

# Akciğer Kanseri Patolojisi

*PATHOLOGY OF THE LUNG CANCERS*

Orhan BULAY\*

\* Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, Öğr.Üyesi, ANKARA

Akciğer kanserleri ya da bronkojenik kanserler, trakeobronkial ağaç epitelinden köken alan malign neoplazmalardır. Akciğer kanserlerinin değişik sınıflamaları yapılmıştır. Bu sınıflamalardan bugün kullanılan, 1962 yılında Kreyberg'in (6) yaptığı ve bunu 1965 yılında VVHO'nun değiştirdiği sınıflamadır. Ancak terminal safhada gelen akciğer kanserlerinin incelenmesi hastalığın başlangıcında görülen tipi ile son dönemdeki tipi arasında fark olduğunu ortaya koymuştur. Bu da gösteriyor ki akciğer kanseri, tipini değiştiren bir kanser türüdür.

Aynı olguda çok diferansiye yapılar yanında daha az diferansiye ya da esası meydana getiren yapı yanında çok değişik histopatolojik yapıların bulunduğu görülmektedir. Bu, akciğer kanserlerinde meydana gelen klonların farklı şekilde gelişmesinden kaynaklanan bir olaydır. Akciğer kanserlerinin ancak %34 kadarı tek tip histoloji göstermektedir (1,5,10).

Akciğer kanserlerinin sadece %8 kadarı beş yıl yaşama şansına sahiptir. Bu yüzden bütün kanserler içinde yaşama insidansı en düşük olanıdır. O nedenle akciğer kanserlerinde rezeksiyon şansı enine boyuna araştırılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 93.000 yeni olgu tesbit edilmektedir. Bunun 84.000'i ise ölmektedir. Akciğer kanseri erkeklerde kadınlara göre daha sık meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu 4 erkek hastaya karşılık 1 kadın hasta düşmektedir. Akciğer kanserlerinden ölüm, erkekteki ölümlerin %33'ünü oluşturmaktadır. Akciğer kanseri elli yaşında görülmeye başlar ve seksen yaşına kadar artarak devam eder. 1900'lü yıllardan başlayarak akciğer kanserinin arttığı gözlenmiştir. Connecticut Tumor Registry analizleri 1935-1974 yılları arasında yapılan analizler sekiz kat bir artışın bulunduğunu gösterdi (1,3). Kadınlarda ise aynı dönemde artışın beş kat olduğu görülmektedir. Akciğer kanserleri organ kanserlerinin er-

keklerde %20.8'ini kadınlarda ise %5.4'ünü oluşturmaktadır. Akciğer kanserleri %5 olguda multipldir. %60 olguda lokal yayım ve metastaz nedeni ile tedavi her zaman mümkün olmamaktadır. Bunun nedeni, akciğer kanserlerinde belirtilerin geç ortaya çıkmasıdır. Periferik akciğer kanserleri (5) **geç** belirti verirler **ve** büyük hacimlere varırlar. Superior pulmoner sulkusta **yerleşenler** Pancoast sendromu gösterirler. Bu sendrom özellikle sempatik zincirin enfiltrasyonu ile ilgilidir.

Akciğer kanserlerinde değişik belirtiler görülür: amilaz, kalsitonin, karsino-embriyonik antijen (CEA), alfa fütöproteini (AFP), beta-1-pregnancy specific glycoprotein ve epidermal growth factor gibi maddelerin meydana gelmesi, atelektazi ve ağrı gibi. Az diferansiye kanserlerde, özellikle küçük hücreli akciğer **kanserlerinde** nöroendokrin aktiviteye sahip hücrelere bağlı olarak **serotonin**, ACTH, parathormon, melanosit stimüle eden hormon ve antiüretik hormon gibi kimyasal maddeler salgılanabilir. Bunlara "ektopik hormonlar" adı verilmektedir.

Auerbach ve ark. (2) 662 otopsi vakası incelemiş ve WHO sınıflamasını uygulayarak, %35 yassı epitel kanseri (YEK), %24.6 küçük hücreli kanser (KHK), %25.2 adenokanser (AK) ve %14.2 large cell carcinoma (LSK) tesbit etmişlerdir. Bu vakaların %96.3'ünde metastaz bulunmuştur. Amerikan Ordu Patoloji Enstitüsü (AFIP) (1) bu yüzdeleri **şu** şekilde bulmuştur: YEK %16.7, KHK %40, LSK %59 **ve** kombine %25. Akciğer kanserleri üst loblarda altı kez daha fazla meydana gelir. Akciğer kanserlerinin %53'ü sağ akciğeri tutar (5). Bronkusta tümörün yerleşmesine göre: 1.Santalal: ana bronş veya diğer bronşların ayrıldıkları bölümünde meydana gelenler %65'tir. 2.Segmental: segment bronşlarını tutar (%23). 3.Periferik yerleşim: periferik küçük bronşları tutar (%12).

## WHO Sınıflamasına Göre Akciğer Kanseri

1. Yassı epitel (epidermoid) karsinoma
  - a. İyi diferansiye
  - b. Orta derece diferansiye
  - c. Az diferansiye

Geliş Tarihi: 05.09.1995

Yazışma Adresi: Orhan BULAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji ABD  
ANKARA

2. Adenokarsinoma
  - a. Klasik mukus salgılayan ve salgılamayan
  - b. Bronkioalveoler
3. Adenoskuamöz karsinoma
4. Small cell carcinoma (küçük hücreli)
  - a. Oat cell carcinoma
  - b. İntermediat
5. Az diferansiye large cell carcinoma
6. Giant cell carcinoma

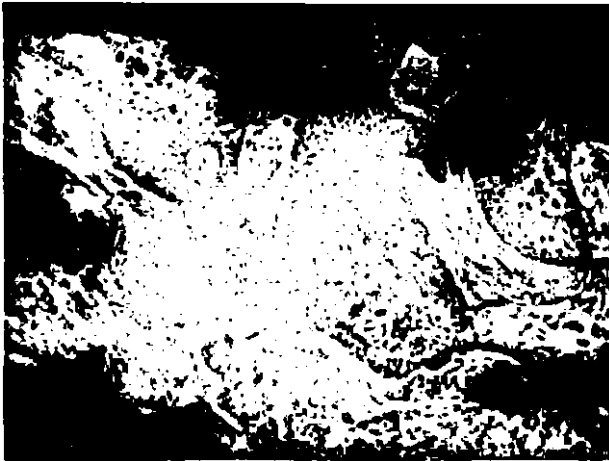
Az diferansiye large cell carcinoma içinde, az diferansiye adenokarsinoma ve az diferansiye yassı epitel kanseri arasında gözlemciler, arasında farklar vardır. Elektron mikroskopik çalışmalar, bu tümörleri birbirinden ayırmada yardımcı olursa, bunun pratik bir değeri yoktur. Yukarıda da değinildiği gibi zorluklardan biri de akciğer kanserlerinde "kombine şekillerin" bulunmasıdır,

### YASSI EPİTEL KANSERİ (EPİDERMOİD KANSER)

YEK'nin %80'i erkeklerde meydana gelir. Olguların çoğu segment bronşlarından köken alır. Bu nedenle, röntgen filminde hilar veya periferik kitle gösterirler.

Periferik bölgede, plöra altında bulunabilirler. Olguların yarısında obstrüktif pnömoni veya atelettazi bulunabilir. Tümörün santral kısmının nekrozu kaviteye neden olur. Kaviteye gösteren 44 olgudan 36'sı (%82) yassı epitel kanseridir (4). Periferik yerleşen YEK'lerinde iki özellik dikkati çeker, a) Tümörün merkezinde veya subplöral dokuda fibrosis ve antrakozis vardır, b) Plöra dış dış görülür. Bu olay adenokanserde daha belirgindir. Bu dış dış oluş özelliği yoğun fibrotik dokunun bulunmasındandır.

Santral yerleşen YEK'lerinde gross özellikler desmoplastik değişikliğe bağlıdır. Kitle, sert, gri-beyaz renk-



Şekil 1. Diferansiye yassı epitel kanseri. Hücre nükleusları büyük ve hiperkromatik. Sitoplazma geniş, eozinofilik ve keratinizasyon gösteriyor (X100).

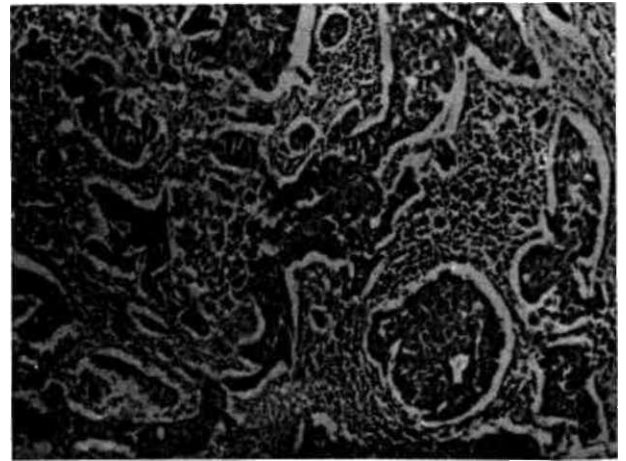
tedir. Büyük kitlelerde nekroz ve kaviteye meydana gelebilir ve hemorajl görülür. Santral nekroz olgusunun tüberküloz kavitesi ile karışmasına neden olur. Gerek periferik ve gerekse santral yerleşen YEK'lerinde gross özellikler farklı değildir. Histolojik özellikler diğer yassı epitel kanserlerinden farklı değildir. Burada YEK'lerinin diferansiyasyonları üzerinde durmakta yarar vardır. Bu özellikler: 1) keratinizasyon, 2) YE hücreleri arasındaki köprüler, 3) İnciler. Keratinize YEK'de hücre sitoplazması keratinize olup, parlak eozinofiliktir. Nükleus yuvarlak ovale veya fibroblast benzer, iç şekline kadar değişebilir. Nükleoller büyüktür. Nükleus hiperkromatik ve kaba kromatindir. Bu tanımlanan hücreler diferansiye şekillerde "inciler" yaparlar. Yani soğanda olduğu gibi tabakalaşma gösterirler. Orta derecede diferansiye YEK'de keratinizasyon gittikçe azalır ve inciler ender görülür. Az diferansiye yassı epitel kanserlerinde keratinizasyon hiç görülmez ve hücreler içi karakterlidir ve fibroblast benzer (Şekil 1,2).

### ERKEN YASSI EPİTEL KANSERİ

Erken YEK'nin üç özelliği vardır. 1) Majör bronkustan köken alır. 2) Kanser bronş duvarındadır. 3) Lenf düğümlerinde metastaz yoktur. Ancak bazı vakalarda hiler lenf düğümlerinde metastaz görülebilmektedir. Erken YEK'de histoloji klasik YEK görüntüsüne uymaktadır. Gross görüntü ise farklı olabilmektedir. 1) Polipoid tip, bifürkasyonda meydana gelir. 2) Nodüler tip: Herhangi bir yerde meydana gelebilir ve vertikal olarak invaziv gelişir. 3) Yüzeysel yayılan tip: İn situ ve mikroinvaziv tip. 4) Yukarıdakilerin karışımı (5,8).

Gross olarak gelişmenin sınırını gösterebilmek için mukoza kıvrımlarına bakmak gerekmektedir. Eğer mukoza kıvrımları bir yerde birleşiyorsa bu bölgede enflasyon var demektir.

Hiler tip erken YEK'de beş yıllık yaşam %90'dır. Ancak bu tür kanserler bronkustaki ikinci bir YEK ile



Şekil 2. Az diferansiye yassı epitel kanseri. Hücrelerde ileri derecede nükleer atipi görülmektedir. Sitoplazmanın keratinizasyonu görülmemektedir. Hücre adalarının daha küçük hücre plakardlarından oluştuğu izlenmektedir (X100).

birlikte bulunur. O nedenle erken akciğer kanserinde dikkatli inceleme yapmak uygun olur.

Periferik tip Ti N<sub>0</sub> M<sub>0</sub> YEK her zaman iyi bir prognoza sahip değildir. Bu durumda beş yıllık yaşam %75'dir. Bu tür periferik tümör Ti N<sub>0</sub> M<sub>0</sub> olarak kodlanır ve 2 cm'den küçük çaptadır.

## BİYOLOJİK DAVRANIŞ

Hiler tip YEK intra-epitelial yayılma gösterir ve rezeksiyon sınırına kadar uzanır. Bu nedenle rezeksiyon sınırının cerrahi müdahale sırasında frozen section ile tayinde yarar vardır. Sleeve rezeksiyonda iki uç bulunduğu için iki ucun da ayrı ayrı incelenmesi gerekmektedir.

Periferik tip YEK ise, torasik duvarı, mediastinum ve diyagrammayı enfilte eder. YEK'de ender olarak plöral karsinomatozis meydana gelebilir. Sonuçta plöra sınırlı kanser hücresi içermeyebilir.

Genel olarak, cerrahi prognoz hastalığın evresine (stage'ine) bağlıdır. Preklinik evre en uygundur. Ancak bu evrede tedavi edilmiş olgu sayısı vardır. Diğer önemli nokta ise, ikinci bir primerin bulunma olasılığıdır. İlk tümörde iyi bir sürvi bulunduğu ikinci kanser ortaya çıkabilir. Auerbach ve ark. (8) iki veya üç in situ kanser alanını %40 oranında bulmuşlardır. Bu çalışma çok sigara içenlerde yapılmıştır. İkinci primer %25 oranında tesbit edilmiştir (8).

## KLİNİK EVRE

Klinik olarak belirgin YEK'de sürvi düşüktür. TNM sistemini kullanarak Mountain (7) beş yıllık sürviyi stage I'de %54, stage II'de %36 ve stage III %22 bulmuştur. YEK'nin diferansiyasyon dereceleri ile sürvi arasında da bir ilişki vardır. Beş yıllık yaşam az diferansiye YEK'de %7, orta derecede %20, diferansiyede %39'dur.

## KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLERİ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHK) akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluşturur (1,4,5). Gross bulgu olanlarda, biyopsi pozitifdir. KHK sadece patolojileri değil biyolojistleri de ilgilendirmektedir. Bu nedenle KHK'e akciğer kanserinin bir türü olarak değil, ayrı bir antite veya hastalık olarak bakmak isteyenler de vardır (4,5). KHK'e "oat celi carcinoma", "small celi indifferen-tiated carcinoma" adlarının verilmesi bir şekilde bu kansere bakış açısını ifade etmektedir.

KHK'de akciğer kanserinin epidemiyolojik ve morfolojik özelliklerini elektron mikroskopik incelemeler ortaya koymuştur. Bu tür kanseri meydana getiren KHK'lerin hücreleri küçük, uniform, az sitoplazmalı ve ince kromatin dağılımlı kromatini olan, nukleollerini çoğu kez belirsiz nukleusludurlar. Elektron mikroskopik incelemeler bu hücrelerin APUD sisteme ait olduğunu gös-

termiştir. KHK'lerin histogenezinde iki farklı görüş ileri sürülmüştür, a) Hücreler nöral krest kökenlidirler ve akciğere ulaştıkları, b) Endoderm kökenli olan bronş epitelinden. Bu epitel KHK hücrelerinin morfolojik ve biyokimyasal özelliklerini taşır.

Elektron mikroskopta KHK hücrelerinde membranla çevrili granüller gösterilmiştir. KHK'ler, ACTH, MSH, ADH, serotonin ve kalsitonin salgırlar. Bilindiği gibi bu maddeler APUD sistemi meydana getiren hücreler tarafından salgılanmaktadır. Bu özellikleri nedeni ile KHK'lerin kökeninin APUD hücreler olduğu kabul edilmektedir. Sonuç olarak, KHK'lerin histogenezinde bronş epitelinde APUD hücre karakteristiklerini göstermesi nedeni ile örtücü epitel kökeni de kabul görmektedir.

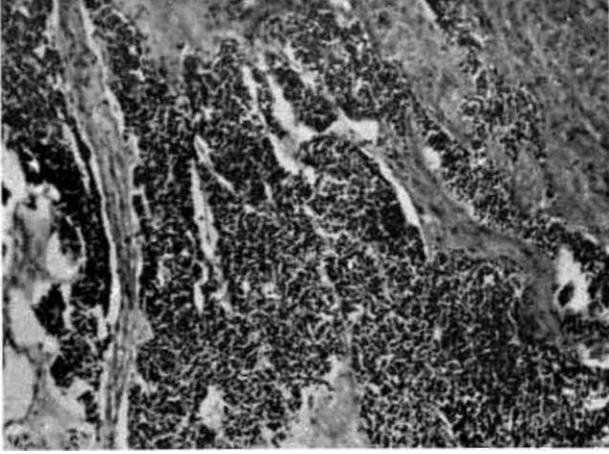
KHK'ler orta yaşlılarda meydana gelir. Tanı sırasında yaş 59 yıldır. KHK'ler 38 yaşından 71 yaşına kadar görülmektedir. Yıllarca önce erkek/kadın oranı 11/1 veya 19/1 iken son yıllarda 3.67/1 olmuştur.

Hızlı gelişimi, erken metastaz eğilimi ve ektopik hormon salgısı hastayı doktora yönelten nedenlerdir. Öksürük, hemoptizi ve göğüs ağrısı belli başlı klinik belirtilerdir. Hilar lenf düğümlerinde tutulum, geniş kitlelere neden olur. Plevranın ve mediasteninin tutulumu sık ve yaygındır. KHK'ler sıklıkla vena kava sendromuna neden olur. Metastazlara bağlı klinik belirtilerin başında Cushing, ADH, Eaton-Lambert sendromu ve miyastenia gravis sendromları gelir.

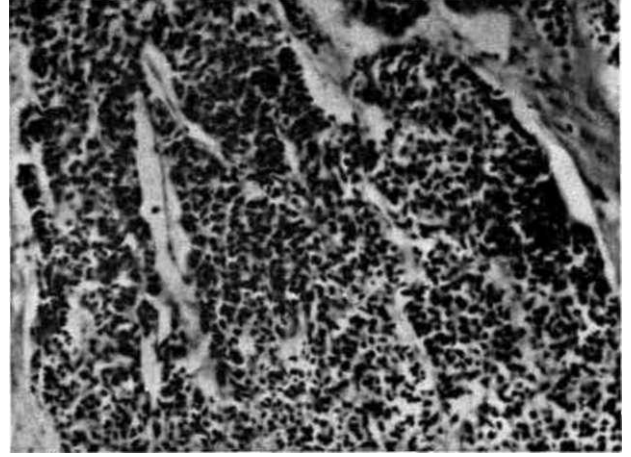
Gross özelliklere gelince: KHK'ler beyaz, etsi, migzoid görünümündedir (1,9). Kanama nedeni ile kırmızı renkte olabilir. Tümörlerin çoğu santral yerleşimlidir ve bronşlarda gelişirler. Tümör mukoza altında ve bronş çevresinde ilerlerler. Tümör hücreleri lenfatikler ve damarlar içinde de ilerler. Tümör çapı artınca bronş lümeninde daralma meydana gelir. Oysa tümör endo-bronşiyal gelişmemektedir. Tümör desmoplastik gelişme olmadığı için yumuşaktır. Metastazlardaki gross görünüm primere benzerse de , kemik metastazlarında osteoplastik gelişme nedeni ile serttir.

Histolojik olarak, tümör hücreleri her ne kadar uniform ise de, şekil ve büyüklük farkları gösterirler. Buna göre de KHK'ler aşağıdaki histolojik farklılıkları gösterirler (Şekil 3).

1. Klasik oat celi carcinoma: Santral yerleşimli olup, lenfositten iki kez daha büyük nükleusu olan hücreler ile karakterlidir. Bu nükleusların kromatinleri ince tanelidir ve nukleol belirgin değildir. Tümörün nekroz ve dejeneratif olaylar gösterip göstermediğine göre nükleus hiperkromazisi artabilir. Hücre sitoplazması çok azdır ve bazofilik boyanır. Tümör her ne kadar hızlı bir gelişmeye sahip ise de mitoz ender görülmektedir. Hücreler karsinoidi hatırlatır şekilde kordon ve trabeküller yaparlar. Retikülin boyası yapıldığında, retikülin ağı içinde hücrelerin yaptığı şeritler görülür. Bazı alanlarda ince cidarlı kapillerler çevrelerinde palizat yapan hücreler izlenir. Bu damarların duvarında nekroz ve dejene-



**Şekil 3.** Küçük hücreli az diferansiye akciğer kanseri. Hücreler kompakt hiperkromatik nükleuslu olup nükleol görülmemektedir. Hücrelerin lenfositlere benzediği izlenmektedir (X100).



**Şekil 4.** Daha büyük büyütmede Şekil 3'deki hücrelerin oval ve yuvarlak olduğu izleniyor. Oat celi carcinoma görüntüsü tipiktir (X200).

resansa bağlı hücre harabiyeti sonucu nükleik asidin birikimi hematoksilinofilik olarak görülmektedir (9). Bu alanlar feulgen pozitifler. Buna Azzopardi etkisi adı verilmektedir (9) (Şekil 4).

2. İntermedier hücreler: Oat celi carcinomaların yarısı kadardır. Hücreler lenfositten üç kez daha büyüktürler. Bu hücrelerin nükleuslarının kromatini daha açık olarak boyanır. Kromatin muntazam olmayan küçük toplanlılar yapar. Nükleol belirgin değil". Bu hücrelerde de az bir sitoplazma bulunmaktadır ve bazofilik olarak boyanır.

Kromatin muntazam olmayan küçük toplanlılar yapar. Nükleol belirgin değildir. Bu hücrelerde de az bir sitoplazma vardır ve bazofilik boyanır. Bazı hücrelerde geniş bir sitoplazma bulunur. Bu büyüklükteki hücreler füziform veya iğ şeklindedir. Bu hücreler intermedyer türün yuvarlak veya poligonal hücreleri arasına karışmışlardır. Hücreler tek tek bulunabildikleri gibi ip şeklinde de dizilme gösterirler, ya da küçük gruplar yaparlar.

Biyopsi materyalinde, tümör hücreleri ezilmiş ya da distorsiyona uğrayabilir. Bu durumda iyi korunmuş bir tümör hücresinin bulunmaması nedeni ile tanı koymak ya da olayı doğru yorumlamak güç olabilir. KHK, her ne kadar homojen bir karışım meydana getirirse de küçük alanlarda tümör hücreleri tek tek veya küçük gruplar yapar. Bu hücreler bez yapılarına benzer yapılar meydana getirirler. Küçük alanlarda YEK veya akciğer kanserinin diğer yapıları görülebilir. İşte bu karakteristiklere kombine KHK adını verenler de vardır. Böyleli olgularda doğal olarak egemen komponente göre karar vermek doğru olur. Radyasyon veya kemoterapi-den sonra KHK'de morfolojik değişiklikler meydana gelir. Örneğin de hücrelerinin sayısının artması gibi. Eğer tedavi öncesi yeterli materyel varda tanı konduysa o zaman tanı değiştirilmemelidir. Metastazlarda histolojik

görüntüler patologlar için ilginç bir konu oluşturmaktadır. Çünkü KHK'li hastalar doktora çoğu zaman metastazla gelmektedirler. KHK hücresinin özelliklerinin çok iyi bilinmesi, uzak organ metastazlarından hücrelere doğru tanı konmasına yardımcı olacaktır. Metastazlarda oat celi kanserden çok intermedyer hücreler rol oynarlar. Metastatik odağın görüntüsü bulunduğu organın yapısal özelliklerine göre değişir (1,4,5). Örneğin karaciğerde tümör hücreleri sinüzoidal ağ boyunca ilerlerler ve trabeküller meydana getirirler. Sonuçta, görünüm islet celi tumor ve karsinoide benzer. Oysa KHK hücreleri daha anaplastiktir. Beyinde ise, vasküler cevapla birlikte, yapı glioblastomayı hatırlatır. Gerçekte KHK hücreleri glial tümör hücrelerinden çok farklıdır. Kemik iliğinde ise orta derecede bir fibrozisle karakterlidir.

KHK'lerde tedavi, burası yeri değilse de, kemoterapinin cerrahiye tercih edilmesidir. Bunun nedeni KHK tanısı konduğunda olayın inoperabl olmasıdır. Bu gün radyoterapi veya kemoterapi kombine olarak veya tek tek kullanılmaktadır. Sadece kemoterapi %80 sonuç vermektedir. Sınırlı hastalığı olanlarda %70 oranında hasta tedaviye komple cevap vermektedir. Yaygın hastalığı olanlarda ise cevap %30'dur. Hastalar ender olarak üç yıldan fazla yaşarlar.

## AYIRICI TANI

Küçük biyopsilerde lenfositik infiltrasyon ile KHK hücreleri arasında ayırım yapmak güçtür. Küçük biyopsilerde doku ezilmesi meydana gelerek hücre şekil değıldirir. KHK hücreleri lenfositlerden daha büyük ve daha pleomorftir. Karsinoid gibi tümör hücreleri ile KHK kanser hücreleri arasında da ayırım gereklidir. Ayırım güçlükleri çoğu kez biyopsinin küçüklüğünden, yani endoskopik olmasından kaynaklanmaktadır. Esas tanı güçlüğünü akciğer kanserinin diğer tipleri meydana getirir. Örneğin az diferansiye YEK ya da herhangi bir

diferansiyasyon göstermeyen bronkojenik kanser türleri arasında ayırım güçlüğü doğurmaktadır. Sitoplazma geniş eozinofilik ve hücre sınırları keskin, nukleuslar büyük ve hiperkromatik ise, bu tür yapılar yassı epitel kanseri için karakteristik olduğundan böylesi bir kanseri YEK olarak tanımlamak doğru olur.

## ADENOKARSİNOMA

Adenokarsinoma (AK) bütün akciğer kanserlerinin %20'sini oluşturur (1,4,5). İkinci sıklıkla görülen bir kanserdir. AK'nın ensidansı bazı serilerde %17 ile %30 arasında değişmektedir (11). AK, Japonya'da oryantal ülkelerde, ABD ve iyi gelişmiş ülkelerde sık görülmektedir. Kadın/erkek oranı 2/1'dir. Kadınlardaki akciğer kanserlerinin yarısını oluşturmaktadır (1,4).

AK olgularının %65 kadarı periferik yerleşim gösterir ve %77'si visserai plörayı enfiltre eder (10). Ender olarak küçük periferik AK'ler plevra mesafesine yayılır ve her iki plevra yaprağını örterler. Bu şekil bir mezotelyomaya benzer ve ayırıcı tanıda güçlükler doğururlar. AK'in endobronşiyal gelişmesi enderdir. AK'lerin büyük bir kısmı periferik skarlarda veya honey combing'de gelişirler. Çevre hava mesafelerinde atipik asini yapıları gösterirler. Auerbach (13) skar olgularının %72'sinde adeno kanser bulmuştur. Aynı seride %18 yassı epitel ve %10'da large celi az diferansiye karsinoma bulunmaktadır. KHK ise skarda görülmemiştir. Skarın kanser öncesinde mi meydana geldiği yoksa kansere karşı reaksiyon mu olduğu tartışmalıdır.

1957 yılında Raeburn ve Spencer (12), periferik akciğer kanserlerinin %20-25'inde skarlardan köken aldığını tesbit ettiler. Bu skar alanlarının elastik liflerden zengin olduğunu tesbit ettiler. Elastik liflerin artmasının pnömokonyoz, infarktüs, tüberküloz ve ender olarak da kurşun yaralanlarına bağlı olacağını söylediler. Yazarlar bu tür lezyonlarda sağlam akciğer dokusu ile hasarlı doku arasındaki sınırdaki bulunan bronşial epitelin rejenerasyonu sonucu skar kanserinin proliferasyonla hücrelerden köken alabileceğini ileri sürdüler. Skleroderma fibrozis ile karakterli ise akciğer kanserinin gelişme şansı daha yüksek bulunmuştur (11).

Makroskopik karakteristikler: Akciğer AK, periferde, plöranın altında ve skarlı alanlarda meydana gelir. Tümörün üzerindeki plevra kalınlaşmıştır, girintili ve çıkıntılıdır. Tümörün kesit yüzü, gri, açık kahve rengidir, yumuşak ve mukoidtir. Fibrozisli bağli olarak, kısmen sert bir kıvamda olabilir. Kavitasyon enderdir, oysa tümör büyük hacimlere varabilir ve nekrozla karakterli olabilir.

Mikroskopik karakteristikler: Adenokarsinomanın birçok tipi olduğu gibi, aynı vakada değişik yapıları bulunabilir. Hücreler büyük, geniş sitoplazmalı olup mukus içeren vaküolleridir. Nukleus büyük ve veziküldür. Nukleol belirgindir. Nukleuslar pleomorfizm ve anaplazi gösterirler. Ender olarak belirgin hiperkromazi vardır. Nukleuslar, YEK'nin hücre nukleusunun köşeli özelliğini gösterir. Hücreler, grup veya solid kitleler meydana ge-

tirirler. Bunların bir kısmında mukus bulunabilir. Hücreler asini meydana getirirler. Bu yapıların orta kısmında mukus bulunabilir. Bu asinilerde nukleuslar lümenin aksinde yer alır. Adenokanserlerin birçok alanlarında large celi kanser görülebilir. Hücreler saydam sitoplazmalı oldukları halde mukus içermezler. Adenokanserin periferik kısımlarında hücreler bronkioloalveoler kanserin yapısında olabilirler. Ancak, bu görüntü olgunun bronkioloalveoler karsinoma olduğu anlamına gelmemektedir. Adenokanserlerin 1.5 cm'den daha küçük olanları tek bir hücre tipi içerdikleri halde daha büyük tümörler iki hücre tipinden veya daha fazlasından meydana gelir. Bu farklı hücre tipleri metaplazi sonucu oluşur (4,10). Örneğin Clara türü hücre mukus salgısı yapan hücreye dönüşür ve tümör hücrelerinde anaplastik değişiklikler meydana gelir. AK hücresi bronkusta, bronkiol ve alveollerdeki herhangi bir hücreye dönüşmektedir. Bazıları adenokarsinomu altf ayrı grupta incelenmektedir:

1. Az veya hiç mukus içermeyen bronş yüzey hücre tipi
2. Goblet hücre tipi
3. Bronş bez epitel tipi
4. Clara hücre tipi
5. Tip II alveol epitel tipi
6. Mikst hücre tipi

## 1) BRONŞ YÜZEY EPİTEL TİPİ

Kıvrıkdağı olan bronkustan gelişir ve lümeneye polipoid gelişme gösterir. Yüksek silindirik epitel, epitelin papiller yapı meydana getirmesi ile karakterlidir. Bu hücreler silyalı hücrelere benzerlerse de silyaları yoktur.

## 2) GOBLET HÜCRE TİPİ

Tümör hücreleri bronş epitelinin goblet hücrelerine benzer. Sitoplazmaları mukus ile doludur ve nukleus bazal kısmına itilmiştir. Makroskopik karakteristiği pnömuniye benzer. Tümör hücreleri bronkioloalveoler şekilde dizilirler, bazen papiller dizilim yaparlar ve nodülerdir.

## 3) BRONŞ BEZİ TÜRÜ

Küboidal veya poligonal müsin içeren hücreler, asini ve tubuluslar halinde veya duktus şeklinde dizilirler. Solid adalarda müsin içeren hücreler taşlı yüzük görünümünde olabilirler.

## 4) CLARA HÜCRE TİPİ

Sivri uçlu veya alçak kolumnar hücreler mesafelere dil şeklinde papiller uzantılar yaparak ilerler. Clara hücreleri santral veya subplöral fibrotik bir çekirdek içinde ve çevresinde tubüler yapı meydana getirirler. Tümörün orta kısımlarından ise papiller yapıları izlenebilir.

lır. Aynı hücreler tümörün periferik kısmında bronkioloalveoler yapı meydana getirirler. Fibrotik fokus tümör hücrelerinin daha önce işgal ettiği alveollerin kollapsı sonucu meydana gelir. Tümör hücrelerinde hafif atıpl varsa nukleuslar ovaldır. Nukleus membranı kalın, kromatin granülerdir ve nukleoi belirgin değildir. Atipi fazla ise, nukleuslar muntazam olmayıp pleomorfiktir ve nukleoller belirgindir. Atipi arttıkça mitoz da artmaktadır. İntranükleer inklüzyon cisimleri de görülebilir. Tip II alveol epitel hücrelerinin ayırımı ışık mikroskobu ile mümkün değildir.

Makroskopik olarak, plevranın keskin, dış dış oluşu antrakoz gösteren santral fibrozise doğrudur. Periferik olarak, tümör diferansiye tümörlerinde ise, tarak dişi görünümündedir. Clara hücreli adenokarsinoma en sık rastlanan adenokarsinomadır ve %50 vakadan fazlasını oluşturur. Bazılarına göre bu oran %84'tür.

### 5) TİP II ALVEOL EPİTEL HÜCRE TİPİ

Tek hücre kübik veya alçak silindriktir. Hücre kubbe şeklinde olup sitoplazma ince vaküollüdür. Vaküoller lameller inklüzyon cisimleri ile ilgilidir. Bu hücreler, papiller veya bronkioloalveoler yapı yaparlar. Tümör, makroskopik olarak, soliter nodul şeklindedir veya yaygın lobar dağılımı gösterir.

Az diferansiye kanserlerde subtıpi tayin oldukça güçtür. Yukardakilerin dışında "fötal akciğere benzer adenokarsinoma" da tanımlanmıştır. Bu tip oldukça ender görülür. Fötal akciğer adenokanserine akciğer blastomunun bir türü olarak bakılmaktadır. Stroma içermeyen bir tümördür. Bu tümörde saydam sitoplazmalı hücrelerin meydana getirdikleri tubuluslardan yapıldır. Tubuluslar, fötal akciğerin psödoglandüler safhasındaki tubuluslara veya pulmoner blastomun glandüler yapılarına benzer.

### TEDAVİ VE PROGNOZ

Adenokarsinomalarda tek tedavi yolu cerrahidir. Diğer tedavi şekillerinin sürviyi uzatmadığı ve etki olmadığı kaydedilmiştir. AK'in prognozu YK kadar uygun değildir. AK'lerde beş yıllık sürvi %27'dir. Bu, özellikle tümörün stage'i ile ilgilidir. Stage I'de beş yıllık sürvi %51, stage II'de %21 ve stage III'de %11'dir. AK, YEK'inden daha çok uzak organlara metastaz yapar. Tümörün diferansiyasyon derecesi YEK'in ki kadar önemli değildir. Çok az diferansiye olan sadece mukus salgılayan tümörler large celi az diferansiye tümörler grubuna sokulmuştur.

### AYIRICI TANI

Rekürrens gösteren akciğer kanseri ve metastazı arasında lezyon bakımından fark olmadığından ayırım sadece klinik yorumla mümkün olabilir. Kanserın skar dokusu ile ilgili olup olmaması primer lehine bir bulgu değildir. Eğer skarda antrakoz da varsa bu primer le-

hinde önemli bir bulgu oluşturur. Multipl kanser odakları, bronkioloalveoler kanser dışında metastazı düşündürür. Hilus ve mediasten lenf düğümlerinde metastaz sekonder bir kanserin yayımından çok primer bir akciğer kanserinin lehinedir. Kolon kanserlerinde pulmoner metastaz %28'dir. Daha önce akciğer ÂK nedeni ile öpere edilen, akciğerde soliter metastazı bulunan ve röntgende periferik nodüle sahip hastalarda ayırım çok güçtür. Kolon, meme ve diğer organ kanserlerinin bulunduğu hastalarda primer akciğer AK'inin yüksek oranda meydana geldiği de dikkati çeker bir olgudur.

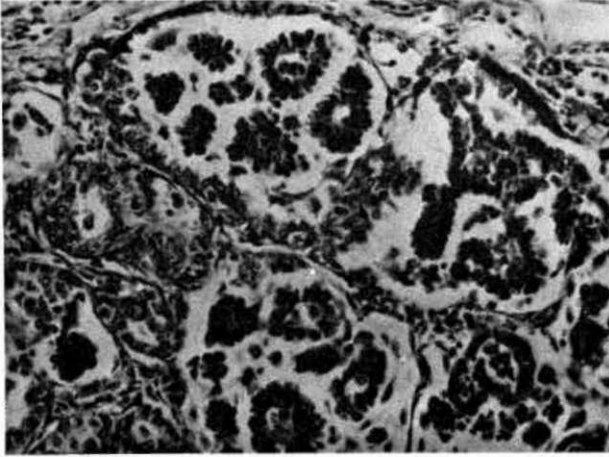
### BRONKİOLOALVEOLER KARSİNOMA

Bronkioloalveoler karsinoma (BAK)'a çok değişik adlar verilmiştir. Ayrıca bu tür kanserin değişik tanımları da yapılmıştır. BAK akciğer periferinde yerleşen, bronkus ile ilgisi olmayan, hücreleri özel görünüme sahip, distal hava yolları boyunca gelişen stromasında fibrotik doku bulunan, ancak skar dokusu bulunmayan bir tümördür. Burada sitolojiden çok hücrelerin meydana getirdikleri yapılar önemlidir. Diffüz pulmoner fibrozisi bulunan hastalarda BAK diğer bir problem yaratır. O zaman bu lezyon skarda meydana gelen bir adenokarsinoma mı? yoksa BAK mi? sorusu akla gelecektir.

Diğer tanı güçlüğü papiller adenokanserden kaynaklanır. Papiller kanseri meydana getiren garip nukleuslar ve fibrozis BAK'de bulunmaktadır. BAK'in bütün akciğer kanserlerinin %1-3'ünü oluşturur. İnsanda bir etyolojik faktör bulunmamıştır. Benzeri kanserler, deneysel olarak meydana getirilmiştir. Farelerde değişik karsinojenik maddelerin örneğin benzpiren, metilkolanren ve dimetilbenzantrasen gibi potent karsinojenler ve üretan gibi zayıf karsinojenik maddelerin kullanılması, fare akciğerinde BAK'in benzeri oluşumlara pulmoner adenomlara neden olmuştur. Skar dokusu çevresindeki epitel rejeneratif değişikliklere uğrar ve BAK bu alanlarda gelişebilir. Koyunların yaygın "adenomatozisi" olan "jagziekte" hastalığı morfolojik olarak BAK'e benzer.

Makroskopik olarak, erken safhalarda lobar pnömoniye benzer. Çünkü tümör küçük bronkus ve alveol damarları içine girerek yayılır. Desmoplastik reaksiyon ise yoktur. Erken safhalarda pnömonik infiltrasyon bronkopnömoniye ve ileri safhalarda da lobar pnömoniye benzer. Bir lobun tamamı konsolide olabilir ve antrakoz gösterebilir. BAK soliter ve multipl nodüller şeklinde gelişebilir. Çok ender olarak "adenomatozls" şeklinde bütün akciğer alanına dağılmış olabilir.

Mikroskopik olarak 1876'da Malessez, bronşiolerde normal olarak bulunan hücrelere benzer yassılaştırmış, silindrik ve küçük epitel hücrelerinin resimlerini çizmiş ve bu hücrelerin alveol duvarlarını döşemek üzere migrasyona uğradıklarını düşünmüştür (15). Aynı zamanda araştırmacı büyük bronkusların olaya eşlik etmediğine de işaret etmiştir. Malessez'in çizdiği resimler bugünkü mikrofotoları tıpa tıpa uymaktadır. Hücreler ter-



**Şekil 5. Bronkioloalveolar karsinoma. Papiller yapılar dikkati çekiyor. Alıplık nükleuslara sahip hücreler bronkioldaki sıralanmaya yakın muntazam sıralanıyor. Papiller yapılarda çok az bir stroma ve çevresinde mukus salgısı yapan hücrelerin dizilimi görülüyor (X200).**

minal bronkiol epiteline benzerler. Bu hücreler mukus yapan Clara hücrelerine ve tip II pnömositlere de benzerlik gösterirler. Bazı araştırmacılar (14) BAK'li olan hastaların plevra sıvılarındaki kanser hücrelerinde lameller cisimler tesbit ettiler. Bu özellik tip II pnömositlerde de vardır. Bütün bunlar BAK'in kökeninde tek bir hücrenin söz konusu olmadığını göstermektedir. Bu farklılık ışık mikroskobu ile elektron mikroskopik bulguların farklılığından kaynaklanmaktadır (Şekil 5).

BAK erkek/kadın 2/1 olarak bulunmaktadır. Yaş 25 ile 87 arasında değişmektedir. Çoğu kez belirti vermezler ve tanı röntgen filmi ile konur. Öksürük en belirli başlangıç belirtisidir. Hemoptizi daha az görülmektedir. Aynı belirtiler santral lezyonlarda da vardır. Plevra tutulursa ağrı da olmaktadır.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Tedavi cerrahi olup, rezeksiyon yapılmaktadır. Ancak multipl lezyonların tedavi şansı yoktur. Bir seride (1) soliter lezyonlu hastaların %69'u hayatta kaldığı halde multipl lezyonlarla yaşayan hasta yoktur. Çünkü multipl lezyonlu hastalarda rezeksiyon şansı yoktur. Kırküç hastalık bir seride (1) 19 hasta rezekte edilmiş, beş yıl sonra 12 hasta (%47) hasta hayatta kalmış 24 vakada plevra ve lenf düğümlerine metastaz tesbit edilmiştir. 43 vakada sürvi %23, plevra ve lenf düğümünde metastaz olan 24 vakada beş yıllık yaşam %4 olarak tesbit edilmiştir.

BAK'de metastaz akciğer kanserindeki gibidir.

## AYIRICI TANI

BAK üç tür lezyon ile karışabilir. Bunlar bronkojenik adenokarsinoma, metastatik adenokanserler ve relatif bronkioloalveoler hiperplazilerdir. Metastazlar ile

multipl BAK'leri ayırmak oldukça güçtür. Primerleri BAK'lere benzeyen organ kanserleri: mide, pankreas, safra yolları kanserleri, ince bağırsak, kolon meme ve böbrek kanserleri gibi.

## LARGE CELL CARCİNOMA

Large celi carcinoma (LCC) tanısı bazı güçlükler gösterir. Bunun nedeni LCC'in kompozit ya da kombine tümörlerde olduğu gibi içerdiği komponentlerin karmaşasından kaynaklanmaktadır. Zira LCC'lar incelendiğinde KHK, YEK, AK ve clear celi Ca (CCC)'yi ayırdıktan sonra, bu tanıyı koymalıdır diyenler çoğunluktadır (5). LCC'ler, nükleusları vezikülo, nükleollerli belirgin, orta derecede sitoplazmaları olan iyi sınırlı poligonal hücrelerin meydana getirdikleri yuvalardan oluşur. Ancak, tanımlanan hücrelerde, özel boyalarla müsin varlığı gösterilmiştir. Stroma fibromüsküler ve az miktardadır. WHO kriterlerine göre müsin salgısı yapan hücreler adenokanser olarak kabul edilmektedir. Ancak, LCC'de bazı hücrelerin müsin salgıladıkları tesbit edilmiştir. WHO sınıflamasında LCC'lerde saydam hücreli kanser alanları da tanımlanmıştır. Bu CCC alanları adeno ve skuamöz olanlar arasında dağılmıştır. Mono ve multi-nükleer dev hücreleri de arada serpilmiş olabilir. Bu tür hücreleri içeren kanserlere giant celi cancerler (Dev hücreli kanser) (GCC) adı verilmemektedir. Bazıları bu tür kanserlere "pleomorfik dev hücreleri ile karakterli adenokarsinoma" olarak adlandırmaktadırlar (5).

LCC'ler akciğer periferinde gelişirler. Erkek/kadın oranı 4/1 veya 5/1'dir. Bu dağılım YEK ile AK arasında bir yerdir. Makroskopik özellikler: 3 cm çapta yumuşak gri-pembe sınırlı, yuvarlak bir kitledir. Bu kitle homojen kesit yüzü olan sarkomaya benzer bir görünümde de olabilir. Kesit yüzünde nekroz alanları da bulunabilir. LCC makroskopik olarak az diferansiye AK veya YEK'ne benzer. Elektron mikroskopik çalışmalar LCC'in %50'sinin AK, %15'inin adenoskuamöz ve %11'inin YEK ve %19'unun az diferansiye kanser olduğunu göstermiştir, immünokimyasal çalışmalar, DAKO sitokeratin antikor ile calcitonin, nöroendokrin granüller pozitif bulunmuştur. Nöroendokrin özellikler için, kromogranin A, N-CAM, sinaptofizin, gastrin-releasing peptid, nörofilament, nörospesifik enolaz ve Leu-7 ve nörosekretuar granüller pozitifdir.

LCC akciğer kanserlerinin %15-20'sini oluşturur.

Prognoz akciğerin diğer kanserlerinden farklı değildir. Tedavi cerrahidir. Ancak tedavinin tümörün stage'ine bağlı olduğu unutulmamalıdır. Tümör çapının 3 cm'den küçük olduğu 87 vakada cerrahi tedavi yapılmış ve bunların %56'sının beş yıllık sürviye sahip olduğu tesbit edilmiştir. Buna karşılık tümör çapının 3 cm'den büyük olduğu olgularda beş yıllık yaşam %17 bulunmuştur (1). Hilus lenf düğümlerinde metastaz gösteren vakalarında beş yıllık yaşam %13'tür. Lenf düğümü tutulumu olmayan olgularda beş yıllık yaşam %41 bulunmuştur. Carr ve Mountain (7) az diferansiye LCC'da

stage'i incelediler. Stage I'de beş yıllık yaşam %37, stage H'de %17 ve stage III'de %6 idi.

## GIANT CELL CARCİNOMA

1958 yılında Nash ve Stout (16) beş otopsi vaka-sında giant celi carcinomayı (GCC) tanımladı. Yazarlar, bu ender olguyu şu şekilde tanımladılar: diferansiyasyondan tamamen yoksun, pleomorfik, mültinükleer dev hücrelerinden meydana gelen bir tümördür. Glandüler diferansiyasyon gösteren tümörlerden bu özel tümörü ayırdılar. WHO sınıflamasında, Kreyberg, Liebow ve Uechlinger'in (6) sınıflamasında bu tümör LCC kategoriye sokulmuştur. Oysa, bu tümörlerde yassı epitel ve glandular diferansiyasyon yoktur. Hellestrom ve Fisher (17), Friedberg, Razzuk ve ark. (18,19) tümör dev hücrelerini içeren bu tümörleri "dev hücreli tümörler" olarak tanımladılar.

Dev hücreli tümörlerdeki dev hücreleri ile, AK, YEK ve BAK'lerdeki dev hücreleri karşılaştırılmıştır. Gerçek dev hücrelerinde, bir çift santriol bulunur. Bu, mültinükleasyonun, füzyondan çok, füzyon sonucu olduğunu gösterir.

Makroskopik olarak, diğer akciğer kanserlerinden farklı bir görüntü yoktur. Bu, akciğerin periferik kısmında yeralan fokal nekrozlu bir kitledir. Mikroskopik olarak, karakteristik hücre, birkaç nükleuslu dev hücreleridir. Sitoplazma eozinofilik ve vaküollüdür. Sitoplazmada ince filamanların meydana getirdiği konsantrik halkalar görülür. Bunların morfolojik olarak, tonofilamentlerden ayrılmazlar. Hücreler, yuvarlak ve poligonol iseler de, bazıları füziform ve kayış şeklinde olabilir. Nash ve Stout (16) bu hücrelerin "fagositik aktiviteleri"ni tanımladılar. Ancak Wong (21) bunun tümör hücrelerinin tümör hücrelerine veya tümör hücreleri lökosit interaksyonu olarak tanımladılar ve buna "emperioyopolesis" adını verdiler.

GCC'ler oldukça malign akciğer kanseri olarak kabul edilmiştir. KHK'e paralel olarak bir gidiş gösterdikleri kabul edilmiştir. Lenfatik ve vasküler metastazlar sık olarak görülürler.

Prognoz: bazı araştırmacılar, bu tümörleri fatal bir tümör olarak kabul ederler. Literatürdeki 105 rezeke olgunun incelenmesi en uzun yaşayan olgunun on ay olduğunu ortaya koymuştur (1). Ancak, glandüler konponent olaya eşlik ederse o zaman yaşam daha uzamaktadır. Yukarda, bu tür olgulara "giant celi adenocarcinoma" dendiğine işaret edilmişti. Ayırıcı tanıda: GCC'ler, pleomorfik rabdomiyosarkoma, malign fibröz histiyositoma ve sürrenal korteks kanserlerinden ayırmak gerekir. Özel boyalar, elektron mikroskobu bu ayırımları yapmada yardımcı olmaktadır.

## CLEAR CELL CARCİNOMA

Clear hücreler, az diferansiye yassı epitel kanserlerinde, adenokanserlerde ve LCC'de görülebilmektedir.

Primer CCC'ler son derece azdır. Akciğerde görülen CCC'ler (saydam hücreli kanserler) büyük çoğunlukla metastatiktir ve kaynakları genellikle böbrek kanserleridir. CCC'lerin "sugar tumor" denen ve benign gidişli tümörden ayrılması gerekmektedir. Clear hücreler veya saydam sitoplazmalı hücreler, sitoplazmada bol glikojen içerirler ve müsin pozitifler.

## ADENOSKUAMÖZ KARSİNOMA

Bir akciğer kanserinde, hemen hemen eşit miktarda adeno ve skuamöz epitel komponentleri bulunursa adenoskuamöz karsinoma (ASK) sözcüğü kullanılır. YEK, müsin salgısı yapan hücreler veya AK, yassı epitel diferansiyasyonuna ait geniş adalar içerirse, belirgin komponente göre adlandırma yapılır. ASK'ler akciğer kanserlerinin %10'undan azdır. Bazılarına göre %3.5'tur. Olguların çoğu periferik yerleşimlidir ve çoğu kez skar dokusu ile karakterlidirler. Bu son gözlem bu tür olguların yassı epitelden çok adenokanser ile ilgili olduğunu düşündürür. Prognoz hastalığın stage'ine göre özellikler gösterir.

## AKCİĞER KANSERLERİNİN PATOGENEZİNE GENEL BAKIŞ

Herne kadar yeri geldikçe, başlıklara göre akciğer kanserlerinin değişik türlerinin hücre kökenine değinilmiştir. Burada ise genel olarak akciğer kanserlerinin patojenezine değinilecektir.

Mc Dovvell ve ark. 1978 yılında bir seri çalışmada konuya ışık tuttular. Bu çalışmalarda (22,-26) fetal insan akciğerinden başlayarak deneysel olarak ve insan akciğer olgularını incelediler. Fötal bronkusta epitelin tek sıra olduğunu ve endodermal çaptan geliştiğini gösterdiler. Bu epitel iki sıralı olup, yüzeyde silyalı epitel ve bazal lamina üzerinde oturan bazal hücrelerden oluşur, insan materyalinde 6 tür hücre vardır. Bunlar: 1.Bazal hücreler, 2.Nörosekretuar hücreler (Kulchisky hücreleri), 3.Endiferansiye hücreler, 4.Mukus hücreleri, 5.Goblet hücreleri ve 6.Silyalı mukus hücreleri. Lümeni döşeyen mukoza örtücü epiteli, nörosekretuar hücreler, endiferan hücreler ve mukus hücrelerinden oluşur. Aynı grup (23) hamsterlerde yaptıkları araştırmalarda, insan bronkus hücrelerine benzer hücreler tesbit ettiler, insan ve hamster arasındaki fark nörosekretuar hücrelerin hamsterlerde daha az görülmesidir.

Aynı grubun diğer bir çalışmasında (24) akciğer kanserinin başlıca nedenlerinden biri olan epidermoid metaplazi olayını incelemişlerdir, "Metaplazi yaralanmaya karşı meydana gelmektedir. Metaplazi reverzibl bir olaydır ve bir olgunun hücrenin diğer bir olgunun hücrenin yerini almasıdır. Araştırmacılar, Virchow devrinden beri kabul edilen mukus salgısı yapan hücrelerin direkt olarak keratinize epidermoid hücreler haline döndürdüğünü yeniden tesbit ettiler. Mukus hücreleri, goblet hücre hiperplazisi epidermoid metaplaziye dönüşümü tesbit edilmiştir.



Yüz kadar akciğer kanseri (25) ışık ve elektron mikroskopunda incelenmiş ve ayrıca histokimyasal çalışmalarında yapılmıştır. Sonuçta akciğer kanserlerinin kökeninde üç hücrenin bulunduğu tesbit edilmiştir: 1.Bazal veya mukus hücreleri, 2.Nörosekretuar hücreler ve 3.Clara hücreleri. Kanserlerin %88'i bazal hücrelerden veya mukus hücrelerinden köken alırlar.

Özet olarak, akciğer kanserleri mukus hücrelerinden ve/veya bazal hücrelerden köken alırlar. Bu yazarlara göre, akciğer kanserlerini epidermoid ve adenokarsinoma kombinasyonu olarak sınıflandırılmaktadır. Nörosekretuar hücrelerden köken alanlarda diğer bir grubu oluşturmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Carter D ve Eggleston JC. Tumors of the lower respiratory tract. AFIP serisi. No:17, Washington DC, 1983.
- Auerbach O, Garfinkel L ve Parks VR. Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits, year of diagnosis and sites of metastases. *Chest* 1975; 67:3820-7.
- Christine BW, Sullivan PD. Cancer in Connecticut, 1971. *Health Bull* 1972; 87:227-38.  
Rfcsal J. Ackerman's Surgical Pathology. Vol 1. 7th ed. St Louis, Toronto, Washington DC: The CV Mosby Comp, 1989:295.
- Shimosoto Y. Pulmonary neoplasma "Diagnostic Surgical Pathology" kitabında, 26.Chapter 26. In: Sternberg SS, ed. 2.baskı.New York: Raven Press, 1994; 1:1045.
- Kreyberg L. Histological Typing of Lung Tumors. Geneva: World Health Organization, 1967.
- Mountain CF. Biologic, physiologic and technical determinants in surgical therapy of lung cancer. In: Straus MJ, ed. Lung cancer kitabında, clinical diagnosis and treatment. New York: Grune and Stratton Inc, 1977:185-99.
- Auerbach OO, Gere JB, Pawloski JM, Muehsam GE, Smolin HJ ve Stout AP. Carcinoma in situ and early invasive carcinoma in the tracheobronchial trees in cases of bronchial carcinoma. *J Thorac Surg* 1957; 34:298-309.
- Azzopardi JC. Cat cell carcinoma of the bronchus. *J Pathol* 1959; 78:513-9.
- Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, Brass I, Takita H, Houten L, Gutierrez AC ve Rzepka T. The changing histopathology of lung cancer. A review of 1682 cases. *Cancer* 1977; 39:1647-955.
- Fraire A, Eve Grenberg SD. Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. *Cancer* 1973; 31:1078-86.
- Raeburn C ve Spencer H. Lung scar cancer. *Br J Dis Chest* 1957;51:237-45.
- Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR. Scar cancer of the lung increase over a 21 year period. *Cancer* 1979; 43:636-42.
- Woyke S, Domagala W ve Olszewski W. Alveolar cell carcinoma of the lung: An ultrastructural study of the cancer cells detected in the pleural fluid. *Acta Cytol. Baltimore*, 1972; 16:63-9.
- Munnell ER, Laqson RC ve Keller DF. Solitary bronchiolar (alveolar cell) carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovaasc Surg* 1966; 52:261-70.
- Nash AD ve Stout AP. Giant cell carcinoma of lung. *Cancer* 1963; 16:1080-8.
- Hellstrom HR ve Fisher ER. Giant cell carcinoma of lung. *Cancer* 1963; 16:1080-8.
- Friedberg EC. Giant cell carcinoma of the lung: A differentiated adenocarcinoma. *Cancer* 1965; 18:259-64.
- Razzuk MA, Urschel HC Jr, Albers JE, Martin JA ve Paulson DL. Pulmonary giant cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1976;21:540-5.
- Herman DL, Bullock WK ve Waken JK. Giant cell adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 1966; 19:1337-46.
- Wang NS, Seemeyer TA, Ahmed MH ve Knaack J. Giant cell carcinoma of the lung: A light and electron microscopic study. *Human Pathol* 1976; 7:3-6.
- McDowell EM, Barrett LA, Glavin F, Harris CC ve Trump BF. The respiratory epithelium. I.Human bronchus. *J Nat Cancer Inst* 1978:539-49.
- Berci PJ, McDowell ME ve Trump BF. The respiratory epithelium. II.Hamster trachea, bronchus and bronchioles. *J Nat Cancer Inst* 1978; 61:551-62.
- Trump BF, McDowell EM, Glavin F, Barrett LA, Becci JP, Schurch W ve Keiser HE. The respiratory epithelium III.Histogenesis of epidermoid metaplasia and carcinoma in situ in the human. *J Nat Cancer Inst* 1978; 61:563-75.
- McDowell EM, McLaughlin JS, Merenyi DK, Kieffer RF, Harris CC, Trump BF. The respiratory epithelium V.Histogenesis of lung carcinomas in human.
- Becci PJ, McDowell EM ve Trump BF. The respiratory epithelium. VI.Histogenesis of lung tumors induced by benzo (a) pyrene-ferric oxide in the hamster. *J Nat Cancer Inst* 1978;61:607-18.