

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PRİMER AKCİĞER ADENOKARSİNOMU İLE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM
AYIRIMINDA VE AKCİĞERİN METASTATİK ADENOKARSİNOMLARINDA p40,
p63, MAdL VE TTF-1'İN ROLÜ

DR.NAİLE KÖKBUDAK
UZMANLIK TEZİ

KONYA-2015

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
PROF.DR.OSMAN YILMAZ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**PRİMER AKCİĞER ADENOKARSİNOMU İLE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM
AYIRIMINDA VE AKCİĞERİN METASTATİK ADENOKARSİNOMLARINDA p40,
p63, MAdL VE TTF-1'İN ROLÜ**

DR.NAİLE KÖKBUDAK
UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.LEMA TAVLI

KONYA-2015

NOT:Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü fonunca 141518001 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her türlü desteği veren, bana yol gösteren başta tez hocam Prof. Dr. Lema Tavlı olmak üzere A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. Osman Yılmaz, bölüm hocalarımız Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. M. Cihat Avunduk, Doç. Dr. Hatice Toy, Yrd. Doç. Dr. Hasan Esen , Yrd. Doç. Dr. Pembe Oltulu ve Yrd. Doç. Dr. Sıddıka Fındık'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerimize, teknisyenlerimize ve personelimize,

Sevgili annem, babam, canım eşim ve biricik meleğim Zeynep Nil'e,

Sonsuz teşekkürler...

Dr.Naile KÖKBUDAK

ÖZET

Primer Akciğer Adenokarsinomu İle Skuamöz Hücreli Karsinom Ayırımında Ve Akciğerin Metastatik Adenokarsinomlarında p40, p63, MAdL Ve TTF-1'in Rolü.

Akciğer kanseri (AK) kadın ve erkekte en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan kanser tipidir. AK tedavi ve prognoz açısından küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Tedavideki farklılıktan dolayı olgularda kesin ayırıcı tanı önemlidir, bazen kullanılan çeşitli immunohistokimyasal (İHK) belirteçlere rağmen zorluklar yaşanmaktadır bu nedenle patoloğa yardımcı olabilecek yeni İHK belirteçlere ihtiyaç vardır. Bunun için de daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmada primer akciğer adenokarsinomu (ADK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve akciğerde metastatik ADK tanısı almış 62 olguda İHK belirteçler olan p40, p63, MAdL ve TTF-1 ekspresyonunun tanısal değerleri ve birbirlerine olan üstünlükleri araştırıldı.

İstatistiksel olarak verilerin (testin) validitesi ölçüldü. Bu sayede; spesifite, sensitivite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerle, yalancı negatif ve yalancı pozitif değerler hesaplandı.

Çalışma sonucundaki veriler ışığında her dört belirtecin de tanıda ve ayırıcı tanıda çok yüksek değerlere sahip olduklarını gördük fakat p40 ve TTF-1'in beraber kullanımının primer ADK ve SHK ayırıcı tanısında daha önemli ve doğru belirteçler oldukları ortaya çıktı. Metastatik ADK'larda bu dört belirteçten hiçbiri ile boyanma saptanmadı. Yeni bir belirteç olan MAdL, TTF-1 gibi primer ADK'lar için %100 spesifik bulunmasına rağmen TTF-1'e göre daha düşük sensitiviteye sahip olduğundan, ADK'larda tanıda en faydalı belirtecin TTF-1 olduğu görüldü. p63 ise SHK'lar için %100 sensitivite göstermesine rağmen primer ADK'larda düşük yoğunlukta boyanma gösterdiğinden ayırıcı tanıda zorluklara yol açabilmektedir. p40 SHK'lerde hem yüksek sensitivite (%89), hem de yüksek spesifiteye (%100) sahip olduğundan SHK için tanı ve ayırıcı tanıda en faydalı belirteç olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: akciğer kanseri , adenokarsinom , skuamöz hücreli karsinom , metastatik adenokarsinom , p40 , p63 , MAdL , TTF-1

SUMMARY

The Role of p40, p63, MAdL and TTF-1 Differential Diagnosis of Primary Lung Adenocarcinoma, Squamous Cell Carcinoma and Metastatic Adenocarcinomas of The Lung.

Lung cancer (LC) is the most common and fatal malignancy in males and females according to recent researches. LC is classified in the field of treatment and prognosis, as small cell carcinoma (SCLC) and non-small cell carcinoma (NSCLC). Because of the difference at the therapy, the absolute differential diagnosis of the cases is important but sometimes because of this reason despite using different immunohistochemical (IHC) markers needing more IHC markers and researches about this subject to help more.

In this study we evaluated the expression of IHC markers p40, p63, MAdL and TTF-1 on the 62 cases, diagnosed as primary lung adenocarcinoma (ADC), squamous cell carcinoma (SCC) and metastatic ADC of the lung. Also we compared their diagnostic utility and the advantages of each other to make differential diagnosis.

Statistical data (the test) were measured of validity. Thus, specificity, sensitivity, positive predictive and negative predictive value, false negative and false positive values were calculated.

At the end of the study we have seen that each of the four markers has very high value to identify diagnosis and differential diagnosis. But the use of TTF-1 and p40 together appeared to be more powerful and accurate for differential diagnosis of primary ADC and SCC. No staining was detected in metastatic ADC with these four markers. MAdL, which is a new marker for ADC of lung, had high and equal specificity with TTF-1, but its sensitivity is lower than TTF-1. So TTF-1 was found the most useful marker for ADC. p63 had 100% specificity for squamous cell carcinomas but it was expressed in low concentrations in primary ADC. That's why it can cause difficulty in differential diagnosis. p40 had both sensitivity (89%) and high specificity (100%) in SCC and was found to be most useful marker for diagnosis and differential diagnosis for showing SCC.

Keywords: lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, metastatic adenocarcinoma, p40, p63, MAdL, TTF-1

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer.....	3
2.1.1. Akciğer Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Akciğer Anatomisi ve Histolojisi.....	4
2.2. Akciğer Kanseri.....	7
2.2.1. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji.....	7
2.2.2. Akciğer Kanserinde Etiyoloji.....	8
2.2.3. Akciğer Tümörlerinde Sınıflama Sistemleri	10
2.2.4. Histopatoloji	12
2.2.4.1. Skuamöz Hücreli Karsinom	12
2.2.4.2. Adenokarsinom.....	14
2.2.4.2.1. Preinvaziv Lezyonları	14
2.2.4.2.2. Minimal İnvaziv Adenokarsinom(MİA)	15
2.2.4.2.3. İnvaziv Adenokarsinom.....	15
2.2.4.2.4. İnvaziv Adenokarsinom Varyantları.....	16

2.2.4.3. Metastatik Adenokarsinomlar.....	18
2.2.5. İmmunohistokimyasal Boyalar	19
2.2.5.1. p63 ve İzofomu p40(DNp63).....	19
2.2.5.2. MAdL.....	22
2.2.5.3. TTF-1	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Olgu Seçimi.....	24
3.2. Histopatolojik İnceleme.....	24
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Genel Bulgular	27
Tablo 4: Tüm olguların İHK incelemelerinin değerlendirilmesi.....	27
4.2.2. p63 Ekspresyonu	33
4.2.3. MAdL Ekspresyonu.....	37
4.2.4. TTF-1 Ekspresyonu.....	41
4.2.5. p40+p63 Kombinasyonu Ekspresyonu.....	46
4.2.6. MAdL+TTF-1 Kombinasyonu Ekspresyonu	48
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama (WHO, 2004).	11
Tablo 2: IASLC/ATS/ERS'nin 2011 yılında belirlediği akciğer ADK kategorileri.....	12
Tablo 3: Primer antikorlar	25
Tablo 4: Tüm olguların İHK incelemelerinin değerlendirilmesi	27
Tablo5: Tüm olgularda İHK belirteçlerin ve kombinasyonların incelenmesi.....	27
Tablo 6a: p40'ın primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı	31
Tablo 6b: p40'ın SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı.....	31
Tablo 6c: p40'ın metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı	32
Tablo 7a: p63'ün primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı	35
Tablo 7b: p63'ün SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı.....	36
Tablo 7c: p63'ün metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı	37
Tablo 8a: MAdL'nin primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı	39
Tablo 8b: MAdL'nin SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı	40
Tablo 8c: MAdL'nin metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı	41
Tablo 9a: TTF-1'in primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı	44
Tablo 9b: TTF-1'in SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı	44
Tablo 9c: TTF-1'in metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı	45

Tablo 10a: p40+p63 kombinasyonunun primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı.....	46
Tablo10b: p40+p63 kombinasyonunun SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı.....	47
Tablo 10c: p40+p63 kombinasyonunun metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı.....	47
Tablo 11a: MAdL+TTF-1 kombinasyonunun primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı.....	48
Tablo 11b: MAdL+TTF-1 kombinasyonunun SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı.....	49
Tablo 11c: MAdL+TTF-1 kombinasyonunun metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı.....	50
Tablo 12: Primer ADK, Metastatik ADK ve SHK'larda boyanma yoğunluğu.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Akciğerin Anatomisi	4
Şekil 2: Akciğer histolojisi(http://www.goguscerrahisi.com/Temel.html)	5
Şekil 3: Respiratuar alveol (https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Respiratory_histology_03.jpg)	6
Şekil 4: Akciğer histolojisi (https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Respiratory_histology_08.jpg)	7
Şekil 5: Akciğer kanserleri (http://www.onlinecancerguide.com/blog/category/mesothelioma-cancer/).....	19

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: SHK (H&E, x100).....	14
Resim 2: ADK(H&E, x100).....	18
Resim 3: SHK'da p40 boyanma yaygınlığı (+, x100).	29
Resim 4: SHK'da p40 boyanma yaygınlığı (++, x100).....	29
Resim 5: SHK'da p40 boyanma yaygınlığı (+++, x100).....	30
Resim 6: SHK'da p40 boyanma yaygınlığı (+++, x100).	30
Resim 7: ADK'da p63 boyanma yaygınlığı (+, x100).....	33
Resim 8: SHK'da p63 boyanma yaygınlığı (++, x100).....	34
Resim 9: SHK'da p63 boyanma yaygınlığı (+++, x100).....	34
Resim 10: SHK'da p63 boyanma yaygınlığı (+++, x100).	35
Resim 11: ADK'da MAdL boyanma yoğunluğu (+, x100).	38
Resim 12: ADK'da MAdL boyanma yoğunluğu (++, x100).	38
Resim 13: ADK'da MAdL boyanma yoğunluğu (+++, x100).....	39
Resim 14: ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (+, x100).....	42
Resim 15: ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (++, x100).....	42
Resim 16: ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (+++, x100).	43
Resim 17: ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (+++, x100).....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	: Adenocarcinoma
ADK	: Adenokarsinom
AEC II	: Alveol Epitelyal Hücresi tip II
AK	: Akciğer Kanseri
BAK	: Bronkioloalveolar Karsinom
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
HMWCK	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Sitokeratin
H&E	: Hematoksilen&Eozin
IASLC/ATS/ERS	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği/ Amerikan Toraks Derneği/ Avrupa Respiratuar Hastalıklar Derneği
IHC	: Immunohistochemical
İHK	: İmmunohistokimyasal
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
LC	: Lung Cancer
MAdL	: Marker for Adenocarcinoma of Lung
MİA	: Minimal İnvaziv Adenokarsinom
NSCLC	: Non Small Cell Lung Cancer
SCLC	: Small Cell Lung Cancer
SCC	: Squamous Cell Carcinoma
TGF-α	: Transforming Growth Factor-alpha
TTF-1	: Thyroid transcription factor-1
TTİİAB	: Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
WHO	: World Health Organization

1. GİRİŞ VE AMAÇ

AK'leri tüm dünyada her iki cinste kanser ölümlerinde birinci sırayı almaktadır. Her yıl 1,1 milyon yeni olgu ve bir yılda 1,38 milyon ölüm ile toplam kanser ölümlerinin %18,2'sini oluşturmaktadır. Sıklıkla 40-70 yaşları arasında görülür, 40 yaşın altında görülme sıklığı %2 olarak tespit edilmiştir. Yıllar içerisinde genç yaştaki AK'i olgularının artış gösterdiği izlenmektedir (1).

Pulmoner patolojide doğru tanıya ulaşmak klinik, radyolojik ve patolojik incelemelerin kuralına uygun ve eksiksiz yapılması ile mümkündür. Tanıda kullanılan yöntemler; sitolojik incelemeler (balgam, lavaj, bronş fırçalama, bronkoalveoler lavaj-BAL, transbronşial ve transtorasik ince iğne aspirasyonu), biyopsi (transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsi (TTİAB), açık akciğer biyopsisi veya bronkoskopik biyopsi), rezeksiyon materyali (wedge rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi, bilobektomi, pnömonektomi) incelenmesi ve otopsidir (2).

Akciğer karsinomu şüphesi olan bir hastada, fiberoptik bronkoskop ile hava yolları endobronşiyal bir lezyon yönünden değerlendirilir. Eş zamanlı olarak patolojik tanı için biyopsi alınır, bronşiyal aspirasyon ve fırçalama yapılır. Periferal yerleşimli tümörlerde ise tümörü örnekleyebilmek için bilgisayarlı tomografi eşliğinde TTİAB tercih edilir. Tanı genellikle %80 olguda inoperabl geç dönemde konur. Küçük biyopsi materyallerinde ya da sitolojik materyallerde tanı konması zorunluluğu ve tüm bunlara ek olarak akciğer tümörlerinin bilinen histolojik heterojeniteleri tanıda çeşitli tuzaklar oluşturur (3). Tümörün histolojik görünüm ve differansiyasyonu bir alandan diğerine, bir kesitten öbürüne belirgin farklılıklar gösterir (4).

AK'nde patolojik inceleme ve sınıflandırma hasta açısından gerçek evrenin ortaya konması ve tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Sınıflandırmalar epidemiyolojik ve biyolojik çalışmalar sonucunda yapılmış olup yeni bilgiler ışığında belirli aralıklarla gözden geçirilmektedir (2).

Tipler arasında klinik önem açısından iki grup önem kazanmaktadır. KHAK'i ve diğer tipler. KHAK'i kemoterapiye duyarlı olup erken evreler dışında cerrahinin prognoza etkisi yoktur. Diğer tiplerde ise erken evrelerde esas tedavi cerrahi olup onkolojik tedaviler de eklenebilir (2).

Akciğer tümörleri arasında en sık görülenler akciğer karsinomlarıdır (%90-95). Bunu %5 oranıyla karsinoid tümör, %2-5 oranıyla da diğer tümörler takip eder. Karsinomların görülme sıklıkları ise SHK (%25-40), ADK (%25-40), KHAK (%20-25) ve büyük hücreli karsinom için (%10-15) olarak belirlenmiştir (2).

SHK değişik derecelerde keratinizasyon ve hücrel bağlanımlar oluşturan epitelyal hücrelerin oluşturduğu malign bir tümördür. Keratinizasyon özellikle iyi diferansiye tümörlerde keratin incileri oluşturacak tarzda görülürken az diferansiye olanlarda tek hücre keratinizasyonu şeklinde görülebilir ya da hiç görülmeyebilir. ADK ise glandüler diferansiasyon ve müsin üretimi içerebilen epitelyal hücrelerle karakterize malign bir tümördür. Ancak az diferansiye karsinomlarda ve özellikle küçük biyopsilerde SHK ve ADK ayırıcı tanısı oldukça güç olabilmektedir. Bu aşamada histopatolojik kriterler esas alınmakla birlikte ilave İHK yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (2).

Bu çalışmada akciğerde en sık görülen SHK ve ADK ile metastatik ADK'ların ayırıcı tanısında İHK belirteçler olan p40, p63, MAdL ve TTF-1 ekspresyonunun tanısal değerleri ve birbirlerine olan üstünlükleri istatistiksel olarak değerlendirilecektir. Böylece bu İHK belirteçlerin tek başlarına ya da uygun kombinasyonlar şeklinde uygulandıklarında primer karsinomlarda kesin tanıya varabilmek ve metastatik ADK'dan ayırabilmek için olası faydalarının araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçların , bu konuda yapılan çalışmaların henüz çok yeterli olmadığı gözönüne alındığında tümör patogenezi ışık tutacağı, ayırıcı tanıya ve uygun tedaviye katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer

2.1.1. Akciğer Embriyolojisi

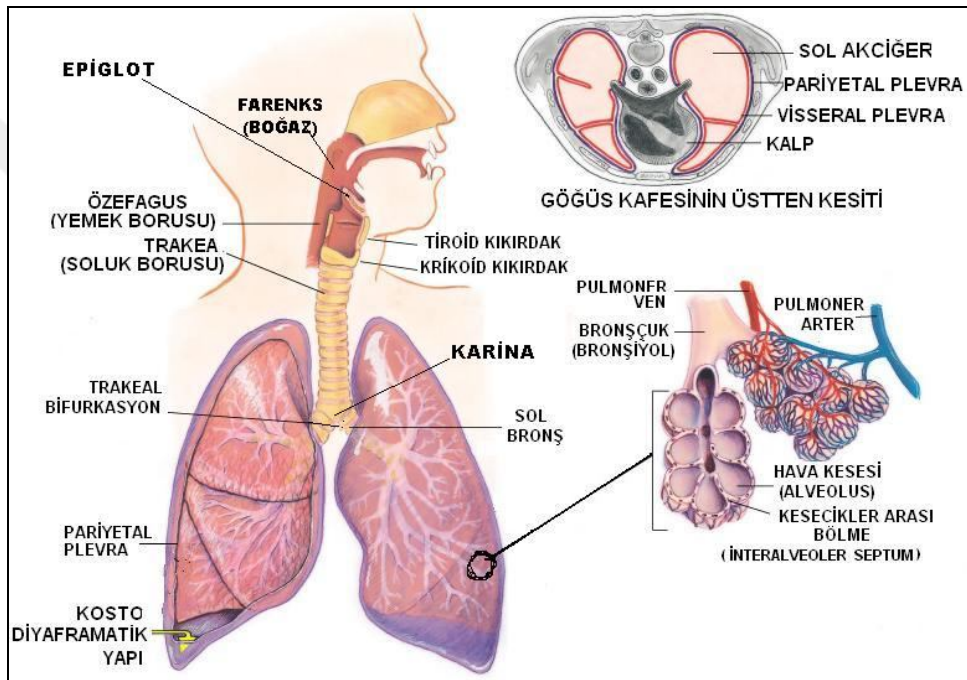
Solunum sisteminin ilk taslağı embriyonel hayatın yaklaşık 5.haftasında ön barsağın (foregut) ventral duvarından bir divertikül halinde oluşur. Bu divertikül kaudal yönde genişlediğinde, ön barsaktan daha sonra trakea ve özefagusu oluşturacak olan 2 bölmeli boru benzeri özofagotrakeal şişkinlik adı verilen bir yapı meydana gelir. Endodermal kökenli olan bu şişkinlikler özofagotrakeal septumu oluşturacak şekilde birleştiklerinde, ön barsakta bir dorsal bir de ventral bölüm oluşturur. Dorsal bölümden ise özofagus oluşur (5). Ventral bölüm 5-6. haftalarda, ön barsaktan ayrılırken trakea denilen bir orta hat ve akciğer tomurcuğu denilen iki lateral çıkıntı meydana getirir (5,6). Akciğer tomurcukları, kaudal ve lateral yönlerde büyümeye devam ederek, perikardiyoperitoneal kanala girer. Ön barsağın her iki yanında yer alan bu boşlukları zamanla genişleyen akciğer tomurcukları doldurur. Visseral plevra akciğeri dıştan saran mezoderm tabakasından, parietel plevra ise vücut duvarının iç yüzünü saran mezoderm tabakasından meydana gelir (5).

Gebeliğin 7. haftası civarında primer bronküslerden, primitif lobar bronküsler ortaya çıkar. Böylece 2 loblu sol, 3 loblu sağ akciğer taslağı oluşur. 16. gebelik haftasına kadar 16 bronş dalı meydana gelir. 16-23. haftalar arasında ise dallanma gelişigüzel olarak devam eder ve 24. haftada dallanma sona erer. Alveolizasyon ise 20. haftadan itibaren başlar ve doğumdan sonra devam eder (6).

Histolojik olarak akciğer gelişimi 4 ayrı döneme ayrılır. 5-17. haftalar arasındaki “Psödoglandüler Evre”de bronşiyol ve respiratuvar ağacın gelişimi ile undifferansiye primordiyal sistem meydana gelir. Daha sonra 16-25. haftalar arasındaki “Kanaliküler Evre”de terminal keseler ve vaskülarizasyon oluşur. Küboidal epitel hücreleri bu dönemde bronşiyolleri döşemektedir. 3. evre olan 25-40. haftalar arasındaki “Terminal Kese Evresi”nde; terminal keselerin sayısı ve vaskülarizasyonunda artış olur. Bronşiyolleri döşeyen küboidal hücrelerin bir kısmı incelerek tip I ve tip II pnömositleri meydana getirir. 40 haftadan doğuma kadar devam eden “Alveoler Evre”de ise terminal keseler matür alveoler yapılaraya dönüşür (5,7).

2.1.2. Akciğer Anatomisi ve Histolojisi

AK bronş ve bronkoalveoler yapılardan geliştiğinden, hava yollarının dallanmasının anlaşılması önem arz eder. Trakea toraks içinde, yaklaşık 4. vertebra hizasında sağ ve sol ana bronşa ayrılır. Ana bronşlar akciğere beraberlerindeki pulmoner arter ve ven ile birlikte girer. Daha sonra sağ ana bronş 3 lobar bronküse, sol ana bronş 2 lobar bronküse ayrılır. Lobar bronküslerden sağda 10, solda 9 olmak üzere segmental bronküsler ve onlardan da subsegmental bronküsler dallanır (8).



Şekil 1: Akciğerin Anatomisi

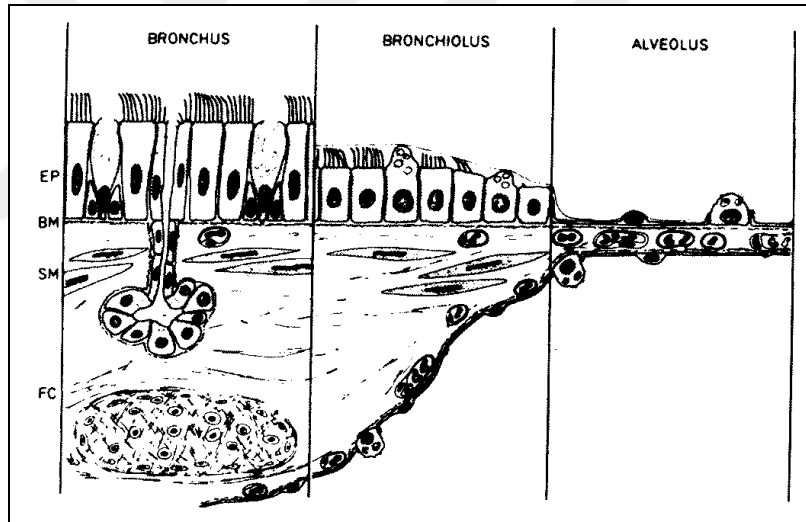
(<http://www.solunumsistemi.com/solunum-sistemi-anatomisi.html>)

Bu büyük hava yollarının iç yüzeyini, mukus sekrete eden goblet hücreleri ile karışık psödostratifiye silyalı kolumnar epitel döşer. Silyalar, epitel hücrelerinin lüminal yüzeyine dar bir alanda tutunarak, belirgin siyah bir çizgi şeklinde görülen terminal barı oluştururlar. Epitelin bazal membran tarafında ise epitel rejenerasyonunun kaynağı olan üçgen şeklinde bazal hücreler (rezerv hücreler) mevcuttur. Ayrıca özellikle bifürkasyonlarda yerleşen, bazal yerleşimli 'Feyrter' veya 'Kulchitsky' diye bilinen, nörosekretuar granül içeren az sayıda nöroepitelyal hücreler de vardır (9).

Epitel altında ince bir lamina propriya, onun da altında seröz ve müköz bez yapıları,

düz kas lifleri içeren submukozal tabaka bulunur. Submukozanın derininde hiyalin kıkırdak yapısı izlenir. Lobar bronküslerden segmenter bronküsle doğru gidişte, kıkırdak miktarı giderek azalır. Subsegmenter bronşlardan sonra görülen hava yollarında ise kıkırdak yapısı ve submukozal bez yapıları yoktur. Kıkırdak tabakası altında bir arteriyol, bir venül ve kapillerler içeren bağ dokudan oluşan adventisya tabakası vardır. Adventisya dışında her bir bronşa eşlik eden pulmoner arter ve ven yapısı görülür (9,10).

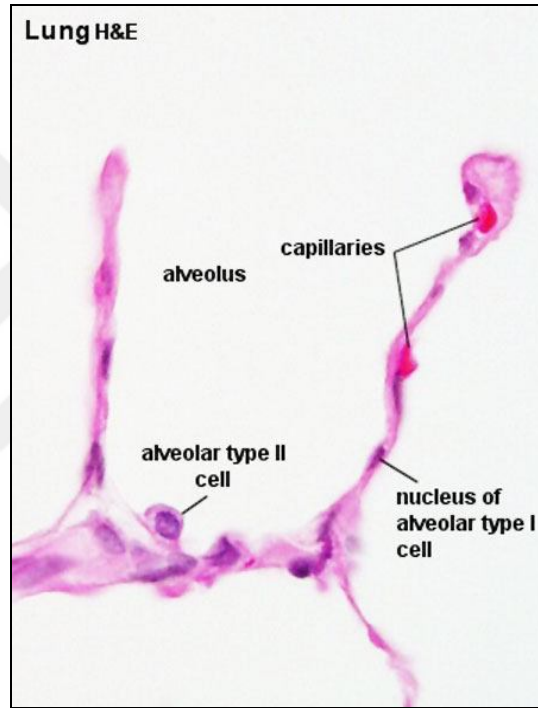
Subsegmenter bronküslerden itibaren hava yolları sırasıyla; bronşiyol, terminal bronşiyol, respiratuar bronşiyol, alveoler duktus ve alveoler keselere dallanır. Bronşiyollerde mukoza kıvrımları oldukça belirgindir. Psödostratifye silyalı kolumnar epitel içindeki goblet hücrelerinin sayısı azdır. Epitel altında bulunan ince lamina propriya tabakasının çevresi iyi gelişmiş bir düz kas tabakasıyla, bunun çevresi ise adventisya ile sarılıdır. Komşuluğunda bir pulmoner arter dalı görülür (10).



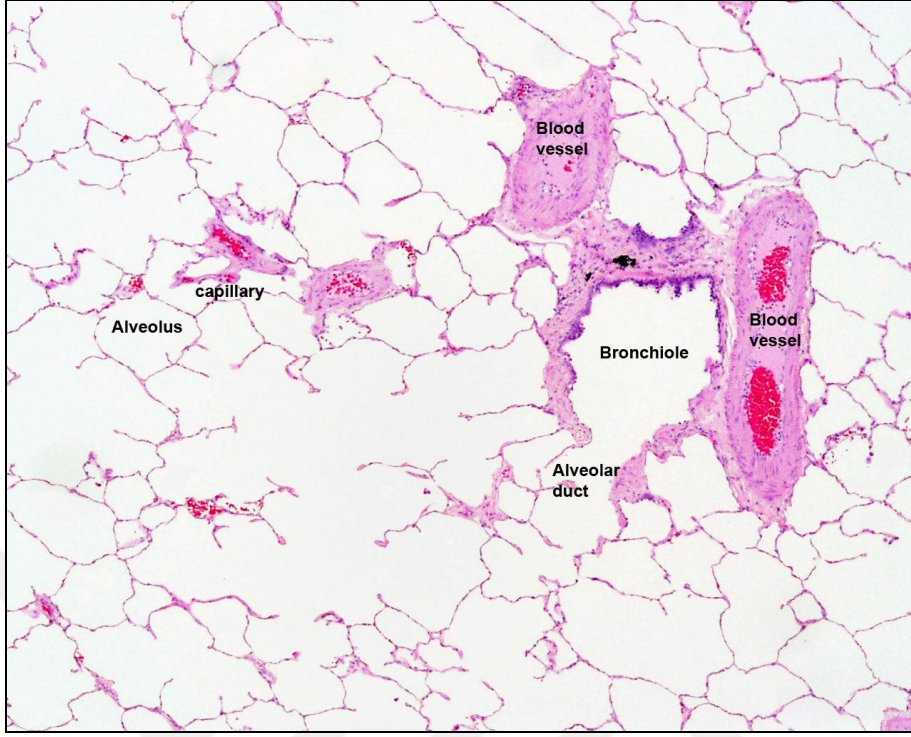
Şekil 2: Akciğer histolojisi(<http://www.goguscerrahisi.com/Temel.html>)

Terminal bronşiyol ve respiratuar bronşiyolde de benzer yapı bulunur. Ancak terminal bronşiyolden itibaren goblet hücreleri yerine sürfaktan üreten ‘Clara’ hücreleri yer alır. Bu hücreler sitoplazmalarının apikal kısmında PAS (+), diastaza dirençli sekretuar materyal ile karakterizedir. İmmünohistokimyasal olarak bu hücreler insan sürfaktan-ilişkili glikoprotein ile (+) boyanır. Respiratuar bronşiyölü döşeyen epitel ise giderek basıklaşarak küboidal epitele dönüşür. Proksimal kısmında epitel hücrelerinde az sayıda silya görülebilirken, ilerledikçe bunlar tamamen kaybolur (9).

Alveolleri döşeyen epitel iki tip hücreden oluşur: alveoler yüzeyin %95'ini döşeyen, yassılaştırmış tip I pnömositler ve sürfaktan kaynağı olan, aynı zamanda tip I pnömosit hasarından sonra alveoler epitelin onarımını sağlayan yuvarlak tip II pnömositler. Komşu alveoller arası kapiller damar ağı, elastik lifler, ince kollajen bantlar, az sayıda fibroblast benzeri interstisyel hücre, düz kas hücreleri, mast hücreleri ve nadiren de lenfosit ve monosit içeren, alveoler septum olarak adlandırılan ince bir interstisyel doku vardır. Sıklıkla karbon partikülleri ve fagosite ettikleri materyaller ile dolu olan alveoler makrofajlar, alveol epiteline gevşek bir şekilde tutunur (8).



Şekil 3: Respiratuar alveol (https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Respiratory_histology_03.jpg)



Şekil 4: Akciğer histolojisi (https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Respiratory_histology_08.jpg)

2.2. Akciğer Kanseri

2.2.1. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji

Dünyada en sık görülen malign tümör AK'dır. Aynı zamanda %28.5 oranı ile en sık ölüme neden olan kanser de AK'dır (3,11). Amerikan verilerine göre yeni tanımlanan AK olgusu 1950'de 18 000'den, 2003'te 171 900'e yükselmiştir (8). Avrupada ise her yıl tanımlanan kanser olgusu 150 000 civarındadır (12). Erkeklerde, kadınlara göre 2.7 kat daha fazladır. Dünya geneline baktığımızda AK 1985'ten 2002'ye kadar kadınlarda %76, erkeklerde %44 olmak üzere ortalama %51'lik bir artış göstermiştir (13).

Türkiye'de hastalığın yaygınlığıyla ilgili gerçek bir rakam vermek olası olmasa da 1994 ve 1999 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre insidansın 100.000'de 10.73'ten 14.2'ye yükseldiği bildirilmiştir (14,15). Coğrafi dağılım göz önüne alındığında AK sıklığı batı ve güney bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41.0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39.5/100.000) Güneydoğu ve Doğu bölgelerimizde en düşüktür (17.7/100.000 ve 11.7/100.000) (16).

Tüm akciğer tümörlerinin %99'unu karsinomlar oluşturur. İnsidans cinsiyete göre değişiklik gösterir. Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre en sık görülen karsinom olan SHK erkeklerde %44'lük bir dilimi kapsarken, kadınlarda ancak %25'lik bir dilim oluşturur. ADK'da oran tersine dönerek, erkeklerde %28'lik bir oranda kalırken, kadınlarda SHK'yı geçerek %42'lere ulaşır (3). Bazı otörlere göre bu oranlar değişiklik gösterir. Her iki cinste ADK en sık görülen AK olarak belirtilir (17). Türkiye'de 2004'te yapılan bir çalışmaya göre, SHK %41.1 ile en sık görülen AK tipini oluşturur. ADK ise %25.6 ile 2. sırada yer alır (18). Türkiye'de yine 1992-1998 yıllarını kapsayan 3431 olgu içeren geniş bir seride yapılan bir çalışmada, kadın hasta sayısında (%6.8'den %8,5'a yükselme) ve ADK sıklığında artış olduğu rapor edilmiştir (19). Bir başka merkezin 1972- 2002 yılları arasında AK tanısı konulan 1834 hastayı içeren bir çalışmasında, en sık primer AK histolojik tipinin %32.1 oranı ile SHK olduğu belirtilmiştir. Ancak cinsiyet göz önünde bulundurulduğunda, kadınlarda %14 ile en sık ADK, erkeklerde %36.1 ile en sık SHK görüldüğü bildirilmiştir (20). 1999-2003 yıllarını kapsayan başka bir merkezin 971 hastalık bir çalışmasında da sonuçlar benzerlik göstermektedir (15).

DSÖ verilerine göre diğer histolojik tiplerde cinsiyet gözetmeksizin insidans KHAKda % 20, büyük hücreli karsinomda %9'dur (3). Türkiye'de ise; benzer şekilde KHAK %13.1 oranı ile 3. en sık görülen AK tipini oluşturur (9).

Akciğer kanserli olguların çoğu 50 ve 60 yaşlarda pik yapacak şekilde 40-60 yaşları arasında görülür. Olguların sadece %2'den azı 40 yaş altındadır. Türkiye'de Sulu E ve ark. yaptığı çalışmaya göre; AK yaş ortalaması 1992'de 56.4, 1998'de 57.9, 2004 ise 59.1'dir (18). Bozkurt ve ark. yaptığı 1834 hastayı içeren bir başka çalışmada ise; 40 yaş ve üstü grupta SHK, ADK ve KHAK; 18-40 yaş grubunda ise büyük hücreli karsinom, karsinoid ve metastatik kanserin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (20).

2.2.2. Akciğer Kanserinde Etiyoloji

Etiyolojik faktörler arasında AK ile ilişkisi en iyi bilinen, inhale edilen bir karsinojen olan sigaradır. Hiç sigara içmeyen biri ile kıyaslandığında, sigara kanser riskini erkeklerde 8-15 kat, kadınlarda 3-10 kat artırır (3). Bir yılda saptanan AK olgularının gelişmekte olan ülkelerde %16'sının, gelişmiş ülkelerde ise %10'unun sigara nedeniyle ortaya çıktığı tahmin edilir. Kuzey Amerika, Avrupa, Yeni Zellanda, Avustralya gibi bir çok ülkeyi içeren

kapsamlı bir çalışmanın sonuçları, AK olan erkeklerin %85'inde, kadınların ise %47'sinde, sigara öyküsünün mevcut olduğunu gösterir (13,21). Sigara içenlerde yapılan iki ayrı çalışmanın sonuçlarına göre ise AK görülme sıklığı Olak ve ark.'larına göre %20, Kopper ve ark.'larına göre ise %10-15'dir (11,22).

Sigaranın ortalama tüketim miktarı, içim süresi, başlama yaşı, içindeki tütünün cinsi, inhalasyon paterni ve eğer bırakılmışsa üzerinden ne kadar süre geçtiği, sigara ve AK ilişkisini daha netleştiren özelliklerdir. Bunlardan özellikle sigara içim süresi, AK gelişiminde en önemli belirteçlerdir (3,23). Sigaranın tüm akciğer kanserlerinde riski arttırdığı bilinmekle birlikte, en sık SHK gelişimini artırır. Azalan oranla KHAK ve ADK da ilişkili akciğer maligniteleridir (3).

Asbest, silika, kristalin silika, radon, ağır metal ve polisiklik aromatik hidrokarbonların karışımı gibi bazı mesleki ajanların akciğer karsinomu ile ilişkisi olduğu bilinir (3). Yüksek doz iyonize radyasyon da AK ile ilişkilidir. Hiroşima ve Nagasaki atom bombalarından sonra bu bölgede yaşayanlarda AK sıklığının artması bu ilişkinin kanıtıdır (8). Kogan ve arkadaşlarının Çernobil kazası sonrası uzun süre radyasyona maruz kalan 15 akciğer kanserli hastayı içeren bir çalışmasının sonucunda, bu hastalarda radyasyonla ilişkili olarak 4 KHAK, 5 skuamöz differansiyasyonlu kombine KHAK, 5 ADK ve 1 adenoskuamöz karsinom geliştiğini bulmuşlardır (24). Sigara ve diğer ajanlar, akciğerde çeşitli genetik değişikliklere neden olur (22). Sigara içindeki aktif karsinojenler KRAS, p53 ve FHIT (fajil histidin triad) gibi tümör supresör genlerde delesyon oluşturabilir (12).

Çeşitli karsinojenlerin etkisine maruz kalan akciğerde klinik olarak görünür tümörün ortaya çıkması için ortalama 10-20 arasında genetik mutasyon oluşmalıdır (25). Normal alveol epitelinden atipik adenomatöz hiperplazi veya bronş epitelinden skuamöz hücre displazisi gelişimi için %18 oranında KRAS, %10'dan az oranda Beta-katenin mutasyonu, %80 oranında 3p LOH ya da %70 oranında p16, %15 oranında pRb inaktivasyonunu içeren genetik değişikliklerin en az birinin kısmen de olsa varlığı gereklidir. Daha ileri dönemde ADK ve SHK oluşumunda bu değişiklikleri %50 oranında p53 inaktivasyonu ve %80 oranında 13q LOH takip etmelidir. En son olarak da %70 oranında 2q LOH, %80 oranında 9p LOH, %85 oranında 18q LOH, %75 oranında 22q LOH, %10 oranında cMYC amplifikasyonu bekleriz (22).

%80 oranında 3p LOH ve %90 oranında pRb inaktivasyonu nöroendokrin karakteri olan epitel hücrelerinin erken dönem transformasyonunda önemli olduğu düşünülen değişikliklerdir. KHAK gelişimi için bunları %90 oranında p53 inaktivasyonu, %70 oranında 5q LOH ve %70 oranında 22q LOH takip eder. KHAK'nin daha ileri progresyonu ise %30 oranında cMYC amplifikasyonu ile ilişkilidir (22).

Epidermal growth factor receptor (EGFR); epidermal growth factor (EGF) , transforming growth factor- alpha (TGF- α) ve diğer EGF ailesinden olan ligandlara cevap veren, tirozin kinaz reseptör ailesine ait bir reseptördür. Normal bronşiyal mukozadan epitelyal hiperplaziye, epitelyal hiperplaziden kansere doğru gidişte, EGFR ekspresyonunda belirgin bir basamaklı artış görülür. Bu da akciğer karsinogenezine EGFR'nin katılımını destekler (26,27). Küçük hücre dışı akciğer karsinomunda, EGFR ekspresyon oranları farklı serilerde % 43'ten %89'a değişir. EGFR aşırı ekspresyonu %70 oranı ile en çok SHKda görülür. Sonra sırasıyla, %50 oranında ADK'da, ve daha az oranda büyük hücreli karsinomda izlenir. KHAK'da ise ekspresyon oldukça nadirdir (27).

2.2.3. Akciğer Tümörlerinde Sınıflama Sistemleri

Tüm dünyada tümörler için, tümörün davranışı hakkında bilgi verecek, dolayısıyla uygun tedavi seçimi ve prognoz tayinine yardımcı olacak sınıflama sistemleri geliştirilmeye çalışılır. Akciğer tümörleri için 1952'de Kreyberg ve Food ile başlayan, 1981-1999 ve nihai olarak 2004 World Health Organization (WHO) ile devam eden sınıflama sistemleri geliştirilmiştir(Tablo1). Günümüzde yaygın olarak 2004 WHO sınıflama sistemi ile Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği/ Amerikan Toraks Derneği/ Avrupa Respiratuar Hastalıklar Derneği (IASLC/ATS/ERS)'nin 2011 yılında ortaya koyduğu yeni kavramlar kullanılmaktadır(28).

1999 WHO sınıflama sisteminde 1981'den farklı olarak atipik adenomatöz hiperplazi ve diffüz nöroendokrin hücre hiperplazisinden oluşan 2 yeni prekürsör lezyon tanımlanmıştır. Ayrıca bronkoalveoler karsinom tanımlaması lepidik yayılım gösteren invazyon yapmayan tümörler ile sınırlandırılmıştır. Fetal ADK, koloid ADK, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli ADK ve berrak hücreli ADK'yı içeren ADK alt tipleri eklenmiştir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve bazaloid karsinom alt tipleri büyük hücreli karsinom grubuna alınmıştır. Son olarak pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler içeren

karsinom diye yeni bir grup eklenmiştir (29).

2004 WHO sınıflamasında ise 1999 sınıflamasından farklı olarak bu son eklenen grup pleomorfik karsinom, iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom ve pulmoner blastom, sarkomatoid karsinom başlığı altında toplanmıştır (3).

Günümüzde patolojik tanıda KHAK-KHDAK ayırımına ek olarak, tedaviye yön vereceği için KHDAK alt tiplerinin de olabildiğince belirtilmesi gerekmektedir. Ancak tanı için alınan patoloji materyalleri %70 olguda kısıtlı miktardaki sitolojiler ya da biyopsi parçalarıdır. Akciğer ADK'larının (2011) yeni sınıflaması IASLC/ATS/ERS'nin ortak çalışması olarak yayınlanmıştır. Bu sınıflama uygulamada uniform tanı kriterleri ve ortak terminoloji sağlamaktadır. Bu yeni sınıflamada, daha önceki sınıflamada bulunmayan, beş yıllık yaşam beklentisi %100 olan pre-invaziv lezyonlar eklenmiştir(3,28). Buna göre, KHDAK ya da Başka Şekilde Spesifiye Edilemeyen KHDAK gibi genel terimler olabildiğince az kullanılmalı, her olguda İHK ve gerekirse moleküler testler yapılarak başlıca ADK, KHAK ya da SHK histolojik tipleri belirlenmeye çalışılmalıdır. Bu toplantı sonucu ayrıca, rezeksiyon spesmenleri için de aşağıda belirtilen akciğer ADK kategorileri tanımlanmıştır(Tablo2).

Tablo 1: Akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama (WHO, 2004).

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİ(%87)			KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLERİ (%13)
ADENOKARSİNOM (%45)	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM(%33)	BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM (%9)	
Mikst subtip Asiner	Papiller	-Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom -Kombine Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	Kombine Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
Papiller	Berrak Hücreli	Berrak Hücreli	
Bronkoalveoler -Nonmüsinöz -Müsinöz -Mikst	Küçük Hücreli	-Bazaloid -Lenfoepitelyoma Benzeri	
Solid	Bazaloid	-Rabdoid Fenotipe Sahip Büyük Hücreli Karsinom	

Tablo 2: IASLC/ATS/ERS'nin 2011 yılında belirlediği akciğer ADK kategorileri.

<p>1. Preinvaziv Lezyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH)• Adenokarsinoma İn Situ (AİS) [≤ 3 cm, WHO 2004'e göre bronkioloalveolar karsinom (BAK)]- Nonmüsinöz- Müsinöz- Mikst müsinöz/nonmüsinöz <p>2. Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MİA) [≤ 5 mm invazyon alanı taşıyan, ≤ 3 cm lepidik predominant tümör]</p> <ul style="list-style-type: none">• Nonmüsinöz• Müsinöz• Mikst müsinöz/nonmüsinöz <p>3. İnvaziv Adenokarsinom</p> <ul style="list-style-type: none">• Lepidik predominant [> 5 mm invazyon alanı gösteren, WHO 2004'e göre nonmüsinöz BAK]• Asiner predominant• Papiller predominant• Mikropapiller predominant• Müsin üreten, solid predominant <p>4. İnvaziv Adenokarsinom Varyantları</p> <ul style="list-style-type: none">• İnvaziv müsinöz adenokarsinom [WHO 2004'te müsinöz BAK]• Kolloid karsinom• Fetal varyant (düşük/yüksek dereceli)• Enterik varyant

2.2.4. Histopatoloji

2.2.4.1. Skuamöz Hücreli Karsinom

Akciğerde SHK'nın % 50'den fazlası ana bronküslerden gelişir (30). Santral bölge tümörleri hem endobronşiyal ve peribronşiyal bölgeye, hem de akciğer parankimine doğru yayılarak büyüme gösterir. Periferik yerleşimli SHK iyi sınırlı nodüler bir büyüme özelliğine sahip genellikle kavitasyon yapma eğiliminde bir tümördür (3,30).

Diğer bölgelerdeki çok katlı yassı epitelden köken alan karsinomlara göre, akciğerin SHK'ı genellikle orta ve az differansiyedir. Mikroskopik olarak diğer bölgelerin SHK'ları ile ortak özellikler taşır. Differansiyasyon, hücrel pleomorfizm ve mitotik aktivite dikkate

alınarak; iyi, orta ve az differansiye şeklinde derecelendirilir. Tümörün derecesi belirlenirken, tüm histolojik kesitlerde en az differansiye alan temel alınır. Keratinizasyon ve intersellüler köprüleşmeler iyi differansiye karsinomlarda belirginken, az differansiye karsinomlarda daha nadir izlenir (3,30).

Akciğerde SHK, tutulmuş olan bronküs boyunca intraepitelyal insitu uzanım gösterir. ADK ve KHAK bronşiyal uzanım göstermez, tam tersine genellikle epitel altında büyür. Bu görünüm özellikle küçük biyopsi materyallerinde keratinizasyon ve intersellüler köprü bulunmadığında histolojik tipe karar vermede yardımcıdır. SHK parankim içinde ise alveolleri harap ederek veya alveolleri doldurur tarzda büyüme gösterir (30).

SHK'nın DSÖ 2004 sınıflandırmasına göre papiller, berrak hücreli, küçük hücreli ve bazoloid varyantları mevcuttur.

Papiller SHK endobronşiyal, ekzofitik büyür. Mikroskopik olarak fibrovasküler stroma etrafında papiller konfigürasyonda büyüme gösterir. Papiller yapıları döşeyen epitelde kalınlaşma ve tam kat belirgin hücresel atipi bulunur (31). İnvazyon çoğu olguda mevcuttur. Ancak bazı olgularda invazyon olmaksızın sadece sınırlı miktarda intraepitelyal uzanım görülebilir (3,30). Bu özellikleri nedeniyle akciğerin papiller SHKunun benign epidermoid papillom, tiroid karsinomunun bronşiyal metastazı, endobronşiyal polipoid ADK gibi diğer endobronşiyal papiller tümörlerden ayırımı önemlidir (32). Epidermoid papillom, lezyonun altında yatan bazal mebran varlığı ile endobronşiyal papiller SHK'dan ayrılır (33).

Berrak hücreli varyantta tümör hücrelerinin neredeyse tamamını, belirgin hücre sınırları olan berrak sitoplazmaya sahip hücreler oluşturur. Sitoplazmik PAS (+) glikojen içeriği nedeniyle böbreğin berrak hücreli karsinomunu anımsatır bir görünümü vardır. Bu nedenle böbreğin metastatik berrak hücreli karsinomundan ayrılmalıdır (3).

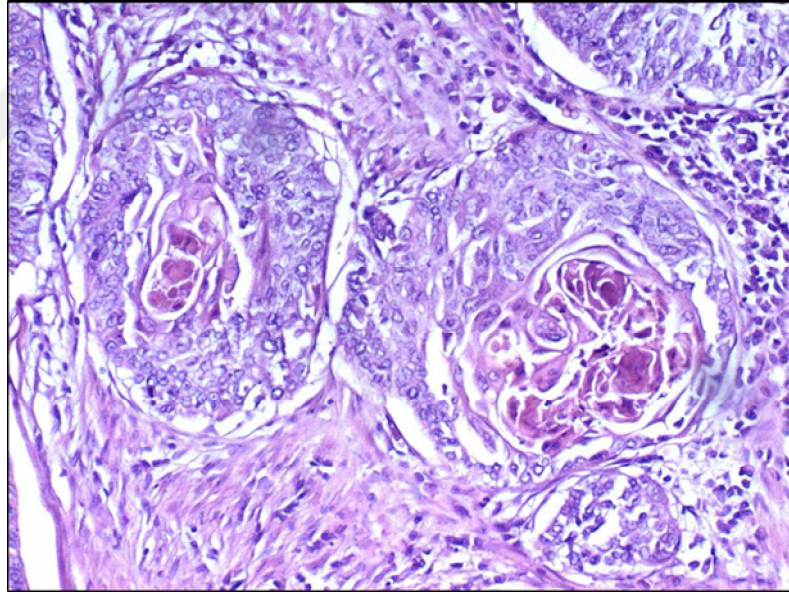
Küçük hücreli varyant, hiperkromatik nükleus, belli belirsiz bir nükleol, nükleer katlanma, ince nükleer membran ile karakterize klasik KHAK hücresinin nükleer özelliklerini göstermeyen, morfolojik olarak küçük tümör hücrelerinden oluşan az differansiye bir SHK varyantıdır. KHAKa kıyasla daha iyi gelişmiş fibröz bir stroma ve belirgin hücre yuvalanmaları içerir. Ayrıca bu alanlarla içiçe geçmiş oldukça belirgin skuamöz differansiyasyon alanları vardır. Hücrelerin nükleusları daha kaba kromatinli olup nükleol içerir (3,31). Bu varyanttaki hücrelerin gerçek KHAK hücresinin nükleer özelliklerini

taşınamaması, SHK ve KHAKu birarada içeren kombine KHAKdan ayırımını sağlar (3,30).

Bazaloid varyantta, tümör hücre adalarının periferinde belirgin palizadlaşan hücreler vardır. Nodüler veya trabeküler bir büyüme paterni gösteren küçük tümör hücrelerinde dar ancak görülebilir bir sitoplazma, belirgin nükleol içermeyen hiperkromatik nükleus ve sık mitotik aktivite mevcuttur (33). Skuamöz differansiyasyon olmaksızın yaygın bazaloid patern içeren az differansiye karsinomlar, büyük hücreli karsinomun bazaloid varyantı olarak kabul edilmelidir (3,28,30).

SHK İHK olarak %96 oranında yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) (34βE12) (24), %100 oranında sitokeratin 5/6 (SK5/6) (35) ve %77 oranında ise karsinoembriyonik antijen (CEA) (36) ekspresye eder. %3.6 gibi daha düşük oranda ise tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) (37) ekspresyonu görülebilir (3,36,37). Ayrıca %25 oranında bcl-2, %23 oranında SK7 ve %63 oranında p16 ekspresyonu bildirilmiştir (35,38).

Resim 1: SHK (H&E, x100).



2.2.4.2. Adenokarsinom

2.2.4.2.1. Preinvaziv Lezyonları

1) Atipik Adenomatöz Hiperplazi: ≤ 5 mm çapta, lokalize lezyondur. Alveol ya da kimi zaman respiratuar bronşiyol duvarında yer alan Clara hücrelerinin proliferasyonu sonucu oluşur. Hafif-orta düzeyde hücresel atipi vardır (28).

2) Adenokarsinoma İn Situ: Bu lezyon, WHO 2004 sınıflamasında BAK'a karşılık gelir. ≤ 3 cm, lepidik büyüme paterni (stromal,vasküler ya da plevral invazyon yapmaksızın alveol duvarları boyunca ilerleyen) gösteren, genelde kübik-nonmüsinöz ya da daha seyrek olarak kolumnar-müsinöz tipte atipik epitel hücre proliferasyonlarıdır. Skleroz ile birlikte hafif alveolar septal kalınlaşma izlenir. Hastalığa bağlı sağkalım %100 olarak bildirilmektedir (28).

3) Skuamöz Displazi: İnvaziv SHK öncülüdür. Bazal membranı aşmayan, skuamöz epitelde görülen atipidir. Tüm epitel katlarını tutan karsinoma in situ ile benzer morfolojidedir. Tek başına ya da SHK'ya komşu bronş mukozasında görülür (28).

4) Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi: Bronş ya da bronşiyol duvarında sınırlı, bazen tüm akciğerde yaygın odaksal ekstralüminal nodül oluşturan nöroendokrin tümör öncülü proliferasyonlardır (28).

2.2.4.2.2. Minimal İnvaziv Adenokarsinom(MİA)

2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasında önerilmiştir (28). ≤ 3 cm çapta, lepidik büyüme paterni gösteren, bir ya da birden fazla, ≤ 5 mm'lik invazyon alanı taşıyan, prensip olarak soliter ve iyi sınırlı lezyonlara denir. İnvazyon; mikropapiller, asiner, solid ya da papiller paternde olur. Lenfatik, kan damarı, plevra invazyonu ve tümör nekrozu bulunmaz. Birden fazla invazyon odağı varsa, invazyon için en büyüğünün çapı söylenir. Bunlar intrapulmoner metastazdan çok senkron tümörler olarak kabul edilir. Minimal invaziv adenokarsinomda tümör boyutları belirlenirken sadece nonlepidik yani invaziv patem görülen alanların boyutları ölçülür (28).

2.2.4.2.3. İnvaziv Adenokarsinom

Akciğerin ADK'ları 6 ayrı makroskopik paternde görülür. En sık akciğer periferinden gelişen, santral skar ve sıklıkla plevral invazyon içeren gri-beyaz renkli kitle şeklindedir. Tümör kenarında lobüle bir görünüm veya ışınsal uzanımlar olabilir. İkinci makroskopik görünüm, santral veya endobronşiyal kitle şeklindedir. Bu patemde tümörün yüzeyini örten mukoza korunarak plak oluşturur ya da polipoid büyüme gösterebilir. Bronşiyal lümen obstrüksiyonuna bağlı, distalde lipoid pnömoni eşlik edebilir. Üçüncü makroskopik patern, tipik müsinöz bronkoalveoler karsinomda görülen alttaki çatının korunduğu diffüz pnömoni benzeri lobar konsolidasyondur. Dördüncü makroskopik patern diffüz bilateral akciğer hastalığından oluşur. Bazı olgular tüm lobları tutan değişik boyutta nodüller içerirken, bazı

olgular karsinomun yaygın lenfatik yayılımına bağlı interstisyel pnömoni benzeri görünüm oluşturabilir. Beşinci makroskopik paternde ise tümör visseral plevra boyunca plevrayı invaze ederek yayılır. Bu görünüm malign mezoteliomadaki kabuk benzeri kalınlaşmayı taklit ettiği için “Psödomezoteliomatöz Karsinom” denilen özel bir adla anılır. Son makroskopik patern lokalize bir skar veya diffüz interstisyel fibrozis zemininde gelişen ADK paternidir (3).

IASLC/ATS/ERS 2011 sınıflamasına göre akciğer ADK’ları lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve müsin üreten solid ADK alt tiplerine ayrılır. Tümör, histopatolojik olarak çoğu kez kompleks heterojen bir yapıya sahiptir.Çoğu olguda bu kompleks yapılanma görüldüğü için 2011 sınıflamasında “Mikst ADK” tanımlaması kaldırılarak bunun yerine, tümör dokusu içerisinde en az %5 alanda görülen paternlerin, semikantitatif olarak tanıya yazılması önerilmiştir. En yaygın görülen patern ise “predominant” patern olarak tanımlanır. Tümörde, solid ya da mikropapiller paternlerin ağırlıkta olması, sağkalımı olumsuz etkiler(28).

Asiner ADK, müsin üreten, bronşları döşeyen hücelere benzeyen küboidal ve kolumnar hücelerin oluşturduğu asini ve tübüller ile karakterizedir.

Papiller ADK, akciğer parankiminin yerini almış, tiroid ve overde görülene benzer, fibrovasküler bir kor etrafında papiller yapılar içerir (3,17). Bu papiller yapılar artmış mitotik aktivite sergileyen, belirgin nükleollü, iri hiperkromatik nükleuslu, büyük atipik hüceler ile döşelidir (17). Morfolojik olarak papiller ADK’lar, nonmüsinöz bronkoalveoler karsinomlar ile karışabilir. Komplike papiller büyüme paterni, altta yatan akciğer parankiminin destrüksiyonu, belirgin nükleer atipi papiller ADK lehine bulgulardır(39).

2.2.4.2.4. İnvaziv Adenokarsinom Varyantları

Müsin üreten solid ADK; asini, tübül ve papilla yapısı içermeksizin iki büyük büyüme alanında en az beş müsin içeren tümör hücresi bulunduran tabakalar şeklinde poligonol hücelerden oluşur. DSÖ’nün 2004 sınıflamasına göre; fetal ADK, müsinöz (kolloid) karsinom, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli ADK, berrak hücreli ADK; müsin üreten solid ADK alt tipleri vardır (3).

Fetal ADK glikojenden zengin, silya içermeyen hücelerin döşediği fetal akciğer tübüllerini anımsatan glandüler yapılardan oluşan bir tümördür. Hücelerin içerdiği subnükleer ve supranükleer vakuoller tümöre endometrioid görüntü verir. Endometrioid ADKdaki

skuamöz morüllere benzeyen geniş eosinofilik ve ince granüler sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu morüllerde sık görülür. Çoğu fetal ADK iyi differansiyedir. Sarkomatöz primitif blastemal stroma ile ilişkili olduğunda, pulmonar blastom olarak sınıflanır (3).

Müsinöz (kolloid) ADK altta yatan akciğer parankimini destrükte ederek geniş müsin gölcükleri oluşturan bir tümördür. Müsin gölcükleri içinde yüzen tek veya küçük küme oluşturmuş neoplastik epitel hücreleri vardır (3).

Müsinöz kistadenokarsinom parsiyel fibröz kapsülü olan sınırlı bir tümördür. Tümörün santralinde müsin içeren kistik değişiklikler izlenir. Neoplastik müsinöz epitel alveol duvarları boyunca büyüme gösterir (3).

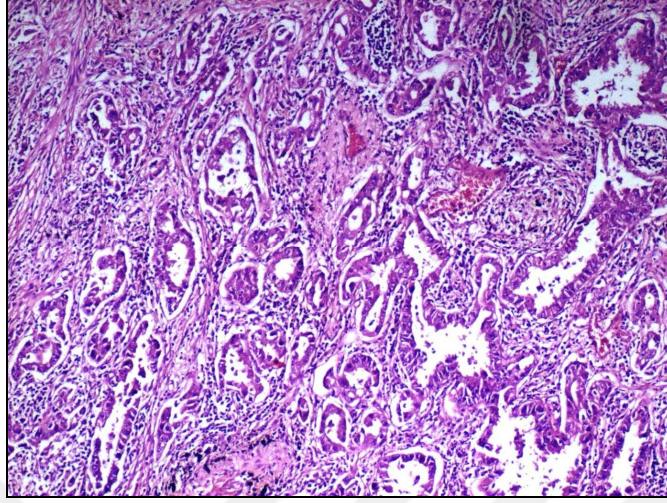
Taşlı yüzük hücreli ADK geniş müsin vakuelleri nedeniyle nükleusu kenarda izlenen taşlı yüzük hücreleri içeren oldukça az differansiye bir tümördür (17). Genellikle diğer ADK alt tipleri ile ilişkili olarak fokal bir patern şeklinde görülür (3). Taşlı yüzük hücreli ADK tanısı için taşlı yüzük hücrelerinin tümörün en az %75'ini oluşturması gerekir (17). Akciğerin primer taşlı yüzük hücreli ADK oldukça nadir olduğu için, akciğerde taşlı yüzük hücreli ADK varlığında, primeri mide, kolon veya meme olabilecek metastatik bir tümör ekarte edilmelidir (40).

Berrak hücre değişikliği sıklıkla majör ADK subtipleri içinde fokal olarak görülür. Ancak nadiren tümörün major komponentini oluşturur ve berrak hücreli ADK olarak adlandırılır (3).

Mikst alt tipte ADK %80 ile en sık görülen alt tiptir. Histolojik subtiplerin karışımının yanısıra, değişik differansiyasyon alanları da içerir (39).

İmmünohistokimyasal olarak ADK'lar sitokeratin AE1/AE3, EMA, CEA gibi epitelyal belirteçleri tipik olarak eksprese ederler (41). %100 oranında SK 7 ve SK 19'u eksprese ederken, SK 20 pozitifliği oldukça nadirdir. TTF-1 pozitifliği özellikle iyi differansiye tümörlerde belirgin olmak üzere % 90 oranında bulunur (36). Sürfaktan protein A (SP-A) ekspresyonu ADK alt tiplerinde değişiklik göstermektedir. Asiner ADK'da %25, papiller ADK'da %38, müsin üreten solid ADK'da %3 oranında SP-A reaksiyonu görülür (42). Ayrıca ADK'larda %10 oranında bcl-2, %35-71 oranında siklin D1 ekspresyonu görülebilir (39).

Resim 2: ADK(H&E, x100)



2.2.4.3. Metastatik Adenokarsinomlar

Akciğer tek başına kanserli hastalarda %15-25 oranında metastazların yayıldığı organdır. En sık olarak meme, kolon, mide, pankreas, böbrek, malign melanoma, prostat, tiroid ve genital bölge tümör metastazları izlenir. Kolorektum ve böbrek metastazları tek kitle yaparak primer tümör olarak tanı güçlüğüne neden olur. Tümörün çok sayıda nodül oluşturması, damar veya lenfatik tutulum göstermesi, iyi sınırlı fakat çevresinde stromal ve inflamatuvar cevabın olmaması metastaz yönünde ağırlık kazandırır.

Tutulum tipine göre sık görülen metastatik tümörler;

- Çok sayıda, bilateral iyi sınırlı, hızlı gelişen kitle:
 - Meme, GİS, böbrek, sarkoma, malign melanoma, over, germ hücreli tümörler
- Lenfanjitis karsinomatosa:
 - Mide, meme, pankreas, prostat, akciğer
- Kitlede kavitasyon:
 - Skuamoz hücreli karsinoma, GİS, akciğer
- Endobronşial polipoid kitle:
 - Meme, böbrek, GİS, sarkoma
- Vazoembolik tutulum:

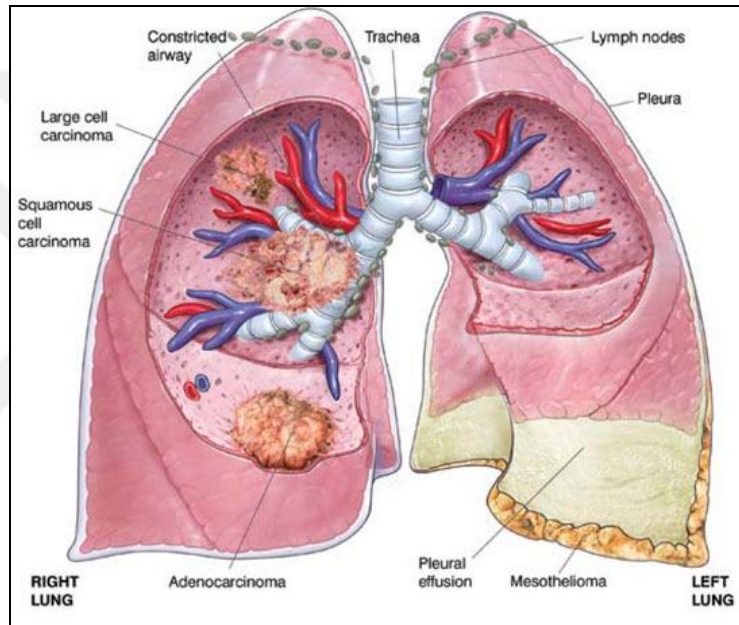
- Meme, mide, koryokarsinoma

• Lepidik tutulum:

- GİS, pankreas, prostat

Klinik hikaye, özel İHK boyalar ve radyolojik korelasyon ayırıcı tanıda önemlidir(43).

Metastatik ADK'ların ayırımında kullanılan CDX-2, gastrointestinal ADK'lar için oldukça sensitif ve spesifik bir belirteçtir. Prostat kökeni için PSA, PSAP; meme kökeni için GCDFP-15, karaciğer kökeni için Hep Par-1 kullanılabilir (3).



Şekil 5: Akciğer kanserleri

(<http://www.onlinecancerguide.com/blog/category/mesothelioma-cancer/>)

2.2.5. İmmunohistokimyasal Boyalar

2.2.5.1. p63 ve İzofomu p40(DNp63)

p63, ilk defa 1998'de tanımlanmış, kromozom 3q27-29'da lokalize, 15 ekzon ve en az 6 protein izoformu içeren bir gendir (44). BAX, p21, PUMA, IGFBP3 ve HSP70 gibi hücre döngüsü ve apoptoz ile ilişkili spesifik genleri modüle eder (45).

Deneyisel çalışmalar göstermektedir ki, embriyonik gelişim esnasında, p63 birçok dokunun morfogenezinde de önemli role sahiptir. Ekstremitte oluşumunda, diş, saç, meme ve prostat bezleri, ter ve göz yaşı bezleri gibi eklerin oluşumunu içeren epidermal morfogenezde,

p63 ekspresyonu gereklidir (46). Temel olarak mezenkimal hücre özelliklerini baskılayarak skuamöz epitelyal fenotipi oluşturur (47). Erken kök hücrelerin bazal hücrelere dönüşümü, normal trakeabronşiyal pseudostratifiye epitel ve özefagusun skuamöz epitelinin gelişimi için oldukça önemlidir (48). Bu nedenle özellikle epitelyal-mezenkimal etkileşimin olduğu alanlarda eksprese edilir. p63 eksik hayvanlarda, morfogenezleri sırasında düzgün bir epitelyal-mezenkimal etkileşime ihtiyaç duyan yapılarda sorunlar vardır ve doğumdan kısa bir süre sonra bu hayvanlar ölür (47). Bunlarda epidermis, kıl folikülü, diş, prostat, meme glandları yokluğunu kapsayan, çarpıcı gelişimsel anomaliler görülür (48).

p63'ün bugüne kadar tanımlanmış 6 değişik izotipi vardır. Bu izotiplerden kodlanan proteinlerin birbirlerinden farklı biyolojik fonksiyonları olduğu düşünülür. p63 izotipleri temelde 2 promotor (TA ve DN) ve karboksi terminal bölgesinde bulunan 3 alternatif splice bölgesi (a, b ve c) tarafından üretilir (49-52). En önemli iki izotipden biri olan TAp63'de amino terminalinde transaktivasyon bölgesi bulunurken, diğer önemli izotip olan DNp63'de amino terminalinde transaktivasyon bölgesi bulunmaz. Böylelikle TAp63 izoformu, p53'ün hedef genlerini (p21waf1/cip1, mdm2, and bax), aktive ederek hücre döngüsünü durdurur ve hücrenin apoptoza yönelmesini sağlar. Tam tersi olarak DNp63 izoformu ise "dominant-negatif" gibi davranarak bu transkripsiyonal aktivasyonu baskılar ve hücre proliferasyonu tetikler (49,52-54).

DNp63 izoformları başlangıçta baskın dominant negatif hareketiyle ne DNA bağlanma bölgeleri için yarışarak ne de direkt olarak p53 ve TA izoformlarına bağlanıp onları negatif kılarak transkripsiyonu uyarmaz diye tanımlanmıştır. Ancak son zamanlarda DNp63'ün kendi başlarına önemli transkripsiyonel aktiviteye sahip oldukları öne sürülmüştür.(55,56). Zebra balığı embriyoları p53 inhibisyonu için DNp63'e ihtiyaç duyar ve böylece epidermal proliferasyon ve ekstremitte gelişimine olanak sağlar(57). Diğer yandan UV-B ışınları gibi diğer stres koşulları altında DNp63'ün p53 ve TA izoformların apoptozu uyarması için downregülasyonuna izin verdiği gösterilmiştir(58).

İnsanda p63 ekspresyonu deri, özefagus, tonsil, prostat, ürotelyum, ektoserviks ve vajina epiteli bazal hücre nükleusu, prostat, meme ve bronşiyal glandüler yapıların bazal hücre popülasyonunda izlenir (46).

Önemli olarak bu hücreler ağırlıklı olarak DNp63 izotipini TAp63 izotipinden

yaklaşık 100 kat fazla eksprese ederler(55). Bazal tabakalarda TAp63 ile birkaç hücre pozitif iken, DNp63 ile epitelde daha yüksek pozitif boyanma görülmüştür. Stratifiye skuamöz epitelde bazal tabakada DNp63 ile daha fazla ekspresyon gözlenirken intermediate tabaka hücreleri her iki p63 izoformunu eksprese etmektedir (59). Normal meme ve prostat gland epitelinde p63 ağırlıklı olarak bazal tabakada nükleer boyanırken lüminal hücrelerle çevrili glanduler yüzeylerde ekspresyon görülmez.(60-62) Buna karşın TAp63 izoformu sekretuar epitelyal hücrelerini de içeren çoğu epitel hücrelerinde pozitifdir, ancak myoepitelyal ve bazal tabaka hücrelerinde negatiftir(59).

Erişkinde skuamöz ve diğer stratifiye epitelde kök hücre popülasyonunu sağlamakta p63 önemli bir role sahiptir. Normal akciğer dokusunda, bronşiyal rezerv hücreler immünohistokimyasal olarak şiddetli boyanırken, silli hücreler, goblet hücreleri, alveoler epitel hücreleri veya epitelyal olmayan hücrelerde boyanma görülmez. Terminal bronşiyollerde pozitif hücreler dağınık yerleşimlidir. Submukozal bronşiyal bezlerde myoepitelyal hücrelerde de boyanma görülür. Skuamöz metaplazide boyanma vardır ve bu boyanma bir çok hücre sırasında izlenir (63,64). Bu da, akciğerde, p63 pozitif rezerv hücrelerin gerektiğinde, skuamöz epiteli oluşturabildiklerinin göstergesidir (64).

İnsanda, baş-boyun SHK'unda, akciğer karsinomunda, özefagus SHK'unda, mesane transizyonel hücreli karsinomunda, gastrik karsinomda p63 ekspresyonu görülür (46). Transizyonel hücreli karsinomda, diferansiyasyon azalması ile ekspresyon oranı azalırken (46,47), akciğer SHK'unda tam tersi olarak, diferansiyasyon azalması ile ekspresyon oranı artar (63). p63 boyanması prostatik ADK'lar bazal hücre tabakasından yoksun olduğu ve boyanma göstermediği için prostat bezlerinde bazal hücre tabakası için güvenilir bir belirteçtir ve bazal hücre hiperplazisini ADK'dan ayırmada kullanışlıdır. Memede ise p63 duktusların myoepitelyal tabakasını boyar. Ancak p63 ekspresyon kaybı, meme duktal karsinoma insituda invazyonun değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteç değildir (46).

Bazı akciğer kanserlerinde aşırı p63 ekspresyonu vardır (46). Ancak farklı çalışmalarda, alt tipler için p63 (+)'lik oranları benzerlikler içermekle birlikte farklı sonuçlarda görülebilir (63,65). DNp63 ve TAp63 küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde bağlantılı varyantlar olarak ifade edilse de DNp63 SHKlarda TAp63 ile karşılaştırıldığında daha selektif boyanan baskın izoformdur(66-69).

2.2.5.2. MAdL

MAdL Schultz ve arkadaşları tarafından akciğer ADKları için tanımlanmış yeni bir spesifik belirteçtir(70).

İnsan primer alveol epitelyal hücresi tip II(AEC II) 'e karşı farelerin immunizasyonu ile bir tarama yaklaşımı başlatılmıştır. Çok sayıda hibridomaların üretilmesinden sonra karşılık gelen monoklonal antikorlar hücre kültürleri ve insan dokuları kullanılarak taranmıştır. Bu klonlardan AEC II'nin sitoplazmik fraksiyonuna karşı yönlendirilen bir tanesi AEC II, alveoler makrofajlar ve ADKalarda reaktivite göstermiş ve ayrıca HOPE tekniği ile tedavi almış küçük hücreli dışı akciğer ADK doku mikrodizileri kullanılarak doğrulanmıştır.

Bu klon MAdL (marker for adenocarcinoma of the lung) olarak belirlenmiştir. Daha sonra formalinle sabitlenmiş , parafine gömülü dokularda MAdL'yi kullanmak için optimize edilmiş bir protokol geliştirilmiştir.

Standart boyama protokolü kurulduğundan sonra hem AEC II' de hem de intraalveoler makrofajlarda pozitif sitoplazmik sinyaller ile MAdL immunreaktivitesi görüntülenmiştir. Bronşlarda , glandlarda , respiratuar epitelde , tip I pnömositlerde, mezenkim hücrelerinde ve inflamatuvar hücrelerde sinyal görülmemiştir. Ayrıca yanlış pozitif sinyalleri dışlamak için malign olmayan ve respiratuar sistem dışı çeşitli dokular da MAdL ekspresyonu için incelenmiştir. Analize edilen dokularda sadece böbreğin proksimal tubullerinde MAdL immunreaktivitesi görüntülenmiştir. Respiratuar sistemde ise AEC tip II ve alveolar makrofajlarda (+) ekspresyon görülmüştür. Bunun dışında gastrik mukozada, duodenum mukozasında, ince barsak mukozasında, kolon mukozasında, karaciğer parankiminde, safra yolları ve safra kesesinde, pankreas parankiminde, böbrek tübül ve ve glomerüllerinde, ürotelyumda, seminal veziküllerinde, seminal epitellerde, düz kas ve iskelet kaslarında, kalp kasında, adiposit ve fibroblastlarda, otonom ve somatik sinirlerde, ganglionlarda, beyin parankiminde, adrenal bezde, pituiter bezde, tiroid bezinde, paratiroid bezinde, Langerhans adacık hücrelerinde, epidermiste, melanositlerde ve lenfoid dokularda boyanma izlenmemiştir(70).

2.2.5.3. TTF-1

Tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1), Nkx2 gen ailesi üyesi olup fosforile homeodomain içeren 38 kilodalton büyüklüğünde doku spesifik nükleer transkripsiyon proteinidir(71-73) ve tiroglobulin ve tiroperoksidaz genlerinin tiroid spesifik transkripsiyon promotörüdür(74,75). TTF-1, gelişmekte olan tiroid, akciğer, beyin ve hipofizin erken diferansiyasyon ve morfogenezinde önemli rol oynar(74-76).

Erişkin akciğerinde öncelikle tip II alveolar pnömosit ve silleri olmayan bronşial hücrelerde idantifiye edilmiştir(72). TTF1, kromozom 14q13 de tek lokuslu bir gende bulunur(72) ve akciğer dokusunda surfaktan proteinleri (A, B, C) ve Klara hücre sekretuar proteini gen ekspresyonunu regüle eder(77). TTF1'in inaktivasyonunun trakeoözofageal fistüle, pulmoner dallanmanın bozukluğuna ve nadir akciğer hipoplazilerine neden olduğu bildirilmiştir(76).

TTF-1 ekspresyonu, akciğer ve tiroid kanserlerinde yüksek oranlarda görülmektedir. Bazı çalışmalarda TTF1'in farklı akciğer karsinom tiplerinde farklı yoğunlukta eksprese edildiği bildirilmektedir(80,83-85). Özellikle TTF-1'in İHK uygulaması, akciğer kökenli ADK'ların identifikasyonunda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır(78-82).

Ancak TTF-1 ekspresyonu, akciğerin büyük hücreli karsinomlarında daha az sıklıkta görülürken(80,86) akciğerin SHK'larında bu oran daha da düşüktür (79,80,86). Akciğerin KHAKlarında %81-%100 gibi yüksek oranlarda TTF-1 ekspresyonu bildirilirken, daha az oranlarda olmakla birlikte (%11-80) akciğer dışı küçük hücreli karsinomlarda da pozitiflik bildirilmiştir(87-90). TTF1, akciğer ADK'ları ile plevral mezotelyomaların ayırıcı tanısında da bir belirteç olarak kullanılmaktadır (72,79,81).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Bu tez çalışmasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan Mart 2010-Mayıs 2015 yılları arasında akciğer TTİİAB'de, bronkoskopik biyopsilerde ve lobektomi materyallerinde SHK, primer ADK ve metastatik ADK tanısı almış olan olgular tespit edildi. Bu olgulardan parafin bloklarına ulaşılabilen ve İHK boyama yapmaya uygun 62 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastalara ait bilgiler arşivde bulunan patoloji raporlarından elde edildi.

3.2. Histopatolojik İnceleme

Seçilen olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar yeniden değerlendirildi.

3.3. İmmunohistokimyasal İnceleme

İHK inceleme için tümörü en iyi yansıtan ve tümörle birlikte çevre akciğer dokusunu da içeren kesitlere ait parafin bloklar seçildi ve seçilen parafin bloklardan pozitif şarjlı lamlara İHK boyama yapmak üzere 4-5 mikron kalınlığında yeni kesitler alındı. Bu lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 60 C°'de bir gece etüvde bekletildikten sonra otomatik yöntemle (VENTANA, Bench Mark XT) boyandı. Sekonder antikor olarak Ultraview Universal DAB Detection Kit (Katalog no: 760-500 F00544 1832, LOT NO: F00544, Ventana Medical Systems, USA) kullanıldı. Otomatik boyama yapılan kesitlere, primer antikor aşamasında MAdL için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre MAdL Antibody (Cat No: MSK083-05, Zytomed, Germany), TTF-1 Ab-1 için 1/50 oranında dilue edilmiş konsantre TTF-1 Ab-1 Antibody (Cat No:MS-699-P0, -P1, Thermo Scientific, USA), p63 Ab-1(Clon 4A4) için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre p63 Ab-1 Antibody (Cat No:MS-1081-P0, -P1, Thermo Scientific , USA), p40(Polyclonal) için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre p40 Antibody (Cat No:PA5-28477, Thermo Scientific, USA) uygulandı. Boyama işlemi biten lamlar sıvı deterjanlı su ile yıkandı. Daha sonra 2 defa 5'er dakika süreyle alkollerden geçirildi ve kurumaya bırakıldı. Lamlar kuruduktan sonra 2 kez 5'er dakika ksilolde bekletildi ve kapama malzemesi (Bioblock Tissue Freezing Medium, Biostain, Atom Scientific Ltd., Manchester, UK) ile kapatıldı(Tablo3).

Tablo 3: Primer antikorlar

ANTİKOR ADI	KONSANTRASYON ORANI	KATOLOG NO	MARKA	ÜRETİM YERİ
MAdL Antibody	1/100	MSK083-05	Zytomed	Germany
TTF-1 Ab-1 Antibody	1/50	MS-699-P0, -P1	Thermo Scientific	USA
p63 Ab-1 (Clone 4A4) Antibody	1/100	MS-1081-P0,-P1	Thermo Scientific	USA
p40 (Polyclonal)	1/100	PA5-28477	Thermo Scientific	USA

İmmunoreaktivitenin Değerlendirilmesi:

Preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirildi. MAdL için sitoplazmik membranöz boyanma, p40,p63 ve TTF-1 için nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. Değerlendirme için tümöral sahada ve tümör dışı akciğer dokusunda boyanmanın en fazla olduğu alanlar seçildi, 40'lık büyütmede 1000tümör hücresi sayılarak pozitif boyanan hücre sayısı saptandı ve oranı yüzde olarak belirlendi. p40,p63 ve TTF-1 için boyanma yaygınlığı dikkate alınırken MAdL için boyanma yoğunluğu dikkate alındı.

p40,p63 ve TTF-1 için boyanma yaygınlığı:

(-) : %0 hiç boyanma yok

(+) : %0-25'inde boyanma var

(++) : %25-50'sinde boyanma var

(+++): %50-75' inde boyanma var

(++++): %75'ten fazlasında boyanma var şeklinde değerlendirildi.

MAdL boyanma yoğunluğu:

(-) : %0 hiç boyanma yok

(+) : zayıf boyanma var

(++) : orta derecede boyanma var

(+++): kuvvetli boyanma var şeklinde değerlendirildi.

Tüm boyamalar için %0 boyanma negatif kabul edilirken 1(+) ve 2(+) boyanmalar düşük yoğunlukta boyanma kabul edildi. p40, p63 ve TTF-1 için 3(+) ve 4(+) boyanma yüksek yoğunlukta boyanma; MADL için ise 3(+) boyanma yüksek yoğunlukta boyanma kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel olarak validitesi ölçüldü. Bu sayede; spesifite, sensitivite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, yalancı negatif ve yalancı pozitif değerler hesaplandı.



4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

Çalışmaya akciğerde primer ADK tanısı almış 29 adet olgu, SHK tanısı almış 19 adet olgu, metastatik ADK tanısı almış 14 adet olgu dahil edildi.

Tablo 4: Tüm olguların İHK incelemelerinin değerlendirilmesi

Tümör Tipi	Skuamöz Hücreli Karsinom (n=19)					Primer Adenokarsinom (n=29)					Metastatik Adenokarsinom (n=14)				
	Negatif	Düşük	Yüksek			Negatif	Düşük	Yüksek			Negatif	Düşük	Yüksek		
Boyama Şiddeti	0	1(+)	2(+)	3(+)	4(+)	0	1(+)	2(+)	3(+)	4(+)	0	1(+)	2(+)	3(+)	4(+)
p63	0	2	0	2	15	13	16	0	0	0	14	0	0	0	0
p40	2	0	1	3	13	29	0	0	0	0	14	0	0	0	0
TTF-1	19	0	0	0	0	1	4	1	7	16	14	0	0	0	0
MAdL	19	0	0	0	*	5	8	5	11	*	14	0	0	0	*

Tablo5: Tüm olgularda İHK belirteçlerin ve kombinasyonların incelenmesi

İmmunohistokimyasal Belirteçler		Skuamöz Hücreli Karsinom (n=19)	Primer Adenokarsinom (n=29)
		Negatif	Pozitif
p63	Negatif	0	13
	Pozitif	19	16
p40	Negatif	2	29
	Pozitif	17	0
TTF-1	Negatif	19	1
	Pozitif	0	28
MAdL	Negatif	19	5
	Pozitif	0	24
p63+ p40	Negatif	0	13
	Pozitif	19	16
TTF-1+MAdL	Negatif	19	1
	Pozitif	0	28
İmmunohistokimyasal Belirteçler		Primer Adenokarsinom (n=29)	Metastatik Adenokarsinom (n=14)
		Negatif	Pozitif
p63	Negatif	13	14
	Pozitif	16	0
p40	Negatif	29	14
	Pozitif	0	0
TTF-1	Negatif	1	14
	Pozitif	28	0
MAdL	Negatif	5	14
	Pozitif	24	0
p63+ p40	Negatif	13	14
	Pozitif	16	0
TTF-1+MAdL	Negatif	1	14
	Pozitif	28	0

Sensitivite (hassasiyet): Gerçekte sağlık problemine sahip olan bireyler içinde tarama testinin sağlık problemlileri bulabilme özelliği

$(\text{Gerçek pozitif} / (\text{Gerçek Pozitif} + \text{Yalancı Negatif})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$

Spesifite (özgüllük, seçicilik): Gerçekte sağlıklı olan bireyler içinde tarama testinin sağlıklı bireyleri bulabilme özelliği

$(\text{Gerçek Negatif} / (\text{Yalancı Pozitif} + \text{Gerçek Negatif})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$

Pozitif prediktif değer: Tarama testinin sağlık problemlisi olarak bulduğu bireyler içinde gerçekten sağlık problemine sahip olanların yüzdesi

$(\text{Gerçek Pozitif} / (\text{Gerçek Pozitif} + \text{Yalancı Pozitif})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$

Negatif prediktif değer: Tarama testinin sağlıklı olarak bulduğu bireyler içinde gerçekten sağlıklı olanların yüzdesi

$(\text{Gerçek Negatif} / (\text{Yalancı Negatif} + \text{Gerçek Pozitif})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$

Yalancı Pozitiflik: Gerçekte sağlıklı olan bireyler içinde testin hasta bulduğu bireyler

$(\text{Yalancı Pozitif} / (\text{Yalancı Pozitif} + \text{Gerçek Negatif})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$

Yalancı Negatiflik: Gerçekte hasta olan bireyler içinde testin sağlam bulduğu bireyler

$(\text{Yalancı Negatif} / (\text{Yalancı Negatif} + \text{Gerçek Pozitif})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$

4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

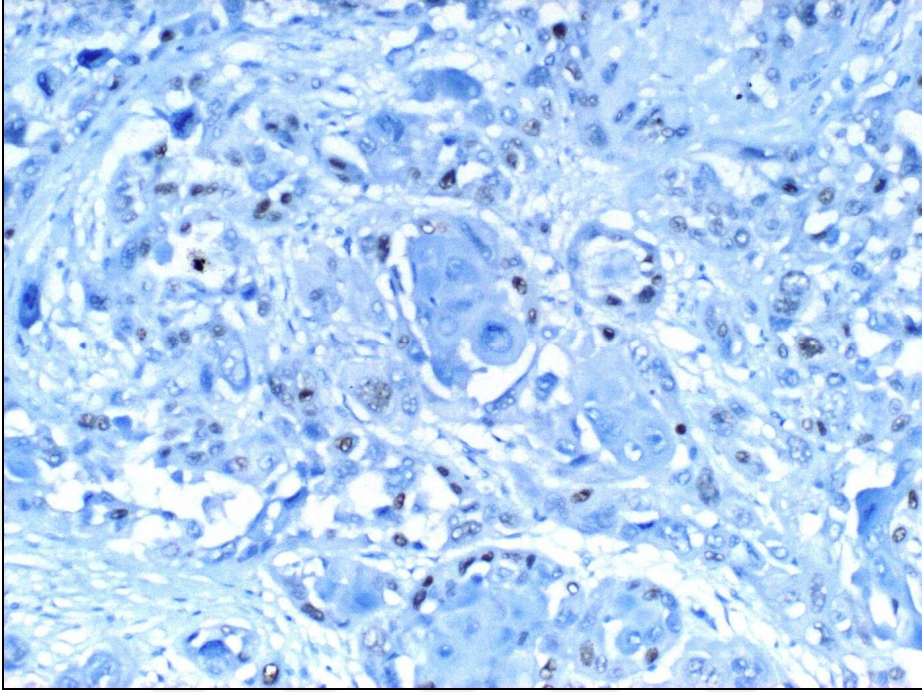
4.2.1. p40 Ekspresyonu

SHK tanıli olgularda tümöral alanda 13 olguda 4(+) boyanma saptandı. 3 adet olguda 3(+), 1 adet olguda 2(+) boyanma izlenirken 2 olguda hiç boyanma görülmedi. 1(+) boyanma hiçbir olguda tespit edilmedi. (+) ekspresyon gösteren 17 olgunun 16 tanesinde yüksek yoğunlukta, 1 tanesinde düşük yoğunlukta boyanma izlendi.

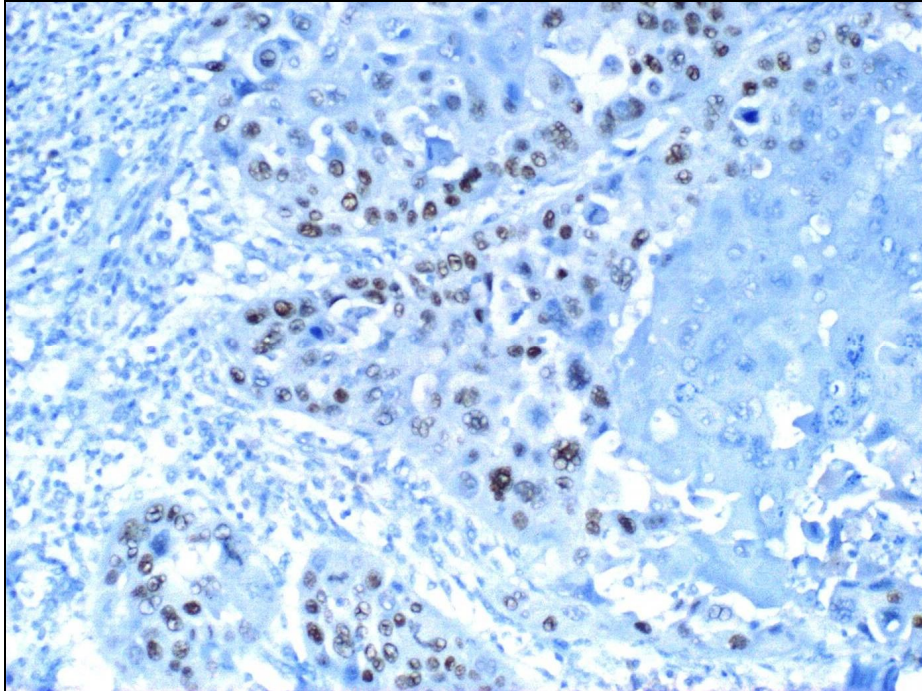
Primer akciğer ADK tanıli 29 olguda tümöral alanda hiç boyanma saptanmadı.

Metastatik ADK tanıli 14 olguda tümöral alanda hiç boyanma saptanmadı.

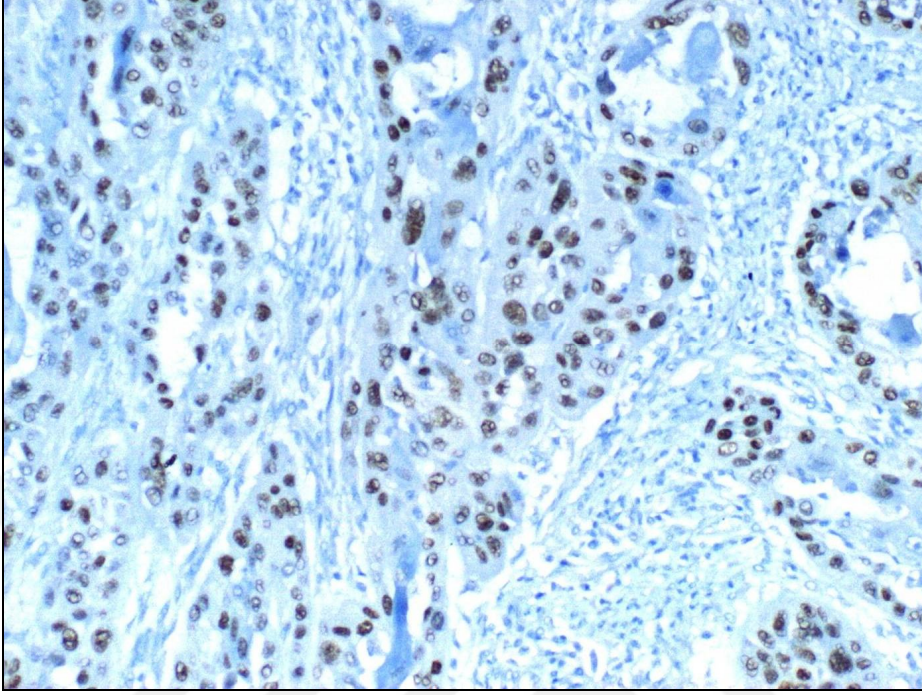
Resim 3: SHK'da p40 boyanma yaygınlığı (+, x100).



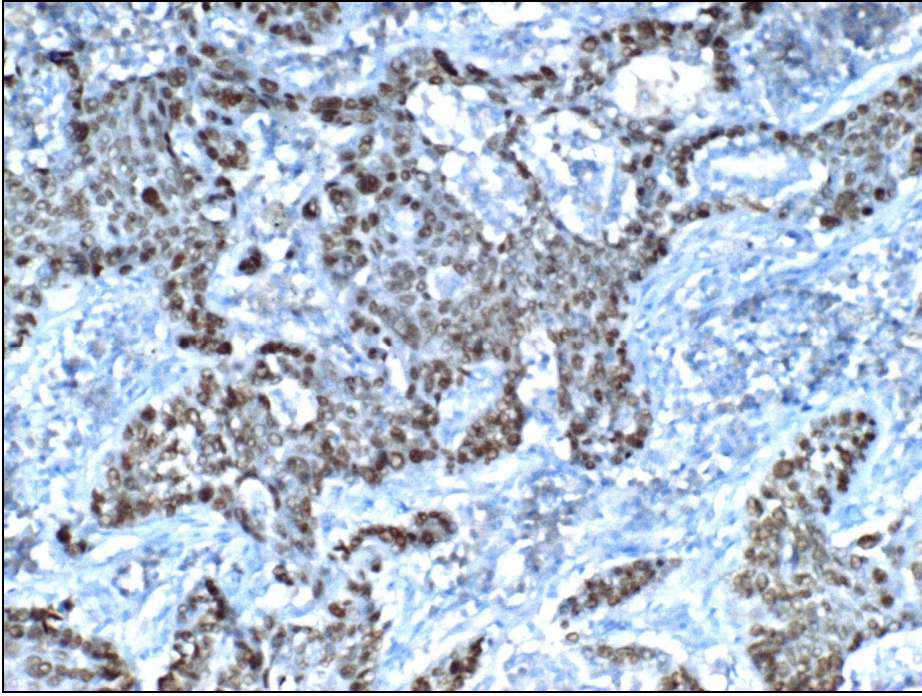
Resim 4: SHK'da p40 boyanma yaygınlığı (++, x100)



Resim 5: SHK'da p40 boyanma yaygınlığı (+++, x100).



Resim 6: SHK'da p40 boyanma yaygınlığı (++++) x100).



Tablo6a,6b,6c: p40 boyanma yaygınlığının 3 grup kanser türüne göre değerlendirilmesi

Tablo 6a: p40'ın primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

p40		PRİMER ADENOKARSİNOM	PRİMER ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	0 (a)	17 (b)
	Negatif	29 (c)	16 (d)

-p40'ın primer ADK için sensitivitesi **%0**'dır.($a/a+c \times 100 = 0/0+29 \times 100 = \%0$)

-p40'ın primer ADK için spesifitesi **%48,48**'dir.($d/d+b \times 100 = 16/16+17 \times 100 = \%48,48$)

-p40'ın primer ADK için pozitif prediktif değeri **%0**'dır.($a/a+b \times 100 = 0/0+17 \times 100 = \%0$)

-p40'ın primer ADK için negatif prediktif değeri **%35,55**'tir.($d/d+c \times 100 = 16/16+29 \times 100 = \%35,55$)

-p40'ın primer ADK için yalancı pozitifliği **%51,51**'dir. ($b/b+d \times 100 = 17/17+16 \times 100 = \%51,51$)

-p40'ın primer ADK için yalancı negatifliği **%100**'dür.
($c/c+a \times 100 = 29/29+0 \times 100 = \%100$)

Tablo 6b: p40'ın SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

p40		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	17 (a)	0 (b)
	Negatif	2 (c)	43 (d)

-p40'ın SHK için sensitivitesi **%89**'dur. ($a/a+c \times 100 = 17/17+2 \times 100 = \%89$)

-p40'ın SHK için spesifitesi **%100**'dür. ($d/d+b \times 100 = 43/43+0 \times 100 = \%100$)

-p40'm SHK için pozitif prediktif değeri **%100**'dür. ($a/a+b \times 100 = 17/17+0 \times 100 = \%100$)

-p40'm SHK için negatif prediktif değeri **%95,55**'tir. ($d/d+c \times 100 = 43/43+2 \times 100 = \%95,55$)

-p40'm SHK için yalancı pozitifliği **%0**'dir. ($b/b+d \times 100 = 0/43+0 \times 100 = \%0$)

-p40'm SHK için yalancı negatifliği **%10,52**'dir. ($c/c+ax100 = 2/2+17 \times 100 = \%10,52$)

Tablo 6c: p40'm metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

p40		METASTATİK ADENOKARSİNOM	METASTATİK ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	0 (a)	17 (b)
	Negatif	14 (c)	31 (d)

-p40'm metastatik ADK için sensitivitesi **%0**'dır. ($a/a+c \times 100 = 0/0+14 \times 100 = \%0$)

-p40'm metastatik ADK için spesifitesi **%64,58**'dir. ($d/d+b \times 100 = 31/31+17 \times 100 = \%64,58$)

-p40'm metastatik ADK için pozitif prediktif değeri **%0**'dır. ($a/a+b \times 100 = 0/0+17 \times 100 = \%0$)

-p40'm metastatik ADK için negatif prediktif değeri **%68,88**'dir. ($d/d+c \times 100 = 31/31+14 \times 100 = \%68,88$)

-p40'm metastatik ADK için yalancı pozitifliği **%35,41**'dir. ($b/b+d \times 100 = 17/17+31 \times 100 = \%35,41$)

-p40'm metastatik ADK için yalancı negatifliği **%100**'dür. ($c/c+ax100 = 14/14+0 \times 100 = \%100$)

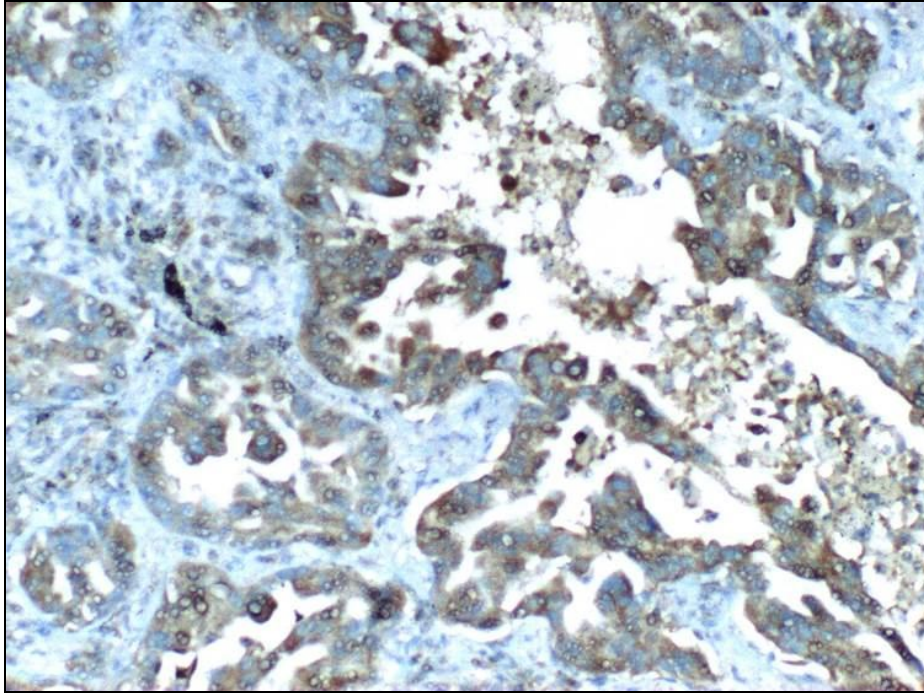
4.2.2. p63 Ekspresyonu

SHK tanılı olgularda tümöral alanda 15 olguda 4(+) boyanma saptandı. 2 adet olguda 3(+), 2 adet olguda 1(+) boyanma izlenirken 2(+) boyanma hiçbir olguda tespit edilmedi. (+) ekspresyon gösteren 19 olgunun 17 tanesinde yüksek yoğunlukta, 2 tanesinde düşük yoğunlukta boyanma izlendi.

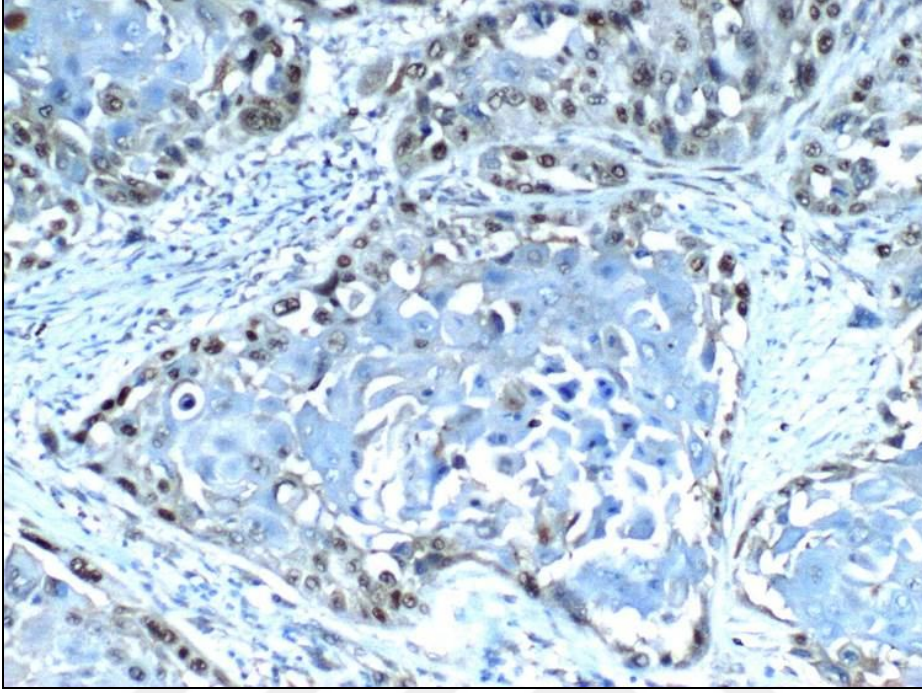
Primer akciğer ADK tanılı 16 olguda tümöral alanda 1(+) boyanma saptandı. 13 olguda hiç boyanma tespit edilmedi. (+) ekspresyon gösteren 16 olgunun hepsinde düşük yoğunlukta boyanma izlendi.

Metastatik ADK tanılı 14 olguda tümöral alanda hiç boyanma saptanmadı.

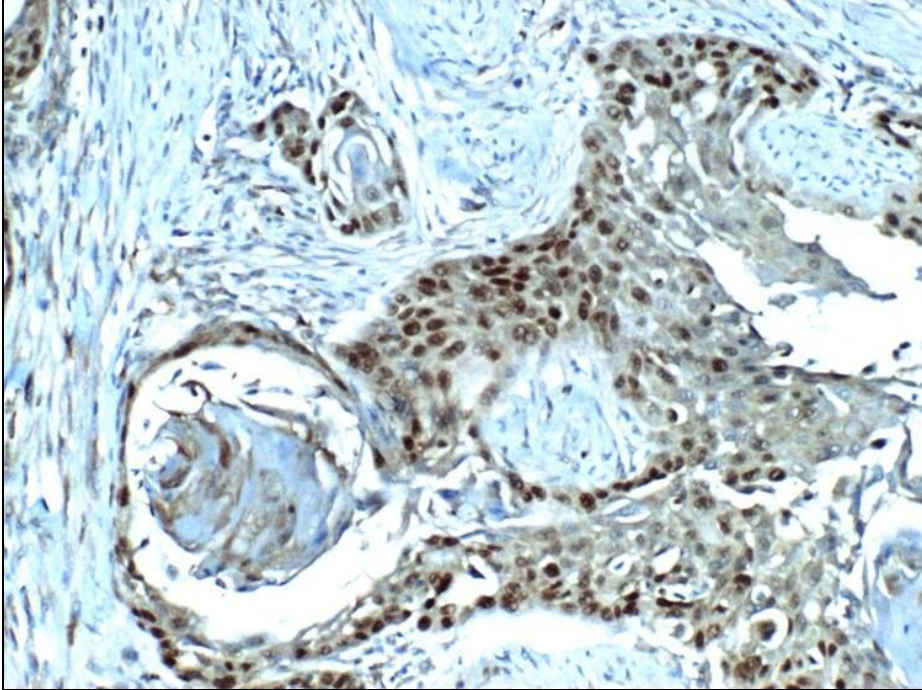
Resim 7: ADK'da p63 boyanma yaygınlığı (+, x100).



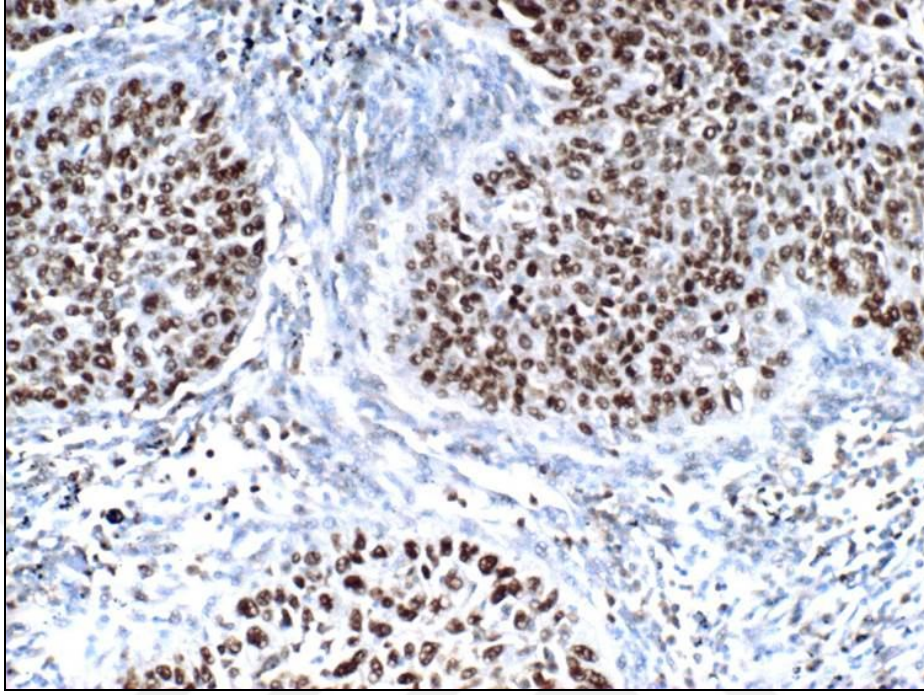
Resim 8: SHK'da p63 boyanma yaygınlığı (++, x100).



Resim 9: SHK'da p63 boyanma yaygınlığı (+++, x100).



Resim 10: SHK'da p63 boyanma yaygınlığı (++++, x100).



Tablo 7a, 7b, 7c: p63 boyanma yaygınlığının 3 grup kanser türüne göre değerlendirilmesi

Tablo 7a: p63'ün primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

p63		PRİMER ADENOKARSİNOM	PRİMER ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	16 (a)	19 (b)
Negatif	13 (c)	14 (d)	

-p63'ün primer ADK için sensitivitesi **%55,17**'dir. ($a/a+c \times 100 = 16/16+13 \times 100 = \%55,17$)

-p63'ün primer ADK için spesifitesi **%42,42**'dir. ($d/d+b \times 100 = 14/14+19 \times 100 = \%42,42$)

-p63'ün primer ADK için pozitif prediktif değeri **%45,71**'tir. ($a/a+b \times 100 = 16/16+19 \times 100 = \%45,71$)

-p63'ün primer ADK için negatif prediktif değeri **%51,85**'dir. ($d/d+c \times 100 = 14/14+13 \times 100 = \%51,85$)

-p63'ün primer ADK için yalancı pozitifliği **%57,57**'dir. ($b/b+d \times 100 = 19/19+14 \times 100 = \%57,57$)

-p63'ün primer ADK için yalancı negatifliği **%44,82**'dir. ($c/c+ax100 = 13/13+16 \times 100 = \%44,82$)

Tablo 7b: p63'ün SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

p63		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	19 (a)	16 (b)
Negatif	0 (c)	27 (d)	

-p63'ün SHK için sensitivitesi **%100**'dür. ($a/a+c \times 100 = 19/19+0 \times 100 = \%100$)

-p63'ün SHK için spesifitesi **%62,79**'dir. ($d/d+b \times 100 = 27/27+16 \times 100 = \%62,79$)

-p63'ün SHK için pozitif prediktif değeri **%54,28**'tür. ($a/a+b \times 100 = 19/19+16 \times 100 = \%37,20$)

-p63'ün SHK için negatif prediktif değeri **%100**'dür. ($d/d+c \times 100 = 27/27+0 \times 100 = \%100$)

-p63'ün SHK için yalancı pozitifliği **%37,20**'dir. ($b/b+d \times 100 = 16/16+27 \times 100 = \%37,20$)

-p63'ün SHK için yalancı negatifliği **%0**'dır. ($c/c+ax100 = 0/0+19 \times 100 = \%100$)

Tablo 7c: p63'ün metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

p63		METASTATİK ADENOKARSİNOM	METASTATİK ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	0 (a)	35 (b)
	Negatif	14 (c)	13 (d)

-p63'ün metastatik ADK için sensitivitesi **%0**'dir. ($a/a+c \times 100 = 0/0+14 \times 100 = \%0$)

-p63'ün metastatik ADK için spesifitesi **%27,08**'dir. ($d/d+b \times 100 = 13/13+35 \times 100 = \%27,08$)

-p63'ün metastatik ADK için pozitif prediktif değeri **%0**'dir. ($a/a+b \times 100 = 0/0+35 \times 100 = \%0$)

-p63'ün metastatik ADK için negatif prediktif değeri **%48,14**'dir. ($d/d+c \times 100 = 13/13+14 \times 100 = \%48,14$)

-p63'ün metastatik ADK için yalancı pozitifliği **%72,91**'dir. ($b/b+d \times 100 = 35/35+13 \times 100 = \%72,91$)

-p63'ün metastatik ADK için yalancı negatifliği **%100**'dür. ($c/c+a \times 100 = 14/14+0 \times 100 = \%100$)

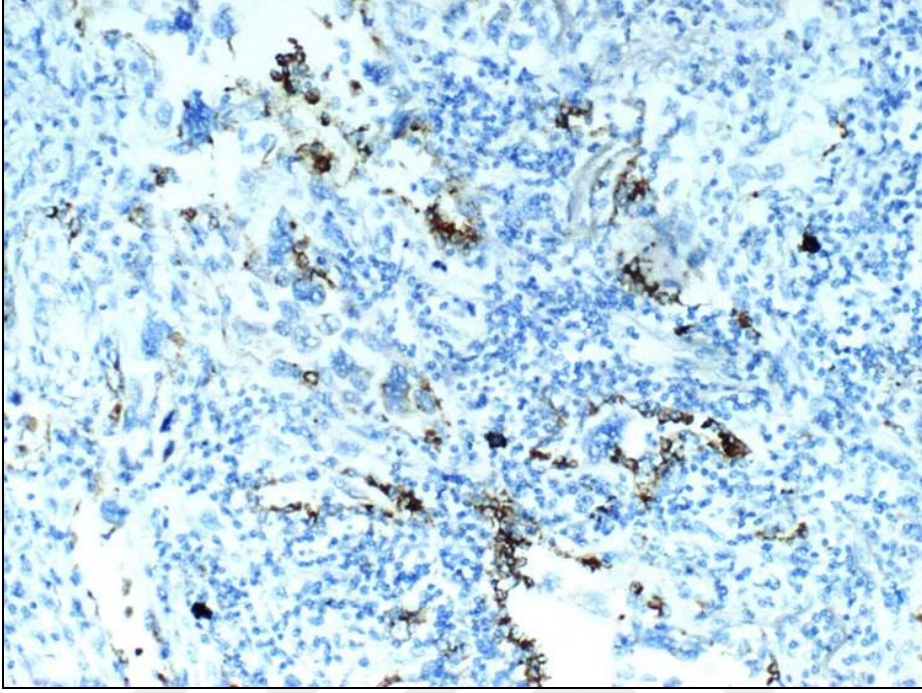
4.2.3. MAdL Ekspresyonu

SHK tanılı 19 olguda tümöral alanda hiç boyanma saptanmadı.

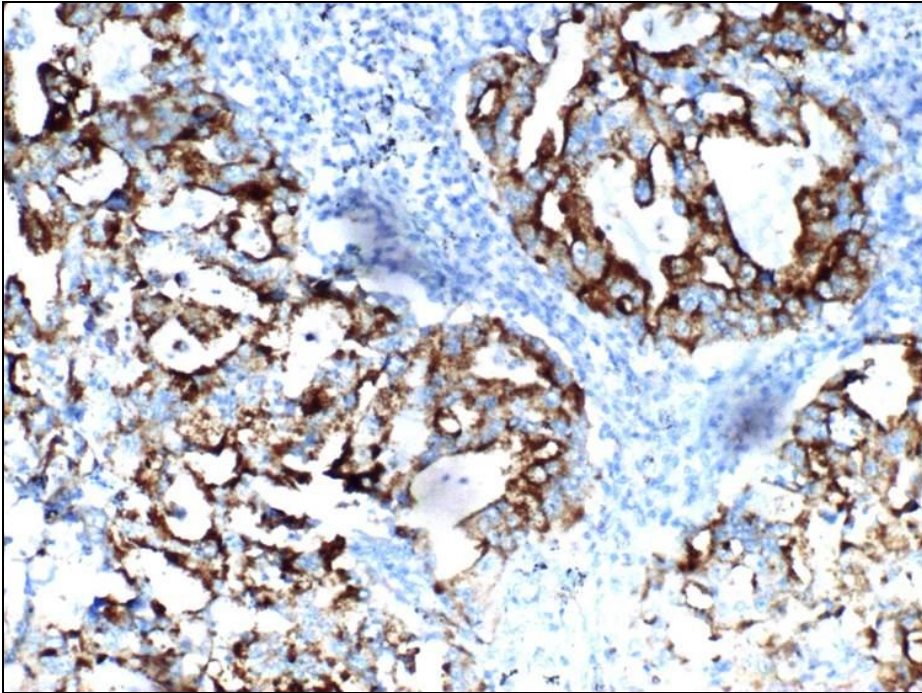
Primer akciğer ADK tanılı olgularda tümöral alanda 11 olguda 3(+) boyanma saptandı. 5 adet olguda 2(+), 8 adet olguda 1(+) boyanma izlenirken 5 olguda hiç boyanma görülmedi. (+) ekspresyon gösteren 24 olgunun 11 tanesinde yüksek yoğunlukta, 13 tanesinde düşük yoğunlukta boyanma izlendi.

Metastatik ADK tanılı 14 olguda hiç boyanma tespit edilmedi.

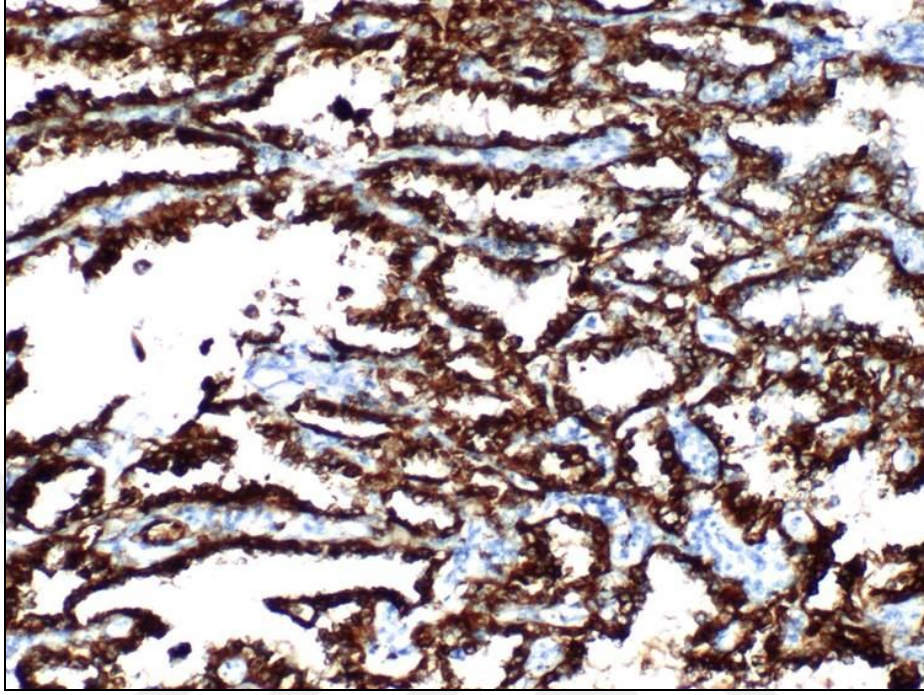
Resim 11: ADK'da MAdL boyanma yoğunluğu (+, x100).



Resim 12: ADK'da MAdL boyanma yoğunluğu (++, x100).



Resim 13: ADK'da MAdL boyanma yoğunluğu (+++, x100).



Tablo 8a, 8b, 8c: MAdL boyanma yaygınlığının 3 grup kanser türüne göre değerlendirilmesi

Tablo 8a: MAdL'nin primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

MAdL		PRİMER ADENOKARSİNOM	PRİMER ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	24 (a)	0 (b)
Negatif	5 (c)	33 (d)	

-MAdL'nin primer ADK için sensitivitesi **%82,75**'dir. ($a/a+c \times 100 = 24/24+5 \times 100 = \%82,75$)

-MAdL'nin primer ADK için spesifitesi **%100**'dür. ($d/d+b \times 100 = 33/33+0 \times 100 = \%100$)

-MAdL'nin primer ADK için pozitif prediktif değeri **%100**'dür. ($a/a+b \times 100 = 24/24+0 \times 100 = \%100$)

-MAdL'nin primer ADK için negatif prediktif değeri **%86,84**'dir. ($d/d+c \times 100 = 33/33+5 \times 100 = \%86,84$)

-MAdL'nin primer ADK için yalancı pozitifliği **%0**'dir. ($b/b+d \times 100 = 0/0+33 \times 100 = \%0$)

-MAdL'nin primer ADK için yalancı negatifliği **%17,24**'tür. ($c/c+ax100 = 5/5+24 \times 100 = \%17,24$)

Tablo 8b: MAdL'nin SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

MAdL		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	0 (a)	24 (b)
Negatif	19 (c)	19 (d)	

- MAdL'nin SHK için sensitivitesi **%0**'dir. ($a/a+c \times 100 = 0/0+19 \times 100 = \%0$)

- MAdL'nin SHK için spesifitesi **%44,18**'dir. ($d/d+b \times 100 = 19/19+24 \times 100 = \%44,18$)

- MAdL'nin SHK için pozitif prediktif değeri **%0**'dir. ($a/a+b \times 100 = 0/0+24 \times 100 = \%0$)

- MAdL'nin SHK için negatif prediktif değeri **%50**'dir. ($d/d+c \times 100 = 19/19+19 \times 100 = \%50$)

-MAdL'nin SHK için yalancı pozitifliği **%55,81**'dir. ($b/b+d \times 100 = 24/24+19 \times 100 = \%55,81$)

-MAdL'nin SHK için yalancı negatifliği **%100**'dür. ($c/c+ax100 = 19/19+0 \times 100 = \%100$)

Tablo 8c: MAdL'nin metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

MAdL		METASTATİK ADENOKARSİNOM	METASTATİK ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	0 (a)	24 (b)
Negatif	14 (c)	24 (d)	

-MAdL'nin metastatik ADK için sensitivitesi **%0**'dir. ($a/a+c \times 100 = 0/0+14 \times 100 = \%0$)

-MAdL'nin metastatik ADK için spesifitesi **%50**'dir. ($d/d+b \times 100 = 24/24+24 \times 100 = \%50$)

-MAdL'nin metastatik ADK için pozitif prediktif değeri **%0**'dir. ($a/a+b \times 100 = 0/0+24 \times 100 = \%0$)

-MAdL'nin metastatik ADK için negatif prediktif değeri **%63,15**'tir. ($d/d+c \times 100 = 24/24+14 \times 100 = \%63,15$)

-MAdL'nin metastatik ADK için yalancı pozitifliği **%50**'dir. ($b/b+d \times 100 = 24/24+24 \times 100 = \%50$)

-MAdL'nin metastatik ADK için yalancı negatifliği **%100**'dür. ($c/c+a \times 100 = 14/14+0 \times 100 = \%100$)

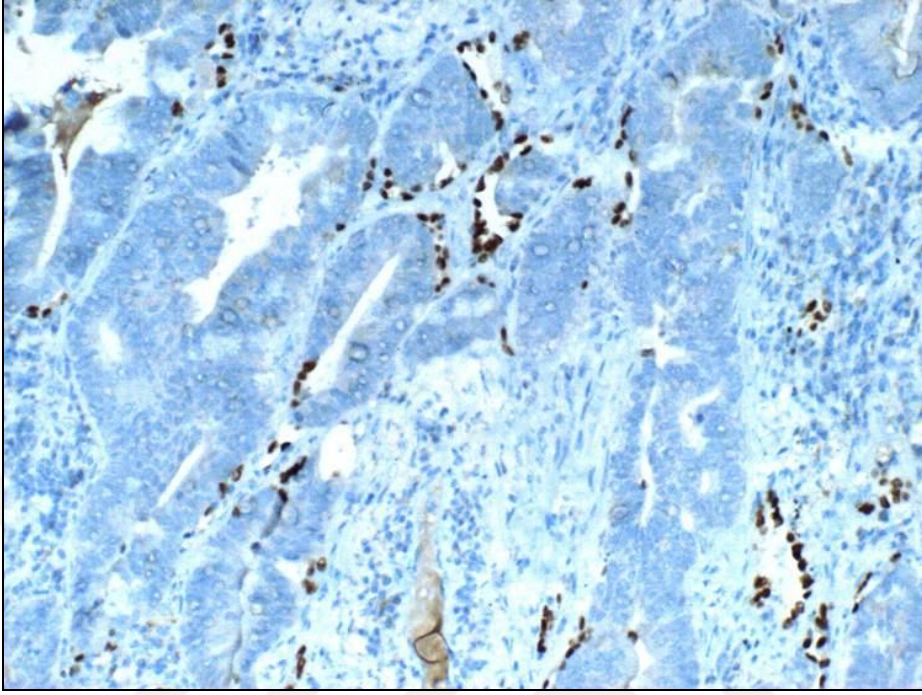
4.2.4. TTF-1 Ekspresyonu

SHK tanılı 19 olguda tümöral alanda hiç boyanma saptanmadı.

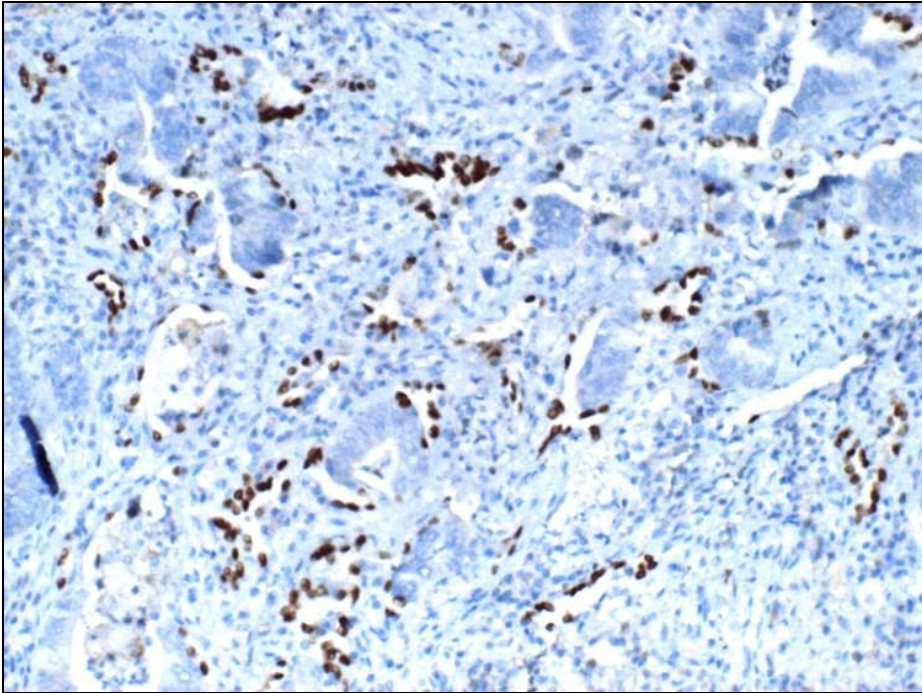
Primer akciğer ADK tanılı olgularda tümöral alanda 16 olguda 4(+) boyanma saptandı. 7 adet olguda 3(+), 1 adet olguda 2(+) ve 4 adet olguda 1(+) boyanma izlenirken 1 olguda hiç boyanma görülmedi. . (+) ekspresyon gösteren 28 olgunun 23 tanesinde yüksek yoğunlukta, 5 tanesinde düşük yoğunlukta boyanma izlendi.

Metastatik ADK tanılı 14 olguda hiç boyanma tespit edilmedi.

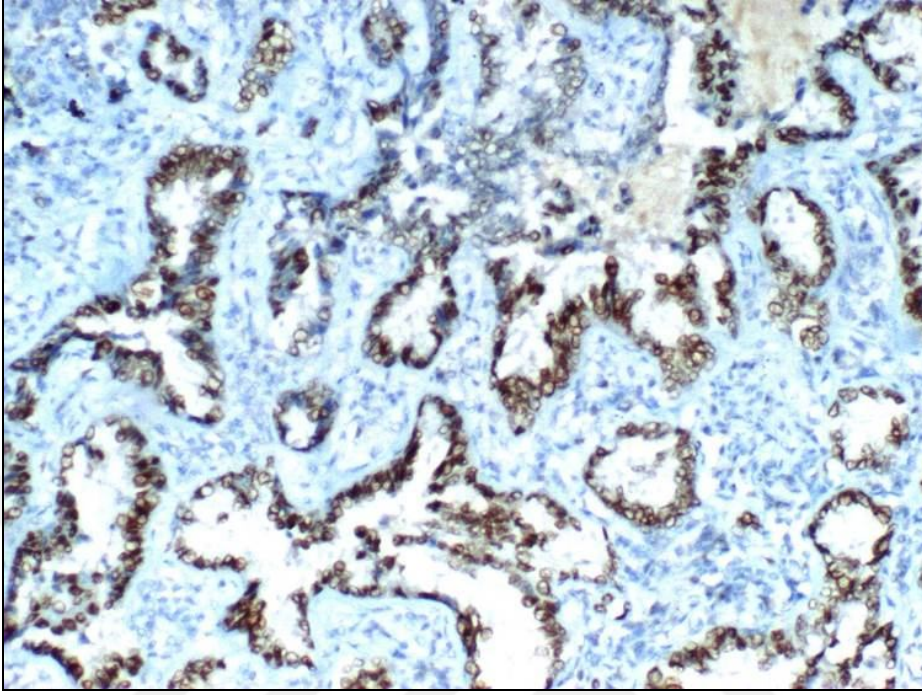
Resim 14: ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (+, x100).



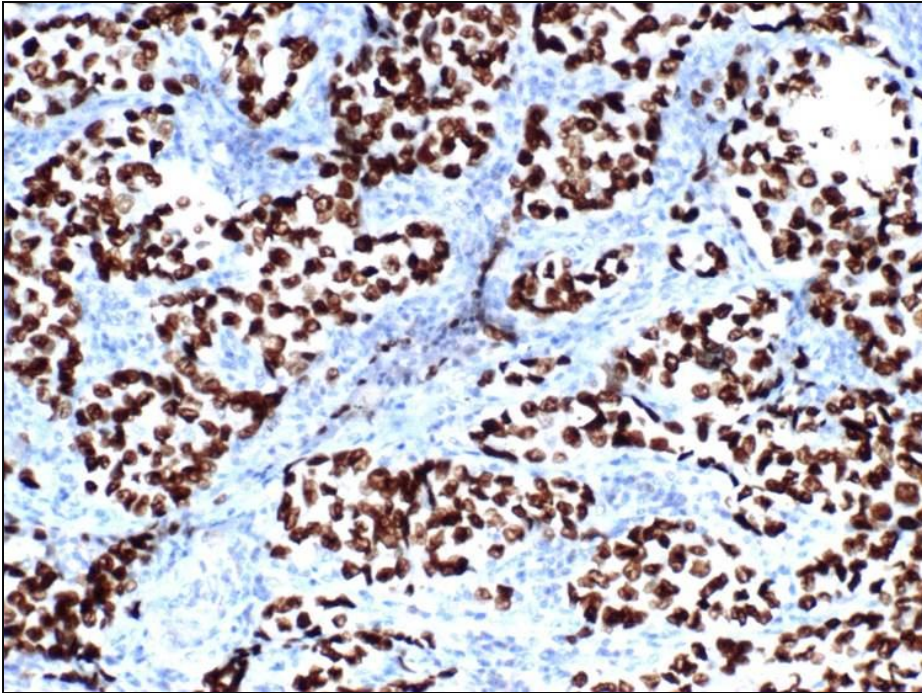
Resim 15: ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (++, x100).



Resim 16: ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (+++, x100).



Resim 17: ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (++++, x100).



Tablo 9a, 9b, 9c: TTF-1 boyanma yaygınlığının 3 grup kanser türüne göre değerlendirilmesi

Tablo 9a: TTF-1'in primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

TTF-1		PRİMER ADENOKARSİNOM	PRİMER ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	28 (a)	0 (b)
	Negatif	1 (c)	33 (d)

-TTF-1'in primer ADK için sensitivitesi **%96,55**'tir.
($a/a+c \times 100 = 28/28+1 \times 100 = \%96,55$)

-TTF-1'in primer ADK için spesifitesi **%100**'dür. ($d/d+b \times 100 = 33/33+0 \times 100 = \%100$)

-TTF-1'in primer ADK için pozitif prediktif değeri **%100**'dür. ($a/a+b \times 100 = 28/28+0 \times 100 = \%100$)

-TTF-1'in primer ADK için negatif prediktif değeri **%97,05**'dir. ($d/d+c \times 100 = 33/33+1 \times 100 = \%97,05$)

-TTF-1'in primer ADK için yalancı pozitifliği **%0**'dır. ($b/b+d \times 100 = 0/0+33 \times 100 = \%0$)

-TTF-1'in primer ADK için yalancı negatifliği **%3,44**'tür.
($c/c+a \times 100 = 1/1+28 \times 100 = \%3,44$)

Tablo 9b: TTF-1'in SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

TTF-1		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	0 (a)	28 (b)
	Negatif	19 (c)	15 (d)

-TTF-1'in SHK için sensitivitesi %0'dır. ($a/a+c \times 100 = 0/0+19 \times 100 = \%0$)

-TTF-1'in SHK için spesifitesi %34,88'dir. ($d/d+b \times 100 = 15/15+28 \times 100 = \%34,88$)

-TTF-1'in SHK için pozitif prediktif değeri %0'dır. ($a/a+b \times 100 = 0/0+28 \times 100 = \%0$)

-TTF-1'in SHK için negatif prediktif değeri %44,11'dir. ($d/d+c \times 100 = 15/15+19 \times 100 = \%44,11$)

- TTF-1'in SHK için yalancı pozitifliği %65,11'dir. ($b/b+d \times 100 = 28/28+15 \times 100 = 65,11\%$)

- TTF-1'in SHK için yalancı negatifliği %100'dür. ($c/c+a \times 100 = 19/19+0 \times 100 = \%100$)

Tablo 9c: TTF-1'in metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

TTF-1		METASTATİK ADENOKARSİNOM	METASTATİK ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	0 (a)	28 (b)
	Negatif	14 (c)	20 (d)

-TTF-1'in metastatik ADK için sensitivitesi %0'dır. ($a/a+c \times 100 = 0/0+14 \times 100 = \%0$)

-TTF-1'in metastatik ADK için spesifitesi %41,66'dir. ($d/d+b \times 100 = 20/20+28 \times 100 = \%41,66$)

-TTF-1'in metastatik ADK için pozitif prediktif değeri %0'dır. ($a/a+b \times 100 = 0/0+28 \times 100 = \%0$)

-TTF-1'in metastatik ADK için negatif prediktif değeri %58,82'dir. ($d/d+c \times 100 = 20/20+14 \times 100 = \%58,82$)

- TTF-1'in metastatik ADK için yalancı pozitifliği %58,33'dir. ($b/b+d \times 100 = 28/28+20 \times 100 = \%58,33$)

- TTF-1'in metastatik ADK için yalancı negatifliği **%100**'dür.
($c/c+ax100=14/14+0x100=\%100$)

4.2.5. p40+p63 Kombinasyonu Ekspresyonu

-p40 ve p63 beraber değerlendirildiğinde;

Olguda p40 ya da p63'ten herhangi biri (+) ekspresyon gösterdiğinde (+) kabul edildi. SHK tanılı olguların hepsinde (+) ekspresyon saptandı. Primer ADKlar tanılı 16 olguda (+) ekspresyon izlenirken 13 olguda boyanma tespit edilmedi. Metastatik ADK tanılı hiçbir olguda ise boyanma saptanmadı.

Tablo10a,10b,10c: p40+p63 kombinasyonu boyanma yaygınlığının 3 grup kanser türüne göre değerlendirilmesi

Tablo 10a: p40+p63 kombinasyonunun primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

p40+p63		PRİMER ADENOKARSİNOM	PRİMER ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	16 (a)	19 (b)
Negatif	13 (c)	14 (d)	

-p40+p63 kombinasyonunun primer ADK için sensitivitesi **%55,17**'dir. ($a/a+c \times 100 = 16/16+13x100=\%55,17$)

-p40+p63 kombinasyonunun primer ADK için spesifitesi **%42,42**'dir. ($d/d+b \times 100 = 14/14+19x100=\%42,42$)

-p40+p63 kombinasyonunun primer ADK için pozitif prediktif değeri **%45,71**'dir. ($a/a+b \times 100=16/16+19x100=\%45,71$)

- p40+p63 kombinasyonunun primer ADK için negatif prediktif değeri **%51,85**'tir. ($d/d+c \times 100=14/14+13x100=\%51,85$)

- p40+p63 kombinasyonunun primer ADK için yalancı pozitifliği **%57,57**'dir. ($b/b+d \times 100=19/19+14x100=\%57,57$)

- p40+p63 kombinasyonunun primer ADK için yalancı negatifliği **%44,82**'dir. ($c/c+ax100=13/13+16x100=\%44,82$)

Tablo10b: p40+p63 kombinasyonunun SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

p40+p63		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	19 (a)	16 (b)
	Negatif	0 (c)	27 (d)

- p40+p63 kombinasyonunun SHK için sensitivitesi **%100**'dür. ($a/a+c \times 100 = 19/19+0 \times 100 = \%100$)

- p40+p63 kombinasyonunun SHK için spesifitesi **%62,79**'dir. ($d/d+b \times 100 = 27/27+16 \times 100 = \%62,79$)

- p40+p63 kombinasyonunun SHK için pozitif prediktif değeri **%54,28**'dir. ($a/a+b \times 100 = 19/19+16 \times 100 = \%54,28$)

- p40+p63 kombinasyonunun SHK için negatif prediktif değeri **%100**'dür. ($d/d+c \times 100 = 27/27+0 \times 100 = \%100$)

- p40+p63 kombinasyonunun SHK için yalancı pozitifliği **%37,20**'dir. ($b/b+d \times 100 = 16/16+27 \times 100 = \%37,20$)

- p40+p63 kombinasyonunun SHK için yalancı negatifliği **%0**'dir. ($c/c+a \times 100 = 0/0+19 \times 100 = \%0$)

Tablo 10c: p40+p63 kombinasyonunun metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

p40-p63		METASTATİK ADENOKARSİNOM	METASTATİK ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	0 (a)	35 (b)
	Negatif	14 (c)	13 (d)

-p40+p63 kombinasyonunun metastatik ADK için sensitivitesi **%0**'dir. ($a/a+c \times 100 = 0/0+14 \times 100 = \%0$)

-p40+p63 kombinasyonunun metastatik ADK için spesifitesi **%27,08**'dir. ($d/d+b \times 100 = 13/13+35 \times 100 = \%27,08$)

-p40+p63 kombinasyonunun metastatik ADK için pozitif prediktif değeri **%0**'dir.
($a/a+b \times 100 = 0/0+35 \times 100 = \%0$)

-p40+p63 kombinasyonunun metastatik ADK için negatif prediktif değeri **%48,14**'tür.
($d/d+c \times 100 = 13/13+14 \times 100 = \%48,14$)

- p40+p63 kombinasyonunun metastatik ADK için yalancı pozitifliği **%72,91**'dir.
($b/b+d \times 100 = 35/35+13 \times 100 = \%72,91$)

- p40+p63 kombinasyonunun metastatik ADK için yalancı negatifliği **%100**'dür.
($c/c+ax100 = 14/14+0 \times 100 = \%100$)

4.2.6. MAdL+TTF-1 Kombinasyonu Ekspresyonu

-MAdL ve TTF-1 beraber değerlendirildiğinde;

Olguda MAdL ya da TTF-1'den herhangi biri (+) ekspresyon gösterdiğinde (+) kabul edildi. SHK tanılı olguların hiçbirinde boyanma saptanmadı. Primer ADK tanılı 1 olguda her ikisi de negatif ekspresyon gösterirken diğer 28 olguda (+) ekspresyon tespit edildi. Metastatik ADK tanılı 14 olgunun hiç birinde (+) ekspresyon saptanmadı.

Tablo 11a,11b,11c:MAdL+TTF-1 kombinasyonuboyanma yaygınlığının 3 grup kanser türüne göre değerlendirilmesi

Tablo 11a: MAdL+TTF-1 kombinasyonunun primer ADK olan ve primer ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

MAdL+TTF-1		PRİMER ADENOKARSİNOM	PRİMER ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	28 (a)	0 (b)
Negatif	1 (c)	33 (d)	

-MAdL+TTF-1 kombinasyonunun primer ADK için sensitivitesi **%96,55**'dir. ($a/a+c \times 100 = 28/28+1 \times 100 = \%96,55$)

-MAdL+TTF-1 kombinasyonunun primer ADK için spesifitesi **%100**'dür. ($d/d+b \times 100 = 33/33+0 \times 100 = \%100$)

-MAdL+TTF-1 kombinasyonunun primer ADK için pozitif prediktif değeri **%100**'dür.
($a/a+b \times 100 = 28/28+0 \times 100 = \%100$)

-MAdL+TTF-1kombinasyonunun primer ADK için negatif prediktif değeri **%97,05**'dir. ($d/d+c \times 100=33/33+1 \times 100=\%97,05$)

- MAdL+TTF-1kombinasyonunun primer ADK için yalancı pozitifliği **%0**'dır. ($b/b+d \times 100=0/0+33 \times 100=\%0$)

- MAdL+TTF-1kombinasyonunun primer ADK için yalancı negatifliği **%3,44**'tür. ($c/c+ax100=1/1+28 \times 100=\%100$)

Tablo 11b: MAdL+TTF-1 kombinasyonunun SHK olan ve SHK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

MAdL+TTF-1		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	0 (a)	28 (b)
Negatif	19 (c)	15 (d)	

-MAdL+TTF-1kombinasyonunun SHK için sensitivitesi **%0**'dır. ($a/a+c \times 100 = 0/0+19 \times 100=\%0$)

-MAdL+TTF-1kombinasyonunun SHK için spesifitesi **%34,88**'dir. ($d/d+b \times 100 = 15/15+28 \times 100=\%34,88$)

-MAdL+TTF-1kombinasyonunun SHK için pozitif prediktif değeri **%0**'dır. ($a/a+b \times 100=0/0+28 \times 100=\%0$)

-MAdL+TTF-1kombinasyonunun SHK için negatif prediktif değeri **%44,11**'tür. ($d/d+c \times 100=15/15+19 \times 100=\%44,11$)

- MAdL+TTF-1kombinasyonunun SHK için yalancı pozitifliği **%65,11**'dir. ($b/b+d \times 100=28/28+15 \times 100=\%65,11$)

- MAdL+TTF-1kombinasyonunun SHK için yalancı negatifliği **%100**'dür. ($c/c+ax100=19/19+0 \times 100=\%100$)

Tablo 11c: MAdL+TTF-1 kombinasyonunun metastatik ADK olan ve metastatik ADK olmayan olgularda boyanma yaygınlığı

MAdL+TTF-1		METASTATİK ADENOKARSİNOM	METASTATİK ADENOKARSİNOM OLMAYAN
	Pozitif	0 (a)	28 (b)
	Negatif	14 (c)	20 (d)

-MAdL+TTF-1kombinasyonunun metastatik ADK için sensitivitesi %0'dır. ($a/a+c \times 100 = 0/0+14 \times 100 = \%0$)

-MAdL+TTF-1kombinasyonunun metastatik ADK için spesifitesi %41,66'dır. ($d/d+b \times 100 = 20/20+28 \times 100 = \%41,66$)

-MAdL+TTF-1kombinasyonunun metastatik ADK için pozitif prediktif değeri %0'dır. ($a/a+b \times 100 = 0/0+28 \times 100 = \%0$)

-MAdL+TTF-1kombinasyonunun metastatik ADK için negatif prediktif değeri %58,82'dir. ($d/d+c \times 100 = 20/20+14 \times 100 = \%58,82$)

- MAdL+TTF-1kombinasyonunun metastatik ADK için yalancı pozitifliği %58,33'tür. ($b/b+d \times 100 = 28/28+20 \times 100 = \%58,33$)

- MAdL+TTF-1kombinasyonunun metastatik ADK için yalancı negatifliği %100'dür. ($c/c+a \times 100 = 14/14+0 \times 100 = \%100$)

Tablo 12: Primer ADK, Metastatik ADK ve SHK'larda boyanma yoğunluğu

Kanser türü	PRİMER ADENOKARSİNOM (n=29)		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM (n=19)		METASTATİK ADENOKARSİNOM (n=14)	
	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
P40	0(%0)	0(%0)	1(%5)	16(%85)	0(%0)	0(%0)
P63	16(%55)	0(%0)	2(%11)	17(%89)	0(%0)	0(%0)
MAdL	13(%45)	11(%37)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)
TTF-1	5(%17)	23(%79)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)

- Primer ADK tanılı olguların %79(23)'unda TTF-1 ile yüksek yoğunlukta (+) ekspresyon saptanmış olup %17(5)'sinde düşük yoğunlukta boyanma izlenmiştir.

- SHK tanılı olguların %85(16)'inde p40 ile yüksek yoğunlukta, %5(1)'inde düşük yoğunlukta boyanma göstermektedir.

-MAdL ile (+) ekspresyon gösteren ADK tanılı olgu oranı yüksek yoğunlukta %37(11) iken düşük yoğunlukta %45(13)'tir.

-p63 SHK tanılı olguların %89(17)'unda yüksek yoğunlukta, %11(2)'inde düşük yoğunlukta boyanma göstermektedir. Ancak ADK tanılı olguların %55(16)'inde de p63 ile düşük yoğunlukta bir boyanma tespit edilmiştir.

-Metastatik ADK'larda hiçbir belirteç ile boyanma tespit edilmemiştir.

5. TARTIŞMA

AK, tüm dünyada her iki cinste kanser ölümlerinde birinci sırada yer almaktadır. Her yıl 1,1 milyon yeni olgu ve bir yılda 1,38 milyon ölüm ile toplam kanser ölümlerinin %18,2'sini oluşturur (1).

Tüm akciğer tümörlerinin %90-95'ini karsinomlar oluşturur. İnsidans cinsiyete göre değişiklik gösterir. DSÖ'e göre en sık görülen karsinom olan SHK erkeklerde %44'lük bir dilimi kapsarken, kadınlarda ancak %25'lik bir dilim oluşturur. ADK'larda ise oran tersine dönerek, erkeklerde %28'lik bir oranda kalırken, kadınlarda SHK'ları geçerek %42'lere ulaşır (3). Bazı otörlere göre bu oranlar değişiklik gösterir ve her iki cinste ADK en sık görülen AK olarak belirtilir (17).

Türkiye'de 2004'te yapılan bir çalışmaya göre, SHK %41.1 ile en sık görülen AK tipini oluşturur. ADK ise %25.6 ile 2. sırada yer alır (18). Türkiye'de yine 1992-1998 yıllarını kapsayan 3431 olgu içeren geniş bir seride yapılan bir çalışmada, kadın hasta sayısında %6.8'den %8,5'a yükselme ve ADK sıklığında artış olduğu rapor edilmiştir (19). Bir başka merkezin 1972-2002 yılları arasında AK tanısı konulan 1834 hastayı içeren bir çalışmasında, en sık primer AK histolojik tipi %32.1 oranı ile SHK olduğu ortaya konmuştur. Ancak cinsiyet göz önünde bulundurulduğunda, kadınlarda %14 ile en sık ADK, erkeklerde %36.1 ile en sık SHK'in görüldüğü rapor edilmiştir (20). 1999-2003 yıllarını kapsayan başka bir merkezin 971 hastalık bir çalışmasında da sonuçlar benzerlik göstermektedir (15).

AK'de hedeflenen tedaviler tamamen doğru histolojik alt tiplendirmeye dayanır. AK'nin büyük bir kısmı Hematoksilen&Eozin(H&E) boyalı kesitlerde tanımlanır ancak küçük biyopsilerde sınıflandırmada zorluklar yaşanabilir(91).

Metastatik AK insidansı her geçen gün daha da artmakta ve patologlar primer-metastaz ayırıcı tanısı yapmakta güçlükler yaşamaktadır. Özellikle soliter pulmoner nodül olarak kliniğe gelen primer akciğer ADKu ile metastatik ADKu ayırmak oldukça zordur. İHK'sal olarak uygun belirteçler kullanıldığı takdirde tümörlerin primer odağı hakkında yorum yapmak mümkün olabilmektedir(91).

Biz bu çalışmamızda yeni geliştirilen bir İHK'sal belirteç olan MAdL, rutinde sıkça kullandığımız p63 ve TTF-1 ile p63'ün bir izoformu olan p40'ın KHDAK'leri ile primer ve metastatik ADK'ların ayırımında ekspresyonlarının tanısal değerleri ve birbirlerine olan

üstünlüklerini istatistiksel olarak değerlendirdik.

TTF-1 ekspresyonu, akciğer ve tiroid kanserlerinde yüksek oranlarda görülmektedir. Özellikle TTF-1'in İHK'sal uygulaması, akciğer kökenli ADK'ların identifikasyonunda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır(72-76).Günümüzde TTF-1 akciğer ADK'larını SHK'lardan ve metastatik ADK'lardan ayırt etmek için rutinde en sık kullanılan belirteçtir(91).

Nart ve arkadaşları TTF-1'in primer ve metastatik akciğer ADK'larını ayırt etmedeki önemi ve güvenilirliği ile ilgili yaptıkları çalışmada TTF-1 ekspresyonunun akciğer kökenli kanserlerin identifiye edilmesinde güvenilir bir belirteç olduğunu göstermişlerdir.TTF-1'in özellikle akciğer kökenli ADK'lar ile akciğer dışı metastatik ADK'ların ayırıcı tanısında (tiroid tümörleri hariç) oldukça yüksek spesifite (%100) ve sensitiviteye(%70) sahip olduğu görülmüştür. Bu açıdan İHK olarak rutin işleyste kullanabileceğimiz çok değerli bir belirteç olduğu ifade edilmiştir(91).

Liu, Nazneen, Hunter, Li ve arkadaşları ise İHK belirteç olarak nükleer boyanan TTF-1 ile sitoplazmik boyanan Napsin A'yı beraber kullanarak akciğer ADK'ları SHK'lardan ayırmak üzere hücre bloklarında benzer çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmaların sonucunda akciğer ADK'ları SHK'lardan ayırmada ikili kombinasyonun %74(69-88) sensitivite ve %92(88-100) spesifite gösterdiği ortaya konmuştur(92-95).

Bizim çalışmamızda TTF-1'in primer akciğer ADK'ları için %96,55 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Primer ADK tanılı olguların %79'unda TTF-1 ile yüksek yoğunlukta (+) ekspresyon saptanmış olup %17'sinde düşük yoğunlukta boyanma izlenmiştir. SHK'larda ve metastatik ADK'larda boyanma tespit edilmemiştir. Bu haliyle literatür bilgileri ile de uyumlu olarak TTF-1'in ADK'larda tanısal açıdan önemi bizim çalışmamızda da bir kez daha ortaya konmuştur.

p63, ilk defa 1998'de tanımlanmış, kromozom 3q27-29'da lokalize, 15 ekzon ve en az 6 protein izoformu içeren bir gendir (44). İnsanda, baş-boyun SHK'ında, akciğer karsinomunda, özefagus SHK'unda, mesane transizyonel hücreli karsinomunda, gastrik karsinomda p63 ekspresyonu görülür (63-65).

Uramoto ve arkadaşları adenoskuamöz hücreli akciğer karsinomlarındaki skuamöz hücreli komponenti göstermek için deltaNp63 ve HMWCK İHK belirteçleri ile bir çalışma

yapmışlardır. 17 olgu ile yapılan çalışmada tümör hücrelerinde sırasıyla %76.5 ve %82.4 immunreaktivite saptanmış; ancak HMWCK (-) bir olguda P63 (+) ekspresyonu gözlenmiştir. deltaNp63'ün skuamöz hücreli komponenti göstermek için daha spesifik bir belirteç olduğu ortaya konmuştur(69).

Bishop ve arkadaşları p63'ün bir izoformu olan p40 (deltaNp63)'in ve p63'ün SCC için tanısal üstünlüklerini karşılaştırmışlar. Çalışmaya 84 SHK ve 237 ADK olgusunu dahil etmişler. p40 (deltaNp63) ve p63'ün SHK tanısı için eşit sensitiviteye (%96) sahip olduğu görülmüş. Ancak p63'ün bazı ADK'larda yanlış (+) ekspresyon göstermesinden dolayı p40(deltaNp63)'in SHK için daha yüksek spesifite gösterdiği tespit edilmiştir(68).

Butnor ve arkadaşları KHAK ve kötü diferansiye KHDAK ayırmak için p40, p63 ve keratin 34βE12'den oluşan bir İHK panel uygulamışlar. KHAK'da p40 ve keratin 34βE12 negatifliği görülmüş, bu durumda her iki belirtecin de p63'ten daha güçlü tanı koydurucu özelliğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Hatta p40, p63'e göre ADK'larda daha da düşük immunreaktivite gösterdiğinden SHK'ları sadece KHAK'larından değil, aynı zamanda ADK'dan da ayırmakta faydalı bulunmuştur (96).

Tatsumori ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SHK'larda en iyi tanısal belirteçi bulmak için p40, p63, SK5/6, Desmocollin-3 and Sox2 panelinden oluşan bir çalışma yapmışlar. Geriye dönük olarak yapılan taramada 580 olguyu kapsayan bu çalışmaya 158 SHK, 156 ADK, 50 karsinoid tümör, 107 büyük hücreli nöroendokrin karsinom, 68 KHAK ve 41 malign mezotelyoma olgusu dahil edilmiş. Çalışma sonucunda SCC için p40 sensitivitesi %96.8 bulunurken P63 için bu değer %80'lerde kalmış. Ayrıca p40 SHK'ları sadece ADK'dan değil, nöroendokrin karsinom ve malign mezotelyomlardan ayırmada da faydalı bulunmuştur(97).

Collins ve arkadaşları KHDAK'lerinde p40, p63 ve SK5/6 kullanarak yaptıkları çalışmada ince iğne biyopsilerinde bu belirteçlerin kullanımının yararlılığını araştırmışlardır. Sonuç olarak KHDAK için p40; %89 sensitif, %100 spesifik, p63; %86 sensitif, %96 spesifik ve SK 5/6 %100 sensitif, %96 spesifik bulunmuştur. KHDAK'lerinde iğne biyopsilerinin değerlendirilmesinde p40, p63 ile karşılaştırıldığında daha yüksek spesifiteye sahip olması nedeniyle daha yararlı kabul edilmiştir(98).

Bizim çalışmamızda SHK tanılı olgularda p40 %89 sensitivite ve %100 spesifite göstermekte ve bu olguların %85(16)'inde yüksek yoğunlukta, %5(1)'inde düşük yoğunlukta boyanma göstermektedir. p63 %100 sensitivite göstererek tanı koydurmada ciddi fayda sağlarken %62,79 spesifite göstermesi ayırıcı tanıda bazı sıkıntılara yol açmaktadır. p63 SHK tanılı olguların %89'unda yüksek yoğunlukta, %11'inde düşük yoğunlukta boyanma göstermektedir. Ancak ADK tanılı olguların %55'inde de p63 ile düşük yoğunlukta bir boyanma tespit edilmiştir. ADK'larda p63 için yanlış pozitifliğin %57,57 olduğu istatistiki çalışmalarımızda da ortaya konmuştur. Literatür bilgilerinin de desteklediği gibi p63 ile düşük yoğunlukta boyanma SHK'ları primer ADK'lardan ayırmada güçlük yaratacağından dolayı p40 SHK tanısında ve ayırıcı tanısında p63'ten daha faydalı bir belirteç olarak değerlendirilmiştir.

MAdL Schultz ve arkadaşları tarafından akciğer ADK'ları için tanımlanmış yeni bir spesifik belirteçtir. Standart boyama protokolü kurulumundan sonra hem AEC II' de hem de intraalveoler makrofajlarda pozitif sitoplazmik sinyaller ile MAdL immunreaktivitesi görüntülenmiştir. Literatürde MAdL ile ilgili daha önce yayınlanmış sadece 1 tane çalışma vardır. Bizim çalışmamız bu açıdan MAdL'nin tek başına veya diğer İHK belirteçler ile birlikte kullanıldığında ADK tanısı ve ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini araştıran önemli bir çalışmadır.

Yapılan bu çalışmaya 362 primer akciğer karsinomu ve 111 akciğer dışı karsinom olgusu dahil edilmiştir. Primer akciğer karsinomlarının 154 tanesi SHK, 167 tanesi ADK, 2 tanesi adenoskuamöz karsinom, 19 tanesi KHAK, 17 tanesi büyük hücreli karsinom ve 3 tanesi karsinoid tanısı almıştır. Akciğer dışı karsinomların ise 28 tanesi kolon, 19 tanesi meme, 11 tanesi prostat, 6 tanesi pankreas, 10 tanesi mide, 21 tanesi böbrek, 1 tanesi safra yolları, 1 tanesi karaciğer, 3 tanesi endometrium, 2 tanesi ürotelyal ve 8 tanesi mezotel kaynaklıdır. TTF-1 ve MAdL boyanmaları ADK'larda değerlendirilmiş ve TTF-1 ile olguların %92.2'sinde, MAdL ile olguların %74.2'sinde pozitif ekspresyon izlenmiştir. TTF-1 ile akciğer dışındaki diğer dokulardan kaynaklanan metastatik tümörlerde ekspresyon izlenmezken MAdL ile renal hücreli karsinom metastazı almış 21 adet olgunun 1 tanesinde (%4.7) (+) ekspresyon tespit edilmiştir(70).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 14 adet metastatik ADK tanılı olgunun 9 tanesi (%64)

gastrointestinal sistem, 1 tanesi (%7) prostat, 2 tanesi (%14) böbrek, 1 tanesi (%7) endometrium, 1 tanesi (%7) tükrük bezinden köken almaktaydı. Bizim çalışmamızdaki renal hücreli karsinom metastazı tanısı almış olan olgularda MAdL ile (+) ekspresyon saptanmamıştır. Literatürde olduğu gibi renal hücreli karsinom metastazı tanısı almış olgulardaki %4.7 oranındaki (+) ekspresyonun bizim olgularımızda saptanmamasının sebebi olgu sayımızın az olması ile alakalı olabilir.

Literatürü destekleyen sonuçlar aldığımız çalışmamızda ADK için MAdL %82,75 sensitivite, %100 spesifite göstermektedir. Ayrıca MAdL ile (+) ekspresyon gösteren ADK tanılı olgu oranı yüksek yoğunlukta %37(11) iken düşük yoğunlukta %45(13)'tir. TTF-1 ise bu oranlar yüksek yoğunlukta boyanma için %79(23) ve düşük yoğunlukta boyanma için %17(5) bulunmuştur. TTF-1'in hem %96,5 sensitivite ve %100 spesifite göstermesi ve hem de ADK'larda %79 oranında yüksek yoğunlukta boyanma göstermesi nedeniyle ADK'larda tanı koyma aşamasında MAdL'den daha yararlı bir belirteç olarak ortaya konmuştur.

İkili kombinasyonlar şeklinde istatistiklerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda p40 ve p63 boyamaları beraber değerlendirildiğinde SHK olguları için %100 sensitivite ve %62.79 spesifite ortaya konmaktadır. p40 aynı olgularda tek başına %89 sensitivite ve %100 spesifite gösterdiği için SHK tanısında daha anlamlı ve faydalı bir belirteç olarak değerlendirilmiştir. MAdL ve TTF-1 boyamaları beraber değerlendirildiğinde ise ADK tanılı olgular için %96,55 sensitivite ve %100 spesifite göstermektedir. Bu oranlar TTF-1 tek başına uygulandığı zaman da aynıdır. Bu yüzden akciğer ADK'larında tanı koymada TTF-1 MAdL'ye göre daha anlamlı bulunmuştur. Metastatik ADK'larda ayırıcı tanıda tiroid kanserleri ön tanıda bulunmakta ise ya da histopatolojik olarak şüpheli bir durum var ise TTF-1 (+) boyanan olguları ekarte etmek için MAdL kullanımı faydalı olacaktır.

AK'de tanı koyma ve ayırıcı tanıdaki güçlükler sadece bir tek belirtece yoğunlaşmak yerine çeşitli İHK belirteçlerden oluşan bir panel kullanma ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda olduğu gibi SHK ve ADK için spesifik belirteçleri içeren benzer çalışmalar bulunmaktadır.

Montezuna ve arkadaşları biyopsi spesmenlerinde primer ve metastatik akciğer karsinomlarını ayırt etmek için SK7, SK 20, TTF-1 ve p63'ü içeren 4 İHK belirteçten oluşan bir panel çalışması yapmışlardır. TTF-1 ADK için son zamanlarda en iyi belirteç olarak

tanımlanırken p63'ün bir izoformu olan p40'ın ise SHK için spesifik olduğu ortaya konmuştur. Bu bulgular temel alınarak iki aşamalı yaklaşımla başlayan çalışmada öncelikle p63 kullanılarak tipik SHK'ların ayırımı yapılmış. Daha sonra SK7, SK 20 ve TTF-1 kullanılarak ADK'ların primer mi yoksa metastatik mi olduğu ortaya konmuştur. 443 bronş biyopsisini içeren bu çalışma 198 (%44.7) ADK, 127 (%28.7) SHK ve 9 (%2) Adenoskuamöz Karsinom içermektedir. 40 olgu (%9) SK7 (+) olduğu için akciğer karsinomu olarak kabul edilmiş ancak diğer belirteçler (-) olduğu için sınıflandırılmamıştır. 10 olguda (%2.3) ADK morfolojisi vardı ama hem SK20 hem de SK7 (+) olduğu için primer mi yoksa ekstrapulmoner orijinli mi tespit edilememiştir. 58(%13) olgunun metastaz olduğu görüldü. Metastazların %43'ü kolorektal, %36'sı meme, %9'u jinekolojik, %5'i sindirim sistemi, %3'ü prostat ve %4'ü diğer sistemlerden kaynaklanmaktaydı. Bu boyamalar sonucunda KHDAK sınıflamasında panelin pozitif prediktif değeri ADK için %93.8, SHK için %88.9 olarak tespit edilmiştir(99).

Pelosi ve arkadaşları , KHDAK'nin sınıflandırması için küçük biyopsiler ve hücre bloklarında p40 ve TTF-1 immunoreaktivitesinin değerlendirildiği çalışmaları toplam 46 olgunun 30'u ADK, 10'u SHK, 5'i adenoskuamöz karsinom ve 1 tanesi sarkomatoid karsinomdu . p40-/TTF-1- veya p40-/TTF-1+ ADK için, p40+/TTF-1- SHK için; p40+/TTF-1+ veya p40+/TTF-1- adenoskuamöz karsinom için tanısal kombinasyon olarak kabul edilmiştir. Tek olgu olan sarkomatoid karsinomda p40 ve TTF-1 (-) ekspresyon gösterirken; 1 tane pleomorfik ADK'da ve 1 tane de işi ve dev hücreli ADK'da her iki belirteç (-) bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda 41/46(%89) oranında tanısal olarak cerrahi spesmenle küçük biyopsi/hücre bloğu arasında İHK'sal olarak doğru sınıflamaya ulaşıldığı tespit edilmiştir(67).

Whithaus ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ADK'ları SHK'lardan ayırmak için Napsin A, SK 5/6, p63 ve TTF-1 içeren bir panel kullanmışlardır. 291 AK olgusunun 197'si (%75) ADK, 66'sı (%25) SHK iken 28 olgu sınıflandırılmayan olgulardı. ADK için Napsin A %83 sensitif, %98 spesifik iken TTF-1 %60 sensitif ve %98 spesifik bulunmuştu. SHK için SK 5/6 %53 sensitif, %96 spesifik iken p63 %95 sensitif ve %86 spesifik bulunmuş olup bu çalışma ile ADK'ları SHK'lardan ayırmak için Napsin A ve p63 panelinin %94 spesifite ve %96 sensitivite gösterdiği ortaya konmuştur(100).

Reckman ve arkadaşları çalışmalarında ADK'ları SHK'lardan ayırmak için en az belirteç kullanarak bir panel oluşturmayı amaçlamışlar ve TTF-1, p63, SK 5/6 ve 34βE12'ten oluşan bir panel uygulamışlardır. Toplam 315 olguda değerlendirilen boyamalar sonucunda TTF-1/p63 kombinasyonunun ADK'ları SHK'lardan ayırmak için %100 doğruluk göstererek yeterli olduğunu, üçüncü bir belirtece gerek olmadığını göstermişlerdir(101).

Nobre ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SHK ve ADK ayırıcı tanısında p63, TTF-1 ve Napsin-A ana İHK belirteçler olarak kullanılmasına rağmen p63'ün ADK'da yanlış (+) ekspresyon göstermesinden dolayı p63'ün bir izoformu olan p40'ın SHK için daha yüksek spesifitesi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada p40 ve p63 karşılaştırıldığında tüm SHK olgularının p63(+) olduğu, birkaç ADK olgusunun p63(+) olduğu ve büyük hücreli lenfomalarda da p63 (+) ekspresyonu tespit edilirken; p40'ın tüm SHK olgularında ve sadece birkaç tane ADK olgusunda (+) ekspresyon gösterdiği ifade edilmiştir. Dahası TTF-1'in de SHK'da nadir olarak fokal reaktivite gösterebildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada p40'ın SHK için %100 sensitivite ve %83-100 spesifite gösterdiği belirtilmiş ve p40'ın rutin SHK tanısında kullanılması önerilmiştir. Bir kombinasyon olarak da TTF-1 ve p40 İHK belirteçlerinin ADK ve SHK ayırımında kullanılmasının en iyi yaklaşım olduğunu belirtmişlerdir(102).

Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz istatistiksel sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bir kombinasyon olarak TTF-1 ve p40 İHK belirteçlerinin akciğerde ADK ve SHK ayırımında kullanılmasının en iyi yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Metastatik ADK'larda ise TTF-1'in tiroid kanser metastazları haricinde en yararlı belirteç olduğu tespit edilmiş olmakla birlikte tiroid kanseri ön tanısı olan ya da histopatolojik olarak tiroid kaynaklı primer bir tümörden şüphelenilmiş ise bu durumda MADL'nin ayırıcı tanıda çok yararlı ve gerekli bir belirteç olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur.

6. SONUÇ

Çalışmamızda primer akciğer ADK ile SHK ayırımında ve akciğerin metastatik ADK' larında p40, p63, MAdL ve TTF-1 İHK belirteçlerinin önemini ve birbirlerine olan üstünlüklerini araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlarla tümör tipleri arasındaki ilişkiyi gözden geçirdik. Sonuç olarak;

-AK kadın ve erkekte en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan kanser tipidir. AK tanısı, patolojinin zor alanlarından biri olup dikkate alınması gereken asıl nokta H&E kesitlerindeki histolojik ve sitolojik özellikler olmakla birlikte daha güvenilir sonuçlar alınması için İHK incelemeler gereklidir ,özellikle doku kısıtlılığının olduğu iğne biyopsilerinde malignite tanısı ve ayırıcı tanısı bazen çok zor olmaktadır, bu yüzden tanı koymada yardımcı olması amacı ile İHK belirteçleri kullanmak zorunludur.

- p40, p63, MAdL ve TTF-1 bu amaçla kullanılan ve halen çok sayıda araştırmaya konu olan İHK belirteçlerdir.

-p40'ın SHK için sensitivitesi %89, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %95,55, yalancı pozitifliği %0, yalancı negatifliği %10,52'dir. p40 SHK tanılı olguların %85(16)'inde yüksek yoğunlukta, %5(1)'inde düşük yoğunlukta boyanma göstermektedir. Primer ve metastatik ADK tanılı olgularda boyanma tespit edilmemiştir.

-p63'ün SHK için sensitivitesi %100, spesifitesi %62,79, pozitif prediktif değeri %54,28, negatif prediktif değeri %100, yalancı pozitifliği %37,20 yalancı negatifliği %0'dır. p63 SHK tanılı olguların %89'unda yüksek yoğunlukta, %11'inde düşük yoğunlukta boyanma göstermektedir. Metastatik ADK tanılı olgularda boyanma tespit edilmemiştir . Ancak ADK tanılı olguların %55'inde de p63 ile düşük yoğunlukta bir boyanma tespit edilmiştir. ADK'larda p63 için yanlış pozitifliğin %57,57 olduğu istatistiki çalışmalarımızda da ortaya konmuştur. p63 ile düşük yoğunlukta boyanma SHK'leri primer ADC'lardan ayırmada güçlük yaratacağından yapılan bu çalışmada literatür bilgilerine paralel olarak p40'ın SHK tanısı ve ayırıcı tanısında p63'ten daha faydalı bir belirteç olduğu ortaya konmuştur.

-TTF-1'in akciğer primer ADK'i için sensitivitesi %96,55, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %97,05, yalancı pozitifliği %0, yalancı negatifliği %3,44'tür. ADK tanılı olguların %79'unda TTF-1 ile yüksek yoğunlukta boyanma

saptanmış olup %17'sinde düşük yoğunlukta boyanma izlenmiştir. SHK'larda ve metastatik ADK'larda boyanma tespit edilmemiştir.

-MAdL'nin primer ADK için sensitivitesi %82,75, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %86,84, yalancı pozitifliği %0, yalancı negatifliği %17,24'tür. MAdL ile boyanma gösteren ADK oranı yüksek yoğunlukta %37 iken düşük yoğunlukta %45'tir. TTF-1'de ise bu oranlar yüksek yoğunlukta boyanma için %79 ve düşük yoğunlukta boyanma için %17 bulunmuştur. TTF-1'in hem %96,5 sensitivite ve %100 spesifite göstermesi ve hem de ADK'larda %79 oranında yüksek yoğunlukta boyanma göstermesi nedeniyle ADK'larda tanı koyma aşamasında MAdL'den daha faydalı bir belirteç olduğu saptanmıştır.

-p40 ve p63; olgulara aynı anda uygulanıp değerlendirilğinde p40 bu olgularda tek başına yüksek sensitivite ve spesifite gösterdiği için SHK tanısında daha anlamlı ve faydalı bir belirteç olarak bulunmuştur.

-TTF-1 ve MAdL beraber uygulanıp değerlendirilğinde sensitivite ve spesifite oranları TTF-1 tek başına uygulandığı zaman da aynıdır. Bu yüzden akciğer ADK'larında tanı koymada TTF-1 MAdL'ye göre daha anlamlı bulunmuştur.

-Metastatik ADK'larda bu dört belirteçten hiçbiri ile boyanma saptanmamıştır.

-Bu veriler ışığında her dört belirtecin de tanıda ve ayırıcı tanıda çok yüksek öneme sahip olduklarını gördük, fakat p40 ve TTF-1'in beraber kullanımının primer ADK ve SHK ayırıcı tanısında daha kuvvetli ve doğru sonuca götüren belirteçler oldukları ortaya konmuş oldu.

- AK tanısı, patolojinin zor alanlarından birisidir, histopatolojik ve sitolojik özelliklere ne kadar dikkat edilse de günümüzde kesin tanıya varabilmek için yardımcı araçlara ihtiyaç duyulmaktadır. İmmunohistokimya ise bu konuda kullanılan en hızlı sonuç veren ve en fazla öneme sahip alanlardan birisidir. Bu nedenle akciğer SHK, ADK ayırıcı tanısında olduğu gibi birçok konuda doğru tanı ve doğru tedavi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization [internet sitesi]. International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN 2008, Section of Cancer Information. Cancer Incidencem and Mortality Worldwide in 2008. web adresi: (<http://globocan.iarc.fr/>).
2. Kuzey, Gamze Mocan, Şükrü Oğuz ve Zergeroğlu Sema. Temel patoloji. Güneş Kitabevi, 2007; 381-390.
3. Travis WD, Brambilla E, Hermelink HKM, Haris CC. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumors of lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC press, 2004.
4. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, Yesner R. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. Human Pathology. 1985; 16(6): 569-579.
5. Sadler T.W. Langman's Medikal Embriyoloji, 6.baskı. 1989. Palme Yayıncılık: 216- 222.
6. Warburton D, Schwarz M, Tefft D, Flores-Delgado G, Anderson KD, Cardoso WV. The molecular basis of lung morphogenesis. Mechanisms of Development. 2000; 15; 92(1): 55-81.
7. Stocker JT, Dehner LP. Pediatric Pathology, 2nd edition. 1992. Lippincott JV: 505- 510.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease,7th edition. Philadelphia: E Saunders, 2005; 711-773.
9. Koss LG, Melamed MR. Koss' Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006; 646-670.
10. Di Fiore MSH. Histoloji Atlası, 5. baskı, 1981.Güven Yayınevi: 182-185.
11. Olak J, Colson Y. Gender differences in lung cancer: have we really come a long way, baby? The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2004; 128(3): 346-351.
12. Huber RM, Stratakis DF. Molecular oncology--perspectives in lung cancer. Lung Cancer. 2004; 45 Suppl 2: 209-213.

13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2005; 55(2): 74-108.
14. Özacar R, Böncü M, Yıldırım Y, Halilçolar H. Koah'lı olgularda akciğer kanseri. Akciğer Arşivi. 2002; 4: 177-181
15. Arınç S, Özvaran MK, Güngör N, Çelik O, Soğukpınar Ö, Çolak F, Baran R. Hastanemizde tanı alan akciğer kanserli olguların epidemiyolojik ve histolojik özellikleri. Akciğer Arşivi. 2005; 6: 149-152.
16. Hayretbağ HA, Akkoçlu A. Akciğer kanseri epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi TıpBilimleri 2006; 2(12): 58-65.
17. Moran CA. Pulmonary adenocarcinoma: the expanding spectrum of histologic variants. Archives Pathology and Laboratory Medicine. 2006; 130(7): 958-962.
18. Sulu E, Damadoğlu E, Nergiz S, Ertuğrul M, Saltürk C, Ögütçü-Karabay E, Yılmaz A. Primer akciğer kanserinde tümör tipi ve cinsiyet dağılımı değişiyor mu? 2004 yılı sonuçlarının daha önceki yıllar ile karşılaştırılması. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2007; 55(1): 59-63.
19. Yılmaz A, Özvaran K, Unutmaz S, Bayramgürler B, Akaya E, Yazıcıoğlu Ö, Düzgün S. Akciğer kanserli olgularda tümör tipi ve bazı epidemiyolojik özellikler değişiyor mu? (1992-1998). Toraks Dergisi 2001; 2: 6-8.
20. Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde akciğer kanseri tanısı konulan hastaların histolojik ve epidemiyolojik değerlendirilmesi. Toraks Dergisi. 2004; 5(3): 148-153
21. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. International Journal of Cancer. 1994; 59(4): 494-504.
22. Kopper L, Tímár J. Genomics of lung cancer may change diagnosis, prognosis and therapy. Pathology Oncology Research. 2005; 11(1): 5-10.
23. Tyczynski JE, Bray F, Aareleid T, Dalmás M, Kurtinaitis J, Plesko I, Pompe-Kirn V, et al.

Lung cancer mortality patterns in selected Central, Eastern and Southern European countries. *International Journal of Cancer*. 2004; 109(4): 598-610.

24. Kogan EA, Cherniaev AL, Chuchalin AG, Samsonova MV, Demura SA, Sekamova SM, Zholt S, et al. Morphologic and molecular-genetic characterization of lung cancer developing in people who have worked at nuclear facilities and who have lived in Russian territories polluted after the accident at the Chernobyl power plant. *Arkiv Patologii*. 1999; 61(1): 22-26.
25. Salgia R, Skarin AT. Molecular abnormalities in lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16(3): 1207-1217.
26. Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, Varella-Garcia M, Franklin WA. Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: perspectives for targeted therapies. *Lung Cancer*. 2003; 41 Suppl 1: 29-42.
27. Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, Hirsch FR. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10(12 Pt 2): 4227s-4232s.
28. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol* 2011; 6: 244-85.
29. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *The European Respiratory Journal*. 2001; 18(6): 1059-1068.
30. Mills SE. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins,; 1173-1217, 2004.
31. Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR. *Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*, 4th edition. Elsevier: 941-942, 2006.
32. Dulmet-Breder E, Jaubert F, Huchon G: Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma. *Cancer*. 1986; 57(7):1358-1364

33. Cooper L, Hagenschneider JK, Banky S, Rosado-de-Christenson ML, Suster S: Papillary endobronchial squamous cell carcinoma. *Annals Diagnostic Pathology*. 2005; 9(5): 284-288.
34. Foroulis CN, Iliadis KH, Mauroudis PM, Kosmidis PA: Basaloid carcinoma, a rare primary lung neoplasm: report of a case and review of the literature. *Lung Cancer*. 2002; 35(3): 335-338.
35. Jerome Marson V, Mazieres J, Groussard O, Garcia O, Berjaud J, Dahan M, Carles P, et al. Expression of TTF-1 and cytokeratins in primary and secondary epithelial lung tumours: correlation with histological type and grade. *Histopathology*. 2004; 45(2): 125-134.
36. Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and squamous carcinomas of the lung: a comparative study. *ModernPathology*. 2006; 19(3): 417-428.
37. Zhang H, Liu J, Cagle PT, Allen TC, Laga AC, Zander DS. Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Modern Pathology*. 2005; 18(1): 111-118.
38. Pankiewicz W, Minarowski L, Niklińska W, Naumnik W, Nikliński J, Chyczewski L. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2007; 45(2): 65-74.
39. Silver SA, Askin FB. True papillary carcinoma of the lung: a distinct clinicopathologic entity. *American Journal of Surgical Pathology*. 1997; 21(1): 43-51.
40. Merchant SH, Amin MB, Tamboli P, Ro J, Ordóñez NG, Ayala AG, Czerniak BA, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of lung: immunohistochemical study and comparison with non-pulmonary signet-ring cell carcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*. 2001; 25(12): 1515-1519.
41. Johansson L, Andersson C, Albin M. Immunohistochemical study of 158 lung carcinomas. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 1992; 100(10): 914-921.

42. Uzaslan E, Stuempel T, Ebsen M, Freudenberg N, Nakamura S, Costabel U, Guzman J. Surfactant protein A detection in primary pulmonary adenocarcinoma without bronchioloalveolar pattern. *Respiration*. 2005; 72(3): 249-253.
43. Taştepe Abdullah İrfan, Çermik Hakan, Akciğer Kanserinde Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımı, Akciğer Tümörlerinde Sınıflama, *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2014; s.26.
44. Natalie AL, Aart GJ. Molecules in focus p63. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2002; 34: 6-9.
45. Mills AA. p63: oncogene or tumor suppressor? *Current Opinion in Genetics and Development*. 2006; 16(1): 38-44.
46. Moll UM, Slade N: p63 and p73. Roles in development and tumor formation. *Molecular Cancer Research*. 2004; 2(7): 371-386.
47. Barbieri CE, Pietenpol JA. p63 and epithelial biology. *Experimental Cell Research*. 2006; 312 (6): 695-706.
48. Daniely Y, Liao G, Dixon D, Linnoila RI, Lori A, Randell SH, Oren M, et al. Critical role of p63 in the development of a normal esophageal and tracheobronchial epithelium. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*. 2004; 287(1): 171-181.
49. Osada M, Ohba M, Kawahara C, Ishioka C, Kanamaru R, Katoh I, Ikawa Y, et al. Cloning and functional analysis of human p51, which structurally and functionally resembles p53. *Nature Medicine*. 1998; 4(7): 839 – 843.
50. Senoo M, Seki N, Ohira M, Sugano S, Watanabe M, Inuzuka S, Okamoto T, et al. A second p53-related protein, p73L, with high homology to p73. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998; 248(3): 603- 607.
51. Trink B, Okami K, Wu L, Sriuranpong V, Jen J, Sidransky D. A new human p53 homologue. *Nature Medicine*. 1998; 4 (7) : 747 – 748.
52. Yang A, Kaghad M, Wang Y, Gillett E, Fleming MD, Dotsch V, Andrews NC, et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-

- inducing, and dominant-negative activities. *Molecular Cell*. 1998; 2(3): 305–316.
53. Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, Lin D, Garraway L, Yang A, et al. p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. *The American Journal of Pathology*. 2000; 157(6): 1769- 1775.
 54. Dohn M, Zhang S, Chen X. p63a and DNp63a can induce cell cycle arrest and apoptosis and differentially regulate p53 target genes. *Oncogene*. 2001; 20(25): 3193-3205.
 55. Yang A, Kaghad M, Wang Y, Gillett E, Fleming MD, Dotsch V, Andrews NC, Caput D, McKeon F: p63, a p53 homolog at 3q27–29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Mol Cell* 1998; 2: 305–316.
 56. McKeon F: p63 and the epithelial stem cell: more than status quo? *Genes Dev* 2004; 18: 465–469.
 57. Lee H, Kimelman D: A dominant-negative form of p63 is required for epidermal proliferation in zebrafish. *Dev Cell* 2002; 2: 607–616.
 58. Liefer KM, Koster MI, Wang XJ, Yang A, McKeon F, Roop DR: Down-regulation of p63 is required for epidermal UV-B-induced apoptosis. *Cancer Res* 2000; 60: 4016–4020.
 59. Nylander K, Vojtesek B, Nenutil R, Lindgren B, Roos G, Zhanxiang W, Sjostrom B, Dahlqvist A, Coates PJ: Differential expression of p63 isoforms in normal tissues and neoplastic cells. *J Pathol* 2002; 198: 417–427.
 60. Di Como CJ, Urist MJ, Babayan I, Drobnjak M, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, Pohar K, Hoos A, Cordon-Cardo C: p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 494–501.
 61. Reis-Filho JS, Milanezi F, Amendoeira I, Albergaria A, Schmitt FC: Distribution of p63, a novel myoepithelial marker, in fine-needle aspiration biopsies of the breast: an analysis of 82 samples. *Cancer* 2003; 99: 172–179.
 62. Reis-Filho JS, Milanezi F, Amendoeira I, Albergaria A, Schmitt FC: p63 staining of myoepithelial cells in breast fine needle aspirates: a study of its role in differentiating

- in situ from invasive ductal carcinomas of the breast. *J Clin Pathol* 2002; 55: 936–939.
- 63.** Pelosi G, Pasini F, Olsen Stenholm C, Pastorino U, Maisonneuve P, Sonzogni A, Maffini F, et al. p63 immunoreactivity in lung cancer: yet another player in the development of squamous cell carcinomas? *The Journal of Pathology*. 2002; 198(1): 100-109.
- 64.** Wang BY, Gil J, Kaufman D, Gan L, Kohtz DS, Burnstein DE. p63 in pulmonary epithelium, pulmonary squamous neoplasms and other pulmonary tumors. *Human Pathology*. 2002; 33(9): 921-926
- 65.** Camilo R, Capelozzi VL, Siqueira SA, Del Carlo Bernardi F. Expression of p63, keratin 5/6, keratin 7, and surfactant-A in non-small cell lung carcinomas. *Human Pathology*. 2006; 37(5): 542-546.
- 66.** Nonaka D: A study of deltaNp63 expression in lung non-small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 895–899.
- 67.** Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F, Maisonneuve P, Rossi G, Barbareschi M, Graziano P, Cavazza A, Rekhman N, Pastorino U, Scanagatta P, Papotti M: DeltaNp63 (p40) and thyroid transcription factor-1 immunoreactivity on small biopsies or cellblocks for typing non-small cell lung cancer: a novel two-hit, sparing-material approach. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 281–290.
- 68.** Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhman N: P40 (deltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2012; 25: 405–415.
- 69.** Uramoto H, Yamada S, Hanagiri T: Immunohistochemical staining with deltaNp63 is useful for distinguishing the squamous cell component of adenosquamous cell carcinoma of the lung. *Anticancer Res* 2010; 30: 4717–4720.
- 70.** H Schultz, S Marwitz, B Baron-Lühr, G Zissel, C Kugler, K F Rabe, P Zabel, E Vollmer, J Gerdes, and T Goldmann: Generation and evaluation of a monoclonal antibody, designated MAdL, as a new specific marker for adenocarcinomas of the lung. *Br J Cancer*. 2011 Aug 23; 105(5): 673–681.

71. Civitareale D, Lonigro R, Sinclair AJ, et al. A Thyroid-specific nuclear protein essential for tissue-specific expression of the thyroglobulin promoter. *EMBO J* 1989; 8: 2527-2543.
72. Tan D, Li Q, Deeb G, et al. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: a high-throughput tissue microarray and immunohistochemistry study. *Hum Pathol*. 2003 Jun;34(6):597-604.
73. Kalhor N, Zander DS, Liu J. TTF-1 and p63 for distinguishing pulmonary small-cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma in previously pap-stained cytologic material. *Modern Pathology* (2006) 19, 1117-1123.
74. Afify AM, al-Khafaji BM. Diagnostic utility of thyroid transcription factor-1 expression in adenocarcinomas presenting in serous fluids. *Acta Cytol* 2002; 46: 675-678.
75. Ikeda K, Clark JC, Shaw-White JR, et al. Gene structure and expression of human thyroid transcription factor-1 in respiratory epithelial cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 8108-14.
76. Reynolds PR, Mucenski ML, Whitsett JA. Thyroid transcription factor (TTF) -1 regulates the expression of midkine (MK) during lung morphogenesis. *Dev Dyn*. 2003 Jun;227(2):227-37.
77. Katoh R, Miyagi E, Nakamura N, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in human C cells and medullary carcinomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 386-393.
78. Bohinski RJ, Bejarano PA, Balko G, et al. Determination of lung as the primary site of cerebral metastatic adenocarcinomas using monoclonal antibody to thyroid transcription factor-1. *J Neurooncol* 1998; 40: 227-231.
79. Di Loreto C, Di Lauro V, Puglisi F, et al. Immunocytochemical expression of tissue specific transcription factor-1 in lung carcinoma. *J Clin Pathol* 1997; 50; 30-32.
80. Nakamura N, Miyagi E, Murata S, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in normal and neoplastic lung tissues. *Mod Pathol* 2002; 15: 1058-1067.
81. Khor A, Whitsett JA, Stahlman MT, et al. Utility of surfactant protein B precursor and thyroid transcription factor-1 in differentiating adenocarcinoma of the lung from

- malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 1999; 30: 695-700.
- 82.** Prok AL, Prayson RA. Thyroid transcription factor-1 staining is useful in identifying brain metastases of pulmonary origin. *Ann Diagn Pathol*. 2006;10:67-71.
- 83.** Bai XY, Shen H. Mutational analysis of thyroid transcription factor-1 gene (TTF-1) in lung carcinomas. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2008 ;44:17-25. Epub 2007 Dec 11.
- 84.** Barlesi F, Pinot D, Legoffic A, et al. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *Br J Cancer* .2005 ;93:450-2.
- 85.** Stenhouse G, Fyfe N, King G, et al. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57:383-387.
- 86.** Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 767-773.
- 87.** Cheuk W, Kwan MY, Suster S, et al. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 228-231.
- 88.** Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, et al. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2000; 13: 238-242.
- 89.** Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinoma and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000; 36: 415- 420.
- 90.** Srodon M, Westra WH. Immunohistochemical Staining for Thyroid Transcription Factor-1: A Helpful Aid in Discerning Primary Site of Tumor Origin in Patients With Brain Metastases. *Hum Pathol*. 2002;33:642-5.
- 91.** Nart D, Sarsık B, Doğanavsargil B, Sezak M, Yaman B, Çiris M, Veral A. Primer ve metastatik akciğer tümörlerinin ayırıcı tanısında tiroid transkripsiyon faktör-1

ekspresyonunun önemi ve güvenilirliği. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine*, 47(3) :171-175, 2008.

92. Lian Liu, Cynthia Cohen, Momin T. Siddiqui. Thyroid Transcription Factor 1 and Napsin A Double Staining in Lung Adenocarcinoma in Pleural Fluid. *Acta Cytologica* 2012;56:425–430.
93. Nazneen Fatima, Cynthia Cohen, Diane Lawson and Momin T. Siddiqui. TTF-1 and Napsin A Double Stain A Useful Marker for Diagnosing Lung Adenocarcinoma on Fine-Needle Aspiration Cell Blocks. *Cancer Cytopathology* April 25, 2011;127-133.
94. Hunter Johnson, Cynthia Cohen, Nazneen Fatima, David Duncan, Momin T. Siddiqui. Thyroid Transcription Factor 1 and Napsin A Double Stain: Utilizing Different Vendor Antibodies for Diagnosing Lung Adenocarcinoma. *Acta Cytologica* 2012;56:596–602.
95. Li Li, Xiaorong Li, Jieyun Yin, Xia Song, Xiaochen Chen, Jiane Feng, Hongyu Gao, Li Liu Sheng Wei. The High Diagnostic Accuracy of Combined Test of Thyroid Transcription Factor 1 and Napsin A to Distinguish between Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, July 2014, Volume 9, Issue 7;1-7.
96. Kelly J. Butnor, James L. Burchett. p40 (Δ Np63) and keratin 34 β E12 provide greater diagnostic accuracy than p63 in the evaluation of small cell lung carcinoma in small biopsy samples. *Human Pathology* (2013) 44, 1479–1486)
97. Takahiro Tatsumori, Koji Tsuta, Kyohei Masai, Tomoaki Kinno, Tomoko Taniyama, Akihiko Yoshida, Kenji Suzuki and Hitoshi Tsuda. p40 is the Best Marker for Diagnosing Pulmonary Squamous Cell Carcinoma: Comparison With p63, Cytokeratin 5/6, Desmocollin-3, and Sox2. *Applied Immunohistochemistry&Molecular Morphology* , Volume 22, Number 5, May/June 2014; 377-382
98. Brian T., Collins Jeff F., Wang Cory T. Bernadt. Utilization of p40 (Δ Np63) with p63 and Cytokeratin 5/6 Immunohistochemistry in Non-Small Cell Lung Carcinoma Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Acta Cytologica* 2013;57:619–624

- 99.** Diana Montezuma, Rosa Azevedo, Paula Lopes, Renata Vieira, Ana Luísa Cunha, Rui Henrique. A panel of four immunohistochemical markers (CK7, CK20, TTF-1, and p63) allows accurate diagnosis of primary and metastatic lung carcinoma on biopsy specimens. *Virchows Arch* (2013) 463:749–754.
- 100.** Kenneth Whithaus, Junya Fukuoka, Thomas J. Prihoda, Jaishree Jagirdar. Evaluation of Napsin A, Cytokeratin 5/6, p63, and Thyroid Transcription Factor 1 in Adenocarcinoma Versus Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Arch Pathol Lab Med*—Vol 136, February 2012; 155-162.
- 101.** Natasha Rekhtman, Daphne C Ang, Camelia S Sima, William D Travis and Andre L Moreira. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Modern Pathology* (2011) 24, 1348–1359.
- 102.** Ana Rita Nobre, André Albergaria, Fernando Schmitt. p40: A p63 Isoform Useful for Lung Cancer Diagnosis – A Review of the Physiological and Pathological Role of p63. *Acta Cytologica* 2013;57:1–8.