

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLERİNDE
ANJİOGENEZİN
PROGNOSTİK DEĞERİ

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. KEMAL BAKIR

DR. CANAN KORKMAZ
UZMANLIK TEZİ
GAZİANTEP/1999

İÇİNDEKİLER:

	Sayfa
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. AKCİĞERLERİN ANATOMİSİ	4
2. AKCİĞER TÜMÖRLERİ	6
3. PROGNOTİK FAKTÖRLER	26
4. ANJİOGENEZİS	29
III. GEREÇ VE YÖNTEM	34
IV. BULGULAR	37
V. TARTIŞMA	48
VI. SONUÇ	56
VII. ÖZET	58
VIII. KAYNAKLAR	62

TABLULARIN LİSTESİ

Sayfa

1) Akciğer tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yeniden düzenlenmiş histolojik sınıflandırması.	6
2) Akciğer tümörlerinin DSÖ ve "International Association for the study of lung cancer (IASLC)" 1998 yılı Akciğer patolojisi ikinci Avrupa kongresindeki yeni sınıflandırması.	8
3) Olguların yaş gruplarına göre dağılımı ve şematik görünümü.	37
4) Olguların tümör tiplerine göre dağılımı.	37
5) X200 ve X400 büyütmede yapılan damar sayımı ve tümör tipi arasındaki ilişki.	38
6) X200 ve X400 büyütmede damar sayımı ve evre arasındaki ilişki	39
7) X200 ve X400 büyütmede damar sayımı ve lenf düğümü tutulumu arasındaki ilişki.	39
8) Tümör tipi ile VEGF ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki.	40
9) Evre ve VEGF ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki.	41
10) Lenf düğümü tutulumu ve VEGF ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki. .	41
11) X200 ve X400 büyütmede damar sayımı ve VEGF ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki.	42

RESİMLERİN LİSTESİ

	Sayfa
1) Epidermoid karsinom Grade-1 (H:E: X40).	43
2) Adenokarsinom Grade-1 (H.E. X40).	43
3) Bronşiolalveolar karsinom (H.E. X40).	44
4) Küçük hücreli karsinom (H.E. X100).	44
5) Epidermoid karsinomda F-VIII ile yapılan immünohistokimyasal (İHK) boyamada mikrodamarlar (İHK F-VIII X200)	45
6) Epidermoid karsinomda F-VIII ile yapılan boyamada mikrodamarlar (İHK F-VIII X400).	45
7) Adenokarsinomda F-VIII ile yapılan boyamada mikrodamarlar (İHK F-VIII X200).	46
8) Adenokarsinomda F-VIII ile yapılan boyamada mikrodamarlar (İHK F-VIII X400).	46
9) Epidermoid karsinomda VEGF ile tümör hücre sitoplazmalarında güçlü pozitif boyanma (İHK VEGF X100)	47
10) Adenokarsinomda VEGF ile tümör hücre sitoplazmalarında zayıf pozitif boyanma (İHK VEGF X200).	47

TEŞEKKÜR

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı'nda
çalıştığım süre içinde eğitimime olan katkılarından dolayı başta tez
danışmanım Doç. Dr. Kemal Bakır olmak üzere tüm hocalarım ve
çalışma arkadaşlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.*

KISALTMALAR

VEGF : "Vascular endothelial growth factor"

F VIII : "Factor VIII (von Willebrand factor)"

CEA : "Carcinoembriyonic antigen"

EMA : "Epithelial membrane antigen"

PAS : "Periodik asit schif"

NSE : "Neuron-spesific enolase"

FGF : "Fibroblast growth factor"

TGF alpha : "Transforming growth factor- alpha"

TGF beta : "Transforming growth factor- beta"

EGF : "Epidermal growth factor"

PDGF : "Platelet-derived growth factor"

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserleri erişkin yaşta sık görülen bir hastalık grubudur. Akciğer kanserlerine bağlı ölümün erkeklerde %121, kadınlarda ise %425 oranında arttığı bildirilmektedir. Akciğer kanserlerine bağlı ölüm oranındaki bu artış prognozu kötü yönde etkilemektedir. Kötü prognozun asıl nedeni ise %65-80 olguda küratif tedavinin uygulanamaması, yalnızca palyatif tedavinin uygulanabildiği geç evrelerde tanı konulabilmesindedir (1).

Akciğer karsinomlarının prognozunun kötü seyretmesi, prognostik parametrelerin araştırılması ve önemini arttırmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda anjiogenezisin (neovaskülarizasyon) lenfatik, uzak metastaz ve sağkalımla paralellik gösterdiği ve önemli bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (2-13).

Tümörlerde neoplastik büyüme kan teminine bağlıdır ve bu da yeni damar oluşumu ile sağlanır (2-6,14-20). Anjiogenik aktivitenin başlaması tümörün hızla yayılımı ve metastatik potansiyelin artmasında da tetiği çeken olaydır. Anjiogenik aktiviteyi sağlayan çeşitli faktörler vardır. Bunlar; "fibroblast growth factor" (FGFs), "transforming growth factor alpha" (TGF-alpha), "transforming growth factor beta" (TGF-beta), "epidermal growth factor" (EGF), "platelet derived growth factor " (PDGF) ve "vascular endothelial growth factor " (VEGF). Bunların bir kısmı tümör hücreleri tarafından, bir kısmı ise tümörleri infiltre eden inflamatuvar hücreler (Örneğin: Makrofajlar) tarafından salınırlar(21).

Bu bilgiler ışığında, endotelial hücrelerin gösterilmesinde kullanılan anti faktör-VIII antikör ve in vitro endotelial hücreler için spesifik mitojen ve in vivo birçok solid tümörde anjiogenezisi artıran bir glikoprotein olan VEGF immün

boyama yöntemi kullanılarak, akciğer karsinomlarında anjiogenezisin prognostik önemini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır. Bu amaçla anjiogenezisin tümörün tipi, evresi ve lenf nodu tutulumu ile ilişkisi, ayrıca F-VIII ve VEGF'nin tümör tiplerine göre immün boyanma özelliklerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Embriyo yaklaşık 4 haftalıkken, solunum sisteminin ilk taslağı, ön barsağın ventral duvarından bir çıkıntı halinde belirir. Solunum taslağı ön barsaktan ayrılırken, trakea denilen bir orta hat ve akciğer tomurcuğı denilen iki lateral çıkıntı oluşturur. Bronşial kartilaj, düz kas ve diğer konnektif dokular, dallanan tomurcukları çevreleyen mezenkimden kaynaklanır. Daha sonra sağ akciğer tomurcuğı ana bronş adı verilen üç dala, sol da iki dala ayrılarak, sağ akciğerde üç, solda da iki lobun gelişmesini sağlar.

Akciğer tomurcukları, kaudal ve lateral yönlerde büyümeye devam ederek, kölom boşluğuna penetre olurlar. Nispeten dar olan bu boşluk perikardioperitoneal kanal olarak bilinir. Ön barsağın her iki yanında yer alan bu boşluklar zamanla genişleyen akciğer tomurcukları tarafından doldurulur. Sonunda perikardioperitoneal kanallar, peritoneal ve perikardial boşluklardan sırası ile plevroperitoneal ve plevroperikardial katlantılarla ayrılır ve geride kalan boşluklara primitif boşluk adı verilir. Akciğeri dıştan saran mezoderm visseral plevraya dönüşür. Vücut duvarlarının iç yüzünü döşeyen mezoderm tabakasından da parietal plevra oluşur. Parietal ve visseral plevralar arasında kalan boşluğa plevral boşluk denir.

Gelişimin daha ileri evrelerinde, ana bronşların tekrar tekrar bölünmesiyle 6. ayın sonunda yaklaşık 17 yeni bronş generasyonu oluşmuş olur. Yedinci prenatal aya kadar bronşlioller sürekli olarak daha fazla ve daha küçük kanallara bölünür. Kanaliküler devre adı verilen bu süre içerisinde, damar desteğı de düzenli olarak artar. Bronşial hücrelerinin bir kısmı küboidal halden, ince yassı hücrelere

değiştğinde solunum mümkün hale gelir. Bu hücreler çok sayıda kan ve lenf kapillerleri ile yakın ilişkiindedirler. Bunlar tarafından çevrelenen boşluklar, terminal keseler veya primitif alveoller olarak bilinir. Yedinci ayda yeterli gaz değişimi sağlayabilecek kapiller ağı mevcuttur ve prematüre bebek yaşayabilecek durumdadır.

Özetle intrauterin akciğer gelişimi 5 faza ayrılmıştır:

- 1) Embriyonel faz (4-6 haftalar arası)
- 2) Psödoglanduler faz (7-16 haftalar arası)
- 3) Kanaliküler (Asiner) faz (17-27 haftalar arası)
- 4) Sakküler faz (28-35 haftalar arası)
- 5) Alveoler faz (36.haftadan doğuma dek olan safha) (22)

Bronşial ağaç son şeklini almadan, 6 ek bölünme daha olacaktır. Bu da postnatal hayatta gerçekleşir. Bu yeni bölünmeler oluşurken ve bronşial ağaç gelişirken, akciğer daha kaudal bir pozisyon kazanır ve doğumda trakeal bifurkasyon 4. torasik vertebranın karşısına gelmiş olur (23).

ANATOMİ :

Akciğerler çift, asimetric organlardır; sağ akciğer 400-450 gr, sol akciğer 350-400 gr kadardır (24). Akciğerler seröz bir membranla (visseral plevra) sarılmışlardır. Bu membran hiluslardan atlayarak, mediasten, göğüs duvarı ve diafragmayı örten parietal plevra haline gelir. Normal kişilerde parietal ve visseral plevra tamamen birbirleriyle temas halindedir.

Her bir akciğer kendi içinde, visseral plevra ile dşeli fissürlerin ayırdığı loblara ayrılır. Sağ akciğer üst, orta ve alt lob olmak üzere üç loba ayrılırken, sol

akciğer ön tarafta lingula adı verilen uzantısıyla üst ve alt lob olmak üzere iki loba ayrılır.

Trakea 4-5. torakal vertebralar seviyesinde sağ ve sol ana bronşlara ayrılır. Sol ana bronşun çapı ve ayrılış açısı, sağ ana bronşa göre daha dardır. Bronşlar kendi aralarında, asimetrik bir şekilde, sürekli ikiye ayrılarak ve çapları daralarak asinüslere kadar ulaşırlar.

HAVA YOLLARI

Havayolları immünolojik , koruyucu, nemlendirici ve ısıtma fonksiyonlarının sağlanması için, alveollerden mukosilier akım boyunca materyalin iletimi ve havanın akımında kanal gibi fonksiyon gören sistemdir ve bronşial tomurcukların ikiye ayrılan dallanmaları ile oluşur.

Bronşlar : Kıkırdakla desteklenmiş 1 mm'den daha büyük çaplı hava yollarıdır. Epitel örtüsü psödostratifiye silyalı kolumnar epiteldir. Lamina propriası gevşek bağ dokusu ve elastik liflerden oluşur. Bronşial glandlar kas tabakası ile dış tabaka arasındaki gevşek bağ dokusu içinde yer alırlar.

Bronşioller : Bronşioller kıkırdak ve submukozal glandları olmayan 1 mm'den daha küçük çaplı hava yollarıdır. İnce bir bağ dokusu ile çevrelenmiş düz kasdan oluşurlar. Epiteli hem silyalı hem de silyasız (clara) kolumnar hücrelerden oluşur. Clara hücreleri bronşial epitelin esas hücreleridir ve sekretuar fonksiyona sahiptir.

Alveoller : Alveoler duktusların evaginasyonu ile oluşur. Alveol duvarları, bağ dokusu mezenşimal fibroblastlara benzer hücreler, ince bir epitel örtüsü ve endotelle döşeli kapiller ağından oluşur. Döşeyici epitelyal hücreler tip 1 ve tip 2 pnömosit olmak üzere ikiye ayrılırlar. Tip 1 (membranöz) pnömosit skuamöz hücreler olup tip 2 (glandüler) pnömosit küboidal şekilli mikrovilluslar içeren

hücrelerdir. Tip 2 pnömositler lameller cisimcikler adı verilen sekretuar granüller içerirler ve sürfaktan sekresyonundan sorumludurlar. Sürfaktan tüm boşlukların yüzeyini örter ve yüzey gerilimini düşürerek alveolar kollapsı önler (25).

AKCİĞER TÜMÖRLERİ:

Tablo-I: Akciğer Tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tarafından Yeniden Düzenlenmiş Histolojik Sınıflandırması (1982) (22,26,27).

- I- Epiteyal tümörler
 - A. Benign tümörler
 - 1) Papillomlar
 - 2) Adenomlar
 - a. Pleomorfik adenom
 - b. Monomorfik adenom
 - B. Displazi / Karsinoma in situ
 - C. Malign Tümörler
 - 1) Skuamöz hücreli karsinom (Epidermoid karsinom)
 - 2) Küçük hücreli karsinom
 - a. Yulaf hücreli karsinom
 - b. İntermediyer hücreli tip
 - c. Kombine yulaf hücreli karsinom
 - 3) Adenokarsinom
 - a. Asiner adenokarsinom
 - b. Papiller adenokarsinom
 - c. Bronşiolalveolar karsinom

- d. Mukus formasyonlu solid karsinom
- 4) Büyük hücreli karsinom- Varyantları:
 - a. Dev hücreli karsinom
 - b. Berrak hücreli karsinom
- 5) Adenoskuamöz karsinom
- 6) Karsinoid tümör
- 7) Bronşial gland karsinomları
 - a. Adenoid kistik karsinom
 - b. Mukoepidermoid karsinom
- 8) Diğerleri
- II- Akciğerin primer yumuşak doku tümörleri
- III- Plevral tümörler
 - A. Benign mezotelyoma
 - B. Malign mezotelyoma
- IV- Çeşitli tümörler
 - A. Benign tümörler
 - B. Malign tümörler
 - 1) Karsinosarkom
 - 2) Pulmoner blastom
 - 3) Malign melanom
 - 4) Malign lenfoma
 - 5) Diğerleri
- V- Sınıflandırılmayan tümörler
- VI- Tümör benzeri lezyonlar
 - 1) Hamartomlar

- 2) Sklerozing hemanjiom
- 3) Benign berrak hücreli tümör ("Sugar tumor")
- 4) İnflamatuar psödötümör

DSÖ sınıflandırmasından sonra geçen yıllar içerisinde gerçekleşen akciğer karsinomları ile ilgili klinik, epidemiyolojik, histogenetik ve moleküler genetik gelişimler doğrultusunda mevcut sınıflandırmanın yenilenmesi konusunda çabalar yoğunlaşmıştır. DSÖ ve International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Mayıs 1998 yılında Akciğer Patolojisi ikinci Avrupa Kongresinde yeni sınıflandırmayı sunmuşlardır (Tablo-2).

Tablo-2: DSÖ / IASLC SINIFLANDIRMASI: (28)

- 1) Skuamoz hücreli karsinom
Varyantlar: Papiller, Berrak hücreli, Küçük hücreli, Bazoloid
- 2) Küçük hücreli karsinom
Varyant: Kombine küçük hücreli karsinom
- 3) Adenokarsinom
Asiner
Papiller
Bronşiolalveoler
Nonmüsinöz (Clara hücre / tip II pnömosit tipi)
Müsinöz (Goblet hücre tipi)
Mikst müsinöz ve nonmüsinöz tip
Mukus yapan solid adenokarsinom

Mikst tip

Varyantlar: İy differansiye fetal adenokarsinom, Müsinöz(kolloid),

Müsinöz kistadenokarsinom, Taşlı yüzük hücreli, Berrak hücreli

4) Büyük hücreli karsinom

Varyantlar: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, Bazaloid karsinom,

Lenfoepitelyoma-benzeri karsinom, Berrak hücreli karsinom, Rabdoid

fenotipli büyük hücreli karsinom

5) Adenoskuamoz hücreli karsinom

6) Pleomorfik, sarkomatoid ya da sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar

Kombine işsi ve/ veya dev hücreli karsinomlar

Pleomorfik karsinom (İşsi hücreli+dev hücreli)

İşsi hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

Tablo 1'de görüldüğü gibi, akciğerin çok sayıda tümörleri olmasına rağmen, büyük çoğunluğunu bronkojenik karsinomlar oluşturur. Büyük Britanya ve bir çok Avrupa ülkesinde skuamöz hücreli karsinomlar, tüm akciğer kanserlerinin %40 kadarını oluşturur. Adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom %15-20, büyük hücreli karsinom ve az sayıda görülen nadir tümör tipleri de %10-20 kadarını oluşturur.

İNSİDANS

Akciğer kanserleri adütlerde sık görülen bir hastalık grubudur. İnsidansı 35-60 yaşları arasında her 5 yılda ikiye katlanır ve bu yükselme 75 yaşına kadar

yavaş gelişir (29). Amerika'da erkek ve kadınlarda görülen kanserler arasında mortaliteye en çok yol açanı akciğer karsinomudur (22). İnsidans; Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da en yüksek oranlardayken, Güneydoğu Asya ve Afrika'da oldukça düşük oranlarda seyretmektedir (29). Türkiye'de 1985-90 yılları arasında 16 ayrı merkezde yapılan çalışmada tüm kanser olguları içinde akciğer kanseri oranı; erkeklerde %5.6, kadınlarda %4.96'dır. Erkeklerde 15-19 yaş grubundan itibaren 60-64 yaş grubuna kadar sürekli olarak artan ve sonra azalan bir eğilim gösterirken, kadınlarda irregüler bir yaş dağılımı gözlenmektedir. Ülkemizde akciğer kanserlerinin bölgelere göre dağılımına bakıldığında, Marmara bölgesinde 1. sırada, Doğu Anadolu'da 2., Güneydoğu Anadolu'da 3., Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde 6. sırada yer almaktadır(30). Günümüzde akciğer kanserlerine bağlı ölüm oranı erkeklerde %121 artmıştır. Bu oran 1956-1958 yılları arasında 100.000'de 33.4, 1986-1988 yılları arasında 100.000'de 73.7 ve 1990'da 100.000'de 75.6 olmuştur. Kadınlarda ise bu oran %425 artmıştır. 1956-1958 yılları arasında 100.000'de 5.4, 1986'da 100.000'de 28.2, 1990'da 100.000'de 31.7 olarak bildirilmiştir.

Son verilere göre yılda 150.000'in üstünde yeni akciğer kanseri olgusu ve yılda 140.000'in üstünde akciğer kanserine bağlı ölüm olmaktadır. Genç erkeklerde akciğer kanseri insidansı son yıllarda düşmektedir. Bu muhtemelen sigaraya karşı antipropoganda kampanyalarına bağlıdır. Ancak kadınlardaki insidans artmaya devam etmektedir (22,29).

ETİYOLOJİ ;

Sigara içimi ile akciğer kanseri arasında ilişki tartışılmaz bir şekilde ortaya konmuştur. Yaş göz önüne alınmaksızın dünyada kaydedilmiş tüm hastaların

%90'dan çoğu sigara içmektedir. Bu da gösteriyor ki akciğer kanserlerinin ana nedeni sigara içimidir (31). Sigara dumanı inhalasyonu karsinojenik ajanların daha derinlere penetrasyonu ile sonuçlanacağı için etiolojide önemlidir. Günde 1-14 sigara içenlerde akciğer kanseri riski 5 kat artarken, günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde ise 10-25 kat artmaktadır (29).

Genetik yatkınlık etiolojide önemli rol oynayabilir, ancak pulmoner karsinogeneizde hereditenin etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (32).

Çevresel ve endüstriyel faktörler arasında en iyi bilinenler; asbestoz ve radondur (22). Asbestoz şimdi evrensel olarak bilinen bir karsinojen halini almıştır ve sigara içimi ile de risk katlanmaktadır. Asbestoz işçileri arasında beş kişiden biri akciğer kanserinden, on kişiden biri plevral veya peritoneal mezotelyomadan, yine on kişiden biri gastrointestinal karsinomadan ölmektedir. Ayrıca uranyum mineralleri etiolojide bildirilmiştir. Birçok araştırmacı nikel, demir, berilyum, krom, arsenik gibi ağır metallerin pulmoner neoplazi olasılığını artırdığını kabul etmişlerdir (22,25,29).

Akciğer kanseri etiolojisinde virusların rolü yeterli çalışılmamıştır. Yousem ve arkadaşları yassı epitel hücreli karsinomların %30'unda Human papilloma virus DNA'sını bulmuşlardır ki bu da, bu virusun patojenik role sahip olabileceğini göstermektedir (33).

Akciğer kanserlerinin bir kısmı pulmoner skardan köken alır ve bunlara skar kanserleri adı verilir. Bu kanserlerin çoğunu adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Skar oluşumundan sorumlu olaylar arasında eski infarktlar, metalik yabancı cisimler ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıklar yer almaktadır. Bununla birlikte gözlenen skarların çoğu kansere sekonder olarak oluşur.

Son zamanlarda etiyolojide onkogenler ve tümör süpresör genlerin rolü araştırılmaktadır. Bunlar arasında p53, K-ras, bcl-2, N-myc yer almaktadır (22,34).

HİSTOLOJİK TİPLER:

Akciğer tümörlerinin differansiasyonunda 3 ana tip vardır.

- 1) Skuamöz
- 2) Glanduler
- 3) Nöroendokrin

Bunların her biri tek veya kombine olabilir. İmmünohistokimyasal ve elektron mikroskopik araştırmalarla olguların çoğunda farklı tiplerin kombinasyonu bulunmuştur (29,35).

Skuamöz Hücreli Karsinom:

Bir çok ülkede akciğer kanserlerinin en sık görülen tipidir. Büyük bir kısmı büyük bronşlardan kaynaklanırken, küçük bir kısmı sıklıkla üst lobda olmak üzere akciğer periferine lokalizedir.

Patoloji: Santral yerleşimli skuamöz hücreli karsinomlar (esas olarak lobar ve/ veya segmental bronşlardan kaynaklanırlar) genellikle bronkoskopiyle görülebilir. Skuamöz hücreli karsinomlar büyüme paternlerine göre tiplere ayrılmışlardır. Birincisi, bronşial lümen boyunca longitudinal olarak büyür, irregüler marjinalidir ve tanımlanması genellikle zordur. Cerrahi olarak tam çıkarılmazsa önemli derecede riski vardır. İkincisi, transmural penetrasyon eğilimi olan tipdir ve metastaz oranı yüksektir. Nagamoto ve arkadaşları çalışmalarında süperfisyal karsinomun 3/20'sin de, penetrasyon gösteren tipin ise 3 / 5'in de metastaz bulmuşlardır. Ek olarak skuamöz metaplazi ve bronşial ağacın her yerinde değişen derecelerde sitolojik ve yapısal atipi mevcuttur. Karakteristik olarak süperfisyal tümörler

epitelyal komponentin içine doğru (in situ) da büyürler ve döşeyici bronşial epitelin yerini alırlar (29).

Makroskopik olarak skuamöz hücreli karsinomlar, genellikle solid, sert ve kesit yüzeyi soluk gridir. Bazen kavitasyon görülür. Santral tümörlerde sıklıkla kırıkta parçalanma ve antrakotik lenf nodu mevcuttur.

Histolojik olarak tümörler, skuamöz differansiasyon gösteren epitelyal hücrelerin proliferasyonu, intersellüler köprüler ve keratinizasyon bulgularından oluşur. Tümör hücreleri genellikle sellüler veya sklerotik desmoplastik stroma içerisinde solid adacıklar şeklindedir. Tümör hücreleri, bronşial lümene doğru uzayabilir ve çevre dokuyu invaze edebilir. Nadiren endobronşial papiller yapı görülebilir. Bazı solid tümör nodullerinin ortasında nekroz, erime ve nekrotik debrisin rezorpsiyonu sonucu glandüler diferansiasyonu anımsatan yapı gözlenebilir. Bu ise yanlışlıkla adenoskuamöz karsinom tanısı koydurabilir.

Tümör hücrelerinin nükleusu sıklıkla kaba kromatinli ve irregülerdir. Bir ya da birkaç büyük nükleol görülebilir. Sitoplazmaları genellikle eozinofilik ve bazı hücrelerde hafifçe fibrilerdir. Bazı tümörlerde büyük, bizzarre nükleuslu dev tümör hücreleri görülür. Tümör hücreleri arasında çok sayıda iplik benzeri regüler bağlantılar şeklinde intersellüler köprüler vardır.

Tümör hücreleri ultrastrüktürel olarak iyi gelişmiş tonofilament bantlar içerir. Işık mikroskopunda ise bunlar skuamöz hücrelerin hafif fibriler, eozinofilik sitoplazmasına karşılık gelir.

Keratinizasyon; kalınlaşmış hücre membranı ile hücre ölümünden oluşan, tonofilament bantları ile dolu skuamöz formasyona eşlik eden kompleks bir oluşumdur. Bu oluşum, disorganize olduğu zaman skuamöz hücreli karsinomda olduğu gibi, irregüler gruplar ve tek hücre keratinizasyonu şeklinde görülür.

Keratinize hücrelerin konsantrik olarak düzenlenmiş kitle formasyonu, epitelyal pearl (epitelyal inciler) olarak, tek keratinize hücreler ise diskeratotik hücreler olarak isimlendirilir. Bu diskeratotik hücrelerin tek hücre dejenerasyonu veya apoptotik hücrelerden ayırt edilmesi gereklidir. İmmünohistokimyasal olarak skuamöz hücreli karsinomlar İnvolucrin ve çeşitli keratinler (4,8,13,14,15,16,17 ve 18) sekrete ederler (29). Bu keratinlerin çoğu diğer akciğer tümörlerinde de görülür. Bununla birlikte stabil keratin 14 ekspresyonu, differansiasyonu kötü olanlar dahil tüm skuamöz hücreli karsinomlarda gözlenirken, adenokarsinomlar ve nöroendokrin tümörlerde bulunmaz (29,36). Skuamöz hücreli karsinomlarda düşük moleküler ağırlıklı keratin, CEA (Karsinoembriyojenik antijen) ve EMA (Epitelyal membran antijen) ekspresyonu sıktır. Ancak bunlar skuamöz differansiasyon göstergesi değildir.

Skuamöz hücreli karsinomlar da grade; matürasyon (keratinizasyon varlığı) ve sellüler atipinin derecesi, nükleer hacim, hiperkromazi, anizonükleozis ve mitotik aktivitenin değerlendirilmesi esasına dayanır. Pulmoner skuamöz hücreli karsinomların çoğunda, epidermis veya oral mukozada görülen skuamöz hücre karsinomlarına göre matürasyon derecesi daha az olarak bulunmuştur.

Adenokarsinom:

Son yıllarda bir çok ülkede adenokarsinom insidansında artma bildirilmiştir. Amerika ve Japonya'da adenokarsinom en sık görülen akciğer tümörü iken, Büyük Britanya ve diğer Avrupa ülkelerinde skuamöz hücreli karsinom en sık görülen tiptir. Adenokarsinomların büyük bir kısmı kadınlarda, 50 yaş altında ve sigara içmeyenlerde görülürken, az bir kısmında sigara içme öyküsü vardır.

Pulmoner adenokarsinomların çoğu periferal yerleşimlidir ve lokal semptomlar geç gelişir. Akciğerin seyrek olmayarak multisentrik adenokarsinomları mevcuttur ve sadece cerrahi disseksiyon esnasında görülebilir. Mc Elvaney ve arkadaşları akciğer adenokarsinomu nedeni ile rezekte edilen 62 spesmenin 12'sinde iki veya daha çok yerde tümör odağı bulmuşlardır (29). Olguların %77'si visseral plevrayı tutar ve plevral fibrozis ya da retraksiyon ile sonuçlanır.

Makroskopik olarak orta derecede sert veya yumuşaktırlar. Müsin üreten tümörlerde görülen parlak kesit yüzeyine sahiptirler. Santral skar olabilir, kavitasyon nadirdir.

Histolojik olarak adenokarsinomlar tübüler, papiller veya epitelyal tip müsinin sentez edildiği glandüler yapılar ile karakterizedir. DSÖ klasifikasyonunda da görüldüğü gibi adenokarsinomlar, asiner, papiller ve solid büyüme paterni gösterirler. Pulmoner adenokarsinomlarda kribriformite ve papiller yapılar sıktır. Solid büyüme paterni gösteren adenokarsinomlarda müsin üretimi tanıda önemlidir. Asiner adenokarsinomlar tübüler, papiller yapılar ve solid alanlar içerebilmekle birlikte asiner yapıların baskın olduğu tümör grubu olarak tanımlanmıştır. Benzer olarak papiller yapıların baskın olduğu tip papiller adenokarsinom olarak tanımlanır. Tümör hücrelerinin mevcut alveol çatısı üzerinde çoğaldığı tip ise bronşiolalveoler karsinom olarak tanımlanmıştır ve bu periferal adenokarsinomun bir subtipi olarak kabul görmüştür. Adenokarsinomun histolojik spektrumu değişkendir. Bazı tümörler çok miktarda müsin üretirler veya diffüz büyüme gösteren taşlı yüzük görünümüne sahiptirler.

Tübüler ve asiner yapılar regüler, irregüler veya angular olabilir. Bazen bu özellikler intestinal sistemin adenokarsinomuna benzer. İntestinal sistemdeki gibi

döşeyici kolumnar hücrelerde psödostratifikasyon, lümen içinde bazofilik nükleer kalıntılar ile kirli hücresel debris varlığı ve nekroz görülebilir. Bu gibi bulgular patoloğu, okkült abdominal tümör metastazı açısından uyarmalıdır.

Periferal adenokarsinomlarda bazen glandüler ve spindle komponentli bifazik yapılanma görülür ve bu özelliği nedeniyle plevral mezotelyomadan ayrımı güç olabilir.

Adenokarsinomlarda epitelyal tip müsin, PAS veya Musikarmin boyası ile gösterilebilir.

Tanıda elektron mikroskobu faydalıdır. İmmünohistokimyasal olarak düşük moleküler ağırlıklı Keratin, EMA, CEA pozitiftir. Sıklıkla tümör stromasında S-100 pozitif Langerhans hücreleri bulunmaktadır. Olguların yarısında sürfaktan apoprotein için pozitiflik vardır . Pulmoner adenokarsinomlarda sürfaktan pozitifliği, diğer primer akciğer kanser tiplerinden ve daha da önemlisi metastatik adenokarsinomdan ayrımında önemli bir bulgudur. p53 overekspresyonu ise özellikle sigara içenlerde bulunmuştur.

Bronşiolalveolar Karsinom:

Bronşiolalveolar karsinom periferik bronşiollerdeki Clara hücreleri ve alveollerdeki tip II pnömositlerden köken almaktadır. Prognozunda önem gösteren çeşitli formları vardır. Bunlar; tek periferal nodül, multiple nodül ve diffüz pnömoni benzeri infiltratdır (14). Son iki form lobları tutabilir veya bilateral olabilir.

Bronşiolalveolar karsinom üç gruba ayrılır;

1. Müsinöz tip: Olguların yarısını oluşturur. Makroskopik olarak kesit yüzeyi parlak müsinöz materyalle kaplıdır. Mikroskopik olarak iyi differansiye müsin üreten kolumnar hücrelerden oluşur ve respiratuar yüzeyleri döşerler. Alveolleri

döşeyen tümör hücreleri ile respiratuar bronşiol veya alveoler epitel arasında devamlılık gösterilebilir. Normal ve neoplastik hücreler arasında genellikle keskin sınır bulunur ve bu tanıda önemli bir özelliktir.

2. Nonmüsinöz Tip Bronşiolalveolar Karsinom: Olguların %60-75'ni oluşturur. Makroskopik olarak gri-beyaz odaklar ve bazen santral skar görülür..

Mikroskopik olarak tümör hücreleri kolumnardan ziyade küboidaldir. Müsinöz tipe göre nükleer atipi ve nükleolus belirginliği daha dikkat çekicidir. Hobnail hücreler olabilir. Silia nadirdir ve varlığı reaktif bir durumu gösterir. Eozinofilik intranükleer inklüzyonlar (PAS +) ve ultrastrüktürel olarak mikrofament bantlar görülür.

Müsinöz tipin tersine, interstisyel fibrozis ve kronik inflamatuvar hücreler vardır. Tümörde aşırı fibrozis sklerozis varyantını gösterir. Olguların %13'ünde Psammoma cisimcikleri bulunur.

Bronşiolalveolar karsinomun bu tipi, müsinöz tipe göre daha iyi prognozludur.

3. Son yıllarda tanımlanmış bir subgrup ise santral sklerozis alanının varlığı ile karakterize olan gruptur. Bunlarda santralde kollajen 4'ün komplet yokluğu dikkat çekicidir. Multifokalite sıktır ve kötü prognozu gösterir.

Küçük Hücreli Karsinom:

Küçük hücreli akciğer karsinomu nöroendokrin fenotipe sahiptir. Diğer nöroendokrin tümörler ise, tipik ve atipik pulmoner karsinoid ve büyük hücreli karsinomdur.

Küçük hücreli karsinomlar tüm akciğer kanserlerinin %10-20'sini oluşturur. Hastaların çoğu erkek, ortalama yaş 60 ve yaklaşık %85 'inde sigara içme öyküsü vardır.

Bu tümörler genellikle santral yerleşimlidirler, ancak bazen periferik yerleşimli olabilirler. Bronkoskopik biyopsi sıklıkla pozitifdir. Bu tümörler bronşial ağaçtaki Kultschitzky tipi hücrelerin çok malign bir formudur. Bu hücreler APUD sistem içinde olup akciğerin her yerinde, özellikle bronş ve preterminal bronşiolde bulunur . Bu hücreler Serotonin, Bombesin, Kalsitonin ve Metenkefalin gibi biyolojik aktif peptidler içerir (29,37).

Makroskopik olarak; beyaz-kahverenkli, yumuşak, parçalanabilir ve aşırı nekrotik görünüme sahiptirler. Büyük bronşun merkezinde olduğu zaman (genel yerleşimi) çevresel yayılım gösterir ve / veya normal mukozaya yayılabilir. Geç evrede bronşu tamamen tıkayabilir.

Mikroskopik olarak; genellikle solid, seyrek olarak dalgalar ve şeritler şeklinde rozet - psödorozet veya tübüler ve duktuslar şeklinde büyüme paterni gösterirler.

Küçük hücreli karsinomun subklasifikasyonu sitolojik kriterlere dayanmaktadır. Terminoloji yıllarca değişmiştir. 1988 (International Association for The Study of Lung Cancer) DSÖ; "small cell", "mixed small cell/large cell" ve "combined small cell carcinoma"olarak sınıflandırmıştır.

"Small cell" :

Küçük yuvarlak veya oval lenfosit anımsatan hücreler ile karakterizedir. Nükleus ince trabeküler ve oldukça hiperkromatik, nükleolus belirgin değildir. Mitoz sıklığı ve sitoplazma rutin incelemede tanımlanamayacak kadar azdır. Bazı

örneklerde hücreler fusiformdur. Nükleer "molding" sitolojik smearlerde ilk tanımlanan değişikliktir, mikroskopik incelemelerde de görülebilir.

Özellikle küçük biyopsi spesmenlerinde nükleusta uzama, lümenlenme deformasyonu ve kromatin yayılması şeklinde artefaktlar çok belirgindir. Eğer bu artefaktlar spesmenin tamamında bulunursa tanı koymak zor olabilir. Lenf nodu veya uzak metastazdan alınmış veya seyrek de olsa primer tümör spesmenlerinde, tümör hücreleri büyük ve geniş sitoplazmalıdır.

"Mixed Small Cell / Large Cell" :

Küçük ve büyük tümör hücrelerinin karışımından oluşur. Aslında klasik küçük hücreli tümörlerin nükleer özelliklerine sahiptirler, ancak daha büyük hacimlidirler. Önceki iddialar bu grubun sağkalımının kötü olduğu yönündeydi. Bu görüş son yıllarda kabul görmemektedir.

"Combined Small Cell Carcinoma" :

Küçük hücreli karsinomun özelliklerine ek olarak ya skuamöz hücreli karsinom (%5 veya daha az) ya da adenokarsinomun (bronşioalveolar tip dahil) küçük bir komponentini içerir. Sadece olguların %1-3'ünde görülür.

Ancak 1998 yılı IASLC'de, bu tipler arasında prognoz yönünden fark olmayışı ve yulaf hücrelerin intermediate hücrelerde fiksasyon vs ile ilişkili morfolojik değişikliği yansıttığının gösterilmesi üzerine bu alt tipler kaldırılmıştır. Yeni sınıflandırmada ise küçük hücreli karsinom ve bunun varyantı olarak kombine küçük hücreli karsinom yer almaktadır (28).

Ultrastrüktürel olarak olguların %80 'in de bazı tümör hücrelerinde birkaç, dens kor nörosekretuar tip granül bulunmuştur. İmmünohistokimyasal olarak; Nöroflamentler, Leu-7, Chromagranin, Sinaptofizin ve NSE gibi nöral markerler için pozitiflik vardır. Tümör hücreleri Keratin için de pozitiflik gösterir (1).

Büyük Hücreli Karsinom :

Bu karsinomun tanısı negatif bulguların serisinde yatmaktadır. Skuamöz yada glandüler diferansiasyon ve küçük hücreli karsinomun histolojik özelliklerinin hiçbiri yoktur. Bu tümörler spesifik antite değildir, fakat skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve belkide küçük hücreli karsinomun kötü differansiye varyantlarıdır.

Bu tümörün varyantları şunlardır :

- 1- Dev hücreli karsinom :Sarkomu anımsatan solid gelişmede bizarre multinükleer dev hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Tümör hücreleri içinde ve arasında ağır nötrofilik infiltrasyon görülür.
- 2- Spindle hücreli karsinom
- 3- Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
- 4- Psödoanjimatöz karsinom
- 5- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve nöroendokrin özellikli küçük hücre dışındaki karsinom (1)

Adenoskuamöz Karsinom :

Skuamöz ve glandüler diferansiasyonun her ikisini de içerir. Akciğer tümörlerinin küçük bir yüzdesini oluşturur. Klinik gidiş ve davranış adenokarsinoma benzer. Periferal yerleşimli bir tümördür (29).

Nöroendokrin Tümörler :

Sınıflandırması:

- 1-Tipik karsinoid
- 2-Atipik karsinoid
- 3-Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- 4-Küçük hücreli karsinom

Karsinoid tümör:Bunlar benign akciğer tümörlerinin yaklaşık %85'ini , tüm akciğer tümörlerinin ise sadece %1-2'sini oluştururlar. Santral veya periferik yerleşimli olabilirler (29).

Karsinoid tümörler, nöroendokrin hücreler veya cisimciklerden orjin alırlar.

Tipik ve atipik karsinoidlerin ayrımında histolojik kriterler Arrigani ve arkadaşları tarafından aşağıda verilmiştir(38). Atipik karsinoidlerde;

- 1-Mitoz her 10 büyük büyütme alanında 5-10 arasındadır.
- 2-Fokal punktuat nekroz alanları vardır.
- 3-Nükleer hiperkromatizm ve pleomorfizm
- 4-Disorganize yapılanma

Tipik karsinoidler insular ve trabeküler yapılanmalar gösterirler. Küçük ve uniform, düzenli santral nükleuslu, hafif eozinofilik sitoplazmalı hücrelere sahiptirler.

Tipik ve atipik karsinoidler, sustentaküler hücreler içerirler ve olguların bir kısmında kartilaj ve kemik formasyonu görülür (39).

Atipik Karsinoid :Histolojik özellikleri; nokta şeklinde veya punktuat nekroz, lenfatik yada vasküler permeasyon, her 10 büyük büyütme alanında

10'dan az mitoz ve undifferansiye büyüme paternidir (39). Undifferansiye büyüme paterni; trabeküler, insular veya asiner yapılardan oluşur (40). Prognozları küçük hücreli karsinomdan daha iyidir.

Bronşial karsinoid tümörlerin tanısında sıklıkla Grimelius boyası kullanılır . Olguların yaklaşık yarısında CEA pozitifliği vardır . Kromogranin-A tanıda faydalıdır.

Ultrastrüktürel olarak sitoplazmik dens kor nörosekretuar granüllerin varlığı karakteristiktir (29).

Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom :Bunlar atipik karsinoidden daha büyük hücrelere sahiptir. Nükleer grade, mitoz sayısı ve nekroz daha fazladır. Bununla birlikte nöroendokrin yapı iyi gelişmemiştir. Periferal palizatlanma gösteren adacıklar ve bazı rozet benzeri yapılanmalar görülür. Ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal olarak nöroendokrin tümör bulguları vardır (29).

AKCİĞER KANSERLERİNDE YAYILIM VE METASTAZ:

Akciğer kanserleri bronş boyunca proksimal ve distal olarak direk uzanım ile yayılır ve karina seviyesinde trakeaya ulaşabilir. Tümör akciğer parankimi içine doğru büyür, oradan da mediasten ve plevraya uzanır. Kan damarı invazyonu çok sıktır (%80).

Lenf nodu metastazı, ilk olarak hiler bölgeye, sonra mediastinal alt servikal gruplara (supraklaviküler) ve daha az sıklıkla ise aksiller ve subdiafragmatik bölgelere olur.

Uzak metastaz en sık karaciğer, adrenal, kemik ve kemik iliği, böbrek ile santral sinir sistemine, daha az sıklıkla da gastrointestinal kanal, pankreas, tiroid, dalak, pituiter gland, deri ve iskelet kasına olur. Beyin metastazının en sık görüldüğü tümörler adenokarsinomlardır. Bu bulgu hastalığın ilk belirtisi olabilir (1,21,22,29).

Legal ve Bauer yaptıkları çalışmada akciğer karsinomlu 63 hastanın %6,4'ünde eksizyon sonrası sağ kalım oranını en az 30 ay olarak bulmuşlardır (1). Küçük hücreli karsinomlarda tanı esnasında uzak metastaz yüksek olarak bulunmuştur. Yapılan bir seri çalışmada tanı anında hastaların %84'ünde ekstratorasik tutulum, %14'ünde santral sinir sistemi metastazı, %47'sinde kemik iliği metastazı görülmüştür (41).

AKCİĞER KANSERLERİNİN EVRELENDİRİLMESİ

(Akciğer Kanserinin Uluslararası Evreleme Sisteminin Revizyonu-1997)

Tanımlamalar:

TO : Primer tümöre ait kanıt yok

TX : Bronkopulmoner sekresyonda tümör hücresi bulunmasına karşın, radyolojik ve bronkoskopik olarak tümörün hiçbir şekilde gösterilememesi.

Tis : Karsinoma in situ.

T1 : Tümörün en büyük çapı 3 cm veya daha küçük, kitle akciğer dokusu veya plevra ile çevrili, bronkoskopide lobar bronşun proksimalinde invazyon yok.

T2 : Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük veya tümör herhangi bir çapta olduğu halde, visseral plevranın tutulması yada hiler bölgeye uzanan

atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olması. Bronkoskopide karinadan 2 cm. uzaklıkta önemli bir bronkusta tutulum ya da lobuler endobronşial tümör mevcuttur. Atelektazi ve obstrüktif pnömoni tüm akciğeri tutmamış olmalı ve plevral effüzyon bulunmamalıdır.

T3 : Tümör herhangi bir büyüklükte olabilir, ancak göğüs duvarı, diafragma, mediastinal plevra veya perikarda invaze, karinaya 2 cm'den daha yakındır.

T4 : Tümör herhangi bir büyüklükte olabilir, ancak kalbe, büyük damarlara, trakeaya, özefagusu ve vertebra korpusuna invazedir. Plevral mayii de malign hücre mevcuttur.

N0 : Regional lenf nodlarına görünür metastaz yok.

N1 : Peribronşial veya ipsilateral hiler bölge de nodal tutulum mevcut.

N2 : İpsilateral mediastinal veya subkarinal lenf nodlarında metastaz mevcut.

N3 : Karşı taraf lenf nodları, supraklaviküler veya skalen lenf nodlarında metastaz mevcut.

M0 : Uzak organ metastazı yok.

M1 : Uzak organ metastazı mevcut.

EVRELENDİRMEİNİN ÖZETİ

Okkült :	Tx	N0	M0	
EVRE 0 :	Tis	N0	M0	
EVRE 1a :	T1	N0	M0	
1b :	T2	N0	M0	
EVRE 2a :	T1	N1	M0	
2b :	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
EVRE 3a :	T1-3	N2	M0	
	T3	N1	M0	
3b :	Herhangi bir T	N3	M0	
		T3	N2	M0
		T4	Herhangi N	M0
EVRE 4 :	Herhangi T	Herhangi N	M1	

Modified from Mountain C : Revisions in International System for Staging Lung Cancer. Chest 111: 1710, 1997.

TEDAVİ:

Akciğerin operabl küçük hücre dışı karsinomları için standart tedavi torakotomi ve komplet cerrahi eksizyondur. Eksizyon tümörün tipi ve

lokalizasyonuna bağlı olarak; pnömonektomi, lobektomi veya nadiren segmental rezeksiyon şeklindedir.

Radyoterapi tümörün büyümesini sınırlar ve bazen sağ kalımı uzatabilir. Ancak hastaların %50'den fazlası tanı esnasında uzak metastaza sahip olduğu için radyoterapi çoğu hastada tedavide yetersiz kalır .

Küçük hücre dışı akciğer karsinomlu hastalarda preoperatif kemoterapi sağ kalımı uzatmıştır. Son zamanlarda küçük hücreli karsinomların tedavisinde multidrug kemoterapi kullanılmaya başlanmıştır. Birkaç yıl öncesine kadar Küçük hücreli karsinomlarda cerrahi tedavi uygulanamayacağı düşünülüyordu. Fakat günümüzde T1-2 NO MO olgularda cerrahi uygulanabilmekte ve devamında kemoterapi verilmektedir. (1,42).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER:

Akciğer karsinomlarının prognozu kötüdür. Son zamanlarda sağkalım oranının az da olsa uzadığı saptanmıştır. Amerika Ulusal kanser kuruluşunun son yıllardaki istatistiksel verilerine göre tüm evreler için, beyazlarda 5 yıllık sağkalım %13, siyahlarda %11 olarak bulunmuştur (1,43).

Akciğer karsinomlarının prognozu çok sayıda faktöre bağlıdır:

- 1) Yaş: 40 yaş altındaki hastalarda prognoz daha kötüdür. Bunun olası nedeni çoğunda hastalığın ilerlemiş safhada ortaya çıkmasıdır.
- 2) Cinsiyet : Kadınlarda erkeklere göre sağ kalım oranı daha kötü olarak bulunmuş.
- 3) Lokalizasyon : Süperior pulmoner sulkus tümörlerinin diğer yerlerdeki tümörlerden daha iyi prognoza sahip olduğu ileri sürülmektedir. 5 yıllık

sağkalım oranı %20- 34 'dür. Ancak bu bulgular son yıllardaki serilerde geçerliliğini kaybetmiştir. Periferde lokalize olan skuamöz hücreli karsinomların, santralde lokalize olanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu söylenmektedir.

- 4) Evre : Özellikle küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında klinik evre ve sağkalım oranı arasında direkt ilişki vardır. TNM stage en önemli prognostik parametre olarak kabul edilmektedir.
- 5) Tümörün hacmi : Büyük hacimli tümörler küçük hacimli tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir.
- 6) Hücre tipi ve differansiasyon derecesi : Akciğer karsinomları içinde skuamöz hücreli karsinomlar en iyi tedavi edilebilir grubu oluşturmaktadır. Rezeksiyon yapılmış olgularda 5 yıllık sağkalım oranı iyi differansiye tümörlerde %40, orta derecede differansiye tümörlerde %20, kötü differansiye olanlarda ise %7 bulunmuştur. Adenokarsinomlar için karşı gelen değer %25'dir ve differansiasyon derecesi ile ilişki yoktur. Bronşiolalveoler karsinomun prognozu, adenokarsinomlardan biraz daha iyidir .Undifferansiye büyük hücreli karsinomlarda sağkalım oranı %15 iken, küçük hücreli karsinomlarda oran %2'den azdır.
- 7) Kan damarı invazyonu: Bu özellik kötü bir prognostik göstergedir.
- 8) Göğüs duvarı invazyonu : İlginç olarak göğüs duvarı invazyonu olan tümörlerde , invazyon olmayan tümörlere göre prognozda önemli farklılıklar bulunmamıştır. Ancak operatif mortalitesi yüksektir.
- 9) Plevral effüzyon : Kötü prognoz bulgusudur. İntraoperatif plevral lavajda tümör hücrelerinin varlığının kötü prognoz göstergesi olduğu söylenir.

10) Skar varlığı : Periferal adenokarsinom veya andifferansiye büyük hücreli karsinomlar skar ile ilgilidir ve kötü prognozu gösterir.

11) Lenf nodu tutulumu : Bu parametre en önemli prognostik faktörlerden biridir. Bu parametre sadece nodal metastazın varlığına değil, aynı zamanda tutulumun anatomik seviyesine de bağlıdır.

12) İnflamatuar reaksiyon :Tümör çevresinde belirgin lenfoplazmasitik reaksiyon varlığı iyi bir prognostik bulgudur. Ayrıca lenfositik veya belirgin germinal merkezli regional lenf nodu ile birlikte olan tümörlerin, lenfosit deplesyonu olan ve reaksiyon göstermeyen nodlara oranla daha iyi prognoza sahip oldukları ileri sürülür.

13) Karbonhidrat antijenleri : Kan grup A ve H / Ley / Leb antijenlerinin ekspresyon kaybı kötü prognoz ile ilişkilidir.

14)DNA ploidi: Flow sitometri ile tümör DNA ploidinin tesbiti akciğer karsinomunun prognostik değerlendirmesine katkıda bulunabilir.

15) Onkogen ekspresyonu:

ras : Küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında (ilk sırada adenokarsinomlar yer almak üzere) %20-30 oranında K ras mutasyonları gösterilmiştir. Bu mutasyonun bulunması kötü prognoz ile ilişkilidir.

myc : Bir nükleer fosfoprotein olan bu onkogen MAX ve MAD proteinleriyle heterodimerler oluşturarak transkripsiyon regülasyonunda görev alır. Bu genin amplifikasyonu ve overekspresyonu akciğer kanserlerinde gösterilmiştir. Küçük hücreli kanserlerde daha sık olan bu durumun kötü prognozla birliktelik gösterdiği düşünülmekle birlikte bunu doğrulamayan çalışmalar da mevcuttur.

Neu (c-erbB 2): Tirozin kinaz aktivitesine sahip bir reseptör olan bu onkogen akciğer adenokarsinomlarının %30' un da, skuamöz hücreli

karsinomlarının ise %30-40 kadarında eksprese edilir. Bu onkogenin ekspresyonu kötü prognoz ve ilaçlara direnç ile ilişkilidir.

c-erbB 1: Hücre membranında yer alan tirozin kinaz aktivitesine sahip bir reseptör yapısındadır. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde overekspresyonun izlendiği ve bunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

16) Anjiogenezis : Son yıllarda yapılan çalışmalarda anjiogenezisin lenfatik / uzak metastaz ve sağkalımla paralellik gösterdiği ve önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.

ANJİOGENEZİS:

Anjiogenezis (neovaskülarizasyon) var olan vasküler yataktan yeni kapiller damarların oluşumu ve çoğalması olarak tanımlanır. Solid tümörlerde neoplastik büyüme kan teminine bağlıdır ve buda yeni damar oluşumu ile sağlanır (2-6,14-20). Neovaskülarizasyon ayrıca; inflamasyon, yara iyileşmesi, immün cevap, diabetik retinopati ve romatoid artrit gibi çeşitli patofizyolojik durumların da bir özelliğidir (6,18,44,45).

Tümör büyümesinin anjiogenezise bağımlı olduğu hipotezi ilk olarak 1971 yılında Folkman tarafından ileri sürülmüştür (6,7,14,46). Folkman, kültürdeki tümör hücrelerinde vaskülarizasyon olmadığı zaman, tümör hücrelerinin sadece 1-2 mm.çapa kadar büyüebileceklerini göstermiştir (21,47,48). Solid tümörlerde nekroz yaygındır. Dikkatli incelemede, nekrotik bölgenin tümör kan damarlarına paralel olduğu ve tümör hücrelerinin damardan 1-2 mm.uzaklığa kadar canlı tümör hücre zonu oluşturduğu gözlenmiştir. Tahminen kan damarları çevresindeki 1-2

mm.'lik mesafe, kandaki oksijen ve diğ er besinlerin kolaylıkla diffüze olabildiği maksimal mesafeyi gösterir. Tümör hücrelerinin büyümesi için gerekli olan besinlere ek olarak anjiogenezis, tümörün uzak yayılımı için de önemlidir. Anjiogenezisi indükleme yeteneğinin malignite için gerekli bir biyolojik olay olduğu ileri sürülebilir,  nk  tümör damarlara ulaşamazsa metastaz yapamaz. Son yıllarda birçok araştırmacı meme, prostat, akciğer, melanom, over, mide, kolorektal kanser, baş - boyun ve oral kavite kanserlerinde yaptıkları çalışmalarda, anjiogenezisin lenfatik / uzak metastaz ve sağ kalımla paralellik gösterdiğini saptamışlar ve önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (2-13,49).

Kanserle ilgili semptomlar ve kanserden ölümün esas nedeni sürekli proliferen olan malign hücrelerin normal konak dokuyu invaze etmesi ve uzak organlara metastazı kolaylaştırmasıdır. Bu, kompleks ve çok basamaklı olayların sonucudur. Bu olayda birbirini takip eden üç basamak rol oynar:

- 1) Ekstrasellüler matrikse malign hücrelerin bağlanması
- 2) Tümöre spesifik metalloproteinazlar tarafından bazal membranın proteolitik lizisi
- 3) Modifiye ekstrasellüler matriks hücrelerinin migrasyonu (Liotta 1986)

Tip-IV kollajenaz, bazal membranın spesifik proteolitik aktiviteye sahip olan kollajen tip-IV ajanıdır ve metastatik olayın ikinci aşamasında kritik rol oynar (Collier ve ark (1988)). Metalloproteinazların ekspresyonundaki artma ise birçok solid tümörde kötü prognozla ilişkilidir (21).

Büyüyen tümörler kan kaynaklarını nasıl gerçekleştirirler? Birçok çalışmada tümörlerin yeni kapiller oluşumunda görev alan faktörler salgıladıkları görülmüştür. Tümörle ilgili anjiogenik faktörler genel olarak iki grupta sınıflandırılabilir:

- 1) Tümör hücreleri tarafından oluşturulanlar
- 2) Tümörleri infiltre eden inflamatuvar hücrelerden (Ör: Makrofajlar) salınanlar.

Birinci grubu en iyi karakterize eden örnek Heparin bağlayıcı fibroblast büyüme faktörüdür (FGFs). Bu moleküller üçlü fonksiyona sahiptir: Endotelial hücreler için kemotaktik ve mitojeniktir ve proteolitik enzimler üreterek endotelial tomurcuklanmalarla stromanın penetrasyonuna ortam hazırlarlar. Diğer tümör kökenli anjiogenik faktörler arasında TGF-alfa, TGF-beta, EGF, PDGF ve VEGF(Vasküler endotelial büyüme faktörü) bulunur (2,18). Anjiogenezis tümörlerin büyüme ve yayılmasında önemli bir rol oynadığı için, anjiogenezisin nasıl başlatıldığı ve geciktirilmesi için neler yapılabileceği konusu oldukça ilgi çekmiştir. Birinci sorunun yanıtını verebilmek için birçok anjiogenik molekülün (büyüme faktörleri gibi) protoonkogenlerin ürünü olduğu ve mutasyonlarla aktive oldukları anımsanmalıdır. Diğer anjiogenik faktörlerden VEGF; sekretuar bir glikoproteindir ve tümör hücrelerinin çevresindeki vaskülarizasyonu artırır. Tümör kökenli anjiogenik faktörlerin tümü endotelial hücrelere direkt etkili değildir. Kanser baskılayıcı gen tarafından kodlanan anjiogenezisi inhibe edici faktörün kaybı da anjiogeneziste rol oynar (21). Anjiogenik aktivitenin anjiogenik stimülatörler ve inhibitörler arasındaki denge sonucu olduğu görülür. Kanser metastazı anjiogenezise bağımlıdır. Tümör hücrelerinin yayılımı büyüyen kapillerlerdeki endotelial hücreler tarafından sekrete edilen degradatif enzimlerin varlığı ve yeni kapillerlerdeki bazal membranlarının parçalanması ile kolaylaştırılabilir (28,49).

Sonuç olarak anjiogenez ve büyüme otonomisi benzer genetik olaylarla yönetiliyor gibi görünmektedir.

Küçük hücre dışı akciğer karsinomlarının prognozunda tümör anjiogenezinin etkisi ile ilgili ilk çalışmalardan birisi 1992 yılında Macchiarini ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (5,10,51-53). Bu çalışmada anjiogenezinin prognostik önemini ortaya çıkarmak amacıyla anti-faktör VIII immün boyama yöntemi kullanılmıştır. Anti CD-31 antikoru kullanılarak yapılan küçük hücre dışı akciğer karsinomlarının ilk çalışması Giatromonolaki ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu araştırmacılar lenf nodu tutulumu ve sağkalımla vasküler grade arasında güçlü birliktelik olduğunu göstermişlerdir (51,54). Fontanini ve arkadaşları ise, anti-CD 34 antikoru kullanarak yaptıkları çalışmada hiperplaziden, in situ ve invaziv karsinoma progresyon aşamasında mikrodamar dansitesinin önemli sayıda arttığını göstermişlerdir (51,55).

Anjiogenik aktivitenin başlaması tümörün hızla yayılımı ve metastatik potansiyelin artmasında tetiği çeken olaydır. VEGF in vitro endotelial hücreler için spesifik mitojendir ve in vivo birçok solid tümörde anjiogenezisi artırır. Prolifere küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında VEGF ekspresyonu artmıştır ve bu artış yüksek mikrodamar dansitesi ile ilişkilidir (56).

VEGF; var olan damarlardan yeni kan damarları oluşumuna aracılık etmede endotelial hücrelerde spesifik etkili anjiogenik, mitojenik, heparin bağlayan dimerik glikoprotein olarak sekrete edilir (13,15,57,58). Vasküler permeabilite faktörü olarak bilinen VEGF 'nin 121, 165, 189 ve 206 amino asit rezidüleri içeren dört transkripte matür monomerik tipi vardır. VEGF 121 ve VEGF 165 diffüzyon gösteren proteinlerdir. VEGF 189 ve VEGF 206 heparin için güçlü affiniteye sahiptirler ve çoğunlukla ekstrasellüler matrikste heparin bağlayan glikoproteinler

olarak bulunmuşlardır (15,57,58). VEGF; fizyolojik ve patolojik durumlarda (Patolojik olaylar ; gelişimsel ve çoğalan anjiogenezis, proliferatif retinopatiler ve ovaryan kanser, melanom, gastrik, kolonik, renal, meme ve akciğer karsinomları gibi) neovaskülarizasyonun gelişiminde önemli rol oynar (13,15,57,59-62).

Faktör-VIII; antihemofilik faktörün üç fonksiyonel komponentinden biridir . Kan damarlarının endotelial hücrelerinde sentez edilir, ayrıca megakaryositler, plateletler ve mast hücrelerinde de bulunmuştur. Endotelial hücrelerin differansiasyonunda spesifik marker olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (1).

Anjiogenetik faktörler konusundaki temel bilgiler tümör tedavisinde kullanılabilir mi? Prensip olarak, anjiogenik moleküllerin üretilmesinin inhibisyonu yada bunlara verilen endotelial hücre yanıtının engellenmesi yararlı olabilir. Bu, tümörün büyümesini durduracak ve metastatik potansiyelini azaltacaktır. Buna ek olarak, spesifik anjiogenik faktörlerin tespiti antineoplastik tedavilerde fayda sağlayabilecektir (59).

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1993-Nisan 1999 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dallarınca klinik ve radyolojik olarak akciğer kanseri şüphesi ile yatırılan 70 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olguların 5 'i kadın olup 65 'i erkek hastadır. Kadınların yaş ortalaması 60.2, erkeklerin yaş ortalaması 58.4'dür. Patoloji Anabilim dalına incelenmek üzere 45 iğne biyopsisi, 14 lobektomi ve 11 pnömonektomi materyali gönderilmiştir. Histopatolojik olarak bu olguların 40'ı epidermoid (skuamöz hücreli) karsinom, 14'ü adenokarsinom, 9 'u küçük hücreli karsinom, 5'i bronşioalveoler karsinom, 1 'i büyük hücreli karsinom ve 1'i karsinoid tümör tanısı almıştır.

Patoloji anabilim dalında her olgunun H.E ile boyalı preparatları incelenerek tümör içeren parafin blokları seçildi ve bunlardan 5 mikron kalınlığında boyasız kesitler hazırlandı. Bu kesitlere immünohistokimyasal olarak Streptavidin Biotin Kompleks İmmünperoksidaz yöntemi ile anti-faktör VIII antikor (Biogenex) ve anti VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) antikor (Biogenex) uygulandı.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA:

Alkol fiksasyonunda gönderilmiş dokulardan doku takip işleminden sonra parafin bloklar hazırlanarak 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Adezivli (Poly- L lizin) lam üzerine alınan kesitler etüvde deparafinize edildi ve ksilol içine konuldu.

Tüm preparatlar sırasıyla ksilol, etil alkol ve distile sudan geçirilip pH 7,2 tampon (PBS: Fosfat buffer solusyon) solusyonu içine alındı.

Faktör VIII : pH 7,2 tampon solusyonundan alınan preparatlar oda ısısında immünohistokimyasal boyama işlemine tabii tutuldu. Tüm preparatlara primer antikor F-VIII (von Willebrand's faktör) 30 dakika süre ile uygulandı. Antikor sonrası tampon solusyonu ile yıkanan preparatlara önce Link, daha sonra Label (Streptavidin Biotin kit-Dako) solusyonu damlatılarak 10'ar dakika bekletildi. Tekrar tamponla yıkanan preparatlar 5 dakika DAB substrat kromojende (Dako) bekletildikten sonra tampon solusyonu ile yıkandı. DAB substrat kromojen; her 1ml buffer substrat için bir damla DAB kromojen eklenerek hazırlandı. Daha sonraki aşamada preparatlara 1,5 dakika Mayer's Hematoksilen ile kontrast boyama yapıldı ve alkol, ksilol serisinden geçirilerek entellan ile kapatıldı. Pozitif kontrol preparatı olarak bol damar içeren granülasyon dokusu kullanıldı.

Faktör VIII antikor ile boyanan dokularda ışık mikroskobu ile en küçük büyütme (X 40) ile en çok damar içeren alanlar saptandı ve bu alanlarda X200 ve X400 objektif ile damar sayımı yapıldı. Her iki büyütmedeki mikrodamar sayısının orta değeri bulundu ve orta değerinin altında ve üstünde olan damar sayıları değerlendirildi.

Damar sayımı yapılırken tümör hücrelerinden, bitişik mikrodamarlardan ve diğer bağ dokusu stromal elemanlarından ayrılmış, her kahverenkli boyanan endotelial hücre kümeleri mikrodamar olarak tanımlandı. Mikrodamar tanımlamasına lümenli yada lümensiz, tek endotelial hücre veya hücre kümeleri

dahil edildi. Damar sayımında nekrotik, sklerotik alanlar ve tümör dokusuna bitişik benign doku hariç tutuldu.

VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü): VEGF için immünohistokimyasal boyamada Streptavidin Biotin Kompleks İmmünperoksidaz yöntemi kullanıldı.

Tampon solusyonunda yıkanan preparatlara 37 derecede, 15 dakika Proteinaz K solusyonu uygulandı. Proteinaz K solusyonunun hazırlanmasında ilk aşamada PBS ile 5mg / ml stok solusyonu elde edildi. Bu stok solusyonundan 5 mikrolitre alınıp, 15 ml. PBS ile karıştırıldı. Hazırlanan Proteinaz K solusyonundan, kesitler üzerine damlatılıp 37 derecede 15 dakika bekletildi. Sonraki aşamada tüm preparatlar iki kez distile su ve daha sonra tamponla yıkandı. Bu işlemi takiben primer antikor olan VEGF kesitler üzerine damlatılıp oda ısısında 40 dakika bırakıldı. Boyama işleminde primer antikorun uygulanmasından sonra, tamponla yıkanan preparatlara önce Link solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. Sonra tekrar tampondan geçirilip Label damlatılarak, bu solusyonda da 10 dakika bekletildi. Tekrar tamponla yıkama işlemi yapıldı ve 5 dakika DAB substrat kromojen uygulandı. Tüm preparatlar tampondan geçirilip, 1,5 dakika Mayer's hematoksilen ile kontrast boyama yapıldı. En son aşamada alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek entellan ile kapatıldı.

VEGF immünboyaması, tümör hücrelerinin sitoplazmasındaki boyanma şiddetine göre; hiç boyanma yoksa (0) , hafif ve orta derecede boyanmada %50'nin altı, şiddetli boyanmada ise %50'nin üstü olarak değerlendirildi.

İstatistiksel olarak ki-kare testi uygulanarak " p " değerleri saptandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 70 karsinom olgusunun 65'i erkek, 5'i kadındır.

Kadınların yaş ortalaması 60.2, erkeklerin yaş ortalaması ise 58.4'dür. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo - 3: Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Toplam
Olgu sayısı	1	3	11	19	22	12	2	70
%	1.4	4.2	15.7	27.1	31.4	17.1	2.8	100

Tablo-4: Olguların tümör tiplerine göre dağılımı

TÜMÖR TIPLERİ	OLGU SAYISI
Epidermoid karsinom	40
Adenokarsinom	14
Küçük hücreli karsinom	9
Büyük hücreli karsinom	1
Bronşiolalveoler karsinom	5
Karsinoid tümör	1
Toplam	70

Tablo 4'de görüldüğü gibi çalışmaya alınan 70 karsinom olgusunun 40'ı epidermoid (skuamöz hücreli karsinom) karsinom, 14'ü adenokarsinom, 9'u küçük hücreli karsinom, 5'i bronşiolalveoler karsinom, 1'i büyük hücreli karsinom ve 1'i karsinoid tümör tanısı almıştır. Çalışmamızda tümörler genel olarak skuamöz

hücreli karsinom, adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom olarak gruplandırıldı. Bronşioalveoler karsinom adenokarsinom grubuna dahil edildi. Büyük hücreli karsinom ve karsinoid tümör tanısı alan olguların sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel incelemeye dahil edilmedi. (Resim 1,2,3,4)

Tüm olgulara immünohistokimyasal olarak Streptavidin Biotin Kompleks İmmünperoksidaz yöntemi ile anti-faktör VIII antikor ve VEGF antikoruna uygulandı.

Faktör VIII antikoruna ile boyanan dokularda ışık mikroskobu ile en küçük büyütmede (X40) en çok damar içeren alanlar saptandı. Bu alanlarda X200 ve X400 objektifle damar sayımı yapıldı. X200 objektif ile yapılan damar sayımında orta değer 44, X400 objektif ile yapılan damar sayımında ise orta değer 20 olarak bulundu. Bu orta değerlerin altındaki ve üstündeki damar sayıları tümörün tipine göre değerlendirildi.

Tablo- 5: X200 ve X400 büyütmede yapılan damar sayımı ve tümör tipi arasındaki ilişki.

Tümör Tipi	Damar Sayısı x200		Damar Sayısı x400	
	< 44	>44	<20	>20
Epidermoid Karsinom	21	19	17	23
Adenokarsinom	12	7	14	5

Tablo 5'da görüldüğü gibi X200 objektif ile yapılan damar sayımı ve tümör tipi arasında anlamlı ilişki saptanamazken, X400 objektif ile yapılan damar sayımı ve tümör tipi karşılaştırıldığında, epidermoid karsinomlarda orta değer olan 20 'nin üstündeki mikrodamar sayısı, adenokarsinoma oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). (Resim 5,6,7,8)

Çalışmaya dahil edilen 68 karsinom olgusunun ancak 27'sine evreleme yapılabildiği görülmüştür. Evre, lenf düğümü tutulumu ile X200 ve X400 objektifle yapılan mikrodamar sayımı arasındaki ilişki (Tablo 6-7) araştırılmıştır. Bu araştırma sonucunda da istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Tablo-6: X200 ve X400 büyütmede yapılan damar sayımı ve evre arasındaki ilişki.

EVRE	Damar Sayısı X200		Damar Sayısı X400	
	<44	>44	<20	>20
I	2	1	2	1
II	9	4	8	5
III	3	3	5	5

Tablo-7: X200 ile X400 büyütmede yapılan damar sayımı ve lenf düğümü tutulumu arasındaki ilişki.

Lenf düğümü	Damar Sayısı X200		Damar Sayısı X400	
	<44	>44	<20	>20
LD (+)	6	7	7	7
LD (-)	10	3	8	4

VEGF antikoruna ile yapılan immünohistokimyasal boyamada tümör hücre sitoplazmalarında boyanma izlendi. Boyanma şiddeti hafif ve orta derecede boyanmada %50 'nin altı, şiddetli boyanmada ise %50'nin üstünde olarak

değerlendirildi. Tümör tipleri ile boyanma şiddeti arasındaki ilişkinin karşılaştırılması amacıyla yapılan incelemede (Tablo-8), epidermoid karsinom ve adenokarsinom karşılaştırıldığında, boyanma şiddeti %50'nin altında epidermoid karsinom için 17 olgu, adenokarsinom için 13 olgu saptanırken, %50 'nin üstünde boyanma şiddeti gösteren epidermoid karsinom için 23, adenokarsinom için ise 6 olgu saptanmıştır. Bunun sonucunda epidermoid karsinomlarda boyanma şiddetindeki artma (%50 'nin üstünde boyanma), adenokarsinomlardaki boyanma şiddetine göre anlamlı sayıda farklı bulunmuştur ($p<0,05$) (Resim 9,10).

Tablo - 8: Tümör tipi ile VEGF ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki.

TÜMÖR TİPİ	VEGF EKSPRESYON ŞİDDETİ	
	<%50	> %50
Epidermoid Karsinom	17	23
Adenokarsinom	13	6

Tümör tipi, evre ve boyanma şiddeti arasındaki ilişkinin karşılaştırılması amacıyla önce tümör tiplerine göre inceleme yapılmıştır. Ancak 68 olgunun sadece 27'sine evreleme yapılabilirdiği için ayrı ayrı tümör tiplerine göre karşılaştırmada anlamlı bir sonuç elde edilemezken, tiplendirme yapılmaksızın evre ve boyanma şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 9). Boyanma şiddeti %50 'nin altında olan Evre-I için 3, Evre-II için 7, Evre-III için 1 olgu gözlenirken, boyanma şiddeti %50'nin üstünde olan Evre-I de hiç olgu bulunmamış, Evre-II 'de 6, Evre-III 'de ise 9 olgu saptanmıştır. Yani evre arttıkça tümör boyanma şiddetinde de anlamlı bir artma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p<0,05$).

Tablo-9: Evre ve VEGF ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki.

EVRE	VEGF EKSPRESYON ŞİDDETI	
	<%50	>%50
I	3	0
II	7	6
III	1	9

Lenf düğümü tutulumu ve boyanma şiddeti arasındaki ilişki Tablo 10'da gösterilmiştir. Lenf düğümü tutulumu olan %50'nin altında boyanma şiddeti gösteren 3 olgu, %50'nin üstünde 11 olgu saptanırken, lenf düğümü tutulumu olmayan %50'nin altında boyanma şiddetine sahip 8 olgu, %50'nin üstünde ise 5 olgu bulunmuştur. Lenf düğümü tutulumu ve boyanma şiddeti arasında istatistiksel anlam gözlenmese de, %50'nin üstünde boyanma şiddeti gösteren lenf düğümü (+) olguların, lenf düğümü (-) olgulara oranla fazla sayıda olduğu bulunmuştur.

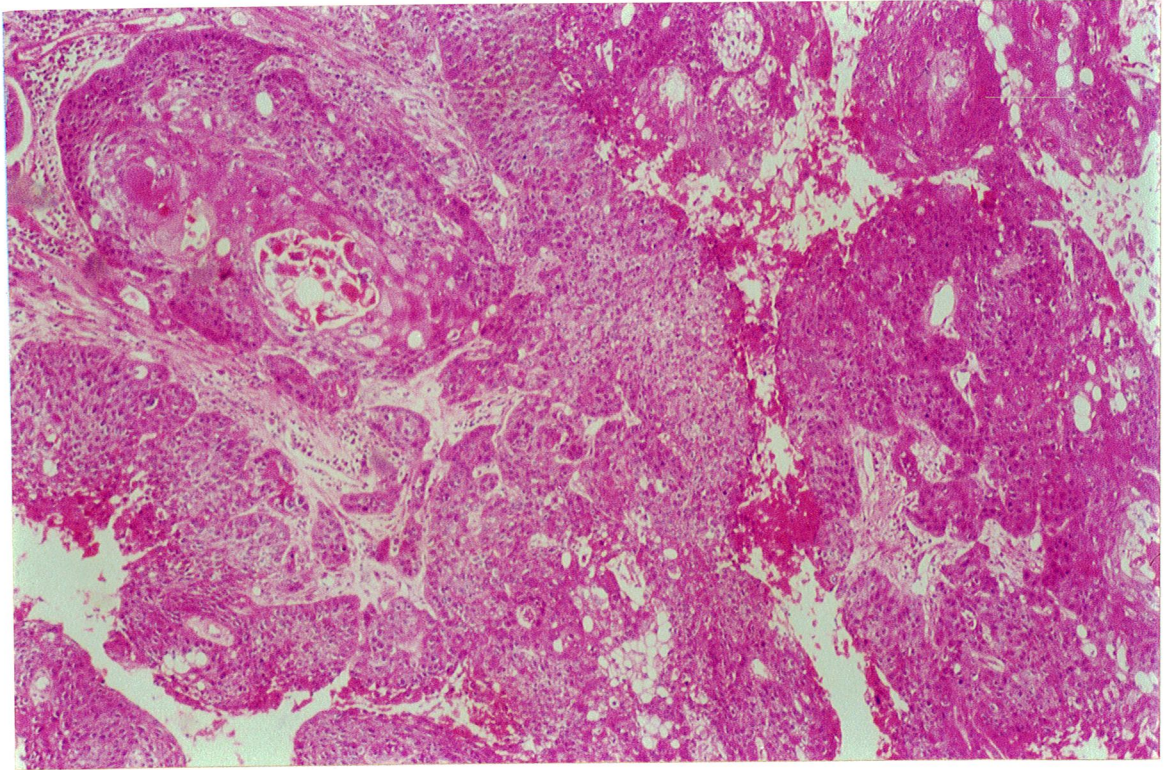
Tablo-10: Lenf düğümü tutulumu ve VEGF ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki.

LENF DÜĞÜMÜ	VEGF EKSPRESYON ŞİDDETI	
	<%50	>%50
LD (+)	3	11
LD (-)	8	5

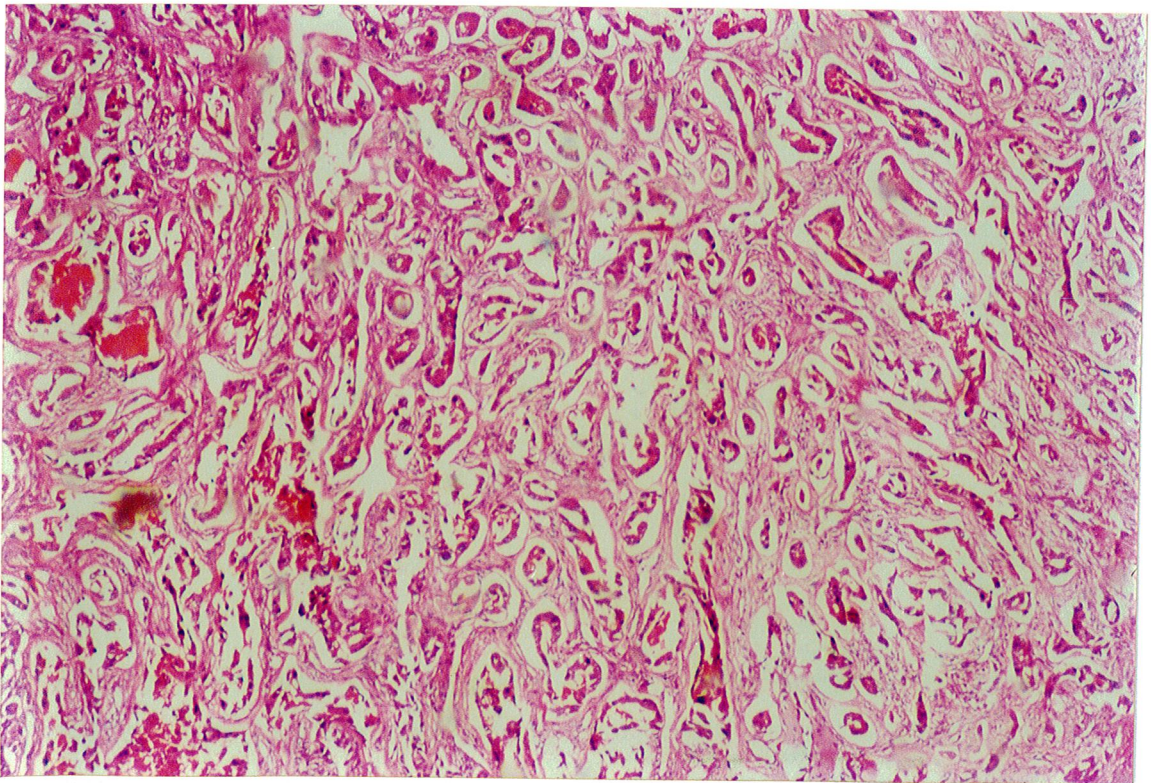
Tablo-11'de ise, boyanma şiddeti ile X200 ve X400 objektifle yapılan damar sayımı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ancak bunlar arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Tablo-11: X200 ve X400 büyütmede yapılan damar sayımı ve VEGF ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki

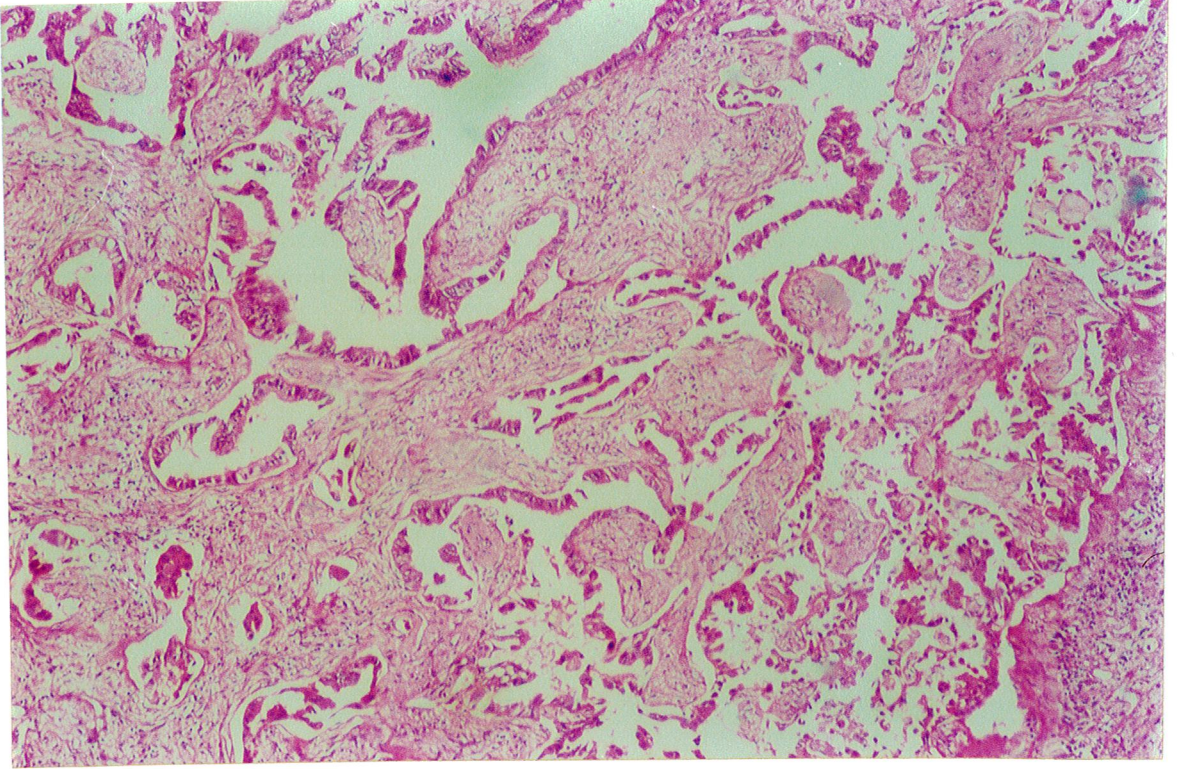
VEGF	Damar Sayısı X200		Damar Sayısı X400	
	<44	>44	<20	>20
<%50	25	12	23	12
>%50	13	18	14	19



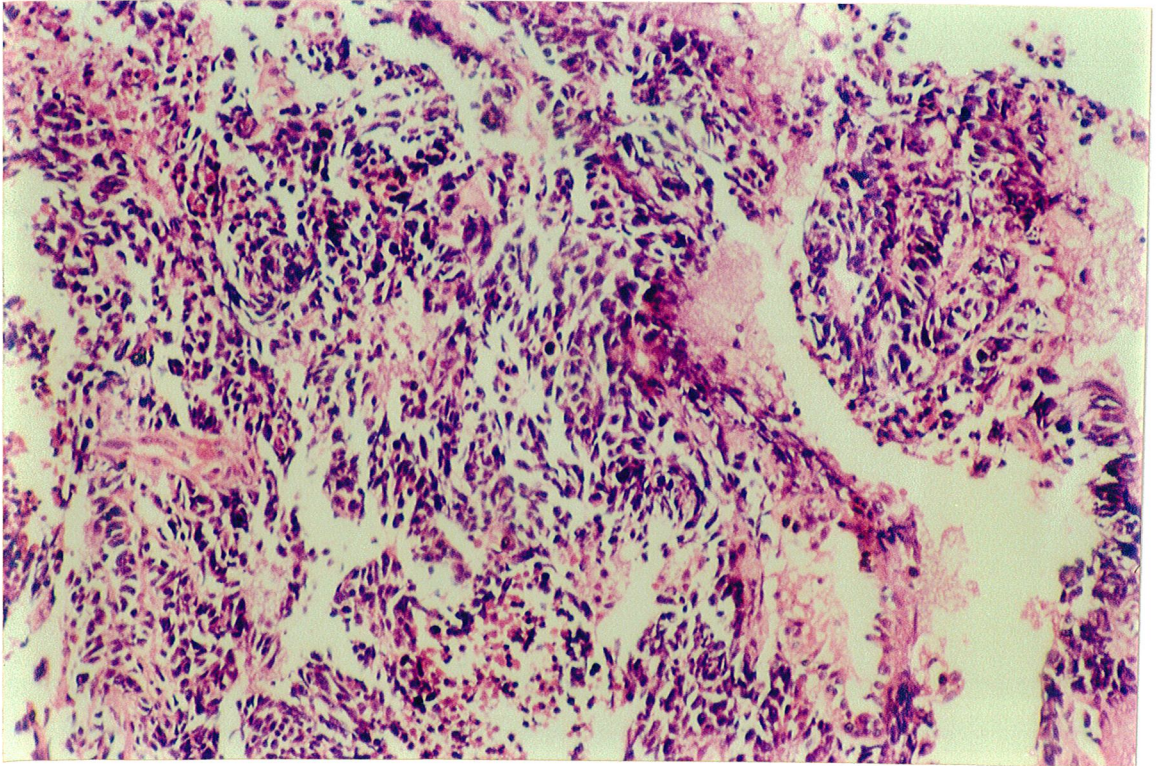
Resim 1) Epidermoid karsinom Grade-1 (H.E. X40)



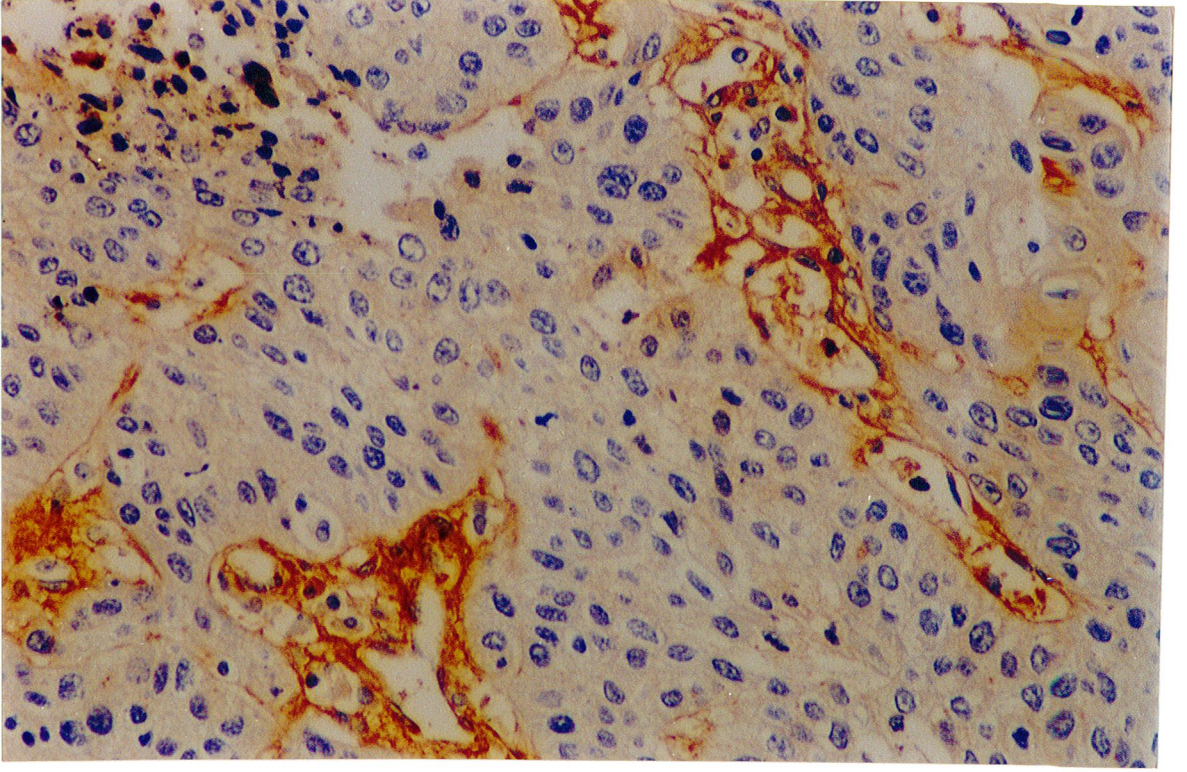
Resim 2) Adenokarsinom Grade-1 (H.E. X40)



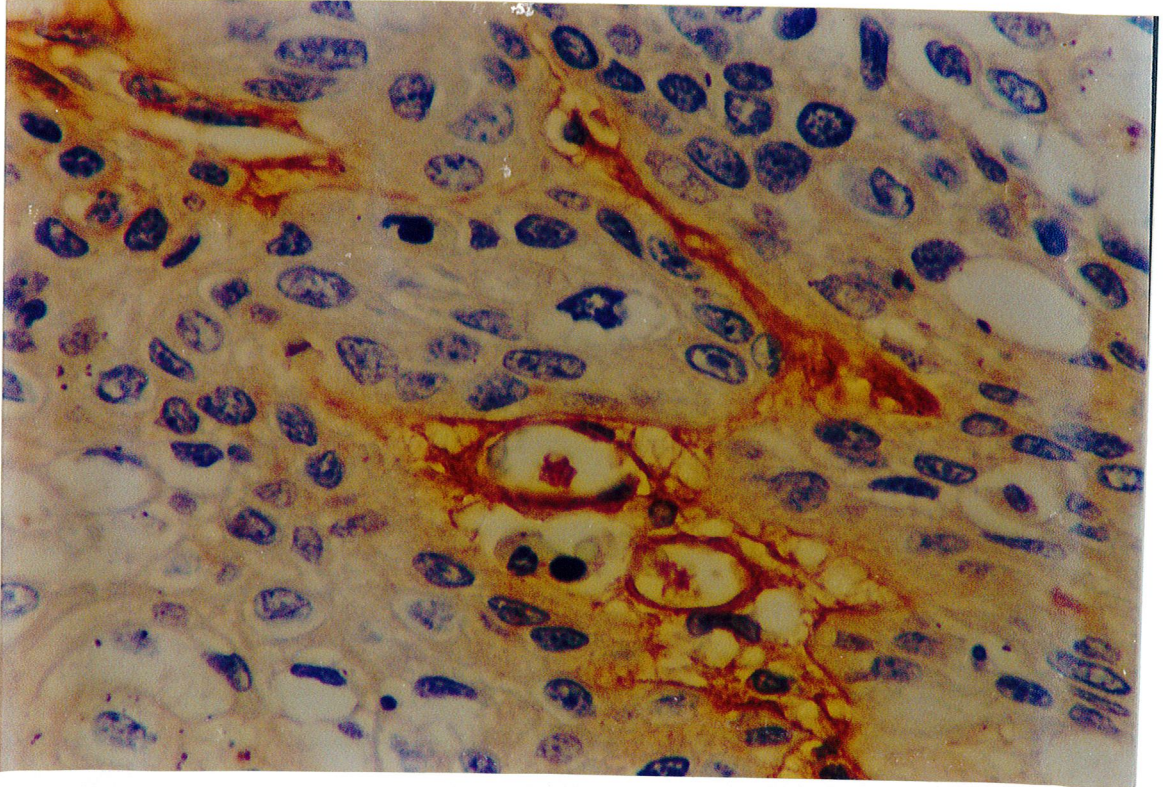
Resim 3) Bronşiolalveolar karsinom (H.E. X40)



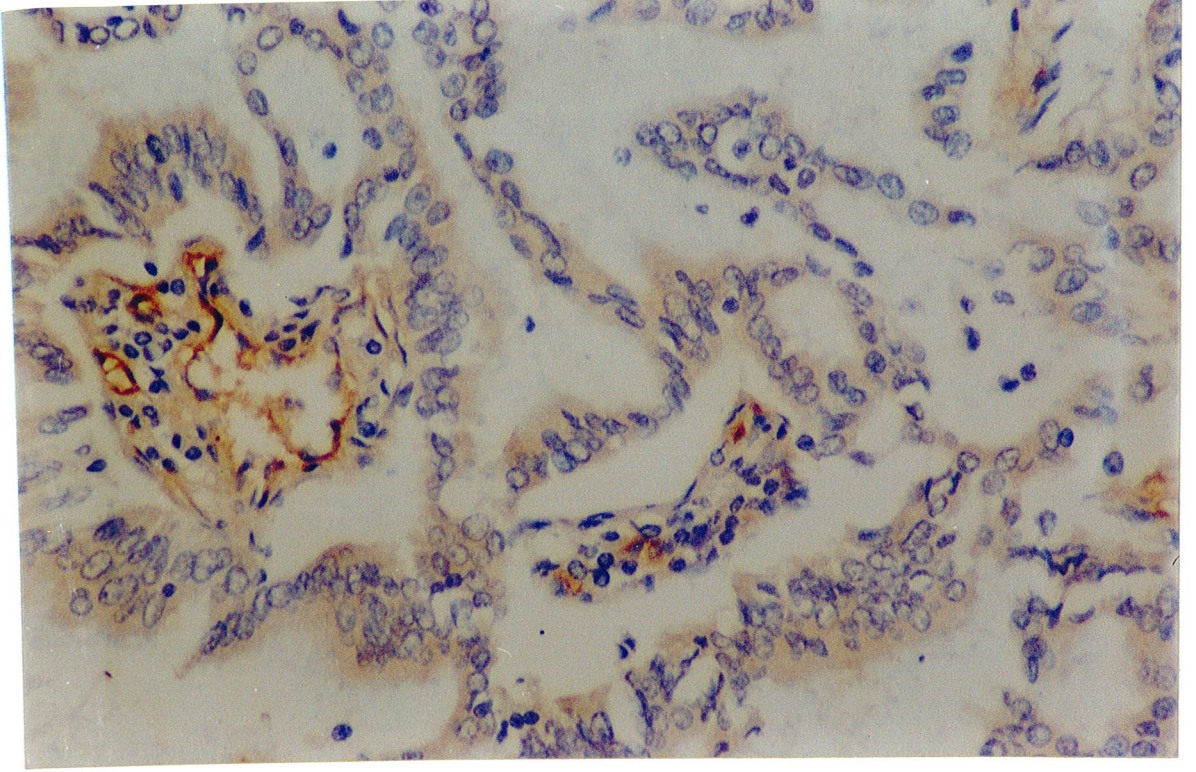
Resim 4) Küçük hücreli karsinom (H.E. X100)



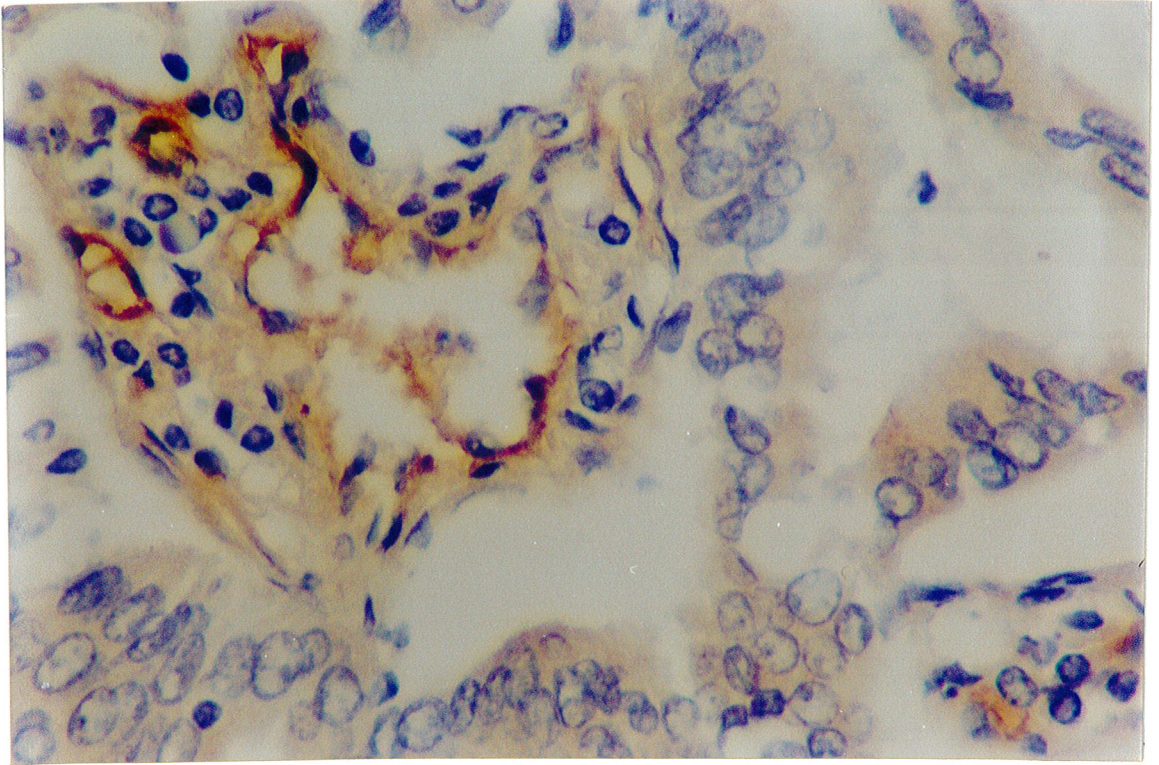
Resim 5) Epidermoid karsinomda F-VIII ile yapılan immünohistokimyasal (İHK) boyamada mikrodamarlar (İHK F-VIII X200)



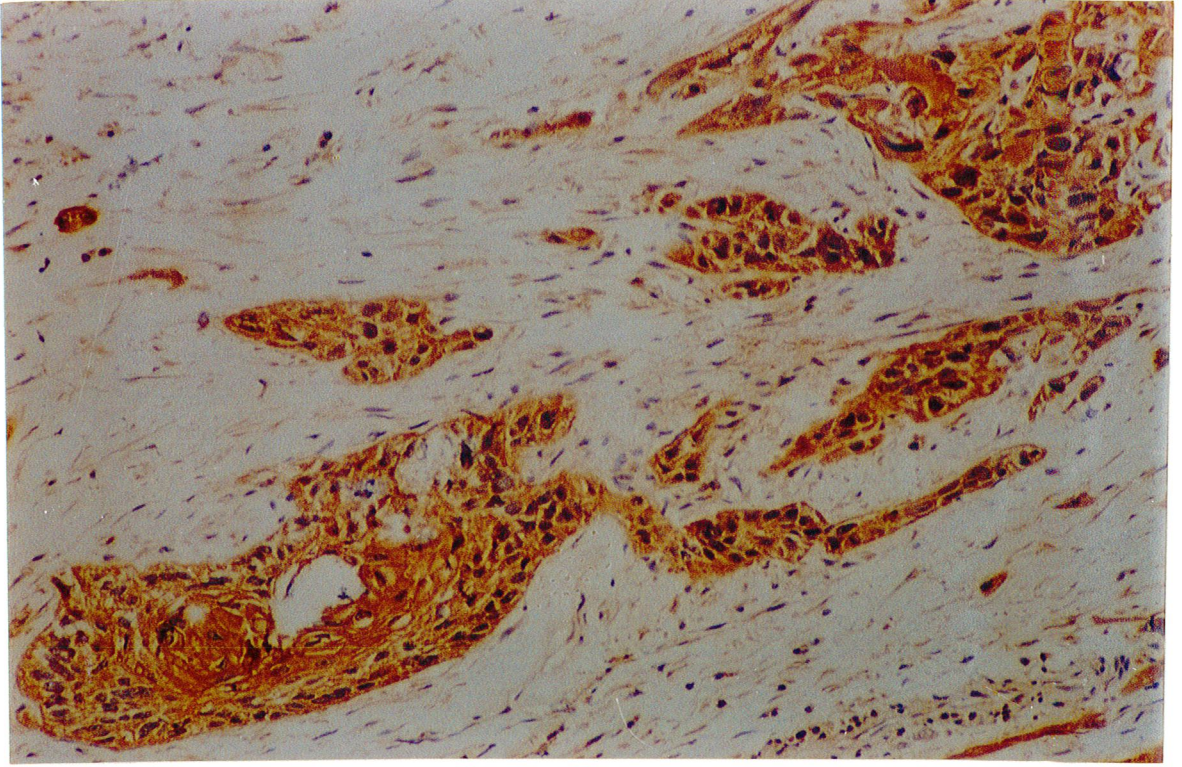
Resim 6) Epidermoid karsinomda F-VIII ile yapılan boyamada mikrodamarlar (İHK F-VIII X400)



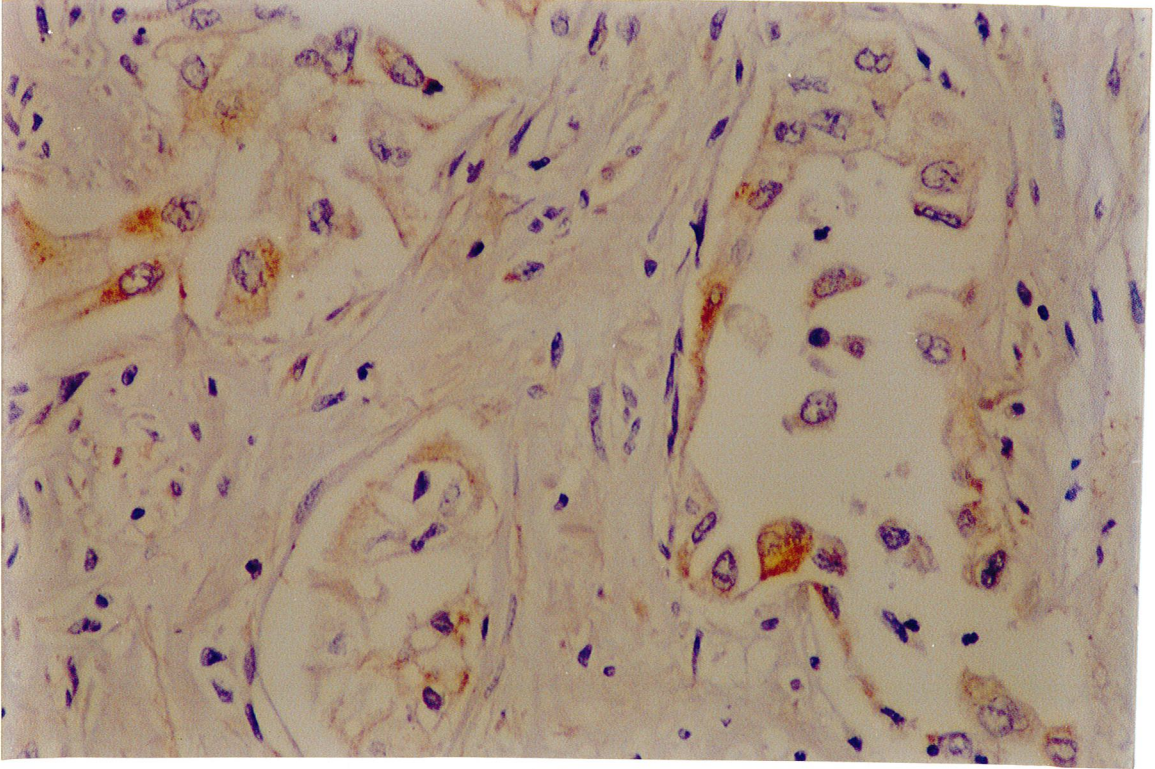
**Resim 7) Adenokarsinomda F-VIII ile yapılan boyamada mikrodamarlar
(iHK F-VIII X200)**



**Resim 8) Adenokarsinomda F-VIII ile yapılan boyamada mikrodamarlar
(iHK F-VIII X400)**



Resim 9) Epidermoid karsinomda VEGF ile tümör hücre sitoplazmalarında güçlü pozitif boyanma (İHK VEGF X100)



Resim 10) Adenokarsinomda VEGF ile tümör hücre sitoplazmalarında zayıf pozitif boyanma (İHK VEGF X200)

TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde kanser nedeniyle ölüm, kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırada gelmektedir. Amerika'da erkek ve kadınlarda görülen kanserler arasında mortaliteye en çok yol açanı akciğer karsinomudur . Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da yüksek insidans gözlenirken, Güneydoğu Asya ve Afrika'da düşük oranlardadır (29). Türkiye'de ; 1985-90 yılları arasında 16 merkezde yapılan çalışmada tüm kanser olguları içinde akciğer kanseri oranı, erkeklerde %5.6, kadınlarda %4.9 olarak bulunmuştur. Erkeklerde 15-19 yaş grubundan itibaren 60-64 yaş grubuna kadar sürekli olarak artan ve sonra azalan bir eğilim gösterirken, kadınlarda düzensiz bir yaş dağılımı gözlenmektedir. 16 merkezin kanser olguları arasında erkeklerde, ilk 5'e giren kanser tipleri arasında solunum sistemi kanserleri 3. sırada, kadınlarda ise 6. sırada yer almaktadır. Ülkemizde kanser tiplerinin bölgelere göre dağılımına bakıldığında; Akciğer kanserleri Marmara bölgesinde 1., Doğu Anadolu'da 2., Güneydoğu Anadolu'da 3., Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde 6. sırada yer almaktadır (30).

Kanser istatistikleri 1998 yılı sonuçlarına göre, akciğer kanserlerine bağlı ölüm oranı erkeklerde %31,6, kadınlarda ise %24,7 olarak saptanmıştır. Tüm kanserlerdeki ölüm oranları arasında en yüksek olanı akciğer kanserlerindeki mortalite oranıdır (21). Akciğer kanserlerine bağlı ölümün erkeklerde %121, kadınlarda ise %425 oranında arttığı bildirilmektedir. Yılda 150.000'in üstünde yeni akciğer kanseri olgusu ve yılda 140.000'in üstünde akciğer kanserine bağlı ölüm olmaktadır. Dört ana tip akciğer karsinomunun bildirilen insidansları epidermoid karsinom için %30-40, adenokarsinom için %20-40, küçük hücreli karsinom için %10-25 ve büyük hücreli karsinom için %10-30 arasında değişmektedir. Avrupa

ülkeleri ve Türkiye'de epidermoid karsinom en fazla görülen tip iken, ABD ve Japonya'da adenokarsinom insidansının epidermoid karsinomu geçtiği bildirilmektedir (28).

Akciğer kanserlerine bağlı ölüm oranının çok yüksek olması prognostik parametrelerin araştırılmasının da önemini arttırmıştır. Akciğer kanserlerinin prognostik faktörleri arasında; yaş, cinsiyet, lokalizasyon, evre, tümörün hacmi, hücre tipi ve differansiyasyon derecesi, kan damarı invazyonu, göğüs duvarı invazyonu, plevral effüzyon, skar varlığı, lenf nodu tutulumu, inflamatuvar reaksiyon, DNA ploidi ve onkogen ekspresyonu yer almaktadır. Önem kazanan prognostik parametrelerden birisi de anjiogenezisdir (neovaskülarizasyon). Anjiogenezis var olan vasküler yataktan, yeni kapiller damarların oluşumu ve çoğalması olarak tanımlanır. Bilindiği gibi solid tümörlerde büyüme için neovaskülarizasyon koşuldur. Daha da önemlisi damar oluşumunun eksikliği tümör gelişimini yavaşlatabilmektedir (47).

Bugün çoğu hastanelerde immünohistokimyasal tekniklerin kolaylıkla elde edilebilmesi ve kullanılabilmesi nedeniyle, tümörlerde anjiogenezisin araştırılması uygun olabilecektir. Kullanılan immünohistokimyasal teknikler ile anjiogenezisin mekanizması değerlendirilememektedir. Ancak akciğer kanserli hastalarda tümör anjiogenezisi ile ilgili bulgular, prognoz ve hematojen metastaz hakkında bilgiler verebilir. Bunların sonucunda anjiogenik faktörler konusundaki temel bilgiler tümör tedavisinde kullanılabilir mi? sorusu akla gelmektedir. Anjiogenik moleküllerin üretilmesinin inhibisyonu yada bunlara verilen endotelial hücre yanıtının engellenmesi yararlı olabilir. Literatürde küçük hücre dışı akciğer karsinom'lu hastalarda adjuvan tedavinin sağkalım ve rekürrense etkisi ile ilgili bilgiler saptanmamıştır. Angeletti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise rekürrens riski

yüksek olan hastalarda, adjuvan tedavinin sağkalımı önemli derecede etkilediği görülmüştür (11). Anjiogenezis ile ilgili yapılacak çok sayıda araştırmalarla, antianjiogenik ajanların cerrahi tedaviye üstünlük sağlayabileceği gösterilebilir.

Tümör büyümesinin anjiogenezise bağlı olduğu hipotezi ilk olarak 1971 yılında Folkman tarafından ileri sürülmüştür (6,7,14,46). Folkman kültürdeki tümör hücrelerinde vaskülarizasyon olmadığı zaman, tümör hücrelerinin sadece 1-2mm. çapa kadar büyüebileceğini göstermiştir (21). Tümör hücrelerinin büyümesi için gerekli besinlere ek olarak, anjiogenezis tümörün uzak yayılımında da önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda birçok araştırmacı meme, prostat, akciğer, melanom, over, mide, kolorektal kanser, baş boyun ve oral kavite kanserlerinde yaptıkları çalışmalarda, anjiogenezisin lenfatik / uzak metastaz ve sağkalımla paralellik gösterdiğini saptamışlar ve önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (2-13,49).

Küçük hücre dışı akciğer karsinomlarının prognozunda tümör anjiogenezisinin etkisi ile ilgili ilk çalışmalardan birisi 1992 yılında Macchiarini ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (5,10,51). Bu çalışmada mikrodamar dansitesinin prognostik önemini ortaya çıkarmak amacıyla immünohistokimyasal olarak anti-faktör VIII antikor'u kullanılmıştır. Matsuyamo ve arkadaşları anti CD 34 antikor'u kullanarak yaptıkları anjiogenezis çalışmaları sonucunda, endotelial hücrelerde CD 34 ile boyanmanın, faktör VIII'e oranla çok daha sensitif ve spesifik olduğunu ve kolaylıkla görülebileceğini saptamışlardır. Anti CD 34 'ün diğer lenfatik epitelyal veya stromal hücrelerle kross reaktivite göstermemesi, (faktör VIII, megakaryositler, plateletler ve lenfatik endotelial hücreler ile kross reaksiyon gösterir) , çok küçük çaplı mikrodamarları faktör VIII'e oranla daha fazla boyaması nedeniyle, CD 34 'ün daha güvenilir bir antikor olduğunu belirtmişlerdir. CD 31 'in

de endotelyal hücreler için iyi bir marker olduğu, ancak CD 31 ile olan boyanmada da plazma hücreleri, platelet, nötrofil polimorflar ile kross reaktivite ve bazen de zayıf boyanma gözlenmiştir (50). Bununla birlikte CD 31 'in faktör VIII 'e oranla endotelyal hücreler için daha sensitif ve spesifik olduğu Duarte ve arkadaşları ile Giatromanolaki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda saptanmıştır (5,63). Mattern ve arkadaşları 91 akciğer kanserli olguda, anjiogenezisin artmasıyla tümör agresifliğinin paralel seyrettiğini göstermişlerdir (10). Macchiarini ve arkadaşları ile diğer birçok araştırmacılara göre, CD 31 ve CD 34 ile faktör VIII arasında belirgin fark olmadığı için, çalışmamızda bu araştırmacılarının yaptıkları çalışmaya benzer olarak faktör VIII antikor'u kullanıldı (4,7,8,12,15,51,64-67).

Gastrik ve kolorektal kanserlerde yapılan çalışmalar, tümör vaskülaritesinin hematojen metastaz gelişimi ile ilişkili olduğunu, ancak nodal metastaz gelişimi ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Macchiarini ve arkadaşları küçük hücre dışı akciğer karsinomlarındaki mikrodamar sayısının metastaz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir, ancak metastaz şekli (lenfojen veya hematojen olduğu) ile mikrodamar sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren veri saptanmamıştır (5).

Çalışmamızda X200 ve X400 objektifle yapılan damar sayımı ile tümör tipi arasındaki ilişki karşılaştırıldı. X200 için orta değer olan 44 'ün altında ve üstündeki olgular, X400 için ise orta değer 20'nin altındaki ve üstündeki olgular saptandı. Her iki büyütmede yapılan damar sayımında epidermoid karsinomlarda, adenokarsinomlara oranla belirgin üstünlük gözlemlendi ve X400 damar sayımı ile epidermoid karsinom arasında istatistiksel olarak da ($p < 0,05$) anlamlı ilişki saptandı.

Fontanini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, küçük hücre dışı akciğer karsinomlu olgularda lenf düğümü tutulumu ve uzak metastazın, mikrodamar

sayısı ile ilişkisini göstermişlerdir (5,59). Yaptığımız çalışmada çalışmaya dahil edilen 68 karsinom olgusunun ancak 27'sine evreleme yapılabilmektedir. Evre ve lenf düğümü metastazı ile mikrodamar sayısı arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanamamıştır. Ancak Fontanini ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak, X200 ve X400 objektif ile yapılan damar sayımında, orta değer üstünde mikrodamar sayısına sahip ve lenf düğümü pozitif olguların, lenf düğümü negatif olgulara oranla daha fazla sayıda olduğu saptandı.

Giatromanolaki ve arkadaşları anti CD 31 antikoru kullanarak yaptıkları çalışmada, sağkalım ve lenf düğümü tutulumu ile vasküler grade arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (51). Fontanini ve arkadaşları ise benzer çalışmayı anti CD 34 antikoru kullanarak yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında, hiperplaziden, in situ ve invaziv karsinoma ilerleme aşamalarında mikrodamar sayısında önemli artış olduğunu saptamışlardır (59).

Neovaskülarizasyon çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin kontrolü altındadır. Anjiogenik stimülatörler ve inhibitörler arasındaki dengenin bozulması sonucunda tümörlerin anjiogenik potansiyeli de değişmektedir. Tümörler kan kaynaklarını nasıl gerçekleştirirler? Birçok çalışmada tümörlerin yeni kapiller oluşumunda görev alan faktörler salgıladıkları görülmüştür. Tümörlerle ilgili anjiogenik faktörler genel olarak 2 grupta sınıflandırılabilir:

- 1) Tümör hücreleri tarafından oluşturulanlar
- 2) Tümörleri infiltre eden inflamatuvar hücreler (Örneğin; makrofajlar)

tarafından salınanlar

Birinci grubu en iyi karakterize eden örnek Heparin bağlayıcı fibroblast büyüme faktörüdür (FGF s). Diğer tümör kökenli anjiogenik faktörler ise TGF alfa,

TGF beta, EGF, PDGF ve VEGF yer almaktadır. VEGF fizyolojik ve patolojik (tümörün büyümesi ve progresyonu) durumlarda anjiogenezisin kontrolünde rol alan faktörlerden bir tanesidir (59).

Mattern ve arkadaşları, küçük hücre dışı akciğer karsinomlu 204 olguda yaptıkları çalışmalarında, VEGF ekspresyonu ile kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır (59). Imoto ve arkadaşları çalışmalarında, VEGF ekspresyonu ve yaş, seks, tümör evresi, nodal tutulum ya da grade arasında önemli bir ilişki bulamamışlardır . Ancak histolojik tipler ile VEGF ekspresyonu arasında önemli farklılıklar bulmuşlardır.

Adenokarsinomlardaki VEGF ekspresyonunun, epidermoid karsinoma oranla yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu bulgu da, adenokarsinomların, epidermoid karsinoma oranla daha yüksek anjiogenik potansiyele sahip olduğu anlamına gelmektedir (15). Tolnay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise epidermoid karsinomlarda, adenokarsinoma oranla daha fazla VEGF ekspresyonu olduğu gözlenmiştir. Bu farklılık, epidermoid karsinomlardaki keratinizasyon varlığı ile açıklanabilmiştir. "Human" keratinositler fizyolojik durumlarda VEGF sekrete ederler. Bu fizyolojik durum, keratinize malign hücrelerde de görülebilir (13).

Çalışmamızda Tolnay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla uyumlu olarak, epidermoid karsinomlarda VEGF ekspresyon şiddeti %50'nin altında 17 olgu, adenokarsinomlarda 13 olgu gözlenirken, VEGF ekspresyon şiddeti %50'nin üstünde olan epidermoid karsinom için 23, adenokarsinom için 6 olgu saptanmıştır. Sonuçta epidermoid karsinomlarda adenokarsinoma oranla aşırı VEGF ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Fontanini ve arkadaşları ile Imoto ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmada, mikrodamar sayısının lenf düğümü metastazı ile ilgili olduğu ve VEGF

pozitif tümörlerdeki mikrodamar sayısının, VEGF negatif tümörlere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (15,55). Çalışmamızda VEGF ekspresyon şiddeti %50'nin üstünde olan olgulardaki damar sayısı, VEGF ekspresyon şiddeti %50'nin altında olan olgulara oranla fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. VEGF ekspresyon şiddeti ile tümör evresi karşılaştırıldığında, VEGF ekspresyonundaki artma ile evre arasında pozitif bir ilişki bulundu. Yani evre arttıkça VEGF ekspresyonunun arttığı görüldü ($p<0,05$). Ayrıca LD (+) olan olgularda VEGF ekspresyon şiddetinin, LD (-) olan olgulara oranla belirgin derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Bunun sonucunda, VEGF ekspresyonunun anjiogenezise benzer olarak tümörlerde metastatik potansiyeli gösterebileceği söylenebilir.

Gerek olgu sayısının azlığı, gerekse evre ve nodal tutulum açısından takipli olan hasta sayımızın azlığı nedeniyle küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında anjiogenezisin evre ve lenf düğümü tutulumu ile ilişkisi gözlenemedi. Ancak VEGF ile yaptığımız incelemede, VEGF ekspresyonu ile hem tümör tipi, hem de evre arasında pozitif bir ilişki saptandı. Ayrıca LD (+) olan olguların VEGF ekspresyon şiddetinin, LD (-) olgulara oranla yüksek olduğu görüldü.

Sonuç olarak; LD (+) olgularda ve ileri evre olgularda mikrodamar sayısının fazla olması, anjiogenezisin metastaz oluşumuna katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Ancak istatistiksel olarak ilişki saptanmaması olgularımızın azlığına ve/veya spesifik bir endotelial antikor olmayan faktör VIII 'in kullanımına bağlı olabilir. Ayrıca tümör tipi ve mikrodamar sayısı karşılaştırıldığında, epidermoid karsinomlarda X400 objektif ile yapılan damar sayımında adenokarsinoma oranla anlamlı yükseklik olması anjiogeneziste tümör tipinin önemini vurgulamaktadır. VEGF ile yapılan değerlendirmede evre, lenf düğümü

tutulumu ve tümör tipi ile VEGF ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında, tümörün progresyonunun değerlendirilmesi için endotelyal belirleyici (özellikle CD 31 veya CD 34) ile VEGF 'nin birarada kullanılmasının daha yararlı olacağı görüşündeyiz.

SONUÇ

Çalışmaya alınan 70 akciğer karsinomlu olgunun histopatolojik olarak 40'ı epidermoid karsinom, 14'ü adenokarsinom, 9'u küçük hücreli karsinom, 5'i bronşiolalveoler karsinom, 1'i büyük hücreli karsinom ve 1'i karsinoid tümör tanısı almıştır.

Olgulara ait bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak, tüm kesitlere immünohistokimyasal olarak faktör VIII antikor ve VEGF antikor uygulanmıştır.

Faktör VIII antikor ile yapılan boyamada, X200 ve X400 objektifle damar sayımı yapılarak tümör tipi, evre ve lenf düğümü tutulumu arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda her ne kadar LD (+) olgular ve ileri evre olgularda mikrodamar sayısı fazla bulunsa da anlamlı ilişki saptanamazken, epidermoid karsinomlarda X400 objektifte mikrodamar sayısının adenokarsinomlara oranla anlamlı yükseklik gösterdiği bulunmuştur.

VEGF antikor ile yapılan boyamada tümör tipi, evre ve boyanma şiddeti arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Evre arttıkça tümör boyanma şiddetinde anlamlı artma görülmüştür.

Epidermoid karsinomlarda, %50'nin üstünde boyanma şiddetinde adenokarsinomlara oranla anlamlı üstünlük bulunmuştur.

Bu bulgulara göre; LD (+) olgular ve ileri evre olgularda faktör VIII antikor ile yapılan boyamada, mikrodamar sayısının fazla olarak bulunması angiogenezisin metastaz oluşumuna katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bunlar arasında istatistiksel olarak anlam saptanamaması olgu sayısının azlığı ve / veya spesifik bir endotelial antikor olmayan faktör VIII'in kullanımına bağlı olabilir. Epidermoid karsinomlarda, X400 objektifte orta değer üstündeki damar sayısının,

adenokarsinomlara oranla anlamlı yükseklik göstermesi ise anjiogeneziste tümör tipinin de önemli olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

VEGF ile yapılan değerlendirmede ise; evre ve tümör tipi ile VEGF ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olduğu ve LD tutulumu olan olgularda VEGF ekspresyonunun arttığı saptanmıştır.

Tüm bunların sonucunda; tümörün progresyonunun değerlendirilmesinde endotelial belirleyici (özellikle CD 31 veya CD 34) ile VEGF'nin birarada kullanılmasının ve daha fazla olgu ile yapılacak çalışmaların daha yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Ocak 1993 - Nisan 1999 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ile Göğüs Cerrahisi Anabilim Dallarınca gönderilen 70 akciğer karsinomlu olgu değerlendirilmiştir. Histopatolojik olarak olguların 40'ı epidermoid karsinom, 14'ü adenokarsinom, 9'u küçük hücreli karsinom, 5'i bronşioalveoler karsinom, 1'i büyük hücreli karsinom ve 1'i karsinoid tümör tanısı almıştır. Çalışmamızda bu tümörlerde anjiogenezisin prognostik önemini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır. Bu amaçla tüm olgulara immünohistokimyasal olarak Streptavidin Biotin Kompleks Immünperoksidaz yöntemi kullanılarak faktör VIII antikor ve VEGF antikor uygulanmıştır.

Faktör VIII antikor ile yapılan boyamada en küçük objektifle(X40) en çok damar içeren alan saptanıp, X200 ve X400 objektifle mikrodamar sayımı yapılmıştır. Sonuçta epidermoid karsinomlarda, X400 objektifte yapılan mikrodamar sayımının adenokarsinoma oranla daha yüksek olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır.

Lenf düğümü tutulumu olan olgular ve ileri evre olgularda mikrodamar sayısı daha fazla bulunmuştur.

VEGF antikoruna ile yapılan boyamada ise VEGF ekspresyon şiddeti %50'nin altında ve %50'nin üstünde olarak değerlendirilmiştir. Tümör tipi, evresi ve lenf düğümü tutulumu ile VEGF ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Tümör evresi arttıkça VEGF ekspresyon şiddetinde artma olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır.

VEGF ekspresyon şiddeti ve tümör tipi arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, %50'nin üstünde VEGF ekspresyon şiddetinin, epidermoid karsinomlarda, adenokarsinoma oranla daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

Lenf düğümü tutulumu ve VEGF ekspresyon şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmasa da, lenf düğümü tutulumu olan olgularda VEGF ekspresyon şiddetinde artma olduğu görülmüştür.

Bu bulgular ışığında; anjiogenezisin saptanmasında faktör VIII ve VEGF'nin önemli oldukları, ancak, tümörün progresyonunun değerlendirilmesinde daha spesifik ve sensitif endotelyal belirleyici (özellikle CD 31 veya CD 34) ile VEGF'nin birarada kullanılmasının daha yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

Between January 1993 and April 1999 , 70 cases with lung carcinoma which sent by Chest Disease and Chest Surgery departments of the Gaziantep University, School of Medicine were evaluated. Histological diagnosis included 40 epidermoid carcinomas, 14 adenocarcinomas, 9 small cell carcinomas, 5 bronchioloalveolar carcinomas, 1 large cell carcinoma and 1 carcinoid tumor. The aim of this study was to demonstrate the prognostic importance of angiogenesis in these tumors. For this purpose, specimens were immunostained with antibodies directed against to VEGF and Factor VIII by using Streptavidin Biotin Complex Immunoperoxidase technique.

Microvessel counts of the specimens, immunostained with Factor VIII antibody, were performed at X200 and X400 magnification after the determination of the areas which have the highest vascular density at X40 magnification. Consequently, microvessel counts were performed at X400 magnification were higher in epidermoid carcinoma than adenocarcinoma ($p < 0,05$).

The microvessel counts were higher in cases either with nodal involvement and advanced stage.

The intensity of expression in tumors stained with VEGF antibody was estimated as higher and lower than 50%. We assessed the association between the intensity of VEGF expression and type, stage and nodal involvement of tumor. A proportional increase in the intensity of VEGF expression with the increase in tumor stage was shown statistically.

When VEGF expression intensity compared with tumor type, the intensity of VEGF expression over 50% was higher in epidermoid carcinomas than adenocarcinomas ($p < 0,05$).

Even there was no statistically significant association between the nodal involvement and the intensity of VEGF expression, latter was found higher in cases with nodal involvement.

As a conclusion we found that Factor VIII and VEGF are important in the determination of angiogenesis, nevertheless in the evaluation of tumor progression using VEGF together with an endothelial indicator which has higher sensitivity and specificity (CD 31 or CD 34) would be more usefull.

KAYNAKLAR

- 1) Juan Rosai : Ackerman's Surgical Pathology in: Respiratory Tract (8th ed)
Vol : 1 St. Louis, Missouri. Mosby-Year Book, Inc. 1996 :p 374-391
- 2) Weidner N: Tumor angiogenesis : Review of current applications in tumor prognostication. Semin in Diag Pathol 10: 302-313, 1993
- 3) Jaeger TM, Weidner N, Chew K, et al : Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. The Journal of Urology 154: 69-71 , 1995
- 4) Takanami I, Tanaka F, Hashizume T, et al : Tumor angiogenesis in pulmonary adenocarcinomas: Relationship with basic fibroblast growth factor, it's receptor and survival. Neoplasma 27: 295-298, 1997.
- 5) Matsuyama K, Chiba Y, Sasaki M, et al : Tumor angiogenesis as a prognostic marker in operable non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 65: 1405-9, 1998.
- 6) Dray TG, Hardin NJ, Sofferman RA : Angiogenesis as a prognostic marker in early head and neck cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 104: 724-29, 1995.
- 7) Kirschner CV, Alanis-Amezcuca JM, Martin VC, et al:Angiogenesis factor in endometrial carcinoma: A new prognostic indicator? Am J Obstet Gynecol 174: 1879-84, 1996.
- 8) Banner BF, Whitehouse R, Baker SP, et al : Tumor angiogenesis in stage II colorectal carcinoma. Am J Clin Pathol 109: 733-737, 1998.

- 9) Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. : Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic factor in early stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 84: 1875-1887, 1992.
- 10) Tunalı C, Akdoğan F, Tunalı N, et al : Baş boyun bölgesi kanserlerinde histopatolojik özelliklerin ve anjiogenezisin prognozadaki önemi. *Ç.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi* 24: 8-16, 1999.
- 11) Angeletti CA, Lucchi M, Fontanini G, et al : Prognostic significance of tumoral angiogenesis in completely resected late stage lung carcinoma (Stage III A-N2). *Cancer* 78: 409-15, 1996.
- 12) Hegde PU, Brenski AC, Caldarelli DD, et al : Tumor angiogenesis and p53 mutations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 80-85, 1998.
- 13) Tolnay E, Wiethage T, Kuhnen C, et al : Expression of type IV collagenase correlates with the expression of vascular endothelial growth factor in primary non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 123: 652-58, 1997.
- 14) Pezzella F, Pastorino U, Tagliabue E, Andreola S, et al: Non small cell lung carcinoma tumor growth without morphological evidence of neo-angiogenesis. *Am J Pathol* 151:1417-1428, 1997
- 15) Imoto H, Osaki T, Taga S , et al: Vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung cancer : Prognostic significance in squamous cell carcinoma . *J Thorac Cardiovasc Surg* 115: 1007-14 , 1998
- 16) Bicknell R, Harris AL : Novel growth regulatory factors and tumor angiogenesis. *Eur J Cancer* 27: 781-4 , 1991.
- 17) Folkman J: The role of angiogenesis in tumor growth . *Sem. Cancer Biol.* 3: 65 , 1992

- 18) Polverini PJ, Leibavich SJ: Induction of neovascularization in vivo and endothelial proliferation in vitro by tumor associated macrophages. Lab Invest 51: 635-42 , 1984
- 19) Fox SB, Gatter KC, Harris AL: Tumour angiogenesis. J Pathol 179: 232-7, 1996.
- 20) Folkman J. : Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. N Engl J Med 285: 1182-6, 1971.
- 21) Cotran RS, Kumar V, Collins T., Robbins Pathologic Basis of Disease 6th ed ;Tumor Angiogenesis, 1999 p: 275.
- 22) Damjanov I, Linder J: Lung development. Anderson's Pathology (10 th ed) . Vol : 1, St. Louis, Missouri. Mosby-Year Book, Inc 1996. p: 1472-73.
- 23) Sadler TW : Langman's Medical Embriology.(6 th ed). Williams and Wilkins p: 216-220, 1993.
- 24) Whimster WF, Mc Farlon AJ : Normal lung weights in a white population. Am Rev Respir Dis 110: 478-483, 1990.
- 25) Erkılıç S: Akciğer kanseri tanısında balgam sitopatolojisi: Yayma ve hücre bloğu yöntemlerinin karşılaştırılması. Sayfa: 8-9, 1994.
- 26) The World Health Organization histological typing of lung tumours. Am J Clin Pathol 77 : 123, 1982
- 27) World Health Organization : Histological typing of lung tumours, 2 th ed. Genova, World Health Organization, 1981
- 28) 14. Ulusal Patoloji Kongresi . Akciğer tümörleri kurs notları . Sayfa.3-4, 1999
- 29) Hasleton P.S., MD : Spencer's Pathology of The Lung: Common lung cancers (Fifth Ed). 1996, .p: 1009-1050.

- 30) İlhan Tuncer, Refik Burgut, Nafiz Bozdemir : Türkiye' de kanser sıklığı. Türkiye'de 16 merkezde kanser verilerinin değerlendirilmesi. 1994, Sayfa: 27-66.
- 31) Davila DG, Williams DE : The etiology of lung cancer. Mayo Clin Proc 68:170, 1993.
- 32) Law MR : Genetic predisposition to lung cancer. Br J Cancer 61:195, 1990.
- 33) Yausem SA, Ogori P, Sonmez-Alpan E: Occurrence of human papillomavirus DNA in primary lung neoplasms. Cancer 69: 693, 1992.
- 34) Richardson GE, Johnson BE : The biology of lung cancer. Semin Oncol 20:105, 1993.
- 35) Burnett RA, Swanson Beck J, Howatson SR, et al: Observer variability in histopathologic reporting of malignant bronchial biopsy specimens. J Clin Pathol 47:711,1994.
- 36) Wetzels RHW, Schaafsma HE; Leigh IM, et al: Laminin and type VII collagen distribution in different types of human lung carcinoma : Correlation with expression of keratins 14, 16, 17 and18. Histopathology 20 : 295-303, 1992.
- 37) Shimosato, Yukio et al : Biological, pathological and clinical features of small cell lung cancer; Cancer letters 33: 241-258, 1986.
- 38) Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE: Atypical carcinoid tumors of the lung . J Thorac Cardiovasc Surg. 64: 413-421, 1972.
- 39) Hasleton PS, al Saffar N : The histological spectrum of bronchial carcinoid tumours. Appl Pathol 7 : 205-218, 1989.

- 40) Martini N, Zaman MB, Bains MS, et al : Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. J Thorac Cardiovasc Surg 64 : 413-421 , 1972.
- 41) Eager RT, Mauer LH, Forcier RJ, et al: Small cell carcinoma of the lung. Staging, paraneoplastic syndromes, treatment and survival. Cancer 33:527-532, 1974.
- 42) Sternberg SS, Antonioli DA, et al: Diagnostic surgical pathology (3 th ed), pulmonary neoplasms. Vol 1, 1999, p 1083.
- 43) Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statistics, 1992 CA Cancer J Clin. 42: 19-38, 1992.
- 44) Folkman J, Cotran R: Relation of vascular proliferation to tumor growth. Int Rev Exp Pathol 16: 207, 1976.
- 45) Sholley MM, Ferguson GP, Seibel HR, et al : Mechanisms of neovascularization. Lab Invest 51: 624-34, 1984.
- 46) Abulafia O, Triest WE, Sherer DM, et al: Angiogenesis in endometrial hyperplasia and stage I endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 86: 479-85, 1995.
- 47) Bakır K, Koçak GS, Pak I : İnvaziv meme karsinomlarında tümör anjiogenezisi ve lenf düğümü metastazları arasındaki ilişki. Ankara Patoloji Bülteni 10(1): 70-72, 1993.
- 48) Jensen HM, Chen I, DeVault MR, et al : Angiogenesis induced by "normal " human breast tissue : A probable marker for precancer. Science 218: 293-95, 1982.

- 49) Toi M, Kashitani J, Tominaga T : Tumor angiogenesis is a powerful prognostic indicator of primary breast carcinoma. *Int J Cancer* 55: 371-374, 1993.
- 50) Moscatelli D, Gross J and Rifkin D : Angiogenetic factors stimulate plasminogen activator and collagenase production by capillary endothelial cells. *J Cell Biol* 91: 201a, 1981.
- 51) Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Theodossiou D, et al : Comparative evaluation of angiogenesis assessment with anti-Factor VIII and anti-CD31 immunostaining in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 3: 2485-93, 1997.
- 52) Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, et al : Relation of neovascularization to metastasis of non-small cell lung cancer. *Lancet* 340: 145-146, 1992.
- 53) Mattern J, Koomagi R, Volm M : Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumour cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma. *Br J Cancer* 73: 931-934, 1996.
- 54) Giatromanolaki A, Koukourakis M, O'Byrne K, et al : Prognostic value of angiogenesis in operable non-small cell lung cancer. *J Pathol* 179: 80-88, 1996.
- 55) Fontanini G, Vignati S, Bigini D, et al : Neo-angiogenesis a putative marker of malignancy in non-small cell lung cancer development. *Int J Cancer* 67: 615-619, 1996.

- 56) Tolnay E, Wiethage T, Kuhnen C, et al: Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is correlated with proliferation index in human non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 9 (Suppl 23) 282 1996
- 57) Cheung N, Wong MP, Yuen ST, et al : Tissue-specific expression pattern of vascular endothelial growth factor isoforms in the malignant transformation of lung and colon. *Hum Pathol* 29: 910-914, 1998.
- 58) Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al : Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 246: 1306-9, 1989.
- 59) Fontanini G, Vignati S, Boldrini L, et al : Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularization and influences progression of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 3: 861-865, 1997.
- 60) Takahoshi Y, Mai M, Kitadai Y, et al : Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR correlates with vascularity, metastasis and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res* 55: 3964-3968. 1995.
- 61) Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, et al : Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer* 77: 858-63, 1995.
- 62) Mattern J; Koomogi R, Valm M : Vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in non-small cell lung carcinomas. *Int J Oncol* 6: 1059-1062, 1995.
- 63) Duarte IG, Bufkin BL, Pennington MF , et al: Angiogenesis as a predictor of survival after surgical resection for stage 1 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 115: 652-9, 1998.

64) Meidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J: Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med*, 324: 1-8, 1991.

65) Harpole DH, Richards WG, Herndan JE: Angiogenesis and molecular biologic substaging in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 61: 1470-6, 1996.

66) Reed MJ, Corsa A, Pendergrass W, et al: Neovascularization in aged mice. *Am J Pathol*, 152:113-123, 1998.

67) Brem SS, Jensen HM, Gullino PM : Angiogenesis as a marker of preneoplastic lesions of the human breast. *Cancer*, 41: 239-244, 1978.

68) Bosari S, Lee A.K.C.; Delellis RA, et al: Microvessel quantitation and prognosis in invazive breast carcinoma. *Hum Pathol*, 23: 755-61, 1992.