Akciğerin Nöroendokrin Tümörleri

Dr. Dilek Yılmazbayhan[1]

Akciğerin nöroendokrin tümörleri son yollarda üzerinde en çok tartışılan bir grup oluşturmaktadır. Ancak tüm bu tartışmalar henüz belli bir çözüme ulaşmış değildir. Tümörler morfolojik olarak tipik karsinoidden küçük hücreli karsinoma uzanan geniş bir spektrumda yer alırlar. İlk kez Feyrter [1] tarafından tanımlanan nöroendokrin (NE) hücrelerin organizmada birçok doku ve organda yer alarak, benzer morfolojik ve biyokimyasal özellikleri olan birçok tümörü oluşturduğu bilinmektedir. Bu hücrelerde ilk kez Bensch [2] nörosekretuar granülleri göstermiş ve Pearse [3] APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) hücreler olarak tanımlamıştır. Başlangıçta nöral krest orjinli olduğu düşünülen [3] bu hücreler bugün gruplara ayrılmıştır [4], Buna göre bronkopulmoner NE hücreler, NE programlı ektoblast kökenli olarak ele alınmaktadır.

Normal NE hücreler ve tümörleri şu şekilde tanımlanabilir.

1) Histokimyasal olarak: Arjirofilik veya arjentafin hücrelerdir. Özel boyamalarla gösterilebilir (Ör: Grimelius boyası).

2) İmmünohistokimyasal ve biyokimyasal olarak:

a) Nöron Spesifik enolaz (NSE): NE olmayan hücrelerde [5,6] ve NE olmayan akciğer tümörlerinde de [7,8] saptanmıştır. Dolayısı ile spesifitesi düşüktür[9].

b) Kromagranin A normal bronkopulmoner NE hücrelerde bulunur[10,11] ve yoğunluğu ultrastrukturel olarak saptanan NE granüllerle koreledir [6].

c) NE hücreler nörofilamentler içerir ancak formalin fikse dokularda immünohistokimyasal saptamak güç olabilir [12].

d) Sinaptofizin: İmmünfloresan mikroskopta ve frozen kesitlerde gösterilebilir ve birçok NE tümörde saptanmıştır [13,14].

e) Leu 7 : Küçük hücreli karsinom da dahil olmak üzere NE hücrelerde boyanabilir [15].

f) Monoklonal antikor 735: Neural cell adhesion molecule (N-CAM) ın bir kısmıdır. Küçük hücreli karsinomda pozitif iken, karsinoid ve atipik karsinoidlerde reaksiyon vermez [16]. Nadiren küçük hücreli olmayan akciğer tümörlerinde de de görülebilir [17].

g) Bombesin, Kalsitonin, vazoaktif intestinal polipeptid, adrenokortikotropik hormon, lö-enkefelin, gastrin, somatostatin, nörotensin, arjinin vazopresin, serotonin de değişik düzeylerde görülebilir [18].

Sinaptofizin ve kromagranin en yararlı NE markerlardır [19]. Bazı yazarlar ise hiçbirisinin spesifik olmadığını göstermişlerdir [20]. Bu nedenle bir panel uygulanmalı ve morfolojik özelliklerle birlikte değerlendirilmelidir.

Ayrıca epitelyal orijin nedeni ile keratin [21] desmoplakin proteinler [22]) de saptanabilir. Funa ve ark [23] küçük hücreli karsinomda beta -2 mikroglobülin kaybı olduğunu ve ayırıcı tanıda önemli olduğunu vurgulamaktadır.

3) Ultrastruktürel olarak : NE tümörler elektron yoğun, membrana bağlı NE granüller içerirler. Bu granüllerin büyüklüğü ve sayısı vakadan vakaya değişir. Tipik karsinoidde yoğun iken küçük hücreli karsinomda seyrektir [24]. Payne ve ark [25] gerçek NE granülleri belirlemede uranaffin boyasının önemini belirtmişlerdir. Özellikle az diferansiye NE tümörlerde yararlı olmaktadır [26]. NE neoplazmlarda mikrotübüller ve intermedyer filamentler de görülürler.

4) Moleküler biyolojik tetkikler: cRNA probları kullanılarak ve insitu hibridizasyon ile gastrin releasing polipeptid tipik karsinoidlerde görülürken, küçük ve büyük hücreli undiferansiye karsinomların çok azında gösterilebilmiştir [27].

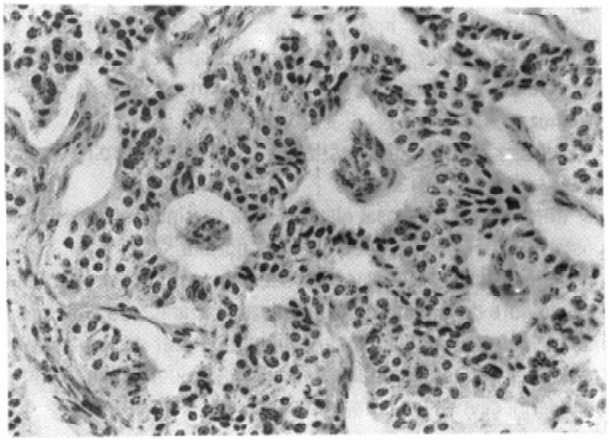


Resim 1 : Santral yerleşimli karsinoid tümör

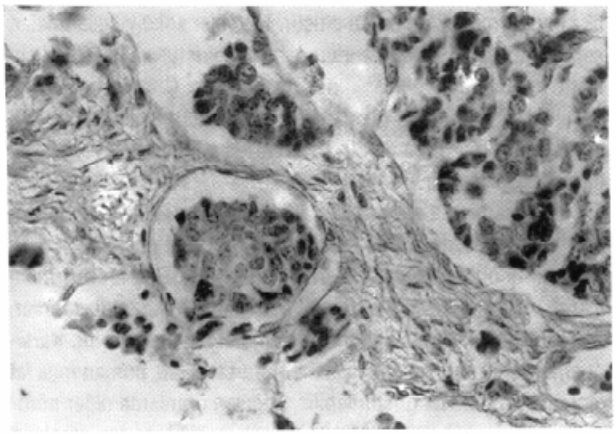


Resim 2 : Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

1 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



Resim 3 : Karsinoid tümörde tipik morfolojik görünüm (H-E,x310



Resim 4 : Atipik karsinoidde damar invazyonu (H-E,x500).

Kromagranin A küçük hücreli karsinomlarda immünohistokimyasal olarak nadiren gösterilebilirken mRNA sı birçok küçük hücreli karsinomda gösterilmiştir [28].

Akciğerdeki normal nöroendokrin hücreler :

Akciğerde NE hücreler K hücreleri ve nöroepitelyal cisim olmak üzere iki formda bulunur [29, 30]. Nöroepitelyal cisimler, hematoksilen eozin kesitlerde, bazal membrandan lümene doğru uzanan eozinofilik, arjirofilik ultrastrukturel olarak NE granüller içeren hücre topluluklarıdır. Nörosekretuar veya kemoreseptör fonksiyonu düşündürecek tarzda damarlara yakın yerleşmiştir. Yüksekte yaşayanlarda, bronkopulmoner displazi, kistik fibroz, bronşektazisi olan çocuklarda artmış sayıda görülürler [31]. Fötal dokuda belirginliği morfogenez ve maturasyonu sağlayan büyüme faktörleri ürettiğini düşündürebilir [32]. Sigara içen akciğer hastalarında da artmıştır [3]. Bu cisimler immünohistokimyasal olarak NSE, kromagranin ve sinaptofizin ile gösterilebilir.

Akciğerin nöroendokrin tümörleri :

Gelişen yöntemler doğrultusunda bu grup tümörler konusunda bilgilerimiz artmış olmakla birlikte, tümörlerin sınıflandırılmasında ve isimlendirilmesinde karışıklıklar devam etmektedir WHO sınıflamasını izleyerek, WPL nin [34] düzenlemesi ile akciğerin nöroendokrin lezyonları, tumorlet, karsinoid tümör, atipik karsinoid- iyi diferansiye nöroendokrin karsinom, küçük hücreli nöroendokrin karsinom olmak üzere gruplandırılmıştır [35, 36]. 1988 de Internatıonal Association for the study of Lung Cancer (IASLC) mikst tipi büyük ve küçük hücreli olarak tanımlamıştır [37, 38]. 1989 da Hammar [39] ve 1992 de Travis [40] büyük hücreli nöroendokrin karsinomun da bu sınıflamada yer almasını önermişlerdir.

Bu sınıflama ve ilişkili terimler şu şekilde özetlenebilir*.

Tumorlet
Matür karsinoid
Atipik karsinoid
Malign karsinoid
İyi diferansiye nöroendokrin karsinom
Kulchitsky hücreli karsinom II
Karsinoid tümöre benzer periferik küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Akciğerin atipik endokrin tümörü
İntermedyer tip nöroendokrin karsinom
Küçük hücreli undiferansiye karsinom
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Küçük hücreli tipte nöroendokrin karsinom
Oat cell karsinom

* Dail ve ark [41] den alınmıştır.

Tümörlet :

Whitwell [42] tarafından tanımlanmıştır. Pulmoner fibrozis ve bronşektazilerde görülen NE hücre proliferasyonları olarak tanımlanmaktadır. Büyük nöroepitelyal cisimler ya da küçük karsinoid olarak tanımlanabilir. Çoğunlukla lezyonlu bronşioller çevresinde veya fibrotik parankimde gömülü olarak görülürler. Kuvvetli arjirofilik, immnohistokimyasal olarak kalsitonin, serotonin, gastrin releasing peptid vazoaktif intestinal peptid sinaptofizin, bombesin varlığı gösterilmiştir [43]. Tümör öncüsü bir lezyon olarak değerlendirilmemektedir [43].

Tipik karsinoid :

Karsinoid terimi karsinoma benzer anlamına gelmektedir [44]. Çoğunlukla bronşlar çevresinde santral yerleşim gösterir. Nadiren parankimde ve multipl olabilir. [45].

Makroskopik olarak : Sarı-gri, iyi sınırlı, kitlelerdir. Santralde, ana bronşlar çevresinde görülür. Bronş içerisine doğru gelişir. Yüzeyinde mukoza sağlam ülserli veya skuamöz metaplazik olabilir. Parankime de invaze olur.

Mikroskopik olarak : Kaba kromatin yapısına sahip, nukleolusu seçilmeyen, santral nukleuslu, geniş soluk ya da eozinofi-

lik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Hücreler solid yuvalanmalar, şeritler, trabeküller ve glandüler yapılar oluşturur. Belirgin fuziform hücrelerden oluşan tipler mevcuttur. Onkositik değişim görülebilir [46]. Nadiren melanositik tipleri tanımlanmıştır [47]. Fibrovasküler bir stroma vardır. Hiyalinizasyon, ossifikasyon, kalsifikasyon görülebilir.

Tipik karsinoidlerde diploid hücre popülasyonu görülmektedir [40, 48]. Genellikle düşük proliferasyon indeksi gösterir [48].

İmmünohistokimyasal olarak : Özellikle NSE ve kromagranin içerirler. Hemen tümünde düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler, nadiren yüksek molekül ağırlıklı keratinler ekspresse olur. Karsinoembryonik antijen, epitelyal membran antijeni, human milk fat globülin proteini de gösterilebilir. Değişen oranlarda diğer nöropeptidleri de ekspresse edebilir. S-100 pozitif hücreler içerebilir. Fokal vimentin pozitifliği içerebilir [41].

Ultarstrüktürel olarak : Bol nörosekretuar granüller ve sekonder lizozomlar içerir. Fuziform hücreli tipte daha belirgin olmak üzere, mikrotübüliler ve intermedyer filamentlerden zengin, hücresel uzantıları vardır. Perinükleer yerleşimli intermedyer filamentler dikkati çeker [49]. Tümör hücrelerini çevreleyen iyi gelişmiş bazal lamina vardır.

Atipik karsinoid- İyi diferansiye nöroendokrin karsinom :

İlk kez 1972 de Arrigoni ve ark [50] atipik karsinoidi tanımlamıştır. Daha sonra benzer lezyonlar çeşitli yazarlar tarafından farklı isimlerle incelenmiştir. p 53 gen ekspresyonu yönünde değerlendirildiğinde iyi diferansiye nöroendokrin karsinoma yakındır [51].

Makroskopik olarak : % 60 vakada periferik yerleşimlidir. Genellikle iyi sınırlı sarı gri renktedir. Düzensiz santral nedbe içerebilir.

Mikroskopik olarak : Kaba kromatin yapısına sahip nüveli, poligonal ya da fuziform hücrelerin oluşturduğu organoid yapı ile karakterlidir. Hücre gruplarının periferinde palisatik dizilim belirgin olarak dikkati çeker. Değişen ölçülerde pleomorfizm, mitoz ve fokal nekroz içerir. Geniş nekroz ve ezilme artefaktı göstermez. Vasküler invazyon, vakaların üçte birinde santral nedbeleşme görülür. Bölgesel lenf nodlarında veya uzak metastaz görülebilir. Metastazlar 1-3 yıl sonra ortaya çıkabilir, ancak prognoz iyidir [43].

Genellikle anöploid tümörlerdir [52] ve yüksek proliferasyon indeksi gösterir [48].

İmmünohistokimyasal olarak : Tipik karsinoidin özelliklerini gösterir. ACTH karsinoidden daha sık görülür [18].

Ultrastrüktürel bulgular : Nörosekretuar granüller tipik karsinoide göre daha nadir olup, sitoplazmik uzantılarda yoğunlaşmıştır. İntermedyer filamentler tipik perinükleer dizilim göstermezler [43]. Nadiren glandüler diferansiasyon görülebilir. Tümör hücrelerini çevreleyen bazal laminada kesintiler vardır.

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Akciğerin atipik Endokrin tümörü:

1978 yılında Gould ve Chejgec [53] büyük hücreli karsinomlar arasında nöroendokrin bir grubun varlığını tanımlamışlardır. Daha sonra çeşitli yazarlar küçük hücreli olmayan akciğer karsinomları arasında nöroendokrin özellikler gösteren tümörleri tanımlamışlardır [4,54].

Travis [40] tanı kriterlerini şu şekilde tanımlamıştır.

1) Işık mikroskopik olarak nöroendokrin karsinom özellikleri; organoid trabeküller, palizatik yapı, rozet yapıları.

2) Büyük çaplı (lenfositin üç katı), düşük nükleer-sitoplazmik oran içeren, poligonal, granüler eozinofilik sitoplazmalı, kaba kromatinli, nukleoulusu belirgin hücreler.

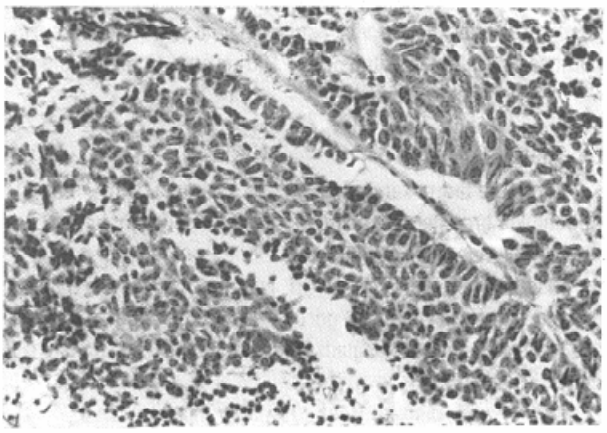
3) 10 büyütmede 10 dan fazla mitoz.

4) Nekroz.

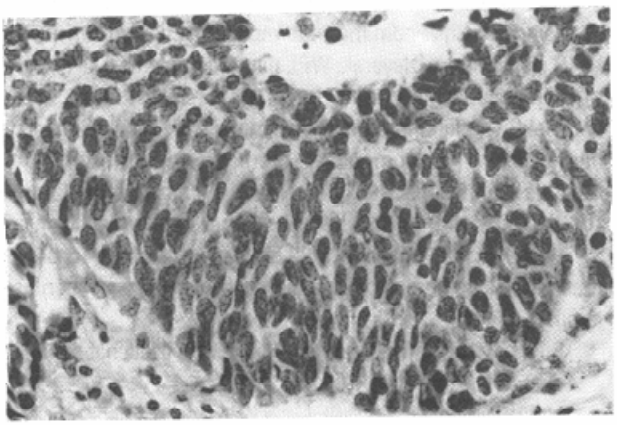
5) Ultrastruktürel veya immünohistokimyasal olarak nöroendokrin diferansiasyon.

Bu tümörlerde sukamöz ya da glandüler diferansiasyon da izlenebilir [40]. Wick (() bu tümörlerde prognozun NE diferansiasyonu olmayan büyük hücreli karsinomlara göre daha kötü bir prognoza sahip olduklarını göstermişlerdir.

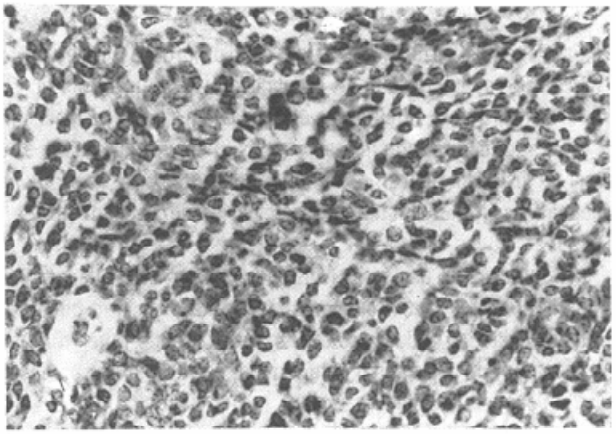
Genelllikle periferik olarak yerleşirler ve 3 cm den büyüktür-



Resim 5 : Büyük hücreli nöroendokrin karsinom-periferik palizatik dizilim (H-E,x310)



Resim 6 : Büyük hücreli nöroendokrin karsinom (H-E,x500)



Resim 7 : Küçük hücreli indiferansiye karsinom (H-E,x500).

ler. Anöploid hücre popülasyonuna sahiptir [56].

İmmünohistokimyasal özellikler : Düşük ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler, NSE, karsinoembriyojenik antijen, kromagranin ve çeşitli nöroendokrin belirleyiciler içerebilir. Epidermal growth faktör reseptörü ile boyanma da bildirilmektedir.

Ultarstrüktürel olarak : Belirgin nukleolusları olan büyük nukleusları vardır. Değişik oranlarda NE granüller içerir. NE granüller küçük hücreli karsinoma göre daha sıktır [41].

Küçük hücreli nöroendokrin karsinom - Küçük hücreli indiferansiye karsinom :

Son yıllarda sınıflandırılması üzerinde en çok tartışılan tümör tipidir WHO [57] tarafından

1) Küçük hücreli tip (oat cell)

2) intermedyer tip

3) Kombine tip olarak sınıflanmıştır (Skuamöz ya da adenokarsinom ile birlikte). Daha sonra yapılan çalışmalarda morfolojik olarak farklı görülen (büyük hücreler, belirgin nukleolus, daha geniş sitoplazma) intermedyer tipin, bir alt grup olduğuna dair şüpheler oluşmuştur. "International Association for the Study of Lung Cancer" grubunun patoloji komitesi bu grubun belirgin biyolojik davranış farklılığı göstermediğini ileri sürmüşlerdir. Küçük hücreli karsinomu ve

1) Mikst küçük-büyük hücreli karsinom

2) Kombine tip olmak üzere iki varyant tipi içeren bir sınıflama önermişlerdir [38]. Ancak bazı yazarlar bu tipin hücre kültürlerinde varyant tip ile uyumlu olduğunu, c-myc amplifikasyonu gösterdiğini ve farklı prognostik özellikleri olduğunu ileri sürmektedir [58, 59]).

Makroskopik olarak : %90 dan fazlası santral yerleşimlidir. Bölgesel lenf nodlarına direkt invazyon ve metastaz yapar. Yüzeydeki bronş mukozası genellikle sağlamdır.

Mikroskopik olarak : Yuvarlak ya da oval nüveli, kaba kromatin dağılımı gösteren, küçük ve genellikle belirsiz nukleoluslu, çok dar sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Küçük hücreler 10-20 milimikron büyüklüktedir. Bazı tümörlerde daha büyük, 25-40 milimikron nukleolusu seçilebilen, geniş sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Bu tip WHO nun intermedyer tipi ile uyumlu olup, bazı yazarlar ise büyük hücreli NE karsinom grubunda incelenmektedir. Tümörde geniş nekroz alanları, yüksek mitoz oranı dikkati çeker. Hücreler ezilme artefaktı gösterir. Küçük biyopsilerde bu artefakt bazan tanı koymayı olanaksız hale getirir. Damarlar çevresinde dizilme özelliği ve nadiren tümör dev hücreleri görülebilir.

Küçük hücreli karsinomların çoğu anöploiddir (56).

İmmünohistokimyasal olarak : Düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler içerir. Nöron spesifik enolaz, karsinoembryojenik antijen, epitelyal membran antijeni ile boyanma gösterir. Kromagranin içermez. Diğer nöroendokrin markerlarla değişen oranlarla boyanabilir. Nöral hücre adhezyon molekülü ile pozitiflik saptanmıştır.

Ultrastrüktürel olarak : Nüve - sitoplazma oranı yüksek küçük hücrelerden oluşur. Mikrotübüliler ve nöroendokrin granüller içeren hücre uzantıları vardır. Dezmozomlar ve tonofilamentler görülebilir. Bazal lamina birçok hücre grubu civarında görülmez [60]

Küçük Hücreli olmayan akciğer tümörlerinde nöroendokrin diferansiasyon :

Son yıllarda çeşitli yazarlar [7,8,17,61]) değişik akciğer tümörlerinde immünohistokimyasal incelemelerinde değişen oranlarda pozitiflik saptamışlardır. Bu bulgu büyük hücreli undiferansiye tümörlerde en çok, az diferansiye adenokarsinomlarda daha az ve az diferansiye skuamöz karsinomda nadirdir. Genellikle heterojen nörofilament ekspresyonu ile birliktedir ve tümörün histopatolojik görünümüne yansımaz.

Linnoila [61] 113 vakalık serisinde karsinoid ve küçük hücreli karsinomların multipl NE markerlar içerdiğini, % 50 oranında küçük hücreli olmayan tümörün NE markerlar ekspresse ettiğini ve küçük hücreli dışı tümörler arasında en çok büyük hücreli undiferansiye tömürlerin NE markerlar içerdiğini saptamışlardır. Belki de bu gruptaki tömürleri, NE tümör morfolojisi gösterdiklerinde büyük hücreli nöroendokrin karsinom olarak incelemek gereklidir [41]. Ancak Travis [40], bu histolojik özelliği göstermeyen tümörlerde "nöroendokrin diferansiasyon gösteren "terimini kullanmayı önermişler ve % 10-15 gibi bir sıklık belirlemişlerdir.

Akciğer tümörlerinde genel yaklaşımda en önemli gibi gözüken sorun genellikle patoloğun küçük-bronkoskopik biyopsi örneklerinde tipleme yapmak zorunluluğudur, bu da bazan önemli sorunlar oluşturabilir [62,63]. Bu durumda immünohistokimya ve ultrastrukturel tetkik faydalı olabilir.

NE akciğer tümörlerinde klinikopatolojik korelasyon :

NE akciğer tümörlerinde çeşitli biyolojik davranışlar görülebilir.

Tipik karsinoid genellikle daha gençlerde görülür. %5-10 bölgesel lenf nodu metastazı yapar [64]. 5 yıllık yaşam %90-95 tir

[64,65]. Lenf nodu metastazı genelikle kötü prognozu göstermez. Ancak bazı çalışmalarda etkili olduğu bildirilmiştir [65]). Lenf nodu metastazı tümörün tanısı sırasında mevcut olabilir.Tanı konulduktan 5-10 yıl sonra metastaz görülebilir.

Atipik karsinoidde karsinoidden farklı bir davranış biçimi dikkati çeker ve bu tümörün iyi diferansiye NE karsinom olarak değerlendirilme çabaları ile uyumlu gözükmektedir. 2 yıllık yaşam % 75'tir. [66] Tömürlerin anöploid oluşu ile prognoz arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır [48, 56] El Naggar ve ark ([67] nın çalışmasında histolojik olarak tipik - Atipik değerlendirmesi ile, DNA kapsamı bağlantısız ve eşit değerde görülmüştür. Diğer bir önemli prognostik faktör de tümörün büyüklüğü ve vasküler invazyondur.

Büyük hücreli NE karsinom çok agressif bir tümördür (41).

Küçük hücreli indiferansiye karsinom en agressif NE akciğer tümörüdür. Metastatik olmayan ve sınırlı tümörlerde 2 yıllık yaşam % 20'dir. En önemli prognostik faktör evredir [9]. Histolojik subtipler etkili gözükmemektedir. [58]. Tümörde c - myc ve N-myc ekspresyonu görülür [69]. N-myc ekspresyonu kemoterapiye direnç, hızlı tümör büyümesi ve kısa yaşam süresi ile ilişkilidir [69]. Tümör kültürlerinde hücrelerde büyümesi ve kısa yaşam süresi ile ilişkilidir [69]. Tümör kültürlerinde hücrelerde morfolojik, genetik ve immünohistokimyasal özelliklerde değişim gözlenmiştir [58, 59].

Sonuç olarak akciğerin Nöroendokrin tümörleri bazı belirlenmiş kriterlere karşın sınıflamalarında sorunlar olan bir grup oluşturmaktadır. Tedavi protokolünün seçiminde diğer tümörlerle ayırımı da çok önemli olduğundan, özellikle küçük biyopsilerde ve sitolojik materyalde tanı koyma zorunluluğu da göz önüne alındığında dikkatli olmak gerekir. Yapılan çalışmalarda immünohistokimya, elektron mikroskopik incelemeler ve DNA indekslerinin yardımcı olmakla birlikte, ışık mikroskopik bulguların ön planda yer aldığı görülmektedir. [40]

KAYNAKLAR

1. Feyrter F. Ueber diffuse endokrine epitheliate organe. Zentralbl Inn Med 1938; 59: 545-61.
2. Bench KG., Corrin B., Priente R., Spencer H. Oat cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. Cancer 1968; 22: 1163-67.
3. Pearse AGE. Cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cellsof the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem 1969; 17: 303-306.
4. Pearse AGE. Takor T., Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. Fed Proc 1979; 38: 2288-94.
5. Haimoto H., Takahasshi Y., Koshikawa T., Nagura H., Kato K. Immunohistochemical localization of gama enolase in normal human tissues other than nervous and neuroendocrine tissues. Lab Invest 1985; 52: 257-63.
6. Vinores SA; Bonnin JM, Rubinstein LJ., Marangos PJ. Immunohistochemical demonstration of neuron specific enolase in neoplasms of the CNS and other tissues. Arch Pathol Lab Med 1984; 120: 186-92.
7. Bergh J., escher T., Steinholtz T., Nilsson K., Pahlman S. Immunocytochemical demonstration of neuron specific enolase (NSE) in human lung cancers. Am J Clin Pathol 1985; 84: 1-7.
8. Said JW., Vimadalal S., Nash G., et al. Immunoreactive neuron specific enolase bombesin, and chromagranin as markers for neuroendocrine lung tumors. Hum Pathol 1985; 16: 236-40.
9. Schmechel DE. Gama subunit of the glycolitic enzyme enolase.: Non specific or neuronspecific Lab Invest 1985; 52: 239-42.
10. Wilson BS, Lloyd RV: Detection of chromagranin in neuroendocrine cells with a monoclonal antibody. Am J Pathol 1984; 115: 458-68.
11. Lauweryns JM., van Ranst K., Llyod RV., et al. Chromagranin in neuroendocrine cells: Immunohistochemical detection in human, monkey and pig respiratory mucosa. J Histochem Cytochem 1987; 35: 113-18.
12. Mukai M., Torikata C., Iri H., et al. Expression of neurofilament triplet proteins in human neural tumor. An immunuhistochemical study of paraganglioma, ganglioneroma, ganglioneruroblastoma and neroblastoma. AM J Pathol 1986; 122: 28-36.
13. Gould VE., Wiedenmann B., Lee I., et al : Synaptophysin expression in neuroendocrine neoplasms as determined by immumohistochemistry. Am J Pathol 1987; 12: 243-57.
14. Gould VE., Lee I., Wiedenmann B., Moll R., Chejfec G., Franke WW. Synaptopysin: A novel marker for neurons, certain neuroendocrine cells and their neoplasmms. Hum Pathol 1986; 17: 979-83.
15. Tsutsumi Y. Leu 7 immunoreactivitiy as a histochemical marker for parafin embedded neuroendocrine tumors. Acta Histochem Cytochem 1984: 17: 15.
16. Komminoth P., Roth J., Lackie PM., Bitter Suermann D., Heitzç PU. Polysialic acid of the neural cell adhesion molecule distinguishes small cell lung carcinoma from carcinoids. A J Pathol 1991; 139: 297-304.
17. Moolenaar CE., Muller EJ., Schol DJ. expression of neural

cell adhesion molecule related sialoglycoprotein in small cell lung cancer and neuroblastoma cell lines H69 and CHP - 212. Cancer res 1990: 50: 1102-6.
18. Gould VE., Linnoila RI., Memoli VA., Warren WH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: Hyperplasias, dysplasias and neoplasms. Lab Invest 1983; 126: 40: 519-37.
19. Gosney JR., Gosney MA., Lye M., Butt SA. Reliability of commercially avaliable immunocytochemical markers for identification of neuroendocrine differentiation in bronchoschopic biopsises of bronchialcarcinoma. Thorax 1995; 50: 116-20.
20. Loy TS., Darkow DV. Quesenberry JT. Immunostaining in the diagnosisof pulmonary neuroendocrine carcinomas. An Immunohistochemic al study with ultrastructural correlation. Am J Surg Pathol 1995; 19: 173-82.
21. Cooper D., Schermer A., Sun TT. classification of human epithelia and their neoplasms using monoclonal antibodies to keratins. Strategies, applications, and limitatitons. Lab Invest 1985; 52: 243-56.
22. Moll R., Cowin P., Kapprell HP., Franke WW. Desmosomal proteins. New markers for identification and classification of tumors. Lab Invest 1986: 54: 4-25.
23. Funa K., Gazdar AF., Minna JD., Linnoila RI. Paucity of B' mikroglobulin expression on small cell lung cancer, bronchial carcinoids, and certain other neuroendocrine tumors. Lab Invest 1984; 51: 350-65.
24. Hammar S., Guld VE: Neuroendocrine neoplasms. In: Azar HA,., ed. Pathology of human neoplasms. An atlas of diagnostic electron microscopy and imnunohystochemistry. Am J Pathol 1987; 126: 243-57.
25. Payne CM., Nagle RB., Borduin V. Methods in laboratory investigation: an ultrastructural cytochemical stain specific for neuroendocrine neoplasms. Lab Invest 1984; 51: 350-65.
26. Nagle RB, Payne CM., Clark VA. Comparison of the usefulness of histochemistry and ultrastructural cytochemistry in the identification of neuroendocrine neoplasms. Am J Clin Pathol 1986; 85: 289-96.
27. Sunday ME., Choi N., Spindel ER., Chin WW., Mark EW. Gastrin releasing peptide gene expression in small cell and large cell undifferentiated carcinomas. Hum Pathol 1991; 22: 1030-39.
28. Hamid Q., Corrin B., Sheppard MN., Polak JM. Localization of chromagranin m RNA in small cell carcinoma of the lung. J Pathol 1991; 163: 293-97.
29. Lauweryns JM., Goddeeris P. Neuroepithelial bodies in the human child and adult lung. Am Rev Respir Dis. 1975; 11: 469-75.
30. Gould VE., Linnoila RI. Pulmonary neuroepithelial bodies neuroendocrine cells and pulmonary tumors. Hum Pathol 1982; 13: 1064-66.
31. Johnson DE., Loch Wobken JD., Landrum BG. Changes in bombesin., calcitonin and serotonin immunoreactive pulmonary neuroendocrine cells in cystic fibrosis and after prolonged mechanical ventilation. Am Rev Respir Dİs. 1988; 137: 123-31.
32. Spindel ER., Sunday ME., Hofler H., Wolfe HJ., Habener JF., Chin WW. Transient elevation of messenger RNA encoding gastrin releating peptide, a putative pulmonary growth factor in human fetal lung. J Clin Invest 1987; 80: 1172-79.
33. Sobol RE., O'Connor DT., Addision J., Suchocki K., Roysston I., Deftos LJ. Elevated serum chromogranin A levels in small cell lung carcinoma. Ann Intern Med 1986; 80: 1172-79.
34. Matthews MJ. Morphologic classification of bronchogenic carcinoma. Cancer Chemoter Rep 1973: 4: 299-304.
35. Warren WH., Faber P., GFould VE. Neuroendocrine neoplasms of the lung. A clinicopathologic update. J Thorac Cadiovasc Sug 1989; 98: 321-32.
36. Bonato M., Cerati M., Pagati M. Differential diagnostic patterns of lung neuroendocrine tumors. A clinicopathological and immunohistochemical study of 122 cases. Virc Arc A Pathol 1992; 420: 201-11.
37. Hirsch FR., Mathews MJ., Aisner S., et al. Histopathologic classification o f non-small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. Cancer 1988: 62: 973-77.
38. Yesner R. Classification of lung cancer histology. N Engl J Med 1985: 312: 652-53.
39. Hammar S., Bockus D., Remington F., Cooper L. The unusual spectrum of neroendocrine lung neoplasms. Ultrasruct Path 1989 3: 515-60.
40. Travis WD., Linnoila I., Tsokos MG., et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cel neuroendocrine carcinoma : an ultrastructural immunohistochemical and flow cytometric study of 35 cases. Am J Surg Pathol 1992; 987: 796-805.
41. Dail DH., Hammar SP. Colby TV., Pulmonary Pathology - Tumors Springer Verlag. New York 1995: 85-156.
42. Whitwell F. Tumorlets of the lung. J Pathol Bacteriol 1955; 70: 529-41.
43. Gould We., Warren WH. Epithelial neoplasms of the lung. In: Thoracic Oncology. Eds Roth JA., Ruckdeshel JC., Weisenburger TH. WB Saunders Philadelphia 1989: 77-93.
44. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Diinndarms. Frankfurt Zeitschr Pathol 1907; 1: 1426-32.
45. Skinner C., Ewen SWB. Carcinoid lung: Diffuse pulmonary infiltration by a multifocal bronchial carcinoid. Thorax 1976; 31: 212-19.
46. Sajjad SM., Mackay B., Lukeman JM. Oncocytic carcinoid

tumor of the lung. Ultrastruct Pathol 1980; 1: 171-76.
47. Grazer R., Cohen SM., Jacobs JB., Lucas P. Melanin containing peripheral carcinoid of the lung. Am J Surg Pathol 1982; 6: 73-78.
48. Yousem SA., Taylor SR., Typical and atypical carcinoid of the lung: a clinicopathologic and flow cytometric study. Am J Clin Pathol 1991; 95: 828-34.
49. Barbereschi M., frigo B., Cristina S. Valentini L., Leonardi E., Mosca L. Bronchial carcinoid with paranuclear fibrillary inclusions releated to cytokeratins and wimentin. Virchows Arch (A) Pathol Anat 1989; 415: 31-36.
50. Arrigoni MG., Woolner LB., Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64: 413-421.
51. Roncalli M., Doglioni C., Springall DR., et al. Abnormal p 53 expression in lung neuroendocrine tumors. Diag Mol Path 1992; 1: 129-35.
52. Jones DJ., Hasleton PS., Moore M. DNA ploidy in bronchopulmonary carcinoid tumors. Thorax 1988; 43: 159-99.
53. Gould VE., Chejfec G. Ultrastructural and biochemical analysis of pulmonary undifferentiated carcinomas. Hum Pathol 1978; 9: 377-84.
54. Mc Dowell EM., Wilson TS., Trump BF. Atypical endocrine tumors of the lung. Arch Pathol Lab Med 1981; 105; 20-28.
55. Wick MR., Berg LC., Hertz MI. Large cell carcinoma of the lung with neuroendocrine differantiation; a comparison with large cell "undifferentiated" pulmonary tumors. Am J Clin Pathol 1992; 987: 796-805.
56. Jackson York GL., Davis GH., Warren WH., Gould VE. Memoli VA., Flow cytometric DNA content analysis in neuroendocrine carcinoma of the lung: Correlation with survival and histologic subtype. Cancer (Philadelphia) 1991; 68: 374-79.
57. The World Health Organization histological typing of lung tumors. 2nd Ed. Am J clin Pathol 1982; 77: 123-36.
58. Gazdar AF. Moleculer markers for the diagnosis and prognosis of lung cancer. Cancer 1992; 69: 1592-99.
59. Fraire AR., Johnson EH., Yesner MD., et al. Prognostic significance of histopathologic subtype and stage in small cell lung cancer. Hum Pathol 1992; 23: 523-28.
60. Churg A. Tumors of the Lung. In: Pathology of the lung. Ed. Thurlbeck WM. New York Thime Medical Publishers, 1988: 311-423.
61. Linnoila RI., Mulshine JL., Steinberg SM., et al. Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine lung carcinomas. Am J Clin Pathol 1988; 56: 2107-11.
62. Thomas J., Lamb D., aschcroft T., et al. How reliable is the diagnosis of lung cancer using small biopsy specimens. Report of a UKCCCR Lung Cancer Working Party. Thorax 1993; 48: 1135-39.
63. Yılmazbayhan D., Kılıçaslan Z., Hacıhanefioğlu U., Kalaycı G., Çıkrıkçıoğlu S. Gürses A. Opere 216 akciğer kanseri vakasında., preoperatif tanı yöntemleri ve doğruluk oranlarının tartışılması, Solunum 1995; 19: 384-93.
64. Brandt B., Heintz SE., Rose Ef, Ehrenhaft JL. Bronchial carcinoid tumors. Ann Thorac Surg 1984; 38: 63-65.
65. McCaughan BC., Martini N., Bains MS. Bronchial carcinoids: Review of 124 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1985, 89: 8-17.
66. Warren WH., Memoli VA., Jordan AG., Gould VE. Reevaluation of pulmonary neoplasms as small cell neuroendocrine carcinomas. Cancer 1990; 65: 1003-1010.
67. El - Naggar A., Balance W., Abdulkerim FW., ordonez NG., Mc Lemore D., Giacco GG., Batsakiz JG. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoids. A clinicopathologic and flow cytometric study. am J Clin Pathol 1991; 95: 828-34.
68. Bepler G., Neumann K., Holle R., Havemann K., Kalbfleich H. Clinical relevance of histologic subtyping in small cell lung cancer. Cancer (Philadelphia) 1989; 64: 74-79.
69. Funa K., Steinholtz L., Nov E., Bergh J. Incresad expression of N-myc insmall cell lung cancer biopsies predicts lack of response to chemotherapy. Am J Clin Pathol 1987; 88: 216-20.