

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**REAKTİF MEZOTEL HİPERPLAZİSİ, MALİGN
MEZOTELYOMA VE AKCİĞER ADENOKARSİNOMU
AYIRICI TANISINDA GLUT-1 VE KOC'UN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem ÜÇER**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Adile Ferda DAĞLI**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN
DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Adile Ferda DAĞLI
Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Aileme ve Biricik Ođluma...

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince destek ve yardımlarını hatırlayacağım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN'a, patoloji eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan Doç. Dr. A. Ferda DAĞLI'ya ve gelecekte destek ve yardımlarını hatırlayacağım Anabilim Dalı'mızın tüm değerli öğretim üyelerine, tezimin yazım aşamasında büyük emeği geçen Dr. Ahmet KILIÇARSLAN'a, birlikte çalıştığım diğer asistan arkadaşlarıma, laboratuvar ve büro çalışanlarına, ayrıca doğduğum günden beri sevgi, şefkat ve dualarıyla her zaman yanımda olan anneme ve babama, beni kendilerinden çok düşünen eşime, kardeşlerime sonsuz saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım. Onlarla nice güzelliklere...

ÖZET

Malign mezotelyoma, başta plevra olmak üzere serozal yüzeyleri döşeyen mezotel hücrelerinden gelişen, oldukça kötü seyirli primer malign tümördür. Malign mezotelyomanın çok çeşitli histolojik paternler gösterebilmesi ve sitomorfolojik özelliklerinin oldukça geniş olması nedeniyle, akciğer adenokarsinomları ve bazen benign mezotelyal proliferasyonlar ile ayırıcı tanı problemleri yaşanmaktadır. İmmünohistokimyasal inceleme bu ayırım için en yardımcı yöntemdir. Çalışmamızda reaktif mezotel hiperplazisi, malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomu ayırıcı tanısında glikoz taşıyıcı izoform-1 (GLUT-1) ve K homolog zincir içeren protein (KOC) belirleyicilerinin taşıdığı değeri belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamız için Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı arşivinden 30 malign mezotelyoma, 30 akciğer adenokarsinomu ve 30 reaktif mezotel hiperplazisi örneği seçildi. Bu örneklerle immünohistokimyasal olarak GLUT-1 ve KOC belirleyicileri uygulanarak ayırıcı tanıdaki yerleri incelendi.

GLUT-1 ile malign mezotelyoma olgularının % 80'inin, adenokarsinom olgularının % 83.3'ünün ve reaktif mezotel hiperplazisi olgularının % 6.6'sının pozitiflik gösterdiği saptandı. KOC pozitifliği ise malign mezotelyoma olgularının % 83.3'ünde, akciğer adenokarsinomu olgularının % 76.6'sında ve reaktif mezotel hiperplazisi olgularının % 46.6'sında bulundu.

GLUT-1'in boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından, malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomu olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken, bu grupların reaktif mezotel hiperplazisi olgularıyla karşılaştırılmasında farkın anlamlı olduğu görüldü. Aynı şekilde bu üç grup arasında KOC'un boyanma yaygınlığı ve şiddeti karşılaştırıldığında GLUT-1 ile benzer sonuçlar bulundu.

Sonuç olarak; GLUT-1 ve KOC belirleyicilerinin, malign mezotelyoma ile akciğer adenokarsinomu ayırımında faydalı olmadığı, ancak reaktif mezotel hiperplazisinden, malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomunun ayırımında büyük yarar sağlayabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Malign mezotelyoma, akciğer adenokarsinomu, reaktif mezotel hiperplazisi, GLUT-1, KOC.

ABSTRACT

Malignant mesothelioma is a primary malignant tumour, which develops from the mesothelial cells lining serosal surfaces, especially the pleura, and which has a very poor prognosis. As malignant mesothelioma may display a variety of histological patterns and has a wide spectrum of cytomorphologic characteristics, there may be problems in its differential diagnosis from lung adenocarcinomas and sometimes from benign mesothelial proliferations. Immunohistochemical examination is the most useful method in this distinction. In the present study, we aimed to determine the value of glucose transporter isoform-1 (GLUT-1) and K homology domain containing protein (KOC) markers in the differential diagnosis of reactive mesothelial hyperplasia, malignant mesothelioma and lung adenocarcinoma.

The study included 30 samples of malignant mesothelioma, 30 samples of lung adenocarcinoma and 30 samples of reactive mesothelial hyperplasia selected from the archives of the Firat University Hospital, Pathology Department Laboratory. The samples were applied GLUT-1 and KOC markers by immunohistochemistry and the place of these markers in differential diagnosis was examined.

GLUT-1 was found positive in 80% of malignant mesothelioma cases, 83.3% of adenocarcinoma cases and 6.6% of reactive mesothelial hyperplasia cases. KOC was positive in 83.3% of malignant mesothelioma cases, 76.6% of adenocarcinoma cases and 46.6% of reactive mesothelial hyperplasia cases.

There was no statistically significant difference between malignant mesothelioma and lung adenocarcinoma cases in terms of the prevalence and severity of staining with GLUT-1, whereas a significant difference was established when these groups were compared with reactive mesothelial hyperplasia cases. The results obtained from the comparison of groups with regard to the prevalence and severity of staining with KOC were similar to those obtained with GLUT-1.

Consequently, it was concluded that GLUT-1 and KOC markers were not useful in the differentiation between malignant mesothelioma and lung adenocarcinomas, but could be quite useful in the distinction between reactive mesothelial hyperplasia on one hand and malignant mesothelioma and lung adenocarcinoma on the other.

Key words: Malignant mesothelioma, lung adenocarcinoma, reactive mesothelial hyperplasia, GLUT-1, KOC.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. AKCİĞERLERİN NORMAL YAPISI VE GELİŞİMİ.....	2
1.1.1. EMBRİYOLOJİ.....	2
1.1.2. ANATOMİ	3
1.1.3. HİSTOLOJİ	5
1.2. AKCİĞERİN TÜMÖRLERİ	6
1.2.1. AKCİĞER ADENOKARSİNOMU	6
1.2.1.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	7
1.2.1.2. Makroskopik Özellikler	7
1.2.1.3. Mikroskopik Özellikler.....	9
1.2.1.4. Tümör Yayılımı ve Evreleme	11
1.2.1.5. Klinik Gidiş	12
1.2.1.6. İmmünohistokimyasal Yöntemler	13
1.2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	14
1.3. PLEVRANIN NORMAL YAPISI ve GELİŞİMİ.....	16
1.3.1. EMBRİYOLOJİ.....	16
1.3.2. ANATOMİ	17
1.3.3. HİSTOLOJİ	18
1.4. PLEVRA TÜMÖRLERİ	19
1.4.1. DİFFÜZ MALİGN MEZOTELYOMA	19
1.4.1.1. Epidemiyoloji	19
1.4.1.2. Etyoloji	20
1.4.1.3. Makroskopik Bulgular	21
1.4.1.4. Mikroskopik Özellikler.....	22
1.4.1.4.1. <i>Epiteloid Mezotelyoma</i>	22
1.4.1.4.2. <i>Sarkomatoid Mezotelyoma</i>	24
1.4.1.4.3. <i>Desmoplastik Mezotelyoma</i>	25
1.4.1.4.4. <i>Bifazik Mezotelyoma</i>	25
1.4.1.5. Tümör Yayılımı ve Evreleme	25
1.4.1.6. Klinik Gidiş	26
1.4.1.7. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Yöntemler	27

1.4.1.8. Ayırıcı Tanı.....	30
1.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER	30
1.5.1. KOC.....	30
1.5.2. GLUT-1	33
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
3. BULGULAR.....	37
4. TARTIŞMA	54
5. KAYNAKLAR	63
6. ÖZGEÇMİŞ.....	72

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1:	Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflandırması.....	8
Tablo 2:	Akciğer tümörlerinin TNM evrelendirmesi	13
Tablo 3:	Plevra tümörlerinin histolojik sınıflandırması.....	20
Tablo 4:	Malign mezotelyoma TNM evrelendirmesi	26
Tablo 5:	Malign mezotelyoma ve primer akciğer adenokarsinomlarında histokimyasal boyanma özellikleri.....	28
Tablo 6:	Malign mezotelyoma tanısında sık kullanılan negatif belirleyiciler	29
Tablo 7:	Malign mezotelyoma tanısında sık kullanılan pozitif belirleyiciler.....	28
Tablo 8:	Malign mezotelyomada ayırıcı tanı	31
Tablo 9:	Gruplara göre olguların yaş dağılımı	39
Tablo 10:	İmmünohistokimyasal sonuçlar.....	40
Tablo 11:	GLUT-1 ve KOC belirleyicileri için MM, AAK, ve RMH olguları karşılaştırıldığında elde edilen p değerleri	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	Malign mezotelyomanın histolojik görünümü	37
Şekil 2:	Akciğer adenokarsinomunun histolojik görünümü	38
Şekil 3:	Reaktif mezotel hiperplazisinin histolojik görünümü	38
Şekil 4:	Olguların cinsiyet dağılımı	39
Şekil 5:	Ortalama yaş - grup grafiği.....	40
Şekil 6:	Gruplara göre GLUT-1 boyanma yaygınlığı.....	41
Şekil 7:	Malign mezotelyomada GLUT-1 ile (++) boyanma şiddeti.....	41
Şekil 8:	Malign mezotelyomada GLUT-1 ile (+++) boyanma şiddeti.....	42
Şekil 9:	Gruplara göre GLUT-1 boyanma şiddeti.....	42
Şekil 10:	Akciğer adenokarsinomunda GLUT-1 ile (+) boyanma şiddeti.....	43
Şekil 11:	Akciğer adenokarsinomunda GLUT-1 ile (++) boyanma şiddeti.....	44
Şekil 12:	Akciğer adenokarsinomunda GLUT-1 ile (+++) boyanma şiddeti	44
Şekil 13:	RMH' de GLUT-1 ile (+) boyanma şiddeti	45
Şekil 14:	Gruplara göre KOC boyanma yaygınlığı.	47
Şekil 15:	MM'de KOC ile (+) boyanma şiddeti.....	47
Şekil 16:	MM'de KOC ile (++) boyanma şiddeti.....	48
Şekil 17:	MM'de KOC ile (+++) boyanma şiddeti	48
Şekil 18:	Gruplara göre KOC boyanma şiddeti.	49
Şekil 19:	AAK'da KOC ile (+) boyanma şiddeti	50
Şekil 20:	AAK'da KOC ile (++) boyanma şiddeti	50
Şekil 21:	AAK'da KOC ile (+++) boyanma şiddeti.....	51
Şekil 22:	RMH'de KOC ile (+) boyanma şiddeti.....	52
Şekil 23:	RMH'de KOC ile (++) boyanma şiddeti.....	52
Şekil 24:	RMH'de KOC ile (+++) boyanma şiddeti	53

KISALTMALAR LİSTESİ

AAK	: Akciğer adenokarsinomu
BAK	: Bronkioloalveoler karsinom
CK7	: Sitokeratin 7
CK20	: Sitokeratin 20
EMA	: Epitelyal membran antijeni
GLUT-1	: Glikoz taşıyıcı izoform 1
HK	: Histokimya
IMP3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2 mRNA bağlayan protein 3
İHK	: İmmünohistokimya
KOC	: K homolog zincir içeren protein
MM	: Malign mezotelyoma
PANCK	: Pansitokeratin
RMH	: Reaktif mezotel hiperplazisi
TNM	: Tümör boyutu, lenf düğümü tutulumu, metastaz
TTF-1	: Tiroid transkripsiyon faktörü 1
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Malign mezotelyoma (MM), başta plevra olmak üzere serozal yüzeyleri döşeyen mezotel hücrelerinden gelişen primer malign tümördür (1, 2). İlk kez 1960 yılında asbestle ilişkili olarak Wagner ve ark. tarafından Güney Afrika'da tanımlanmıştır (3). Son yıllarda asbeste bağlı meslek hastalığı olgularının sayıca artışı ve MM tedavisindeki güçlükler nedeniyle doğru ayırıcı tanının yapılması önemlidir (4).

Malign mezotelyomanın histopatolojik tanısı için hücresellikte artış, belirgin sitolojik atipi, nekroz, mitoz ve çoğalan mezotel hücrelerinin derin dokuya invazyonu gibi özellikler tanımlanmıştır (1). Ancak MM'nin çok çeşitli histolojik alt tiplere sahip olması ve bu tiplerin bazı akciğer karsinomlarını ve benign mezotelyal proliferasyonları taklit etmesinden dolayı ayırıcı tanıda güçlükler yaşanmaktadır (2, 4, 5, 6). Bu nedenle klinik, radyolojik ve ışık mikroskopik bulgular ayırıcı tanı için yeterli olmadığında histokimya (HK), immünohistokimya (İHK) ve elektron mikroskopi gibi ek yöntemlere başvurulur (2, 7).

Şimdiye kadar MM'nin doğru tanısı için birçok İHK'sal belirleyicinin sensitivite ve spesifitesini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (8). Ancak halen spesifik bir belirleyici bulunamadığından ve sensitivite de oldukça farklılık gösterdiğinden doğru tanıya gitmek için ikili yada üçlü kombinasyonların kullanılması gerektiği pekçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (5, 9, 10). Bunun için İHK'sal olarak mezotel hücrelerinde daha fazla pozitiflik gösteren belirleyiciler ile karsinom hücrelerinde daha sık rastlanan belirleyiciler birlikte uygulanmaktadır (5).

Kanser hücrelerinin çoğalması, artmış glikoz metabolizması ile desteklenen enerji ilişkili bir süreçtir (11, 12). Hücrelerin glikozu kullanması salınımları ile aktiviteleri, bazı büyüme faktörleri ve onkogenler tarafından düzenlenen, kolaylaştırılmış glikoz taşıyıcı proteinler tarafından gerçekleştirilmektedir (13, 14, 15). Malign hücrelerdeki artmış glikoz alımı, bu taşıyıcı proteinlerin aşırı salınımına yol açmaktadır (12, 15, 16).

GLUT-1 (glikoz taşıyıcı izoform-1) hücre içerisine glikoz girişini kolaylaştıran, 14 üyeden oluşan kolaylaştırılmış glikoz taşıyıcıları ailesinin bir üyesidir (13, 15, 17, 18). Fizyolojik olarak salınır ve İHK'sal olarak başlıca; eritrosit

membranları, kan – beyin bariyeri ve periferik sinirlerin perinöryumu olmak üzere glikoz kullanan tüm hücre ve dokularda saptanabilir (12). Ancak GLUT-1, çoğu epitelyal dokuda yoktur veya çok düşük oranlarda bulunur. GLUT-1 salınımı karaciğer, akciğer, meme, pankreas, böbrek, mesane, prostat ve tiroid kanserleri ile MM gibi pek çok malignitede tanımlanmıştır (13, 15, 16, 18 – 20).

Literatürde yaygın olarak IMP3 (insülin benzeri büyüme faktörü 2 mRNA bağlayan protein 3) olarak bilinen KOC (K homolog zincir içeren protein), onkofetal RNA bağlayıcı proteindir (21 – 24). IMP ailesi, embriyogenezin erken evreleri boyunca mRNA stabilizasyonunda, hücre büyümesi, hücre çoğalması ve hücre göçünde önemli bir role sahiptir (22, 23, 25, 26). Embriyogenezden sonraki dönemlerde ise salınımı sınırlıdır. Erişkin bireylerde normal olarak IMP3 salınımı plasentadaki intermediyer trofoblastlar, lenf nodu germinal merkezleri, fibroblastlar, lenfositler, intestinal ve endoservikal mukozada görülür (21, 23, 24, 27). Ayrıca IMP3 salınımı, pankreas, özofagus, safra kesesi, mide, over, akciğer karsinomu ve malign plevral mezotelyoma olmak üzere pekçok tümör tipinde de bildirilmiştir (21, 23, 26, 28, 29).

Bu çalışmanın amacı; reaktif mezotel hiperplazisi (RMH), MM ve AAK ayırıcı tanısında GLUT-1 ve KOC belirleyicilerinin taşıdığı değeri belirlemektir.

1.1. AKCİĞERLERİN NORMAL YAPISI VE GELİŞİMİ

1.1.1. EMBRİYOLOJİ

Dördüncü haftada laringotrakeal tüpün kaudal ucunda gelişen solunum tomurcuğu, kısa sürede primer bronş tomurcukları olarak adlandırılan iki keseciğe ayrılır. Bu tomurcuklar, plevral kaviteletin primordiyumları olan perikardiyoperitoneal kanalların içinde lateral olarak gelişir. Sekonder ve tersiyer akciğer tomurcukları kısa bir sürede oluşur. Bronşial tomurcuklar, kendilerini çevreleyen splanknik mezenşim ile birlikte, bronşlara ve akciğerdeki dallarına farklılaşır. Beşinci haftanın başında her iki bronş tomurcuğunun trakea ile olan bağlantısı, ana bronşların başlangıç şekillerini oluşturmak için genişler (30).

Embriyonun sağ ana bronşu, soldakinden biraz daha büyüktür ve daha dikeydir. Bu embriyonik ilişki yetişkinlerde değişmeden kalır. Ana bronşlar bölünerek lobar, segmental ve intrasegmental dalları oluşturan sekonder bronşlara

ayrılırlar. Sağda üst lobar bronş, sağ akciğer üst lobunu destekler. Alt lobar bronş ise iki bronşa ayrılır ve bunlardan biri, sağ akciğerin orta lobuna, diğeri ise alt lobuna gider. Solda iki adet ikincil bronş, akciğerlerin üst ve alt loblarını destekler. Her bir lobar bronş kendi içinde dallanarak ilerlemeye devam eder (30).

Segmental bronşlar yedinci haftaya kadar oluşurlar ve sayıları da sağ akciğerde on, sol akciğerde ise sekiz veya dokuzdur. Her bir segmental bronş ve onu çevreleyen mezenşim kütlesi bir bronkopulmoner segmentin başlangıcını oluşturur. Yirmidördüncü haftaya gelindiğinde yaklaşık onyedinci sıralık bir dallanma meydana gelir ve respiratuvar bronşiooller oluşur. Doğumdan sonra yedi sıra hava yolu daha oluşur (30).

Bronşlar gelişirken bunları çevreleyen splanknik mezodermden de kıkırdak plakları gelişir. Bronşlardaki düz kas sistemi, bağ dokusu ve kılcak damarlar da bu mezenşimden oluşur (30).

Akciğerin gelişimi dört evreye bölünür; psödoglandüler evre (5 – 17. haftalar arası) bronşlar ve terminal bronşioollerin oluşumunu kapsar. İkincisi kanaliküler evre (16 – 25. haftalar arası) olup, bronşların ve terminal bronşioollerin lümenleri büyür, respiratuvar bronşiooller ve alveoler kanallar gelişerek, damarlanma artar. Terminal kese evresi (24. haftadan doğuma kadar), alveoler kanallardan terminal keselerin oluşumunu içerir. Başlangıçta kübik epitelle kaplı olan terminal keseler 26. hafta civarında epitelin incilmesi ile yassı epitele dönüşür. Geç fetal dönemden akciğerlerin olgunlaştığı sekizinci yaşa kadar süren alveoler evre ise, akciğer gelişiminin son evresidir. Bu evrede respiratuvar bronşioollerin ve ilkel alveollerin sayısı artar (30).

Akciğerler gelişirken splanknik mezodermden kaynaklanan visseral plevra tabakası ile kaplanır. Plevral kavitelem genişledikçe, akciğerler vücut duvarının mezenşimi içine kaudal olarak büyüyerek kısa sürede kalbe yaslanır. Göğüs duvarı ise somatik mezodermden oluşan pariyetal plevra tabakası ile döşenir (30).

1.1.2. ANATOMİ

Akciğerler, göğüs boşluğunda kalbin her iki yanında yer alır. Solunum fonksiyonunun en önemli kısmı olan kan ile hava arasındaki gaz alışverişini sağladığından, elastik ve spongiyöz bir yapıya sahiptir (31).

Akciğerler; tepesi yukarıda, tabanı aşağıda, dış kenarı konveks, iç kenarı düz koni biçiminde organlardır (31). Dış yüzeyleri hilus pulmonalis dışında visseral plevra ile örtülüdür (32). Organın rengi yeni doğanda pembemsi – beyaz, yetişkinde koyu mavi – kırmızı, yaşlılarda koyu gri – kırmızı, tozlu yerlerde veya kömür ocaklarında çalışanlarda ise siyah renktedir. Hava ile beraber solunan toz partiküllerinin büyük bir kısmı tekrar dışarıya atıldığı halde, bir kısmı akciğer dokusunda kalıp makrofajlar tarafından yakalanarak alveoller, asinüsler ve loblar arasındaki bağ dokusunda kalır (31).

Kalbin varlığı ve diyafragmanın asimetric duruşundan dolayı, sağ ve sol akciğerlerin büyüklükleri birbirinden farklıdır. Yetişkin bir erkekte sağ akciğer yaklaşık 625 gr, sol akciğer ise 567 gr'dır. Her iki akciğerin yüksekliği arka kenarda tepeden tabana kadar 25 cm, tabanda önden arkaya çapı ise 15 – 16 cm kadardır. Sağ akciğerin tabanda dış yandan iç yana çapı 10 cm ve sol akciğerin ise 7 cm kadardır. Kalbin büyük kısmının sol tarafta bulunması nedeniyle sağ akciğer, sol akciğerden daha geniş olmasına rağmen sola göre kısadır. Çünkü diyafragmanın sağ kubbesinin soldan yukarıda olması, sağ toraks boşluğunun yüksekliğini azaltarak, sağ akciğerin soldan 2,5 cm daha kısa olmasına yol açar (31).

Sağ akciğer iki fissürle üç loba ayrılır. Bunlardan **Fissura obliqua**, orta ve alt lobları ayırarak arkada akciğeri dördüncü torakal vertebra düzeyinde keserek, mediastinal yüzü çaprazladıktan sonra hilusun altında sonlanır. **Fissura horizontalis** ise orta aksiller hatta oblik fissürden başlayarak üst ve orta lobları birbirinden ayırdıktan sonra dördüncü kosta kırıkdağının sternal ucunda sonlanır (32).

Sol akciğer oblik fissür ile alt ve üst olmak üzere iki loba ayrılır. Fissür hilusun üst ve arka kısmından başlar, mediastinal yüzü önden arkaya çaprazlayarak hilusun altında sonlanır. Üst lob fissürün üst ve önünde, alt lob alt ve arkasında bulunur. Üst lobun **İncisura cardiaca**'nın altında kalan ön bölümüne “lingula” denir (32).

Akciğerlere, hem vücuttaki kirli kanı temizlemek hem de akciğeri beslemek için kan gelir. Pulmoner arter, venöz kanı akciğerlere getirir ve segmental bronşlarla birlikte dağılır. Bunların kapillerleri ile alveol havası arasında gaz alışverişi gerçekleşir. Bronşial arterler; trakeobronşial ağaç, akciğer parankimi, plevra ve pulmoner damar duvarlarını besler. Sağda bir, solda iki tane bronşial arter vardır.

Akciğerlerden sağ ve solda ikişer adet pulmoner ven çıkar. Pulmoner venler, oksijenli kanı akciğerden sol atriuma taşırlar. Akciğerlerden sağda ve solda ikişer adet pulmoner ven çıkar. Bronşial venler, bronşların büyük dallarından başlarlar. Sağ bronşial ven *Vena azygos'a*, sol bronşial ven *Vena hemiazygos accessorius'a* dökülür (32)

Akciğerler ve visseral plevra vagus sinirinin duyu lifleriyle innerve olur. Parasempatikler *Nervus vagus*'dan, sempatikler ise torakal 1-5. segmentlerden gelir (32).

1.1.3. HİSTOLOJİ

Solunum sistemi, akciğerler ve iletim yolları ile ayrılan çeşitli bölümlerden oluşur. İletim yolları; burun boşluğu, nazofarinks, larinks, trakea, bronşlar ve terminal bronşiolardan ibarettir. Solunum bölümü ise respiratuvar bronşiol, alveoler kanallar, alveoller ve alveoler keselerden oluşur (33).

Akciğer dışındaki bronşların histolojik yapısı trakeaya benzer şekilde, yalancı çok katlı, silli, silindirik epitelden oluşur. Ancak akciğer içindeki bronşlarda, "C" şeklindeki kıkırdak halkanın yerini bronşları kuşatan kıkırdak plaklar alır. Düz kaslar, trakea kaslarından uzanarak bronş lümenlerini çevreler (33).

Akciğer içindeki bronş epitelleri de, goblet hücreleri içeren yalancı çok katlı, silli, silindirik epiteldir. Epitel altında ince bir lamina propria ve düz kas tabakası, bronşial bezler içeren submukoza, hyalin kıkırdak plaklar ve adventisya yer alır (33).

Akciğer içindeki bronşlar dallandıkça, epitel yüksekliği ve kıkırdak miktarı azalır. Bronşiol epitelleri, seyrek goblet hücreleri içeren alçak, yalancı çok katlı, silli, silindirik epiteldir. Mukozalarının kıvrımlı bir yapısı vardır ve çevrelerindeki kaslar belirgindir. Duvarlarında bezler ve kıkırdak plaklar görülmez. Terminal bronşiollerin mukozası dalgalı bir görünüme sahip olup goblet hücreleri içermez (33).

Respiratuvar bronşioler doğrudan alveoler kanallar ve alveollerle birleşir. Epitelleri alçak silindirik veya kübik olup, başlangıç kısımlarında silialar bulunabilir. Alveoller respiratuvar bronşiollerin duvarında tek tek küçük cepler şeklinde görülür ve distale doğru sayıları artar (33).

Alveoller genel olarak çok ince, tek katlı, yassı, alveoler hücreler (tip I pnömosit) ile örtülüdür. Bu hücreler kapillerleri döşeyen endotel hücreleri ile çok

sıkı temas halinde olup, solunumda kan – hava bariyerini oluştururlar. Ayrıca alveollerde daha büyük alveoler hücreler (tip II pnömositler) de bulunur. Bu hücreler pulmoner sürfaktan olarak isimlendirilen, fosfolipidden zengin bir madde sentezler. Sürfaktanın görevi alveoler hücrelerin yüzeyine yayılarak, onları nemlendirmek ve alveoler yüzey gerilimini azaltmaktır. Bu şekilde sürfaktan, alveol çapını koruyarak büzülme gücünü en aza indirir ve solunum sırasında alveolün büzülmesini engeller. Sürfaktanın özellikle gebeliğin son haftalarında (28 – 32. hafta) salgılanması fetüs için oldukça önemlidir. Büyük alveoler hücreler aynı zamanda bölünebilme kapasitesine sahiptir ve yassı alveoler hücreler için kök hücre görevi yaparlar. Alveollerdeki diğer bir hücre olan monositler de, bağ dokusuna geçerek alveoler makrofajlara dönüşür. Bunların temel görevi, mikroorganizmalar gibi solunan partikülleri fagosite ederek korunmayı sağlamaktır (33).

1.2. AKCİĞERİN TÜMÖRLERİ

Akciğer kanseri, en sık (yıllık 1.1 milyondan fazla) ölüme neden olan kanser tiplerinden biridir. Yıllık gelişen tüm yeni kanserlerin % 12.6'sını ve kanserden ölümlerin % 17.8'ini oluşturmasıyla en yaygın kanser tipidir. Dünya genelinde 5 yıllık sağkalım oranı oldukça düşük olup erkeklerde % 6 – 14, kadınlarda ise % 7 – 18'dir (34, 35).

Akciğer tümörlerinin hemen tümünü karsinomlar oluşturur (Tablo 1). 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. Son zamanlarda birçok ülkede akciğer kanserlerinin en yaygın alt tipi olan skuamöz hücreli karsinoma göre adenokarsinom sıklığında artış izlenmektedir (35).

1.2.1. AKCİĞER ADENOKARSİNOMU

Adenokarsinom, genellikle glandüler farklılaşma gösteren, aynı zamanda asiner, papiller, bronkioloalveoler ya da müsin içeren solid büyüme paternleri ve bu paternlerin karışımlarından da oluşabilen malign epitelyal tümördür (36).

1.2.1.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Birçok ülkede adenokarsinom görülme oranı, daha önceleri en sık histolojik alt tip olan skuamöz hücreli karsinomu geçmiştir (35, 36). Adenokarsinomlar 1950'li yıllarda akciğer kanserlerinin % 5'ini oluşturmaktayken, yapılan son çalışmalar bu oranın % 35 – 50'lere ulaştığını bildirmektedir (34). Amerika Birleşik Devletleri'nde primer akciğer kanserleri arasında en sık (% 35) görülen alt tiptir. Geçmiş yıllarda akciğer adenokarsinomu, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki kadınlarda daha sık görülürken, son yıllarda erkeklerde görülme sıklığındaki artışa bağlı olarak her iki cinste de hemen hemen eşit orandadır (34). Sigarayla ilişkisi skuamöz hücreli ve küçük hücreli karsinoma göre daha zayıf olup sigara içmeyen kadınlarda en sık görülen histolojik alt tiptir (36, 37).

1.2.1.2. Makroskopik Özellikler

Akciğer adenokarsinomları, tek ya da çok odaklı olabilir ve büyüklükleri değişkenlik gösterir. Sıklıkla 4 cm'den küçük periferik nodüller şeklinde görülürler. Bazen hiler ya da perihiler kitle şeklinde santral yerleşim gösterirler ve ender olarak kavitasyon oluştururlar. Plevra ve göğüs duvarı tutulumu olguların yaklaşık % 15'inde görülür. Hiler lenfadenopati adenokarsinomlarda diğer tiplere göre daha az görülür (36, 38).

Akciğerde radyolojik olarak saptanan periferik kanserlerin büyük bir kısmını adenokarsinomlar oluşturur (36). Göğüs radyografisinde pnömonik infiltratlar, nodüller ya da soliter kitleler şeklinde görülebilir. Plevral kalınlaşma sık görülmekte olup, bazen mezotelyoma benzeri diffüz plevral tutulum izlenebilir (37).

Tablo 1: Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflandırması (WHO 2004)

MALİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER	BENİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER
Skvamöz Hücreli Karsinom	Papillomlar
Papiller	Skvamöz Hücreli Papillom
Berrak Hücreli	Egzofitik
Küçük Hücreli	İnverted
Bazaloid	Glandüler Papillom
Küçük Hücreli Karsinom	Mikst Skvamöz Hücreli ve Glandüler Papillom
Kombine Küçük Hücreli Karsinom	Adenomlar
Adenokarsinom	Alveolar Adenom
Adenokarsinom, Mikst alt tip	Papiller Adenom
Asiner Adenokarsinom	Tükürük Bezi Tipi Adenomlar
Papiller Adenokarsinom	Mukus Gland Adenomu
Bronkioloalveoler Karsinom	Pleomorfik Adenom
Nonmüsinöz	Diğerleri
Müsinöz	Müsinöz Kistadenom
Mikst, müsinöz ve nonmüsinöz	LENFOPROLİFERATİF TÜMÖRLER
Müsin Üreten Solid Adenokarsinom	Marjinal Zon B Hücreli Lenfoma
Fetal Adenokarsinom	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
Müsinöz (Kolloid) Karsinom	Lenfomatoid Granülomatosis
Müsinöz Kistadenokarsinom	Langerhans Hücreli Histiositoz
Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom	DİĞER TÜMÖRLER
Berrak Hücreli Adenokarsinom	Hamartom
Büyük Hücreli Karsinom	Sklerozan Hemanjiom
Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	Berrak Hücreli Tümör
Kombine Büyük Hc.'li Nöroendokrin Karsinom	Germ Hücreli Tümörler
Bazaloid Karsinom	Matür Teratom
Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom	İmmatür Teratom
Berrak Hücreli Karsinom	Diğer Germ Hücre Tümörleri
Rabdoid Büyük Hücreli Karsinom	İntrapulmoner Timoma
Adenoskuamöz Karsinom	Melanom
Sarkomatoid Karsinom	METASTATİK TÜMÖRLER
Pleomorfik Karsinom	
İğsi Hücreli Karsinom	
Dev Hücreli Karsinom	
Karsinosarkom	
Pulmoner Blastom	
Karsinoid Tümör	
Tipik Karsinoid	
Atipik Karsinoid	
Tükürük Bezi Tipi Tümörler	
Mukoepidermoid Karsinom	
Adenoid Kistik Karsinom	
Epitelyal-Miyoepitelyal Karsinom	
Preinvaziv Lezyonlar	
Skvamöz Karsinoma İn situ	
Atipik Adenomatöz Hiperplazi	
Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi	
Mezenkimal Tümörler	
Epiteloid Hemanjioendotelyoma	
Anjiosarkom	
Plöropulmoner Blastom	
Kondrom	
Konjenital Peribronşial Miyofibroblastik Tümör	
Diffüz Pulmoner Lenfanjiomatosis	
İnflamatuvar Miyofibroblastik Tümör	
Lenfanjioleiomiomatosis	
Sinovyal Sarkom	
Monofazik	
Bifazik	
Pulmoner Arter Sarkomu	
PulmonerVen Sarkomu	

Akciğer adenokarsinomlarında genellikle altı makroskopik tutulum paterninden biri görülür. En sık olarak periferde yerleşmiş bir kitle şeklinde ortaya çıkarlar. Plevral büzülme nedeniyle gri – beyaz santral fibrozis görülebilir. Histolojik olarak invazyonun mevcut olduğu tümörlere hemoraji, kavitasyon ve nekroz genellikle eşlik eder. Tümörün kenarları lobüle ya da yıldızlı olabilir. Bazı periferik adenokarsinomların kesit yüzeyi bol miktarda mûsin üretimine bağlı jelatinöz özellik gösterir. Adenokarsinomun makroskopik olarak görülebilen ikinci paterni, santral ya da endobronşial kitle şeklindedir. Tümör, üzerindeki mukoza ile birlikte lümene doğru plak ya da polipoid şekilde büyüyebilir. Bronşial lümenin tıkanıklık derecesinin artmasıyla distal parankimde destrüktif (lipoid) pnömoni ortaya çıkabilir. Üçüncü tutulum paterni, diffüz pnömoni görünümüdür. Dördüncü patern, diffüz bilateral akciğer hastalığı şeklinde, bazı olgularda ise akciğerin tüm lobların da yaygın nodüler tutulum görünümündedir. Beşinci paternde tümörün, visseral plevra boyunca yayıldığı ve MM'ye benzeyen kabuk benzeri kalınlaşmalar oluşturduğu (psödomezotelyomatöz karsinom) görülür. Altıncı paternde ise, adenokarsinom alttaki fibrozis zemininde gelişir ve buna bağlı olarak diffüz interstisyel fibrozis ya da lokalize skar görülür (36).

1.2.1.3. Mikroskopik Özellikler

Adenokarsinom; asiner, papiller, bronkioloalveoler ya da mûsin üreten solid adenokarsinom olmak üzere esas olarak tek histolojik paternden ya da bu paternlerin karışımından oluşan, malign epitelyal tümördür. Özellikle büyük tümörlerde mikst patern daha sık görülür (36, 39).

En sık görülen mikst patern, adenokarsinomların yaklaşık % 80'ini oluşturur. Histolojik paternlerin karışımına ek olarak, alandan alana değişen sitolojik atipi (hafif, orta, belirgin) ve farklı diferansiasyon (iyi, orta, az) dereceleri ile karşılaşılır. Bronkioloalveolar patern hemen her zaman orta ya da iyi derecede diferansiyedir (36, 39).

Adenokarsinomda tek başına görülen 4 temel histolojik alt tip; asiner, papiller, bronkioloalveoler ve mûsin üreten solid adenokarsinomdur. Asiner patern; bronşial epitel, bronşial gland hücreleri ya da clara hücrelerine benzeyebilen küboidal ya da kolumnar hücrelerle döşeli, değişik büyüklük ve şekillerde santral lümen içeren asiner yapılar ve tübüllerden oluşur (34, 36, 37). Papiller patern;

fibrovasküler korlara sahip, kendi içerisinde yeni dallara ayrılan papiller yapılardan ibarettir. İyi, orta ve az diferansiye histolojik görünümüne asiner ve papiller tümörler için tanımlanmıştır (36, 37). Papiller paternde nekroz ve akciğer invazyonu görülebilir. Sağlam alveoler boşluklar içerisinde basit papiller yapılara sahip bronkioloalveoler karsinom (BAK), bu tanımın dışında tutulmalıdır. Papiller adenokarsinomdaki döküleyici hücreler küboidal, kolumnar, müsinoz ya da nonmüsinoz olabilir ve bazı olgularda tiroidin papiller karsinomuna benzeyebilir (36). Akciğer adenokarsinomunun özel bir alt tipi olan mikropapiller adenokarsinom ise, fibrovasküler kor içermeyen basit papiller yapılardan oluşur ve kötü prognozla ilişkilidir. Bundan dolayı tanı verilirken “papiller patern, baskın” yerine, “invaziv adenokarsinom” başlığı altında “mikropapiller patern, baskın” teriminin kullanılması önerilmektedir (34). BAK paterni ise stromal, vasküler ya da plevral invazyon olmaksızın, alveoler yapılar boyunca yüzeyel gelişen (lepidic büyüme) neoplastik hücrelerden oluşmuştur (36, 37).

Bronkioloalveoler karsinom histolojik olarak; müsinoz, nonmüsinoz ya da her iki tipin karışımından oluşabilir. Ancak olguların yaklaşık % 60'ı nonmüsinoz tiptir (37). Nonmüsinoz varyant, Clara hücre ve/veya tip II hücre diferansiyasyonu gösterir. Clara hücreleri soluk, eozinofilik sitoplazmalı kolumnar hücreler olarak tanımlanır. Nükleus apikal yerleşimli olabilir. Tip II hücreler berrak, köpüksü sitoplazma ya da ince sitoplazmik vakuollü, küboidal veya kubbe şeklindeki hücrelerdir. İntranükleer eozinofilik inklüzyonlar bulunabilir. Nonmüsinoz BAK'da Clara ile Tip II hücre ayrımının klinik önemi bilinmemektedir (36, 38).

Müsinoz BAK minimal sitolojik atipi gösteren, soluk sitoplazmalı, bazal nükleuslu, uzun kolumnar hücreler ve bazen goblet hücrelerine benzeyen hücreler tarafından oluşur. Hava yolu boyunca yayılım karakteristiktir ve ana kitle çevresinde satellit tümörler tipiktir. Bazen lobar ve pnömonik paternli geniş konsolidasyon yaygındır. Nadiren BAK'lar, müsinoz ve nonmüsinoz hücrelerin karışımından oluşur. Müsinoz ve nonmüsinoz BAK soliter lezyon olabilir. Karşılaşılan soliter BAK'ların çoğu, nonmüsinoz alt tiptir. Müsinoz solid adenokarsinom; papilla, tübül ve asini olmaksızın poligonal hücre tabakalarından oluşmuştur. Fakat müsinoz için, histokimyasal boyalar ile en az iki büyük büyütme alanında beş ya da daha fazla tümör hücresinde müsinoz bulunmalıdır. Akciğerin büyük hücreli ve skuamöz hücreli

karsinomlarında nadiren intraselüler müsin üreten hücreler görülebilir. Ancak bu, adenokarsinom olarak sınıflandırmayı gerektirmez (36, 39).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004 sınıflamasında adenokarsinomların birkaç farklı tipi tanımlanmıştır: fetal adenokarsinom, müsinöz veya kolloid karsinom, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve berrak hücreli adenokarsinom. Fetal adenokarsinomlar, glikojen içeren kolumnar hücrelerle döşeli tübüllerden oluşur ve bu fetal akciğere yakından benzer. Müsinöz veya kolloid adenokarsinomlar, müsin gölcükleri içerisinde yüzen tek tek tümör hücreleri ve sitolojik atipisi az olan kolumnar tümör hücre dizilerinden oluşur. 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 adenokarsinomlar ise berrak sitoplazmalı malign hücreler içerir (34, 36).

Adenokarsinom, akciğer kanserlerinin diğer histolojik alt tipleriyle birlikte görülebilir. Küçük hücreli karsinomla birlikteyse “kombine küçük hücreli karsinom” tanısı verilmelidir. Ender olarak görülen skuamöz hücreli karsinomla birlikteliğinde ise WHO 2004 sınıflamasına göre “adenoskuamöz karsinom” tanısı verilir. Son yıllardaki bazı çalışmalarda cerrahi olarak çıkarılan akciğer tümörlerinde, büyük hücreli nöroendokrin karsinom veya sarkomatoid karsinom ile birlikteliğine de rastlanmıştır (34).

Adenokarsinomlar sıklıkla, tümörün periferik kısmında noninvaziv lepidik büyüme paterni gösteren insitu bronkioloalveoler komponente sahiptir. Yapılan son çalışmalar, mikst patern gösteren adenokarsinomlarda bronkioloalveoler komponentin yüzdesinin fazla olmasının daha iyi prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Minimal invazyon odağı (5 mm veya daha az) görülen ve baskın olarak bronkioloalveoler veya lepidik patern gösteren akciğer adenokarsinomları mükemmel bir prognoza sahiptir ve bu tümörler için “minimal invaziv adenokarsinom” teriminin kullanılması önerilmektedir (34).

1.2.1.4. Tümör Yayılımı ve Evreleme

Akciğer adenokarsinomu, primer olarak lenfatik ve hematojen yollarla yayılır. Hava yolu ile yayılım sıklıkla BAK’da görülür ve ana kitleden ayrı hava

yollarında oluşan lezyonlardan tümör hücrelerinin yayılımı ile karakterizedir. Periferik adenokarsinomlar nadiren mezotelyomaya benzer şekilde plevral yüzey üzerine yayılır (36, 40).

Adenokarsinomların yaklaşık yarısı, uzak metastazlarla ortaya çıkar. Beyin, kemik, böbrek üstü bezleri ve karaciğer en sık metastaz yaptığı organlardır. Rezeksiyondan sonra lokal nüks, adenokarsinomda diğer küçük hücre dışı akciğer tümörlerinden daha azdır (36).

Adenokarsinomların evrelendirmesi TNM (Tümör boyutu, lenf düğümü tutulumu, metastaz) sistemine göre yapılır (Tablo 2). TNM evrelemesi, diğer akciğer kanserlerinde olduğu gibi adenokarsinomda da prognozun en önemli belirleyicisidir. Tümörü oluşturan alt tiplerin oranı ve derecesi ile tümörün diferansiasyonu da prognozu etkiler (34, 36).

Histolojik dereceleme normal akciğer dokusuna benzerlik ve sitolojik atipiye göre; iyi (derece 1), orta (derece 2) ve az (derece 3) diferansiye olarak yapılır. Solid adenokarsinomlar az diferansiye iken, bronkioloalveoler patern hemen her zaman iyi ya da orta derecede diferansiye (36, 40). Eğer tümörde farklı diferansiasyon dereceleri varsa histolojik derece belirtilirken en az diferansiye tümör alanına göre verilmelidir (40).

1.2.1.5. Klinik Gidiş

Akciğer kanserinde başlıca semptomlar; öksürük, kilo kaybı, göğüs ağrısı ve dispnedir. Bazı adenokarsinom olgularında kronik öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı tümöre dikkat çekebilse de, genellikle sessiz lezyonlar olup, semptomlar ortaya çıkmadan önce opere edilemez hale gelirler (36, 41). Bazen de tümör yayılımına bağlı lokal etkiler görülebilir. Bunlar; pnömoni, apse, plevral efüzyon, yutma güçlüğü, diyafragma paralizisi, kostalarda destrüksiyon, süperior vena kava sendromu, horner sendromu, perikardit ve perikardial tamponattır.

Tablo 2: Akciğer tümörlerinin TNM evrelendirmesi (WHO 2004)

Evre 1	Tümörün en büyük çapı 3 cm ya da daha az, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, lobar bronştan daha proksimale tümör invazyonu bronkoskopik olarak yok.
Evre 2	Aşağıdaki boyut ve yaygınlık özelliklerden herhangi birini içeren tümör; <ul style="list-style-type: none">▪ Tümörün en büyük çapı 3 cm'den daha fazla▪ Karinadan 2 cm ya da daha distalde ana bronş tutulumu▪ Visseral plevra tutulumu▪ Tümör bütün akciğeri tutmaz ancak hiler bölgeye yayılmasıyla atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye yol açar.
Evre 3	<ul style="list-style-type: none">▪ Direkt olarak göğüs duvarı, diyafragma, mediastinal plevra ya da parietal perikardı invaze eden herhangi bir boyuttaki tümör▪ Veya karina tutulumu olmadan karina distaline 2 cm'den daha yakın ana bronşu tutan herhangi bir boyuttaki tümör▪ Veya tüm akciğeri tutarak atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye yol açmış herhangi bir boyuttaki tümör
Evre 4	<ul style="list-style-type: none">▪ Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, vertebra korpusu veya karinayı invaze eden herhangi bir boyuttaki tümör▪ Veya aynı akciğer lobunda farklı tümör nodülleri bulunan herhangi bir boyuttaki tümör▪ Veya malign plevrallı efüzyona yol açmış herhangi bir boyuttaki tümör

Başta küçük hücreli karsinom olmak üzere bütün akciğer kanseri tipleri, salgıladıkları biyoaktif maddeler ile paraneoplastik sendroma neden olabilirler. Bunlar arasında; hiponatremi, cushing sendromu, hiperkalsemi, hipokalsemi, jinekomasti ve karsinoid sendrom sayılabilir. Bunlara ek olarak bazı sistemik bulgular karşımıza çıkabilir. Bunlar ise; Lambert-Eaton myastenik sendromu, periferik nöropati, akantozis nigrikans gibi dermatolojik anormallikler ile lökomoid reaksiyon ve hipertrofik pulmoner osteoartropatidir (41).

Bronkioloalveoler karsinomlar tanımları gereği invaziv olmayan tümörler olup metastaz yapmaz ancak, bronşu tıkayarak boğulma yoluyla ölüme neden olurlar. Ortalama beş yıllık yaşam süresi % 5 –10 arasında değişmektedir (36, 38, 41).

1.2.1.6. İmmünohistokimyasal Yöntemler

Akciğer adenokarsinomunda İHK uygulanmasının en önemli nedeni, tümörün primer olup olmadığının belirlenmesi ve son zamanlarda “Bevacizumab” ve

“Pemetrexed” tedavisi başlamadan önce özellikle skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom ayırımının yapılmasıdır (34).

Primer akciğer adenokarsinomlarının İHK’sal özellikleri alt tipe ve diferansiyasyon derecesine göre değişir. Çoğu epitelyal belirleyicilerle (AE1/AE3, CAM5.2, EMA ve CEA) tipik olarak pozitiftir. Genellikle iyi diferansiye tümörlerde TTF-1 (Tiroid transkripsiyon faktörü-1) ile boyanma görülür (36). AAK’ların % 75 – 85’i TTF-1 ile nükleer boyanma gösterir ve birçok laboratuvarada adenokarsinomun akciğer kaynaklı olduğunu göstermede rutin olarak uygulanır (34). TTF-1 pozitif olgularda tiroglobulinin negatif olması metastatik tiroid karsinomunu dışlar (34, 36). Sürfaktan apoproteinleri ile boyanma, TTF-1 ile boyanmadan daha az görülür. Müsinöz tümörler özellikle müsinöz BAK, TTF-1 negatif, CK7 (sitokeratin 7) ve CK20 (sitokeratin 20) pozitiftir (36). Nonmüsinöz BAK’lar ise invaziv AAK’larda daha sıklıkla görülen boyanma paternine benzer şekilde CK7 ve TTF-1 ile pozitif, CK20 ile negatif boyanma gösterir (34).

1.2.1.7. Ayırıcı Tanı

Primer akciğer adenokarsinomları ayırıcı tanısında metastatik adenokarsinom, mezotelyoma, atipik adenomatöz hiperplazi ve reaktif pnömosit atipisi yer alır. Metastatik adenokarsinomlu hastalar genellikle primer karsinom öyküsüne sahiptir ve akciğerdeki lezyonlar çok sayıdadır. Primer karsinomun histolojik kesitleri ile akciğerdeki lezyonun histolojik kesitleri karşılaştırıldığında oldukça faydalı olabilir. Akciğerdeki lezyon tek ise primer ve metastatik karsinom arasında ayırım zor olabilir. Histolojik alt tiplerin heterojenitesinin varlığı AAK için karakteristiktir ve metastatik adenokarsinomdan ayırımında yardımcı bir özellik olabilir. Metastatik adenokarsinomlar homojen olma eğilimindedir. Bronkioloalveoler komponentin varlığı metastazdan çok primer adenokarsinomu destekler. Bununla birlikte bazı metastatik adenokarsinomlar nadiren alveoler septa boyunca yayılır ve BAK’a benzer (36, 38, 39, 42).

Akciğer adenokarsinomları sıklıkla tip 2 hücreler ya da Clara hücreleri yönünde farklılaşma gösterir ve salınan belirleyiciler bu hücre tiplerinde normal olarak bulunur. Pulmoner adenokarsinomlar % 60’ın üzerinde sürfaktan proteinlerini (SP-A, pro-SP-B, pro-SP-C) eksprese eder. Pulmoner adenokarsinomlarda % 75’in üzerinde eksprese edilen TTF-1, sürfaktan proteinlerinin akciğerdeki spesifik

ekspresyonunda önemli rol oynar. Tiroid orjinli karsinomlar haricinde, metastatik adenokarsinomlarda TTF-1 negatiftir. Müsin boyasının negatif olması ve tiroglobulinle pozitif boyanma akciğer adenokarsinomundan metastatik tiroid karsinomunun ayırımında yardımcıdır. CK7 ve CK20, primer ve metastatik adenokarsinom ayırımında kullanılabilir (9, 36, 40). Pulmoner adenokarsinomların çoğunda CK7 pozitif, CK20 negatiftir. Müsinöz BAK'da CK20 genellikle pozitif ve TTF-1 negatiftir. Prostat spesifik antijen, prostatik asit fosfataz ve gross kistik hastalık sıvı protein-15 (GCDPF-15) prostat ve meme orjinli metastatik adenokarsinomları gösterebilir (35).

Primer akciğer adenokarsinomu ile epiteloïd mezotelyoma ayırımında klinik, makroskopik, İHK'sal ve elektron mikroskopik bulgular önemlidir. Ayırımında müsin histokimyası, pansitokeratin (panCK) ve en az iki genel adenokarsinom belirleyicisi (örneğin; CEA, CD15, MOC-31), spesifik bir adenokarsinom belirleyicisi (TTF-1) ve iki mezotelyoma belirleyicisi (örneğin; kalretinin, sitokeratin 5/6) yer almalıdır (5, 43).

Küçük dar sitoplazmalı hücrelerden oluşan ve solid büyüme paterni gösteren adenokarsinomlar, küçük hücreli karsinomdan ayırt edilmelidir. Lümen yanı sıra az miktarda müsin varlığı, küçük hücreli karsinomun kombine alt tipini tamamen dışlamamakla birlikte adenokarsinom lehinedir. Adenokarsinomlarda nükleus daha fazla veziküler, parafin kesitlerde daha belirgin nükleollü ya da daha fazla granüler patern gösterir. Nükleus sınırları küçük hücreli karsinomdakinden daha az belirgin olup, şüpheli olgularda elektron mikroskopi histolojik tipi genellikle belirler (36, 38, 39, 42).

Glandüler ve iğsi hücreli komponent içeren bifazik yapı, genellikle akciğerin periferal adenokarsinomlarında görülür ve plevral mezotelyoma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (36, 42).

Muhtemelen bronşial bezlerden gelişen bazı ender tükürük bezi tipindeki tümörlerde pulmoner adenokarsinomların ayırıcı tanısında yer alır. Akciğerin primer adenoid kistik karsinomu, endobronşial büyüme paterni göstererek bronşial tıkanmaya yol açar. Histolojik olarak sıklıkla kribriform, tübüler ve solid paternlerin birlikteliği görülür. Tümör hücreleri oldukça küçük ve monomorfik olup, mitoz ender ya da yoktur. Belirgin miyoepitelyal komponent yüksek molekül ağırlıklı

keratin (HMWK), vimentin, aktin, S-100 ekspresyonu ile karakterizedir ve adenokarsinomdan ayırımında yardımcıdır. Benign ve malign tükürük bezi tipinde mikst tümörler genellikle bronş ile ilişkilidir ve endobronşial büyüyebilir. Bifazik yapı ile belirgin miksoid ve sıklıkla kondroid matriks önemli histolojik özelliklerdir (36, 38, 39, 42).

Küçük periferik yerleşimli nonmüsinöz BAK'ın, atipik adenomatöz hiperplaziden ayırımı zor olabilir. Nonmüsinöz BAK, 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 genellikle bu özelliklerin birinden daha fazlasını göstermez. Atipik adenomatöz hiperplazide geçirilmiş pnömoni ya da daha önce kemoterapi veya radyoterapi hikayesinin olması çok yardımcıdır. Ayrıca heterojen metaplastik hücre topluluğunun varlığı, hücresel kalabalıklaşmanın yokluğu ve sitolojik olarak monoton görünümün olmaması atipik adenomatöz hiperplazi tanısını destekler (36).

1.3. PLEVRANIN NORMAL YAPISI VE GELİŞİMİ

1.3.1. EMBRİYOLOJİ

Plevral kavite; perikard, periton ve tunika vajinalis gibi vücudun çöломik kavitelerindedir. Bu kavitelerin ortak özelliği, pariyetal ve visseral olmak üzere iki tabakadan oluşmaları ve tabakaların boşluğa bakan yüzeylerinin tek tabakalı mezotel hücreleriyle döşeli olmasıdır. Embriyolojik olarak mezotel insanda, 14. gün civarında çöломik kaviteleri döşeyen kübik hücrelerin, uzun yassı hücrelere kademeli olarak farklılaşması sonucu mezodermden gelişir (44).

Plevral, perikardiyal ve peritoneal boşluklar gebeliğin üçüncü haftasında mezodermden şekillenmeye başlarlar. Primitif mezoderm ilk olarak lateral ve medial yapraklara bölünür. Lateral yapraklar daha sonra bir çift kavite oluşturmak üzere, içte yer alan splanknoplevra ve dışta yer alan somatoplevraya bölünür. Embriyonun sefalokaudal uzunluğu boyunca splanknoplevra ve somatoplevra arasında sağlı sollu olarak şekillenen bu iki çöломik kavite, üçüncü haftanın sonunda birleşir ve ventral gövde duvarının kapanmasıyla da gövde boşluğunun taslağı olan intraembriyonik

çölomik kavite tek bir boşluk halinde gelişir. Bu süreç sonunda iç organ taslakları da gövde duvarından uzaklaşarak ayrılırlar. Gelişimin bu aşamasında kavite, mezotel hücre tabakası ile kaplanır. İntraembriyonik çölom kısa süre içinde ventral somatoplevradan gelişen *Septum transversum* ile, dorsal somatoplevradan gelişen sağ ve sol plöroperitoneal membranlar aracılığıyla primitif perikard boşluğu ve periton boşluğu olmak üzere ikiye bölünür. Primitif perikard boşluğu da sağ ve sol plöroperikardiyal membranların birleşmesi sonucu, sağ ve sol plevral boşluklar ile perikard boşluğunun son şekline bölünür (44).

Plevra, şişirilmiş bir balon olarak düşünüldüğünde, akciğerler de balonun dış yüzeyini iten bir yumruk gibi seröz membranı iterek gelişir. Akciğerler geliştikçe splanknik mezodermden köken alan visseral plevra tabakası ile örtülürken, aynı şekilde göğüs duvarı da somatik mezodermden gelişen pariyetal plevra tabakası ile çevrelenir (44).

1.3.2. ANATOMİ

Plevra, akciğerleri ve göğüs duvarlarının iç yüzeyini arada boşluk bırakacak şekilde örten elastik, kaygan, seröz bir zarıdır. Bu zar önce göğüs duvarlarını sarar ve buradan akciğerlerin üzerlerine atlayarak, akciğerleri sıkıca kuşatır. Plevranın akciğerlerin dış yüzlerini örten bölümüne visseral veya pulmoner plevra denilir. Zarın geriye kalan parçası göğüs duvarının iç yüzünü, diyafragmanın iç yüzünü ve mediasteninin akciğerlere bakan yüzlerini örter. Bu bölüme de pariyetal plevra adı verilir (44).

Visseral plevranın yüzey alanı pariyetal plevra ile hemen hemen aynıdır. Toplam plevra yüzey alanı 70 kg'lık bir erkekte 4000 cm² civarında olup, kabaca vücut kitlesi ile orantılı bir şekilde artar (44).

Visseral ve pariyetal plevra tabakaları normal sağlıklı bir insanda temas halindedir. Ancak aralarında plevral aralık olarak bilinen ve kapiller seviyede bir sıvı ihtiva eden potansiyel bir boşluk bulunur. Aslında plevra her iki akciğeri ayrı ayrı saran iki kese şeklindedir. Akciğerler hariç tüm göğüs iç organları bu iki kese arasında bulunur (44).

Nemli ve parlak görünümüne sahip visseral plevra, akciğeri sıkıca sararak tüm yüzlerine sıkıca yapışır. Düz ve kaygan yüzeyi, akciğere pariyetal plevra üzerinde serbest hareket etme olanağı sağlar. Visseral plevra, akciğer yarıkları içine dalar ve

bu sayede akciğer lobları da örtülmüş olur. Bu yarıklarda, bitişik durumdaki lobları saran visseral plevranın birbirine bakan yüzleri temas halindedir. Bunun sonucu olarak her bir lob diğerlerinden bağımsız olarak genişleyebilir veya sönebilir (44).

Plevral boşluğun dış duvarını oluşturan pariyetal plevra, göğüs duvarına ve diyafragmağa bağ doku aracılığıyla yapışmıştır. Bu yüzden solunum esnasında pozisyonlarını değiştiren bu yapılarla birlikte hareket eder. Pariyetal plevra aynı zamanda perikardiyal keseye de tutunur (44).

Parietal plevra *Arteria intercostalis*, *Arteria toracica interna* ve *Arteria phrenica superior*'dan çıkan dallar tarafından beslenir. Venleri aynı isimli venlere dökülür. Visseral plevrayı ise bronşial arterin dalları besler. Venleri pulmoner venlere dökülür (32).

Parietal plevranın duyusunu *Nervus intercostalis*, *Nervus toracoabdominalis*, *Nervus subcostalis* ve *Nervus phrenicus*'un dalları taşır. Dokunma ve ısı uyarıları pariyetal plevrada ağrı oluşturur. Visseral plevranın sinirleri ise *Pleksus pulmonalis*'den gelir. Ağrı duyusu yoktur (32).

1.3.3. HİSTOLOJİ

Plevra, çıplak gözle bakıldığında düz, parlak ve yarı saydam bir görünüme sahiptir. Işık mikroskopik incelemede genellikle beş tabakadan oluştuğu görülür; mezotel hücre tabakası, submezotelyal bağ dokusu, yüzeysel elastik tabaka, gevşek bağ dokusu ve derin fibroelastik tabaka. Her bir tabakanın kalınlığı ve görünüm özellikleri, farklı türlerde ve hatta aynı türün farklı bölgelerinde bir hayli değişkenlik gösterir (44).

Mezotel hücreleri yan yana dizilerek, vücudun seröz boşluklarını ve iç organları saran özel bir katman oluşturur. Mezotelyum olarak adlandırılan bu katmanın başlıca görevi, çevrelediği yapılara kaygan, yapışmaz ve koruyucu bir yüzey sağlamaktır. Mezotel hücreleri genellikle oval bir çekirdeğe sahip olan ve görünümleri yassıdan kübik veya silindirik şekle kadar değişebilen hücrelerdir. Morfolojilerindeki çeşitliliğe karşın, buldukları her yerde tek kat halindedirler. Ultrastrüktürel incelemelerde membranla çevrili mikropinositotik ve daha büyük veziküller, granüllü veya granülsüz endoplazmik retikulum ve mitokondri içerdikleri görülür. Kalınlıkları 1 – 4 µm ve çapları 16 – 40 µm arasında değişen mezotel hücrelerinin en belirgin özelliği, boşluğa bakan yüzeylerinde uzunlukları 3 µm'ye

kadar çıkabilen çok sayıda mikrovillus içermeleridir. Mikrovilluslar visseral yüzey üzerinde pariyetal yüzeye oranla daha yoğun olarak bulunurlar. Mikrovillusların sayıca fazla olması, hücrel geçiş veya metabolik aktivite açısından daha geniş bir hücrel yüzey anlamına gelir. Pariyetal plevranın mezotel hücreleri arasında genel olarak plevral sıvı, protein ve hücrelerin geçişi için genişlikleri 2 – 12 µm arasında değişen ve “stoma” adı verilen gözenekler bulunur. Visseral plevrada stoma bulunmaz (44).

Farklı kalınlıklarda görülebilen submezotelyal bağ dokusu ve yüzeyel elastik tabakanın sınırları çok belirgin değildir. Sinir, damar ve lenfatikler gevşek bağ dokuda yer alır. Derin fibroelastik tabaka ise akciğer parankimi, diyafragma, mediastinal organlar veya göğüs duvarına sıkıca yapışır (44).

1.4. PLEVRA TÜMÖRLERİ

Plevra tümörleri WHO 2004 sınıflamasına göre (Tablo 3); mezotelyal tümörler, lenfoproliferatif hastalıklar ve mezenkimal tümörler olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir (45).

1.4.1. DİFFÜZ MALİGN MEZOTELYOMA

Diffüz malign mezotelyoma plevra, periton ve perikard boşlukları ile tunika vajinalisi döşeyen seröz zarlardan gelişen, klinik olarak oldukça kötü seyirli ve ender görülen malign epitelyal tümördür (45, 46, 47). İlk kez 1960 yılında Güney Afrika’da asbestle ilişkili olarak Wagner ve ark. tarafından tanımlanmıştır (33, 45, 46). Plevranın en sık görülen primer malign tümörü olup, plevral yüzeyden dışa doğru diffüz büyüme paterni gösterir (46).

1.4.1.1. Epidemiyoloji

Malign mezotelyoma, 60 yaş üzeri bireylerde daha sık görülmekle birlikte yaş dağılımı geniştir ve nadiren çocuklarda da görülür. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar MM insidansının son 20 yıldır artmakta olduğunu göstermektedir (7, 45). Erkeklerde daha fazla görülür (Erkek/Kadın: 3/1) (7, 45, 48). MM görülme sıklığı Türkiye’nin güneydoğusunda 1 milyonda 43’dür. Kapadokya bölgesinde erionit temasının olduğu köylerde ise 100 binde 996 sıklıktadır (49).

Tablo 3: Plevra tümörlerinin histolojik sınıflandırması (WHO 2004)

MEZOTELYAL TÜMÖRLER	MEZENKİMAL TÜMÖRLER
Diffüz Malign Mezotelyoma	Epiteloid Hemanjoendotelyoma
Epiteloid Mezotelyoma	Anjiosarkom
Sarkomatoid Mezotelyoma	Sinovyal Sarkom
Desmoplastik Mezotelyoma	Monofazik
Bifazik Mezotelyoma	Bifazik
Lokalize Malign Mezotelyoma	Soliter Fibröz Tümör
Mezotelyal Orjinli Diğer Tümörler	Kalsifiye Plevra Tümörü
İyi Diferansiye Papiller Mezotelyoma	Desmoplastik Yuvarlak Hücreli Tümör
Adenomatoid Tümör	
LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR	
Primer Efüzyon Lenfoması	
Piyotoraks İlişkili Lenfoma	

Plevral malign mezotelyomada mortalite % 100'dür. Bazen çok erken evre tümörlerde ekstra plevral pnömonektomi, kemoterapi ve radyoterapiden oluşan üçlü tedavi yöntemi ile kür sağlanabilir (7).

1.4.1.2. Etyoloji

Endüstrileşmiş ülkelerin çoğunda, erkeklerde plevral MM'lerin % 90'ından fazlası asbest maruziyeti ile ilişkilidir. Kuzey Amerika'daki kadınlarda tümörlerin sadece % 20'si asbestoz nedeniyledir (45). Asbest maruziyetini takiben ortalama 30 – 40 yıl kadar süren latent periyoda sahiptir (45, 50, 51). Mezotelyomaya neden olan farklı asbest fibril tipleri vardır. Amfibol (amozit ve krokidolit) tipi krisotil fibrillerinden daha etkilidir ve krokidolit de amozitten daha tehlikelidir. Rölatif risk için fibrille maruz kalma oranı 500: 100: 1 (krokidolit: amfibol: krisotil) olarak rapor edilmiştir (45, 52). 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 (45, 49).

Sitogenetik çalışmalar ile MM'de 1p, 3p, 6q, 9p, 22q delesyonlarının yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Latent simian virüs (SV40) enfeksiyonu ile p53 mutasyonunun da mezotelyoma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (41, 45). Latent simian virüs'ün mezotelyomalarla ilişkisi ilk olarak 1994'te bildirilmiştir ve daha

sonraki incelemelerle doğrulanmıştır. SV40 insan mezotel hücrelerinde DNA kırılmasına neden olmaktadır (45).

1.4.1.3. Makroskopik Bulgular

Malign mezotelyoma genel olarak efüzyonun eşlik ettiği serozal kalınlaşma ile karakterizedir. MM'de makroskopik görünüm hastalığın saptandığı zamana göre değişir (46). Erken evrelerde mezotelyoma, parietal ve bazen de visseral plevrada çok sayıda küçük nodüller şeklinde görülür. İlerleyen dönemlerde nodüllerin birleşmesiyle visseral ve pariyetal plevra birbirine yapışır ve akciğerde çekilmelere neden olur (46, 53). Geç dönemde tutulan akciğer sert, grimsi pembe renkli tümör dokusundan oluşan kalın bir tabaka ile sarılır. MM'de bu tabakanın kalınlığı apekse göre akciğer tabanında daha belirgin olup birkaç cm'ye kadar çıkabilir. Tümörün kıvamı jelatinöz ve solid arasında farklılıklar gösterir ve tümör içerisinde loküle sıvı birikimleri görülebilir. Son dönemdeki yaygın gelişim, serozal boşluğu doldurup alttaki organı sıkıştırarak invaze etmesidir. Yayılım sıklıkla interlober fissürler boyunca akciğer alt loblarına, diyafragma, göğüs duvarı, mediasten ve perikarda olur. Hastalık bazı olgularda lenf düğümü metastazına bağlı mediastinal ya da hiler kitleler şeklinde ortaya çıkar. Radyografik olarak saptanamayacak kalınlıkta olduğu zaman, akciğer ya da mediastene sınırlı bir kitle şeklinde primer akciğer neoplazmlarını taklit eder (46). Bu nedenle yaygın serozal gelişim paterni ve alttaki organın sarılması MM'nin karakteristik bir özelliği olarak tanımlanmakla beraber spesifik değildir (54).

Epiteloid mezotelyomalarda sıklıkla aşırı miktarda hiyalüronik asit ya da proteoglikan üretimine bağlı kaygan yüzey ve ince duvarlı translusent kistler görülür. Desmoplastik mezotelyoma olguları ise makroskopik olarak diffüz fibröz plöritten ayrılamaz (46).

Plevral malign mezotelyomalar sağ tarafta daha sık görülür (sağ/sol: 3/2). Bu durum, sağdaki plevral kavitenin soldakinden daha büyük boyutta olmasıyla açıklanmaktadır. Lezyon sıklıkla tek taraflı olmasına rağmen, karşı taraf plevral yüzeyde de histolojik olarak mezotelyomanın görülmesi ender değildir (42, 45).

Mezotelyoma, pulmoner parankim ile hiler ve mediastinal lenf düğümlerine metastaz yapabilir (7, 42, 45). İkinci sırada ise karşı akciğerin visseral plevrası gelir (46).

1.4.1.4. Mikroskopik Özellikler

Maligın mezotelyoma, baskın olan maligın elementin mikroskopik görünümüne göre 4 alt tipe ayrılır; epitelooid, sarkomatoid, desmoplastik ve bifazik tip (45, 46, 51). Epitelooid tip, MM'lerin % 50'sini oluştururken, % 30'u bifazik ve geriye kalan % 15 – 20'si de saf sarkomatoid tiptir (46). MM'lerde büyüme şekli ve hücre kompozisyonu oldukça fazla çeşitlilik göstermektedir (45). Bu alt tiplerin kendi içerisindeki histolojik varyantları arasında, hastalığın gidişi ve tedavi açısından farklılıklar yoktur. MM ve diğer tümörlerin histolojik ayrımında bu varyantların bilinmesi patologlar için önemlidir (55). Ancak prognostik değerleri olmadığından, tanıda daha fazla ayırım yapmadan, başlıca epitelooid ya da sarkomatoid mezotelyoma olarak sınıflandırılmaları önerilmektedir. Bu nedenle rezeksiyon materyallerinden çok sayıda örnek alınması histolojik tipin doğruluğu için gereklidir (46).

1.4.1.4.1. Epitelooid Mezotelyoma

En sık görülen tip olup, epitelooid sitomorfoloji gösterir (7, 56). Nonneoplastik mezotel hücrelerine benzer şekilde geniş eozinofilik sitoplazmalı, uniform, yuvarlak nükleuslu, poligonal ya da küboidal atipik hücrelerden oluşur (46, 56). Çoğunlukla tek düze olup, nadiren daha anaplastik biçimler görülür. Epitelooid mezotelyomalar morfolojik olarak çok çeşitli paternler gösterir. Bazen bir patern baskın olmakla birlikte, aynı tümör içerisinde birkaç farklı patern bir arada bulunabilir. Çoğu tümörde hücreler soluk nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalıdır ve mitoz seyrek. Az diferansiye formlarında nükleus belirgin nükleollüdür, mitoz sıktır ve multinükleer tümör dev hücreleri görülür (7, 45, 51).

Epitelooid mezotelyomanın kendi içerisinde çeşitli histolojik alt tipleri vardır. En yaygın olanları sitolojik olarak mezotel hücrelerini andıran iyi diferansiye hücrelerin oluşturduğu tübülopapiller, adenomatoid (mikroglandüler) ve solid tiplerdir. Daha az görülenler ise; şeffaf hücreli, desiduooid, küçük hücreli, taşlı yüzük hücreli, rabdooid ve adenoid kistik tiplerdir (46, 51, 55, 56, 60). Bazen bir histolojik alt tip baskın olarak görülürken, bazen de aynı tümörde birkaç farklı tip bir arada bulunabilir (55).

Tübülopapiller Tip

En yaygın histolojik alt tiplerden biri olup, küçük tübüller ve fibrovasküler kora sahip papiller yapılardan oluşur. Bu yapıları hafif atipi gösteren ya da nispeten uniform görünümlü yassı, küboidal ya da poligonal şekilli hücreler döşer. Plevraya metastaz yapmış primer akciğer adenokarsinomlarından ayrılması gerekir. Nadiren psammom cisimcikleri görülür (55). Epiteloid mezotelyoma baskın olarak tübülopapiller, asiner ya da mikroglandüler yapılardan oluşuyorsa primer pulmoner ya da metastatik adenokarsinomlarla karışabilir (46).

Adenomatoid (Mikroglandüler) Tip

Hafif yassı ya da küboidal hücrelerle döşeli küçük bez benzeri yapılardan oluşur. Diğer tiplerle birlikte ya da tek başına baskın tip olarak görülür (55).

Solid İyi Diferansiye Tip

Yuvalar, kordonlar veya tabakalar yapmış hücre gruplarından oluşur. Bu hücreler geniş sitoplazmalı, yuvarlak veziküle nükleuslu, belirgin nükleollü olup reaktif mezotel hücrelerine yakından benzer. Mitoz genellikle seyrek olur (55).

Solid Az Diferansiye Tip

Tek düze görünümlü, nispeten gevşek hücre tabakalarından oluşur. Bu hücreler poligonal- yuvarlak şekilli olup, uniform nükleuslara sahiptir. Lenfoma ve büyük hücreli karsinom ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir (55).

Asiner (Glandüler) Tip

Asinüs ya da bez benzeri yapılardan oluşur. Bezlerin lümenleri uzamış ya da dallanmış görünümde olabilir. Bu bez benzeri yapıları nispeten uniform görünümlü, alçak küboidal hücreler döşer (55).

Şeffaf Hücreli Tip

Şeffaf sitoplazmalı hücre kordonlarından oluşur. Tek başına baskın tip olarak nadiren rastlanır. Sıklıkla diğer histolojik tiplerle birlikte bulunur. Böbrek hücreli karsinom, akciğerin şeffaf hücreli karsinomları ve şeffaf hücreli melanom gibi diğer şeffaf hücreli neoplazmlardan ayırt edilmesi gerekir (55).

Desiduoid Tip

Önceleri kız çocukları ve genç kadınlarda ortaya çıkan iyi prognozlu peritoneal bir tümör olarak tanımlanan desiduoid mezotelyoma, daha yaşlı erkek ve kadınlarda plevrada tanımlanmıştır. Belirgin hücre sınırlarına sahip, geniş pembe sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerden oluşan solid hücre tabakalarından ibarettir. Genellikle diğer histolojik tiplere eşlik eder. Gebelikteki desidua reaksiyonunu anımsatır (55).

Adenoid Kistik Tip

Değişen oranlarda kronik iltihabi hücre infiltrasyonu içeren fibröz bir stromayla birbirinden ayrılmış kribriform ve tübüler yapılardan oluşur (55).

Taşlı Yüzük Hücreli Tip

Sitoplazmalarında geniş vakuoller içeren hücrelerin oluşturduğu kümeler ya da tabakalardan ibarettir (55).

Küçük Hücreli Tip

Nükleus sitoplazma oranı hafif artmış, hiperkromatik nükleuslu, uniform, küçük yuvarlak hücrelerden oluşur (55). Fakat küçük hücreli karsinomdaki nükleer kalabalıklaşma, mitoz artışı, nükleer debrili nekroz alanları gibi tipik özellikler yoktur (46). Plevraya metastaz yapmış diğer küçük hücreli karsinomlardan ayırt edilmesi gerekir (55).

1.4.1.4.2. Sarkomatoid Mezotelyoma

Plevral mezotelyomanın sarkomatoid varyantı, gelişigüzel dağılım gösteren demetler ya da tabakalar şeklinde düzenlenmiş iğsi şekilli hücrelerden oluşur. Nekroz ve mitoz oranı değişkendir. Bu patern çoğu zaman fibrosarkoma benzer ancak, şiddetli anaplazi ve bizar multinükleer tümör hücrelerinin varlığında malign fibröz histiyositomu taklit edebilir (7, 45, 46, 55). MM'lerdeki mezenkimal doku, epitelyal bileşen kadar çeşitli olabilir ve hem morfolojik hem de immünofenotipik özellikleri bazı yumuşak doku tümörlerine benzer (46). Olguların küçük bir oranında osteosarkom, kondrosarkom, leiomyosarkom ya da rabdomyosarkoma benzeyen alanlar bulunabilir (7, 45, 46, 55).

Sarkomatoid mezotelyoma sitokeratinle pozitif boyanabilir. Ancak bazı ender olgularda boyanma görülmeyebilir. Kondrosarkomatöz ve osteosarkomatöz diferansiasyon gösteren alanlar sitokeratin ile negatif boyanır. Sarkomatoid mezotelyoma vimentin, aktin, desmin veya S100 ile pozitif boyanabilir. Bazı durumlarda kalretininle de boyandığı bildirilmiştir (7, 45, 55).

1.4.1.4.3. *Desmoplastik Mezotelyoma*

Tümörün en az % 50'si yoğun kollojenden oluşan bir stromada yerleşmiş, girdapsı veya gelişigüzel dağılan atipik hücreler içerir (45). Tüm MM'lerin yaklaşık % 7'sini meydana getirdiği bildirilmektedir. Bu tümörler özellikle küçük biyopsi örneklerinde kolaylıkla fibröz plöritle karışabilir. Akciğer parankiminin invazyonu da organize pnömoniye benzeyebilir. Bu nedenle desmoplastik mezotelyomada alınan tüm materyal incelenmeli, hatta gerekirse örneklenmelidir (46). Bununla birlikte maligniteyi destekleyen bazı tanı kriterleri vardır (45, 46). Bunlar; belirgin sarkomatoid alanlar, nekroz odakları, yağ dokusu, iskelet kası veya akciğer invazyonu ile uzak metastazdır (7, 45, 46). Tümörde sıklıkla hücrel storiform alanlardan, hücreden fakir kollojenöz alanlara keskin geçiş görülür (46). Sitokeratinle boyanma yağ dokusu, iskelet kası veya akciğer içerisine keratin pozitif hücrelerin invazyonunun gösterilmesinde büyük yarar sağlayabilir (7, 45)

1.4.1.4.4. *Bifazik Mezotelyoma*

Mezotelyomalar % 30 oranında hem epiteloïd hem de sarkomatoid tipleri birlikte içerir. WHO, bifazik mezotelyoma tanısı için her bir komponentin tümörün en az % 10'unu oluşturması gerektiğini bildirmektedir (45, 57, 58). Görülme sıklığı, yerleşim yeri ve örnekleme sayısının fazlalığına göre değişmektedir (46).

1.4.1.5. *Tümör Yayılımı ve Evreleme*

Mezotelyomada göğüs duvarı, kas ve yağ dokusu invazyonu karakteristiktir. Diyafragmaya doğru yayılım, asit ve tümörün peritona ekilmesine yol açabilir (39, 45). Alveoler boşluklara infiltrasyon organize pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni ya da BAK'a benzer histolojik paternlere neden olabilir. Bazen miliyer yayılım biçiminde peribronşial lenfovasküler yayılım ortaya çıkabilir. Lenf düğümü metastazı şeklinde ortaya çıkması ender olarak görülür. Plevral MM'nin hematojen metastazları akciğer, karaciğer, böbrek üstü bezleri, kemik, beyin ya da böbrekte

bulunabilir. Evreleme TNM sistemine göre yapılır (Tablo 4). MM için histolojik dereceleme kullanılmaz (39, 45, 59).

Tablo 4: Malign mezotelyoma TNM evrelendirmesi (WHO 2004)

Evre 1	Fokal visseral plevra tutulumu olan / olmayan, aynı taraf parietal plevrayı tutan tümör
Evre 1a	Visseral plevra tutulumu olmadan aynı taraf parietal plevrayı tutan
Evre 1b	tümör Fokal visseral plevra tutulumu gösteren aynı taraf parietal plevrayı tutan tümör
Evre 2	Aynı taraf plevrall yüzeyi tutan ve şu özelliklerden en az birini içeren tümör; <ul style="list-style-type: none">• Geniş visseral plevrall tümör• Diyafragmatik kas invazyonu• Akciğer parankimi nvazyonu
Evre 3 *	Aynı taraf plevrall yüzeyi tutan ve şu özelliklerden en az birini içeren tümör; <ul style="list-style-type: none">• Endotorasik fasia invazyonu• Mediastinal yağ dokusuna invazyon• Göğüs duvarının yumuşak dokularını invaze eden soliter tümör odağı• Tam kat olmayan perikard tutulumu
Evre 4 **	Aynı taraf plevrall yüzeyi tutan ve şu özelliklerden en az birini içeren tümör; <ul style="list-style-type: none">• Göğüs duvarı yumuşak dokularının diffüz ya da multifokal invazyonu• Herhangi bir kosta tutulumu• Diyafragma boyunca peritona invazyon• Herhangi bir mediastinal organ invazyonu• Karşı taraf plevraya direkt yayılım• Omurga invazyonu• Perikard iç yüzeyine yayılım• Pozitif sitoloji gösteren perikardiyal efüzyon• Miyokard invazyonu• Brakial pleksus invazyonu

* Lokal ileri evre ancak rezeke edilebilen tümör

** Lokal ileri evre, rezeke edilemeyen tümör

1.4.1.6. Klinik Gidiş

Klinikte genellikle göğüs ağrısı ve plevrall efüzyona bağlı dispne yakınması vardır. Karakteristik klinik özellik olmaması nedeniyle plevrall belirtili her hasta

potansiyel olarak riskli düşünölmelidir. Bazı hastalarda kronik plörezi, pürölan plörezi veya spontan pnömotoraks bulunabilir (41).

Hastaların fizik muayenesinde plevral efüzyon ya da plevral kitle saptanır. Eğer efüzyon varsa, mediasten karşı tarafa yer değiştirmiş olabilir. İlerlemiş olgularda göğüs duvarını erode edebilir, süperior vena cava obstrüksiyonu ortaya çıkabilir ve servikal ya da frenik sinir tutulumu olabilir. Bazı olgular göğsün rutin radyolojik incelemesi esnasında saptanabilir. Miliyer pulmoner parankimal tutulum gösterdiğinde miliyer tüberkülozu taklit edebilir (39, 41, 45).

Plevral mezotelyomalı hastaların % 20'sinde eşlik eden pulmoner asbestoz bulunur. Hastaların % 50'si tanıdan sonraki 12 ay içinde ölü. Çok azı iki yıldan daha uzun süre yaşar. Ekstraplevral pnömonektomi, kemoterapi ve radyoterapiden oluşun agresif tedavi bazı hastalarda bu kötü prognozu değiştirebilir (41).

1.4.1.7. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Yöntemler

Histokimyasal yöntemler MM ve AAK ayırımında yardımcı olabilir (46). Mezotelyomada alsiyen mavisi veya kolloidal demir boyası ile pozitif boyanan ve daha sonra hiyaluronidaz ile boyanma özelliğini yitiren hiyaluronik asit üretilir ve birçok tümör hücrelerinin sitoplazmasında PAS (*periodic acid – schiff*) pozitif olan ve diyastaz sindirimine (DPAS) duyarlı glikojen granülleri bulunur (7). Ancak bu boyalar, adenokarsinom ve malign mezotelyoma olgularında değişik oranlarda pozitiflik gösterdiğinden kesin tanıya götürmez (46).

PAS ve D-PAS kullanılarak tümör hücrelerinde ya da tüböl lümenlerinde nötral müsün damlacıklarının saptanması, güçlü bir şekilde adenokarsinom tanısını destekler. Ancak gerçek müsün, PAS pozitif olan glikojen, bazal lamina ve sitoplazmik glikoprotein globüllerinden ayrılmalıdır. Çünkü mezotel hücreleri sitoplazmalarında glikojen içerir ve D-PAS uygulaması bu karışıklığı önlemek için gereklidir (46).

Malign mezotelyomada intrasitoplazmik müsikarmin pozitifliği, sık olmamakla birlikte görülür (7). Ancak bazen hiyaluronik asiti de boyadığından, ayırıda müsikarmin kullanımından vazgeçilmiştir (46). MM ve akciğerin primer adenokarsinomunun ayırımında önem taşıyan histokimyasal boyalar Tablo 5'de özetlenmiştir (7).

Tablo 5: Malign mezotelyoma ve primer akciğer adenokarsinomlarında histokimyasal boyanma özellikleri

	Malign Mezotelyoma	Primer Akciğer Adenokarsinomu
PAS	+	+
Diastazlı PAS	-	+
Alsiyan mavisi	+	+
Alsiyan mavisi + Hiyaluronidaz	-	+
Müskarmin	+/-	+

Malign mezotelyoma ve primer AAK ayırımında histokimyasal boyaların duyarlılık ve özgüllük eksikliğinden dolayı mezotelyoma tanısı için İHK'sal boyanma şarttır (7, 45, 50). MM'nin diğer neoplastik ve reaktif oluşumlardan ayırımında çok sayıda İHK'sal belirleyici çalışılmasına rağmen, özgüllük ve duyarlılıklarında farklı sonuçlar bulunmuştur (Tablo 6, 7) (46).

Tablo 6: Malign mezotelyoma tanısında sık kullanılan negatif belirleyiciler

Belirleyici	Yorum
CEA	Çok faydalı. AK'ların % 85-95'inde, SHK'ların % 77'sinde, SK'ların % 20'sinde, MM'lerin % 0-11'inde pozitif.
LeuM1 (CD 15)	AK'dan ayırımında faydası sınırlı. AK'ların % 60-100'ünde, RHK'ların % 63'ünde, MM'lerin % 0-9'unda pozitif.
B72.3 (TAG-72)	AK'dan ayırımında faydalı. AK'ların % 75-85'inde, SK'ların % 65- 100'ünde ve MM'lerde çok düşük oranda pozitif.
Ber-Ep	Çok faydalı. Karsinomlarda % 99, AK'larda % 32-100, SHK'larda % 87-100, RHK'larda % 42, SK'larda % 83-100, MM'lerde % 0-20 oranında pozitif.
MOC-31	Çok faydalı. AK'larda % 90-100, SK'larda % 98, RHK'larda % 50, SHK'larda % 97-100, MM'lerde % 2-10 oranında pozitif.
BG-8	AK'dan ayırımında faydalı. AK'ların % 89-100'unda, SHK'ların % 80'inde, SK'ların % 73'ünde, RHK'ların % 4'ünde ve MM'lerin % 3-7'sinde pozitif.
TTF-1	AK'dan ayırımında faydalı. AK'ların % 58-97'sinde pozitif. MM'lerde negatif. Bu sonuç çok değerli olsa da pulmoner AK'ların % 25'i TTF-1 negatif.

MM: Malign mezotelyoma, EM: Epiteloid mezotelyoma, AK: Adenokarsinom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom, RHK: Renal hücreli karsinom, SK: Seröz karsinom

Tablo 7: Malign mezotelyoma tanısında sık kullanılan pozitif belirleyiciler

Belirleyici	Yorum
CK 5/6	Çok faydalıdır. MM'lerin % 64-100'ünde, pulmoner AK'ların % 0-19'unda, SHK'ların % 100'ünde ve değişen oranlarda SK ile ÜK gibi neoplazmlarda pozitif.
CK 7	Faydalı değil. EM'lerin % 100'ünde ve benzer oranlarda pulmoner AK, meme, özofagus karsinomlarında pozitif.
Vimentin	Faydalı değil. Pulmoner AK'lara göre EM'lerde daha sık pozitif. Az diferansiye MM'lerde güçlü pozitif, iyi diferansiye MM'lerde genellikle zayıf ya da negatiftir.
Kalretinin	Çok faydalıdır. Tüm MM tiplerinin % 76-100'ünde, AK'ların % 0-38'inde, SK'ların % 0-38'inde, RHK'ların % 4-10'unda, SHK'ların % 40'ında, değişen oranlarda ÜK, GHT ve meme karsinomlarında nükleer ve sitoplazmik pozitif.
EMA/HMFGP-2	Faydalı değil. EM'lerin çoğunda membranöz pozitif, RMH'lerde genellikle negatif. Nonmüsinöz BAK gibi bazı karsinomlarda pozitif.
HBME-1	Faydası tartışmalı.
Trombomodülin (CD141)	Faydası sınırlı. İlk bulunan MM belirleyicisi. MM'lerin % 34-100'ünde sitoplazmik, AK'ların % 5-77'sinde membranöz pozitif.
N-Cadherin	Faydalı değil.
WT-1	Çok faydalıdır. MM'lerin % 43-93'ünde, SK'ların % 83-100'ünde, RHK'ların % 4'ünde nükleer pozitif. AK'larda negatif.
Mezotelin	Faydası sınırlı. MM'lerin % 53-100'ünde, AK'ların % 18-40'ında, SHK'ların % 27'sinde, pankreas AK ve nonmüsinöz over karsinomu gibi bazı karsinomlarda membranöz pozitif.
Podoplanin (D2-40)	Çok faydalıdır. MM'lerin % 86-100'ünde, AK'ların % 0-7'sinde, SHK'ların % 50'sinde membranöz pozitif. SK, AS ve SS'lerde değişen oranlarda pozitif.

MM: Malign mezotelyoma, EM: Epiteloid mezotelyoma, AK: Adenokarsinom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom, RHK: Renal hücreli karsinom, BAK: Bronkioloalveoler karsinom, GHT: Granüloza hücreli tümör, SK: Seröz karsinom, ÜK: Ürotelyal karsinom, RMH: Reaktif mezotel hücreleri, AS: Anjiosarkom, SS: Sinovyal sarkom, HMFGP-2: Human milk fat globule protein-2, WT-1: Wilms tümör süpresör gen ürünü

İmmünohistokimyanın rolü mezotelyomanın histolojik tipi (epiteloid karşı sarkomatoid), tümörün lokalizasyonu (plevra ya da periton) ve ayırıcı tanıda düşünülen tümör tipine (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, malign melanom, epiteloid hemanjiyoendotelyoma) bağlı olarak değişir (56).

İmmünohistokimya, saf sarkomatoid tipe göre epitelial komponent varsa çok daha faydalıdır. Sarkomatoid mezotelyomada pozitif olan belirleyiciler; vimentin, keratin proteinleri, kalretinin, WT-1 ve D2-40'dır. Ancak plevrayı tutan pek çok sarkom ve sarkomatoid karsinomda bu belirleyiciler pozitiflik gösterebilir (46).

Pansitokeratin ile İHK'sal boyanma mezotelyoma tanısında yardımcıdır. Ancak osteosarkomatöz diferansiyasyon gösteren bazı sarkomatoid mezotelyomalar keratin negatif olabilir. Diffüz plevral kalınlaşmaya yol açan epiteloid malign bir neoplazm panCK ile negatif ise malign melanom, epiteloid hemanjioendotelyoma ya da anjiosarkom ve malign lenfoma gibi olası ayırıcı tanılar düşünülmelidir. Büyük hücreli lenfoma için CD45, CD20 ya da CD30, melanom için S-100 ve HMB45, anjiosarkom ya da epiteloid hemanjioendotelyoma için CD31 ve CD34 gibi bu tanılara yönelik İHK paneli uygulanabilir (56).

Malign mezotelyoma tanısında kullanılan hiçbir belirleyici tek başına % 100 özgül ve duyarlı olmadığından, bir panel uygulanmasının gerekliliği konusunda fikir birliği mevcuttur, ancak bu panelin genişliği ve içeriği hakkında tartışmalar devam etmektedir (46).

1.4.1.8. Ayırıcı Tanı

Diffüz malign mezotelyoma ile en çok karışan tümörler, plevral yüzeyi kaplayan metastatik ve lokal invaziv tümörlerdir (Tablo 8) (45).

1.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

1.5.1. KOC

Literatürde KOC (K-homolog zincir içeren protein) ve L523S olarak da bilinen ancak yaygın adıyla IMP3 (insülin benzeri büyüme faktörü 2 mRNA bağlayan protein 3), 580 aminoasitten oluşmuş iki RNA motifi ve dört K homolog zincir içeren onkofetal RNA bağlayıcı proteindir (21 – 24, 28, 60 – 62). IMP3; IMP1, IMP2 ve IMP3'den oluşan IMP ailesinin bir üyesidir (21–23, 25, 26, 28, 29, 63–65). IMP ailesi, embriyogenezin erken evreleri boyunca mRNA stabilizasyonunda, DNA bağlanması ve kopyalanmasında, hücre büyümesi, çoğalması ve hücre göçünde önemli bir role sahiptir (22, 23, 25, 26, 29, 63 – 65).

Embriyogenezin erken dönemlerinde salınmakla birlikte, embriyogenezden sonraki dönemlerde normal salınımı sınırlıdır (21, 29, 64, 66). Embriyogenez süresince en fazla gut, pankreas, böbrek, kas dokusu, plasenta ve beyinde IMP3 salınımı olur (21, 25).

Tablo 8: Malign mezotelyomada ayırıcı tanı.

Plevraya Metastazlar

Karsinomlar
Sarkomlar
Lenfoma
Malign Melanom

Primer Diffüz Plevral Sarkom

Anjiosarkom
Epiteloid Hemanjoendotelyoma
Sinovyal Sarkom
Diğer Sarkomlar

Timik Tümörler (Primer veya Metastatik)

Desmoplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör ve Ailesel Ewing Sarkomu

Lokalize Primer Plevral Tümörler

Lokalize Malign Mezotelyoma
Soliter Fibröz Tümör (Benign ve malign şekilleri)
Sarkomlar
İyi Diferansiye Papiller Mezotelyoma
Kalsifiye Fibröz Psödötümör
Nodüler Plevral Plak
Adenomatoid Tümör

Erişkin bireylerde IMP3 salınımı normalde plasentadaki intermediyer trofoblastlar, lenf nodu germinal merkezleri, fibroblastlar, lenfositler, over, tuba, testis, safra kesesi, hipofiz bezi ön lobu, desidualize endometriyal stromal hücreler, beyin, kıl folliküllerinin iç kök kılıfı, intestinal ve endoservikal mukozaya sınırlıdır (21, 23, 24, 27, 64).

IMP3, kromozom 7p11.2'de lokalize IGF2BP3 (insülin benzeri büyüme faktörü 2 bağlayan protein 3) proteini tarafından kodlanır (21, 22, 25, 64). Bu gen ilk olarak 1996 yılında Mueller ve ark. (67) tarafından pankreas karsinomu hücrelerinde tanımlanmıştır (21, 22, 27, 29, 65, 66). Bu tarihten beri pek çok malignitede salındığı tespit edilmiştir (21, 61). IMP3; pankreas adenokarsinomu, özofagus adenokarsinomu, melanom, safra kesesi karsinomu, endometrial seröz karsinom, hodgkin lenfoma, pulmoner ve pulmoner dışı küçük hücreli karsinom, pulmoner büyük hücreli nöroendokrin karsinom, merkel hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, kolanjiokarsinom, kolorektal adenokarsinom, mide adenokarsinomu, over

karsinomu, küçük hücre dışı akciğer karsinomu, folliküler tiroid karsinomu, larinksin skuamöz hücreli karsinomu, böbrek hücreli karsinom, ürotelyal karsinom, osteosarkom, malign plevral mezotelyoma, menenjiom, hipofiz adenomu ve hipofiz karsinomu olmak üzere pek çok tümör tipinde salınır (21, 23, 26, 28, 29).

Yapılan geniş çaplı araştırmalar, IMP3'ün pek çok organ sistemlerinde tümörün agresif davranışının belirleyicisi olduğunu ve metastazlarda artmış IMP3 salınımının daha kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (21, 23, 25, 28, 29, 60, 63, 64, 68). IMP3 salınımının böbrek hücreli karsinom, pankreasın duktal karsinomu, hepatoselüler karsinom, kolon adenokarsinomu, mide adenokarsinomu, endometrioid adenokarsinom, merkel hücreli karsinom, küçük hücre dışı akciğer karsinomu, menenjiom, ürotelyal karsinom ve meme karsinomlarında artmış metastaz riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (21, 23).

Yapılan çalışmalarda düşük dereceli tümörlere göre, yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek oranlarda IMP3 salınımı saptanmıştır. Başka bir çalışmada, üçlü negatif (östrojen reseptör, progesteron reseptör ve cerbB2) invaziv meme karsinomlarında, üçlü negatif olmayanlara göre daha fazla IMP3 salındığı bulunmuştur. Bazı çalışmalar ise over karsinomlarının berrak hücreli tipinde IMP3 salınımının primer tedaviye kötü cevap verildiğini veya daha yüksek klinik evreyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular IMP3'ün, tümörlerin biyolojik davranışlarının belirlenmesinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan birkaç çalışmada, düşük dereceli ve yüksek dereceli displazi ile insitu karsinom ve invaziv karsinomda giderek artan düzeyde IMP3 salınımı belirlenmiş ve bu sonuçlar IMP3'ün karsinogenezde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (21).

Son yıllarda yapılan çalışmalar IMP3'ün, cerrahi materyallerde mezotelyal hiperplaziden MM ayırımında faydalı bir belirleyici olduğunu bildirmektedir. Sojka ve ark.'nın (69) yaptığı ilk çalışmada malign plevral mezotelyomaların % 72,7'sinde IMP3 ile pozitif boyanma saptanırken, normal mezotel hücrelerinde boyanma olmadığı bulunmuştur (69). Xu ve ark.'nın (70) yaptığı çalışmada malign plevral mezotelyoma, basit mezotelyal hiperplazi ve atipik mezotelyal hiperplazi içeren örneklerde IMP3 salınımı incelenmiş ve malign plevral mezotelyomaların % 64'ünde orta – güçlü derecede pozitif boyanma olduğu saptanmıştır. Atipik

mezotelyal hiperplazi içeren 3 olguda değişen oranlarda IMP3 pozitifliği gözlenirken, basit mezotelyal hiperplazi içeren olgularda boyanma olmadığı bulunmuştur (70). Yapılan farklı çalışmaların sonuçlarına göre, akciğer adenokarsinomlarında % 27 – 55 arasında değişen oranlarda IMP3 salınımı olduğu bildirilmiştir (21).

Bazı malign tümörlerde ve kanser öncüsü lezyonlarda, morfolojik tanı zor olabilir. Patolog küçük biyopsi örneklerini değerlendirirken, gördüğü hücrelerin atipik, reaktif, displastik veya malign olup olmadığı konusunda karar vermede zorluk yaşayabilir. Bu durumlarda IMP3'ün tanı koymada tek başına faydalı bir belirleyici olduğu çeşitli yayınlarda vurgulanmaktadır (21).

1.5.2. GLUT-1

Hücre içerisine glikoz girişi, hücrelerin yaşaması, çoğalması ve görevlerini yerine getirebilmesi için çok önemlidir (19). Memeli hücreleri için metabolik enerjinin ana kaynağı glikozun oksidasyonundan karşılanır (16). Ancak tümör hücrelerinin oksidatif metabolizmayı kullanma yetenekleri azaldığından (özellikle hızlı büyüyen ve az diferansiye tümörlerde) gerekli olan enerji, glikoz alımının artması ve bunun glikolizde kullanılmasıyla ortaya çıkar (13, 16, 17, 71). Karsinom hücrelerinin büyümesi, zaman ve enerji gerektiren bir olaydır. Sonuçta tümör hücrelerinin onarımı ve büyümesinde gerekli olan ATP (adenozin trifosfat) üretilir (13). Bu olay salınımları ve aktiviteleri bazı büyüme faktörleri ve onkogenler tarafından düzenlenen, membran geçişli kolaylaştırılmış glikoz taşıyıcı proteinler tarafından gerçekleştirilir (13 – 15). Malign hücrelerin artmış glikoz alımı, bu taşıyıcı proteinlerin aşırı salınımına yol açar (12, 15, 16).

GLUT-1 (glikoz taşıyıcı izoform-1), hücre içerisine glikoz girişini kolaylaştıran, eritrosit tipi glikoz taşıyıcı proteindir ve on dört üyeden oluşan kolaylaştırılmış glikoz taşıyıcıları ailesinin bir üyesidir (13, 15, 17, 18). Normalde eritrosit membranları, beyin kapillerlerindeki endotel hücreleri, perinöryum, böbrek tübülleri, testisteki germ hücreleri, plasental trofoblastlar ve aktive olmuş lenfatik dokunun germinal merkezlerinden salınır (12, 13, 15, 17, 72). GLUT-1'in nadiren skuamöz epiteldeki benign değişikliklerde ve epidermal hücrelerdeki reaktif değişikliklerde salındığı bildirilmiştir. Ancak GLUT-1, çoğu epitelyal dokuda yoktur veya çok düşük oranlarda bulunur (13).

GLUT-1 salınımı karaciğer, akciğer, meme, pankreas, böbrek, özofagus, mide, baş boyun, mesane, endometriyum, tükürük bezi, prostat ve tiroid kanserleri ile MM gibi pek çok malignitede tanımlanmıştır (13, 15, 16, 18, 19, 20). Bu çalışmaların bazılarında artmış GLUT-1 salınımının agresif tümör davranışı ve kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (12, 19, 71, 73). Noguchi ve ark.'nın (74) yaptıkları çalışmada, normal mide mukozası ve mide karsinomlarında GLUT-1 varlığı araştırılmıştır. Yine Haber ve ark.'nın (75) yaptıkları çalışmada, kolonun benign epiteli ve adenomları ile kolorektal karsinomlarda GLUT-1 salınımı incelenmiş ve bu çalışmaların sonucunda kolorektal ve mide karsinomlarında yüksek düzeyde GLUT-1 salınımı izlenirken, malignite öncüsü lezyonlarda çok düşük düzeyde ya da olmadığı bulunmuştur (74, 75). Kalir ve ark.'nın (76) yaptıkları çalışmada benign over tümörlerinde GLUT-1 ile boyanma olmadığı, ancak borderline tümörlerde % 80, over karsinomlarında ise % 96 oranında pozitiflik olduğu saptanmıştır (76).

GLUT-1 ile boyanma endometriyumun benign, premalign ve malign lezyonlarında tanısal değere sahiptir. Endometriyal hiperplazilerde daima negatifken, endometriyal karsinom gelişimi için yüksek risk taşıyan atipik hiperplazilerde % 71 oranında pozitiflik gösterir (13). Dağlı ve ark.'nın (12) yaptıkları ve endometriyumun benign, premalign ve malign lezyonlarında GLUT-1'in değerini inceledikleri çalışmalarında, proliferasyon fazı, sekresyon fazı ve hiperplaziler ile endometrioid karsinom arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,005$) bir şekilde GLUT-1 pozitifliğinde artış olduğu bulunmuştur (12).

Yapılan bazı çalışmalarda GLUT-1 salınımı, akciğer adenokarsinomlarının % 34.3 – % 100'ünde, skuamöz hücreli karsinomlarının ise % 100'ünde saptanmıştır (11). Kato ve ark.'nın (11) yaptıkları çalışmada, 40 malign plevral mezotelyoma olgusunun tamamında (% 100), 58 akciğer karsinomu olgusunun 56'sında (% 96.5) GLUT-1 salınımı izlenirken, reaktif mezotel içeren olguların hiçbirinde boyanma olmadığı görülmüştür (11). Yine Godoy ve ark.'nın (77) yaptıkları çalışmada 4 malign plevral mezotelyoma olgusunun 2'sinde GLUT-1 salınımının olduğu bulunmuştur.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda 1992 – 2011 yılları arasında tanı alan 30 MM, 30 AAK ve 30 RMH olmak üzere toplam 90 olguya ait boyalı preparatlar ve parafin bloklar çalışmaya alındı. Olgulara ait arşiv preparatları ışık mikroskobu ile yeniden incelenerek tanıları doğrulandıktan sonra İHK'sal uygulama için parafin bloklardan yeni kesitler yapıldı.

Doksan olguya ait seçilen bloklardan, 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitler poly-lysine kaplı lamalar üzerine alındı. İlk olarak 60°C'de 10 dakika etüvde bekletilen lamalar daha sonra GLUT-1 (Thermoscientific, SPM498, 1 ml, 1/200, Fremont, CA94538, USA) ve KOC (Abbiotech, Rabbit polyclonal IGF2BP3 antibody, 1 ml, 1/100, San Diego, CA92126, USA) boyamaları için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System, SN: 712299, REF: 750-700, Arizona, USA) işleme alındı. Primer antikor ile işlemten sonra lamalar musluk suyunda yıkanarak ultramount ile kapatıldı. Pozitif kontrol olarak hem GLUT-1 hem de KOC antikoru için plasenta dokusuna ait örnekler kullanıldı.

GLUT-1 ve KOC boyalı lamalar Olympus marka BX51 ışık mikroskobunda değerlendirildi. GLUT-1 için baskın olarak membranöz ancak bazen sitoplazmik boyanma; KOC için ise sadece sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi.

GLUT-1 için tüm olgularda pozitif boyanan alanların yüzdesi ve boyanma şiddeti kaydedildi. Buna göre yaygınlık için membranöz boyanma hücrelerin % 50'sinden fazlasında görülüyorsa (+++), bu oran % 10 – 50 arasındaysa (++), % 10'un altındaysa (+) ve boyanma yoksa negatif (0) olarak kabul edildi (14, 23). Ayrıca boyanma şiddeti zayıf (+), orta derecede (++) ve şiddetli (+++) olarak 1'den 3'e kadar skorlandı (23).

KOC için yine tüm olgularda pozitif boyanan alanların yüzdesi ve boyanma şiddeti kaydedildi. Buna göre sitoplazmik boyanma hücrelerin % 50'sinden fazlasında görülüyorsa (+++), bu oran % 10 – 50 arasındaysa (++), % 10'un altındaysa (+) ve boyanma yoksa negatif (0) olarak kabul edildi (32). Boyanma şiddeti zayıf (+), orta derecede (++) ve şiddetli (+++) olarak 1'den 3'e kadar skorlandı (11,35).

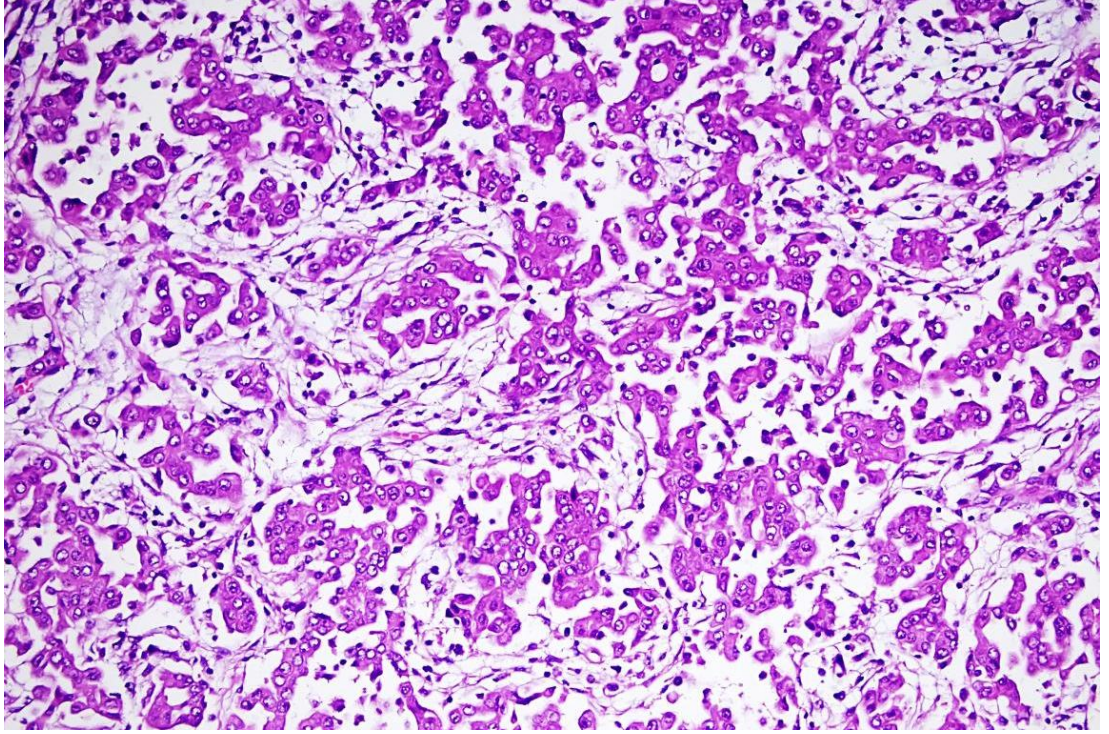
İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayarda SPSS 19 (Statistical Peackage for Social Sciences) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilere ilişkin frekans ve

yüzde dağılımları elde edildi. Her belirleyici için gruplar arasında fark olup olmadığı Varyans analiz testi ve Tukey testi ile değerlendirildi. p değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

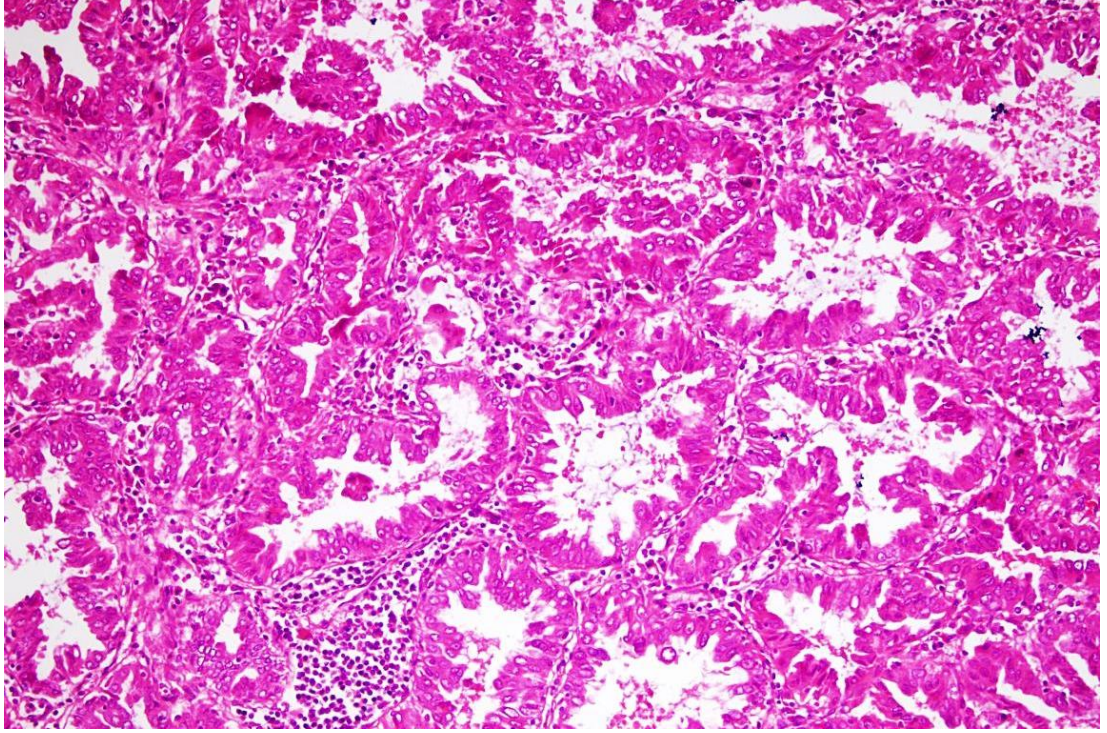
Sensitivite ve spesifite hesaplanırken hem MM hem de AAK olguları için RMH olguları kontrol grubu olarak kullanıldı.

3. BULGULAR

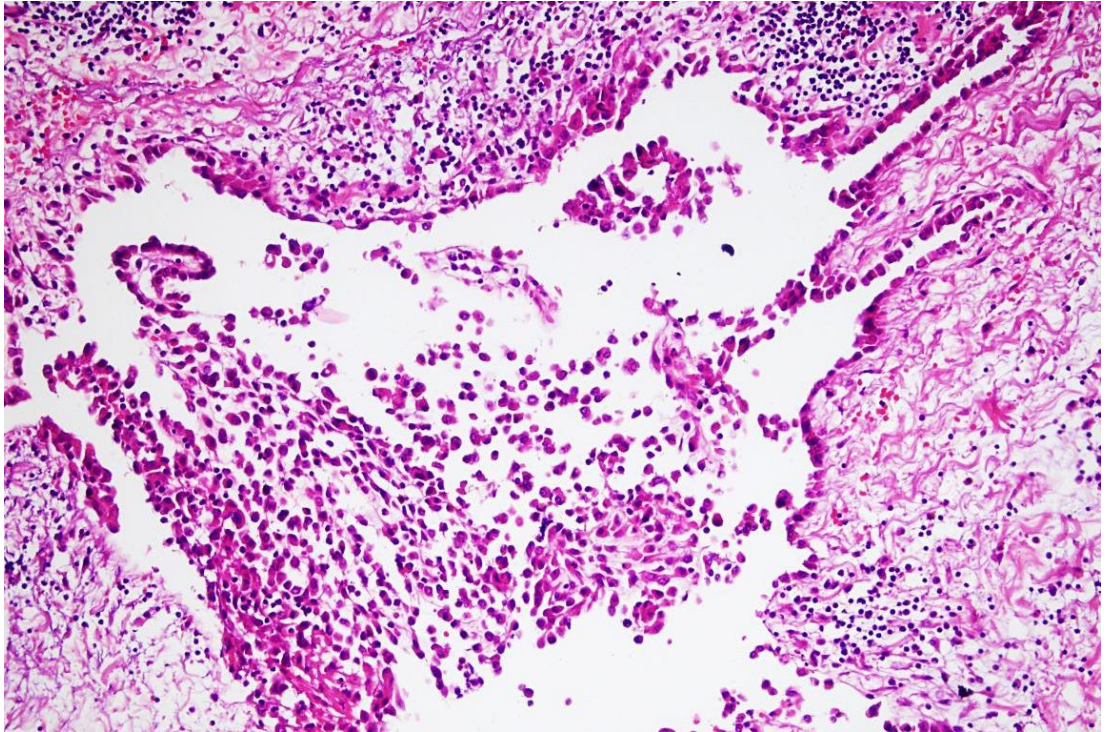
Çalışmamıza 30 MM (Şekil 1), 30 AAK (Şekil 2) ve 30 RMH (Şekil 3) olmak üzere toplam 90 olgu alındı. Çalışmaya alınan olguların yaşı ve klinik bilgileri patoloji laboratuvarı kayıtlarından elde edildi. Çalışma kapsamına alınan 90 olgudan mezotelyoma tanısı alanların 14'ü (% 47) kadın, 16'sı (% 53) erkek; adenokarsinom tanısı alanların 10'u (% 33) kadın, 20'si (% 67) erkek ve RMH tanısı alanların 7'si (% 23) kadın, 23'ü (% 77) erkek idi (Şekil 4).



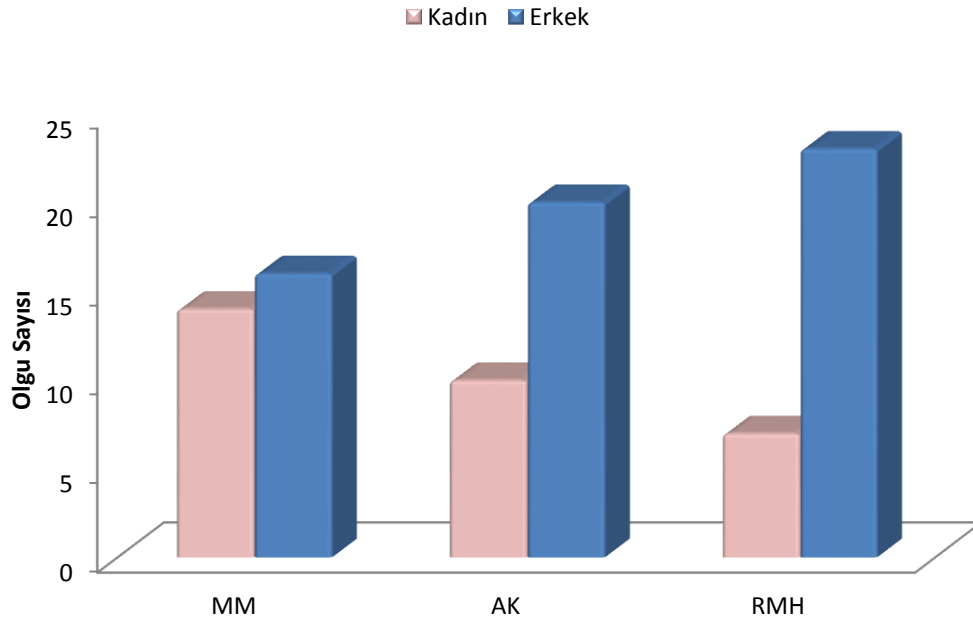
Şekil 1: Malign mezotelyomanın histolojik görünümü (H&E, X200)



Şekil 2: Akciğer adenokarsinomunun histolojik görünümü (H&E, X200)



Şekil 3: Reaktif mezotel hiperplazisinin histolojik görünümü (H&E, X200)



Şekil 4: Olguların cinsiyet dağılımı

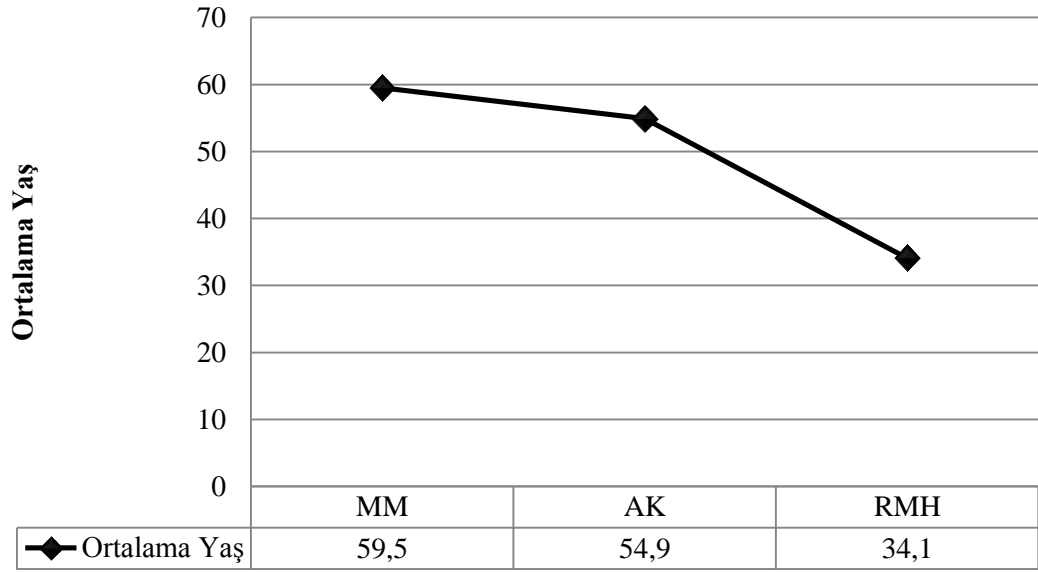
Malign mezotelyoma için yaş ortalaması 59.5, AAK için 54.9 ve RMH için 34.1 bulundu (Tablo 9, Şekil 5).

Çalışmaya alınan toplam 90 olguya GLUT-1 antikoru uygulandı ve 30 MM olgusunun 24'ünde (% 80), 30 AAK olgusunun 25'inde (% 83.3) ve 30 RMH olgusunun 2'sinde (% 6.6) pozitif boyanma bulundu (Tablo 10). Malign mezotelyomada GLUT-1 ile sensitivite % 80, spesifite % 93.3 iken, AAK'da GLUT-1 ile sensitivite % 83.3, spesifite % 93.3 bulundu.

Tablo 9: Gruplara göre olguların yaş dağılımı

Histolojik Tanı	Olgu Sayısı	Yaş		Ortalama 1	Standart Sapma
		EB Yaş	EK Yaş		
MM	30	86	38	59.5	12.1
AK	30	72	30	54.9	10.1
RMH	30	66	19	34.1	14.5

EB: En büyük, EK: En küçük

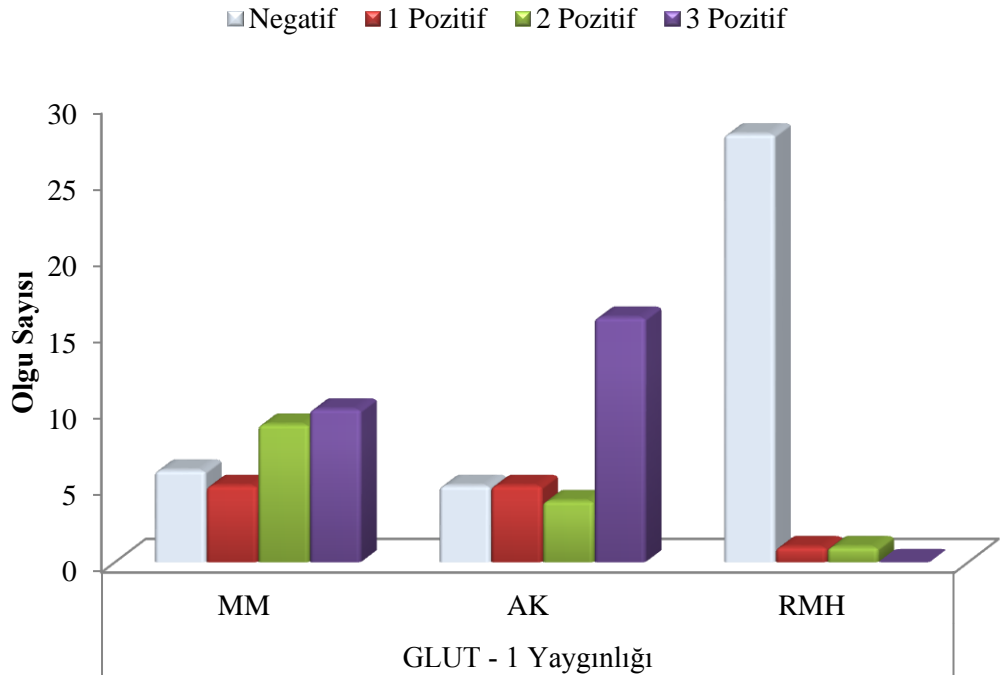


Şekil 5: Ortalama yaş - grup grafiği

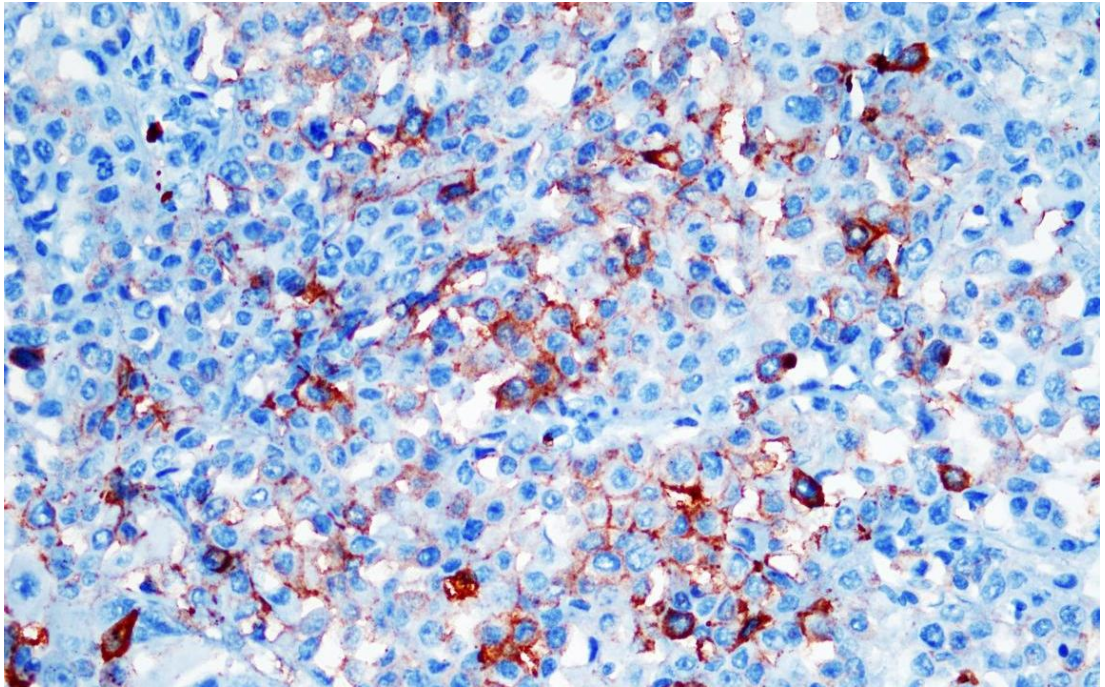
Tablo 10: İmmünohistokimyasal sonuçlar

İmmünohistokimyasal Belirleyiciler	Olgular n (%)	Skorlar			
		0	1+	2+	3+
Malign Mezotelyoma					
GLUT-1	24/30 (% 80)	6	5	9	10
KOC	25/30 (% 83.3)	5	3	2	20
Akciğer Adenokarsinomu					
GLUT-1	25/30 (% 83.3)	5	5	4	16
KOC	23/30 (% 76.6)	7	2	6	15
Reaktif Mezotel Hiperplazisi					
GLUT-1	2/30 (% 6.6)	28	1	1	0
KOC	14/30 (% 46.6)	16	0	2	12

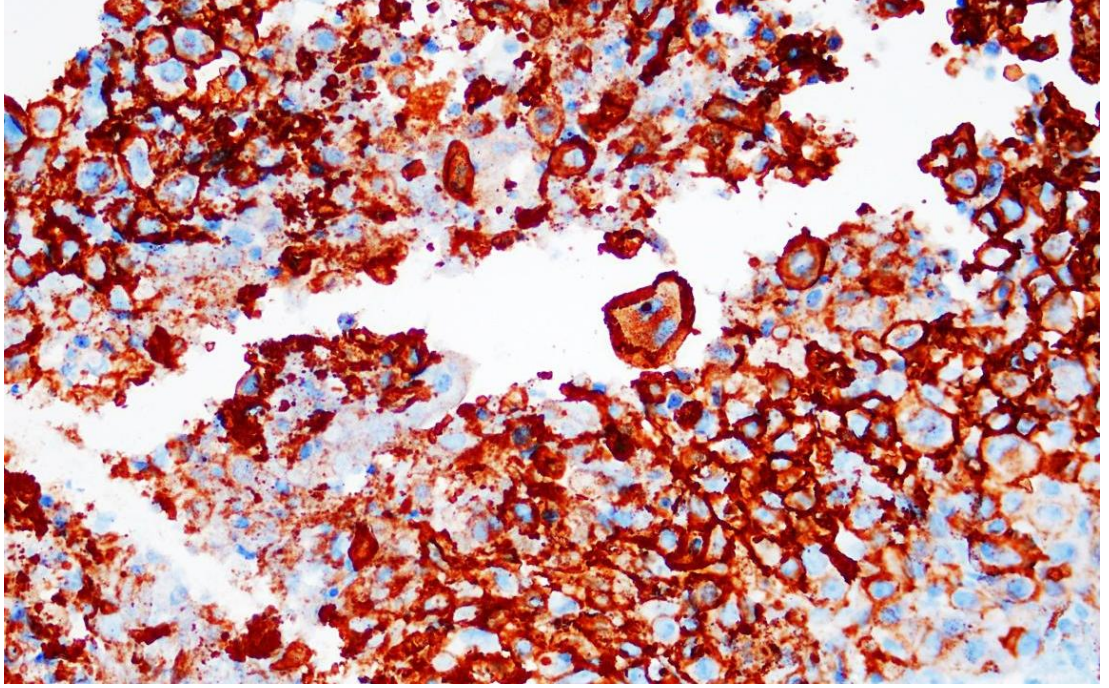
Çalışmadaki 30 MM olgusunun 6'sı (% 20) GLUT-1 ile boyanmazken, 24 olguda (% 80) GLUT-1 ile pozitif boyanma belirlendi (Tablo 10). Boyanan olguların 5'inde (% 16.6) yaygınlık bir pozitif, 9'unda (% 30) iki pozitif, 10'unda (% 33.3) ise üç pozitif olarak bulundu (Şekil 6, Tablo 10). GLUT-1 ile boyanan olguların boyanma şiddeti, 6'sında (% 20) iki pozitif (Şekil 7) ve 18'inde (% 60) üç pozitif (Şekil 8) olup, bir pozitif boyanma görülmedi (Şekil 9).



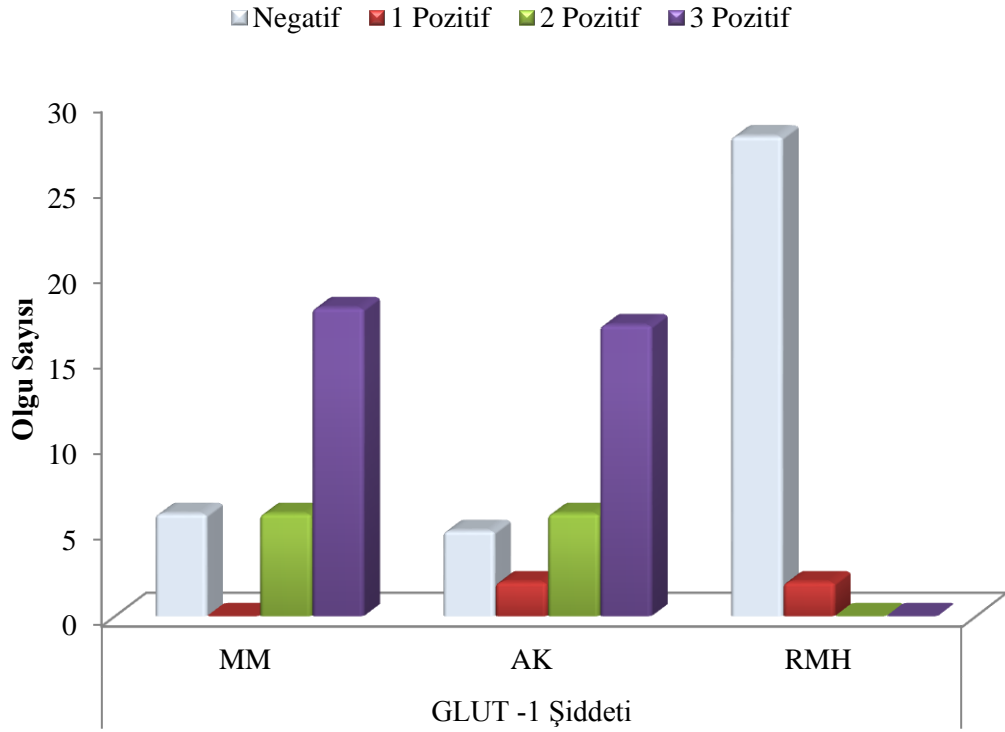
Şekil 6: Gruplara göre GLUT-1 boyanma yaygınlığı.



Şekil 7: Malign mezotelyomada GLUT-1 ile (++) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).

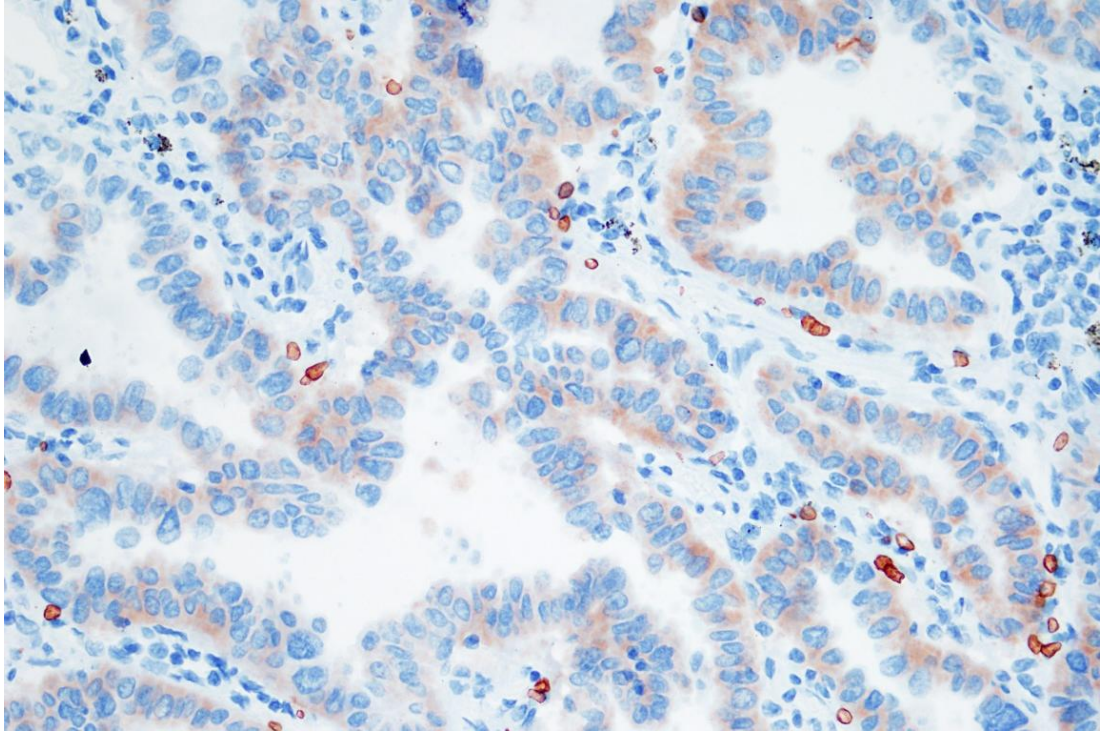


Şekil 8: Malign mezotelyomada GLUT-1 ile (+++) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).

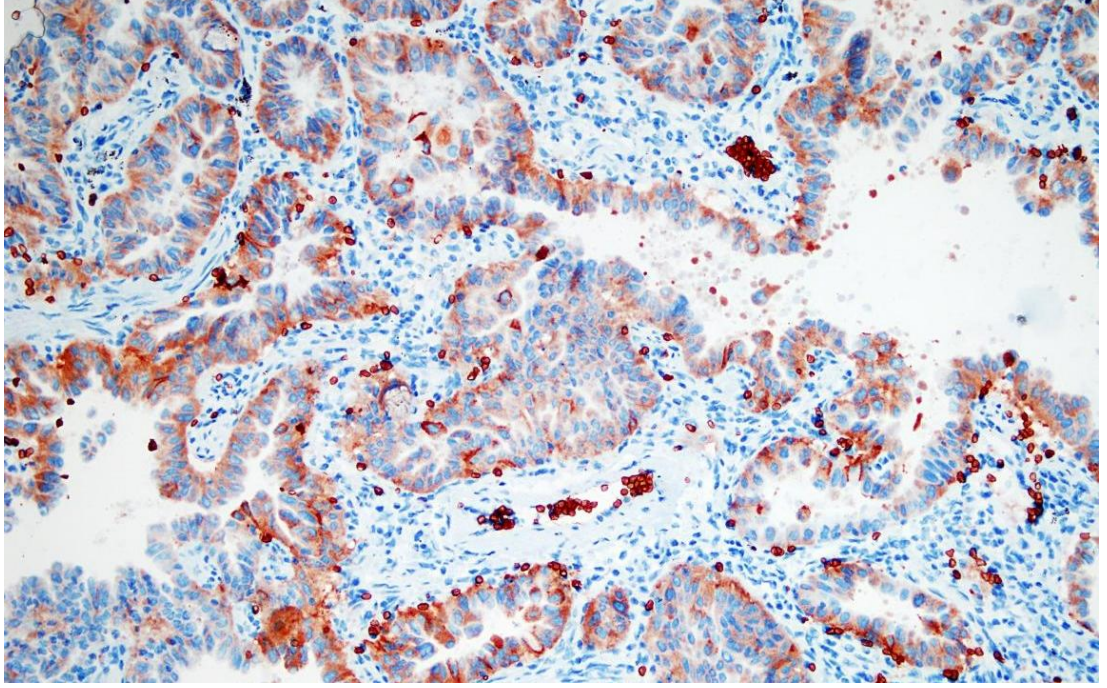


Şekil 9: Gruplara göre GLUT-1 boyanma şiddeti.

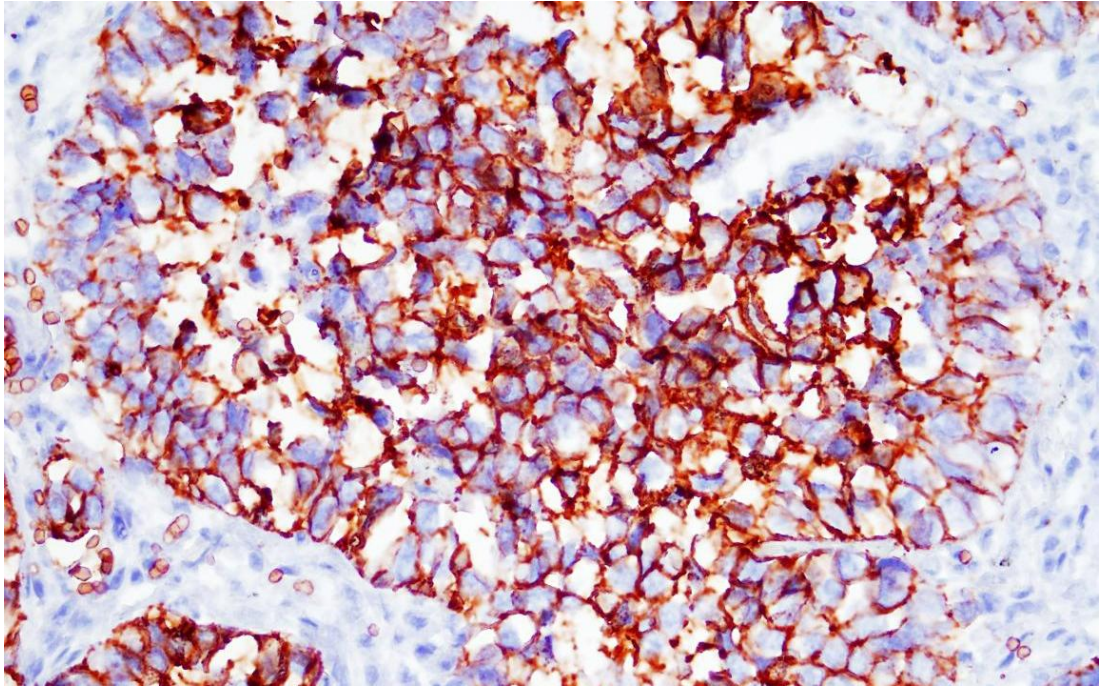
Çalışmadaki 30 AAK olgusunun 5'i (% 16.6) GLUT-1 ile boyanmazken, 25 olguda (% 83.3) GLUT-1 ile pozitif boyanma belirlendi (Tablo 10). Boyanan olguların 5'inde (% 16.6) GLUT-1 ile boyanma yaygınlığı bir pozitif, 4'ünde (% 13.3) iki pozitif, 16'sında (% 53.3) ise üç pozitif olarak bulundu (Şekil 6, Tablo 10). GLUT-1 ile boyanan olguların 2'sinde (% 6) boyanma şiddeti bir pozitif (Şekil 10), 6'sında (% 20) iki pozitif (Şekil 11) ve 17'sinde (% 56.6) üç pozitif (Şekil 12) olarak belirlendi (Şekil 9).



Şekil 10: Akciğer adenokarsinomunda GLUT-1 ile (+) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).

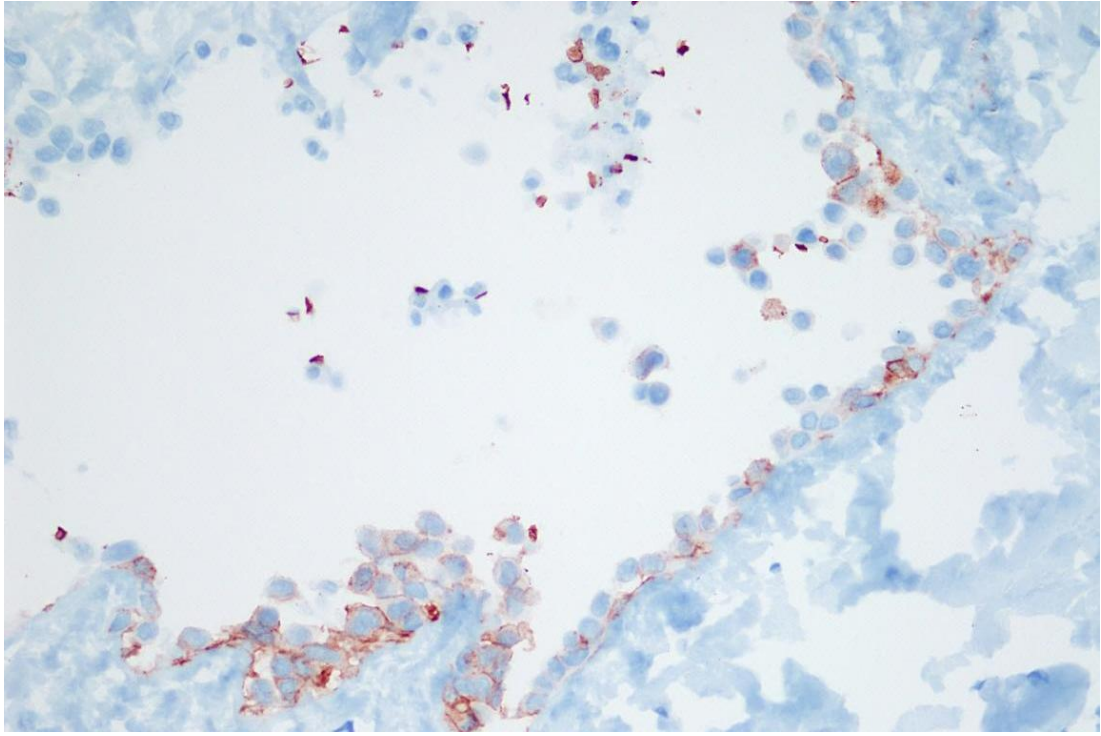


Şekil 11: Akciğer adenokarsinomunda GLUT-1 ile (++) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X200)



Şekil 12: Akciğer adenokarsinomunda GLUT-1 ile (+++) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).

Çalışmadaki 30 RMH olgusunun 28'i (% 93.3) GLUT-1 ile boyanmazken 2'sinde (% 6.6) GLUT-1 ile pozitif boyanma belirlendi (Tablo 10). Boyanan olguların 1'inde (% 3.3) yaygınlık bir pozitif, 1'inde (% 3.3) iki pozitif olup, üç pozitif boyanma görülmedi (Şekil 6, Tablo 10). GLUT-1 ile boyanan olguların 2'sinde (% 6.6) boyanma şiddeti bir pozitif (Şekil 13) olup iki ve üç pozitif boyanma izlenmedi (Şekil 9).



Şekil 13: RMH'de GLUT-1 ile (+) boyanma şiddeti (immünperoksidaz, X400).

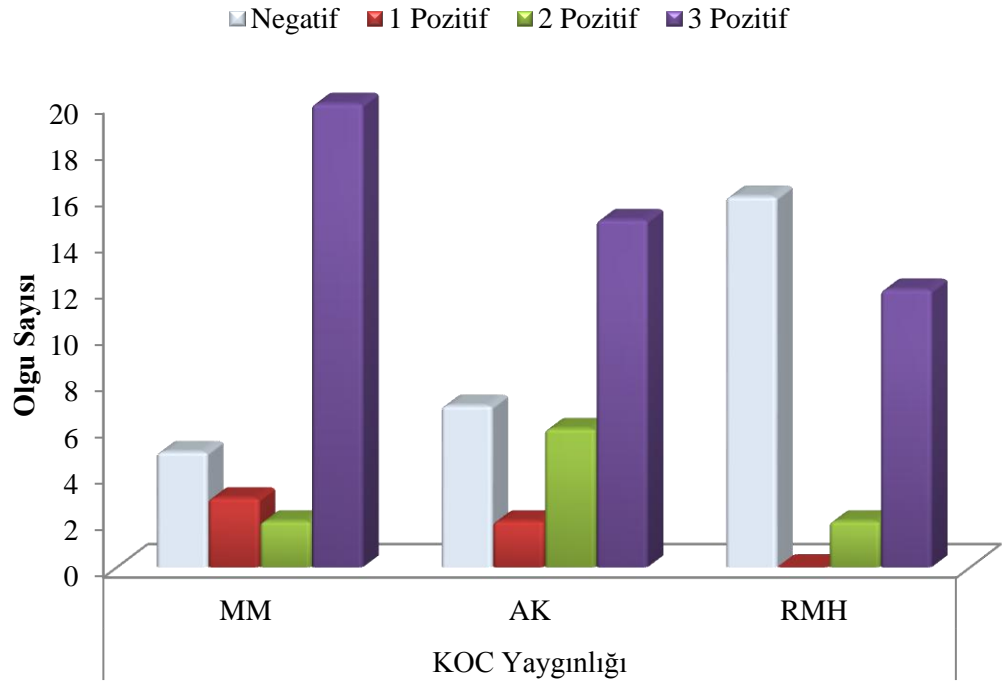
GLUT-1 ile boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından MM ve AAK olguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak MM ve AAK olguları ile RMH olguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: GLUT-1 ve KOC belirleyicileri için MM, AAK ve RMH olguları karşılaştırıldığında elde edilen p değerleri

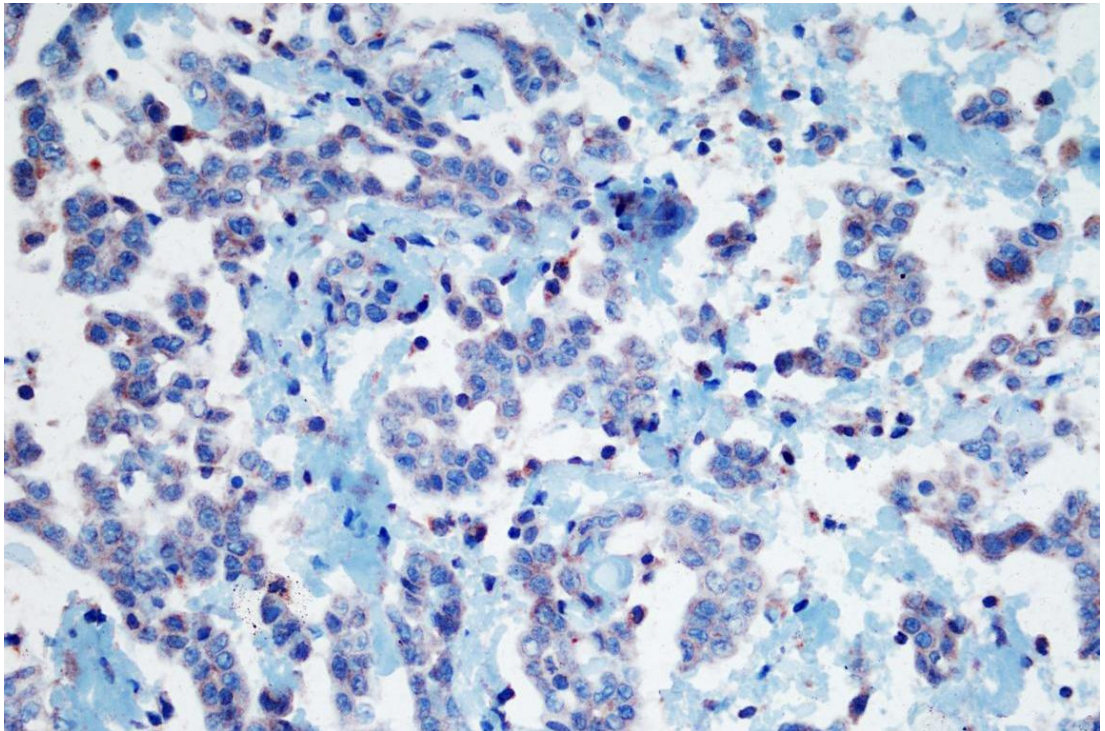
		p değeri
GLUT-1 Yaygınlığı	Mezotelyoma – Adenokarsinom	0.334
	Mezotelyoma – RMH	0.000
	Adenokarsinom – RMH	0.000
GLUT-1 Şiddeti	Mezotelyoma – Adenokarsinom	0.548
	Mezotelyoma – RMH	0.000
	Adenokarsinom – RMH	0.000
KOC Yaygınlığı	Mezotelyoma – Adenokarsinom	0.355
	Mezotelyoma – RMH	0.013
	Adenokarsinom – RMH	0.049
KOC Şiddeti	Mezotelyoma – Adenokarsinom	0.455
	Mezotelyoma – RMH	0.000
	Adenokarsinom – RMH	0.001

Çalışmaya alınan 90 olguya KOC antikoru uygulandı ve 30 MM olgusunun 25'inde (% 83.3), 30 AAK olgusunun 23'ünde (% 76.6) ve 30 RMH olgusunun 14'ünde (% 46.6) pozitif boyanma bulundu (Tablo 10). MM'de KOC ile sensitivite % 83.3, spesifite % 53.3 iken, akciğer adenokarsinomunda sensitivite % 76.6 spesifite % 53.3 bulundu.

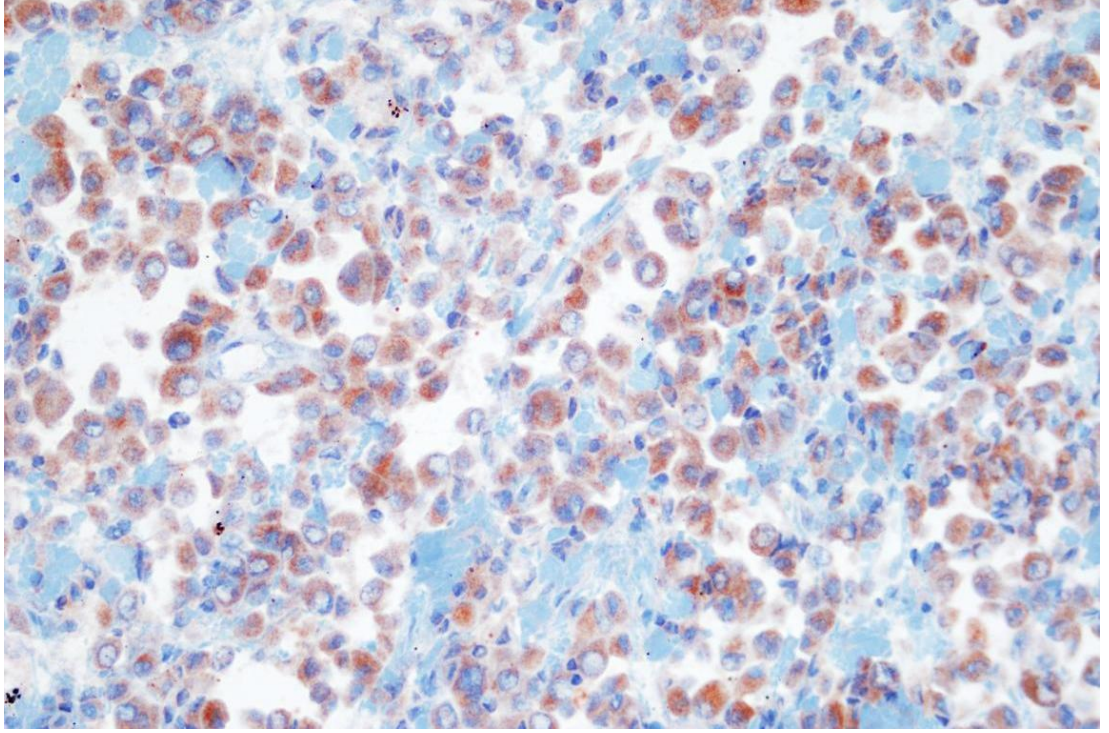
Çalışmadaki 30 MM olgusunun 5'i (% 16.6) KOC ile boyanmazken, 25 olguda (% 83.3) KOC ile pozitif boyanma saptandı (Tablo 10). Boyanan olgularda yaygınlık, 3'ünde (% 10) bir pozitif, 2'sinde (% 6) iki pozitif ve 20'sinde (% 66.6) üç pozitif olarak bulundu (Şekil 14, Tablo 10). KOC ile boyanma şiddeti olguların 11'inde (% 36.6) bir pozitif (Şekil 15), 10'unda (% 33.3) iki pozitif (Şekil 16) ve 4'ünde (% 13.3) üç pozitif (Şekil 17) olarak belirlendi (Şekil 18).



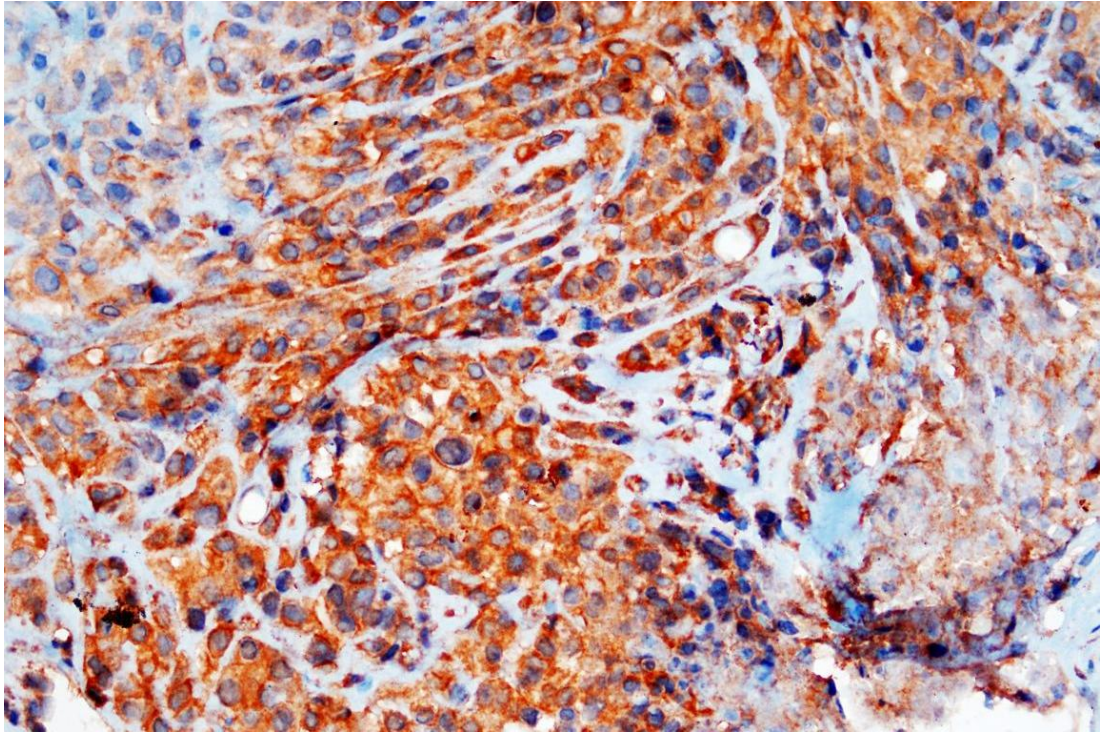
Şekil 14: Gruplara göre KOC boyanma yaygınlığı.



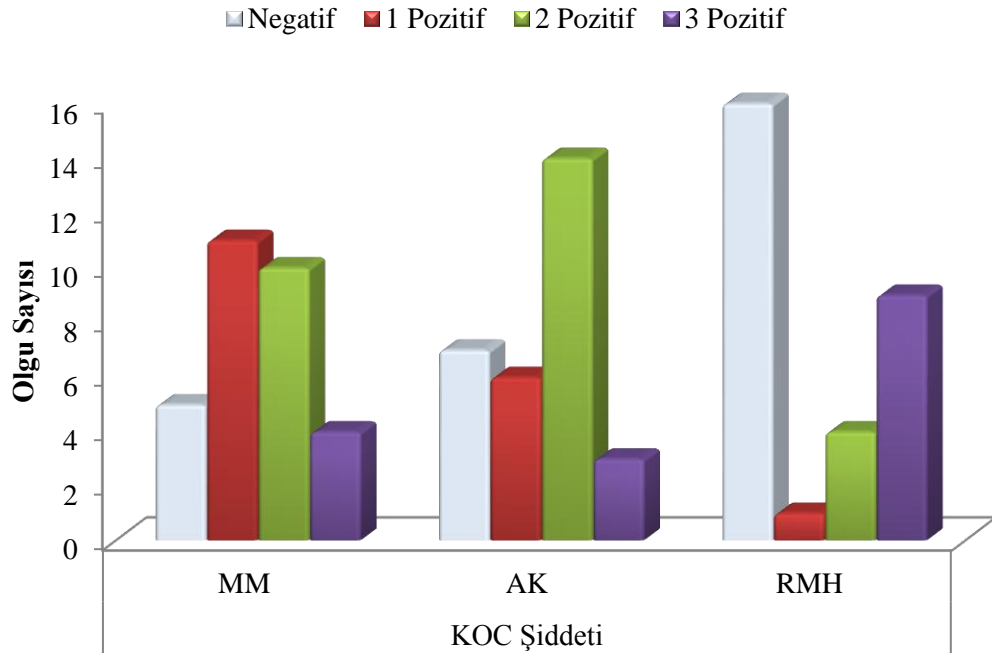
Şekil 15: MM'de KOC ile (+) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).



Şekil 16: MM'de KOC ile (++) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).

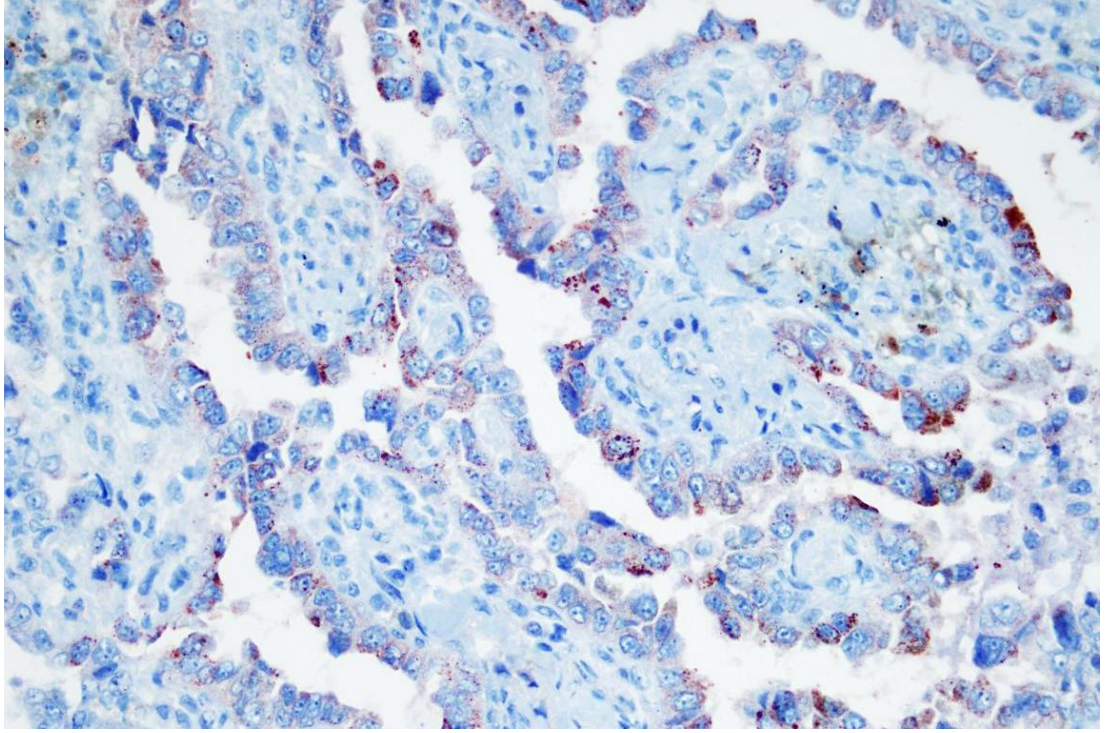


Şekil 17: MM'de KOC ile (+++) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).

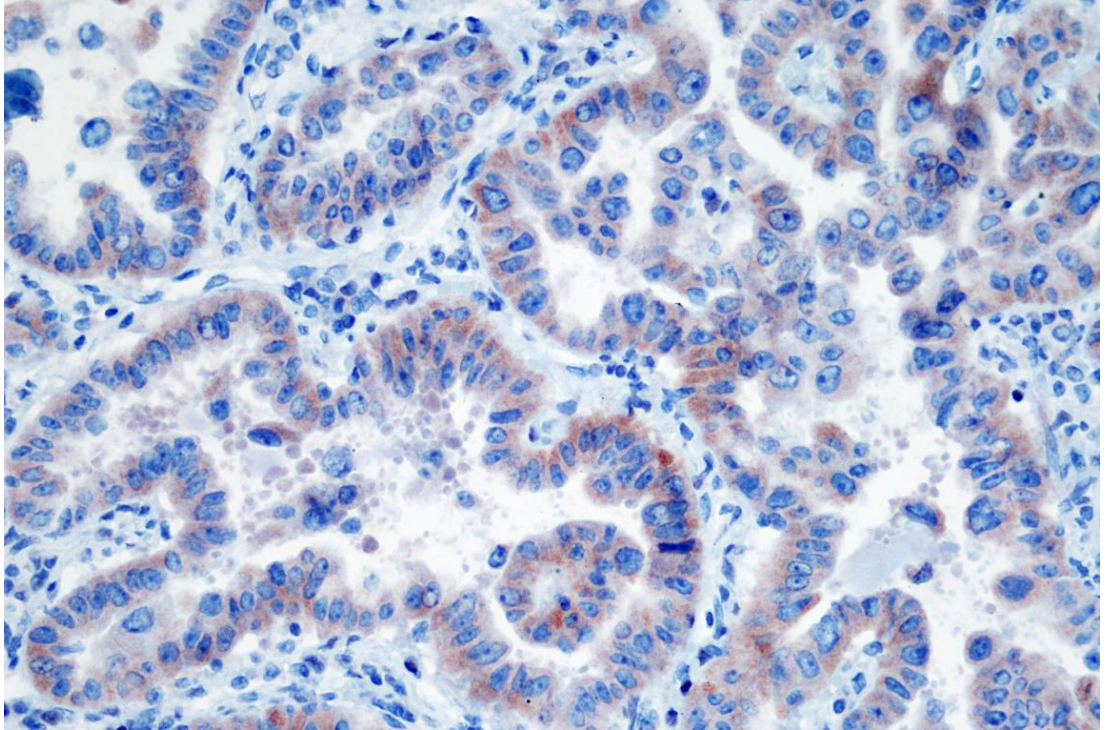


Şekil 18: Gruplara göre KOC boyanma şiddeti.

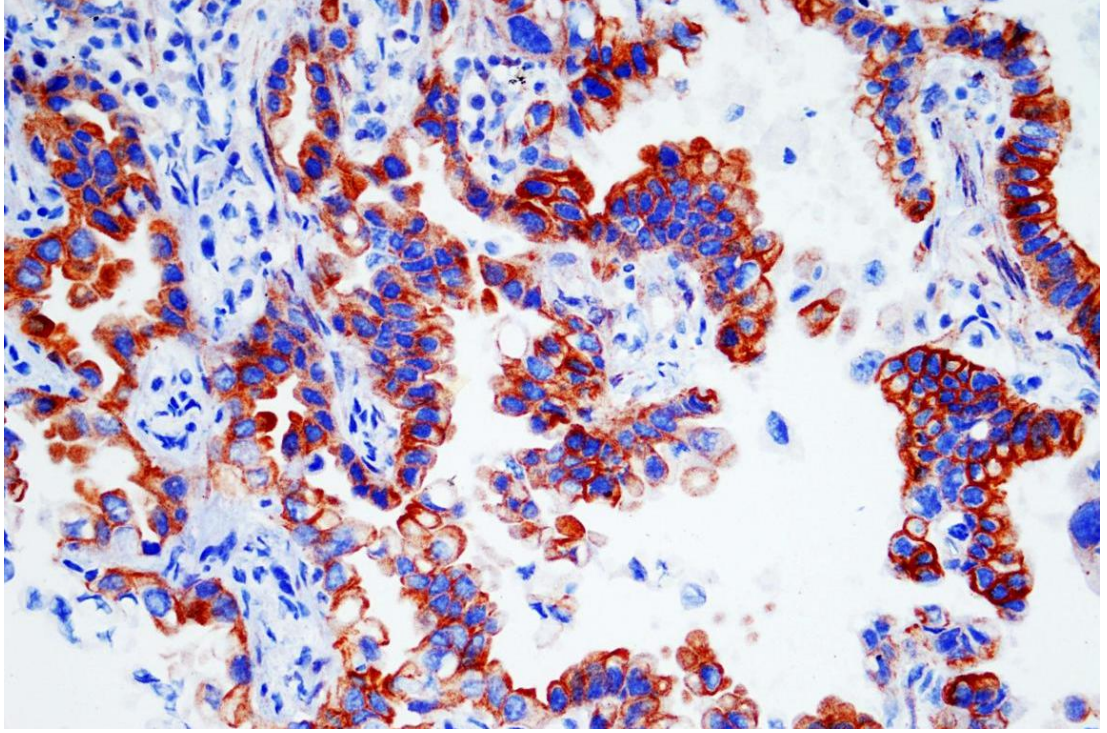
Çalışmadaki 30 AAK olgusuna İHK'sal olarak uygulanan KOC ile 7'sinde (% 23.3) boyanma görülmezken, 23'ünde (% 76.6) pozitiflik belirlendi (Tablo 10). KOC ile boyanma yaygınlığı olguların 2'sinde (% 6.6) bir pozitif, 6'sında (% 20) iki pozitif ve 15'inde (% 50) üç pozitif olarak bulundu (Şekil 14, Tablo 10). Boyanma şiddeti olguların 6'sında (% 20) bir pozitif (Şekil 19), 14'ünde (% 46.6) iki pozitif (Şekil 20) ve 3'ünde (% 10) üç pozitif (Şekil 21) olarak saptandı (Şekil 18).



Şekil 19: AAK'da KOC ile (+) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).

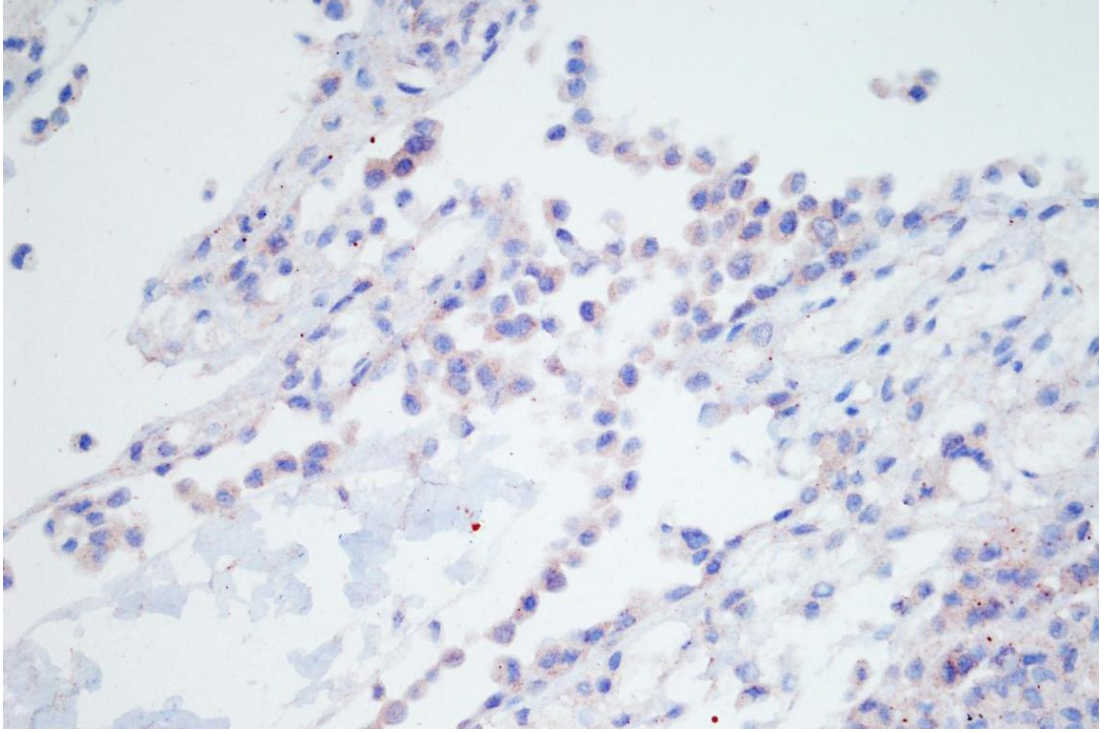


Şekil 20: AAK'da KOC ile (++) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).

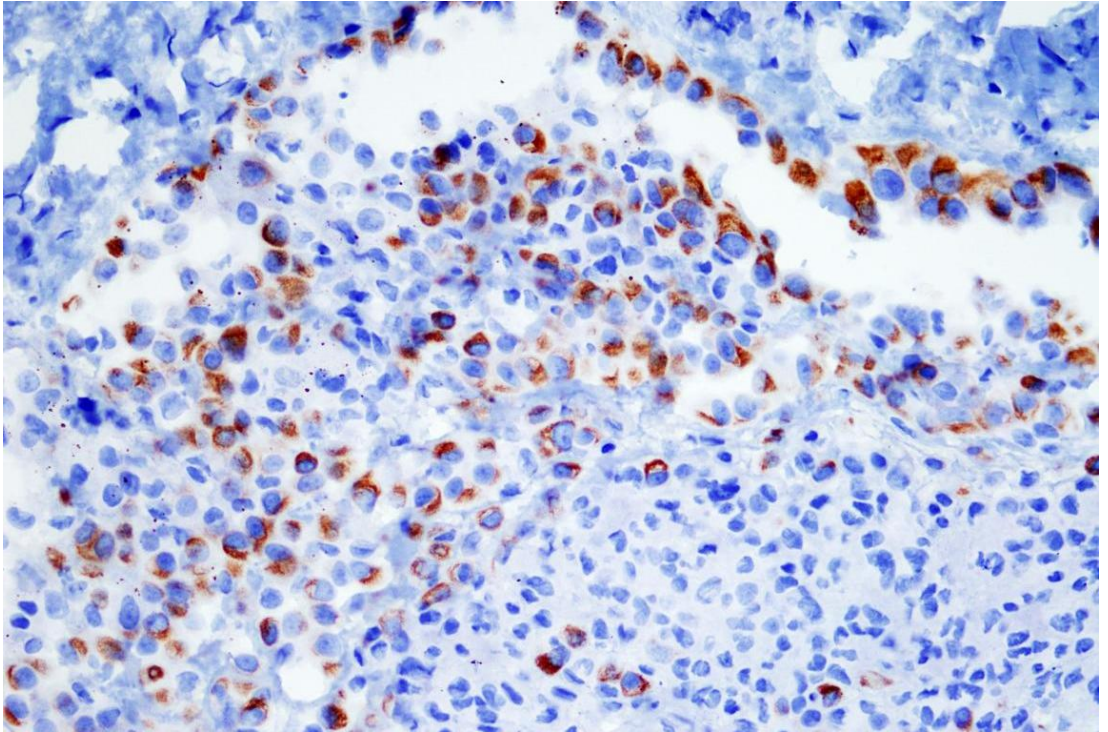


Şekil 21: AAK'da KOC ile (+++) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).

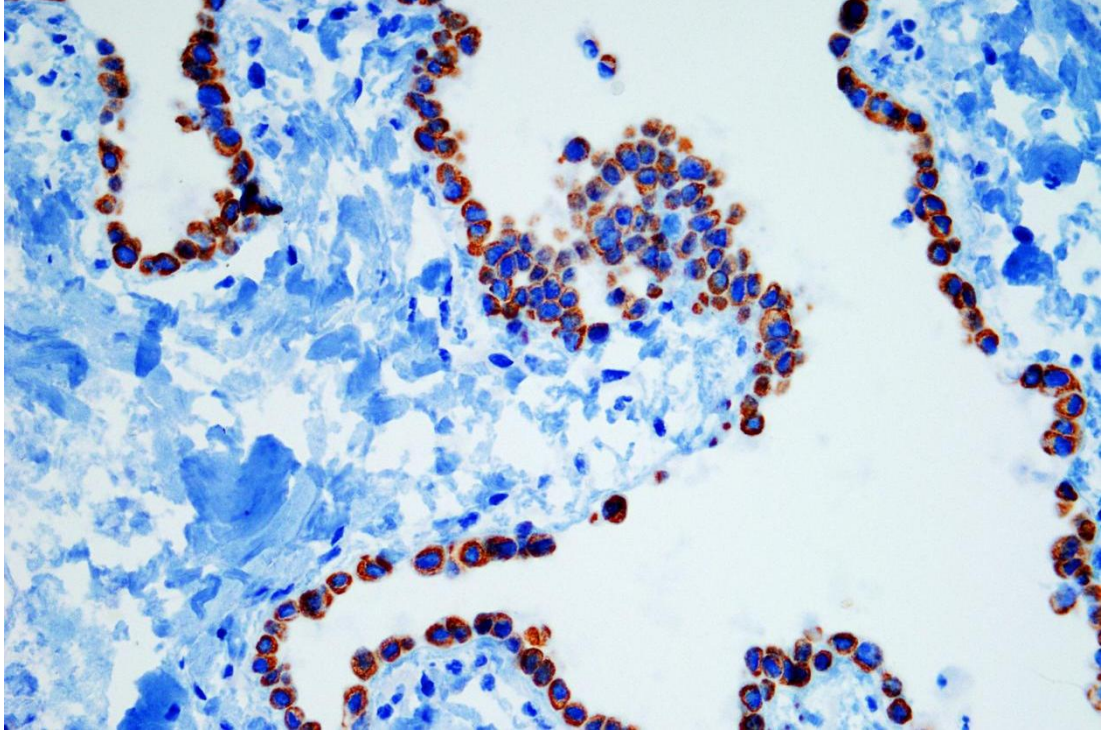
Çalışmadaki 30 RMH olgusunun 16'sı (% 53.3) KOC ile boyanmazken, 14'ünde (% 46.6) KOC ile pozitif boyanma belirlendi (Tablo 10). KOC ile boyanan olgularda yaygınlık, 2'sinde (% 6.6) iki pozitif, 12'sinde (% 40) üç pozitif olup, bir pozitif boyanma görülmedi (Şekil 14, Tablo 10). KOC ile boyanan olguların 1'inde (% 3.3) boyanma şiddeti bir pozitif (Şekil 22), 4'ünde (% 13.3) iki pozitif (Şekil 23) ve 9'unda (% 30) üç pozitif (Şekil 24) olarak bulundu (Şekil 18).



Şekil 22: RMH'de KOC ile (+) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).



Şekil 23: RMH'de KOC ile (++) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).



Şekil 24: RMH'de KOC ile (+++) boyanma şiddeti (İmmünperoksidaz, X400).

KOC ile boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından MM ve AAK olguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak MM ve AAK ile RMH olguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 11).

4. TARTIŞMA

Malign mezotelyoma plevra, periton, perikard, tunika vajinalis testis ve diğer vücut boşluklarını döşeyen serozal yüzeylerden gelişen nadir bir tümördür (45 – 47, 78). Endüstrileşmiş ülkelerde asbest kullanımına paralel olarak görülme sıklığı hızla yükselmektedir (79).

Malign mezotelyomanın karakteristik özelliği çok çeşitli histolojik paternler gösterebilmesi ve sitomorfolojik özelliklerinin oldukça geniş olmasıdır (62, 80). MM'de tümör hücreleri epitelyal, sarkomatöz ve/veya bifazik diferansiasyon gösterebilir. Epitelyal MM baskın olarak tübüler ve papiller patern içeriyorsa, akciğer adenokarsinomları ve diğer epitelyal tümörlerle karışabilir. Eğer sarkomatoid morfoloji hâkimse, pleomorfik özelliklere sahip veya iğsi hücrelerin oluşturduğu sarkomlar ile sarkomatoid karsinomlarla ayırıcı tanı güçlüğü yaşanır (78, 80). MM tanısı, tümörü oluşturan hücrelerin “mezotelyal”, “epitelyal” veya “sarkomatöz” diferansiasyonunu göstermek için İHK'nın da yardımıyla patolojik olarak konur. İHK'dan daha az etkili olduğu düşünülen HK ve elektron mikroskopi gibi diğer yardımcı teknikler de MM tanısında faydalı olabilir (78).

Günümüzde MM tanısında kullanılan tek başına % 100 duyarlı ve özgül bir belirleyici yoktur (62, 78, 80). Bu durum araştırmacıları duyarlılığı ve özgüllüğü farklı çok sayıda mezotelyal ve epitelyal belirleyicinin araştırılmasına yöneltmiştir (78). Malign mezotelyomanın İHK'sal tanısı panCK yanısıra, sıklıkla iki ya da daha fazla pozitif mezotelyoma belirleyicisi ve iki ya da daha fazla pozitif karsinom belirleyicisinin bir panel şeklinde uygulanmasına dayanır (78, 80). Ancak tanıda kullanılacak antikorların seçiminde tümörün lokalizasyonu, histolojik paterni ve hastanın yaşı gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü bu belirleyiciler değişik karsinom tiplerinde farklı şekillerde salınır. Sadece plevraya lokalize, tübüler veya papiller paterndeki bir tümör için ayırıcı tanıda öncelikle mezotelyoma ve AAK düşünülür. Ancak tümör kadın hastada, peritona sınırlı ve papiller paterne sahipse ayırıcı tanıda peritoneal mezotelyoma, primeri over olan metastatik seröz karsinom veya primer peritoneal seröz karsinom akla gelmelidir (80). Günümüzde MM'nin çeşitli alt tiplerinde kullanılmak için genel olarak kabul görmüş antikor paneli üzerinde fikir birliği yoktur (46, 78).

Epitelyal tip MM'nin sitolojik atipi içeren RMH'den ayrımı çok zor olabilir (78). Plevral boşluktaki enfeksiyonlar, kollojen damar hastalıkları, pulmoner enfarktüs, ilaç reaksiyonları, pnömotoraks, plevraya yakın yerleşimli akciğer karsinomları, cerrahi, travma ve nonspesifik inflamasyonlar gibi bazı sebepler mezotel hücrelerinde hiperplaziye yol açar (30, 61, 81). Yoğun mezotelyal reaksiyonlara plevra yanı sıra periton ve perikarda da rastlanır (30). Gerçek stromal invazyonun olmaması, "zonasyon" olarak tanımlanan plevral yüzeyden derine doğru hücreliliğin azalarak daha fibrotik bir görünüme dönüşmesi, sitolojik atipinin efüzyona yakın alanlara sınırlı olması, mezotelyal yüzeye dik uzanan damar yapılarının eşlik etmesi, nekroz yokluğu ve belirgin storiform paternin eşlik etmemesi MM'den benign reaktif mezotelyal hiperplazi ayrımında yardımcı histopatolojik özelliklerdir (78). Bazen de RMH'de malign neoplazmi andırır şekilde artmış hücrelilik, sitolojik atipi, çok sayıda mitoz, nekroz ve fibröz doku içerisinde mezotel hücrelerinin girerek oluşturduğu yalancı invazyon görüntüsü izlenebilir (30, 61). Bu nedenle benign ve malign mezotelyal proliferasyonların, özellikle küçük biyopsi örneklerinde ve stromal invazyonun net olarak değerlendirilemediği durumlarda tek başına morfoloji ile ayrımı zordur (30, 61, 82). Sadece morfolojik bulgularla kesin tanıya gitmek mümkün olmadığından İHK'sal yöntemlerin uygulanması gerekmektedir (30). Ancak günümüzde MM ve RMH ayrımında genel olarak kabul görmüş değerli bir İHK'sal belirleyici yoktur (11, 82).

Malign mezotelyoma tanısında stroma ve yağ dokusu invazyonunun gösterilmesi anahtar özelliktir (30, 61). İnvazyon panCK ve kalretinin gibi İHK'sal boyalarla en iyi şekilde gösterilir. Mezotelyomada invazyon bazen göze çarpmaz ve tümör hücreleri sadece mezotelyal boşluk altındaki kollojen dokunun ilk birkaç tabakası içerisinde görülebilir. Bazı yayınlarda, MM'nin histolojik özellikleri yanı sıra solid tabakalar şeklinde malign tümör hücreleri görülürse tanı için invazyon varlığının gerekli olmadığı bildirilmiştir (30).

Yapılan çalışmalarda RMH'nin MM'den ayrımında İHK'sal olarak keratin, p53, EMA ve desmin belirleyicileri önerilmiştir (30). Attanoos ve ark.'nın (83) yaptığı çalışmada, 60 MM ve 40 RMH içeren olgular incelenmiş ve MM'de sıklıkla keratin, EMA ve p53 ile boyanma görülürken, RMH'de desmin ile güçlü; keratin, p53 ve EMA ile fokal boyanma olduğu bulunmuştur (30, 78, 83). Ancak bu

sonuçlara göre MM ve RMH'nin keratin, p53 ve EMA belirleyicileri ile boyanma özellikleri açısından örtüşmeler vardır. Bu durum hematoksilin – eozin (HE) boyalı kesitlerde görülen histomorfolojik özelliklerle, İHK'sal bulguların dikkatli bir şekilde korelasyonu ile çözümlenebilir (78). Marchevisky ve ark.'nın (78) yaptıkları çalışmada ise MM'de nadir olarak desmin ve sıklıkla da nükleer p53 boyanması saptanmıştır. Bundan dolayı tümör hücrelerinde güçlü desmin pozitifliğinin olması ancak nükleer p53 boyanmasının olmaması durumunda, MM tanısını koymadan önce bir kez daha dikkatli değerlendirmek gerektiği vurgulanmıştır (78).

King ve ark.'nın (81) yaptıkları çalışmada, RMH ve MM ayırımında duyarlılığı ve özgüllüğü % 90'dan daha düşük olmasına rağmen, desmin ve EMA'nın en faydalı belirleyiciler olduğu bildirilmiştir (81). Taheri ve ark.'nın (82) yaptıkları çalışmada RMH'den MM ayırımında, hücre proliferasyon belirleyicileri olan Ki67 ve repp-86'dan oluşan kombinasyonun faydalı olduğu bulunmuştur (82). Deniz ve ark.'nın (2) yaptıkları çalışmada ise MM ve RMH ayırıcı tanısında D2-40'nin faydalı olmadığı bildirilmiştir (2).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda MM ve AAK ile RMH ayırımında GLUT-1 ve KOC'un duyarlı ve özgül belirleyiciler olduğu üzerinde durulmaktadır (61).

Yaklaşık 80 yıl önce Warburg'un tanımlaması ile kanser hücrelerinin çoğalmasının, artmış glikoz metabolizması ile desteklenen, enerji ilişkili bir süreç olduğu ortaya konulmuştur. Daha sonra yapılan birçok çalışmada da, hücrelerin glikozu alabilmesi için glikoz taşıyıcılarının aracılık ettiği belirlenmiştir. Malign hücrelerdeki yüksek enerji ihtiyacını karşılamak için glikoz kullanımında artış, taşıyıcı proteinlerin de artışı gerektirmektedir. Özellikle GLUT-1, birçok tümörde glikozun hücre içine geçişinden sorumludur (12). Artmış GLUT salınımı, pek çok malign tümör yanısıra iskemi, hipoksi gibi enerji kaynağı olarak glikolizin kullanıldığı durumlarda da görülür. Bu olay tümör hücrelerinin hızlı büyümesinde ve artan metabolik ihtiyaçlarının karşılanması için yeterli enerji desteğinin sürdürülmesinde, GLUT-1'in aşırı salınımının önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (11).

GLUT-1 salınımı meme, baş-boyun, mesane ve böbrek gibi çeşitli organlardan gelişen karsinomlarda görülür (11). Kojika ve ark.'nın (18) yaptıkları

çalışmada, yüksek duyarlılık (% 72) ve özgüllüğünden (% 100) dolayı GLUT-1'in timik karsinomlarda en iyi belirleyici olduğu bildirilmiştir (18). Airley ve ark.'nın (20) yaptıkları çalışmada, 34 lenfoma olgusunun 9'unda, 12 melanom olgusunun 6'sında, 16 glioblastom olgusunun 5'inde nekroz çevresindeki alanlarda daha yoğun olmak üzere GLUT-1 pozitifliği saptanmıştır. Yine bu çalışmada 54 akciğer karsinomunun 43'ünde, 84 kolon karsinomunun 22'sinde ve 60 over karsinomunun 23'ünde GLUT-1 ile boyanma olduğu görülmüştür (20). Legan ve ark.'nın (13) yaptıkları çalışmada, safra kesesinin benign, premalign ve malign lezyonlarında GLUT-1 salınımı incelenmiş ve bunun sonucunda düşük dereceli displazilerde % 20, yüksek dereceli displazilerde % 40 ve karsinomlarda % 51.8 oranında GLUT-1 salınımının olduğu, ancak normal safra kesesi dokusunda görülmediği saptanmıştır. Sung ve ark.'nın (19) yaptıkları başka bir çalışmada ise, 67 ampulla vateri karsinomu olgusunun 38'inin (% 57.7), 52 pankreas karsinomu olgusunun 27'sinin (% 51.8), 121 ekstrahepatik biliyer duktus karsinomu olgusunun 38'inin (% 31.4) ve 115 safra kesesi karsinomu olgusunun 53'ünün (% 46.5) GLUT-1 ile boyanma gösterdiği bildirilmiştir.

Reaktif mezotel hiperplazisinde GLUT-1 pozitifliği Afify ve ark.'nın (84) yaptıkları çalışmada % 0, Zimmermann ve ark.'nın (85) yaptıkları çalışmada % 3, Burstein ve ark.'nın (86) yaptıkları çalışmada % 20 olarak bildirilmiştir. Kato ve ark.'nın (11) yaptıkları çalışmada 40 RMH olgusunun hiç birinde GLUT-1 ile boyanma görülmezken, 48 MM olgusunun tümünde GLUT-1 ile boyanma olduğu saptanmıştır (11). Yine Chicago Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, 40 benign mezotelyal proliferasyon (20 normal, 20 reaktif) olgusunun hiçbirinde GLUT-1 ile boyanma olmadığı, ancak 55 MM olgusunun 46'sında (% 80) zayıf – güçlü boyanma olduğu bildirilmiştir (87).

Çalışmamızda RMH olgularında GLUT-1 pozitifliği % 6.6, MM'de ise % 80 olarak bulundu. İstatistiksel olarak GLUT-1 yaygınlığı ve şiddeti açısından MM olgularıyla RMH olguları arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Literatürde yaygın olarak IMP3 adıyla bilinen KOC, son zamanlarda GLUT-1 ile birlikte RMH'den MM ayırımında duyarlı ve özgül olduğu bildirilen diğer bir İHK'sal belirleyicidir (21, 61). İlk olarak pankreatik karsinom hücrelerinden elde edilmiş ve daha sonraları yapılan çalışmalarda insanlardaki pek çok malign tümörde

salındığı bildirilmiştir (21, 62). IMP ailesi, hücre büyümesinin düzenlenmesi, farklılaşması ve apoptozisde önemli rol oynar ve artan IMP3 salınımı neoplastik hücre proliferasyonunu başlatır (62).

Yapılan çalışmalarda IMP3'ün farklı organ sistemlerine ait benign lezyonlar ile düşük dereceli displaziden, yüksek dereceli displazi ve invaziv karsinom ayırımında faydalı bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (21). Reiner ve ark.'nın (65) yaptıkları çalışmada ekstrahepatik biliyer sistem rezeksiyon materyallerinde IMP3 salınımı incelenmiş ve yüksek dereceli displazi içeren olgularda IMP3 ile % 100, kolanjiokarsinomlarda % 36.8 – % 50 (intrahepatik % 36.8; ekstrahepatik % 50) pozitif boyanma olduğu bulunmuştur. Ancak normal ve inflame biliyer duktus ile düşük dereceli displazi içeren biliyer duktusta, IMP3 ile boyanmanın zayıf ya da negatif olduğu saptanmıştır (65). Lu ve ark.'nın (88) yaptıkları çalışmada yüksek dereceli ve düşük dereceli özofagus displazilerinde IMP3 salınımı incelenmiş ve düşük dereceli displazi içeren olguların % 14'ünde IMP3 pozitifliği görülürken, yüksek dereceli displazi içeren olguların % 94'ünde IMP3 pozitifliği bulunmuştur. Li ve ark.'nın (89) yaptıkları başka bir çalışmada serviksin insitu adenokarsinomlarında % 93.2 oranında orta-güçlü derecede IMP3 boyanması saptanırken, tubal metaplazi odaklarında veya benign endoservikal glandların hiçbirinde IMP3 ile boyanma olmadığı gözlenmiştir. Özkalay ve ark.'nın (90) yaptıkları çalışmada benign ürotelyal epitel, düşük dereceli noninvaziv ürotelyal karsinom ve yüksek dereceli noninvaziv ürotelyal karsinom tanısı almış olgularda IMP3 salınımı saptanmazken, düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının % 11.76'sında ve yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının % 55'inde IMP3 salınımı saptanmıştır.

Wagner ve ark.'nın (91) yaptıkları başka bir çalışmada IMP3'ün, hepatik adenomdan hepatoselüler karsinom ayırımında değerli bir belirleyici olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre iyi-orta derecede diferansiye hepatoselüler karsinomların % 63'ünde orta-güçlü derecede IMP3 pozitifliği saptanırken, hepatik adenomlar ve nonneoplastik karaciğer dokusunda IMP3 ile boyanma olmadığı görülmüştür (91). Jin ve ark.'nın (92) yaptıkları çalışmada ise papiller tiroid karsinomu, folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ve folliküler karsinomda, folliküler adenom ve hiperplastik nodüllerle karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde IMP3 salınımının olduğu bildirilmiştir.

Vücut sıvılarında benign reaktif mezotel hücrelerinden MM ve metastatik karsinom hücrelerinin ayırımında IMP3'ün değerini bildiren çok sayıda çalışma vardır (21). Hanley ve ark.'nın (62) seröz sıvılarda yaptıkları çalışmada IMP3'ün özellikle kalretinin ve sitokeratin 5/6 ile birlikte kullanıldığında MM ve metastatik karsinomdan, reaktif mezotel hücrelerinin ayırımında faydalı olabileceği bildirilmiştir. Ikeda ve ark.'nın (61) yaptıkları çalışmada ise sıvı örneklerinde reaktif mezotel hücrelerinin sadece % 5.1'inde IMP3 ile boyanma görülürken, malign efüzyonların % 72.6'sında boyanma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre sıvılarda malignite tanısı koymada IMP3'ün özgüllüğü % 94.9, duyarlılığı % 72.6 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada periton sıvılarında IMP3'ün duyarlılığının daha yüksek (% 92.3) olduğu saptanmıştır (61).

IMP3'ün cerrahi materyallerde RMH'den MM ayırımında faydalı bir belirleyici olduğunu bildiren az sayıda çalışma vardır (21, 61). Sojka ve ark.'nın (69) yaptıkları çalışmada malign plevral mezotelyomaların % 72.7'sinde IMP3 pozitifliği görülürken, normal mezotel hücrelerinde IMP3 ile boyanma olmadığı saptanmıştır. Xu ve ark.'nın (70) yaptıkları çalışmada malign plevral mezotelyoma, basit mezotelyal hiperplazi ve atipik mezotelyal hiperplazi içeren biyopsilerde IMP3 salınımı incelenmiştir. Basit ve atipik mezotelyal hiperplazi ayırımı özellikle ezilme artefaktı içeren örneklerde ışık mikroskopideki morfolojiye ve İHK'sal bulgulara dayanarak zor olabilir. Xu ve ark. çalışmalarının sonucunda basit mezotelyal hiperplazi içeren örneklerde IMP3 ile boyanma olmadığını, ancak malign plevral mezotelyomaların % 64'ünün IMP3 pozitifliği gösterdiğini bulmuşlardır. Yine bu çalışmada atipik mezotelyal hiperplazi örneklerinin 3'ünde değişen oranlarda IMP3 pozitifliği saptanmıştır (70).

Çalışmamızda RMH olgularında KOC pozitifliği % 46.6, MM olgularında ise % 83.3 olarak bulundu. İstatistiksel olarak KOC yaygınlığı ve şiddeti açısından RMH olguları ile MM olguları arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0.05$). MM olgularında KOC pozitifliği GLUT-1 pozitifliğinden daha yüksek olmasına rağmen, spesifitesinin MM'de GLUT-1'e göre daha düşük olması nedeniyle, MM ve RMH ayırımında GLUT-1'in daha faydalı bir belirleyici olabileceği düşünüldü.

KOC pozitifliği malignite tanısı için % 100 spesifik değildir. Yapılan çalışmalar, mezotel hücrelerinde rejenerasyon ve proliferasyona yol açan sebeplerde

KOC pozitifliği olduğunu göstermiştir (62). Nitekim çalışmamızda iltihabın olmadığı ve tek sıralı mezotel hücrelerinden oluşan basit mezotelyal hiperplazide KOC negatifken, yoğun iltihabın eşlik ettiği 14 RMH olgusunda (% 46.6) orta (++) ve şiddetli (+++) derecede KOC pozitifliği saptandı.

Epiteloid tip MM, tübülöpapiller ve solid patern başta olmak üzere çok farklı paternler gösterebildiğinden AAK ile karışabilmektedir. Morfolojik bulgular yeterli olmadığından ayırıcı tanıya giderken İHK'sal yöntemlerin uygulanması gerekmektedir (8). Bu konuyla ilgili literatürde çok sayıda makale mevcut olup bunların çoğu MM ve AAK'da kullanılan İHK'sal belirleyicilerin duyarlılık ve özgüllüğünü saptamaya yöneliktir. Bunlar içerisinde duyarlılığı ve özgüllüğü göz önüne alındığında en iyi pozitif mezotelyoma belirleyicilerinin; kalretinin, sitokeratin 5/6, podoplanin ve WT-1 olduğu, en iyi pozitif karsinom belirleyicilerinin ise; MOC-31, Ber-EP4, B72.3, CEA, BG-8 ve TTF-1 olduğu sonucuna varılmıştır. AAK'larda yüksek düzeydeki özgüllüğünden dolayı TTF-1, tümörün akciğer kaynaklı olduğunun doğrulanmasında diğer belirleyicilerden daha üstündür. Epiteloid mezotelyoma ile AAK ayırımında iki pozitif mezotelyoma belirleyicisi ile iki pozitif karsinom belirleyicisinin uygulanması önerilmektedir (80).

Çalışmamızda MM'de GLUT-1'in sensitivitesi % 80, spesifitesi % 93.3 iken, KOC'un sensitivitesi % 83.3, spesifitesi % 53.3 olarak bulundu. Adenokarsinomda ise GLUT-1'in sensitivitesi % 83.3, spesifitesi % 93.3 iken, KOC'un sensitivitesi % 76.6, spesifitesi % 53.3 saptandı. Bu sonuçlara göre GLUT-1 ve KOC'un hem MM hem de AAK'da yüksek sensitivitelerinden dolayı özellikle sıvılarda malign – benign hücre ayırımının gerektiği olgularda faydalı olabileceği düşünüldü.

Yaziji ve ark.'nın (93) yaptıkları çalışmada epiteloid MM ve AAK ayırımında kalretinin, BG-8 ve MOC-31'den oluşan İHK'sal panelin % 96 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda akciğer adenokarsinomlarının % 34.3 – 100'ünde GLUT-1 salınımının olduğu gösterilmiştir (11, 93). Kato ve ark.'nın (11) yaptıkları çalışmada, malign plevral mezotelyoma olgularının tümünde GLUT-1 pozitifliği izlenirken, 58 akciğer karsinomu olgusunun 56'sında (% 96.5) pozitiflik görülmüştür. Bu çalışmanın sonucu GLUT-1'in, MM ve AAK ayırımında faydalı olamayacağını göstermiştir (11).

Çalışmamızda MM'de GLUT-1 pozitifliği % 80, AK'da ise % 83.3 olarak bulundu. İstatistiksel olarak GLUT-1 yaygınlığı ve şiddeti açısından MM ve AAK olguları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Bu sonuç literatüre benzer şekilde MM ve AAK ayrımında GLUT-1'in faydalı olamayacağını düşündürdü.

Tümörde GLUT-1 pozitifliğindeki heterojenite daha önceki yayınlarda bildirilmiştir. Skuamöz hücreli karsinomda tümör adacıklarının merkezinde ve nekroza yakın alanlarda, periferik alanlardan daha güçlü GLUT-1 boyanması saptanmıştır. Adenokarsinomda ise az diferansiye tümör alanlarının iyi diferansiye alanlardan daha güçlü boyandığı gözlenmiştir (11). Çalışmamızda GLUT-1 yaygınlığının hücrelerin yarısından daha fazlasında saptandığı (+++) olgu sayısı MM'de 10 (% 33.3), AAK'da ise 16 (% 53.3) olarak bulundu. Bu sonuçlar bize, biyopsi örneği küçükse ve tümöral alanı içermiyorsa GLUT-1 negatifliğinin olması malignite tanısını dışlamayacağını, ancak GLUT-1 pozitifliğinin malignitenin kesin tanısını koymada yardımcı olabileceğini gösterdi.

Akciğer adenokarsinomlarında IMP3 salınımı ile ilgili literatür bilgileri çok azdır (21). Yakın zamanda Bellezza ve ark.'nın (29) yaptıkları bir çalışmada, küçük hücre dışı akciğer karsinomlarından oluşan 126 olgu IMP3 salınımı açısından değerlendirilmiş ve küçük hücre dışı akciğer karsinomlarının % 55'inde ve BAK'ların % 25'inde IMP3 ile pozitif boyanma olduğu saptanmıştır. Jennifer ve ark.'nın (21) yaptıkları çalışmada 41 orta – az diferansiye adenokarsinom olgusunun 29'unda, 10 BAK olgusunun 4'ünde ve 36 iyi diferansiye adenokarsinom olgusunun 13'ünde IMP3 ile boyanma olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda KOC pozitifliği AAK'da % 76.6, MM'de ise % 83.3 olarak bulundu. İstatistiksel olarak KOC boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından MM ve AAK arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Bu sonuç GLUT-1 ile alınan sonuçlara benzer şekilde KOC'un da, MM ve AAK ayrımında faydalı olamayacağını düşündürdü.

Çalışmamızda elde edilen verileri özetleyecek olursak;

1. GLUT-1 ile pozitiflik MM olgularının % 80'inde, AAK olgularının % 83.3'ünde ve RMH olgularının % 6.6'sında bulundu.
2. KOC ile pozitiflik MM olgularının % 83.3'ünde, AAK olgularının % 76.6'sında ve RMH olgularının % 46.6'sında bulundu.
3. Malign mezotelyoma olgularında GLUT-1 ve KOC belirleyicilerinin her ikisiyle de pozitiflik görülmesine rağmen, GLUT-1'in spesifitesi MM'de daha yüksekti.
4. Akciğer adenokarsinomu olgularında da benzer şekilde GLUT-1 ve KOC belirleyicilerinin her ikisiyle de pozitiflik görülmesine rağmen, GLUT-1'in spesifitesi AAK'da daha yüksekti.
5. Reaktif mezotel hiperplazisi olgularında KOC pozitifliği GLUT-1 pozitifliğinden daha yüksekti.
6. GLUT-1 yaygınlığı ve şiddeti açısından MM ve AAK olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken, bu grupların RMH ile karşılaştırılması sonucu anlamlı bir fark bulundu.
7. KOC yaygınlığı ve şiddeti açısından GLUT-1 ile benzer şekilde, MM ve AAK olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken, bu grupların RMH ile karşılaştırılması sonucu anlamlı bir fark bulundu.

Sonuç olarak; GLUT-1 ve KOC belirleyicilerinin, MM'den AAK'ların ayrımında faydalı olmadığı, ancak RMH'nin MM ve AAK'dan ayrımında büyük yarar sağlayabileceği kanısına varıldı.

5. KAYNAKLAR

1. Gümürdülü D, Zeren H, Cagle P, Kayaselçuk F, Alparslan N, Kocabaş A, Tuncer İ. 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. *Pathol Oncol Res* 2002; 8: 188-193.
2. Deniz H, Kibar Y, Güldür ME, Bakır K. Is D2-40 a useful marker for distinguishing malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma and benign mesothelial proliferations?. *Pathol Res and Pract* 2009; 205: 749-752.
3. Wagner JC, Sleegs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Med* 1960; 17:260.
4. Aydın F, Yerci Ö. Malign mezotelyoma ve primer akciğer adenokarsinomu ayırıcı tanısında immünhistokimyasal analiz. *Türk Patoloji Dergisi* 2004; 20: 60-65.
5. Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1031-1051.
6. King JE, Thatcher N, Pickering C, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology* 2006; 48: 223-232.
7. Weiss SW, Goldblum JR (editors). *Mesothelioma*. Enzinger & Weiss's *Soft Tissue Tumors*. 5 th ed, St Louis. Mosby, 2008: 789-823.
8. Akyıldız EÜ, Öz B, Akı H, Demirkaya A. Plevral epiteloid malign mezotelyoma ile adenokarsinom ayırıcı tanısında immünhistokimya; bir panel önerisi. *Türk Toraks Dergisi* 2010; 11: 144-148.
9. Tot T. The value of cytokeratins 20 and 7 in discriminating metastatic adenocarcinomas from pleural mesotheliomas. *American Cancer Society* 2001; 92: 2727-2732.
10. Elagöz Ş, Eğilmez R, Aker H. Plevra biyopsilerinde; reaktif mezotel hiperplazisi, malign mezotelyoma ve adenokarsinom metastazının ayırıcı

tanısında immünohistokimya (CEA) ve Ag-NOR metodunun değeri. Türk Patoloji Dergisi 1999; 1: 8-12.

11. Kato Y, Tsuta K, Seki K, Maeshima AM, Watanabe S, Suzuki K, et al. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 2007; 20: 215-220.
12. Dağlı AF, Özercan MR. Endometriumun benign, premalign ve malign lezyonlarında GLUT-1 ile Ki-67'nin ayırıcı tanıdaki yeri. *Fırat Tıp Dergisi* 2006; 11: 93-97.
13. Legan M, Tevzic S, Tolar A, Luzar B, Marolt VF. Glukoz transporter-1 (GLUT-1) immunoreactivity in benign, premalignant and malignant lesions of the gallbladder. *Pathol Oncol Res* 2010; 10: 9281-9287.
14. Younes M, Brown RW, Stephenson M, Gondo M, Cagle PT. Overexpression of GLUT-1 and GLUT-3 in stage1 nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer* 1997; 80: 1046-1051.
15. Ohba S, Fujii H, Ito S, Fujimaki M, Matsumoto F, Furukawa M, et al. Overexpression of GLUT-1 in the invasion front is associated with depth of oral squamous cell carcinoma and prognosis. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 74-78.
16. Suganuma N, Segade F, Matsuzu K, Bowden DW. Differential expression of facilitative glucose transporters in normal and tumour kidney tissues. *BJU Int* 2007; 99: 1143-1149.
17. William A, Ahrens MD, Ridenour R, Caron BL, Miller DV, Folpe AL. GLUT-1 expression in mesenchymal tumors: an immunohistochemical study of 247 soft tissue and bone neoplasms. *Hum Pathol* 2008; 39: 1519-1526.
18. Kojika M, Ishii G, Yoshida J, Nishimura M, Hishida T, Ota S, et al. Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and type B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. *Mod Pathol* 2009; 22: 1341-1350.
19. Sung JY, Kim GY, Lim SJ, Park YK, Kim YW. Expression of the GLUT1 glucose transporter and p53 in carcinomas of the pancreatobiliary tract. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 24-29.

20. Airley R, Evans A, Mobasheri A, Hewitt SM. Glucose transporter Glut-1 is detectable in peri-necrotic regions in many human tumor types but not normal tissues: study using tissue microarrays. *Ann Anat* 2010; 192: 133-138.
21. Jennifer J, Hosey F, Xu H. The use insulin like-growth factor 2 messenger RNA binding protein-3 in diagnostic pathology. *Hum Pathol* 2010; 6: 1-12.
22. Li S, Cha J, Kim J, Kim KY, Kim HJ, Nam W, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3: a novel prognostic biomarker for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010 (doi: 10.1002/hed.21457).
23. Righi A, Zhang S, Jin L, Scheithauer BW, Kovacs K, Kovacs G, et al. Analysis of IMP3 expression in normal and neoplastic human pituitary tissues. *Endocr Pathol* 2010; 21: 25-31.
24. Pryor JG, Simon RA, Bourne PA, Spaulding BO, Scott GA, Xu H. Merkel cell carcinoma expresses K homology domain-containing protein overexpressed in cancer similar to other high-grade neuroendocrine carcinomas. *Hum Pathol* 2009; 40: 238-243.
25. Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, Wu CL, Woda B, Rock K, et al. Oncofetal protein IMP3, a novel molecular marker that predicts metastasis of papillary and chromophobe renal cell carcinomas. *Cancer* 2008; 112: 2676-2682.
26. Ikenberg K, Fritzsche FR, Haerdi UZ, Hofmann I, Hermanns T, Seifert H, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 (IMP3) is overexpressed in prostate cancer and correlates with higher gleason scores. *BMC Cancer* 2010; 10: 341-347.
27. Schaeffer D, Owen DR, Lim HJ, Buczkowski AK, Chung SW, Scudamore CH, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 (IGF2BP3) overexpression in pancreatic ductal adenocarcinoma correlates with poor survival. *BMC Cancer* 2010; 10: 59-67.
28. Findeis-Hosey JJ, Yang Q, Spaulding BO, Wang HL, Xu H. IMP3 expression is correlated with histologic grade of lung adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2010; 41: 477-484.
29. Bellezza G, Cavaliere A, Sidoni A. IMP3 expression in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 2008; 39: 1205-1211.

30. Moore KL, Persaud TV, Torchia MG. İnsan Embriyolojisi. Dalçık H, Yıldırım M (Çeviren) s.202-204, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009.
31. Gökmen FG. Sistematik Anatomi. 2. Baskı, İzmir: Hakan Ofset, 2008: 434-436.
32. Dere F. Anatomi Ders Kitabı. 3. Baskı, Adana: Okullar Pazarı Kitabevi, 1994: 540-565.
33. Eroschenko VP. Histoloji Atlası. Demir R (Çeviren) s.235-250, Ankara, Palme Yayıncılık, 2001.
34. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Kerr KM, Beasley MB (editors). Adenocarcinoma. Advances in Surgical Pathology Lung Cancer. First edition, China: Lippincot Williams & Wilkins, 2011: 11-27.
35. Parkin M, Tyczynski JE, Boffetta P, Samet J, Shields P, Caporaso N. Lung cancer epidemiology and etiology. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (editors). World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC pres Lyon, 2004: 12-15.
36. Colby TV, Noguchi M, Henschke C, Vazquez MF, Geisinger K, Yokose T, et al. Adenocarcinoma. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (editors). World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC pres Lyon, 2004: 35-44.
37. Tan D, Alrawi S. Usual Lung Cancers. Zander DS, Farver CF. Pulmonary Pathology. First Edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2008: 544-562.
38. Moran CA, Suster S. Tumours of the lung and pleura. Fletcher DM (editor). Diagnostic Histopathology of Tumours. Second edition, London Churchill Livingstone, 2000: 171-203.
39. Hasleton PS (editor). Pleural disease. Spencer's Pathology of the Lung. Fifth edition, United Kingdom: Manchester, 1996: 1154-1199.
40. Mooi WJ. Common lung cancers. Hasleton PS (editor). Spencer's Pathology of the Lung. Fifth edition, United Kingdom: Manchester, 1996: 1009-1057.
41. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Hastalığın Patolojik Temeli. Sav A, Özdamar ŞO (Çeviren) s.711-770, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009.

42. Rosai J (editor). Respiratory tract. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th edition, New York: St Louis Sydney Toronto, 2004: 359-393.
43. Comin CE, Novelli L, Boddi V. Calretinin, thrombomodulin, CEA and CD15: useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 529-536.
44. Ögetürk M. Plevra anatomisi ve histolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 1-5.
45. Churg A, Roggli V, Cagle PT, Gibbs AR, Hasleton PS, Henderson DW, et al. Mesothelioma. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (editors). *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC pres Lyon, 2004: 125-144.
46. Dağlı AF. Diffüz plevral malign mezotelyomada patolojik tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2011; 4(1): 50-57.
47. Inai K. Pathology of mesothelioma. *Environ Health Prev Med* 2008; 13: 60-64.
48. Arora VK, Aggarwal S, Mathur S, Rath GK, Julka PK. Pleural mesothelioma: an usual case diagnosed on pleural fluid cytology and immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 509-512.
49. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000-2002. *Lung Cancer* 2004; 45: 17-20.
50. Abutaily AS, Addis BJ, Roche WR. Immunohistochemistry in the distinction between malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: a critical evaluation of new antibodies. *J Clin Pathol* 2002; 55: 662-668.
51. King JE, Hasleton PS. Immunohistochemistry and the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology* 2001; 38: 471-476.
52. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 565-601.
53. Ordonez NG. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesotheliomas: a critical review of old markers, new markers. *Human Pathology* 2002; 33: 953.
54. Attanoos RL, Gibbs AR. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology* 1997; 30: 403-418.

55. Allen TC. Recognition of histopathologic patterns of diffuse malignant mesothelioma in differential diagnosis of pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1415-1420.
56. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, Krausz T, Borczuk A, Cagle PT, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1317-1331.
57. Sandeck HP, Roe OD, Kjaerheim K, Willen H, Larsson E. Re-evaluation of histological diagnoses of malignant mesothelioma by immunohistochemistry. *Diagn Pathol* 2010; 5: 47.
58. Chirieac LR, Corson JM. Pathologic evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 121-124.
59. Burgers J, Damhuis R. Prognostic factors in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004; 45: 49-54.
60. Li L, Xu H, Spaulding BO, Cheng L, Simon R, Yao JL, et al. Expression of RNA-binding protein IMP3 (KOC) in benign urothelium and urothelial tumors. *Hum Pathol* 2008; 39: 1205-1211.
61. Ikeda K, Tate G, Suzuki T, Kitamura T, Mitsuya T. IMP3/L523S, a novel immunocytochemical marker that distinguishes benign and malignant cells: the expression profiles of IMP3/L523S in effusion cytology. *Hum Pathol* 2010; 41: 745-750.
62. Hanley KZ, Facik MZ, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, Bonfiglio TA, et al. Utility of anti-L523S antibody in the diagnosis of benign and malignant serous effusions. *Cancer* 2008; 114: 49-56.
63. King R, Pasha T, Rouillet MR, Zhang PJ, Bagg A. IMP3 is differentially expressed in normal and neoplastic lymphoid tissue. *Hum Pathol* 2009; 40: 1699-1705.
64. Walter O, Prasad M, Lu S, Quinlan RM, Edmiston KL, Khan A. IMP3 is novel biomarker for triple negative invasive mammary carcinoma associated with a more aggressive phenotype. *Hum Pathol* 2009; 40: 1528-1533.
65. Riener MO, Fritzsche FR, Clavien PA, Pestalozzi BC, Hensch NP, Jochum W, et al. IMP3 expression in lesions of the biliary tract: a marker for high-grade

- dysplasia and an independent prognostic factor in bile duct carcinomas. *Hum Pathol* 2009; 40: 1377-1383.
66. Köbel M, Xu H, Bourne PA, Spaulding BO, Shih IM, Mao TL, et al. IGF2BP3 (IMP3) expression is marker of unfavorable prognosis in ovarian carcinoma of clear cell subtype. *Mod Pathol* 2009; 22: 469-475.
 67. Mueller-Pillasch F, Lacher U, Wallrap C, Micha A, Zimmerhacki F, Hameister H, et al. Cloning of a gene highly overexpressed in cancer coding for a novel KH-domain containing protein. *Oncogene* 1997; 14: 2729-2733.
 68. Hart J, Parab M, Mandich D, Cartun RW, Ligato S. IMP3 immunocytochemical staining increases sensitivity in the routine cytologic evaluation of biliary brush specimens. *Diagn Cytopathol* 2010; 00: 1-6.
 69. Sojka KM, Spaulding B, Nielsen GK, Dinnogen SA, Welcher R. Immunoreactivity of anti-L523S on normal and malignant lung pleural tissue biopsies. *Mod Pathol* 2006; 19: 217.
 70. Xu H, Simon R, Bourne PA, Spaulding BO, Wang HL. Immunohistochemical analysis of KOC/IMP3 in malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol* 2008; 21: 353.
 71. Demasi A, Costa AF, Altemani A, Furuse C, Araujo NS, Araujo VC. Glucose transporter protein 1 expression in mucoepidermoid carcinoma of salivary gland: correlation with grade of malignancy. *Int J Exp Path* 2010; 91: 107-113.
 72. Pascual JM, Wang D, Lecumberri B, Yang H, Mao X, Yang R, et al. GLUT-1 deficiency and other glucose transporter diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 627-633.
 73. Amann T, Maegdefrau U, Hartmann A, Agaimy A, Marienhagen J, Weiss TS, et al. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis. *Am J Pathol* 2009; 174: 1544-1552.
 74. Noguchi Y, Marat D, Saito A. Expression of facilitative glucose transporters in gastric tumors. *Hepato Gastroenterol* 1999; 46: 2683-2689.
 75. Haber RS, Rathan A, Weiser KR. GLUT1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer* 1998; 83: 34-40.
 76. Kalir T, Wang B, Goldfischer M. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, borderline and malignant ovarian epithelia. *Cancer* 2002; 94: 1078-1082.

77. Godoy A, Ulloa V, Rodriguez F. Differential subcellular distribution of glucose transporters GLUT1-6 and GLUT-9 in human cancer: ultrastructural localization of GLUT-1 and GLUT-5 in breast tumor tissues. *J Cell Physiol* 2006; 207: 614-627.
78. Marchevsky AM. Application of Immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 397-401.
79. Burdorf A, Jarvholm B, Englund A. Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and the Netherlands. *Int Cancer* 2005; 113: 298.
80. Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? a review and update. *Hum Pathol* 2007; 38: 1-16.
81. King J, Thatcher N, Pickering C, Hasleton P. Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systematic review of published reports. *Histopathology* 2006; 49: 561-568.
82. Taheri ZM, Mehrafza M, Mohammadi F, Khoddami M, Bahadori M, Masjedi MR. The diagnostic value of Ki-67 and repp86 in distinguishing between benign and malignant mesothelial proliferations. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 694-697.
83. Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium: a novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor receptor, p-glycoprotein and bcl-2. *Histopathology* 2003; 43: 231-238.
84. Afify A, Zhou H, Howell L. Diagnostic utility of Glut-1 expression in the cytologic evaluation of serous fluids. *Acta Cytol* 2005; 49: 621-626.
85. Zimmerman RL, Goonewardene S, Fogt F. Glucose transporter Glut-1 is of limited value for detecting breast carcinoma in serous effusions. *Mod Pathol* 2001; 14: 748-751.
86. Burstein DE, Reder I, Weiser K. GLUT-1 glucose transporter: a highly sensitive marker of malignancy in body cavity effusions. *Mod Pathol* 1998; 11: 392-396.

87. Acurio A, Arif Q, Gattuso P. Value of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant mesothelial lesions: United States and Canadian Academy of Pathology annual meeting. *Mod Pathol* 2008; 21: 334.
88. Lu D, Vohra P, Chu PG. An oncofetal protein IMP3: a new molecular marker for the detection of esophageal adenocarcinoma and high grade dysplasia. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 521-525.
89. Li C, Rock KL, Woda BA. IMP3 is a novel biomarker for adenocarcinoma insitu of the uterine cervix: an immunohistochemical study in comparison with p16 (INK4a) expression. *Mod Pathol* 2007; 20: 242-247.
90. Özkalay N, Şentürk N, Düzcan E. IMP3 expression in urothelial carcinomas of the urinary bladder. *Türk Patoloji Dergisi* 2011; 27: 31-37.
91. Wagner DG, Yang Q, McMahon LA. IMP3 expression can distinguish hepatocellular carcinoma from hepatocellular adenoma. *Mod Pathol* 2009; 22: 325.
92. Jin L, Seys AR, Zhang S. Diagnostic utility of IMP3 expression in thyroid neoplasms: a quantitative RT-PCR study. *Diagn Mol Pathol* 2010; 19: 63-69.
93. Yaziji H, Battifora H, Barry TS, Hwang HC, Bacchi CE, Mcintosh MW, et al. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod Pathol* 2006; 19: 514-523.

6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğrenimimi Bursa'da, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 2002 yılında fakülte birincisi olarak mezun oldum. Pratisyen Hekim olarak Maden Hazar Sağlık Ocağı, Mollakendi Sağlık Ocağı, Yazıkonak Sağlık Ocağı, Akçakiraz Sağlık Ocağı ve Sivrice Toplum Sağlığı Merkezi'nde 5 yıl kadar görev yaptıktan sonra Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak 2007 yılı Haziran ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen eğitimime devam etmekte olup evli ve bir çocuk annesiyim.