



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRİMER AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARI İLE PLEVRA YERLEŞİMLİ
EPİTELOİD TİP MALİGN MEZOTELYOMALARIN AYIRICI TANISINDA
NAPSİN A, CAVEOLİN-1, TİP III KOLLAJEN VE TENASCİN-X
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANTİKORLARIN ROLÜ**

Dr. Selva KABUL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2015



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRİMER AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARI İLE PLEVRA YERLEŞİMLİ
EPİTELOİD TİP MALİGN MEZOTELYOMALARIN AYIRICI TANISINDA
NAPSİN A, CAVEOLİN-1, TİP III KOLLAJEN VE TENASCİN-X
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANTİKORLARIN ROLÜ**

Dr. Selva KABUL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Elif Ülker AKYILDIZ

BURSA-2015

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	22
Bulgular.....	26
Tartışma ve Sonuç.....	52
Kaynaklar.....	61
Teşekkür.....	65
Özgeçmiş.....	66

ÖZET

Malign mezotelyoma, başta plevrayı ve diğer serozal yüzeyleri döşeyen mezotel hücrelerinden gelişen, kötü seyirli, nadir görülen malign bir tümördür. Malign mezotelyomanın çeşitli histolojik paternler göstermesi nedeniyle, özellikle epiteloid tip plevral malign mezotelyomanın, periferik yerleşimli ve plevra invazyonu oluşturan primer akciğer adenokarsinomuyla ayırıcı tanısı patoloğlar açısından zordur. Bu durumda immünohistokimyasal antikorlar ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Çalışmamızda, akciğer adenokarsinomuyla epiteloid tip malign mezotelyomaların ayırıcı tanısında, napsin A, caveolin-1, tip III kollajen ve tenascin-X immünohistokimyasal antikorlarının değerini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamız için 2005-2014 yılları arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji bölümünde tanı almış 35 akciğer adenokarsinomu ile 35 epiteloid tip malign mezotelyoma olgusunun tümör içeren parafin bloklarına, napsin A, caveolin-1, tip III kollajen ve tenascin-X antikorları uygulandı, her iki tümördeki boyanma oranları incelendi.

Adenokarsinom olgularının 25'i erkek, 10'u kadın (erkek/ kadın 2.5), malign mezotelyoma olgularının 19'u erkek, 16'sı kadın (erkek/ kadın oranı 1.1) olarak belirlendi. Olguların yaş ortalaması adenokarsinomda 62, malign mezotelyomada 62 olarak saptandı.

Adenokarsinom olgularında; napsin A ile %94.3 oranında, caveolin-1 ile %40 oranında, tenascin-X ile %37.2 oranında pozitive görülürken, tip III kollajen ile pozitiflik saptanmadı. Malign mezotelyoma olgularında; napsin A ile %2.9 oranında, caveolin-1 ile %97.2 oranında, tip III kollajen ile %17.1 oranında, tenascin-X ile %88.6 oranında pozitiflik belirlendi. Her 4 antikorun immünohistokimyasal boyanmasında, adenokarsinom ve malign mezotelyoma olguları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

Sonuç olarak; napsin A, caveolin-1, tip III kollajen ve tenascin-X antikorlarının, akciğer adenokarsinomu ve plevral epiteloid tip malign mezotelyomaların ayırıcı tanısında yarar sağlayabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Adenokarsinom, malign mezotelyoma, immünohistokimya.

SUMMARY

The Role of Immunohistochemical Antibodies, Namely, Napsin A, Caveolin-1, Type III Collagen and Tenascin-X, in the Differential Diagnosis of Primary Lung Adenocarcinoma and Pleural Epithelioid Malignant Mesothelioma

Malignant mesothelioma is a rare malignant tumour, with a poor outcome, which develops in the mesothelial cells lining serosal surfaces, primarily the pleura. Since malignant mesothelioma may display a variety of histological patterns, there may be problems, for the pathologists, in the differential diagnosis of pleural epithelioid malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma which is localized in the periphery of lung and invades pleura. In such cases, immunohistochemical antibodies might be useful for the differential diagnosis. In our present study, we aimed to determine the value of napsin A, caveolin-1, type III collagen and tenascin-X markers in the differential diagnosis of lung adenocarcinoma and epithelioid malignant mesothelioma.

The study included 35 cases of lung adenocarcinoma and 35 cases of epithelioid malignant mesothelioma which were diagnosed in the Uludag University Medical Faculty, Department of Pathology, between the years of 2005-2014. Tumour-containing paraffin-embedded tissue sections of these cases were applied napsin A, caveolin-1, type III collagen and tenascin-X antibodies by use of immunohistochemistry and immunohistochemical expression characteristics of these markers in both tumours were evaluated.

Among the 35 adenocarcinoma cases, 25 cases were male and 10 were female (gender ratio of 2.5:1) and the median age was 62 years. 19 cases of the malignant mesothelioma patients were male and 16 cases of them were female (gender ratio of 1.1:1) and the median age was also 62 years.

Adenocarcinoma cases were napsin A positive in 94.3%, caveolin-1 positive in 40% and tenascin-X positive in 37.2%. All of the cases were negative for type III collagen. Malignant mesothelioma cases were napsin A positive in 2.9%, caveolin-1 positive in 97.2%, type III collagen positive in 17.1% and tenascin-X positive in 88.6%. A statistically significant difference was found between the cases of adenocarcinoma and malignant mesothelioma in immunohistochemical staining of all these markers.

In conclusion, napsin A, caveolin-1, type III collagen and tenascin-X markers were evaluated to be useful in the immunohistochemical differential diagnosis of pulmonary adenocarcinoma and pleural epithelioid malignant mesothelioma.

Key words: Adenocarcinoma, malignant mesothelioma, immunohistochemistry.

GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve en sık ölüme yol açan kanser türüdür. Erkeklerde olguların %85-90'ı sigara ile ilişkilidir. En sık görülen iki tip skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom olup, birçok ülkede adenokarsinom sıklığının artmakta olduğu belirtilmektedir (1).

Malign mezotelyoma plevranın en sık tümörü olup etyolojisinde asbest maruziyeti önemli bir rol oynar. Çok çeşitli histopatolojik morfolojiye sahip olmasından dolayı diğer tümörler ile ayırıcı tanısında güçlük yaşanabilmektedir (2).

Özellikle periferik yerleşimli akciğer adenokarsinomları plevrayı invaze edebilir. Plevra tutulumlu akciğer adenokarsinomlarıyla pleval epitelooid tip malign mezotelyomaların ayırımı patologlar için önemli bir sorun oluşturabilir. Bazı vakalarda klinik, radyolojik ve histomorfolojik bulgular yeterli olmadığında immünohistokimyasal, histokimyasal ve elektron mikroskopik özellikler tanıya yardımcı olabilir. Bu iki tümörün ayırımında antikorların spesifite ve sensitiviteleindeki farklılıklar nedeni ile ikili ya da üçlü immünohistokimyasal antikor kombinasyonlarının kullanımı daha uygun olmaktadır (3).

I. Akciğerlerin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

I. A. Akciğerlerin Embriyolojisi

Solunum sistemi, intrauterin dönemde, dördüncü haftanın ortalarında, primordiyal farinksin zemininde, orta hattaki laringotrakeal oluktan gelişmeye başlar. Laringotrakeal oluk aşağı doğru gelişerek primitif tüpten ayrılır ve sadece üst ucunda farinkse bağlı kalır. Laringotrakeal borunun farinkse bağlı kalan bölümünden larinks, aşağı doğru gelişen bölümünden ise trakea meydana gelir. Bu şekilde ortaya çıkan solunum tüpünün distal ucunda bir akciğer tomurcuğu gelişir ve bu tomurcuk beşinci haftanın başında sağ ve sol olmak üzere iki bronşial tomurcuğa ayrılır.

Bronşial tomurcuklar büyüyerek birer ana bronş oluşturur. Her bir ana bronştan da sekonder bronşları oluşturmak üzere iki yeni bronş tomurcuğu meydana gelir. Sekonder bronşlar, gelişmekte olan akciğerlerin loblarını desteklerler. Bronşlar dallanmaya devam ederek segmental bronşları oluşturur. Her bir segmental bronş, kendisini çevreleyen mezenkimle birlikte bronkopulmoner segmentin başlangıç halini oluşturur. Bronşial dallanma işlemi 17 sıra boyunca devam eder, doğumdan sonra da dallanma 24 sıra oluncaya kadar ek hava yolları oluşur.

Laringotrakeal tüpün endoderm yaprağı, alt solunum organlarının epitelini ve trakeobronşial salgı bezlerini oluşturur. Tüpü çevreleyen splanknik mezenkim, bu organların bağ dokusunu, kıkırdak, kas, kan ve lenf damarlarını oluşturur.

Akciğer gelişimi dört evrede gerçekleşir. Psödoglandüler evre (5-16. haftalar arası) bronşlar ve terminal bronşiollelerin oluşumunu kapsar. İkinci evre olan kanaliküler evrede (16-25. haftalar arası), bronşların ve terminal bronşiollelerin lümenleri büyür, respiratuvar bronşiolle ve alveoler kanallar gelişir. Sakküler evre (24. haftadan doğuma kadar) alveolar kanallardan terminal keselerin (primordial alveoller) oluşumunu içerir. Dördüncü evre olan alveoler evre, akciğerlerin olgunlaştığı sekizinci yaşa kadar sürer. Bu evrede respiratuvar bronşiollelerin ve alveollerin sayısı artar (4-6).

I. B. Akciğerlerin Anatomisi ve Histolojisi

Sağ akciğer üst, orta ve alt olmak üzere 3 lobdan, sol akciğer üst ve alt olmak üzere 2 lobdan oluşur. Loblar bronkopulmoner segmentlere bölünür. Sağ akciğer 10, sol akciğer ise 9 bronkopulmoner segmentten oluşur. Loblar fissurlarla ayrılır ve plevra bu fissurların içine doğru uzanım gösterir (7).

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 bronşa, sol ana bronş 2 lobar bronşa ayrılır. Lobar bronşlardan sağda 10, solda 9 olmak üzere segmental bronşlar ve onlardan da subsegmental bronşlar dallanır.

Subsegmenter bronşlardan itibaren hava yolları sırasıyla bronşiyol, terminal bronşiyol, respiratuar bronşiyol, alveoler duktus ve alveoler keselere dallanır (8).

Büyük hava yollarının iç yüzeyini, mukus sekrete eden goblet hücreleri ile karışık psödostratifiye silyalı kolumnar epitel döşer. Epitelin bazal membran tarafında ise epitel rejenerasyonunun kaynağı olan üçgen şeklinde bazal hücreler (rezerv hücreler) ile nöroendokrin sistemin bir parçası olan Kulchitsky hücreleri mevcuttur. Epitel altında ince bir lamina propria, onun da altında seröz ve müköz bez yapıları, düz kas lifleri içeren submukozal tabaka bulunur. Submukozanın derininde hiyalen kıkırdak yapısı izlenir. Lobar bronşlardan segmenter bronşlara doğru 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).

Terminal bronşiyolden itibaren goblet hücreleri yerine sekretuar fonksiyona sahip Clara hücreleri yer alır. Bu hücreler sitoplazmalarının apikal kısmında periyodik asit shift (PAS) (+), diastaza dirençli sekretuar materyal içermektedir. Respiratuar bronşiyolü döşeyen epitel ise giderek basıklaşarak küboidal epitele dönüşür. Proksimal kısmında epitelde az sayıda silya görülebilirken, ilerledikçe bunlar tamamen kaybolur.

Alveolleri döşeyen epitel iki tip hücreden oluşur; bunlar, alveoler yüzeyin %95'ini döşeyen, yassılaştırmış tip I pnömositler ile sürfaktan kaynağı olan, aynı zamanda tip I pnömosit hasarından sonra alveoler epitelin onarımını sağlayan yuvarlak tip II pnömositlerdir. Komşu alveoller arasında, alveoler septum olarak adlandırılan 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 ince bir interstisyel doku vardır. Alveol lümeninde, sıklıkla karbon partikülleri ve fagosite ettikleri materyaller ile dolu olan ve alveol epiteline gevşek bir şekilde tutunan alveoler makrofajlar mevcuttur (10).

II. Plevranın Anatomisi ve Histolojisi

Plevra akciğerleri saran seröz bir membrandır. Toraks duvarı, mediasten ve diyafragmanın üst yüzünü örten kısmına parietal plevra, akciğerlerin dış yüzünü saran kısmına visseral plevra denir. Plevranın yüzeyi tek sıralı mezotel hücreleri ile döşelidir. Mezotel hücreleri nükleol içerebilen yuvarlak nükleuslara ve oldukça geniş sitoplazmaya sahiptir. Hücre çapı 16-40 µm'dir. Subplevral alanda kan ve lenf damarları bulunur.

Aralarında yaklaşık 10 ml berrak renksiz sıvı bulunan visseral ve parietal plevra aynı membranın karşı karşıya duran birer parçası olmalarına rağmen aralarında önemli farklılıklar vardır. Visseral plevra, bağ dokusu, elastik lamina ve dışta mezotelyal tabakayı içerir. Visseral plevranın arteryal kanı bronşial arterlerden sağlanır ve venöz dönüş önce pulmoner vene, sonra da sol atriuma olur. Visseral plevra vagus siniri ve sempatik sinir trunkusunun dalları ile innerve edilir. Parietal plevra, plevranın toraks duvarını döşeyen kısmıdır. Parietal plevranın yüzeyini döşeyen tek sıralı mezotel hücreleri sitolojik olarak visseral plevra üzerinde devam eden hücrelerle aynıdır. Parietal plevranın lenfatik damarları pulmoner lenfatikler ile bağlantılı değildir, interkostal lenfatiklere drene olur. Parietal plevranın arteryel ve venöz kanı interkostal damarlardan sağlanır. Parietal plevra interkostal sinirlerin dalları ile innerve edilir (8, 11, 12).

III. Akciğer Tümörleri

Akciğer kanseri dünyada en yaygın görülen ve en sık ölüme neden olan kanser tipidir. Tüm kanserlerin %12.6'sını, kansere bağlı ölümlerin %17.8'ini oluşturur. Erkek/ kadın oranı 2.7'dir (1).

Etyolojide en önemli faktör sigaradır. Sigara ve diğer tütün kullanımları, akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ından sorumludur. Akciğer kanseri riskini içmeyenlere göre 30 kat arttırmaktadır. Risk, kullanılan tütün tipi, sayısı ve kullanım süresine göre farklılık göstermektedir. Pasif

sigara içiminde ise risk % 3.5'tir. Çeşitli organik ve inorganik maddeler ile temasın akciğer kanseri riskini arttırdığı da bilinmektedir. Bu mesleki karsinogenler arasında, arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, kadmiyum, krom, mustard gazlar, klorometil ether ve klorometil metil eter, radyasyon, vinil klorid, demir-çelik, asbest, berilyum, silika, formaldehid sayılabilir. İç ve dış ortam hava kirliliği, çevresel sigara maruziyeti, dizel yakıtların atıkları ile petrokimyasal atıklar akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan en önemli çevresel faktörlerdir. Diyet, akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan diğer bir faktördür. A vitamini ve beta karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. E vitamini ve selenyum, kanser gelişme riskini azaltmaktadır. Akciğerde skar gelişimine yol açabilen tüberküloz, interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi, pnömoni ve abse gibi hastalıklar da akciğer kanseri gelişme riskini arttırmaları. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığında da bu risk artmaktadır. Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında kanser riski yükselmektedir (1, 13, 14).

Akciğer tümörlerinin hemen tümünü karsinomlar oluşturur. Diğer histolojik alt tipler % 1'den azdır. Skuamöz hücreli karsinom erkeklerde akciğer kanserlerinin % 44'ünü, kadınlarda ise % 25'ini oluştururken, akciğer adenokarsinomu erkeklerde % 28, kadınlarda % 42 oranında görülür. Akciğer tümörlerinin en son sınıflaması 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır (Tablo 1). Bu sınıflama dışında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Birliği/ Amerikan Toraks Derneği/ Avrupa Solunum Derneği (IALCS/ATS/ERS) tarafından yapılmış çeşitli sınıflandırma şemaları mevcuttur (1, 15-18).

Tablo 1: Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflandırılması (WHO-2004)

<p>I. Malign epitelyal tümörler</p> <p>1. Skuamöz hücreli karsinom</p> <p>a) Papiller</p> <p>b) Berrak hücreli</p> <p>c) Küçük hücreli</p> <p>d) Bazaloid</p> <p>2. Küçük hücreli karsinom</p> <p>3. Adenokarsinom</p> <p>a) Adenokarsinom, mikst alt tip</p> <p>b) Asiner adenokarsinom</p> <p>c) Papiller adenokarsinom</p> <p>d) Bronkioloalveolar karsinom</p> <p>- Müsinöz</p> <p>- Nonmüsinöz</p> <p>- Mikst, nonmüsinöz ve müsinöz ya da indeterminate</p> <p>e) Müsin üreten solid adenokarsinom</p> <p>- Fetal adenokarsinom</p> <p>- Müsinöz (kolloid) karsinom</p> <p>- Müsinöz kistadenokarsinom</p> <p>- Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom</p> <p>- Berrak hücreli adenokarsinom</p> <p>4. Büyük hücreli karsinom</p> <p>5. Adenoskuamöz karsinom</p> <p>6. Sarkomatoid karsinom</p> <p>7. Karsinoid Tümör</p> <p>8. Tükrük bezi karsinomu tipinde tümörler</p> <p>- Mukoepidermoid karsinom</p> <p>- Adenoid kistik karsinom</p> <p>- Epitelyal-myoepitelyal karsinom</p> <p>9. Preinvaziv lezyonlar</p> <p>- Skuamöz karsinoma in situ</p> <p>- Atipik adenomatöz hiperplazi</p> <p>- Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</p> <p>10. Mezenkimal tümörler</p> <p>II. Benign epitelyal tümörler</p> <p>1. Papillomlar</p> <p>2. Adenomlar</p> <p>III. Lenfoproliferatif Tümörler</p> <p>IV. Diğer Tümörler</p> <p>Hamartoma</p> <p>Sklerozan hemanjiom</p> <p>Berrak hücreli tümör</p> <p>Germ hücreli tümörler</p> <p>İntrapulmoner timoma</p> <p>Melanom</p> <p>V. Metastatik Tümörler</p>

III.A. Akciğer Adenokarsinomu

Adenokarsinomlar, glandüler farklılaşma gösteren veya müsin üretimi yapan malign epitelyal tümörlerdir. Asiner, papiller, bronkioloalveoler, solid ve mikst büyüme paternleri gösterirler (19).

Adenokarsinomun görülme sıklığı birçok ülkede skuamöz hücreli karsinomu geçmiştir. Adenokarsinomlar 1950'li yıllarda akciğer kanserlerinin % 5'ini oluşturmaktayken, son yıllarda bu oranın % 35-50'lere ulaştığı bildirilmektedir. Sigarayla ilişkisi, skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinoma göre daha zayıf olup sigara içmeyen kadınlarda en sık görülen histolojik alt tiptir (15, 19).

Adenokarsinomlar değişken boyutlarda, tek ya da multipl kitleler olarak görülmektedirler. Sıklıkla 4 cm'nin altında periferik nodüller olarak görülürken daha nadir olarak santral lokalizasyonlu hiler ya da perihiler kitleler olarak da ortaya çıkmaktadırlar. Plevra ve göğüs duvarı invazyonu olguların %15'inde görülmekte olup, hiler lenfadenopati diğer akciğer karsinomlarına göre daha az oranda tespit edilmektedir. Adenokarsinomlar bilgisayarlı tomografide solid nodüller veya buzlu cam opasiteleri şeklinde saptanabilirler (19-21).

III.A.a. Makroskopik Özellikler

Adenokarsinomların çoğu makroskopik olarak 6 paternde ya da bunların kombinasyonu şeklinde karşımıza çıkmaktadır. En yaygın patern periferik yerleşimli tümör paternidir. Plevral yüzde çekinti oluşturan, santrali fibrotik, gri beyaz renkte, bazen hemoraji ve kavitasyonun eşlik ettiği, sınırları düzensiz ya da lobüle kitleler şeklinde görülür. Bazı periferik adenokarsinomlar bol müsin üretimine bağlı jelatinöz bir görünüme de sahip olabilir. Adenokarsinomların makroskopik olarak görülebilen ikinci paterni, santral ya da endobronşial kitle şeklindedir. Tümör, bronş lümenine doğru üzerindeki mukoza ile birlikte plak ya da polipoid şekilde büyüyebilir. Lümenin tıkanıklık derecesinin artmasıyla distal parankimde destrüktif (lipoid) pnömoni görünümü ortaya çıkabilir. Üçüncü patern, yapıyı bozmadan, lobar konsolidasyon şeklinde izlenen pnömoni benzeri görünümdür. Dördüncü patern, diffüz bilateral akciğer hastalığı şeklinde, bazı olgularda ise akciğerin

tüm loblarında yaygın nodüler tutulum görünümündedir. Beşinci paternde tümör viseral plevra boyunca yayılarak plevrada malign mezotelyomaya benzer kalınlaşma oluşturur (psödomezotelyomatöz karsinom). Altıncı paternde ise, adenokarsinom alttaki fibrozis zemininde gelişir (19, 22).

III.A.b. Mikroskopik Özellikler

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004 sınıflamasına göre adenokarsinomlar; asiner, papiller, müsin üreten solid, bronkioloalveoler ve mikst tip olmak üzere 5 alt tipe ayrılır. En sık görülen mikst patern, adenokarsinomların yaklaşık % 80'ini oluşturur. Bu tip adenokarsinomlarda diğer histolojik paternlerin karışımına ek olarak, alandan alana değişen sitolojik atipi (hafif, orta, belirgin) ve farklı diferansiyasyon dereceleri (iyi, orta, az) ile karşılaşılır. Bu tip adenokarsinomun tanısında, içerdiği paternleri belirten bir açıklama bulunmalıdır (örneğin "adenokarsinom, asiner ve papiller patern" gibi) (19, 20).

Yapısal paternlerden bağımsız olarak adenokarsinom hücreleri eozinofilik, berrak ya da müsin içeren bazofilik sitoplazmaya ve geniş veziküler nükleus ile belirgin nükleole sahip, küboidal, kolumnar ya da poligonal şekilli hücrelerdir. PAS pozitif apikal damlacık içeren eozinofilik sitoplazma ile karakterize Clara hücre diferansiyasyonları ve intranükleer psödoinklüzyonlarla karakterize tip II pnömosit diferansiyasyonları görülebilir. Hücrelerin içerdiği intraselüler müsin, taşlı yüzük hücre görünümüne, ekstraselüler müsin ise müsin gölcüklerine yol açabilir. Stromada desmoplastik yanıt, eozinofil, nötrofil ve lenfoplazmositik infiltrasyon, granülomatöz inflamasyon ve daha nadir olarak kalsifikasyon ya da metaplastik kemik oluşumu görülebilir (23).

Adenokarsinomda tek başına görülen 4 temel alt tipten biri olan asiner paternde; küboidal ya da kolumnar hücrelerle döşeli, değişik büyüklük ve şekillerde, santral lümen içeren asiner yapılar ve tübüller görülür. Papiller patern fibrovasküler korlara sahip, kendi içerisinde yeni dallara ayrılan papiller yapılardan ibarettir, nekroz ve çevre akciğer invazyonu görülebilir. Akciğer adenokarsinomunun özel bir alt tipi olan mikropapiller adenokarsinom ise, fibrovasküler kor içermeyen basit papiller yapılardan

oluşur ve kötü prognozla ilişkilidir. Müsin üreten solid adenokarsinom paterni; herhangi bir asini, tübül ya da papilla yapısı göstermeyen poligonal hücre tabakaları ve 2 büyük büyütme alanında müsin içeren en az 5 hücre varlığı ile karakterizedir (19, 22).

Dördüncü alt tip olan bronkioloalveoler karsinom histolojik olarak; müsinöz, nonmüsinöz ve her iki tipin karışımından oluşabilir. Müsinöz varyant, minimal atipi gösteren, bazal nükleusa ve soluk sitoplazmaya sahip kolumnar hücrelerden oluşan, sitoplazmik müsin içeren goblet benzeri hücrelerin de izlenebildiği bir varyanttır. Bu varyantta hava yolu boyunca yayılım ve satellit tümör nodülleri sık görülür. Olguların %60'ını oluşturan nonmüsinöz varyantta ise Clara hücresi ve tip II pnömosit diferansiasyonu görülmektedir (19, 21).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004 sınıflamasında bu 5 alt tipe ek olarak daha nadir görülen 5 özgün varyant daha tanımlanmıştır; fetal adenokarsinom, müsinöz (kolloid) adenokarsinom, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve berrak hücreli adenokarsinom. Fetal adenokarsinomlar, glikojen içeren kolumnar hücrelerle döşeli tübüllerden oluşur ve bu görünüm fetal akciğerle benzerlik gösterir. Müsinöz veya kolloid adenokarsinomlarda, müsin gölcükleri içerisinde yüzen tümör hücreleri izlenir. Müsinöz kistadenokarsinomlar, apikal müsin içeren kolumnar goblet hücreleriyle döşeli müsin dolu kistler içerir. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar, nükleusu bir kenara iten geniş sitoplazmik müsin vakuelleri ile dolu taşlı yüzüğe benzeyen hücrelerden oluşur. Berrak hücreli adenokarsinomlarda ise berrak sitoplazmalı malign epitelyal hücreler izlenir (15,19).

Histolojik derecelendirme, normal akciğer dokusuna benzerliğe ve sitolojik atipiyeye göre; iyi (derece 1), orta (derece 2) ve az (derece 3) diferansiyasyon şeklinde yapılır. Solid adenokarsinomlar az diferansiyasyonlu iken, bronkioloalveoler patern hemen her zaman iyi ya da orta derecede diferansiyasyondur. Eğer tümörde farklı diferansiyasyon derecelerine sahip alanlar varsa histolojik derece en az diferansiyasyonlu tümör alanına göre verilmelidir (19).

Akciğer adenokarsinomlarının sınıflandırılması için IASLC/ATS/ERS tarafından, rezeksiyon materyallerini ve küçük biyopsi materyalleri ile sitoloji materyallerini kapsayan yeni bir öneri sunulmuştur (Tablo-2). Bu gereksinimin sebebi; WHO sınıflamasında yer alan bronkioloalveoler karsinomun tanısında yaşanan güçlükler ve adenokarsinomun WHO sınıflamasına dahil edilmemiş mikropapiller tip ve benzeri yeni histolojik alt tiplerinin tanımlanması olmuştur. WHO sınıflamasında yer alan bronkioloalveoler karsinomun tanısının konabilmesi için, stromal invazyon yapmayan, alveoller üzerinde lepidik büyüme paterni gösteren tümör hücrelerinin tespit edilmesi gereklidir. Bu değerlendirme ancak tümörün tamamının incelenebildiği rezeksiyon materyallerinde yapılabilmektedir. Ayrıca mikst paternli adenokarsinomlar fokal alanlarda lepidik büyüme paterni gösterebilirler. Bu karışıklığı engellemek için, yeni önerilen sınıflamada bronkioloalveoler karsinom tanımı kaldırılmış, adenokarsinoma in situ ve minimal invaziv adenokarsinom tanımları ortaya konulmuştur. Adenokarsinoma in situ; lepidik büyüme paterni gösteren, stromal invazyon yapmayan, 3 cm'den küçük tümörler olarak tanımlanmaktadır. Minimal invaziv adenokarsinom ise yine lepidik büyüme paternine sahip, 3 cm'den küçük ve 5 mm'den az invazyon gösteren tümörlere verilen tanıdır. Bu özelliklerin değerlendirilmesi ancak rezeksiyon spesmenlerinde mümkün olabileceğinden, bu tanımlar küçük biyopsi materyallerinde verilmez (17, 18).

Tablo-2: Akciğer adenokarsinomlarının IASLC/ATS/ESP sınıflaması

<p>1. Preinvaziv Lezyonlar Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH) Adenokarsinoma İn Situ (AİS) Nonmüsinöz Müsinöz Mikst müsinöz/ nonmüsinöz</p> <p>2. Minimal İnvaziv Adenokarsinom Nonmüsinöz Müsinöz Mikst müsinöz/ nonmüsinöz</p> <p>3. İnvaziv Adenokarsinom Lepidik predominant Asiner predominant Papiller predominant Mikropapiller predominant Müsin üreten, solid predominant</p> <p>4. İnvaziv Adenokarsinom Varyantları İnvaziv müsinöz adenokarsinom Kolloid karsinom Fetal varyant (düşük/yüksek dereceli) Enterik varyant</p>

III.A.c. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler

Akciğer adenokarsinomlarındaki intraselüler ya da ekstraselüler müsin birikimleri, PAS ve diastazlı PAS boyaları ve Alcian blue, müsikarmen boyalarıyla pozitif boyanır (19).

Primer akciğer adenokarsinomlarının immünohistokimyasal özellikleri alt tipe ve diferansiyasyon derecesine göre değişir. Çoğu epitelyal belirleyicilerle (AE1/AE3, CAM 5.2, EMA ve CEA) tipik olarak pozitifdir.

Genellikle iyi diferansiye tümörlerde tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) ile boyanma görülür. TTF-1 ile nükleer boyanma birçok laboratuvarada adenokarsinomun akciğer kaynaklı olduğunu göstermede rutin olarak kullanılır. TTF-1 pozitif olgularda tiroglobulinin negatif olması metastatik tiroid karsinomunu dışlar. Sürfaktan proteini ile boyanma, TTF-1 ile boyanmadan daha az görülür. Müsinöz tümörler özellikle müsinöz bronkioloalveoler karsinom, TTF-1 negatif, sitokeratin 7 (CK7) ve sitokeratin 20 (CK20) pozitifdir. Nonmüsinöz bronkioloalveoler karsinomlar ise CK7 ve TTF-1 ile pozitif, CK20 ile negatif boyanma gösterir (15, 19, 24).

III.A.d. Ayırıcı Tanı

Primer akciğer adenokarsinomlarının ayırıcı tanısında metastatik adenokarsinom, epiteloid tip malign mezotelyoma, atipik adenomatöz hiperplazi ve reaktif pnömosit atipisi yer alır. Metastatik adenokarsinom olgularında akciğerde genellikle birden fazla lezyon bulunur ve hastalarda primer karsinom hikayesi mevcuttur. Tümörde farklı paternlerin bir arada olması ve bronkioloalveoler karsinom komponentinin bulunması primer akciğer adenokarsinom lehine bulgulardır. Primer akciğer adenokarsinomunda sürfaktan proteini ve TTF-1 ekspresyonu da ayırıcı tanıda önemlidir. Tiroid orjinli karsinomlar haricinde, metastatik adenokarsinomlarda TTF-1 negatiftir. Müsin boyasının negatif olması ve tiroglobulinle pozitif boyanma metastatik tiroid karsinomunu destekleyen bulgulardır. CK7 ve CK20 boyanma özellikleri de primer/ metastatik karsinomları ayırmak için faydalıdır. Akciğer adenokarsinomlarının çoğu CK7 pozitif, CK20 negatif immünofenotipe sahiptir; istisna olarak müsinöz bronkioloalveoler karsinom genellikle CK20 pozitif, TTF-1 negatiftir. Bu durumda bronkioloalveoler karsinomu metastatik kolon adenokarsinomundan ayırmada, kolon karsinomunun CDX2 ile pozitif boyanma özelliği kullanılabilir.

Primer akciğer adenokarsinomu ile epiteloid tip malign mezotelyoma ayırıcı tanısında klinik, makroskobik, mikroskobik, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik bulgular önemlidir. Ayırıcı tanı için yapılacak histokimyasal ve immünohistokimyasal panelde müsin histokimyası,

pansitokeratin (panCK) ve en az iki genel adenokarsinom belirleyicisi (CEA, CD15, Ber EP4, MOC-31 gibi), spesifik bir adenokarsinom belirleyicisi (TTF-1) ve iki mezotelyoma belirleyicisi (kalretinin, mezotelin, sitokeratin 5/6 (CK5/6) gibi) yer almalıdır. Elektron mikroskopik incelemede ise malign mezotelyoma hücrelerindeki mikrovillilerin adenokarsinom hücrelerine göre daha ince olması ayırıcı tanıda faydalı olabilir (19, 25).

Küçük periferik yerleşimli nonmüsinöz bronkioloalveoler karsinomun, atipik adenomatöz hiperplaziden ayrımı zor olabilir. Nonmüsinöz bronkioloalveoler karsinom, tipik olarak 5 mm'den büyük olup, belirgin hücresellik ve sıralanma artışı, nükleuslarda üst üste binme, kaba nükleer kromatin, belirgin nükleol ve mikropapiller yapılar içerir. Tanı için tek bir histolojik kriter yeterli olmayıp bunların tamamı göz önünde bulundurulmalıdır. Atipik adenomatöz hiperplazi ise genellikle bu özelliklerin birinden daha fazlasını göstermez. Reaktif pnömosit atipisi, akciğerde skar komşuluğunda veya alveoler hasara uğramış alanlarda görülebilen bir durumdur ve bazen adenokarsinomlarla karışabilir. Geçirilmiş pnömoni hikayesi ya da daha önce kemoterapi veya radyoterapi hikayesinin olması tanıda yardımcıdır. Buna ek olarak heterojen metaplastik hücre topluluğunun varlığı, hücresel kalabalıklaşmanın yokluğu ve sitolojik olarak monoton görünümün olması reaktif pnömosit atipisini destekler (19).

III.A.e. Klinik Gidiş

Bazı adenokarsinom vakalarında kronik öksürük, balgam çıkarma, dispne ve wheezing semptomları dikkat çekse de genellikle sinsi ve sessiz lezyonlar olup, semptomlar ortaya çıkmadan opere edilemez hale gelebilirler. Bazen tümörün lokal yayılımına bağlı pnömoni, apse, plevral efüzyon, diyafragma paralizisi, kostalarda destrüksiyon, süperior vena kava sendromu, horner sendromu, perikardit ve perikardial tamponat gibi bulgular gelişebilir. Yeni tanı konulmuş adenokarsinomların yaklaşık 1/5'inde uzak metastaz mevcuttur. Beyin, kemik, adrenal bezler ve karaciğer en yaygın metastaz yerleridir. Ortalama 5 yıllık yaşam süresi %5-10 arasında değişmektedir (19).

IV. Plevra Tümörleri

Plevra tümörleri WHO 2004 sınıflamasına göre (Tablo-3); mezotelyal tümörler, lenfoproliferatif hastalıklar ve mezenkimal tümörler olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir (2).

Tablo-3: Plevra tümörlerinin histolojik sınıflandırılması (WHO 2004)

<p>I. Mezotelyal Tümörler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Diffüz malign mezotelyoma<ul style="list-style-type: none">- Epiteloid mezotelyoma- Sarkomatoid mezotelyoma- Desmoplastik mezotelyoma- Bifazik mezotelyoma2. Lokalize malign mezotelyoma3. Mezotelyal orjinli diğer tümörler<ul style="list-style-type: none">- İyi diferansiye papiller mezotelyoma- Adenomatoid tümör <p>II. Lenfoproliferatif Tümörler</p> <p>III. Mezenkimal Tümörler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Epiteloid hemanjioendotelyoma2. Sinovyal sarkom3. Soliter fibröz tümör4. Plevranın kalsifiye tümörü5. Desmoplastik yuvarlak hücreli tümör

IV.A. Malign Mezotelyoma

Diffüz malign mezotelyoma, plevra, periton ve perikard yüzeyleri ile tunika vajinalisi döşeyen mezotel hücrelerinden kaynaklanır, klinik olarak oldukça kötü seyirli ve nadir görülen malign bir tümördür. İlk kez 1960 yılında Wagner ve ark. tarafından tanımlanan mezotelyoma, plevranın en sık görülen primer malign tümörüdür (2, 26).

Plevral malign mezotelyoma, oldukça nadir bir tümör olup dünyadaki kanser ölümlerinin %1'inden azını oluşturur. 60 yaş üzeri bireylerde daha sık görülmekle birlikte yaş dağılımı geniştir ve nadiren çocuklarda da görülür. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar mezotelyoma insidansının son 20 yıldır artmakta olduğunu göstermektedir. Erkeklerde daha fazla görülür (Erkek/Kadın: 3/1). Dünyada en sık Avustralya'da görülmektedir. Görülme sıklığı Türkiye'nin güneydoğusunda milyonda 43'tür. Kapadokya bölgesinde erionit temasının olduğu köylerde ise insidans 100 binde 996 olarak bildirilmektedir (2, 27, 28).

Malign mezotelyomanın bilinen en önemli nedeni asbest maruziyetidir. Endüstrileşmiş ülkelerin çoğunda, erkeklerde plevral mezotelyomaların % 90'ından fazlası asbest maruziyeti ile ilişkilidir. Kuzey Amerika'da kadın hastaların sadece % 20'sinde asbest maruziyeti öyküsü mevcuttur. Asbest maruziyetini takiben ortalama 30-40 yıl kadar süren bir latent periyod izlenir. Mezotelyomaya neden olan farklı asbest fibril tipleri vardır. Bunun dışında asbest lifi olmayan ve sadece Kapadokya bölgesinde görülen erionit, tüberküloz tedavisi gibi plevral skara yol açan sebepler ve radyasyon da mezotelyoma nedenleri arasında sayılabilir. Latent simian virüs (SV40) enfeksiyonu ile p53 mutasyonunun da mezotelyoma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (2, 29).

Hastalar genellikle göğüs ağrısı ve plevral efüzyona bağlı dispne şikayetiyle gelir. Bazı hastalarda kronik plörezi, pürülan plörezi veya spontan pnömotoraks saptanabilir (2).

IV.A.a. Makroskopik Özellikler

Malign mezotelyoma genel olarak efüzyonun eşlik ettiği serozal kalınlaşma ile karakterizedir. Çoğu hastada bu nedenle nefes darlığı gelişir. Makroskopik görünüm hastalığın saptandığı zamana göre değişir. Erken evrelerde pariyetal ya da viseral plevra yerleşimli multipl küçük nodüllerle karakterizedir. İlerleyen dönemlerde nodüllerin birleşmesiyle viseral ve pariyetal plevra birbirine yapışır, plevral kalınlaşma ve akciğerde çekilmelere neden olur. Tümörün kıvamı jelatinöz ve solid arasında farklılıklar gösterir ve tümör içerisinde loküle sıvı birikimleri görülebilir. Son dönemlerde, serozal

boşluğu doldurup alttaki organı sıkıştırarak invaze eder. Yayılım sıklıkla interlober fissürler boyunca akciğer alt loblarına, diyafram, göğüs duvarı, mediasten ve perikarda olur. Hastalık bazı olgularda lenf düğümü metastazına bağlı mediastinal ya da hiler kitleler şeklinde ortaya çıkar (2, 30).

IV.A.b. Mikroskobik Özellikler

Malign mezotelyomalar histopatolojik olarak çok değişken morfolojide olabilirler ve bu nedenle birçok malign tümörle karışabilirler. Esas olarak 3 ana tipi vardır; epiteloid mezotelyoma, sarkomatoid mezotelyoma ve bifazik (mikst) mezotelyoma. Sarkomatoid mezotelyomanın bir formu olan desmoplastik mezotelyoma farklı morfolojisi nedeniyle ayrı bir tip olarak da sınıflandırılabilir. Epiteloid tip, mezotelyomaların % 60'ını oluştururken, % 30'u bifazik ve geriye kalan % 10'u da saf sarkomatoid tiptir. Bu alt tiplerin kendi içerisindeki histolojik varyantları arasında, hastalığın gidişi ve tedavisi açısından farklılık yoktur, ancak diğer tümörlerle ayırıcı tanısı için bu varyantların patologlar tarafından tanınması önemlidir (2, 28, 31).

IV.A.b.i. Epiteloid Mezotelyoma

En sık görülen malign mezotelyoma tipidir. Nonneoplastik mezotel hücrelerine benzer şekilde geniş eozinofilik sitoplazmalı, uniform, yuvarlak nükleuslu, poligonal ya da küboidal atipik hücrelerden oluşur. Epiteloid mezotelyomalar morfolojik olarak çok çeşitli paternler gösterir. Bazen bir patern baskın olmakla birlikte, aynı tümör içerisinde birkaç farklı patern bir arada bulunabilir. En sık görülen paternler tubulopapiller, adenomatoid (mikroglanduler) ve tabaka benzeri paternlerdir. Daha az olarak küçük hücreli, berrak hücreli, desiduoid, taşlı yüzük hücreli, rabdoid ve adenoid kistik paternler de görülebilir. Çoğu tümörde mitoz seyrekdir. Daha nadir görülen az diferansiye formlarında belirgin nükleol olabilir, mitoz sıktır ve multinükleer tümör dev hücreleri görülür (2, 29, 32).

Tubulopapiller form, en yaygın histolojik alt tip olup, tubuler yapılar, fibrovasküler kor içeren papiller yapılar ve trabekül yapıları içerir. Tubul ve papiller yapıları döşeyen hücreler basık ya da küboidal şekildedir. Psammom cisimcikleri görülebilir. Adenomatoid form yassı ya da küboidal hücrelerle döşeli mikrokistik yapılardan oluşur. Bu form sıklıkla diğer paternler ile birlikte

görülür. Nadiren lenfomayı andırır tarzda solid, monoton, nonkoheziv poligonal hücre tabakaları görülebilir. Nadiren de tümörde berrak sitoplazmalı büyük hücreler hakimdir ve böbrek adenokarsinom metastazı ile karışabilir. Gebelikteki desidual hücrelere benzer geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin izlendiği form, desiduooid form olarak adlandırılır. Daha nadir olarak tümörde adenoid kistik morfolojide kistik yapılar, taşlı yüzük görünümünde intrasitoplazmik vakuoller de görülebilir.

Stroma hyalinize, aselüler ya da sarkomatoid tipe benzer şekilde selüler görünümde olabilir. Stromada miksoid değişiklikler, hyaluronik asit ve proteoglikan birikimleri gözlenebilir, bu alanlar Alcian blue ve koloidal demir ile pozitif boyanır (2, 20, 28, 31).

IV.A.b.ii. Sarkomatoid Mezotelyoma

Plevral mezotelyomanın sarkomatoid varyantı mezotelyomaların yaklaşık %10-20'sini oluşturur ve gelişigüzel dağılım gösteren demetler ya da tabakalar oluşturan işsi hücrelerden oluşur. Bu görünüm nedeniyle tümör fibrosarkom veya malign fibröz histiyositomu taklit edebilir. Mezenkimal doku, epitelyal bileşen kadar çeşitli olabilir ve hem morfolojik hem de immüfenotipik özellikleri bazı yumuşak doku tümörlerine benzerlik gösterir. Olguların küçük bir oranında osteosarkom, kondrosarkom, leiomyosarkom ya da rbdomyosarkoma benzeyen alanlar bulunabilir (2, 28, 33).

IV.A.b.iii. Desmoplastik Mezotelyoma

Desmoplastik mezotelyomada tümörün en az % 50'sinde, yoğun kollajenize bir stromada, girdapsı veya gelişigüzel dağılan atipik hücreler görülür. Bu form, mezotelyomaların yaklaşık % 7'sini oluşturmaktadır. Özellikle küçük biyopsi örneklerinde kolaylıkla fibröz plörit, organize pnömoni ile karışabilir. Bu nedenle alınan tüm materyal incelenmeli, hatta gerekirse örneklenmelidir. Bununla birlikte maligniteyi destekleyen bazı tanı kriterleri vardır. Bunlar; belirgin sarkomatoid alanlar, nekroz odakları, yağ dokusu, iskelet kası veya akciğer invazyonu ile uzak metastazdır. Tümörde sıklıkla hücrel storiform alanlardan, hücreden fakir kollojenöz alanlara keskin geçiş görülür. Sitokeratin boyası yağ dokusu, iskelet kası veya akciğer içerisine

keratin pozitif hücrelerin invazyonunun gösterilmesinde büyük yarar sağlayabilir (2, 30).

IV.A.b.iii. Bifazik Mezotelyoma

Mezotelyomaların %30'unda tümör epitelooid ve sarkomatoid paternlerin ikisini birden içerir. Bifazik mezotelyoma tanısı için her bir komponentin tümörün en az % 10'unu oluşturması gerekmektedir ve tanıyı koymak için örnekleme sayısı artırılmalıdır (2, 34).

IV.A.c. Ayırıcı Tanı

Malign mezotelyoma ile en çok karışabilen tümörler, plevral yüzeyi tutan ya da invaze eden metastatik ve lokal invaziv tümörlerdir. Bunlar içinde en önemli olanı, morfolojik olarak epitelooid tip mezotelyomaya benzeyebilen, plevral yüzeyi invaze etmiş pulmoner adenokarsinomdur. Bu iki tümörün ayırımında histopatolojik bulgular, histokimyasal ve immünohistokimyasal boyanma özellikleri ve elektron mikroskopik çalışmalar fayda sağlar. Ayırıcı tanıya giren diğer lezyonlar tablo-4'te gösterilmiştir (2).

Tablo-4: Malign mezotelyoma ayırıcı tanısı

<p>Plevral metastazlar</p> <ul style="list-style-type: none">- Karsinom- Sarkom- Lenfoma- Malign melanom <p>Primer plevral sarkom</p> <ul style="list-style-type: none">- Anjiosarkom- Epitelooid hemanjioendotelyoma- Sinovyal sarkom- Diğer sarkomlar <p>Primer ya da metastatik timus tümörleri</p> <p>Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör/ Ewing sarkom</p> <p>Lokalize primer plevral tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">- Soliter fibröz tümör- Adenomatoid tümör- Kalsifiye fibröz psödötümör- Nodüler plevral plak

IV.A.d. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler

Histokimyasal yöntemler, malign mezotelyoma ve adenokarsinom ayırıcı tanısında faydalı olabilir. Mezotelyoma hücrelerinde sitoplazmik glikojen granülleri bulunur; bu granüller periyodik asit shift (PAS) ile pozitif boyanırken diyastazlı PAS (d-PAS) uygulamasında bu pozitiflik kaybolur. Adenokarsinom hücrelerindeki müsin birikimleri ise PAS ile pozitifdir ve diyastazlı PAS uygulamasında pozitifliğini korur. Ancak bu boyalar, malign mezotelyoma ve adenokarsinom olgularında değişik oranlarda pozitiflik gösterdiğinden kesin tanıya götürmez. Bu nedenle ayrımlarında immünohistokimya şarttır (2, 28).

İmmünohistokimyasal antikörlerin hiçbirinin %100 sensitif ve spesifik olmaması nedeniyle mezotelyoma tanısında 2 ve daha fazla pozitif mezotelyal ve negatif epitelyal antikor kullanılması önerilmektedir. Kullanılan antikörlerin işe yararlılığı konusunda farklı merkezlerde yapılmış pek çok çalışma vardır. En sık kullanılan pozitif mezotelyal antikörler kalretinin, CK5/6, mezotelin, Wilms tümör gen-1 (WT-1) antikörleridir. Negatif epitelyal antikor olarak da CEA, BerEP4, CD15, TTF-1 antikörleri kullanılabilir. Bunların dışında daha nadir kullanılan podoplanin, trombomodülin, HBME-1, N-cadherin, CD44S gibi mezotelyal ve B72.3, MOC31 gibi epitelyal antikörler de mevcuttur. Kalretinin, çalışmalarda spesifite ve sensitivitesi en yüksek bulunmuş belirteçtir, neoplastik ya da nonneoplastik mezotel hücrelerini boyar. CK5/6, mezotel hücrelerinde pozitifdir, mezotelyomanın adenokarsinomlar ile ayırıcı tanısında yararlıdır, ancak skuamöz hücreli karsinom ve overin seröz karsinomları ile ayırıcı tanıda faydalı değildir. Mezotelin ve WT-1 de mezotelyomalarda boyanan kullanışlı antikörlerdir. Literatürdeki çalışmalarda yeni yeni keşfedilen caveolin-1, tenascin-X ve tip III kollajen gibi malign mezotelyomalarda pozitif boyanan antikörler de mevcuttur (2, 35).

Sarkomatoid mezotelyomada pozitif olan belirteçler ise; vimentin, keratin, kalretinin, WT-1 ve podoplanindir. Plevra yerleşimli pek çok sarkomda da bu antikörler pozitiflik gösterebilir. Pansitokeratin bu olgularda yardımcı olabilir, ancak osteosarkomatöz diferansiasyon gösteren bazı

sarkomatoid mezotelyomalar keratin ile boyanmaz. Diffüz plevral kalınlaşmaya yol açan epitelooid görünümde malign bir tümör pansitokeratin ile negatif ise malign melanom, epitelooid hemanjioendotelyoma, anjiosarkom ya da malign lenfoma gibi tanılar akla gelmelidir. Büyük hücreli lenfoma için CD45, CD20 ya da CD30, malign melanom için S-100, HMB45 ve Mart-1, anjiosarkom ve epitelooid hemanjioendotelyoma için CD31 ve CD34 gibi antikolar istenebilir (2, 28, 32).

IV.A.e. Klinik Gidiş

Hastaların prognozu klinik, histopatolojik ve genetik özelliklerine göre değişmektedir. Saf epitelooid morfolojideki tümörlerin sarkomatoid form içerenlere göre daha iyi prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir, ancak genel olarak plevral malign mezotelyomada mortalite %100'dür. Hastaların % 50'si tanıdan sonraki 12 ay içinde ölür. Çok azı iki yıldan daha uzun süre yaşar. Ekstraplevral pnömonektomi, kemoterapi ve radyoterapiden oluşan üçlü tedavi bazı hastalarda bu kötü prognozu değiştirebilir (2, 20).

V. İmmünohistokimyasal Belirteçler

V.A. Napsin A

Napsin A, akciğer ve böbreklerden eksprese edilen, peptidaz A1 ailesine ait bir aspartik proteinazdır. Akciğerde alveoler tip 2 pnömositlerle alveoler makrofajlarda bulunur ve sürfaktan B proteininin yapımında rolü vardır. Böbreklerde ise proksimal tübüllerde sentezlenir, protein katabolizmasında işlev görmektedir. Napsin A ayrıca pankreasın asini ve duktuslarında da bulunmaktadır. Çalışmalarda napsin A'nın immünohistokimyasal olarak akciğer adenokarsinomlarında yüksek sensitivite (%59-100) ve spesifite (%88-94) ile pozitif boyandığı gösterilmiştir. Plevral malign mezotelyomalarda negatif olduğundan bu iki tümörün ayırımında oldukça faydalı bir antikordur. Napsin A aynı şekilde böbreğin berrak tip renal hücreli karsinomlarında %43, papiller tip renal hücreli karsinomlarında ise %80'lere varan pozitivite göstermektedir (36-38).

V.B. Caveolin-1

Caveolin-1, sitoplazma membranlarının invajinasyonu ile oluşan "caveola" adı verilen yapının komponenti olup, bir integral membran proteini. Caveolin-1 proteini, veziküler transportta, sinyal iletiminde ve hücrel kolesterol dengesinin sağlanmasında görevlidir; esas olarak adipositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve mezotel hücrelerinde eksprese edilir. Caveolin-1 ekspresyonu pek çok tümörde araştırılmış olup, ekspresyonun kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda malign mezotelyomalarda caveolin-1 antikorunun immünohistokimyasal pozitifliği %100'lere yakın olarak saptanmıştır. Akciğer adenokarsinomlarında pozitiflik saptanmadığından bu iki tümörün ayırımında faydalı olduğu gözlenmiştir (39, 40).

V.C. Tip III kollajen

Tip III kollajen arter duvarlarında, barsak ve uterus duvarında bulunan bir proteindir. Tip III Kollajen defekti olan Ehlers Danlos sendromlu bireyler arter ve barsak rüptürü açısından risk taşırlar. Yapılan çalışmalarda anti tip III kollajen antikorunun malign mezotelyoma hücrelerinde fibriler tarzda pozitif boyanırken akciğer adenokarsinomlarında negatif olduğunu göstermiştir. Tip III kollajenin bu iki tümörün ayırımında yararlı olabileceği, ancak bu konuda daha geniş serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (35, 41).

V.D. Tenascin-X

Tenascin ailesi, ekstraselüler matrikste bulunan, tenascin-C, tenascin-R, tenascin-W ve tenascin-X isimli 4 glikoproteini içeren bir gruptur. Esas rolleri hücrelerin matriksle etkileşimlerini düzenlemek ve hücrelerin hareketine fayda sağlamaktır. Bu grubun en bilinen üyesi olan tenascin-C, embriyoda bağ doku gelişiminde rol oynar, ayrıca birçok kanser stromasında da eksprese edildiği gösterilmiştir. Tenascin-X embryo ve yetişkinlerde bağ dokudan eksprese edilir. Literatürde tenascin-X antikorunun plevral malign mezotelyomalarda değişken oranlarda pozitiflik gösterdiği bildirilmektedir (35, 42).

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Olgu Seçimi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bilgisayar ortamında oluşturulan arşiv kayıtlarındaki raporlar incelenerek 2005-2014 yılları arasında tanı almış 35 primer akciğer adenokarsinomu ve 35 plevral epiteloid tip malign mezotelyoma olgusunun kayıtlarına ulaşıldı. İğne biyopsisi yapılan olgular ve neoadjuvan kemoterapi alan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olgulara ait preparatlar incelenerek tümör içeren uygun parafin bloklar seçildi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.12.2013 tarihinde 2013-21/14 sayılı etik kurul onayı alındı.

II. İmmünohistokimyasal Yöntem

İmmünohistokimyasal çalışmaların sağlıklı sonuç vermesi için her bir antikora uygun kontrol blokları belirlendi. Kontrol bloğu olarak napsin-A ve tenascin-X için normal akciğer dokusu, caveolin-1 ve tip III kollajen için düz kas dokusu seçildi. Bu dokulara uygun inkübasyon süreleri ve antikor konsantrasyonları belirlendi.

Olgulara ait parafin bloklardan immünohistokimyasal çalışma için, 4'er adet, 3 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Bu preparatlar etüvde 1 saat bekletilerek kurutuldu.

II.A. Napsin-A İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Napsin-A ile immünohistokimyasal boyama için bir saat etüvde bekletilen lamlar Bond Max İmmünohistokimya Boyama Cihazına yerleştirildi ve aşağıdaki prosedür uygulandı:

1- 40 dakika deparafinizasyon

2- EDTA ile pH 6'da antijen geri kazanım yöntemi
3- Otuz dakika boyunca 1/400 dilüsyonda primer antikor inkübasyonu (Monoklonal fare anti Napsin-A protein reseptör antikoruna - Novocastra, Clone IP64)

4- Altı dakika boyunca mixed DAB refine

5- Hematoksilen-eozin (HE) ile zıt boyama.

Makineden çıkarılan lamlar saf alkolde 3 kez 3 dakika boyunca bekletildi. Ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende bekletildi. Sakura Tissue-Tek Film kapama cihazında film ile kapama yapıldı.

II.B. Caveolin-1 İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Caveolin-1 ile immünohistokimyasal boyama için bir saat etüvde bekletilen lamlar Bond Max İmmünohistokimya Boyama Cihazına yerleştirildi ve aşağıdaki prosedür uygulandı:

1- 40 dakika deparafinizasyon

2- Sitrat ile pH 7.5'te antijen geri kazanım yöntemi

3- Otuz dakika boyunca 1/800 dilüsyonda primer antikor inkübasyonu (Monoklonal tavşan anti Caveolin-1 protein reseptör antikoruna – Cell Signaling, Clone D46G3)

4- Altı dakika boyunca mixed DAB refine

5-HE ile zıt boyama.

Makineden çıkarılan lamlar saf alkolde 3 kez 3 dakika boyunca bekletildi. Ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende bekletildi. Sakura Tissue-Tek Film kapama cihazında film ile kapama yapıldı.

II.C. Tip III Kollajen İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Tip III Kollajen ile immünohistokimyasal boyama için bir saat etüvde bekletilen lamlar Bond Max İmmünohistokimya Boyama Cihazına yerleştirildi ve aşağıdaki prosedür uygulandı:

1- 40 dakika deparafinizasyon

2- Sitrat ile pH 7.4'te antijen geri kazanım yöntemi

3- Otuz dakika boyunca 1/400 dilüsyonda primer antikor inkübasyonu (Monoklonal fare anti-Tip III Kollajen protein reseptör antikoruna – Thermo Scientific, Clone 1E7-D7)

- 4- Altı dakika boyunca mixed DAB refine
- 5-HE ile zıt boyama.

Makineden çıkarılan lamlar saf alkolde 3 kez 3 dakika boyunca bekletildi. Ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende bekletildi. Sakura Tissue-Tek Film kapama cihazında film ile kapama yapıldı.

II.D. Tenascin-X İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Tenascin-X ile immünohistokimyasal boyama için bir saat etüvde bekletilen lamlar Bond Max İmmünohistokimya Boyama Cihazına yerleştirildi ve aşağıdaki prosedür uygulandı:

- 1- 40 dakika deparafinizasyon
- 2- EDTA ile pH 6'da antijen geri kazanım yöntemi
- 3- Otuz dakika boyunca 1/300 dilüsyonda primer antikor inkübasyonu (Poliklonal tavşan anti- Tenascin-X protein reseptör antikoruna – Santa Cruz, Clone H-90)

- 4- Altı dakika boyunca mixed DAB refine
- 5-HE ile zıt boyama.

Makineden çıkarılan lamlar saf alkolde 3 kez 3 dakika boyunca bekletildi. Ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende bekletildi. Sakura Tissue-Tek Film kapama cihazında film ile kapama yapıldı.

III. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal değerlendirmede her 4 antikorda sitoplazmik boyanmalar pozitif kabul edildi. Değerlendirme 2 patolog tarafından semikantitatif ve subjektif olarak yapıldı.

Her 4 antikor için tüm olgularda pozitif boyanan alanların yüzdesi (yaygınlığı) ve boyanma şiddeti değerlendirildi.

Yaygınlık skoru;

- 1: boyanan hücreler tümör hücrelerinin %25'inden az
- 2: boyanan hücreler tümör hücrelerinin %25 ile %50'si arasında
- 3: boyanan hücreler tümör hücrelerinin %50'sinden fazla olarak

belirlendi.

Şiddet skoru, subjektif olarak;

1: zayıf boyanma

2: orta derecede boyanma

3: şiddetli boyanma olarak belirlendi (40, 42-44).

IV. İstatistiksel Yöntem ve Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler için betimleyici değerler medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için betimleyici değerler frekans ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Her iki grubun tanımlayıcılık ve duyarlılık değerleri verildi. Tanı testlerinin belirlenmesinde ROC analizi uygulandı. İstatistiksel analiz IBM SPSS 20 programında yapıldı. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

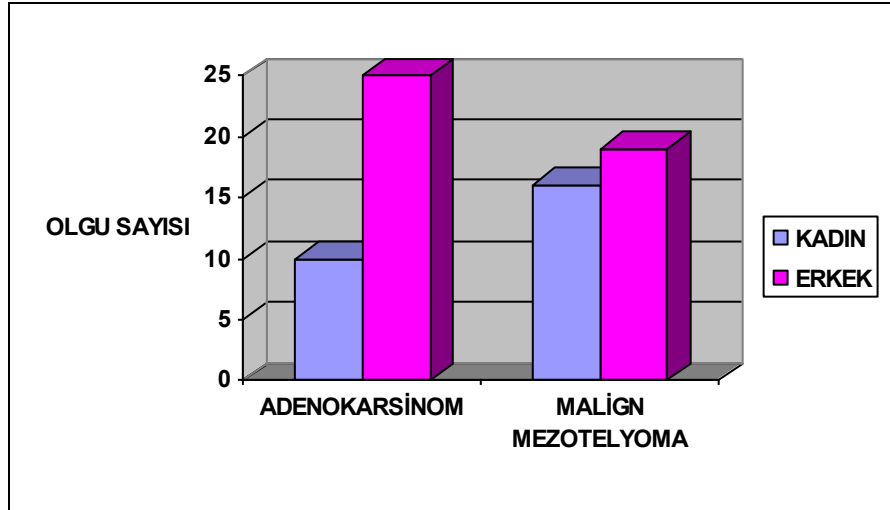
BULGULAR

I. Genel Bulgular

Çalışma kapsamına Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2014 yılları arasında tanı almış 35 primer akciğer adenokarsinomu (AK) ve 35 plevral epiteloid tip malign mezotelyoma (MM) olgusu olmak üzere toplam 70 olgu dahil edildi. Olguların yaşı ve klinik bilgileri elektronik dosya sisteminden elde edildi.

35 adenokarsinom olgusunun 10'u (%28.6) kadın, 25'i (%71.4) erkek; 35 malign mezotelyoma olgusunun 16'sı (%45.7) kadın, 19'u (%54.3) erkek idi (Şekil-1).

Adenokarsinom olgularının yaşları 39 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama yaş 62, malign mezotelyoma olgularının yaşları 30 ile 80 arasında değişmekte olup ortalama yaş 62 olarak bulundu (Tablo-5).



Şekil-1: Olguların cinsiyet dağılımı

Tablo-5: Gruplara göre olguların yaş dağılımı

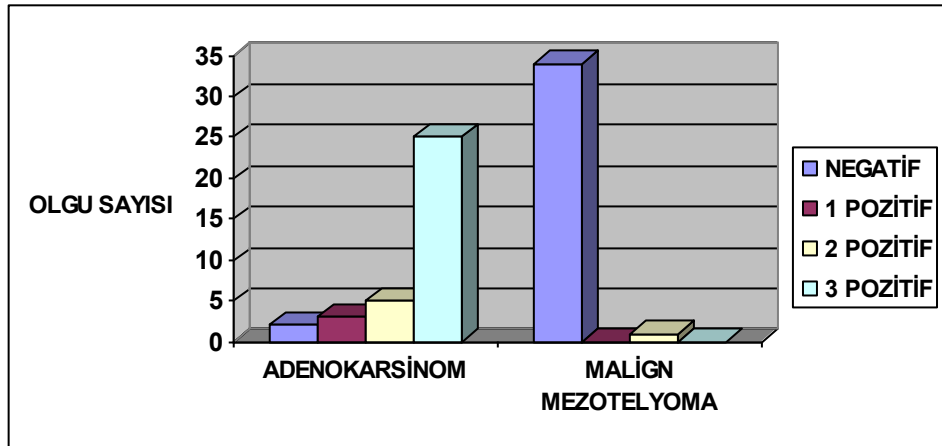
TANI	OLGU SAYISI	MİNİMUM YAŞ	MAKSİMUM YAŞ	ORTALAMA DEĞER
ADENOKARSİNOMA	35	39	75	62
MALİGN MEZOTELYOMA	35	30	80	62

II. İmmünohistokimyasal Bulgular

II.A. Napsin-A

Çalışmadaki 35 adenokarsinom olgusunun 2'sinde (%5.7) napsin-A ile boyanma görülmedi. Boyanma görülen olguların 3'ünde (%8.6) yaygınlık 1 pozitif (Resim-1), 5'inde (%14.3) 2 pozitif (Resim-2), 25'inde (%71.4) 3 pozitif (Resim-3) olarak tespit edildi (Şekil-2, Tablo-6).

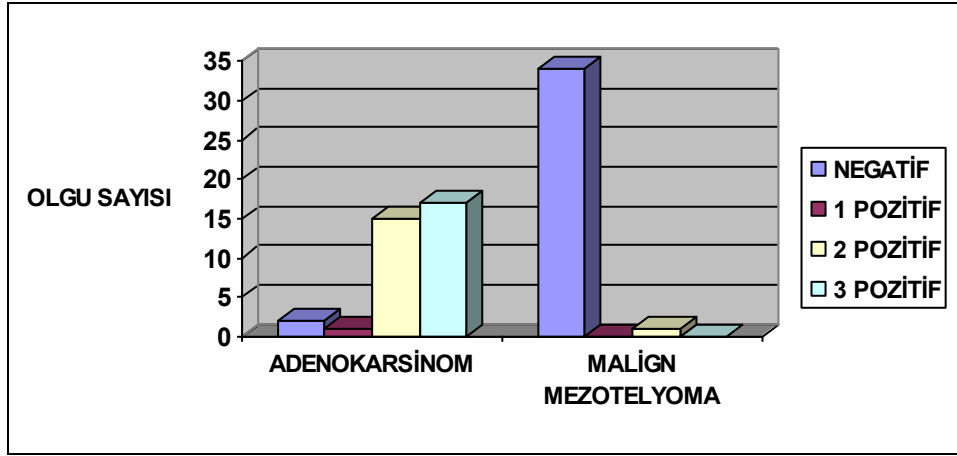
35 malign mezotelyoma olgusunun 34'ünde (%97.2) napsin-A ile boyanma görülmedi. 1 olguda (%2.8) 2 pozitif yaygınlığında (Resim-4) boyanma görüldü (Şekil-2, Tablo-6).



Şekil-2: Gruplara göre napsin-A boyanma yaygınlığı

Adenokarsinom olgularındaki boyanma şiddeti ise 1 olguda (%2.8) 1 pozitif (Resim-5), 15 olguda (%42.9) 2 pozitif (Resim-6), 17 olguda (%48.6) 3 pozitif (Resim-7) olarak bulundu (Şekil-3, Tablo-6).

Boyanma görülen 1 malign mezotelyoma olgusundaki (%2.8) boyanma şiddeti 2 pozitif (Resim-8) olarak tespit edildi (Şekil-3, Tablo-6).



Şekil-3: Gruplara göre napsin-A boyanma şiddeti

Tablo-6: Napsin-A ile immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları

	NEGATİF OLGU SAYISI	1 POZİTİF OLGU SAYISI		2 POZİTİF OLGU SAYISI		3 POZİTİF OLGU SAYISI	
		yaygınlık	şiddet	yaygınlık	şiddet	yaygınlık	şiddet
ADENOKARSİNOM	2	3	1	5	15	25	17
MALİGN MEZOTELYOMA	34	0	0	1	1	0	0

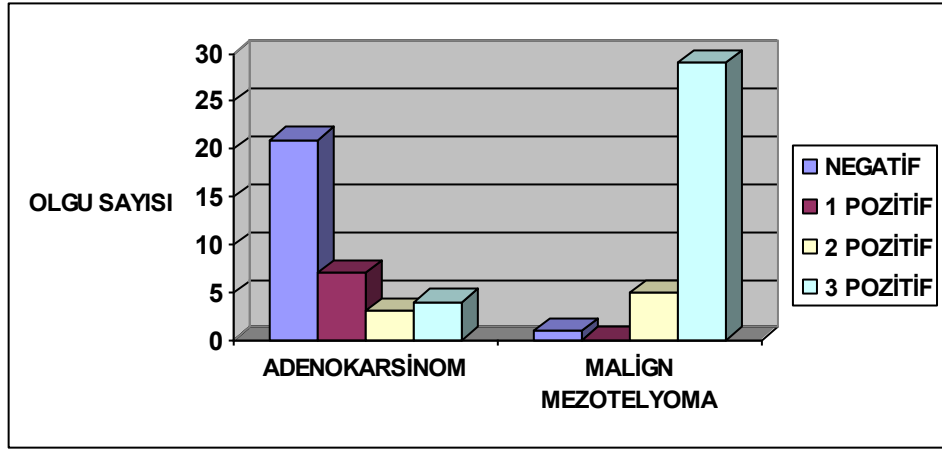
Napsin-A ile boyanma yaygınlığı açısından adenokarsinom ve malign mezotelyoma olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,001$). Napsin-A boyanma yaygınlığının bu iki tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %94.2, spesifitesi %97.1 olarak tespit edildi.

Napsin-A ile boyanma şiddeti açısından adenokarsinom ve malign mezotelyoma olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p < 0,001$). Boyanma şiddetinin iki tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %94.2, spesifitesi %97.1 olarak belirlendi.

II.B. Caveolin-1

Çalışmadaki 35 adenokarsinom olgusunun 21'inde (%60) caveolin-1 ile boyanma görülmedi. Boyanma görülen olguların 7'sinde (%20) yaygınlık 1 pozitif (Resim-9), 3'ünde (%8.5) 2 pozitif (Resim-10), 4'ünde (%11.5) 3 pozitif (Resim-11) olarak skorlandı (Şekil-4,Tablo-7).

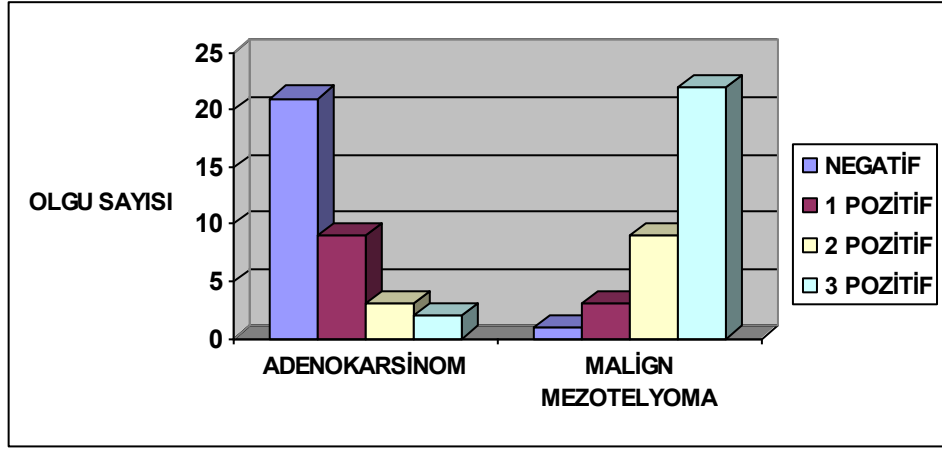
35 malign mezotelyoma olgusunun 1'inde (%2.8) caveolin-1 ile boyanma izlenmedi. Boyanan olgularda boyanma yaygınlığı 5 olguda (%14.3) 2 pozitif (Resim-12), 29 olguda (%82.9) 3 pozitif (Resim-13) olarak belirlendi. 1 pozitif yaygınlıkta boyanan olgu görülmedi (Şekil-4, Tablo-7).



Şekil-4: Gruplara göre caveolin-1 boyanma yaygınlığı

Adenokarsinom olgularındaki caveolin-1 ile boyanma şiddeti 9 olguda (%25.8) 1 pozitif (Resim-14), 3 olguda (%8.5) 2 pozitif (Resim-15), 2 olguda (%5.7) 3 pozitif (Resim-16) tespit edildi (Şekil-5, Tablo-7).

Malign mezotelyoma olgularında boyanma şiddeti 3 olguda (%8.5) 1 pozitif (Resim-17), 9 olguda (%25.8) 2 pozitif (Resim-18), 22 olguda (%62.9) 3 pozitif (Resim-19) olarak bulundu (Şekil-5, Tablo-7).



Şekil-5: Gruplara göre caveolin-1 boyanma şiddeti

Tablo-7: Caveolin-1 ile immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları

	NEGATİF OLGU SAYISI	1 POZİTİF OLGU SAYISI		2 POZİTİF OLGU SAYISI		3 POZİTİF OLGU SAYISI	
		yaygınlık	şiddet	yaygınlık	şiddet	yaygınlık	şiddet
ADENOKARSİNOM	21	7	9	3	3	4	2
MALİGN MEZOTELYOMA	1	0	3	5	9	29	22

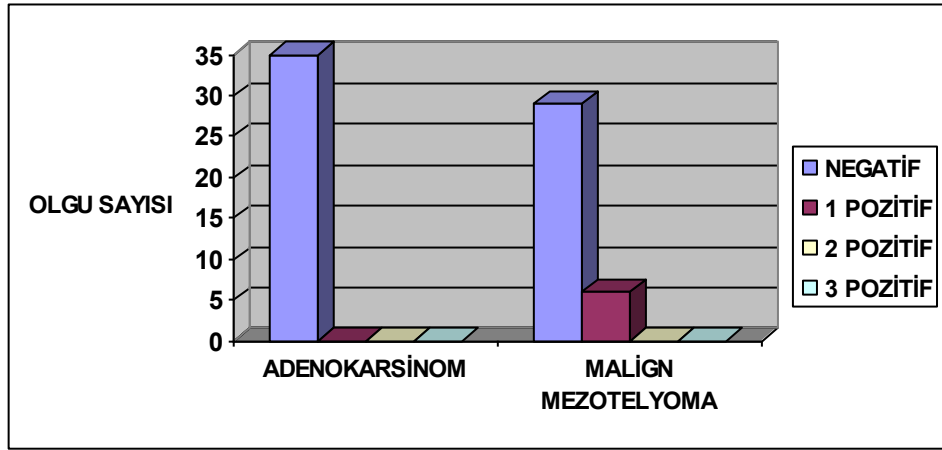
Caveolin-1 ile boyanma yaygınlığı açısından adenokarsinom ve malign mezotelyoma olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,001$). Caveolin-1 boyanma yaygınlığının bu iki tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %80, spesifitesi %97.1 olarak tespit edildi.

Caveolin-1 ile boyanma şiddeti açısından adenokarsinom ve malign mezotelyoma olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p < 0,001$). Boyanma şiddetinin iki tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %85.7, spesifitesi %88.5 olarak bulundu.

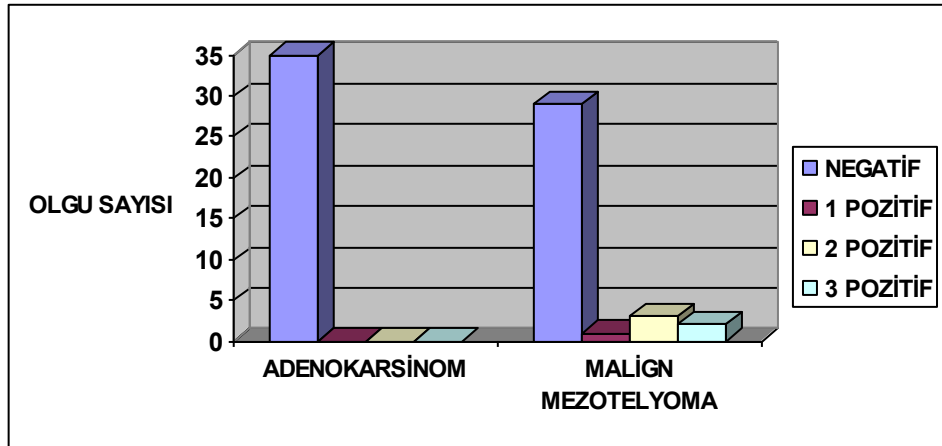
II.C. Tip III Kollajen

Çalışmamızdaki 35 adenokarsinom olgusunda tip III kollajen ile boyanma görülmedi (Şekil-6,7, Tablo-8).

35 malign mezotelyoma olgusunun 29'u (%82.8) tip III kollajen ile negatif boyandı. Boyanan 6 olguda (%17.2) boyanma yaygınlığı 1 pozitif (Resim-20) olarak belirlendi (Şekil-6, Tablo-8). Boyanan olgulardaki boyanma şiddeti ise 1 olguda (%2.9) 1 pozitif (Resim-21), 3 olguda (%8.5) 2 pozitif (Resim-22), 2 olguda (%5.8) 3 pozitif (Resim-23) olarak skorlandı (Şekil-7, Tablo-8).



Şekil-6: Gruplara göre Tip III kollajen boyanma yaygınlığı



Şekil-7: Gruplara göre Tip III kollajen boyanma şiddeti

Tablo-8: Tip III kollajen ile immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları

	NEGATİF OLGU SAYISI	1 POZİTİF OLGU SAYISI		2 POZİTİF OLGU SAYISI		3 POZİTİF OLGU SAYISI	
		yaygınlık	şiddet	yaygınlık	şiddet	yaygınlık	şiddet
ADENOKARSİNOM	35	0	0	0	0	0	0
MALİGN MEZOTELYOMA	29	6	1	0	3	0	2

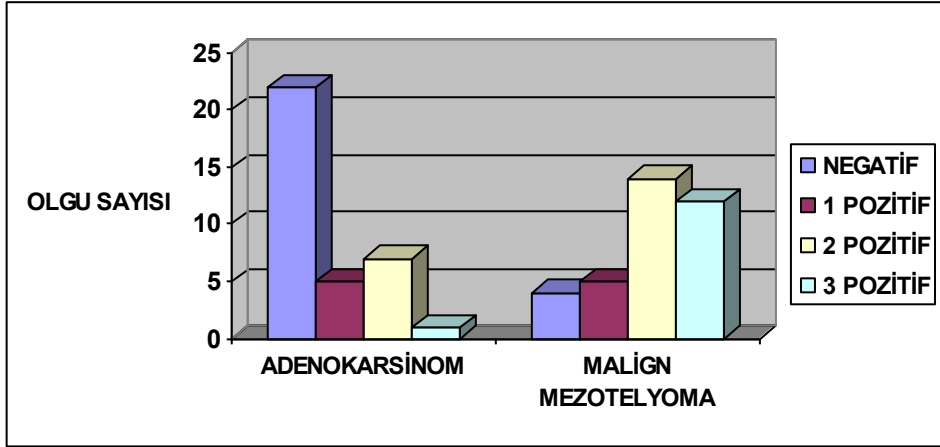
Tip III kollajen antikoruna ile boyanma yaygınlığı açısından adenokarsinom ve malign mezotelyoma olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,008$). Tip III kollajen boyanma yaygınlığının bu iki tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %100, spesifitesi %17.2 olarak tespit edildi.

Tip III kollajen ile boyanma şiddeti açısından adenokarsinom ve malign mezotelyoma olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p=0,008$). Boyanma şiddetinin iki tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %100, spesifitesi %17.2 olarak belirlendi.

II.D. Tenascin-X

35 adenokarsinom olgusunun 22'sinde (%62.8) tenascin-X antikoruyla boyanma görülmedi. Boyanan olguların 5'inde (%14.3) boyanma yaygınlığı 1 pozitif (Resim-24), 7'sinde (%20) 2 pozitif (Resim-25), 1'inde (%2.9) 3 pozitif (Resim-26) olarak belirlendi (Şekil-8, Tablo-9).

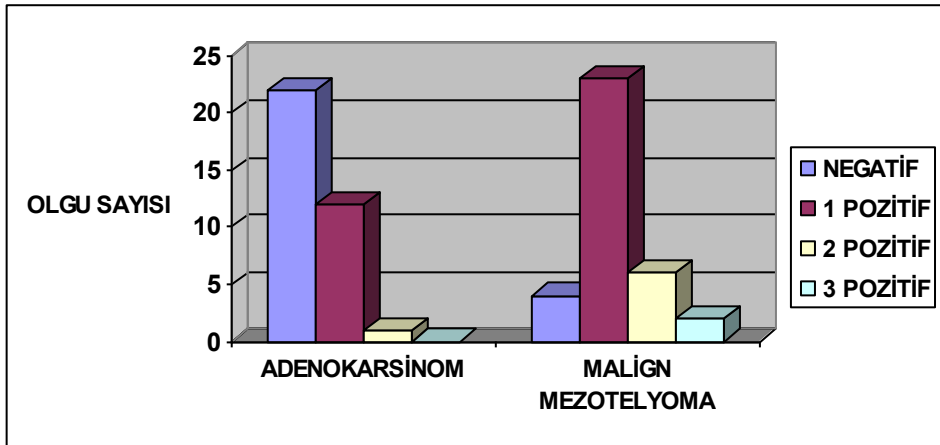
35 malign mezotelyoma olgusunda ise 4'ünde (%11.4) tenascin-X ile boyanma olmadı. Boyanan olgulardaki boyanma yaygınlığı 5 olguda (%14.3) 1 pozitif (Resim-27), 14 olguda (%40) 2 pozitif (Resim-28), 12 olguda ise (%34.3) 3 pozitif (Resim-29) olarak skorlandı (Şekil-8, Tablo-9).



Şekil-8: Gruplara göre tenascin-X boyanma yaygınlığı

Boyanma görülen adenokarsinom olgularındaki boyanma şiddeti 12 olguda (%34.3) 1 pozitif (Resim-30), 1 olguda (%2.9) 2 pozitif (Resim-31) olarak tespit edildi. 3 pozitif şiddetinde boyanan olgu mevcut değildi (Şekil-9, Tablo-9).

Boyanma görülen malign mezotelyoma olgularında 23 olguda (%65.8) boyanma şiddeti 1 pozitif (Resim-32), 6 olguda (%17.1) 2 pozitif (Resim-33), 2 olguda (%5.7) 3 pozitif (Resim-34) olarak tespit edildi (Şekil-9, Tablo-9).



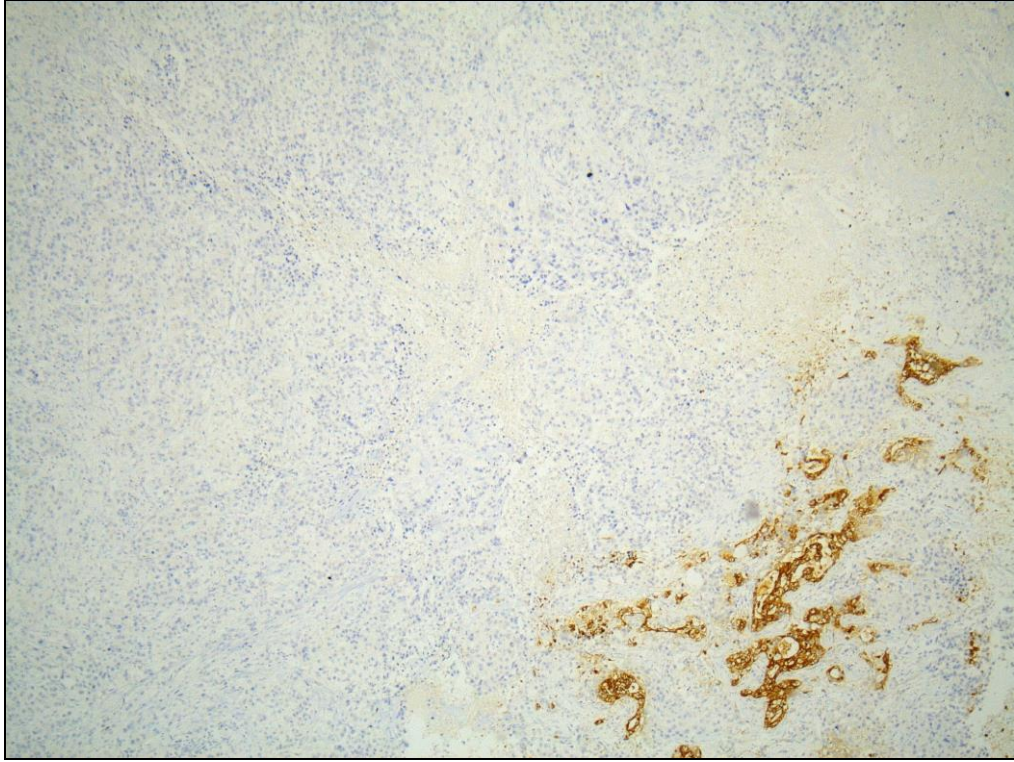
Şekil-9: Gruplara göre tenascin-X boyanma şiddeti

Tablo-9: Tenascin-X ile immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları

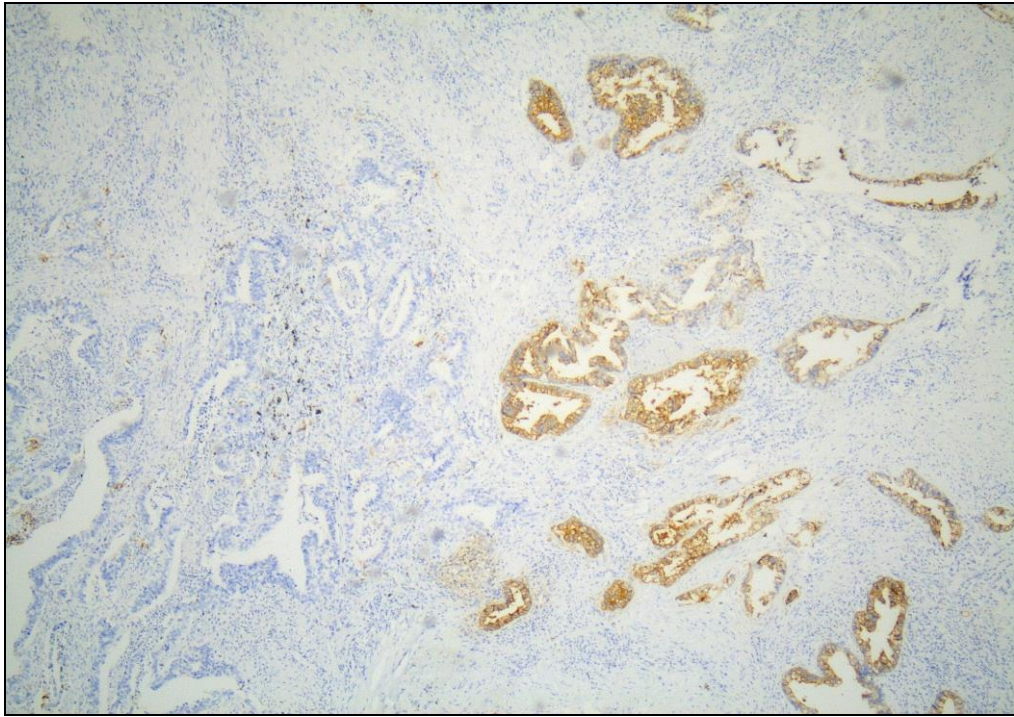
	NEGATİF OLGU SAYISI	1 POZİTİF OLGU SAYISI		2 POZİTİF OLGU SAYISI		3 POZİTİF OLGU SAYISI	
		yaygınlık	şiddet	yaygınlık	şiddet	yaygınlık	şiddet
ADENOKARSİNOM	22	5	12	7	1	1	0
MALİGN MEZOTELYOMA	4	5	23	14	6	12	2

Tenascin-X antikoruna ile boyanma yaygınlığı açısından adenokarsinom ve malign mezotelyoma olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,001$). Tenascin-X boyanma yaygınlığının bu iki tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %62.8, spesifitesi %88.5 olarak tespit edildi.

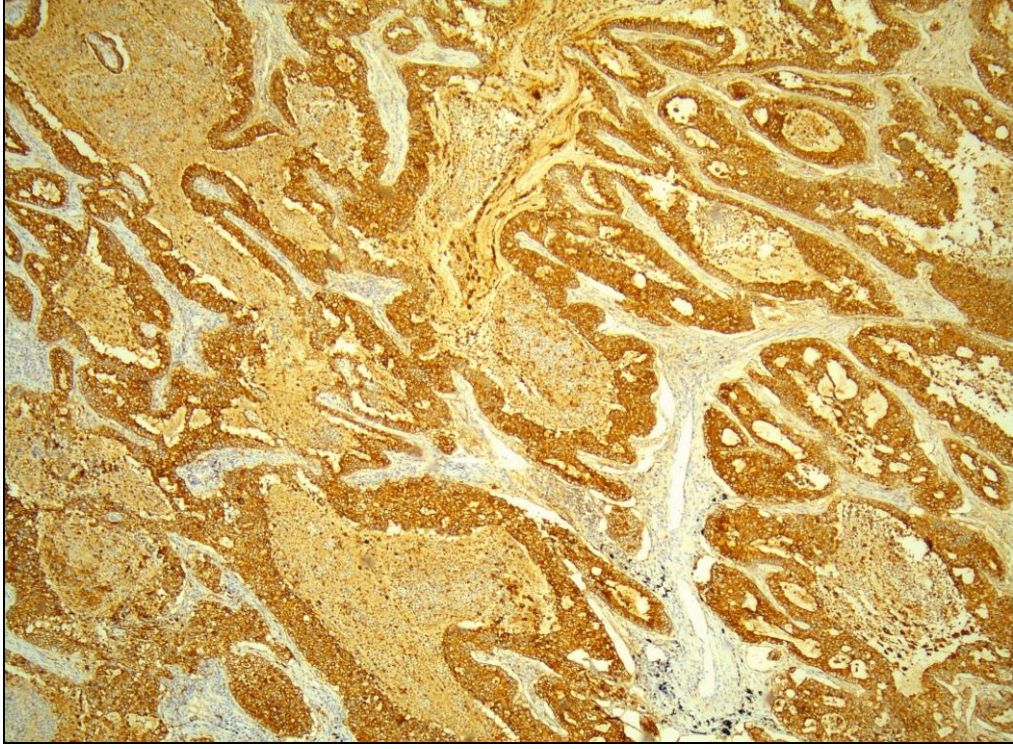
Tenascin-X ile boyanma şiddeti açısından adenokarsinom ve malign mezotelyoma olguları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p < 0,001$). Boyanma şiddetinin iki tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %62.8, spesifitesi %88.5 olarak belirlendi.



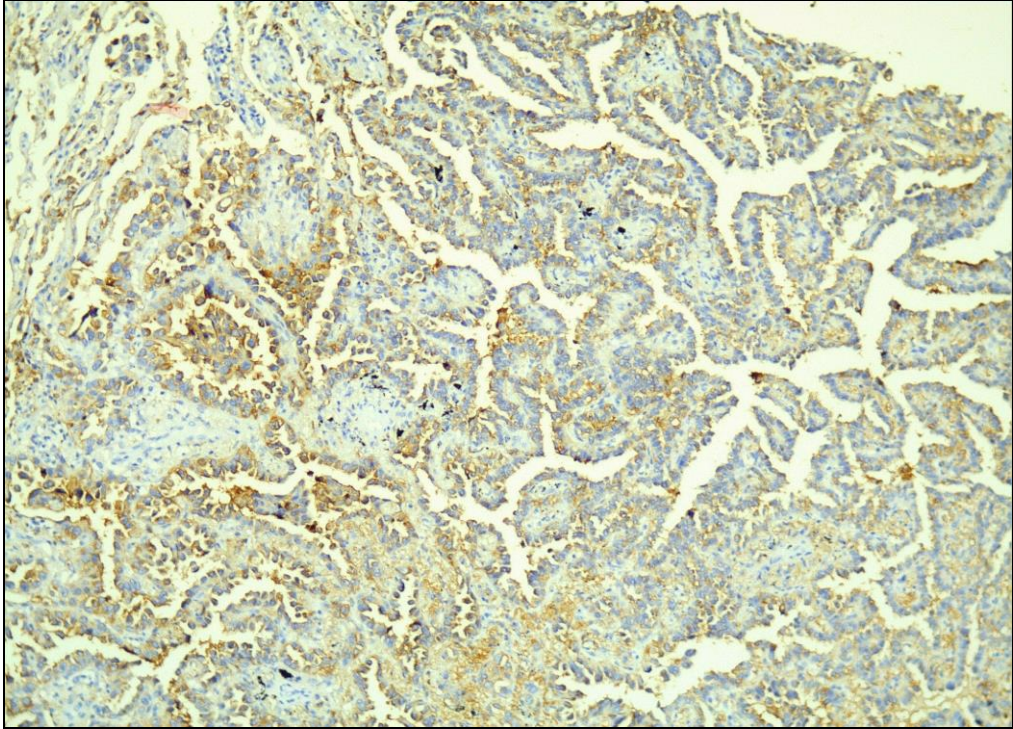
Resim-1: Napsin A ile adenokarsinomda 1 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



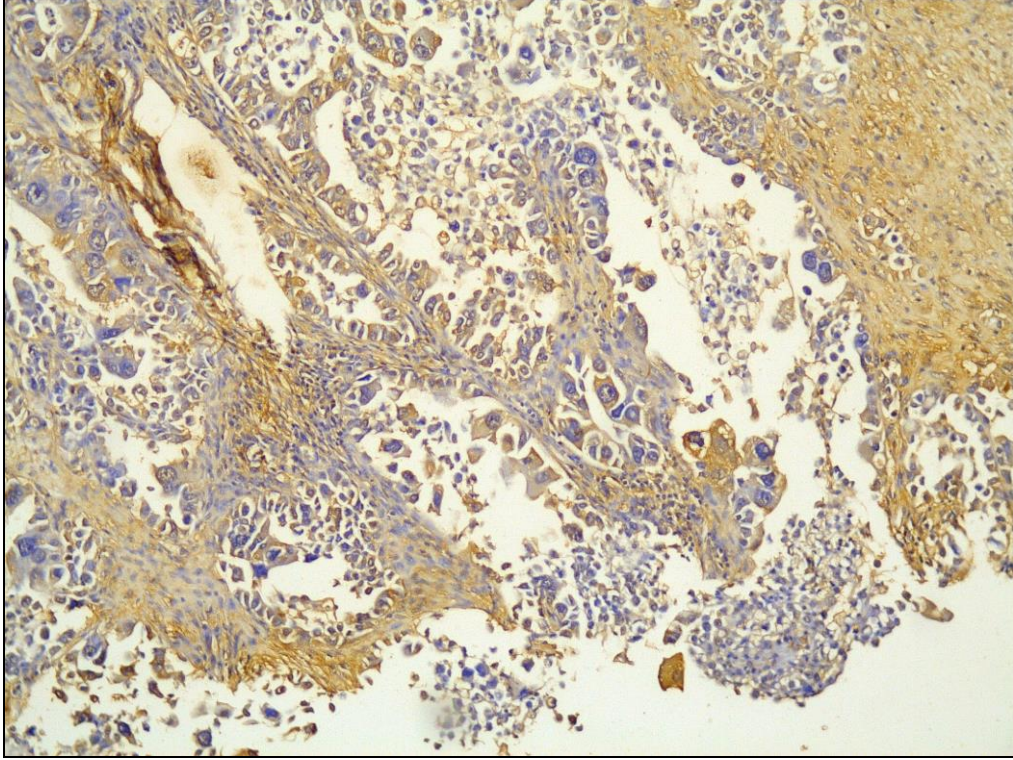
Resim-2: Napsin A ile adenokarsinomda 2 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



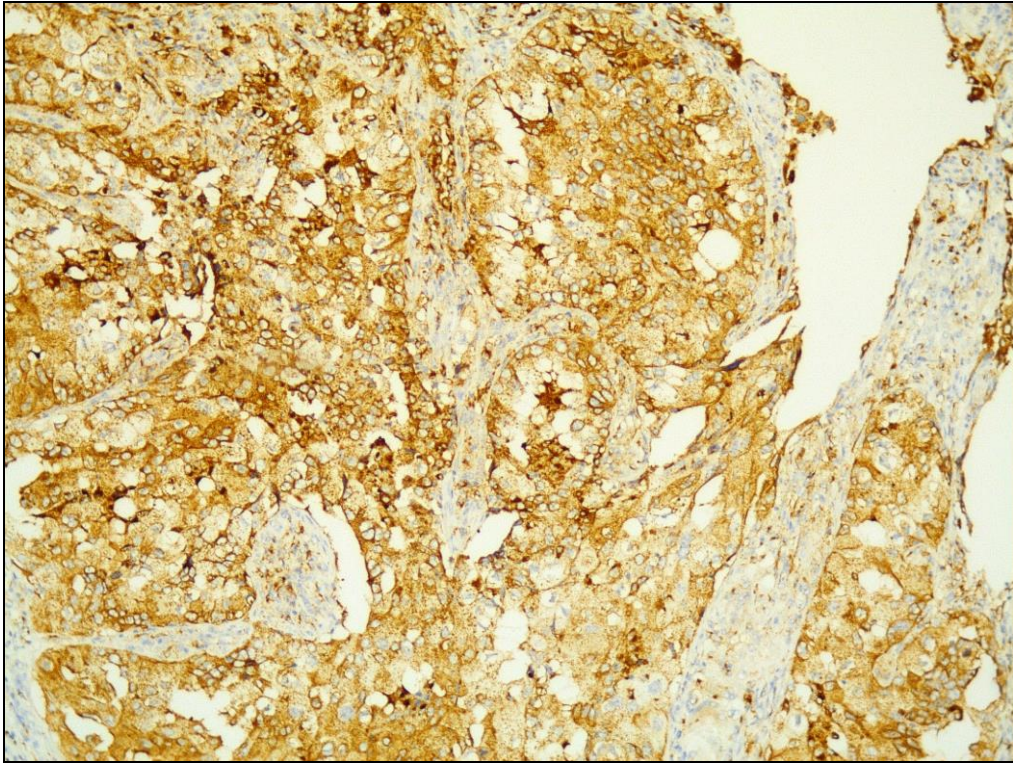
Resim-3: Napsin A ile adenokarsinomda 3 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



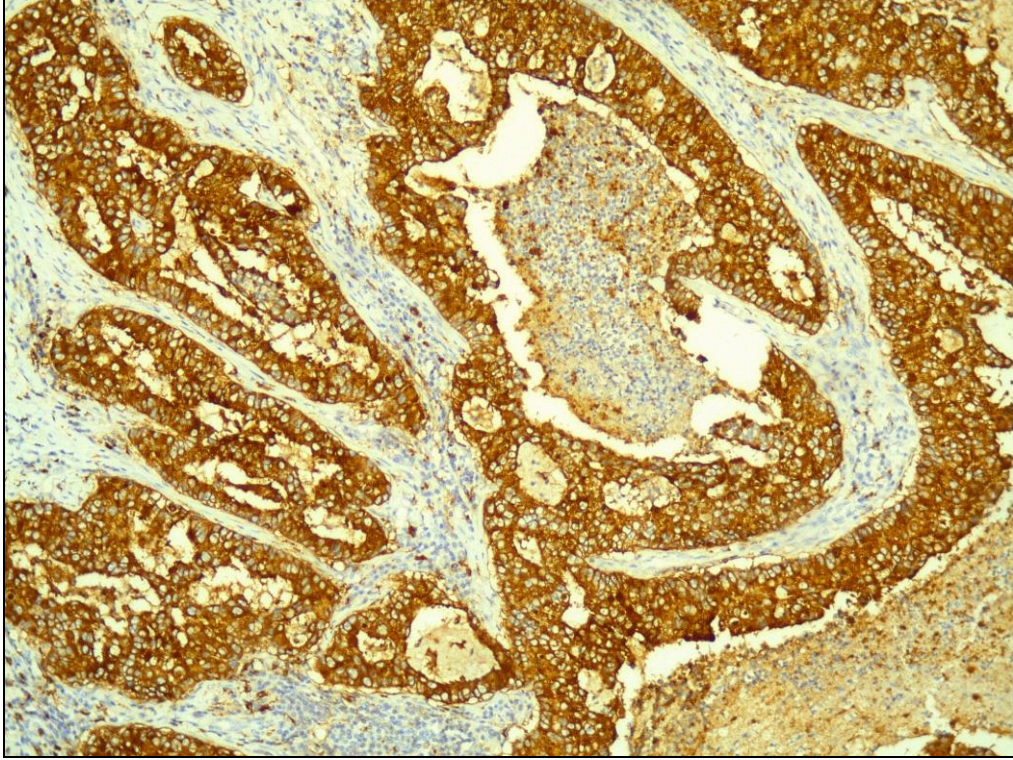
Resim-4: Napsin A ile malign mezotelyomada 2 pozitif yaygınlığında boyanma (x100)



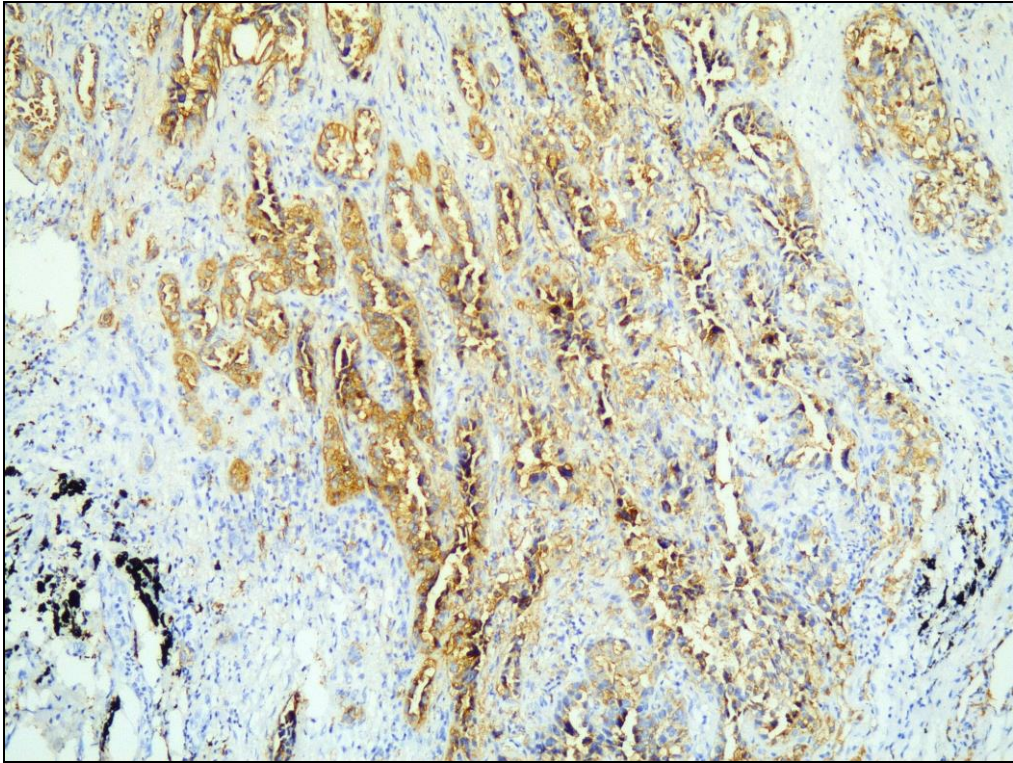
Resim-5: Napsin A ile adenokarsinomda 1 pozitif şiddetinde boyanma (x400)



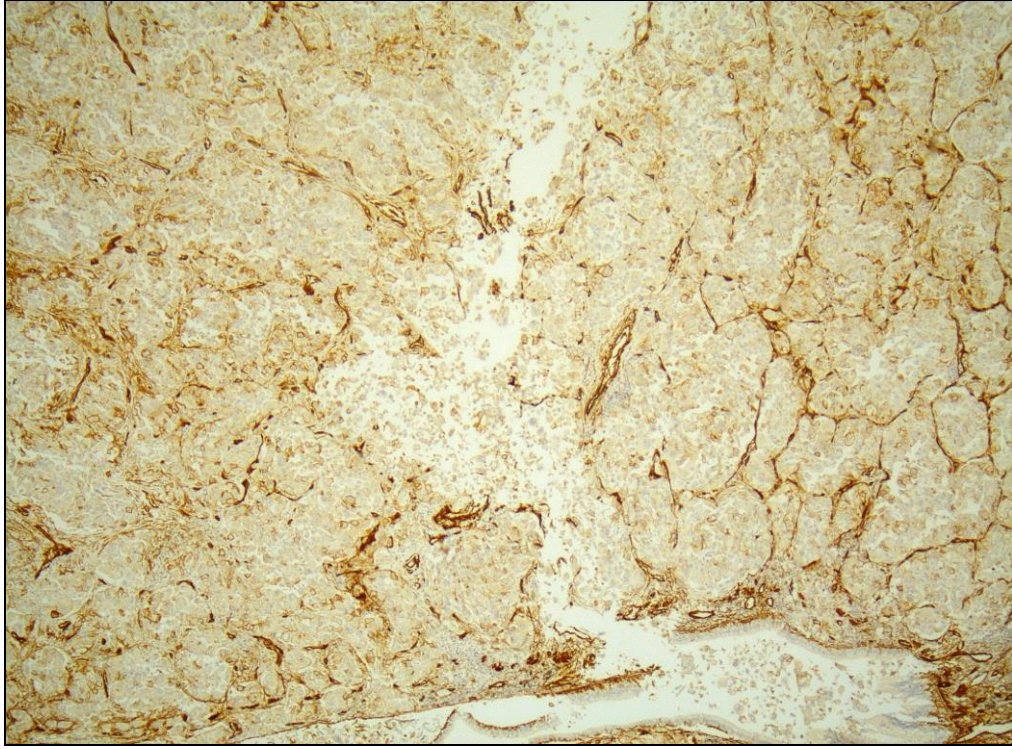
Resim-6: Napsin A ile adenokarsinomda 2 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



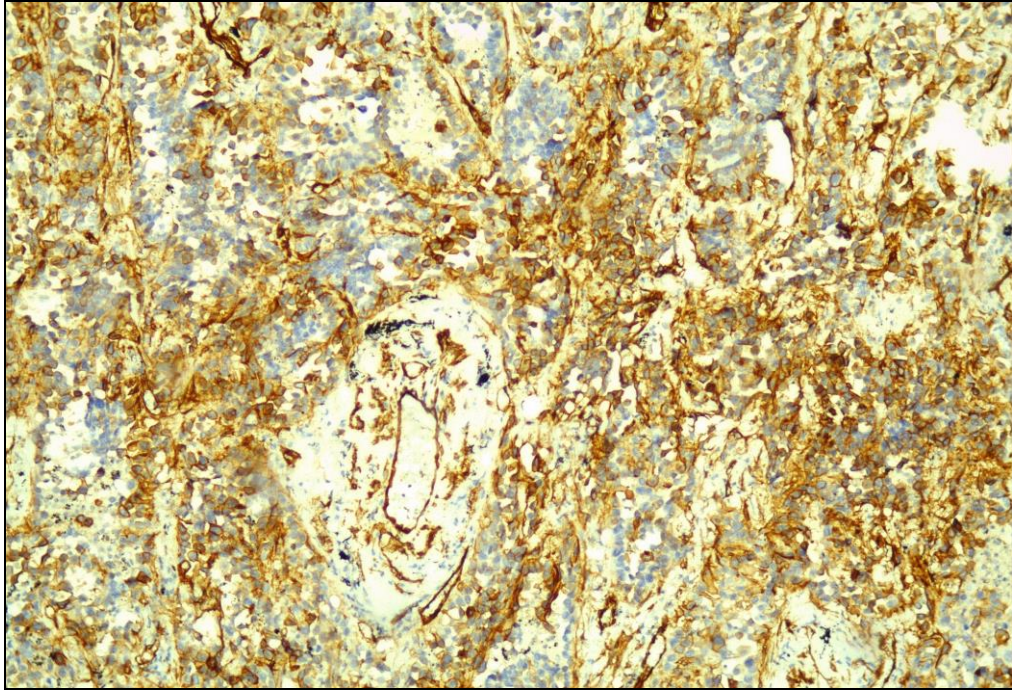
Resim-7: Napsin A ile adenokarsinomda 3 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



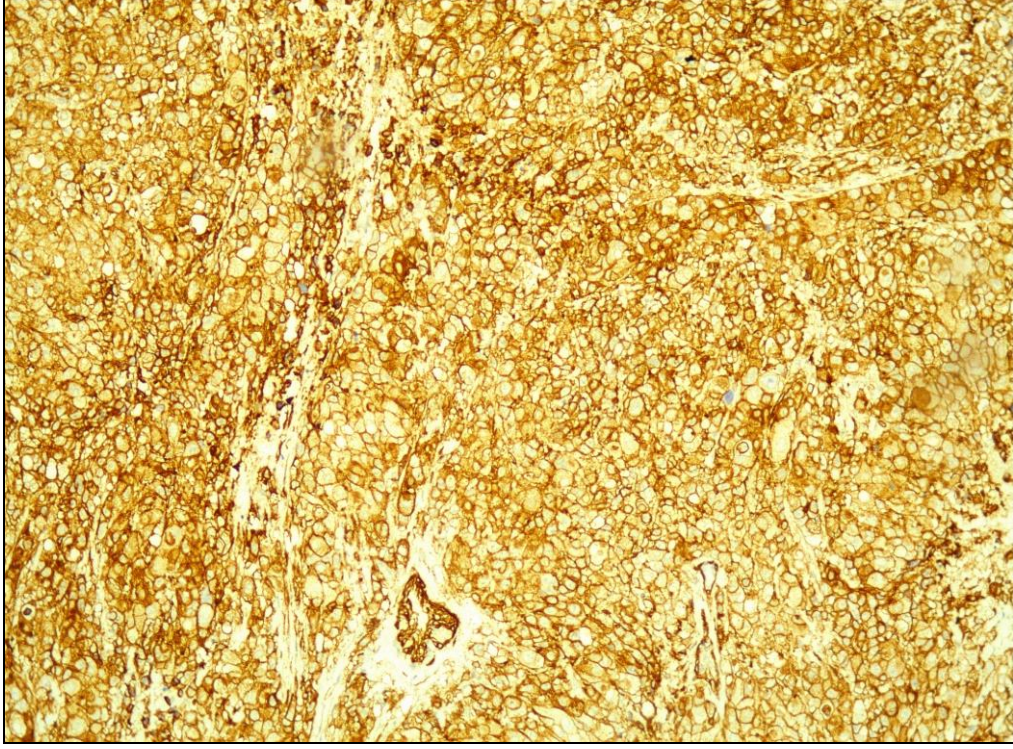
Resim-8: Napsin A ile malign mezotelyomada 2 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



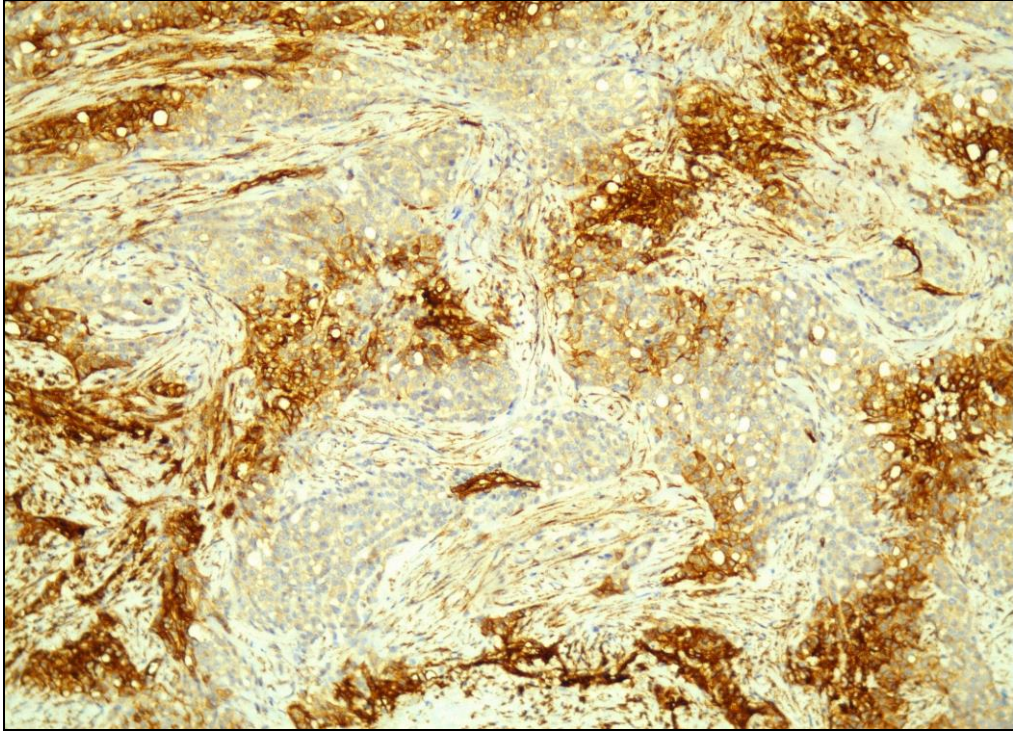
Resim-9: Caveolin-1 ile adenokarsinomda 1 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



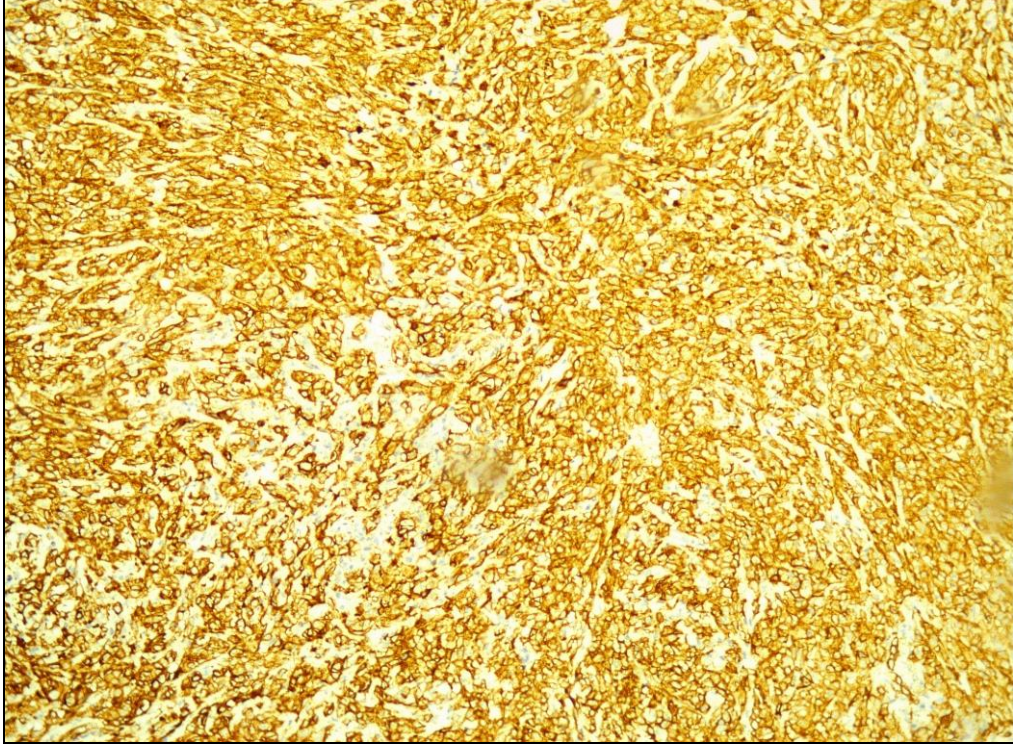
Resim-10: Caveolin-1 ile adenokarsinomda 2 pozitif yaygınlığında boyanma (x100)



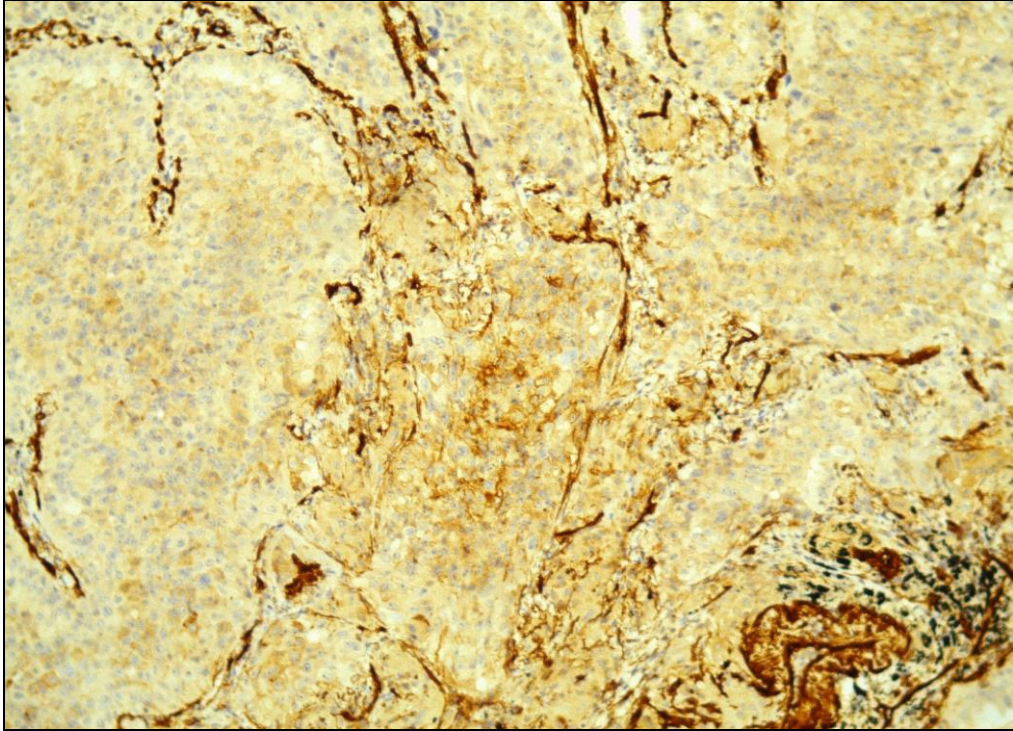
Resim-11: Caveolin-1 ile adenokarsinomda 3 pozitif yaygınlığında boyanma (x100)



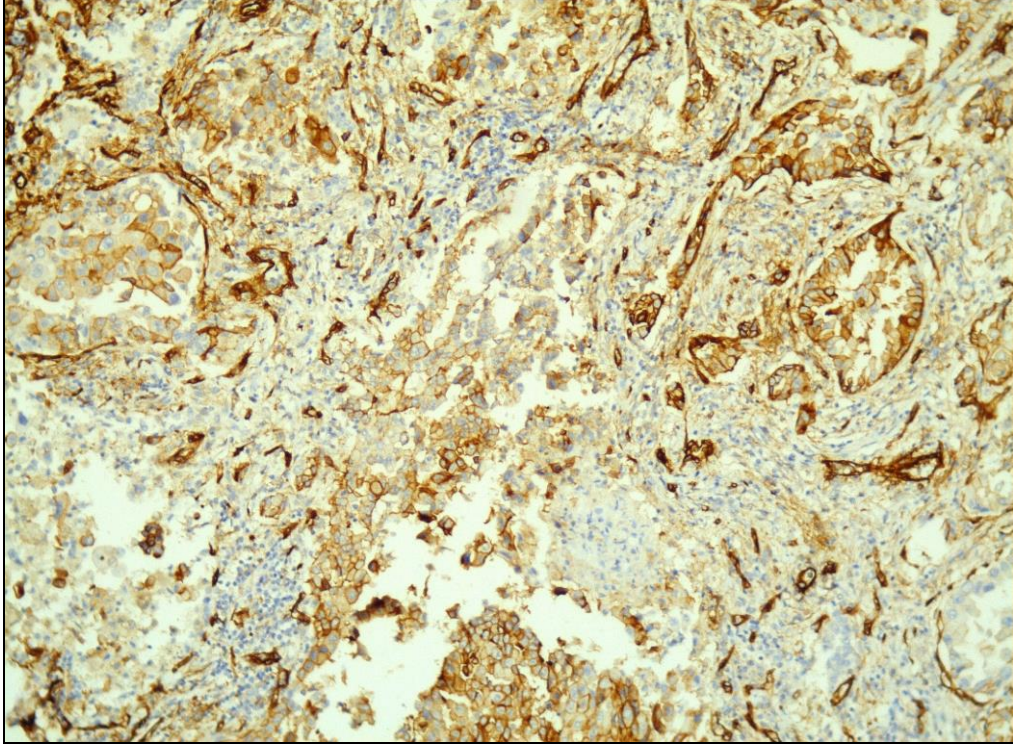
Resim-12: Caveolin-1 ile malign mezotelyomada 2 pozitif yaygınlığında boyanma (x100)



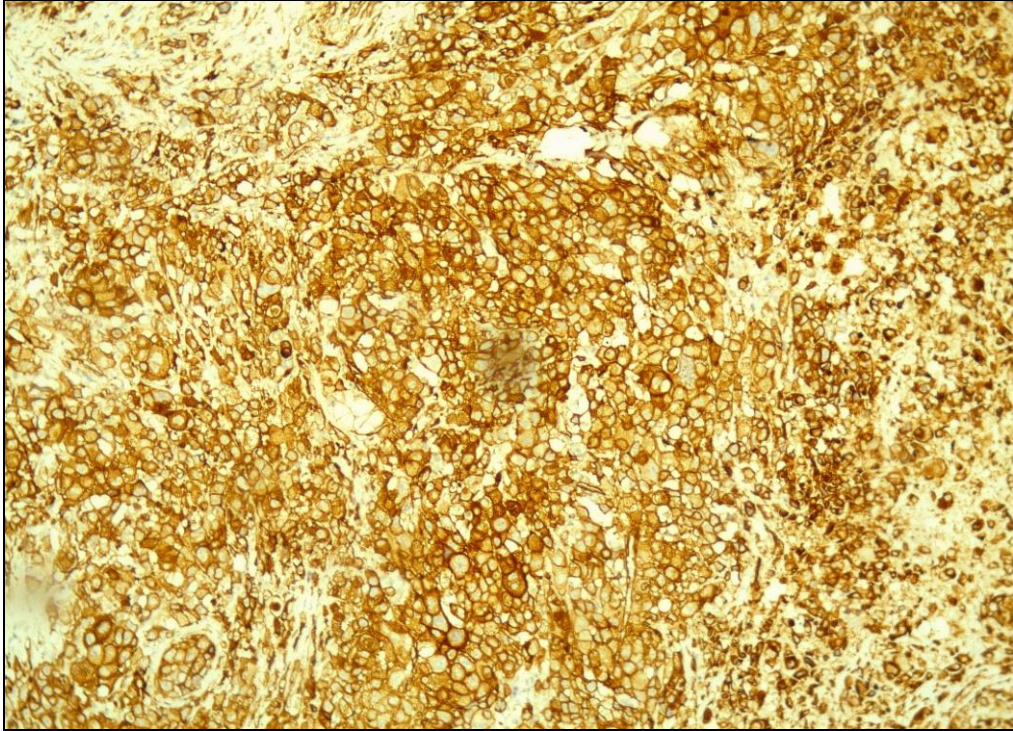
Resim-13: Caveolin-1 ile malign mezotelyomada 3 pozitif yaygınlığında boyanma (x100)



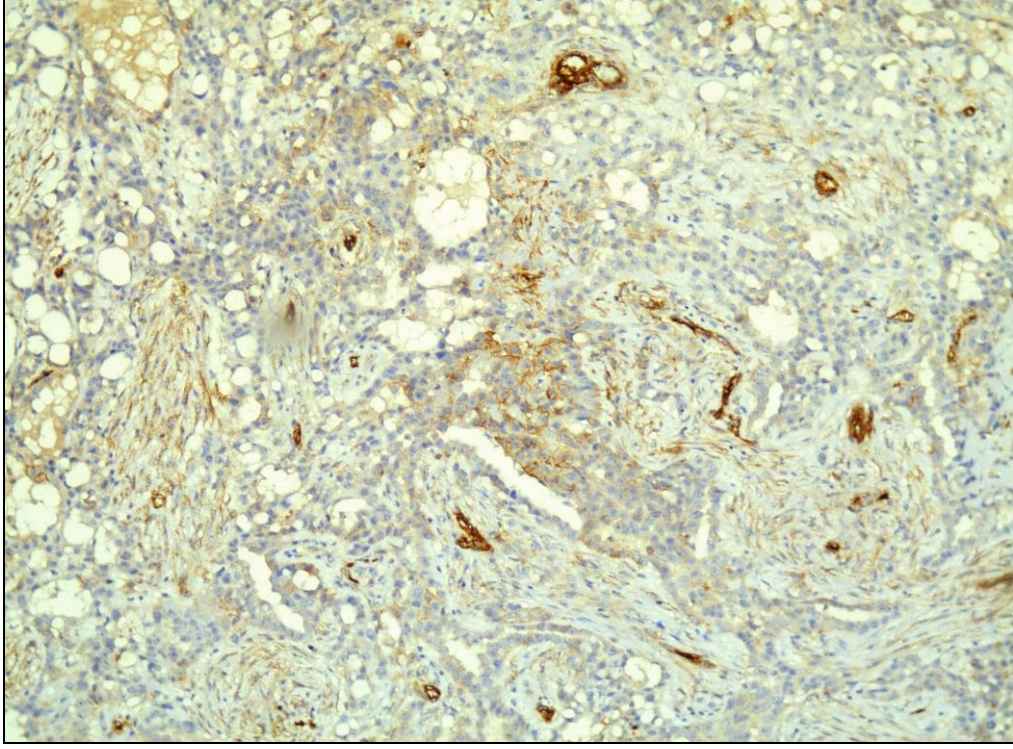
Resim-14: Caveolin-1 ile adenokarsinomda 1 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



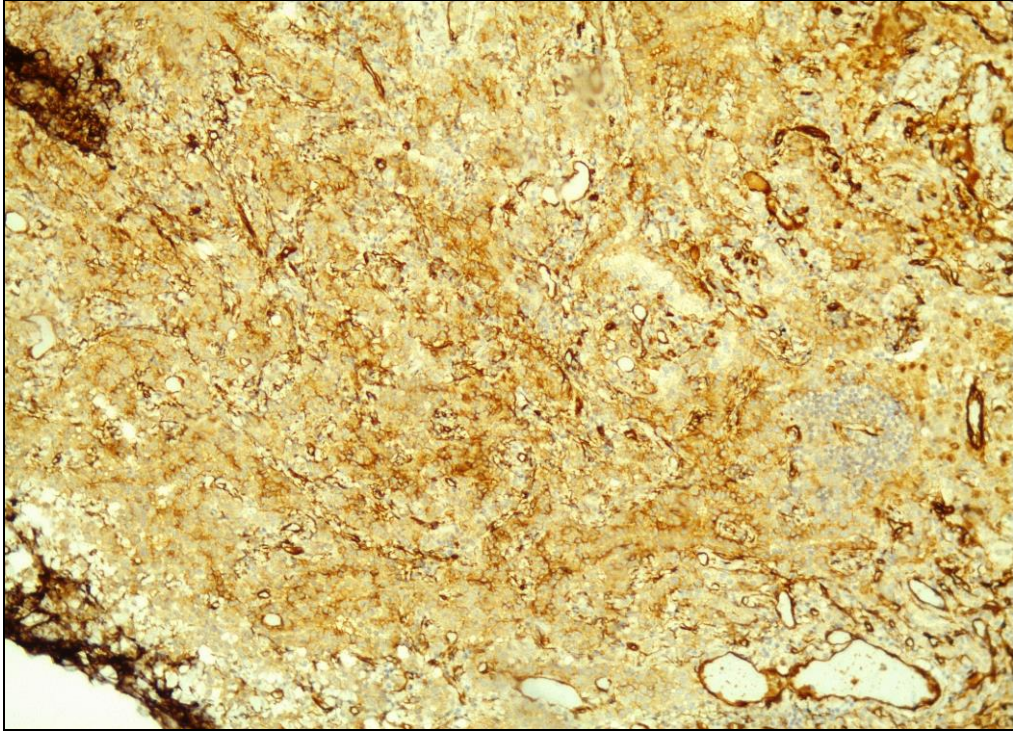
Resim-15: Caveolin-1 ile adenokarsinomda 2 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



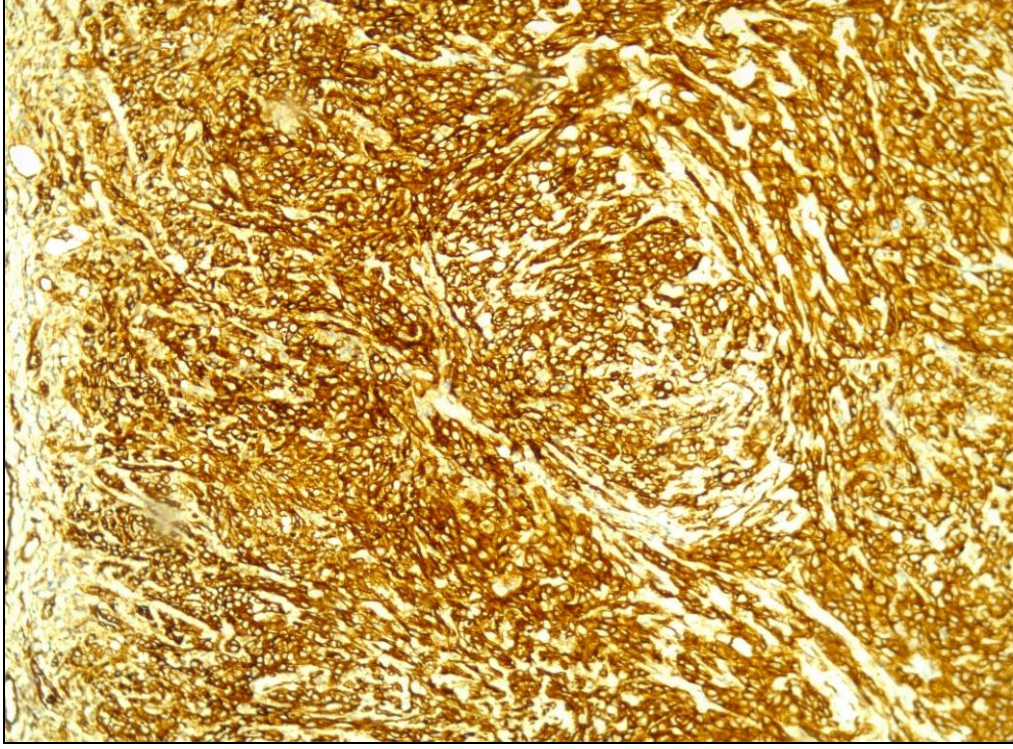
Resim-16: Caveolin-1 ile adenokarsinomda 3 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



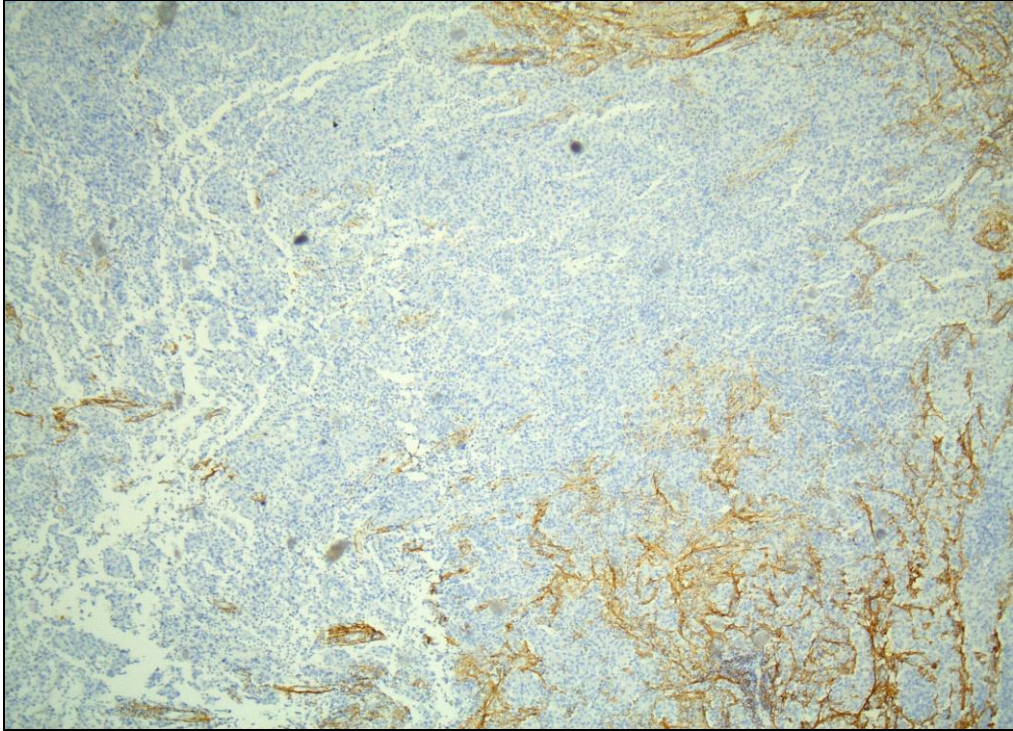
Resim-17: Caveolin-1 ile malign mezotelyomada 1 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



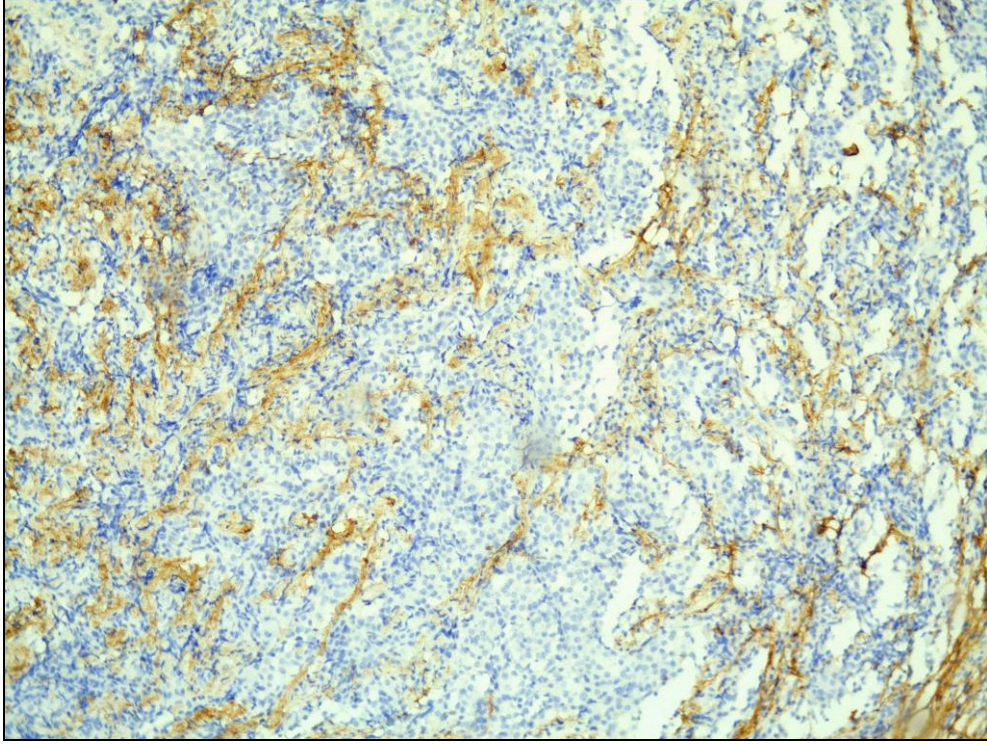
Resim-18: Caveolin-1 ile malign mezotelyomada 2 pozitif şiddetinde boyanma (x40)



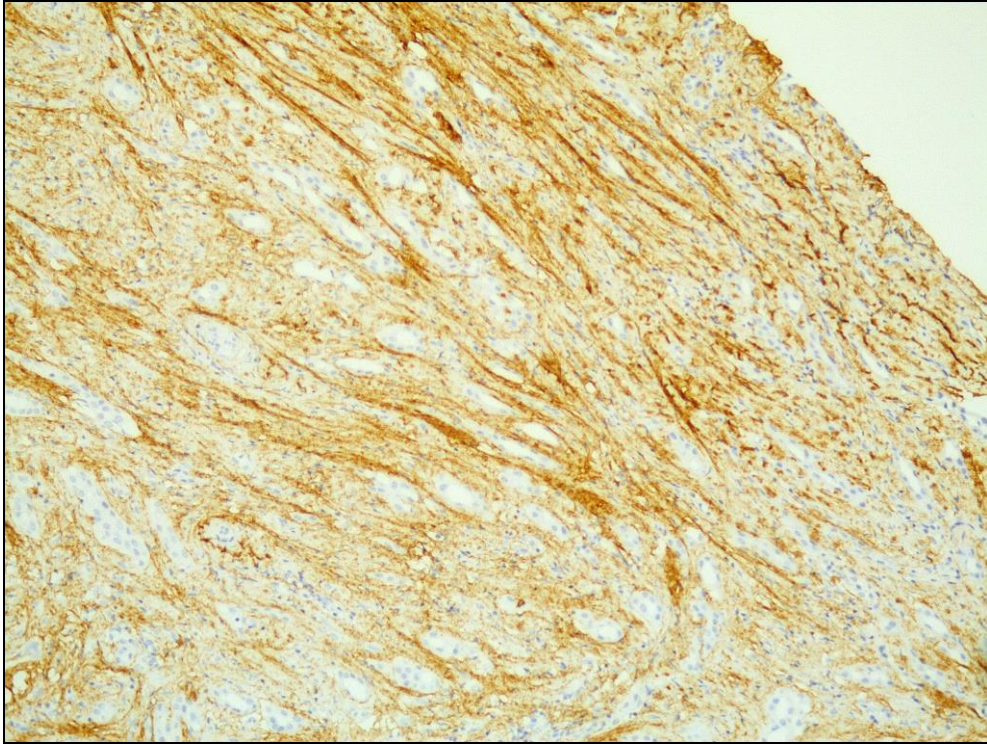
Resim-19: Caveolin-1 ile malign mezotelyomada 3 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



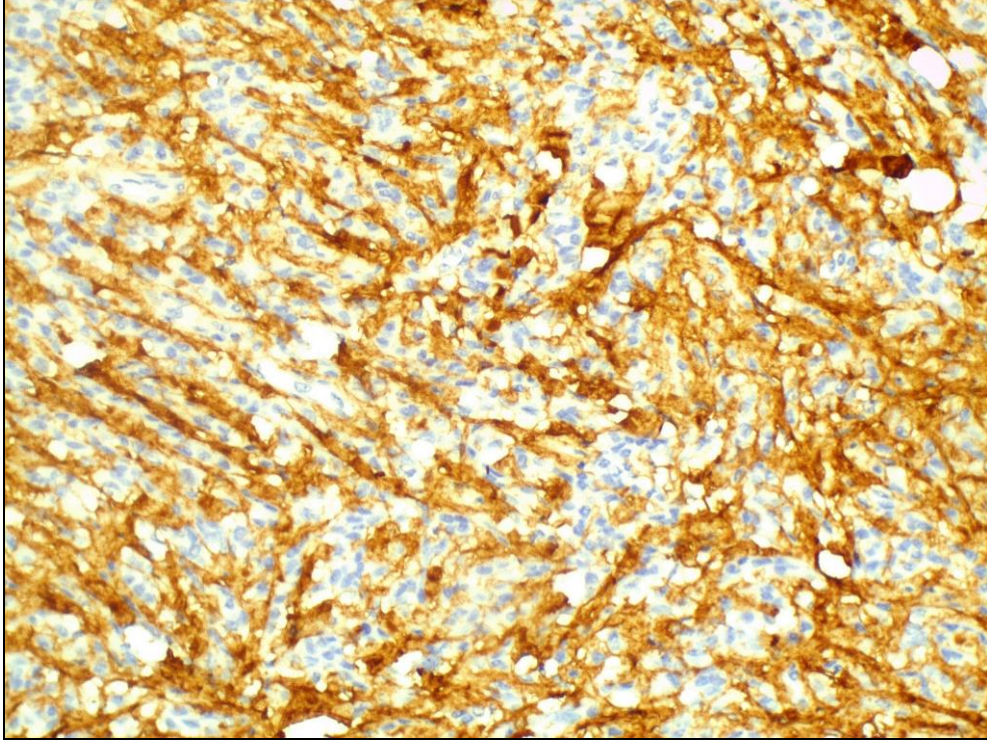
Resim-20: Tip III kollajen ile malign mezotelyomada 1 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



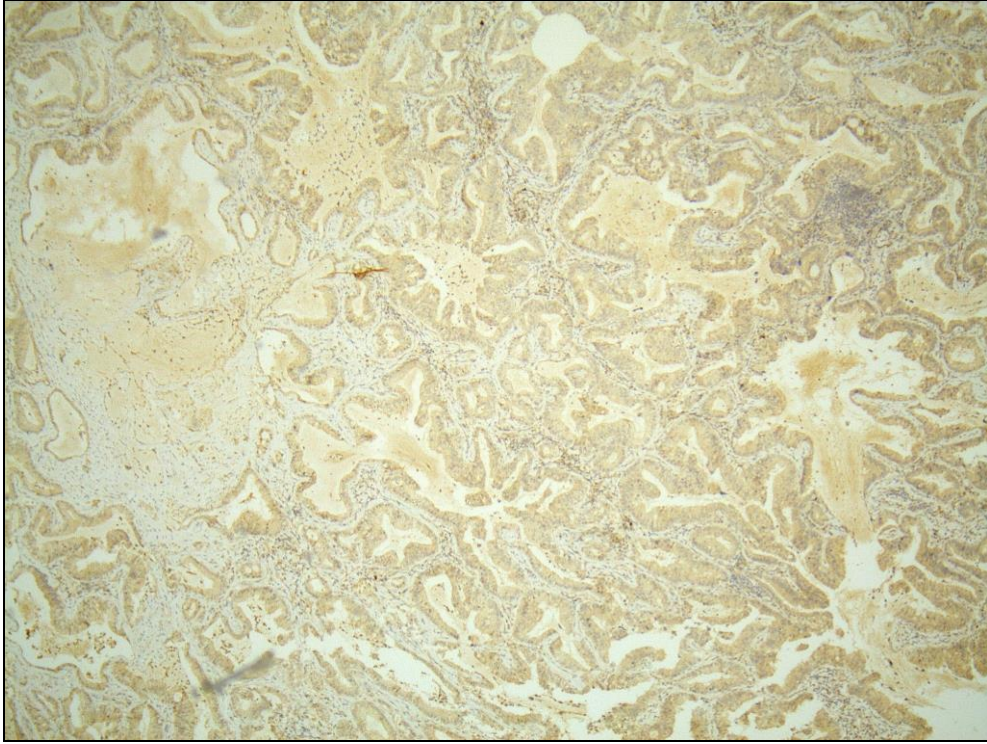
Resim-21: Tip III kollajen ile malign mezotelyomada 1 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



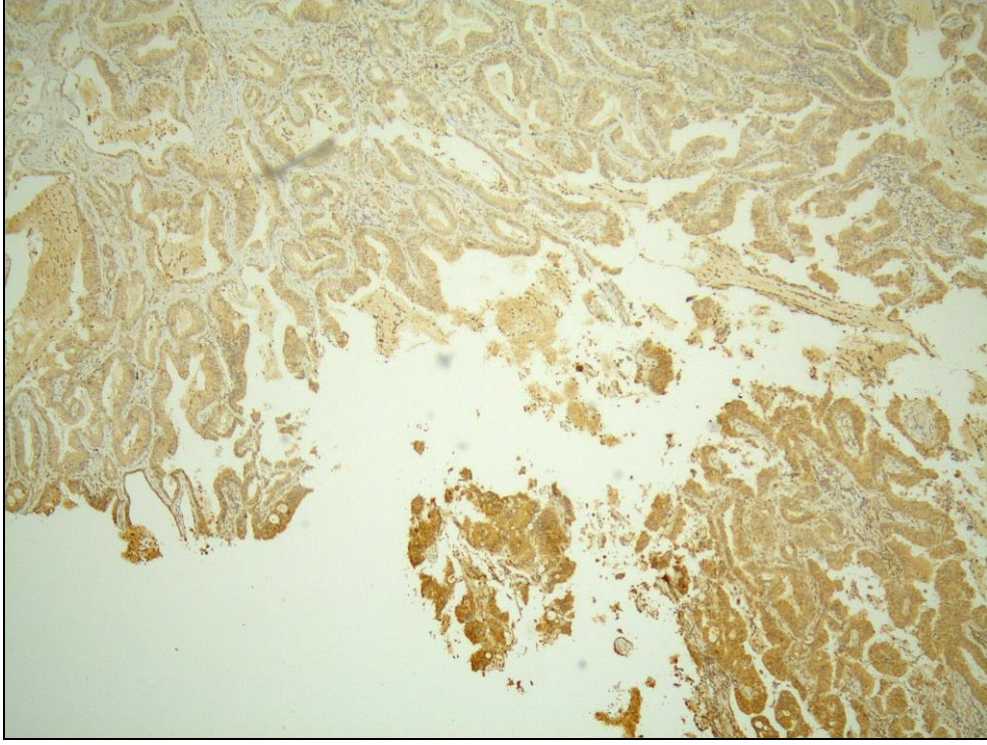
Resim-22: Tip III kollajen ile malign mezotelyomada 2 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



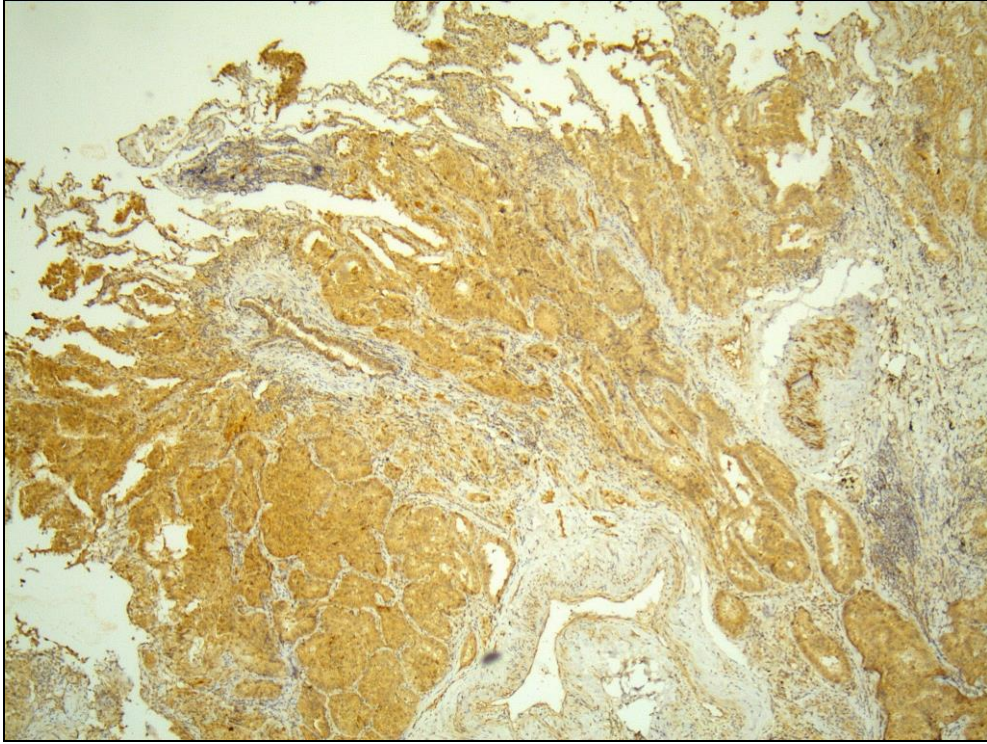
Resim-23: Tip III kollajen ile malign mezotelyomada 3 pozitif şiddetinde boyanma (x400)



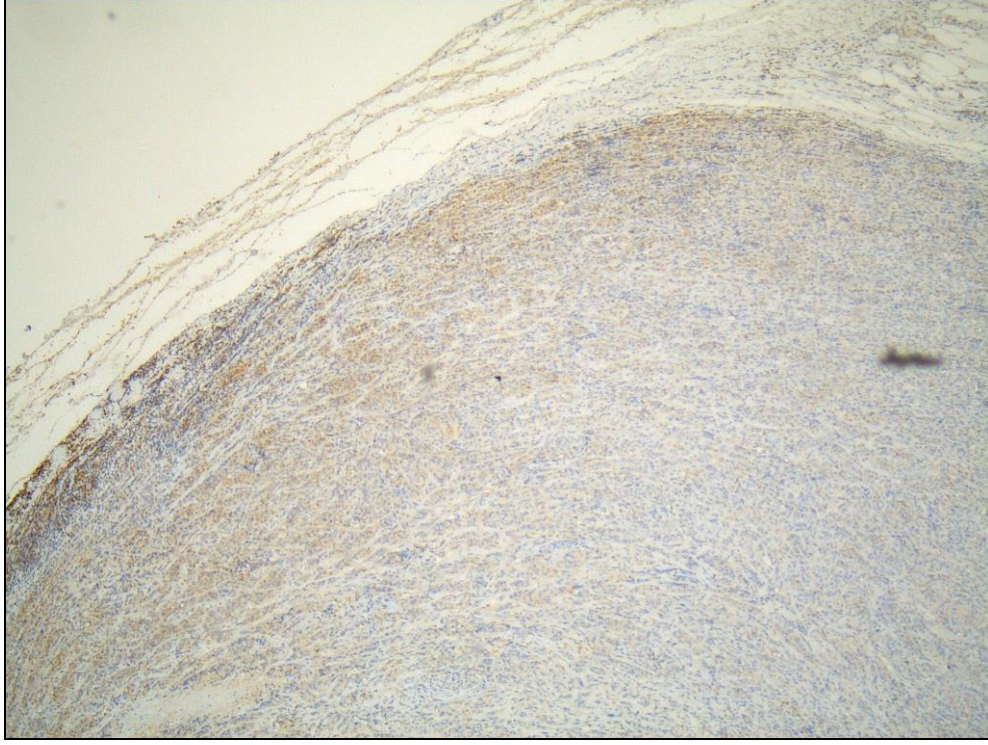
Resim-24: Tenascin-X ile adenokarsinomda 1 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



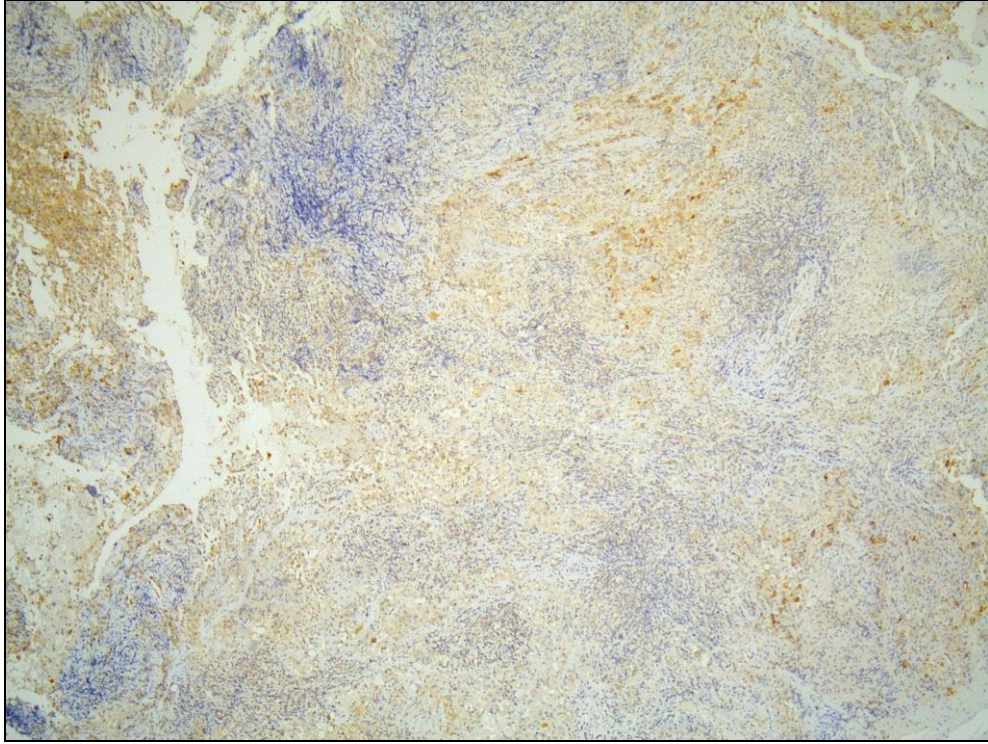
Resim-25: Tenascin-X ile adenokarsinomda 2 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



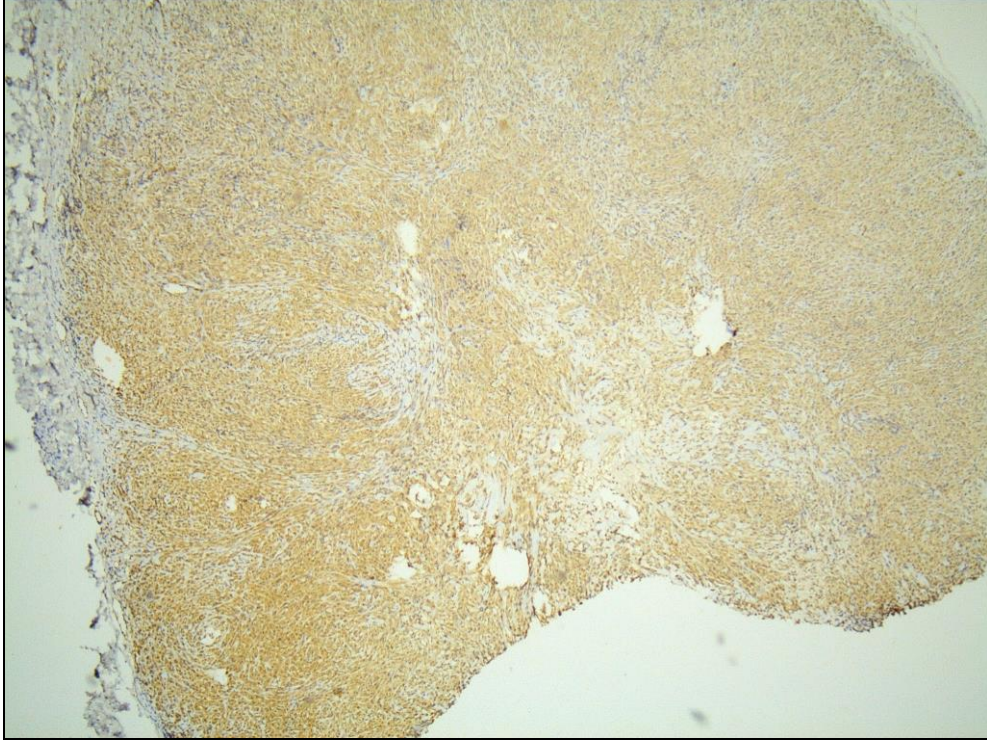
Resim-26: Tenascin-X ile adenokarsinomda 3 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



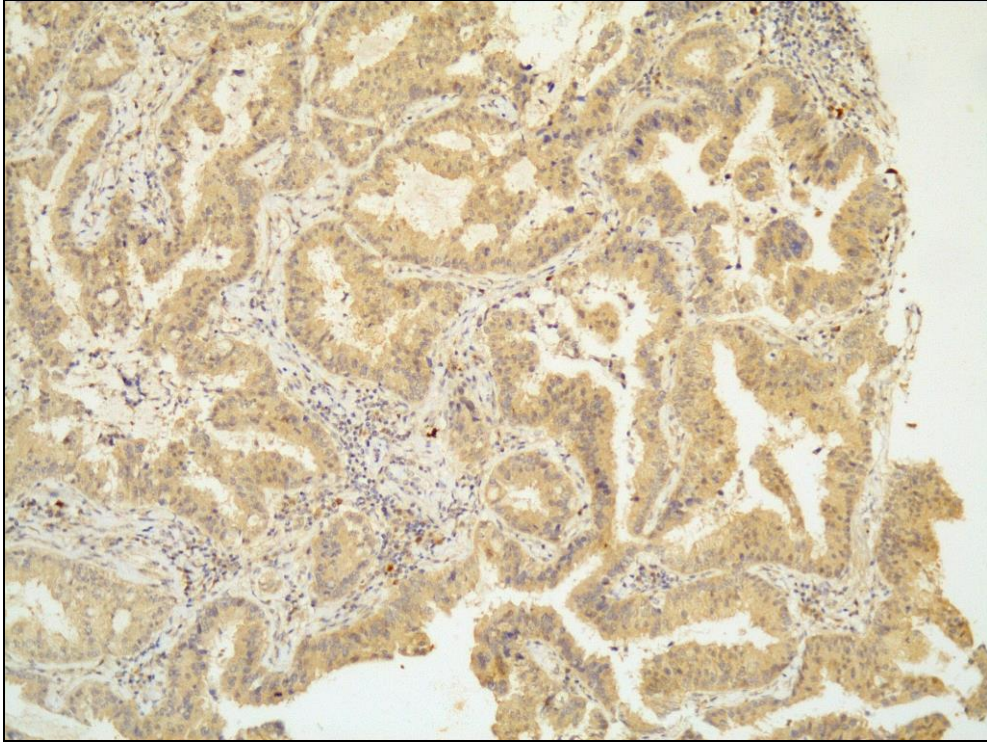
Resim-27: Tenascin-X ile malign mezotelyomada 1 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



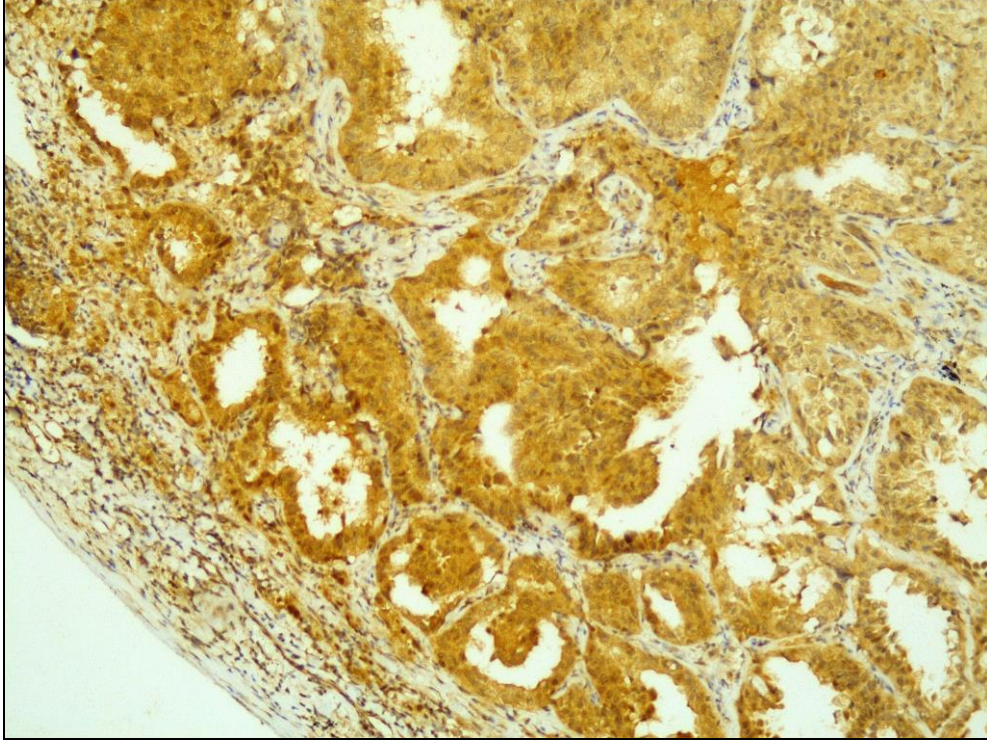
Resim-28: Tenascin-X ile malign mezotelyomada 2 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



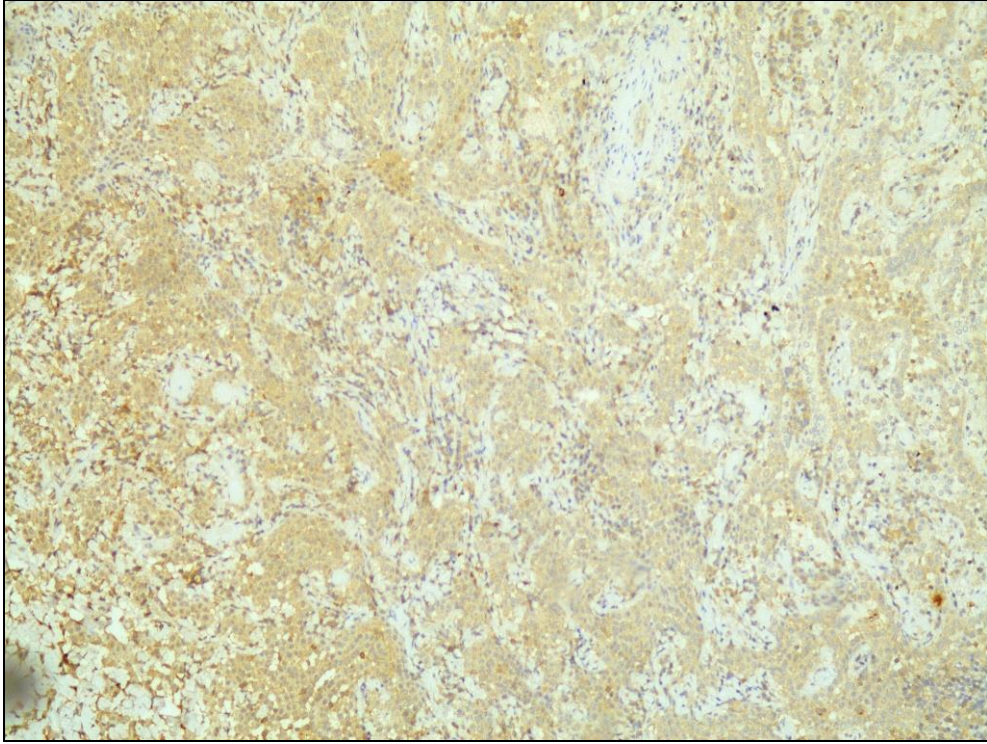
Resim-29: Tenascin-X ile malign mezotelyomada 3 pozitif yaygınlığında boyanma (x40)



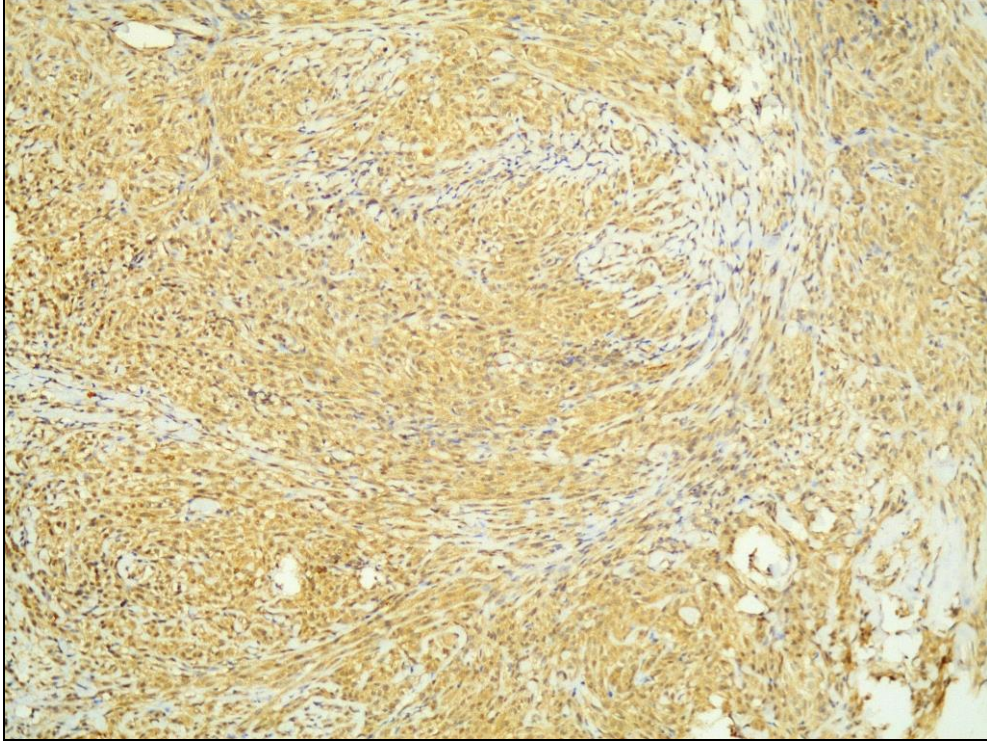
Resim-30: Tenascin-X ile adenokarsinomda 1 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



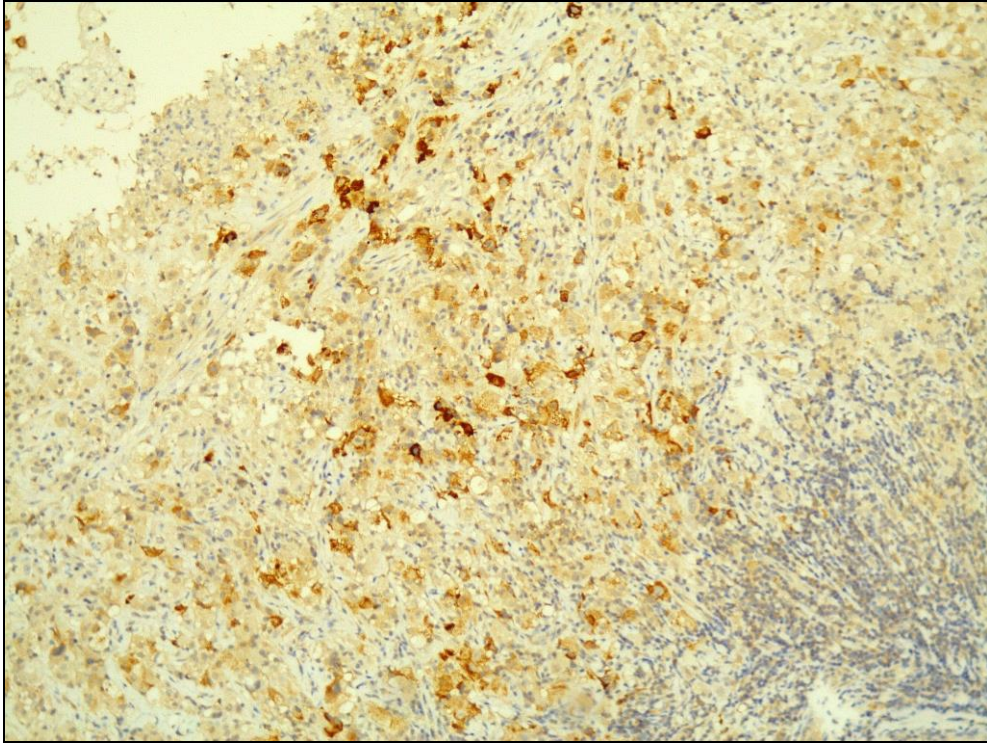
Resim-31: Tenascin-X ile adenokarsinomda 2 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



Resim-32: Tenascin-X ile malign mezotelyomada 1 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



Resim-33: Tenascin-X ile malign mezotelyomada 2 pozitif şiddetinde boyanma (x100)



Resim-34: Tenascin-X ile malign mezotelyomada 3 pozitif şiddetinde boyanma (x100)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan malign tümördür. 2004 yılında basılan Dünya Sağlık Örgütü'nün kitabındaki verilere göre 2000 yılında dünya genelinde 1.2 milyon yeni tanı ve 1.1 milyon akciğer kanserine bağlı ölüm vakası mevcuttur. Etyolojide sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımının büyük rolü vardır. Histolojik tipe göre cinsiyet oranı değişkenlik gösterir. Skuamöz hücreli karsinom erkeklerde %44 oranında, kadınlarda %25 oranında görülürken adenokarsinom erkeklerde %28, kadınlarda %42 oranında görülmektedir (1). Çalışmamızda adenokarsinom olgularımızın %71.4'ü erkek, %28.6'sı kadın olup, erkek/kadın oranı 2.5 olarak bulunmuştur. Akciğer adenokarsinomlarındaki literatürle olan bu uyumsuzluğun nedeninin, çalışmamıza birimizde tanı alan tüm adenokarsinom vakalarının değil, ameliyat şekli rezeksiyon olan ve neoadjuvan kemoterapi almayan vakaların dahil edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Akciğer kanseri sıklıkla 6-7. dekatlarda tanı alır. Ortalama tanı yaşı 68 olarak belirtilmektedir (1, 23). Çalışmamızdaki adenokarsinom olgularının ortalama yaşı 62 olarak saptanmıştır.

Adenokarsinom, son yıllarda sıklığı artan, sigara içmeyen bireylerde ve kadınlarda diğer türlerden daha fazla görülen histolojik tiptir. Gland formasyonları yapan veya müsin üreten malign epitelyal tümör olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak, primer tümöre bağlı olarak lokal semptomlar, metastatik tümörlerde sistemik semptomlar veya paraneoplastik sendromlar şeklinde karşımıza çıkabilir (19, 45). Radyolojik olarak genellikle 4 cm'den küçük periferik nodül olarak görülür. Plevra ve göğüs duvarı invazyonu diğer tiplerden daha sıktır (46). Makroskobik olarak sıklıkla periferik yerleşimli, gri beyaz renkte, santralde fibrozis izlenen, plevral çekinti oluşturan solid kitleler olarak görülürler. Histopatolojik incelemede asiner, papiller, müsin üreten solid, bronkioloalveoler ve mikst paternler oluşturan, eozinofilik, berrak ya da müsin içeren bazofilik sitoplazmaya ve geniş veziküler nükleus ile belirgin

nükleole sahip, küboidal, kolumnar ya da poligonal şekilli hücreler görülür (19, 47).

Plevra invazyonu oluşturmuş adenokarsinomlarda ayırıcı tanıya epitelooid tip malign mezotelyoma alınmalıdır. Malign mezotelyoma plevra, periton, perikard boşluklarını ve tunika vajinalisi döşeyen mezotelyal hücrelerden köken alan, nadir görülen, kötü prognozlu bir tümördür. Altmış yaş üzerinde ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Çalışmamızdaki malign mezotelyoma olgularının %54.3'ü erkek, %45.7'si kadın olup, erkek/kadın oranı 1.1'dir ve ortalama yaş 62 olarak tespit edilmiştir. Tümör plevrada plak, nodül ya da diffüz kalınlaşma şeklinde görülmektedir. Histolojik olarak; epitelooid, sarkomatoid ve bifazik tip olmak üzere 3 major tipi vardır. Tubulopapiller, adenomatoid yapılar veya tabakalar gösteren, geniş eozinofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu hücrelerden oluşan epitelooid tip, histomorfolojik görünümü nedeniyle plevra invazyonu oluşturan pulmoner adenokarsinom ile karışabilir (2). Morfolojik bulgular yetersiz kaldığından, ayırıcı tanıya giderken immünohistokimyasal çalışmalara başvurulması gerekmektedir. Bu konuyla ilgili, kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerin sensitivite ve spesifitesini saptamaya yönelik literatürde çok sayıda makale mevcuttur (48-51). Bu çalışmalar sonucunda, immünohistokimyasal tek bir antikorun bu ayırım için yeterli olmadığı, ikili ya da üçlü kombinasyonları içeren bir panel uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu iki tümörün ayırıcı tanısında en çok kullanılan markerlar; adenokarsinomlarda pozitif boyanan BerEP4, CD15, TTF-1, CEA, MOC-31, B72,3 antikorları ve mezotelyomalarda pozitif boyanan kalretinin, mezotelin, CK5/6, WT-1, podoplanin, trombomodülin antikorlarıdır (35, 52).

Ordonez'in (53) yaptığı bir çalışmada 60 malign mezotelyoma ve 50 akciğer adenokarsinom olgusunun immünohistokimyasal ayırıcı tanısı araştırılmış ve mezotelyal belirteçlerden kalretinin, CK5/6 ve WT-1 antikorlarının, adenokarsinom belirteçlerinden ise CEA, MOC-31, Ber-EP4, BG-8 ve B72.3 antikorlarının spesifite ve sensitivite açısından en ideal antikor oldukları belirtilmiştir. Carella ve ark.'nın (50), 46 epitelooid malign mezotelyoma ve 20 akciğer adenokarsinom olgusuyla yaptıkları çalışmada;

mezotelyoma olgularında kalretinin ile %87, trombomodülin ile %63, CK5/6 ile %87, yüksek molekül ağırlıklı CK ile %89 pozitiflik, adenokarsinom olgularında MOC-31 ile %90, BerEP-4 ile %100, CEA ile %85 pozitiflik saptamışlardır. Bu bulgular eşliğinde iki tümörün immünohistokimyasal ayırıcı tanısında ideal kombinasyonun kalretinin, CK5/6, BerEP-4 ya da CK5/6, BerEP-4, CEA antikorlarıyla sağlanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Comin ve ark.'ları (54) 42 epiteloid malign mezotelyoma ve 23 akciğer adenokarsinom olgusuyla yaptıkları bir çalışmada, kalretinin, trombomodülin, CD44H, HBME-1, panCK, EMA, CEA, BerEP-4, B72.3, CD15 antikorlarının ayırıcı tanıdaki spesifite ve sensitivitelelerini araştırmışlardır. Pozitif mezotelyal belirteçlerden CD44H ve HBME-1'in yüksek sensitivite gösterdiğini, ancak düşük spesifite nedeniyle ayırıcı tanıda rutin olarak kullanılmaması gerektiğini, kalretinin ve trombomodülinin ise yüksek spesifite nedeniyle tercih edilmesi gereken antikorlar olduğunu belirtmişlerdir. Pozitif adenokarsinom belirteçlerinden CEA ve CD15 antikorlarının yüksek spesifite gösterdiğini ve ayırıcı tanıda panelde yer alması gerektiğini savunmuşlardır.

Sık kullanılan bu antikorlar dışında literatürde çalışılmış başka antikorlar da mevcuttur. Pinato ve ark. (55) yaptıkları bir çalışmada 69 malign mezotelyoma ve 65 akciğer adenokarsinom olgusunda CD24 antikorunun immünohistokimyasal boyanma özelliğini araştırmışlardır. CD24 antikorunu adenokarsinom olgularının %88'inde, malign mezotelyoma olgularının %13'ünde pozitif boyanma göstermiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve CD24 antikorunun malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomlarının ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir antikor olduğu belirtilmiştir. Akyıldız ve ark. (56) yaptıkları bir çalışmada 22 plevral epiteloid tip malign mezotelyoma ve 22 akciğer adenokarsinom olgusunda, maspin immünohistokimyasal antikorunu araştırmışlardır. Malign mezotelyoma olgularının %27'sinde, akciğer adenokarsinomlarının ise %59'unda maspin ile boyanma saptanmış ve maspin antikorunun, adenokarsinom ve malign mezotelyoma olgularının ayırıcı tanısında faydalı olmadığı sonucuna varılmıştır. Mazouni ve ark.'nın (57) yaptıkları bir çalışmada akciğer adenokarsinom ve malign mezotelyoma olgularının ayırıcı tanısında, hücreler

arasındaki bağlantıları sağlayan bir protein ailesine ait olan ve son yıllarda yapılan çalışmalarda malign mezotelyomalarda pozitif boyandığı saptanmış olan claudin 3 ve claudin 4 antikorlarının kullanılabilirliği araştırılmış olup 34 akciğer adenokarsinomu ve 28 malign mezotelyoma vakasına bu antikorlar uygulanmıştır. Adenokarsinom olgularının %100'ünde claudin 4, %97'sinde claudin 3 pozitifliği görülürken, malign mezotelyoma olgularında boyanma saptanmamıştır. Claudin 15 antikor adenokarsinomların %50'sinde, malign mezotelyomaların %53'ünde pozitif boyanmıştır. Çalışma sonucunda claudin 3 ve claudin 4 antikorlarının, bu iki tümörün ayırıcı tanısında yararlı olabilecek antikorlar olduğu, claudin 15 antikorusunun ayırıcı tanıda fayda sağlamayacağı belirtilmiştir.

Yapılan birçok çalışmaya rağmen en uygun antikor paneli hala netleşmemiştir. Çalışmamızın amacı, napsin A, caveolin-1, tip III kollajen ve tenascin-X antikorlarının, akciğer adenokarsinomları ile plevral epiteloid tip malign mezotelyomaların ayırıcı tanısında yararlı olup olmadığını araştırmaktır.

Napsin A, peptidaz A1 ailesine ait bir aspartik proteinazdır. Tip 2 pnömositlerde, alveoler makrofajlarda, renal tübüllerde ve pankreasın ekzokrin gland ve duktuslarında eksprese edilir. Sürfaktan B proteininin matürasyonunda, alveoler fagositozda ve böbreklerdeki protein katabolizmasında rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, akciğer adenokarsinomlarında değişken oranlarda napsin A pozitifliği saptanmıştır (36, 37).

Bishop ve ark.'nın (58) yaptıkları bir çalışmada 95 akciğer adenokarsinomu, 38 malign mezotelyoma, 48 akciğer skuamöz hücreli karsinomu, 6 akciğer nöroendokrin tümörü, 5 kolonik, 31 pankreatik, 17 meme adenokarsinomu, 118 renal hücreli karsinom, 81 tiroid karsinomu olgusundaki immünohistokimyasal napsin A ve TTF-1 ekspresyonları araştırılmıştır. Napsin A, akciğer adenokarsinomlarının %83'ünde pozitif boyanırken, malign mezotelyoma, akciğer skuamöz hücreli karsinomu ve nöroendokrin tümörü, kolon, pankreas ve meme adenokarsinomlarında boyanma tespit edilmemiştir. Renal hücreli karsinomların %41'inde, tiroid

karsinomlarının %2'sinde napsin A ile pozitiflik saptamışlardır. Bu bulgularla napsin A antikorunun akciğer adenokarsinomlarının tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu ve akciğer adenokarsinomlarıyla malign mezotelyomaların ayırıcı tanısında fayda sağlayacağını belirtmişlerdir. Turner ve ark. (59) 2012 yılında 1674 olguda yaptıkları bir araştırmada, napsin A antikorunun akciğer adenokarsinom tanısındaki sensitivitesini %87, spesifitesini %97, TTF-1 antikorunun sensitivitesini %64, spesifitesini %90 olarak bulmuş ve akciğer adenokarsinom tanısında napsin A antikorunun, TTF-1 antikorundan daha güvenilir bir antikor olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda, akciğer adenokarsinom olgularının %94.3'ünde napsin A ile değişken yaygınlık ve şiddette pozitiflik saptandı. %5.7'sinde napsin A ile boyanma görülmedi. Malign mezotelyoma olgularının %97.2'sinde napsin A ile boyanma görülmezken, olguların %2.8'inde 2 pozitif yaygınlık ve şiddette boyanma tespit edildi. İstatistiksel olarak napsin A boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından adenokarsinom olgularıyla malign mezotelyoma olguları arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,001$). Napsin A boyanma yaygınlığının bu iki tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %94.2, spesifitesi %97.1, boyanma şiddetinin sensitivitesi %94.2, spesifitesi %97.1 olarak bulundu. Napsin A antikorunun, akciğer adenokarsinomu ve plevral epiteloid tip malign mezotelyoma ayırıcı tanısındaki yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle, immünohistokimyasal panelde bulunması gerektiği kanaatindeyiz.

Caveolin-1, sitoplazma membranında bulunan, madde transportunda ve sinyal iletiminde görev alan bir integral membran proteindir. Birçok mezenkimal orjinli hücrede, fibroblastlar, endotel hücreleri, adipositler, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, mezotel hücreleri gibi birçok mezenkimal orjinli hücrede eksprese edilir. Çeşitli tümörlerde caveolin-1 ekspresyonu araştırılmış olup, artmış caveolin-1 düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Mezotel hücrelerinde eksprese edildiğinden, malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomunun immünohistokimyasal ayırımında önemli bir antikordur (39, 60).

Amatya ve ark. (40) yaptıkları çalışmada, 80 epitelooid tip malign mezotelyoma ve 80 akciğer adenokarsinom olgusuna ait kesitlere caveolin-1 immünohistokimyasal antikorunu uygulamışlardır. Akciğer adenokarsinom olgularının %92.5'inde boyanma görülmezken, %7.5'inde fokal bir boyanma tespit etmişlerdir. Malign mezotelyoma olgularının hepsinde değişken oranlarda pozitiflik görmüşler, olguların %52.5'inde tümörün %50'den fazlasında, %42.5'inde tümörün %6-50'sinde, olguların %5'inde tümörün %5'inden azında boyanma saptadıklarını bildirmişlerdir. Caveolin-1 antikorunun bu iki tümör grubunu ayırmada sensitivitesini %100, spesifitesini %92.5 olarak belirtmişlerdir. 2014 yılında yapılan bir başka çalışmada, Righi ve ark. (60) 131 malign mezotelyoma olgusunun %83.9'unda caveolin-1 ile pozitif boyanma tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda, malign mezotelyoma olgularının %97.2'sinde caveolin-1 ile değişken yaygınlık ve şiddette pozitif boyanma gözlenirken, olguların %2.8'inde boyanma mevcut değildi. Akciğer adenokarsinom olgularının %40'ında değişken yaygınlık ve şiddette caveolin-1 boyanması izlenirken, olguların %60'ında caveolin-1 ile boyanma görülmedi. İstatistiksel olarak adenokarsinom ve malign mezotelyoma olguları arasında, caveolin-1 boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). Caveolin-1 boyanma yaygınlığının, iki tümör grubunun ayırıcı tanısında sensitivitesi %80, spesifitesi %97.1, caveolin-1 boyanma şiddetinin sensitivitesi %85.7, spesifitesi %88.5 olarak saptandı. Bu nedenle caveolin-1 antikorunun, akciğer adenokarsinom ve plevral epitelooid tip malign mezotelyoma ayırıcı tanısında faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Tip III kollajen, esas olarak arter duvarlarında ve barsak, uterus duvarında bulunan bir proteindir. Literatürde, Tip III kollajen antikorunu ile malign mezotelyoma olgularında immünohistokimyasal pozitifite saptandığı bildirilmiştir (41).

Gueugnon ve ark.'ları (41) yaptıkları çalışmada, 5 malign mezotelyoma ve 6 akciğer adenokarsinomu tanımlı 11 plevra biyopsisi olgusuna immünohistokimyasal olarak tip III kollajen antikorunu uygulamışlardır. Malign mezotelyoma olgularının tümünde tip III kollajen ile

pozitif boyanma görülürken, adenokarsinom olgularında boyanma saptanmamıştır. Bu bulgular eşliğinde tip III kollajen antikorunun immünohistokimyasal olarak malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomlarını ayırmada umut verici bir antikor olduğunu, ancak daha geniş serilerle çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Literatürde, tip III kollajen antikorunun malign mezotelyomalardaki ekspresyonunu araştıran başka bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamızda malign mezotelyoma olgularının %17.2'sinde tip III kollajen ile pozitif boyanma saptandı, %82.8'inde ise boyanma görülmedi. Akciğer adenokarsinom olgularının hiçbirinde tip III kollajen antikoruna ile boyanma tespit edilmedi. Malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinom olguları arasında, tip III kollajen ile boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,008$). Tip III kollajen boyanma yaygınlığının, malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomlarının ayırıcı tanısında sensitivitesi %100, spesifitesi %17.2, boyanma şiddetinin sensitivitesi %100, spesifitesi %17.2 olarak tespit edildi. Tip III kollajen antikorunun bu iki tümör grubunun ayırıcı tanısında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olsa da, boyanan olgu sayısının az olması ve boyanma yaygınlığı ve şiddetinin düşük olması nedeniyle, rutin patoloji pratiğinde faydasının sınırlı olacağı kanaatindeyiz.

Tenascin-X, ekstraselüler matrikste, hücre etkileşimleri ve hücre hareketinde görevli, tenascin ailesine ait bir glikoproteindir. Esas olarak dermis, kan damarları ve gevşek bağ doku elemanlarında bulunur. Eksikliğinde Ehler-Danlos sendromu gelişmektedir. Tenascin-X'in immünohistokimyasal olarak malign mezotelyomalarda pozitif boyandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (42, 61).

Yuan ve ark. (42) yaptıkları çalışmada, 183 plevral efüzyon materyalinden elde edilen hücre bloğuna ve 178 biyopsi örneğine tenascin-X antikorunu uygulamışlardır. Efüzyon olgularının 37'si malign mezotelyoma, 9'u reaktif sebepli efüzyon, 137'si farklı orijinli karsinom olguları olarak seçilmiştir. Çalışmadaki biyopsi materyallerinin ise 122'si over/ periton kaynaklı karsinom, 56'sı malign mezotelyoma tanılı olgulardır. Efüzyon

olgularında tenascin-X antikoru, malign mezotelyomaların %92'sinde, karsinom olgularının %22'sinde pozitif boyanmıştır, reaktif nedenli efüzyon olgularında ise boyanma saptanmamıştır. Bu bulgularla, tenascin-X antikorusunun malign mezotelyoma ve diğer karsinomların ayırıcı tanısındaki sensitivitesini %92, spesifitesini %77 olarak bildirmişlerdir. Biyopsi olgularında tenascin-X antikoru, malign mezotelyoma olgularının %73'ü pozitif boyanırken, over/ periton kaynaklı karsinomlarda boyanma izlenmemiştir. Tenascin-X antikorusunun, bu iki antitenin ayırıcı tanısındaki sensitivitesini %73, spesifitesini %100 olarak belirtmişlerdir. Sonuç olarak, tenascin-X antikorusunun, plevra ya da peritonu tutabilen tümörlerin ayırıcı tanısında panele eklenebilecek yeni bir belirteç olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda malign mezotelyoma olgularının %88.6'sında tenascin-X antikoru ile değişen derecelerde yaygınlık ve şiddette pozitivite saptandı. Olguların %11.4'ünde tenascin-X antikoru ile boyanma olmadı. Akciğer adenokarsinom olgularının %37.2'sinde tenascin-X antikoru ile değişken yaygınlık ve şiddette pozitiflik görülürken, olguların %62.8'inde tenascin-X ile boyanma saptanmadı. İstatistiksel olarak malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinom olguları arasında, tenascin-X antikorusunun boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Tenascin-X boyanma yaygınlığının, malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomlarının ayırıcı tanısında sensitivitesi %62.8, spesifitesi %88.5, boyanma şiddetinin sensitivitesi %62.8, spesifitesi %88.5 olarak belirlendi. Bu nedenle tenascin-X antikorusunun, akciğer adenokarsinomları ile plevral epiteloid tip malign mezotelyomaların ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir antikor olduğu düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; rutin patoloji pratiğinde akciğer adenokarsinomları ile plevral epiteloid tip malign mezotelyomaların ayırıcı tanısında kullanılması gereken immünohistokimyasal antikorlar halen tartışılmaktadır. Mevcut antikorların tek başına spesifite ve sensitivitesinin yeterince yüksek olmaması nedeniyle en az iki epitelyal ve iki mezotelyal antikor içeren bir panel kullanılması gerektiği düşünülmektedir. Bu bağlamda en çok kullanılan

epitelyal belirteçler TTF-1, CEA, BerEP4 antikorları, en çok kullanılan mezotelyal belirteçler ise kalretinin, mezotelin, CK5/6, WT-1 antikorlarıdır. Çalışmamızda kullandığımız, yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip napsin A antikorunun epitelyal belirteçlere eklenebilecek, caveolin-1 ve tenascin-X antikorunun da mezotelyal belirteçlere eklenebilecek antikorlar olduğunu düşünmekteyiz. Tip III kollajen antikorunun ise spesifite değerinin düşük olması nedeniyle rutin patoloji pratiğinde yararlı olmayacağı ve daha geniş serilerle yapılmış daha fazla çalışmaya gereksinim duyulduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Parkin M, Tyczynski JE, Boffetta P, et al. Lung cancer epidemiology and etiology. In: Travis WD, Brambilla E, Konrad H, et al (editors). World Health Organization classification of tumours: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, France: IARC pres; 2004. 10-5.
2. Churg A, Roggli V, Cagle PT, et al. Mesothelioma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (editors). World Health Organization classification of tumours: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, France: IARC pres; 2004. 125-44.
3. Gümürdülü D, Zeren H, Cagle P, et al. Specificity of MOC-31 and HBME-1 immunohistochemistry in the differential diagnosis of adenocarcinoma and malignant mesothelioma: a study on environmental malignant mesothelioma cases from Turkish villages. Pathology Oncology Research 2002; Vol 8, No 3, 188-93.
4. Moore KL, Persaud TV, Torchia MG. İnsan Embriyolojisi. Dalçık H, Yıldırım M (Çeviren). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. 202-4.
5. Warburton D, Schwarz M, Tefft D, et al. The molecular basis of lung morphogenesis. Mechanisms of Development. 2000; 15; 92(1): 55-81.
6. Sadler TW. Langman' s Medical Embryology. Başaklar C (çeviri editörü). 6th edition. Baltimore: Williams&Wilkins Company/ Palme Yayıncılık, Baltimore, Maryland 21202, USA; 1993. 218-21.
7. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Philadelphia: E Saunders; 2005. 711-73.
8. Hasleton PS, Curry A. Anatomy of the Lung. In: Hasleton PS (editor). Spencer's Pathology of the Lung. 5th edition. Manchester: United Kingdom; 1996. 1-41.
9. Koss LG, Melamed MR. Koss' Diagnostic cytology and its histopathologic bases, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. 646-70.
10. Colby T, Yousem S. Stenberg S (editör). Histology for pathologists. New York: Raven Pres,Ltd; 1992. 479-83.
11. Sternberg SS. Histology for pathologists. 2nd edition. Philadelphia: Lipincot- Raven; 1997. 433-40.
12. Ögetürk M. Plevra anatomisi ve histolojisi. Türkiye Klinikleri, J Int Med Sci 2005; 1: 1-5.
13. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123: 21-49.
14. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. J Clin Oncol 2005; 23: 3175-85.
15. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, et al (editors). Adenocarcinoma. In: Cagle PT, Allen TC, Dacic S, et al (editors). Advances in surgical pathology lung cancer. 1st edition. China: Lippincot Williams & Wilkins; 2011. 11-27.
16. Juan Rosai (editor). Respiratory tract. In: Juan Rosai (editor). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th edition. New York: St Louis Sydney Toronto; 2004. 305-458.

17. Suster S, Moran CA, Sak SD (çeviri editörü). Akciğer biyopsilerinin yorumu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 255-98.
18. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85.
19. Colby TV, Noguchi M, Henschke C, et al. Adenocarcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (editors). World Health Organization classification of tumours: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, France: IARC pres; 2004. 35-44.
20. Hasleton PS. Pleural Disease. In: Hasleton PS (editor). Spencer's pathology of the lung. 5th Edition. Manchester, United Kingdom; 1996. 1154-99.
21. Moran CA, Suster S. Tumors of the lung and pleura. In: Fletcher DM(editör). Diagnostic histopathology of tumors. 2nd edition. London: Churchill Livingstone; 2000. 171-203.
22. Tan D, Alrawi S. Usual lung cancers. In: Zander DS, Farver CF. Pulmonary pathology. 1st edition. China: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. 544-62.
23. Tomaszefski JF, Cagle PT, Farver CF, Fraire AE (editors). Dail and Hammar's pulmonary pathology. Volume II: Neoplastic lung disease. 3rd edition. USA: Springer; 2008. 250-73.
24. Mooi WJ. Common lung cancers. In: Hasleton PS (editör). Spencer's pathology of the lung. 5th edition. Manchester, United Kingdom: Cambridge University Pres; 1996. 1009-57.
25. Tot T. The Value of cytokeratins 20 and 7 in discriminating metastatic adenocarcinomas from pleural mesotheliomas. *American Cancer Society* 2001;92:2727-32.
26. Inai K. Pathology of mesothelioma. *Environ Health Prev Med* 2008;13:60-4.
27. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000-2002. *Lung Cancer* 2004;455:17-20.
28. Tomaszefski JF, Cagle PT, Farver CF, Fraire AE (editors). Dail and Hammar's pulmonary pathology. Volume II: Neoplastic lung disease. 3rd edition. USA: Springer; 2008: 558-639.
29. King JE, Hasleton PS. Immunohistochemistry and the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology* 2001;38:471-6.
30. Dağlı AF. Diffüz plevral malign mezotelyomada patolojik tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2011;4(1):50-7.
31. Allen TC. Recognition of histopathologic patterns of diffuse malignant mesothelioma in differential diagnosis of pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1415-20.
32. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1317-31.
33. Lucas DR, Pass HI, Madan SK, et al. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathology* 2003;42:270-9.

34. Chirieac LR, Corson JM. Pathologic evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:121-4.
35. Ordonez NG. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Hum Pathol* 2013;44:1-19.
36. Mori K, Shimizu H, Konno A, Iwanaga T. Immunohistochemical localization of napsin and its potential role in protein catabolism in renal proximal tubules. *Arch Histol Cytol.* 2002;65:359-68.
37. Kadivar M, Boozari B. Applications and limitations of immunohistochemical expression of "Napsin-A" in distinguishing lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013;21:191-5.
38. Ordonez NG. Napsin A expression in lung and kidney neoplasia: a review and update. *Adv Anat Pathol* 2012;19:66-73.
39. Anderson RG. The caveola membrane system. *Annu Rev Biochem* 1998;67:199-225.
40. Amatya VJ, Takeshima Y, Kohno H, et al. Caveolin-1 is a novel immunohistochemical marker to differentiate epithelioid mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Histopathology* 2009;55:10-9.
41. Gueugnon F, Leclercq S, Blanquart C, et al. Identification of novel markers for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Pathol* 2011;178:1033-42.
42. Yuan Y, Nymoer DA, Stavnes HT, et al. Tenascin-X is a novel diagnostic marker of malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1673-82.
43. Aulakh KS, Chisholm CD, Smith DA, Speights VO. TTF-1 and Napsin A do not differentiate metastatic lung adenocarcinomas from primary esophageal adenocarcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1094-8.
44. Mohammadzadeh E, Nikravesh MR, Jalali M, et al. Immunohistochemical study of type III collagen expression during pre and post-natal rat skin morphogenesis. *Iran J Basic Med Sci* 2014;17:196-200.
45. Grondin SC, Liptay MJ. Current concepts in the staging of non-small cell lung cancer. *Surg Oncol.* 2002;11(4):181-90.
46. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD. Pulmonary carcinoma. In: Fraser's and Pare's diagnosis of diseases of the chest. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 1999. 1069-228.
47. Moran CA. Pulmonary adenocarcinoma: the expanding spectrum of histologic variants. *Archives Pathology and Laboratory Medicine.* 2006; 130(7): 958-62.
48. Roberts F, Harper C, Downie I, Burnet R. Immunohistochemical analysis still has a limited role in the diagnosis of malignant mesothelioma. *American Journal of Clinical Pathology* 2001;116:253-62.
49. Akyıldız EÜ, Öz B, Akı H, Demirkaya A. Plevral epitelioid malign mezotelyoma ile adenokarsinom ayırıcı tanısında immünohistokimya; bir panel önerisi. *Türk Toraks Dergisi* 2010;11:144-8.
50. Carella R, Deleonardi G, D'Errico A, et al. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis. *Am J Surg Pathol* 2001;25(1):43-50.

51. Lozano M, Panizo A, Toledo G, et al. Immunocytochemistry in the differential diagnosis of serous effusions. *American Cancer Society* 2001;93:68-72.
52. Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, et al. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Int* 2007;57:190-9.
53. Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27(8):1031-51.
54. Comin CE, Novelli L, Boddi V, et al. Calretinin, thrombomodulin, CEA, and CD15: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001;32:529-36.
55. Pinato DJ, Nya P, Sharma R, Mauri FA. CD24: a potential new marker in differentiating malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2013;66:256-9.
56. Akyıldız EU, Oz B, Sehitoglu I, Demir H. The diagnostic utility of maspin in the distinction between malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *J Int Med Res* 2010;38:1070-6.
57. Mazouni SC, Scherpereel A, Zaamoum R, et al. Claudin 3,4, and 15 expression in solid tumors of lung adenocarcinoma versus malignant pleural mesothelioma. *Ann Diagn Pathol* 2015;19(4):193-7.
58. Bishop JA, Sharma R, Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2010;41:20-5.
59. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, et al. Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor-1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:163-71.
60. Righi L, Cavallo MC, Gatti G, et al. Tumor/ stromal caveolin-1 expression patterns in pleural mesothelioma define a subgroup of the epithelial histotype with poorer prognosis. *Am J Clin Pathol* 2014;141(6):816-27.
61. Davidson B. The diagnostic and molecular characteristics of malignant mesothelioma and ovarian/ peritoneal serous carcinoma. *Cytopathology* 2011;22:5-21.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde büyük ilgi ve katkıları olan sayın hocam Doç. Dr. Elif Ülker AKYILDIZ'a, anabilim dalı başkanımız ve sayın hocamız Prof. Dr. Ömer YERCİ'ye, uzmanlık eğitimim süresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Şahsine TOLUNAY, Prof. Dr. Sema BAYKARA, Doç. Dr. Ülviye YALÇINKAYA, Doç. Dr. Şaduman BALABAN ADIM, Doç. Dr. Özlem SARAYDAROĞLU, Doç. Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU, Doç. Dr. Berna AYTAÇ VURUŞKAN'a, çalışmalarını ile kendime örnek aldığım Uzm. Dr. Nesrin UĞRAŞ ve Uzm. Dr. Fatma ÖZ ATALAY'a, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve Patoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, tüm hayatım boyunca sevgi, emek ve desteklerini bir an bile esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme ve hep yanımda olan sevgili eşim Dr. Mustafa KABUL'e teşekkür ederim.

Bu tez Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZGEÇMİŞ

15.07.1987 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlköğretim eğitimimi İstanbul'da Cemal Diker İlköğretim Okulu ve Anafen İlköğretim Okulunda, lise eğitimimi İstanbul'da Özel Gaye Fen Lisesi'nde tamamladım. 2004 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2010 yılında mezun oldum. 2011'in Şubat ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım.