

AKCİĞERİN EVRE IIIA-N2 YASSI EPİTEL HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA KANTİTATİF HİSTOPATOLOJİ VE KI-67 ENDEKSİ

(STEREOLOJİK OLARAK ÖLÇÜLEN ORTALAMA NÜKLEER HACMİN VE HASTA YAŞININ PROGNOSTİK DEĞERİ)

Dr. Gülsüm Özlem ELPEK*, Dr. Gülay ÖZBİLİM*, Dr. Hadice Elif PEŞTERELİ*, Dr. Levent DERTSİZ**, Dr. Necdet ÖZ**, Dr. Abid DEMİRCAN**

ÖZET: Bu çalışmanın amacı akciğerin Evre IIIA-N2 yassı epitel hücreli karsinomlarında, stereolojik metodlar ile saptanan ölçümsel parametreler ve Ki-67 endeksinin hastalığın seyri ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışma grubumuza yassı epitel hücreli akciğer karsinomu olan 28 olgu dahil edildi. Parafine gömülü doku örneklerine ait kesitler histokimyasal olarak hematoxilen-eozin ve immünohistokimyasal olarak Ki-67 ile boyandı. Bir projeksiyon mikroskobu ve bir test sistemi yardımı ile her bir olguda, ortalama nükleer hacim, ortalama nükleer profil alanı, nükleer profil yoğunluğu, nükleus hacminin dokuya oranı, mitotik profil sıklığı ve Ki-67 endeksi belirlendi. Veriler Kendall'in τ testi, Log rank testi ve Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Ki-67 endeksinin klinikopatolojik parametreler ve hastalığın seyri ile ilişkili olmadığı izlenirken, ortalama nükleer hacim ($654 \mu\text{m}^3$) ve hasta yaşının (57 yaş) bağımsız prognostik parametreler olduğu belirlendi. Sonuçlarımız akciğerin Evre IIIA-N2 yassı epitel hücreli karsinomlarında, hasta yaşı ve ortalama nükleer hacmin hastalığın seyrinin belirlenmesinde kullanılabilecek yararlı parametreler olduklarını telkin etmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Akciğer karsinomu, yassı epitel hücreli karsinom, stereoloji, ortalama nükleer hacim, Ki-67.

SUMMARY: QUANTITATIVE HISTOPATHOLOGY AND KI-67 INDICES IN STAGE IIIA-N2 SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LUNG: PROGNOSTIC VALUE OF STEREOLOGIC ESTIMATES OF MEAN NUCLEAR VOLUME AND PATIENT AGE. The aim of this study was to investigate the relation between Ki-67 index and quantitative parameters detected by stereological methods, and survival in stage IIIA-N2 squamous cell carcinoma of the lung. Twenty eight cases with squamous cell carcinoma of the lung were included in our study group. Sections from paraffin embedded tissue samples were stained histochemically with hematoxylin and eosin and immunohistochemically with Ki-67. In each case by using a projection microscope and a test system, mean nuclear volume, mean nuclear profile area, nuclear profile density, nuclear volume fraction, mitotic profile density and Ki-67 index were determined. Data were evaluated by Kendall's τ test, log-rank test and Cox regression analysis. While Ki-67 index was observed not to be related with clinicopathologic parameters and survival, mean nuclear volume ($654\mu\text{m}^3$) and age (57 years) of the patients were found to be independent prognostic factors. Our results show that in stage IIIA-N2 squamous cell carcinoma of the lung mean nuclear volume and patient age are useful parameters that could be used in the determination of the course of disease.

KEY WORDS: Lung carcinoma, squamous cell carcinoma, stereology, mean nuclear volume, Ki-67.

GİRİŞ

Akcığerin küçük hücreli dışı epitelyal tümörleri hızlı ilerleyen, kötü prognozlu tümörlerdir (1). Bu tümörlerde prognoz belirlenmesinde ve uygun tedavi protokollerinin seçiminde kullanılan en önemli parametreler evreleme ve histolojik tiptedir (2-4). Ancak aynı histolojik alt tipte veya aynı evrede bulunan bazı olgularda hastalığın farklı bir gidiş gösterebildiği, ileri evrede tanı almalarına karşın cerrahi rezeksiyon şansı bulunan, etkin tedaviden yarar görebilecek olguların bulunduğu bildirilmektedir (5-8). Bu nedenle, günümüzde akciğer tümörleri ile ilgili pek çok çalışmanın konusunu evreleme ve histolojik tipten dışında kullanılabilecek, yeni prognostik faktörler oluşturmaktadır.

Son yıllarda diğer organ tümörlerinde olduğu gibi akciğer karsinomlarında da ölçümsel parametrelerin ve tümör hücrelerinin proliferatif endeksinin belirlenmesinin, tümör davranışının saptanmasında yararlı olabileceğine dair veriler elde edilmiştir (9-15). Ancak bu parametreler, ya erken evre tümörlerde, ya da farklı histolojik alt tip ve evrelerde bulunan tümörlerin tümü birlikte ele alınarak araştırılmıştır. Bilgilerimize göre ileri evrede tanı alan ve tek bir histolojik alt tipin oluşturduğu çalışma gruplarında, morfometrik veriler ve proliferatif

endeksdeki değişikliklerin hastalığın seyri ile ilişkisi araştırılmamıştır.

Çalışmamızın amacı, ileri evre olan, Evre IIIA-N2 yassı epitel hücreli akciğer karsinomlarında, stereolojik parametreler ve Ki-67 ile saptanan proliferasyon endeksinin hastalığın seyri ile ilişkisini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından tedavi ve takip edilen ve Patoloji Anabilim Dalı'nda, yassı epitel hücreli karsinom tanısı almış 28 olgu dahil edildi.

Olgulara lenf nodülü diseksiyonu ile birlikte lobektomi veya pnömonektomi uygulanmıştır. Hastaların tümü erkektir ve yaş ortalamasının 58 (ortanca: 57 yaş, en az: 41 yaş, en fazla 73 yaş) olduğu saptandı. Postoperatif veriler temel alınarak olgular TNM klasifikasyonuna göre evrelenmiştir (16). Buna göre olguların tümünün Evre IIIA-N2 olduğu saptandı.

Tümörlerin 7'sinin iyi, 10'unun orta ve 11'inin kötü diferansiyel olduğu belirlendi.

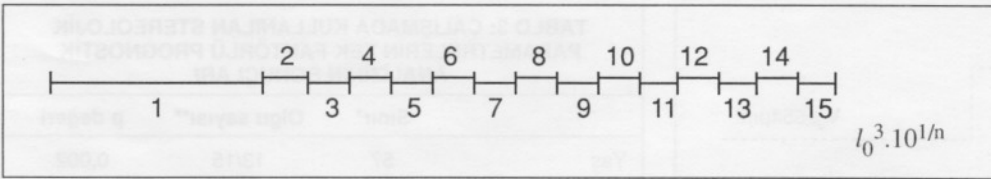
Olguların takip süresi ortalama 26 aydır. (En az 14-en fazla 60 ay).

İmmünohistokimya:

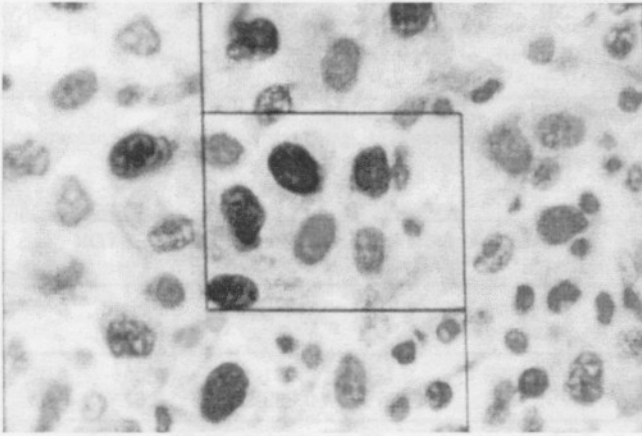
Olgulara ait tanıya elverişli bloklardan hazırlanan seri kesitler krom alumlu lamlara alınarak deparafinize edildi. On dakika mikrodalga fırında kaynatıldıktan sonra primer antikor olarak Ki-67 (Mouse Monoclonal, Dilution: 1/50) kullanılarak

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

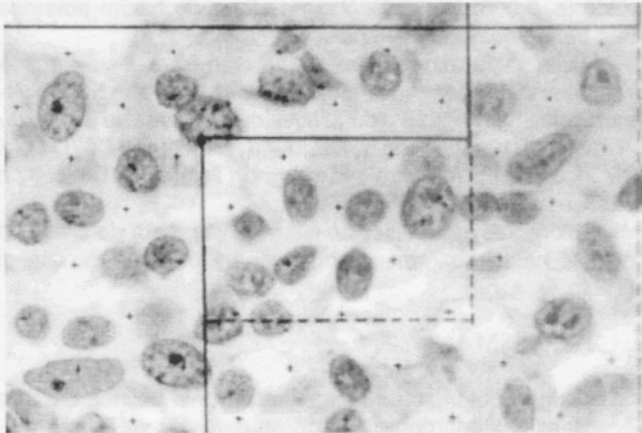
** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
Bu çalışmanın bir bölümü 11-17 Nisan tarihleri arasında Kuşadası, İzmir'de düzenlenen XIV. Ulusal Patoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.



Şekil 1: Ortalama nükleer hacmin belirlenmesinde aralıkların ölçümünde kullanılan logaritmik cetvelin şematik sunumu.



Resim 1: Ki-67 ile boyanan tümör hücreleri ve endeksi saptamada kullanılan test sistemi. Büyük çerçeve içerisindeki hücreler sayılmış, çerçevenin sol ve alt kısımlarına uyan bölgedeki hücreler sayım dışında bırakılmıştır (MIB-1, zıt boyama Harris hematoksileni, x1850).



Resim 2: Stereolojik parametrelerin saptanmasında kullanılan test sistemi. Ortalama nükleer hacim noktaları ile kesişen hücrelerin logaritmik bir cetvel yardımı ile ölçülmesi elde edilmiş, diğer parametrelerin saptanmasında büyük ve küçük çerçeveler kullanılmıştır (HE x1850).

avidin biotin peroksidaz yöntemi ile boyandı.

Ki-67 endeksinin saptanması için, her bir olguda diğer stereolojik parametrelerin ölçümünde de kullanılan bir test sistemi yardımıyla, sistematik randomize örnekleme ile seçilen ortalama 30 alanda (en az 24-en fazla 62) ve ortalama 443 hücre (en az 69- en fazla 713) olacak şekilde hücreler sayıldı (100x immersion objektif, son büyütme 1850). Sayma işlemi tamamlandıktan sonra, tüm alanlarda boyanan hücrelerin toplam sayısı, sayılan hücrelerin toplamına yüzdelenecek Ki-67 endeksi hesaplandı. Stereolojik metod için hematoksilen ve eozin ile boyalı 4µm kalınlığındaki kesitler ve bir projeksiyon mikroskopu kullanıldı.

Ortalama nükleer hacmin belirlenmesi için, nokta-ile-örneklenen-aralıklar metodu uygulandı. Her bir kesitte ölçüm

TABLO 1: STEREOLOJİK ÖLÇÜMLERLE İNCELENEN PARAMETRELERİN ELDE EDİLMESİNDE KULLANILAN FORMÜLLER

Ortalama nükleer hacim:	Ortalama nükleer profil alanı:
$V_v(\text{nük}) = \frac{\pi \cdot l_0^3}{3}$	$^aH(\text{nük}) = \frac{a(p) \cdot N \cdot A1}{Q1(\text{nük}) \cdot A}$
Nükleus hacminin dokuya oranı:	Nükleer profil yoğunluğu:
$V_v(\text{nük/doku}) = \frac{N \cdot a(p)}{nf \cdot A}$	$ND = \frac{Q1(\text{nük})}{nf \cdot A1}$
Mitotik profil sıklığı:	
$MF = \frac{Q(\text{mit}) \cdot A1}{Q1(\text{nük}) \cdot A}$	

A: Büyük çerçevenin alanı, A1: Küçük çerçevenin alanı, a(p): Test sistemindeki her bir nokta ile ilişkili alan, N: Nükleuslar ile kesişen noktaların total sayısı, nf: Ölçüm yapılan alan sayısı, Q1(mit): Sayılan mitotik profillerin total sayısı, Q(nük): Sayılan nükleer profillerin toplam sayısı.

için 15 tümör alanı nekrotik ve fibrotik alanları içermeyecek biçimde seçildi. Bu alanların ilki belirlendikten sonra, diğer alanlar sabit ve belirli aralıklar ile sistematik randomize bir biçimde örneklendi ve x100 objektif kullanılarak son büyütme x1850 olacak biçimde ölçüm yapıldı.

Örneklenen her alanda, üzerinde 0'dan 97'ye dek değişen sinüs değerleri taşıyan bir yönelim çerçevesi ile, üzerinde belirli aralıklar ile noktalar taşıyan, birbirine paralel yatay çizgilerden oluşan bir test sistemi kullanıldı. İlk alanda paralel çizgiler ile kesişen bir sinüs değeri araştırmacı tarafından seçildi. Diğer alanlarda seçilen sinüs değeri üzerine 37 sayısı eklenerek sinüs değerleri belirlendi. Böylece her bir alanda test sisteminde yer alan çizgilerin ve işaretleyici noktaların yönelimleri değiştirilerek inceleme yapıldı. Her alanda yatay çizgiler üzerinde yer alan noktaların kesiştiği hücrelerde bir logaritmik cetvel kullanılarak uzunluk ölçümü yapıldı (l₀). Her bir olguda, tümör başına ortalama 147 aralık (en az 83-en fazla 203) örnekleme yapıldı.

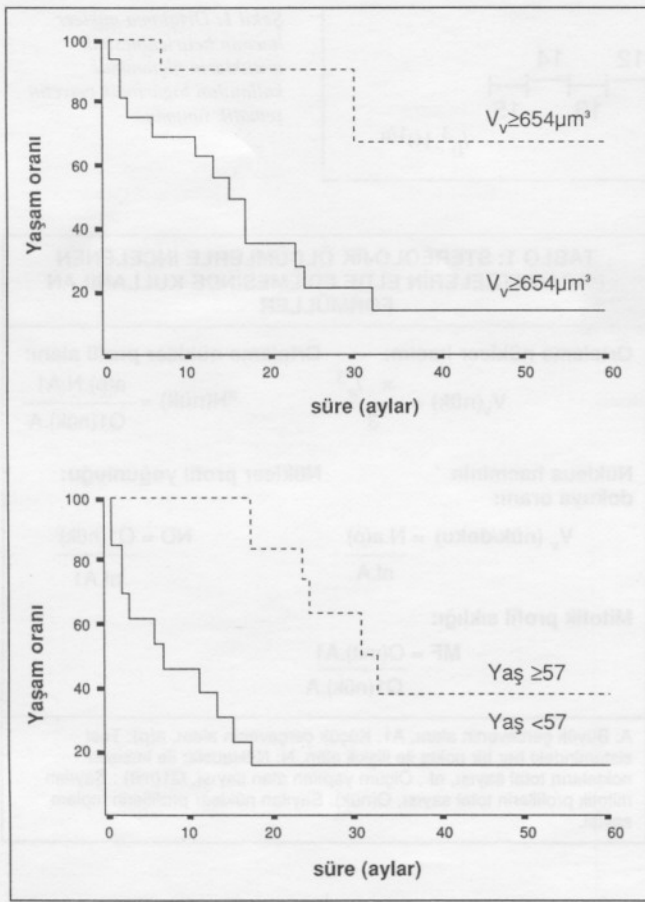
Ortalama nükleer profil alanı, nükleer profil yoğunluğu, nükleus hacminin dokuya oranı, mitotik profil sıklığı ise test sistemindeki çerçeveler kullanılarak belirlendi (17-19).

Stereolojik ölçümlerin yapıldığı logaritmik cetvel, test sistemleri ve parametrelerin belirlenmesinde kullanılan formüller sırasıyla Şekil 1, Resim 1, 2 ve Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm veriler, devamlı parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek için lineer regresyon analizi, kategorik parametreler ise Kendall'in τ testi ile incelendi. Yaşam analizi için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizi uygulandı.

SONUÇLAR

Ortalama Ki-67 endeksi %50,53±19,88 (sınırlar 0-%75) olarak belirlendi. İki olgu negatifti. Median değer sınır olarak



Şekil 2: Ortalama nükleer hacim (A) ve hasta yaşlarının (B) ortanca değeri sınır alınarak uygulanan Kaplan-Meier analizinde elde edilen sağ kalım eğrileri.

alındığında (%54,50), Ki-67'nin klinikopatolojik parametreler ile ilişkili olmadığı görüldü. Yaşam analizinde hastalığın seyri ile Ki-67 endeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Stereolojik olarak elde edilen parametrelere ait değerler Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu parametreler arasında ortalama nükleer hacim (v_v) ve ortalama nükleer profil alanı [a_H (nük)] arasında ($r=0,58$), nükleer profil yoğunluğu (ND) ile nükleer hacminin dokuya oranı (V_v) ($r=0,68$) ve ND ile a_H (nük) arasında ($r=-0,50$) anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi.

Kaplan Meier analizinde, ortalama nükleer hacmin ve hastaların yaşının prognoz ile ilişkili olduğu izlendi. Ortalama nükleer hacim tüm grupta $672,58 \pm 297,13 \mu m^3$ olarak belirlendi. Median değer olan $654 \mu m^3$ sınır olarak alındığında, bu değer ve üzerinde ortalama nükleer hacmi olan olguların

TABLO 2: STEREOLOJİK PARAMETRELERE AİT DEĞERLER

	Ortalama	Ortanca	Alt ve üst sınır	Değişkenlik katsayısı
V_v (nük) (μm^3)	672	654	212-1271	0,44
A_H (nük) (μm^2)	46	43,1	21-81,3	0,37
ND (mm^{-2})	3571	3298	1299-7626	0,34
V_v (nük/doku)	0,144	0,130	0,074-0,242	0,41
MF (10^{-3})	7,21	7,50	0-16,2	0,59

V_v (nük): ortalama nükleer hacim, a_H (nük): Ortalama nükleer profil alanı, ND: Nükleer profil yoğunluğu, V_v (nük/doku): Nükleer hacmin dokuya oranı, MF: Mitotik profil sıklığı.

TABLO 3: ÇALIŞMADA KULLANILAN STEREOLOJİK PARAMETRELERİN TEK FAKTÖRLÜ PROGNOZİK ANALİZİNİN SONUÇLARI

	Sınır*	Olgu sayısı**	p değeri
Yaş	57	13/15	0,002
Ki-67(%)	54,5	9/19	NS
V_v (nük)	654	12/16	0,006
a_H (nük)(μm^2)	43,1	13/15	NS
ND(mm^{-2})	3298	14/14	NS
V_v (nük/doku)	0,130	14/14	NS
MF(10^{-3})	7,50	12/16	NS

* Ortanca değer sınır olarak alınmıştır.

** Ortanca değerinin altında olan olgular/ ortanca değere eşit veya üzerinde olan olgular.

TABLO 4: ÇOK DEĞİŞKENLİ COX REGRESYON ANALİZİNİN SONUÇLARI

	Regresyon kat sayısı	SE	%95CI	Relatif Risk	p
V_v	-1,5099	0,7765	0,481-1,014	4,06	0,02
Yaş	1,2586	0,5702	0,929-0,8685	2,67	0,05

V_v : Ortalama nükleer hacim, SE: Standart hata, CI: Güven aralığı,

RR: Relatif risk

ve bu değer in altında ortalama nükleer hacmi olan olguların 5 yıllık yaşama oranının, sırasıyla % 67 ve %14 olduğu görüldü ($p<0,006$) (Şekil 2). Yaşam süresi ile hacim arasında ters bir ilişki olduğu saptandı.

Hasta yaşlarının median değeri olan 57 yaş sınır olarak alındığında, bu değer in altında yaşı olan olguların 5 yıllık yaşama olasılığının %16 olduğu izlenirken, 57 yaş ve üzerindeki hastalarda bu değer in %41 olduğu izlendi ($p<0,002$) (Şekil 2). İncelenen parametrelerin prognoz ile ilişkisi Tablo 3'de özetlenmiştir.

Cox regresyon analizinde ise hem yaş, hem de ortalama nükleer hacmin bağımsız prognoz faktörleri olduğu izlendi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Akciğer tümörlerinde hastalığın seyrinin belirlenmesinde en önemli faktörlerden biri tümörün evresidir ve Evre III düzeyinde tanı alan olgularda prognoz, erken evre tümörlerden daha kötü olduğu bilinmektedir (1,5,6,20). Ayrıca bu evrede bulunan küçük hücreli dışı tümörlerde, uygun tedavinin seçiminde ve hastalığın seyrini belirlemede önerilebilecek, çeşitli bağımsız faktörlerin birlikte kullanıldığı bir model bulunmaması, tedavinin zor ve problemlidir (5,6,21).

Bu nedenle erken evre tümörlerde olduğu gibi, bu evredeki tümörlerde de hastalığın seyrini ve tümörler arasındaki biyolojik değişiklikleri saptayabilecek bağımsız prognoz faktörlerine ihtiyaç vardır. Ayrıca son yıllarda sadece mediastinal lenf nodülü tutulumu olan (N2) Evre III olguların neoadjuvan terapi ile yaşam sürelerinin ve kalitesinin arttığına dair veriler elde edilmiştir (7,8). Dolayısıyla cerrahi şansı olan bu olgularda, etkin tedaviden yarar görecektir olanların belirlenmesi için, ya da yaşamı tehdit edecek komplikasyonlar oluşturan aşırı tedaviden kaçınmak için evreden başka yeni prognoz faktörlerine ihtiyaç olduğu açıktır.

Akciğer tümörlerinde hastalığın seyri ve uygun tedavinin seçiminde histolojik tipin önemli olduğu vurgulansa da aynı

(The Turkish Journal of Pathology)

morfolojik alt tipte olan tümörler klinik seyir ve prognoz açısından incelendiğinde, tümör davranışının heterojen olduğu izlenmektedir. Akciğer tümörlerinin %60'nı oluşturan yassı epitel hücreli karsinomlarda, bu durumun tümörün diferansiyasyon derecesindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüş, ancak konu ile ilgili çalışmalarda tam bir fikir birliğine varılamamıştır (14,22). Ladekarl ve arkadaşları (13), elde edilen değişik sonuçların, tümör diferansiyasyonunun belirlenmesinde kullanılan kalitatif kriterler ile araştırmacılar arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini ve bu farklılığın giderilmesinde kolay ve tarafsız olan kantitatif metodlardan yararlanılabileceğini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda tüm bu verileri dikkate alarak, Evre IIIA-N2 olan yassı epitel hücreli karsinom olgularında Ki-67 ile saptanan proliferatif endeksin ve stereolojik metodlar ile elde edilen ölçümsel parametrelerin hastalığın seyrini belirlemedeki etkinliğini araştırdık.

Çalışmamızda yer alan tümörlerde ortalama Ki-67 endeksinin %50 olduğu saptandı. Bulgularımızın istatistiksel analizinde Ki-67 endeksinin klinikopatolojik özellikler, ölçümsel parametreler ve hastalığın seyri ile ilişkili olmadığı görüldü. Akciğer tümörlerinde Ki-67 endeksinin hastalığın seyri ile ilişkisi bazı yazarlar tarafından araştırılmıştır (9,10,11,12). Ki-67 endeksinin evre ile korelasyon gösterdiği ve ileri evrelerde daha yüksek düzeylerde olduğu bildirilmesine karşın, Ki-67 endeksi ile prognoz arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (9,10,11).

Bilgilerimize göre, Evre IIIA-N2 akciğer karsinomlarında Ki-67 endeksi ile prognoz arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışma yoktur. İzlediğimiz Ki-67 endeksi, hem diğer araştırmalarda bildirilenler ile uygunluk göstermekte, hem de ileri evre tümörlerde Ki-67 endeksinin daha yüksek düzeylerde olduğunu desteklemektedir. Ancak bizim çalışmamızda Ki-67 ile belirlenen proliferatif endeks ile prognoz arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışma grubumuzun tek bir evreyi içermesi, dolayısıyla Ki-67'nin evreler arası gösterdiği farklılıkları göstermemesi olabilir. Akciğer tümörlerinde proliferasyon endeksinin, hastalığın seyrinin belirlenmesinde yararlı bir parametre olabileceği yönündeki verilere karşın, sonuçlarımız Evre IIIA-N2 yassı epitel hücreli karsinomlarda Ki-67 ile belirlenen proliferasyon endeksinin hastalığın seyrinin belirlenmesinde yeterli olmadığını telkin eder niteliktedir. Çalışmamızda izlediğimiz bu bulgunun daha geniş serilerde, daha ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekli olsa da, akciğerin Evre IIIA-N2 yassı epitel hücreli karsinomunda proliferasyonun, Ki-67 dışındaki diğer proliferasyon işaretleyicileri ile değerlendirilmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda incelediğimiz ölçümsel parametreler içerisinde, sadece ortalama nükleer hacmin bağımsız prognostik bir faktör olduğu izlenmiştir. Geçmişte çeşitli tümörlerde yapılan pek çok çalışmada bu parametrenin prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17,23,24,25).

Akciğerin yassı epitel hücreli karsinomlarında stereolojik metodlar kullanılarak yapılan çalışmalar az sayıdadır (13,26). Ladekarl ve arkadaşları(13), akciğerin yassı epitel hücreli karsinomlarında ortalama nükleer hacmin, evreden bağımsız olarak prognozunu saptanmasında değerli bir parametre olduğunu izlemişlerdir. Çalışmamızın sonuçları Ladekarl ve arkadaşlarının bulgularına ek olarak ortalama nükleer hacmin Evre IIIA-N2 yassı epitel hücreli karsinomlarda da etkin bir prognostik parametre olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda ortalama nükleer hacim değeri 672,58 μm^3 olarak saptanmıştır; bu değer Ladekarl ve arkadaşları tarafından 716 μm^3 olarak belirlenmiştir (13). Aru ve Nielsen tara-

fından yapılan diğer bir çalışmada ise ortalama nükleer hacmin 632 μm^3 olduğu izlenmiştir (26). Farklı araştırmacılar tarafından ele alınan çalışmalarda birbirine yakın ortalama nükleer hacim değerlerinin izlenmesi, stereolojik yöntemler ile saptanan parametrelerin, diğer kalitatif yöntemlerden daha objektif sonuçlar verdiği yönündeki görüşleri desteklemektedir. Çalışmamızda olgularımızda Ladekarl ve arkadaşlarına benzer olarak, ortalama nükleer hacim değeri ile prognoz arasında ters bir ilişki olduğu gözlenmiştir (13). Benzer bir ilişki serviksin yassı hücreli karsinomunda da saptanmıştır (27). Ancak günümüzde, bu ters ilişkinin nedeni henüz aydınlatılamamıştır (13).

Çalışma grubumuzda ortalama nükleer profil alanı, hacim ile ilişkili olmasına karşın prognoz ile ilişkili bulunmamıştır. Benzer durum mitotik profil sıklığında da gözlenmiştir. Bu verilerimiz önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur (13-15).

Çalışmamızda bir diğer bulgumuz, yaşın bağımsız bir prognostik faktör olarak izlenmesidir. Akciğer tümörlerinde 40 yaş altında izlenen tümörlerin pek çoğu ileri evre tümörler olduğundan, kötü prognozlu oldukları kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların yaşlarının ortanca değeri olan 57 yaşın altındaki olgularda hastalığın daha kötü seyirli olduğu gözlenmiştir (28).

Sonuç olarak çalışmamız akciğerin Evre IIIA-N2 yassı epitel hücreli karsinomunda proliferatif endeksin Ki-67 dışındaki proliferasyon işaretleyicileri ile belirlenmesi gerektiğini düşündürmekte, hasta yaşı ve ortalama nükleer hacmin bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermektedir. Verilerimizin, ileri çalışmalarda ve daha büyük hasta gruplarında desteklenmesi, aynı evrede ve aynı histolojik alt tipte olan, ancak değişik tedavi modalitelerinden yararlanabilecek hasta gruplarının belirlenmesini sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Mountain CF. Lung cancer staging and classification. Clin Chest Med 1993;14: 45-53.
2. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986, 89(Suppl) : 225-33.
3. Bénichou J, Fabre CH, Chastang CI, Lebeau B ve ark. Facteurs pronostiques du poumon opéré non à petites cellules: étude à partir d'un essai thérapeutique randomisé. Rev Mal Resp 1987, 4: 301-9
4. Capewell S, Sudlow MF. Performance and prognosis in patients with lung cancer. Thorax 1990, 45: 951-6.
5. Moi WJ. Common Lung Cancers. In Spencer's Pathology of the Lung. Hasleton PS ed, 5th ed. McGraw Hill, New York, 1996.pp:1054.
6. Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JC. Cancer of the lung. In Cancer. Principles and Practice of Oncology. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. 4th edition. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993. pp: 688
7. The Lung Cancer Study Group (prepared by Weisenburger TH, Gail M). Effect of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and III epidermoid carcinoma of the lung. N Eng J Med 1986, 315: 1377-81.
8. The Lung Cancer Study Group (prepared by Lad T, Rubinstein L, Sadeghi A). The benefit of neoadjuvant treatment for resected local advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1988, 6: 9-17.
9. Pence JC, Kerns BJM, Dodge RK ve ark. Prognostic significance of the proliferation index in surgically resected non-small-cell lung cancer. Arch Surg 1993 128: 1382-90.
10. Viberti L, Papotti M, Abonna GC, Celano A, Filosso PL, Bussolati G. Value of Ki-67 immunostaining in preoperative biopsies of carcinomas of the lung. Hum Pathol 1997 28:189- 92.
11. Tungekar MF, Gatter KC, Dunnill MS ve ark. Ki-67 immunostaining and survival in operable lung cancer. Histopathology 1991 19: 545-50
12. Kawai T, Suzuki M, Kono S, Shinomiya N ve ark. Proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in lung carcinoma. Correlation with DNA flow-cytometric analysis. Cancer 1994 74: 2468-75.
13. Ladekarl M, Boek-Hansen T, Henrik-Nielsen R, Mouritzen C, Henriques U, Sørensen FB. Objective malignancy grading of squamous cell carcinoma of the lung. Stereologic estimates of mean nuclear size are of prognostic value, independent clinical stage of disease. Cancer 1995 76 : 797-802.
14. Lee T-K, Horner RD, Silverman JF, Chen Y-H, Jenny C, Scarantino CW. Morphometric and morphologic evaluation in stage III non-small cell lung

