			0,955			0,421			0,377
Boyanma yok	15	0,0 (0,0-4,0)		3	0,0 (0,0-0,0)		5	0,0 (0,0-30,0)	
Boyanma var	51	0,0 (0,0-2,0)		16	0,0 (0,0-105,5)		11	10,0 (0,0-300,0)	

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesine göre p<0,0167 ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. n/a: Değerlendirme yapılmadı.

Küçük hücreli akciğer karsinomu alt tipi içinde, tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1), kromogranin ve sinaptofizin yönünden ekspresyon göstermeyen olguların POU2F3 H-skorları, belirteç pozitifliği gösteren olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Tanısı belirsiz nöroendokrin karsinom alt tipi içerisinde yapılan alt grup analizlerinde, TTF-1 pozitifliği olan olguların POU2F3 H-skorlarının, TTF-1 negatif olanlara göre anlamlı biçimde daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,005).

Bu bulgular, özellikle klasik nöroendokrin belirteçlerin negatif olduğu olgularda POU2F3'ün daha yoğun ve sık ekspresyon gösterdiğini ortaya koymakta, POU2F3'ün; diferansiyasyonu belirginleşmemiş veya immünohistokimyasal olarak zor tanınan nöroendokrin karsinom alt gruplarında tanısal değeri olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 14'de, nöroendokrin karsinom tanısı almış olgularda tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1), kromogranin, sinaptofizin, CD56 ve POU2F3 belirteçlerinin tamamının değerlendirilebildiği 141 olguda, POU2F3 ekspresyonu açısından pozitif ve negatif gruplar arasında diğer immünohistokimyasal markerlara ait boyanma oranları karşılaştırılmıştır.

Tablo 14. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromagranin, Sinaptofizin, CD 56 ve POU2F3 markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=141) POU2F3 ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları.

	POU2F3 NEGATİF (n=101)	**POU2F3 POZİTİF (n=40)**	**p-değeri**
TTF 1			**<0,001**[A]
Boyanma yok	8 (%7,9)	20 (%50,0)	
Boyanma var	93 (%92,1)	20 (%50,0)	
Kromagranin			**<0,001**[A]
Boyanma yok	14 (%13,9)	16 (%40,0)	
Boyanma var	87 (%86,1)	24 (%60,0)	
Sinaptofizin			**0,003**[A]
Boyanma yok	7 (%6,9)	11 (%27,5)	
Boyanma var	94 (%93,1)	29 (%72,5)	
CD56			0,223[B]
Boyanma yok	4 (%4,0)	4 (%10,0)	
Boyanma var	97 (%96,0)	36 (%90,0)	

[A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Yapılan analizlerde, POU2F3 pozitifliği saptanan olgularda TTF-1, kromogranin ve sinaptofizin ekspresyon sıklıklarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (p<0,01). Özellikle, TTF-1 negatif olan 28

olgunun 20'sinde (%71,4) POU2F3 pozitifliği izlenmiş; kromogranin negatif olan 30 olgunun 16'sında (%53,3) ve sinaptofizin negatif olan 18 olgunun 11'inde (%61,1) yine POU2F3 ekspresyonu gözlenmiştir. CD56'nın negatif olduğu 8 olgunun 4'ünde (%50,0) POU2F3 pozitifliğinin mevcut olması da dikkat çekicidir.

Bu bulgular, klasik nöroendokrin belirteçlerin negatif olduğu olgularda POU2F3'ün daha yüksek oranda pozitiflik gösterdiğini ortaya koymakta; bu markerın özellikle immünohistokimyasal olarak zor sınıflandırılan nöroendokrin olgular için potansiyel bir tamamlayıcı biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 15'de, yine aynı 141 olguda TTF-1, kromogranin, sinaptofizin, CD56 ve POU2F3 antikorlarının tamamının çalışılabildiği örneklemde, dörtlü nöroendokrin marker kombinasyonlarına göre POU2F3 pozitiflik durumuna ilişkin frekans dağılımları ve binom testi sonuçları sunulmuştur.

Tablo 15. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromagranin, Sinaptofizin, CD 56 ve POU2F3 markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=141) 4'lü markerlerin ekspresyon sonuçlarına göre POU2F3 açısından olguların boyanıp boyanmama durumlarına ilişkin frekans dağılımı.

T / K / S / C	Olgu sayısı	POU2F3 boyanan *	p-değeri [A]
- /- /- /-	3	3 (%100,0)	0,500
- /- /- /+	6	5 (%83,3)	0,219
- /- /+ /-	1	1 (%100,0)	n/a
- /+ /- /-	-	-	-
+ /- /- /-	1	1 (%100,0)	n/a
- /- /+ /+	6	4 (%66,7)	0,687
- /+ /- /+	2	1 (%50,0)	>0,999
+ /- /- /+	4	3 (%75,0)	0,625
- /+ /+ /-	1	1 (%100,0)	n/a
+ /- /+ /-	3	1 (%33,3)	>0,999
+ /+ /- /-	-	-	-
+ /+ /+ /-	-	-	-
+ /+ /- /+	3	0 (%0,0)	0,250
+ /- /+ /+	7	0 (%0,0)	**0,016**
- /+ /+ /+	10	7 (%70,0)	0,344
+ /+ /+ /+	95	16 (%16,8)	**<0,001**

T / K / S / C: TTF 1 / Kromagranin / Sinaptofizin / CD 56. Boyanmanın olmadığı durumlar eksi (-) ile boyanmanın gerçekleştiği durumlar ise artı (+) ile gösterildi. * Boyanma prevelansları ile referans değer olan %50 karşılaştırılmıştır. [A] Binomial test.

Bulgular değerlendirildiğinde, bu dört markerin hepsinin negatif olduğu 3 olgunun 3'ünde de POU2F3 ile boyandığı görülmüştür (p=0,500). Öte yandan kromogranin dışındaki üç markerın (TTF-1, sinaptofizin ve CD56) pozitif olduğu 7 olgunun hiçbirinde POU2F3 ekspresyonu saptanmamıştır (p=0,016). Dört markerın tamamının pozitif olduğu 95 olgunun ise yalnızca 16'sında (%16,8) POU2F3 pozitifliği görülmüş olup bu fark anlamlı bulunmuştur (p 0,001). Buna karşılık, TTF-1 negatif ancak diğer üç markerın pozitif olduğu 10 olgunun 7'sinde (%70,0) POU2F3 ekspresyonu izlenmiş; ancak bu oran istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (p=0,344).

Bu veriler, klasik nöroendokrin belirteçlerin birlikte pozitif olduğu olgularda POU2F3'ün nadiren eşlik ettiğini; buna karşılık özellikle TTF-1 negatifliği ile birlikte POU2F3'ün daha sık eksprese olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 16'da, CD56 dışındaki TTF-1, kromogranin, sinaptofizin ve POU2F3 antikorlarının birlikte değerlendirilebildiği 215 olguda yapılan alt grup analizleri sunulmuştur.

Tablo 16. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromagranin, Sinaptofizin ve POU2F3 markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=215) POU2F3 ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları.

	POU2F3 NEGATİF (n=160)	**POU2F3 POZİTİF (n=55)**	**p-değeri**
TTF 1			**<0,001**[A]
Boyanma yok	13 (%8,1)	25 (%45,5)	
Boyanma var	147 (%91,9)	30 (%54,5)	
Kromagranin			**<0,001**[A]
Boyanma yok	17 (%10,6)	18 (%32,7)	
Boyanma var	143 (%89,4)	37 (%67,3)	
Sinaptofizin			**0,002**[B]
Boyanma yok	8 (%5,0)	11 (%20,0)	
Boyanma var	152 (%95,0)	44 (%80,0)	

[A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Bu geniş seride de POU2F3 pozitif olan olgularda, TTF-1, kromogranin ve sinaptofizin pozitiflik oranları anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$ ve $p=0,002$). Spesifik olarak değerlendirildiğinde, TTF-1 negatif olan 38 olgunun 25'inde (%65,8), kromogranin negatif olan 35 olgunun 18'inde (%51,4) ve sinaptofizin negatif olan 19 olgunun 11'inde (%57,9) POU2F3 pozitifliği tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar, POU2F3'ün klasik nöroendokrin marker negatifliğiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Aynı 215 olgu üzerinden TTF-1, kromogranin ve sinaptofizin üçü birden pozitif olan 157 olgunun yalnızca 25'inde (%15,9) POU2F3 pozitifliği izlenmiştir ($p<0,001$). Diğer yandan, üç markerın da negatif olduğu yalnızca 8 olgu bulunmuş ve bu olguların 7'sinde (%87,5) POU2F3 pozitifliği gözlenmiştir ($p=0,070$). Benzer şekilde, kromogranin negatif, TTF-1 ve sinaptofizin pozitif olan 11 olgunun yalnızca 2'sinde (%18,2) POU2F3 ekspresyonu tespit edilmiş olup bu fark da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p=0,065$).

Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, POU2F3'ün, özellikle klasik nöroendokrin belirteçlerin ekspresyon göstermediği ya da zayıf olduğu nöroendokrin karsinom olgularında daha sık ve yoğun pozitiflik sergilediği görülmektedir. Bu durum, POU2F3'ün immünohistokimyasal olarak ayırt edilmesi güç olan alt gruplarda tanısal duyarlılığı artırabilecek bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve moleküler olarak farklı bir biyolojik alt grubu işaret edebileceğini göstermektedir.

Nöroendokrin tümör ve nöroendokrin karsinom tanılı olgular karşılaştırıldığında, TTF-1 ekspresyonu, TTF-1'e ait H-skor değerleri, kromogranin ve sinaptofizin boyanma oranları, geniş sitokeratin (PanCK) ve CD56 belirteçlerinin boyanma sıklıkları ile CD56 H-skorları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm $p>0,05$).

Tablo 17. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olguların H-skoru >10 olan olguları "pozitif" kabul ederek POU2F3 boyanma ekspresyonuna ait sonuçlar.

	Adenokarsinom	**Skuamöz hücreli**	**p-değeri**
POU2F3			0,198[A]
Boyanma yok	10 (%100)	9 (%81,8)	
Boyanma var	0 (%0)	2 (%18,2)	
POU2F3 H skor *	0,0 (0,0-3,25)	1,0 (0,0-4,0)	>0,999[B]

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi.[A] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, [B] Mann Whitney U testi.

Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olgular içerisinde alt tiplere göre POU2F3 boyanma sıklığında ve POU2F3 H-skor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

Bununla birlikte, yarı-kantitatif değerlendirme yapıldığında, nöroendokrin karsinom grubunda kromogranin ve sinaptofizin H-skorlarının nöroendokrin tümör grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,015$). Ayrıca, proliferatif aktivitenin göstergesi olarak kabul edilen Ki-67 indeksinin nöroendokrin karsinomlarda anlamlı biçimde daha yüksek olduğu ($p<0,001$) görüldü.

POU2F3 immünohistokimyasal boyanma sonuçları da benzer şekilde nöroendokrin tümör ve karsinom grupları arasında belirgin farklılık göstermektedir. Nöroendokrin karsinomlarda hem POU2F3 pozitiflik oranı hem de POU2F3 H-skorları nöroendokrin tümör grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,025$ ve $p=0,032$).

Mitotik aktivitenin bir diğer göstergesi olan medyan mitoz sayısı da nöroendokrin karsinom grubunda, nöroendokrin tümör grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p<0,001$).

Tablo 18. Nöroendokrin karsinom grubunda alt tiplere ve POU2F3 boyanma durumuna göre olguların genel sağkalım sonuçları.

	Olgu sayısı	Kümülatif sağkalım (%)			Ortalama yaşam beklentisi (ay) *	Log-rank	p-değeri
		6-aylık	*1-yıllık*	*2-yıllık*			
Alt tipler						1,131	0,568
KHAK	163	53,4	21,5	1,2	7,9 (6,8-9,0)		
BHNEK	25	52,0	20,0	8,0	9,0 (5,7-12,2)		
NOS	32	56,3	18,8	0,0	7,1 (5,2-8,9)		
POU2F3						1,591	0,207
Boyanma yok	149	57,7	24,2	2,0	8,5 (7,3-9,7)		
Boyanma var	47	42,6	17,0	2,1	6,8 (5,0-8,6)		
Genel	222	53,6	21,2	1,8	7,9 (7,0-8,8)	-	-

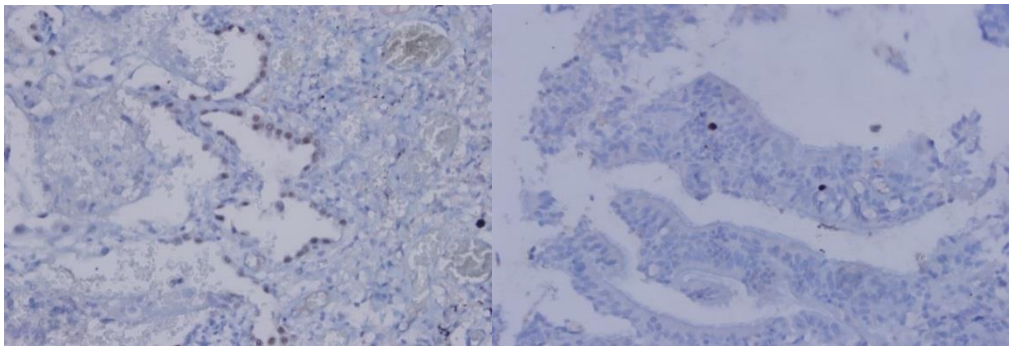
* Veriler; ortalama (%95 Güven Aralığı) biçiminde ifade edildi.

Nöroendokrin karsinom grubunda ortalama beklenen yaşam süresi 7,9 ay (%95 Güven Aralığı: 7,0-8,8) olup 6-aylık, 1-yıllık ve 2-yıllık kümülatif sağkalım hızları %53,6; %21,2 ve %1,8 idi. Öte yandan nöroendokrin karsinom alt tiplerine göre genel sağkalım düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi (p=0,568). Benzer şekilde nöroendokrin karsinom grubunda POU2F3 ekspresyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir birliktelik tespit edilmedi (p=0,207).

4.5. KHAK-BHNEK DIŞI TÜMÖRLERDE VE FARKLI DOKULARDA POU2F3 EKSPRESYON PATERNİ

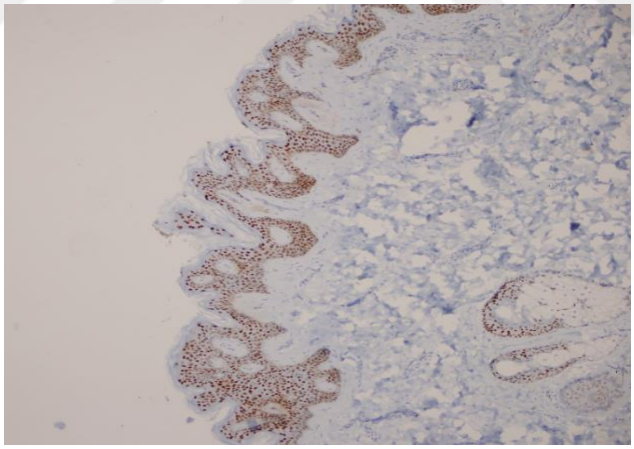
Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ve diğer tümörlerde POU2F3 ekspresyonunun dağılımı ve paterni çeşitlilik göstermiştir. Yapılan immünohistokimyasal değerlendirmeler doğrultusunda, farklı dokularda ve tümör alt tiplerinde belirgin düzeyde ekspresyon göstermiştir.

- Normal akciğer dokusunda, özellikle plevraya komşu alveoler epitel hücrelerinde ve silyalı bronş epitelinin bazal tabakasında, sınırlı sayıda hücrede orta derecede nükleer boyanma izlenmiştir (Resim 17).



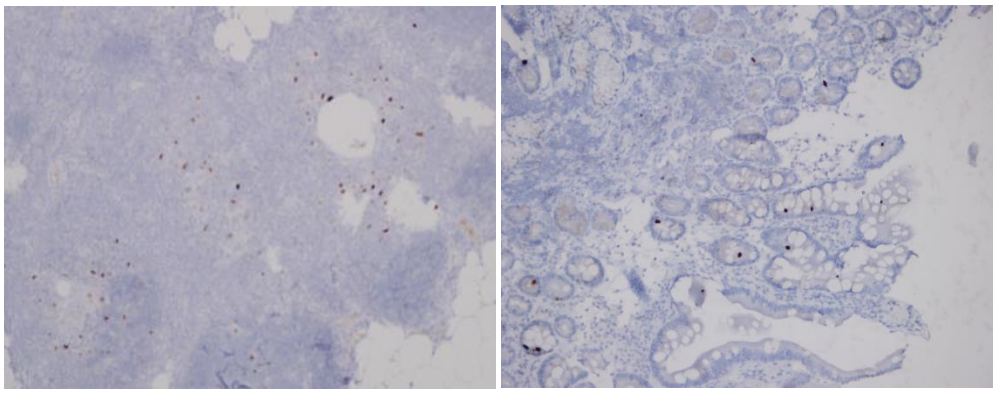
Resim 12. Plevraya komşu alveol epiteli (solda) ve silialı bronş epiteli (sağda)

- Ayrıca proliferatif skuamöz epitel, pilosebasöz ünitevekıl folikül epiteli gibi normal dokularda POU2F3 nükleer ekspresyonunun yaygın ve kuvvetli olduğu tespit edilmiştir (4) (Resim 18).



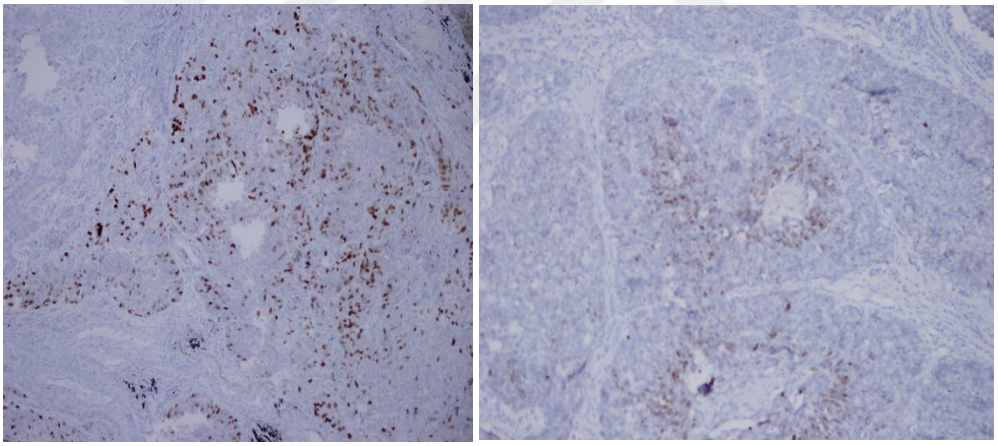
Resim 13. Skuamöz epitel, pilosebasöz unite ve kıl folikül epiteli

- Normal timüs dokusunda medüller bölge ile korteksin geçiş zonunda birkaç epitel hücresinde ve gastrointestinal sistemin nöroendokrin hücrelerinde de POU2F3 ile nükleer boyanma gözlenmiştir (Resim 19).



Resim 14. Normal timüs dokusu epiteli (solda) ve duodenum mukozasında saptanan nöroendokrin hücreler (sağda).

- Akciğerin skuamöz hücreli karsinomlarında ve timik skuamöz hücreli karsinom (SCC) olgularında (Resim 20), POU2F3 ekspresyonu, tümör nükleusunda orta-güçlü kuvvette pozitif olarak saptanmıştır (4).



Resim 15. Akciğer SCC (solda) ve timus (sağda) SCC'de POU2F3 pozitif nükleer ekspresyon.

- Akciğer adenokarsinomu örneklerinde ise, nükleer pozitiflik gösteren hücrelerin az sayıda ve odaklar halinde dağıldığı belirlenmiştir.

Bu bulgular, POU2F3'ün yalnızca küçük hücreli akciğer karsinomu ile sınırlı olmadığını, farklı histolojik tümör alt tiplerinde ve normal dokularda da özgün ekspresyon paternleri gösterebildiğini ortaya koymaktadır.

5. TARTIŞMA

Akciğer nöroendokrin neoplazileri (NEN'ler), tüm primer akciğer tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Histopatolojik olarak küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK), tipik karsinoid tümör (TK) ve atipik karsinoid tümör (AK) olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar. Literatürde, KHAK yaklaşık %15, karsinoid tümörler (TK/AK oranı yaklaşık 10/1) %2 ve BHNEK ise %3 oranında bildirilmektedir. KHAK, %68,6 oranı ile en sık saptanan alt tip olarak rapor edilmiştir (109). Benzer şekilde, çalışmamızda da olgularımızın %6,1'i nöroendokrin tümör (tipik karsinoid ve atipik karsinoid), %93,9'u ise nöroendokrin karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Histolojik alt tipi saptanan NEK olgularının %74'ü KHAK, %12,4'ü BHNEK olup, %13,6'sı alt tip belirlenemeyen grup (NOS) olarak belirlenmiştir.

Küçük hücreli akciğer karsinomun, karakteristik histopatolojik özellikleri olmasına rağmen, tanı sürecinde İHK kullanımı giderek artmaktadır. Bu tümörlerin tanısında nöroendokrin belirteçlerin değişken ekspresyonu, alternatif tanısal belirteçlerin gerekliliğini düşündürmüştür. Bu bağlamda, POU2F3 immün ekspresyonu, NE-düşük veya NE-negatif pulmoner küçük hücreli karsinom vakalarında önemli bir tanısal belirteç olarak değerlendirilmektedir.

Yapılan analizlerde, KHAK'nun farklı genetik alt tiplerinin olduğu ortaya konmuştur. Bunlar tanı, prognoz ve tedavi açısından önemli farklılılar sağlamaktadır (110, 111). ASCL1 ve/veya NEUROD1 baskın KHAK alt tipleri, en sık görülenlerdir ve yüksek nöroendokrin (NE) belirteç düzeyleriyle ilişkilidir (82). SCLC-P alt tipi ise, NE belirteçlerinin zayıf boyandığı ya da hiç boyanmadığı bir fenotip olup, ASCL1 ve NEUROD1 ile örtüşmez. Ayrıca, SCLC-P'nin daha çok metastaz yapma ve yaygın evreye sahip olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda, KHAK olgularında Kromogranin-A pozitifliği %86,3, Sinaptofizin pozitifliği %92,5, CD56 pozitifliği %96,7 ve TTF-1 ekspresyonu %84,5 oranında saptanmıştır. BHNEK grubunda ise bu oranlar sırasıyla %80,6 (Kromogranin-A), %81,3 (Sinaptofizin), %92,6 (CD56) ve %83,9 (TTF-1) olarak

belirlenmiştir. Bu bulgular, her iki tümör grubunda da klasik nöroendokrin belirteçlerin ve TTF-1'in yüksek oranda pozitiflik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde KHAK olgularında Kromogranin-A, Sinaptofizin ve CD56 için pozitiflik oranlarının genellikle %80–90 arasında olduğu, TTF-1'in ise yaklaşık %85 oranında eksprese edildiği bildirilmektedir. BHNEK olgularında ise bu oranlar Kromogranin-A için %80–85, Sinaptofizin için %50–60, CD56 için %92–100 ve TTF-1 için yaklaşık %70 olarak ifade edilmektedir.

Sitokeratin 7 (CK7), akciğerin nöroendokrin neoplazilerinde sıkça ekspresse edilen bir belirteçtir. Bhatti ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında, küçük hücreli akciğer kanseri vakalarının %63,6'sında CK7 pozitifliği saptanırken, adenokarsinomlarda bu oran %100'e ulaşmış, skuamöz hücreli karsinomlarda ise %53,9 olarak bildirilmiştir. Bu boyanma oranları, CK7'nin ayırıcı tanıda sınırlı bir değere sahip olduğunu göstermektedir (112). Bizim çalışmamızda da nöroendokrin karsinomlarda CK7 pozitifliği %75,2 oranında saptanmış olup, bu bulgu CK7'nin bu tümör grubunda tanısal olarak tek başına yeterli olmayacağını ve ayrıca akciğer adenokarsinomunu desteklemek için de kullanılamayacağını göstermektedir.

Baine ve arkadaşlarının çalışmasında, SCLC-P ile diğer SCLC alt tiplerinde pan-CK ekspresyonu sırasıyla %93 ve %94 oranlarında saptanmıştır. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da PanCK ve CK7 pozitif ve negatif gruplar arasında POU2F3 H-skoru açısından anlamlı bir fark bulunmamış olup, POU2F3 pozitif vakaların tamamında (%100) Pan-CK boyanması izlenmiştir. Bu bulgular, pan-CK'nin yaygın ekspresyon göstermesi nedeniyle küçük hücreli akciğer karsinomu tanısında ayırt edici bir belirteç olarak kullanılmasının uygun olmadığını göstermektedir (104).

Ki-67 proliferasyon indeksi, nöroendokrin tümörlerin sınıflandırılmasında ve karsinoid tümörlerin yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlardan ayırt edilmesinde rutin olarak başvurulan tamamlayıcı nitelikte bir parametredir. Çalışmamızda da bu bilgiyle uyumlu şekilde, nöroendokrin karsinom (NEK) grubunda Ki-67 indeksinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış; bu bulgu, söz konusu tümörlerde artmış proliferatif aktivitenin altını çizen önemli bir özellik olarak değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda Ki-67 boyanma yüzdeleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır; büyük hücreli akciğer karsinomu grubuna kıyasla küçük hücreli akciğer karsinomu grubunda Ki67 prolifeasyon indeksi daha yüksektir (p<0,001). Yue Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daküçük hücreli akciğer karsinomu ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomolgularında Ki-67 proliferasyon indeksi ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Çalışmada KHAK için Ki-67 ortalama değeri yaklaşık %79,7, BHNEK için ise %57,6 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasındaki Ki-67 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (113).

Pasala ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında, akciğer NET'lerinde sinaptofizin ve kromogranin A'nın yüksek oranda pozitiflik gösterdiği, KHAK ve BHNEK'de ise bu belirteçlerin duyarlılığının azaldığı bildirilmiştir (114). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, yarı-kantitatif değerlendirme sonucunda NEK grubunda kromogranin A ve sinaptofizin H-skorlarının NET grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, tanısal süreçte yalnızca pozitiflik oranlarının değil, boyanma düzeylerinin de dikkate alınmasının önemini göstermektedir.

Bilindiği üzere, pulmoner nöroendokrin neoplazilerin tanısında mitotik aktivite temel belirleyici parametrelerden biridir. Bu sınıflandırmada; nöroendokrin tümörlerde mitoz sayısı düşük seviyelerde iken, yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlarda belirgin bir artış göstermektedir. Çalışmamızda da bu yaklaşım desteklenmiş; mitotik aktivitenin dolaylı bir göstergesi olan medyan mitoz sayısı, nöroendokrin karsinom grubunda, nöroendokrin tümör grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, mitotik aktivitenin tümör derecelendirmesinde ve tanısal sınıflamada güvenilir bir parametre olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

Yue Wang ve arkadaşları (2023) yaptıkları çalışmada, KHAK olgularının %13,41'inin POU2F3 pozitifliği gösterdiği ve bu belirtecin özellikle sinaptofizin, kromogranin A ve CD56 gibi klasik NE belirteçlerle negatif ya da düşük ekspresyon gösteren olgularda tanıyı desteklediği bildirilmektedir (4). BHNEK olgularının ise %20'sinde POU2F3 pozitifliği saptanmıştır (115). Benzer şekilde, Pozo ve

arkadaşlarının (2018) çalışmasında da, KHAK olgularının %12'sinde POU2F3 pozitifliği saptanmıştır (116). Bizim çalışmamızda daalt tipler arasında, KHAK grubunda %24,6, BHNEK grubunda %17,9, alt tip belirlenemeyen (NOS) olgularda %40,7 oranında POU2F3 ile boyanma izlenmiştir. Ancak KHAK-BHNEK ayrımında POU2F3 ekspresyonu ve POU2F3 H-skorubakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdaki POU2F3 pozitiflik oranlarının literatüre göre yüksek çıkması, hasta sayısı ve seçimi, demografik farklılıklar, kullanılan boyama yöntemleri ve değerlendirme kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Ayrıca, kullanılan yarı-kantitatif H-skorlama yöntemi, pozitif boyanma oranlarını daha hassas tespit etmemize olanak sağlamış olabilir.

Rekhtman ve arkadaşları, klasik nöroendokrin (NE) belirteçlerin negatif veya minimal düzeyde pozitif olduğu KHAK olgularında tanısal zorluklara dikkat çekmiş ve bu vakalarda POU2F3 ekspresyonunun belirgin şekilde arttığını bildirmiştir. Bu doğrultuda, POU2F3'ün, klasik NE belirteçlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanıyı destekleyici bir immünohistokimyasal belirteç olarak kullanılabileceği önerilmiştir (3). Çalışmamızda da benzer şekilde, NE belirteç ekspresyonu zayıf olan olgularda POU2F3'ün yüksek oranda pozitiflik gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, POU2F3'ün hem tanısal duyarlılığı artırabilecek potansiyel bir belirteç olduğunu hem de bu tümörlerin moleküler düzeyde farklı bir biyolojik alt grubu temsil edebileceğini düşündürmektedir.Bu yönüyle, çalışmamız literatürle uyumlu sonuçlar ortaya koymakta ve POU2F3'ün tanı algoritmalarına dahil edilmesinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Baine ve ark. (2022) çalışmalarında toplam 254 küçük hücreli akciğer karsinomunda POU2F3 ekspresyonunu detaylı olarak incelenmiştir. Özellikle, NE marker ekspresyonu %0–50 arasında olan 20 vakadan %75'inde POU2F3 pozitifliği saptanmıştır. Buna karşılık, NE marker ekspresyonu yüksek olan 107 vakadan yalnızca 1'inde POU2F3 pozitifliği (yaklaşık %1) tespit edilmiştir. Bu veriler, POU2F3'ün özellikle NE-düşük veya NE-negatif KHAK vakalarında özgün ve duyarlı bir tanısal belirteç olduğunu ortaya koymaktadır (104).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TTF-1, kromogranin ve sinaptofizin eksprese olan olgulara göre bu markerlerin eksprese olmadığı olgularda POU2F3 anlamlı derecede daha yüksektir. Küçük hücreli akciğer karsinomu alt tipi analizlerinde, POU2F3 negatif olanlarda TTF-1, kromogranin ve sinaptofizin pozitifliği daha sık görülmüştür.Çalışmamızda 215 olguda yapılan geniş analizde POU2F3 pozitif olan olgularda, TTF-1, kromogranin ve sinaptofizin pozitiflik oranları anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur. Spesifik olarak değerlendirildiğinde, TTF-1 negatif olan 38 olgunun 25'inde (%65,8), kromogranin negatif olan 35 olgunun 18'inde (%51,4) ve sinaptofizin negatif olan 19 olgunun 11'inde (%57,9) POU2F3 pozitifliği tespit edilmiştir.

Ayrıca çalışmamızda yapılan bir diğer analizde, nöroendokrin karsinom tanısı almış ve tüm immünohistokimyasal belirteçlerin (TTF-1, Kromogranin A, Sinaptofizin, CD56 ve POU2F3) değerlendirilebildiği 141 olguda, POU2F3 pozitif ve negatif gruplar arasında immün boyanma oranları karşılaştırılmıştır. Bu analizde, POU2F3 pozitif olgularda TTF-1, Kromogranin A ve Sinaptofizin ekspresyon sıklıklarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Özellikle TTF-1 negatif olan 28 olgunun 20'sinde (%71,4), Kromogranin A negatif olan 30 olgunun 16'sında (%53,3) ve Sinaptofizin negatif olan 18 olgunun 11'inde (%61,1) POU2F3 pozitifliği izlenmiştir. CD56'nın negatif olduğu 8 olgunun 4'ünde POU2F3 pozitifliğinin saptanmış olup,buna karşılık CD56 pozitif ve negatif olan gruplar arasında POU2F3 açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu bulgular, klasik nöroendokrin belirteçlerin negatif olduğu olgularda POU2F3'ün daha yüksek oranda pozitiflik gösterdiğini ortaya koymakta; bu markerın özellikle immünohistokimyasal olarak zor sınıflandırılan nöroendokrin olgular için potansiyel bir tamamlayıcı biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde Baine MK ve ark. (2022) çalışmasında POU2F3 pozitif olguların neredeyse %100'ü NE H-skoru ≤150 ("NE-düşük") idi; Ayrıca, POU2F3 pozitif olguların neredeyse tamamıTTF-1 negatiftir. TTF-1 ekspresyonu SCLC-P'de diğer KHAK türlerine kıyasla önemli ölçüde daha düşüktü (%7'ye karşı %82). POU2F3 pozitif olguların tümünde en az bir NE belirteç zayıf veya fokal olarak eksprese edilmekteydi (82, 104). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde POU2F3-

pozitif olguların tamamında NE belirteçler (Kromogranin ve Sinaptofizin) ve TTF-1'in, H-skoru anlamlı derecede daha düşük bulunmuş ve POU2F3 H-skoru sırasıyla; TTF-1, Kromogranin ve Sinaptofizin H-skorlarıarasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon göstermiştir.

POU2F3-pozitif olgularda TTF-1 ile H-skoru 30, Kromogranin A ile H-skoru 80, Sinaptofizin ile H-skoru 85 olarak değerlendirilmiştir.Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, TTF-1 ekspresyonu POU2F3 pozitif grupta, negatif gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşüktür (%53,6'ya karşı %91,6). Ayrıca buçalışmamızda TTF-1 negatif olguların %65,0'ında, Kromogranin A negatif olguların %51,4'ünde ve sinaptofizin negatif olguların %57,9'unda POU2F3 pozitifliği saptanmıştır.

Literatürde nöroendokrin belirteçlerin (TTF-1, Synaptofizin, Kromogranin A ve CD56) hepsinin tamamen negatif olduğu küçük hücreli akciğer karsinomları için tek çalışma bulunmaktadır. Baine ve arkadaşlarının (2022) bu çalışması, tamamen negatif 9 vakanın tamamında (%100) POU2F3 pozitifliği bildirilmiştir. Diğer geniş serilerde de genellikle nöroendokrin belirteçleri düşük olan vakalar birlikte değerlendirilmiş ve bu gruplarda POU2F3 pozitifliğine sık rastlanmıştır (3, 104).

Bizim çalışmamızda da bahsedilen 141 olgudan oluşan analizde, dörtlü nöroendokrin marker (TTF-1, Kromogranin, Sinaptofizin, CD56) kombinasyonlarına göre bu dört markerin hepsinin negatif olduğu 3 olgunun tamamında (%100) POU2F3 pozitifliği görülmüştür. Öte yandan kromogranin dışındaki üç markerın (TTF-1, sinaptofizin ve CD56) pozitif olduğu 7 olgunun hiçbirinde POU2F3 ekspresyonu saptanmamıştır.Dört markerın tamamının pozitif olduğu 95 olgunun ise yalnızca 16'sında (%16,8) POU2F3 pozitifliği görülmüş olup bu fark anlamlı bulunmuştur. Buna karşılık, TTF-1 negatif ancak diğer üç markerın pozitif olduğu 10 olgunun 7'sinde (%70,0) POU2F3 ekspresyonu izlenmiş; ancak bu oran istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Çalışmamızda CD56 dışındaki TTF-1, kromogranin, sinaptofizin ve POU2F3 antikorlarının birlikte değerlendirilebildiği 215 olguda yapılan geniş analizde iseTTF-1, kromogranin ve sinaptofizin üçünün birden negatif olduğu 8 olgu bulunmuş ve bu olguların 7'sinde (%87,5) POU2F3 pozitifliği gözlenmiştir. Diğer yandan, üç markerın

da pozitif olduğu 157 olgunun yalnızca 25'inde (%15,9) POU2F3 pozitifliği izlenmiştir.CD56'nın daha az spesifik bir belirteç olduğu düşünüldüğünde bu bulgunun da diğer 3 belirtecin negatif olduğu şüpheli durumlarda POU2F3 ün önemi bir kez daha anlaşılmaktadır.

Bu veriler, klasik nöroendokrin belirteçlerin birlikte pozitif olduğu olgularda POU2F3'ün nadiren eşlik ettiğini; buna karşılık özellikle TTF-1 negatifliği ile birlikte POU2F3'ün daha sık eksprese olduğunu ortaya koymaktadır.

Ding ve arkadaşları, SCLC-P alt tipinin erken evre küçük hücreli akciğer kanserinde kötü bir prognostik faktör olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, bu alt tipin bazı tedavilere (örneğin PARP inhibitörleri ve lurbinektedin) daha iyi yanıt verebileceği düşünülmüştür. POU2F3-pozitif KHAK'lerin, "tuft hücre benzeri" transkripsiyonel profile sahip olduğu gösterilmiş ve bu tümörlerin bazı durumlarda kombine (adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom gibi farklı histolojik tiplerin bir arada olduğu) özellikler taşıdığı gözlemlenmiştir. Bu da POU2F3'ün sadece tanı koymak için değil, aynı zamanda tümör farklılaşma özelliklerinin daha iyi anlaşılması açısından da önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Bu veriler, tezimizin bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde, POU2F3'ün özellikle NE belirteçlerin negatif veya minimal ekspresyon gösterdiği KHAK vakalarında tanısal doğruluğu artıran özgün bir immün belirteç olduğunu göstermektedir. Ayrıca, POU2F3'ün ekspresyon durumu ile tümörün moleküler özellikleri arasında bir ilişki olabileceği yönünde güçlü veriler elde edilmiştir. Bu belirtecin, diğer NE belirteçlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, tanısal doğruluğu artırmakla kalmayıp, aynı zamanda tümör alt sınıflamalarında ve hedefe yönelik tedavi planlamalarında da rehberlik edebilecek potansiyele sahiptir (4).

Yamashita J ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan çalışmada, POU2F3 geni tamamen silinmiş (knock-out) farelerin normal bir yaşam süresine sahip olduğu ve yalnızca küçük, kimyasal duyuyla (tat, koku gibi) ilgili eksiklikler gösterdiği daha önce kanıtlanmıştır (117, 118). Bu nedenle, POU2F3 işlevini bloke etmeye veya tuft hücre genini ortadan kaldırmaya yönelik tedavi stratejilerinin, POU2F3 yüksek

ekspresyona sahip KHAK hastalarında geniş bir güvenlik aralığına sahip olacağı öngörülmektedir.

Yue Wang ve ark. (2023) raporuna göre, H-skoru >10 olan olgular pozitif kabul edildiğinde 256 SCC vakasının 8'inde (%3,1) POU2F3 pozitiflik gözlenmiştir (4). Buna karşın, bizim çalışmamızda da H-skoru >10 olan olgular pozitif kabul edildiğinde, skuamöz hücreli karsinom grubunda 11 olgunun 2'sinde (%18,2) POU2F3 pozitifliği saptanmıştır. Bu fark, örneklem büyüklüğü, pozitiflik kriterleri ve metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Akciğer adenokarsinomlarında POU2F3 ekspresyonu literatürde oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Nitekim Yue Wang ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında H-skoru >10 eşik değeri esas alındığında değerlendirilen 100 adenokarsinom olgusunun tamamı (%0) POU2F3 negatif bulunmuştur (4, 104). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da H-skoru >10 eşik değeri esas alındığında, adenokarsinom grubundaki tüm olgular (%0) POU2F3 negatifliği göstermiştir.

Ayrıca çalışmamızda yer alan karsinoid tümör olgularında POU2F3 ekspresyonu izlenmemiştir; bu durum, POU2F3'ün karsinoidlerin ayırıcı tanısında sınırlı bir katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.Benzer şekilde, literatürde karsinoid tümörlerde POU2F3 boyanmasının tamamının negatif olduğu bildirilmiştir (104).

Çalışmamızda, küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) grubunda ortalama beklenen yaşam süresi 7,9 ay, büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) grubunda ise 9 ay olarak saptanmıştır. Bu bulgular, Shah ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri geniş kapsamlı çalışmada bildirilen KHAK için 7 ay, BHNEK için 10 aylık ortanca sağkalım süreleri ile uyum göstermektedir (119). Öte yandan, nöroendokrin karsinom alt tiplerine göra genel sağkalım (p=0,568) ve POU2F3 ekspresyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda nöroendokrin karsinom (NEK) olgularının %74,0'ını küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), %12,4'ünü büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) ve %13,6'sını alt tipi belirlenemeyen (NOS) olgular oluşturmakta olup; POU2F3 ekspresyonu bu gruplarda sırasıyla %24,6, %17,9 ve %40,7 oranlarında pozitif bulunmuştur.
- Kromogranin A ve Sinaptofizin H-skorları, nöroendokrin tümör (NET) grubuna kıyasla nöroendokrin karsinom (NEK) grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür**.**
- Ki-67 proliferasyon indeksi, nöroendokrin karsinom grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş; KHAK grubunda ise BHNEK'ye göre daha belirgin düzeyde artmıştır.
- Mitotik aktivite, düşük dereceli (TK/AK) ve yüksek dereceli (KHAK/BHNEK) tümörler arasında belirgin farklılık göstermiş; yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlarda anlamlı şekilde artmıştır.
- Normal akciğer dokusunda, özellikle plevraya komşu alveoler epitel hücreleri ve silyalı bronş epitelinin bazal tabakasında az sayıda hücrede orta derecede, normal proliferatif skuamöz epitel, pilosebasöz bez epiteli ve kıl folikül epiteli gibi dokularda ise yaygın ve güçlü POU2F3 boyanması saptanmıştır.
- Normal timüs dokusunda medüller-kortikal geçiş bölgesinde epitel hücrelerinde ve gastrointestinal sistemin nöroendokrin hücrelerinde de POU2F3 nükleer pozitifliği gözlenmiştir. Bu da markerın nöroektodermal kökenli bazı hücrelerde fizyolojik ekspresyon gösterebileceğini ortaya koymuştur.
- KHAK grubunda, POU2F3 ile TTF-1, Kromogranin A ve Sinaptofizin boyanmaları arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır.

- Bu üç belirtecin negatif olduğu olgularda, POU2F3 pozitiflik düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksektir.
- POU2F3, klasik nöroendokrin belirteçlerin (Sinaptofizin, Kromogranin A, CD56, INSM1) negatif olduğu olgularda daha sık ve daha yoğun pozitiflik göstermiştir.
- TTF-1 negatifliği ile birlikte POU2F3 pozitifliğinin anlamlı düzeyde eşlik ettiği gözlemlenmiş; bu durum POU2F3'ün klasik belirteçlerin negatif olduğu alt gruplarda tanısal katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür.
- KHAK ve BHNEK alt tipleri arasında POU2F3 pozitiflik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- CD56 hariç tutulduğunda TTF-1, Kromogranin A ve Sinaptofizin negatif olgularda istatistiksel anlamlı POU2F3 pozitifliği görülmüştür.
- TTF-1, Kromogranin A, Sinaptofizin, CD56 nın tamamının negatif olduğu olgularda POU2F3 pozitiflik oranı %100 olarak bulunmuştur
- CD56 dışındaki bu üç markerın (TTF-1, Kromogranin A, Sinaptofizin) tamamının negatif olduğu olgularda POU2F3 pozitiflik oranı %87 olması CD56 nın daha sensitif bir belirteç olduğunu desteklemiştir.
- CD56, Ki67, PanCK ve CK7 ile POU2F3 arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.
- Klasik nöroendokrin markerların ekspresyon gösterdiği olgularda POU2F3 genellikle negatif kalmakta, bu da markerın daha çok diferansiyasyonu belirginleşmemiş veya klasik moleküler tipin dışındaki tümörlerde eksprese olduğunu ortaya koymaktadır.
- POU2F3'ün özellikle immünohistokimyasal olarak zor sınıflandırılan nöroendokrin karsinom olgularında **tamamlayıcı** bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği desteklenmiştir.
- Akciğerin skuamöz hücreli karsinomlarında (SCC) az sayıda hücrede hafif ile orta düzeyde POU2F3 pozitifliği tespit edilmiştir.

- Akciğer adenokarsinomlarında ise POU2F3 pozitifliği oldukça sınırlı olup, yalnızca az sayıda hücrede ve odaklar halinde dağılmış nükleer boyanma izlenmiştir. Bu durum, adenokarsinomlarda POU2F3'ün daha az anlamlı olabileceğini göstermektedir.
- Hiçbir karsinoid tümör olgusunda POU2F3 ekspresyonu saptanmamıştır.
- KHAK ve BHNEK gruplarında saptanan ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 7,9 ve 9 ay olup; bu değerler literatürle uyumludur; ancak POU2F3 ekspresyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- POU2F3, farklı boyanma dağılımı göstermesine rağmen; özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK), TTF-1 ve nöroendokrin belirteçlerin düşük ya da negatif olduğu alt tiplerde güçlü ve yaygın ekspresyon sergileyerek tanıda yüksek özgüllüğe sahip önemli bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Goksel T, Akkoclu A. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. Respiration; international review of thoracic diseases. 2002;69(3):207-10.

2. Gulluoglu M, Buyuk M, Berker N, editors. Nöroendokrin Neoplazilerde Patolojik Özellikler ve Histopatolojik Siniflamalar/Pathologic Features and Histopathologic Classifications of Neuroendocrine Neoplasia. Nuclear Medicine Seminars; 2021: Galenos Yayinevi Tic. Ltd.

3. Rekhtman N. Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. Modern Pathology. 2022;35:36-50.

4. Wang Y, Jin Y, Shen X, Zheng Q, Xue Q, Chen L, et al. POU2F3: A sensitive and specific diagnostic marker for neuroendocrine-low/negative small cell lung cancer. The American Journal of Surgical Pathology. 2023;47(9):1059-66.

5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer. 2010;127(12):2893-917.

6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. GLOBOCAN 2012 Version 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.(International Agency for Research on Cancer, Lyon, France). 2013.

7. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2013;24:vi99-vi105.

8. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, Weiderpass E, Comber H, Baas P, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. European Journal of Cancer. 2015;51(9):1144-63.

9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.

10. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. Journal of clinical oncology. 2006;24(28):4539-44.

11. Karlikaya C, Cakir Edis E. Lung cancer histopathology in the Thrace region of Turkey and comparison with national data. Tuberk Toraks. 2005;53(2):132-8.

12. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5):e1S-e29S.

13. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The lancet. 2018;392(10159):1923-94.

14. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. PLoS medicine. 2008;5(9):e185.

15. Rivera GA, Wakelee H. Lung cancer in never smokers. Lung cancer and personalized medicine: current knowledge and therapies. 2016:43-57.

16. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q, et al. A risk model for prediction of lung cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(9):715-26.

17. Spitz MR, Etzel CJ, Dong Q, Amos CI, Wei Q, Wu X, et al. An expanded risk prediction model for lung cancer. Cancer prevention research. 2008;1(4):250-4.

18. Matakidou A, Eisen T, Houlston R. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. British journal of cancer. 2005;93(7):825-33.

19. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. Cancer. 2014;120(18):2883-92.

20. Al-Kindi S, Al-Juhaishi T, Yaqoob Z. Incidence of Lung Cancer among Young Women. The New England journal of medicine. 2018;379(10):988-9.

21. Ye B, Zhang Y-X, Yang F, Chen H-L, Xia D, Liu M-Q, et al. Induction of lung lesions in Wistar rats by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and its inhibition by aspirin and phenethyl isothiocyanate. BMC cancer. 2007;7:1-10.

22. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. Journal of thoracic oncology. 2011;6(2):244-85.

23. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(1):39-51.

24. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi III A, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. Journal of thoracic oncology. 2015;10(11):1515-22.

25. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(3):300-11.

26. Kennedy CJ, Chansky K, Detterbeck F. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. 2017.

27. Detterbeck FC, Chansky K, Groome P, Bolejack V, Crowley J, Shemanski L, et al. The IASLC lung cancer staging project: methodology and validation used in the development of proposals for revision of the stage classification of NSCLC in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer. Journal of thoracic oncology. 2016;11(9):1433-46.

28. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(7):990-1003.

29. Tsao MS, Travis WD, Patil DT, Galateau-Salle F, Marino M, Dacic S, et al. Staging of Thoracic Malignancies. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2018;142(5):645-61.

30. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Modern Pathology. 2018;31(12):1770-86.

31. Rekhtman N, Desmeules P, Litvak AM, Pietanza MC, Santos-Zabala ML, Ni A, et al. Stage IV lung carcinoids: spectrum and evolution of proliferation rate, focusing on variants with elevated proliferation indices. Modern pathology. 2019;32(8):1106-22.

32. Travis WD. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. Thoracic surgery clinics. 2014;24(3):257-66.

33. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(1):7-30.

34. Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, Arbour KC, Neal JW, Husain H, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(4):278-85.

35. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clinical cancer research. 2013;19(8):2240-7.

36. Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, Naidoo J, Arora A, Won H, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma–like and non–small cell carcinoma–like subsets. Clinical Cancer Research. 2016;22(14):3618-29.

37. Zhou F, Hou L, Ding T, Song Q, Chen X, Su C, et al. Distinct clinicopathologic features, genomic characteristics and survival of central and peripheral pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: from different origin cells? Lung Cancer. 2018;116:30-7.

38. Sun J-M, Ahn M-J, Ahn JS, Um S-W, Kim H, Kim HK, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? Lung cancer. 2012;77(2):365-70.

39. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(9):1240-2.

40. Papaxoinis G, Lamarca A, Quinn AM, Mansoor W, Nonaka D. Clinical and pathologic characteristics of pulmonary carcinoid tumors in central and peripheral locations. Endocrine pathology. 2018;29:259-68.

41. Laddha SV, Da Silva EM, Robzyk K, Untch BR, Ke H, Rekhtman N, et al. Integrative genomic characterization identifies molecular subtypes of lung carcinoids. Cancer research. 2019;79(17):4339-47.

42. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. The Lancet Oncology. 2017;18(4):525-34.

43. Rahouma M, Kamel M, Narula N, Nasar A, Harrison S, Lee B, et al. Role of wedge resection in bronchial carcinoid (BC) tumors: SEER database analysis. Journal of Thoracic Disease. 2019;11(4):1355.

44. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Annals of Oncology. 2015;26(8):1604-20.

45. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, Campana D, Manzoni M, Davì MV, et al. Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. Journal of endocrinological investigation. 2012;35:817-23.

46. Lichtenberger III JP, Biko DM, Carter BW, Pavio MA, Huppmann AR, Chung EM. Primary lung tumors in children: radiologic-pathologic correlation from the radiologic pathology archives. Radiographics. 2018;38(7):2151-72.

47. Rizvi SM, Goodwill J, Lim E, Yap YK, Wells AU, Hansell DM, et al. The frequency of neuroendocrine cell hyperplasia in patients with pulmonary neuroendocrine tumours and non-neuroendocrine cell carcinomas. Histopathology. 2009;55(3):332-7.

48. Moonen L, Derks J, Dingemans A-M, Speel E-J. Orthopedia homeobox (OTP) in pulmonary neuroendocrine tumors: the diagnostic value and possible molecular interactions. Cancers. 2019;11(10):1508.

49. Pelosi G, Massa F, Gatti G, Righi L, Volante M, Birocco N, et al. Ki-67 evaluation for clinical decision in metastatic lung carcinoids: a proof of concept. Clinical pathology. 2019;12:2632010X19829259.

50. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, Fassan M, Barbi S, Corbo V, et al. Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization

histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. The Journal of pathology. 2017;241(4):488-500.

51. Alcala N, Leblay N, Gabriel A, Mangiante L, Hervás D, Giffon T, et al. Integrative and comparative genomic analyses identify clinically relevant pulmonary carcinoid groups and unveil the supra-carcinoids. Nature communications. 2019;10(1):3407.

52. Reuling E, Dickhoff C, Plaisier P, Bonjer H, Daniels J. Endobronchial and surgical treatment of pulmonary carcinoid tumors: a systematic literature review. Lung Cancer. 2019;134:85-95.

53. George J, Walter V, Peifer M, Alexandrov LB, Seidel D, Leenders F, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. Nature communications. 2018;9(1):1048.

54. Lee KW, Lee Y, Oh SW, Jin KN, Goo JM. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: CT and FDG PET findings. European Journal of Radiology. 2015;84(11):2332-8.

55. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: clinico-pathologic features, treatment, and outcomes. Clinical lung cancer. 2016;17(5):e121-e9.

56. Wang J, Ye L, Cai H, Jin M. Comparative study of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma in high-grade neuroendocrine tumors of the lung: a large population-based study. Journal of Cancer. 2019;10(18):4226.

57. Kinslow CJ, May MS, Saqi A, Shu CA, Chaudhary KR, Wang TJ, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a population-based study. Clinical lung cancer. 2020;21(2):e99-e113.

58. Moriguchi S, Uruga H, Fujii T, Yasunaga Y, Takahashi Y, Kishi K. Transformation of epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive adenosquamous carcinoma of the lung to small cell carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma following osimertinib therapy: an autopsy case report. Respirology Case Reports. 2019;7(3):e00402.

59. Derks JL, Leblay N, Lantuejoul S, Dingemans A-MC, Speel E-JM, Fernandez-Cuesta L. New insights into the molecular characteristics of pulmonary carcinoids and large cell neuroendocrine carcinomas, and the impact on their clinical management. Journal of Thoracic Oncology. 2018;13(6):752-66.

60. Akeno N, Reece AL, Callahan M, Miller AL, Kim RG, He D, et al. TRP53 mutants drive neuroendocrine lung cancer through loss-of-function mechanisms with gain-of-function effects on chemotherapy response. Molecular cancer therapeutics. 2017;16(12):2913-26.

61. Kogo M, Shimizu R, Uehara K, Takahashi Y, Kokubo M, Imai Y, et al. Transformation to large cell neuroendocrine carcinoma as acquired resistance mechanism of EGFR tyrosine kinase inhibitor. Lung Cancer. 2015;90(2):364-8.

62. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y, Asamura H, Tsuchiya R, Terasaki H, et al. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. American Journal of Roentgenology. 2004;182(1):87-91.

63. Akata S, Okada S, Maeda J, Park J, Yoshimura M, Saito K, et al. Computed tomographic findings of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. Clinical imaging. 2007;31(6):379-84.

64. Hiroshima K, Mino-Kenudson M. Update on large cell neuroendocrine carcinoma. Translational lung cancer research. 2017;6(5):530.

65. Baine MK, Sinard JH, Cai G, Homer RJ. A Semiquantitative Scoring System May Allow Biopsy Diagnosis of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: Experience With Tissue Microarrays. American Journal of Clinical Pathology. 2020;153(2):165-74.

66. Zhuo M, Guan Y, Yang X, Hong L, Wang Y, Li Z, et al. The prognostic and therapeutic role of genomic subtyping by sequencing tumor or cell-free DNA in pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. Clinical Cancer Research. 2020;26(4):892-901.

67. Travis WD. Lung cancer pathology: current concepts. Clinics in chest medicine. 2020;41(1):67-85.

68. Derks JL, Dingemans AMC, van Suylen RJ, den Bakker MA, Damhuis RA, van den Broek EC, et al. Is the sum of positive neuroendocrine immunohistochemical stains useful for diagnosis of large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) on biopsy specimens? Histopathology. 2019;74(4):555-66.

69. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG. Testing for neuroendocrine immunohistochemical markers should not be performed in poorly differentiated NSCCs in the absence of neuroendocrine morphologic features according to the 2015 WHO classification. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(2):e26-e7.

70. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. Journal of thoracic oncology. 2019;14(3):377-407.

71. Filosso PL, Guerrera F, Evangelista A, Galassi C, Welter S, Rendina EA, et al. Adjuvant chemotherapy for large-cell neuroendocrine lung carcinoma: results from the European Society for Thoracic Surgeons Lung Neuroendocrine Tumours Retrospective Database. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017;52(2):339-45.

72. Derks JL, Leblay N, Thunnissen E, Van Suylen RJ, den Bakker M, Groen HJ, et al. Molecular subtypes of pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma predict chemotherapy treatment outcome. Clinical Cancer Research. 2018;24(1):33-42.

73. Wang VE, Urisman A, Albacker L, Ali S, Miller V, Aggarwal R, et al. Checkpoint inhibitor is active against large cell neuroendocrine carcinoma with high tumor mutation burden. Journal for immunotherapy of cancer. 2017;5:1-4.

74. Mauclet C, Duplaquet F, Pirard L, Rondelet B, Dupont M, Pop-Stanciu C, et al. Complete tumor response of a locally advanced lung large-cell neuroendocrine carcinoma after palliative thoracic radiotherapy and immunotherapy with nivolumab. Lung Cancer. 2019;128:53-6.

75. Hermans B, Derks J, Thunnissen E, Van Suylen R, Den Bakker M, Groen H, et al. Prevalence and prognostic value of PD-L1 expression in molecular subtypes of metastatic large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). Lung Cancer. 2019;130:179-86.

76. Houston KA, Mitchell KA, King J, White A, Ryan BM. Histologic lung cancer incidence rates and trends vary by race/ethnicity and residential county. Journal of Thoracic Oncology. 2018;13(4):497-509.

77. Yang L, Wang N, Yuan Y, Liu S, Li H, Tian J, et al. Secular trends in incidence of lung cancer by histological type in Beijing, China, 2000− 2016. Chinese Journal of Cancer Research. 2019;31(2):306.

78. Zeng Q, Vogtmann E, Jia Mm, Parascandola M, Li Jb, Wu Yl, et al. Tobacco smoking and trends in histological subtypes of female lung cancer at the Cancer Hospital of the Chinese Academy of Medical Sciences over 13 years. Thoracic Cancer. 2019;10(8):1717-24.

79. Piotrowska Z, Isozaki H, Lennerz JK, Gainor JF, Lennes IT, Zhu VW, et al. Landscape of acquired resistance to osimertinib in EGFR-mutant NSCLC and clinical validation of combined EGFR and RET inhibition with osimertinib and BLU-667 for acquired RET fusion. Cancer discovery. 2018;8(12):1529-39.

80. Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. The Lancet Oncology. 2015;16(4):e165-e72.

81. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. Nature Reviews Cancer. 2019;19(5):289-97.

82. Baine MK, Hsieh M-S, Lai WV, Egger JV, Jungbluth AA, Daneshbod Y, et al. SCLC subtypes defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: a comprehensive immunohistochemical and histopathologic characterization. Journal of Thoracic Oncology. 2020;15(12):1823-35.

83. Beasley MB, Dembitzer FR, Flores RM. Surgical pathology of early stage non-small cell lung carcinoma. Annals of Translational Medicine. 2016;4(12):238.

84. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2019;394(10212):1929-39.

85. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2018;379(23):2220-9.

86. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, Schellens JH, Kao S, Miller Jr WH, et al. Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. Journal of Thoracic Oncology. 2020;15(4):618-27.

87. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, Calvo E, Ascierto PA, Atmaca A, et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. Cancer cell. 2018;33(5):853-61. e4.

88. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. The Lancet Oncology. 2017;18(8):1116-25.

89. Yang C-FJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Wang X, Hartwig MG, et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology. 2016;34(10):1057-64.

90. Mukhopadhyay S, Dermawan JK, Lanigan CP, Farver CF. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a sensitive and highly specific marker of neuroendocrine differentiation in primary lung neoplasms: an immunohistochemical study of 345 cases, including 292 whole-tissue sections. Modern Pathology. 2019;32(1):100-9.

91. Rooper LM, Sharma R, Li QK, Illei PB, Westra WH. INSM1 demonstrates superior performance to the individual and combined use of synaptophysin, chromogranin and CD56 for diagnosing neuroendocrine tumors of the thoracic cavity. The American journal of surgical pathology. 2017;41(11):1561-9.

92. Swarts DR, Rudelius M, Claessen SM, Cleutjens JP, Seidl S, Volante M, et al. Limited additive value of the Ki-67 proliferative index on patient survival in World Health Organization-classified pulmonary carcinoids. Histopathology. 2017;70(3):412-22.

93. Marchiò C, Gatti G, Massa F, Bertero L, Filosso P, Pelosi G, et al. Distinctive pathological and clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. Virchows Archiv. 2017;471:713-20.

94. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albini A, Bresaola E, Marchiò C, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. Translational lung cancer research. 2017;6(5):513.

95. Kriegsmann K, Zgorzelski C, Kazdal D, Cremer M, Muley T, Winter H, et al. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) in thoracic tumors is less sensitive but more specific compared with synaptophysin, chromogranin A, and CD56. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. 2020;28(3):237-42.

96. Ye B, Cappel J, Findeis-Hosey J, McMahon L, Yang Q, Xiao G-Q, et al. hASH1 is a specific immunohistochemical marker for lung neuroendocrine tumors. Human pathology. 2016;48:142-7.

97. Rekhtman N, Pietanza CM, Sabari J, Montecalvo J, Wang H, Habeeb O, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma-like features: napsin A expression and genomic alterations. Modern Pathology. 2018;31(1):111-21.

98. Kasajima A, Konukiewitz B, Oka N, Suzuki H, Sakurada A, Okada Y, et al. Clinicopathological profiling of lung carcinoids with a Ki67 index> 20%. Neuroendocrinology. 2019;108(2):109-20.

99. Inafuku K, Yokose T, Ito H, Eriguchi D, Samejima J, Nagashima T, et al. Two cases of lung neuroendocrine carcinoma with carcinoid morphology. Diagnostic Pathology. 2019;14:1-6.

100. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. Journal of thoracic oncology. 2014;9(3):273-84.

101. Buonocore DJ, Konno F, Jungbluth AA, Frosina D, Fayad M, Edelweiss M, et al. CytoLyt fixation significantly inhibits MIB1 immunoreactivity whereas alternative Ki-67 clone 30-9 is not susceptible to the inhibition: critical diagnostic implications. Cancer cytopathology. 2019;127(10):643-9.

102. Hanley KZ, Dureau ZJ, Cohen C, Shin DM, Owonikoko TK, Sica GL. Orthopedia homeobox is preferentially expressed in typical carcinoids of the lung. Cancer cytopathology. 2018;126(4):236-42.

103. Viswanathan K, Borczuk AC, Siddiqui MT. Orthopedia homeobox protein (OTP) is a sensitive and specific marker for primary pulmonary carcinoid tumors in cytologic and surgical specimens. Journal of the American Society of Cytopathology. 2019;8(1):39-46.

104. Baine MK, Febres-Aldana CA, Chang JC, Jungbluth AA, Sethi S, Antonescu CR, et al. POU2F3 in SCLC: clinicopathologic and genomic analysis with a focus on its diagnostic utility in neuroendocrine-low SCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2022;17(9):1109-21.

105. Nevo S, Kadouri N, Abramson J. Tuft cells: From the mucosa to the thymus. Immunology letters. 2019;210:1-9.

106. O'Leary CE, Schneider C, Locksley RM. Tuft cells—systemically dispersed sensory epithelia integrating immune and neural circuitry. Annual review of immunology. 2019;37(1):47-72.

107. Huang Y-H, Klingbeil O, He X-Y, Wu XS, Arun G, Lu B, et al. POU2F3 is a master regulator of a tuft cell-like variant of small cell lung cancer. Genes & development. 2018;32(13-14):915-28.

108. Baine M, Hsieh M-S, Lai W-C, Egger J, Jungbluth A, Sauter J, et al., editors. Tuft cell master regulator POU2F3 is a novel helpful diagnostic immunohistochemical marker in neuroendocrine-low small cell lung carcinomas2021.

109. Saber M, Ismail Y, Alieldin N, Loay I, El Zawahry M. Neuroendocrine tumors of the lung: A five-year retrospective experience of Egyptian NCI (2010–2014). Journal of the Egyptian National Cancer Institute. 2018;30(4):151-8.

110. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. Cancer cell. 2021;39(3):346-60. e7.

111. Tariq S, Kim SY, Monteiro de Oliveira Novaes J, Cheng H. Update 2021: management of small cell lung cancer. Lung. 2021:1-9.

112. Bhatti V, Kwatra KS, Puri S, Calton N. Histopathological spectrum and immunohistochemical profile of lung carcinomas: A 9-year study from a tertiary hospital in North India. International Journal of Applied and Basic Medical Research. 2019;9(3):169-75.

113. Wang H-Y, Li Z-W, Sun W, Yang X, Zhou L-X, Huang X-Z, et al. Automated quantification of Ki-67 index associates with pathologic grade of pulmonary neuroendocrine tumors. Chinese Medical Journal. 2019;132(05):551-61.

114. Pasala UJS, Hui M, Uppin SG, Kumar NN, Bhaskar K, Paramjyothi G. Clinicopathological and immunohistochemical study of pulmonary neuroendocrine tumors–A single-institute experience. Lung India. 2021;38(2):134-8.

115. Liu T, Chen X, Mo S, Zhou T, Ma W, Chen G, et al. Molecular subtypes and prognostic factors of lung large cell neuroendocrine carcinoma. Translational Lung Cancer Research. 2024;13(9):2222.

116. Pozo K, Minna JD, Johnson JE. Identifying a missing lineage driver in a subset of lung neuroendocrine tumors. Genes & development. 2018;32(13-14):865-7.

117. Yamashita J, Ohmoto M, Yamaguchi T, Matsumoto I, Hirota J. Skn-1a/Pou2f3 functions as a master regulator to generate Trpm5-expressing chemosensory cells in mice. PloS one. 2017;12(12):e0189340.

118. Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, Ohmoto M, Matsumoto I, Dardalhon V, et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. Nature. 2016;529(7585):226-30.

119. Shah S, Gosain R, Groman A, Gosain R, Dasari A, Halfdanarson TR, et al. Incidence and survival outcomes in patients with lung neuroendocrine neoplasms in the United States. Cancers. 2021;13(8):1753.

120. Reid L, Meyrick B, Antony VB, Chang L-Y, Crapo JD, Reynolds HY. The mysterious pulmonary brush cell: a cell in search of a function. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;172(1):136-9.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Aslıhan SELMANOĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi:

İletişim Telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Araştırma Görevlisi (2019-2025)

Tıp Fakültesi Eğitimi: Elazığ Fırat Üniversitesi (2010-2016)

Elazığ Anadolu Lisesi (2006-2010)

Namık Kemal İlköğretim Okulu (1998-2006)

III- Ünvanlar

Tıp Doktoru (2016)

IV- Mesleki Deneyim

Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Araştırma Görevlisi (25.06.2019- Devam ediyor),

T.C Sağlık Bakanlığı Kovancılar Devlet Hastanesi/Elazığ, Tabip (2016)
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Halk Sağlığı (2018)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Ankara Patoloji Derneği

VI- Bilimsel Çalışmalar

VII- Diğer Bilgiler

Sertifikalar ve Yeterlilik Belgeleri:

XIV. Geleneksel Sitoloji Çalıştayı-Dijital Sitoloji IV, Sitopatoloji Derneği, Patoloji Dernekleri Federasyonu, 2025

Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2025

XIII. Geleneksel Sitoloji Çalıştayı-Dijital Sitoloji IV, Sitopatoloji Derneği, Patoloji Dernekleri Federasyonu, 2024

Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2024

Sitopatolojisi ve Histopatolojisi ile Tiroid Çalıştayı Kursu, Sitopatoloji Derneği, 2024

İnflamatuar Dermatitler Kursu, Patoloji Dernekleri Federasyonu-Dermatopatoloji Çalışma Grubu, Anadolu Patoloji Derneği, 2024

Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2023

XII. Geleneksel Sitoloji Çalıştayı: Dijital Sitoloji III, Sitopatoloji Derneği, Patoloji Dernekleri Federasyonu, 2023

Biyopsiden Rapora Kemik Patolojisine Yaklaşım Kursu, Patoloji Dernekleri Federasyonu,2023

31.Ulusal Patoloji Kongresi, Patoloji Dernekleri Federasyonu ve Ege Patoloji Derneği 2022

Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2022

9. EKLER

Ek-1. Tez Konusu Onay Formu

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Aslıhan Selmanoğlu**
Uzmanlık Dalı:	**Tıbbi Patoloji**
Eğitim Kurumu:	**SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**25.06.2019**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**25.05.2025**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Prof. Dr. Sibel Yenidünya**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN**

***Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)**

"Akciğer Tümörlerinde Nöroendokrin Diferansiyasyonu Saptamada POU2F3 (SKN-1a/OCT-11) İmmün Ekspresyonunun Tanısal Değeri, Prognostik Parametreler ile İlişkisi ve Diğer Nöroendokrin Belirteçler ile Karşılaştırılması"

1- Araştırma Sorusu (Research problem)

Akciğerin farklı biyolojik davranış ve prognoza sahip nöroendokrin neoplazmlarını, tanıma ve sınıflandırmaya yarayan histomorfolojik özellikler nelerdir?

Akciğerin nöroendokrin neoplazmlarında diğer nöroendokrin belirteçler ile karşılaştırıldığında POU2F3'ün ekspresyon sıklığı nedir?

Histomorfolojik bulguları nöroendokrindiferansiyasyonu düşündürdüğü halde, nöroendokrin belirteçlerden en sık kullanılan Kromogranin, Sinaptofizin ve CD56 ile nöroendokrin ekspresyon görülmeyen tümörlerde POU2F3 ekspresyonu var mıdır?

Küçük hücreli karsinom tanınmasında nöroendokrin belirteçler dışında kullanılan TTF-1 'inde eksprese olmadığı olgularda POU2F3 'un değeri var mıdır?

POU2F3ekspresyonunun nöroendokrin akciğerin neoplazmlarının tesbit edilmesinde sensitivite ve spesifitesi nedir?

POU2F3 ekspresyonunun akciğerin nöroendokrin tümörlerinde tanısal önemi, klinik ve histopatolojik bulgular ile ilişkisi var mıdır?

2- Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Dünya çapında ve ülkemizde hem kadın hemde erkeklerde, en sık tanı koyulan ve en yüksek ölüm oranına sahip kanserlerden biri akciğer kanseridir. Primer akciğer tümörlerinin yaklaşık %95'i karsinomlar olup geriye kalan %5'lik kısmını karsinoidler, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve bazı benign lezyonlar oluşturur. Nöroendokrin tümörler (NET), tüm akciğer tümörlerinin %25'ini oluşturur. Akciğer NET'leri esas olarak histomorfolojik özelliklerine, hücre boyutu ve mitoza göre sınıflandırılır.

POU2F3 (SKN-1a/OCT-11); Genellikle bir kemoreseptif ve immunomodülatuar fonksiyonu olduğu düşünülen tuft hücrelerinin ana transkripsiyonel düzenleyicisidir (105, 106). Bu hücreler,ince barsak ve akciğer dahil çeşitli epitel tiplerinde seyrek olarak bulunur (120)

Pratikte, oldukça düşük veya negatif nöronendokrin belirteçlere sahip küçük hücreli akciğer karsinomu (SCLC), tanısal bir zorluk oluşturmaktadır. Bu tip olgularda yeni bir tanı belirtecinin bulunması tanıda önemli bir gelişme olacaktır. Bu nedenle, POU2F3'ün; standart belirteçler ile tanınamayan SCLC ve diğer nöroendokrin tümörlerde tanımlanması, POU2F3'ün bu tümörlerde ek bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını düşünmemize neden olmuştur (6)

POU2F3 eksprese eden SCLC olgularının klinikopatolojik ve genomik özellikleriyle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

İlk olarak Huang ve ark. küçük hücreli akciğer kanserinde (SCLC), tuft hücrelerinin gen ekspresyonunu saptamış ve tümör hücrelerinin hayatta kalması için POU2F3'ünde gerekli olduğunu göstermişlerdir. (107) Bu bulgu eşliğinde tedaviye beklenenden daha az yanıt veren bazı SCLC hastalarında , kişiselleştirilmiş tedavi için POU2F3'ün potansiyel bir aday olabileceğini düşündürmüştür. Tüm bu veriler ile POU2F3'ün tanıda ve klinik uygulamalarda yararlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Biz çalışmamızda PO2F3'ün nöroendokrin özelliği ortaya çıkarmada önemini ve prognostik faktörler ile ilişkisini araştırmayı planladık.

3- Araştırma amacı (Objectives)

Akciğer neoplazmlardaki nöroendokrin özellikleri ortaya çıkarmada POU2F3 ekspresyonunun önemi ve bu ekspresyonun tümörlerin histomorfolojik özellikleri, klinik ve patolojik parametreler ile karşılaştırılması.

Histomorfolojikbulguların nöroendokrin diferansiyasyonudüşündürdüğüancakstandartnöroendokrin belirteçler ile ekspresyon görülmeyen ve/veya zayıf ekspresyon görülen tümörlerde POU2F3 ekspresyonun araştırılması.

4-Hipotez (Hypothesis)

Çalışmamızda araştıracağımız POU2F3 immün ekspresyonunun, histomorfolojik bulguları nöroendokrin tümör düşündürmesine rağmen, standart nöroendokrin belirteçler ile ekspresyon göstermeyen ve zayıf ekspresyon gösteren tümörlerde tanıda ek bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve POU2F3'ün klinik uygulamada yararlı bir tanı belirteci olabileceğini düşünüyoruz.

5- Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Çalışmamız retrospektif, analitik ve kesitsel bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.

6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)

Tek Merkez/ Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)

Dahil etme kriterleri;

- Çalışmamızda Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2017- 1 Kasım 2023 tarihleri arasında raporlanmış 150 adet Akciğerin nöroendokrin tümörlerine ait preparatlar POU2F3 immün boyama ile yeniden incelenecektir.
- Demografik ve hastalığın seyri ile ilgili klinik bilgilerine ulaşılan olgular

Hariç tutma kriterleri;

Parafin bloklarına ve kayıtlarına ulaşılamayan olgular

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Birincil değişken; POU2F3 ün akciğer nöroendokrin tümörlerindeki immün ekspresyonu

İkincil değişken;
Histomorfolojik nöroendokrin parametreler

-Patolojik veriler: Histomorfolojik bulgular, tümör boyutları, proliferatif durum, lenfovasküler/perinöralinvazyon durumu ile POU2F3 ekspresyonunun karşılaştırılması
-Klinik veriler: Hastanın yaşı, cinsiyeti ve evre

9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)

Çalışmamızda Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2017- 1 Aralık 2023 tarihleri arasında raporlanmış 150 adet akciğerin nöroendokrin tümörlerine ait preparatlar POU2F3 immün boyama ile yeniden incelenecektir.

Hastalara ait tanı anındaki yaş, cinsiyet, grade, boyut,proliferatif durum, tümör evresi, lenf nodu evresi not edilecektir. Tümör hücrelerinin nükleer ve sitoplazmik özellikleri, tümör gelişim paternleri değerlendirecektir. Olguların seçilen bloklarından elde edilen 3 µm'lik kesitler, pozitif yüklü lamlara alınarak POU2F3immünhistokimyasal antikoru uygulanarak ekspresyon varlığı ve paterni ışık mikroskobu ile değerlendirilecektir.

Tüm bu parametreler değerlendirilerek gruplar arasında karşılaştırma yapılacaktır. Gerekli istatistiksel yöntemler uygulanarak değerlendirilecektir.

10- Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)

Bu çalışmada yaklaşık 150 hasta belirlenmiştir. Çalışmadaki son hasta sayısı çalışma sırasında dışlama kriterleri ile çalışmaya uygun olmayan hastalar çıkarıldıktan sonra belirlenecektir.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Elde edilen veriler SPSS (Statistical PackagefortheSocialSciences) Windows 16.0 paket programı kullanılarak yapılacaktır. Karşılaştırmak için Kruskal-Wallis test, Ki-kare, Man Withney U test ve Sperman korelasyonu testi uygun olduğu şekilde uygulanacaktır. Tanımlayıcı istatistik yöntemlerinin (ortalama, standart sapma) normal dağılımını değerlendirmek için KolmogorovSmirnov testi ve Skewness-Kurtosis testi kullanılacaktır. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

12- Etik Öngörü (EthicalConsiderations)

Çalışmamız, Helsinki deklarasyonu ve denek araştırma etik kuraları ile çelişmemekte ve İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine de uygundur.

13- Anahtar kelimeler (Keywords)

Nöroendokrin Akciğer Tümörleri, POU2F3

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin öngörüsüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (StudySetting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçildikleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/nocaesarean, bloodloss ≥500mL/bloodloss<500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of eventsoccurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): MesH (MedicalSubjectHeading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

Ek-2. Hakem Değerlendirme Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 12.01.2024-320605

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--320605 12.01.2024
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 08.01.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 109 (yüz dokuz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :*BSVKJ4ABJU* Pin Kodu :53482 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618 Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman

11.	Dr. Özer UMUT	Ankara Şehir SUAM	Plastik Cerrahi Operasyonlarının Vücut Dismorfik Bozukluk Üzerine Etkisi	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 4 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.
12.	Dr. Irmak ÖZKUBAT KORKMAZ	Ankara Şehir SUAM	'Klebsiella pneumoniae izolatlarında Kolistin Duyarlılığının Değerlendirilmesinde Altın Standart Mikrodilüsyon ve Güncel Otomatize Ticari Sistemin Performans Kıyaslanması ve mcr Gen Varlığının Araştırılması'	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 6 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.
13.	Dr. Özge GÜÇBEY TÜRKER	Ankara Şehir SUAM	'Otoimmün Karaciğer Hastalıklarında Poliotoimmünite ve Multiotoimmün Sendrom	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 1 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.
14.	Dr. Ayşe YILMAZ CANDAN	Ankara Şehir SUAM	İşitme Kaybı Olan Yenidoğanlarda Maternal Glisemik Durumun Değerlendirilmesi	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 4 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.
15.	Dr.Zehra ELÇİ	Ankara Sağlık SUAM	Genel anestezi altındaki hastalarda intraoperatif hipotermi ve postoperatif titreme gelişiminin perfüzyon indeksi(IP) değeri ile önceden tahmin edilebilirliği	Kabul Edildi.
16.	Dr. Aygün AYHAN	Ankara Şehir SUAM	Tip 2 diyabet tanılı hastalarda uyku kalitesi, depresyon ve bilişsel zayıflık görülme sıklığı ve bunların glisemik kontrole etkisi	Kabul Edildi.
17.	Dr.Bilgi KARAKAŞ	GTF Genel Cerr AD.lığı	Metastatik Lenf nodlarında immün hücre İnflantrasyonu ve meme kanserinde hastalık prognozuna etkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
18.	Dr. Gökberk ALKAN	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Paratidektomi uygulanan hastalarda arteriyal spin etiketleme manyetik rezosans görüntüleme sekansının tedaviye karar vermede etkisi	Kabul Edildi.
19.	Dr. Mehmet ŞAHİN	Ankara Şehir SUAM	Asistan Hekimlerin Sağlık Alanında Yapay Zeka Kullanımı Hakkındaki Görüş ve Beklentileri ile Tıbbi Yapay Zeka Hazır Bulunuşluklarının Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
20.	Dr. Fadime ERDOĞAN KÜÇÜKDAĞLI	Ankara Şehir SUAM	Tremor-dominant ve bradikinezi-dominant Parkinson hastalarında progresyonda rolü olan faktörlerin karşılaştırılması; Preklinik dönemden geç evreye hastalıkta dönüm noktaları"	Kabul Edildi.
21.	Dr. Hatice Büşra KARAMAN	Ankara Şehir SUAM	Vitiligo Hastalarında İşitsel Değerlendirme ve Bunun Oksidatif İlişkisi'	Kabul Edildi.
22.	Dr.Aslıhan SELMANOĞLU	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Akciğer tümörlerinde Nöroendokrin diferansiasyonu saptamada POU2F3 (SKN-1 a/OCT-11) İmmün Ekspresyonunun tanısal değeri	Kabul Edildi.

Ek-3. Etik Kurul Onay Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akciğer Tümörlerinde NöroendokrinDiferansiasyonu Saptamada POU2F3 (SKN-1a/OCT-11)İmmün Ekspresyonunun Tanısal Değeri, Prognostik Parametreler ile İlişkisi ve Diğer Nöroendokrin Belirteçler ile Karşılaştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU (VARSA)	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA AİT BİLGİLER

Etik Kurulun Adı:
DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

TİTCK Tarafından Verilen Etik Kurul Kodu[1] *2024-KAEK-07*

Açık Adresi	*Telefon*	*E-Posta*
T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA	0 312 336 09 09 - 3220	etikkurulonkoloji@gmail.com

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA YAPILAN BAŞVURUYA AİT BİLGİLER

Etik Kurula Başvuru Tarihi	**26.06.2024**
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı[2]	**Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN**
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Bulunduğu Merkez	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Destekleyici	
Destekleyicinin Yasal Temsilcisi	
Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu	
Başvuru Sahibi	**Yasal Temsilci** — *Nazan BOZDOĞAN*
Araştırmanın Fazı	*Bir öğe seçin.*
Araştırmanın Türü (Tıbbi Cihaz Araştırma/Çalışmaları İçin)	*Bir öğe seçin.*
Destekleyicinin Statüsü	**Araştırmacı/Akademik (Investigator initiated trials)**

[1] *Klinik araştırmalar etik kurullarına TİTCK tarafından verilen tanımlayıcı kod (Örn: 2024-KAEK-01).*
[2] *Tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacı, çok merkezli araştırmalarda koordinatör bilgileri verilmelidir.*

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ
İmza:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-FR-42	04/04/2024	-	-	1/13

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Etik Kurulun Çalışma Esası	• Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi • Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokol • Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun Ek 10 uncu maddesi • Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik • İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu • Klinik Araştırmalar ve Biyoyararlanım / Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurullarının Standart Çalışma Yöntemi Esasları

ETİK KURUL ÜYELERİ

ASİL ÜYELER:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Zorunlu Üye	Kurum Dışı Üye	Araştırma ile İlişkisi[9]	Katılım
1.Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ	Radyoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok	✓
2.Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Üroloji	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	
3.Doç. Dr. Fatih YILDIZ	Tıbbi Onkoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok	✓
4.Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Farmakolog	Evet	Yok	✓
5.Murat ÖZDEMİR	Avukat	Hukukçu	Evet	Yok	✓
6.Tayfun ÜNAL	Öğretmen	SMMOÜ	Evet	Yok	✓
7.Prof. Dr. İpek MUMCUOĞLU	Mikrobiyoloji	Temel bilimler	Evet	Yok	✓
8.Doç. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyason Onkolojisi	Dahili bilimler	Hayır	Yok	✓
9.Uz. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	
10.Uz. Dr. Dilek KALAYCI	Anestezi ve Reanimasyon	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	✓
11.Uz. Dr. Nuran Ahu BAYSAL	Hematoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok	✓
12.Prof. Dr. Ayşe OCAK DURAN	Tıbbi Onkoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok	
13.Uz. Dr. Zarife Melda BULUT	Patoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok	✓

[9] *Üyenin araştırma ile ilişkisi bulunması durumunda araştırmaya ilişkin görüşmelerin yapıldığı sırada tartışmalara katılamaz ve kararı imzalayamaz. Katılım durumunun da bu doğrultuda işaretlenmesi gerekmektedir.*

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ