

T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ
ANABİLİM DALI

MALİGN MEZOTELYOMA VE AKCİĞER ADENOKARSİNOMU AYIRICI
TANISINDA CEA, HBME-1 VE TROMBOMODÜLİN MARKER'LARININ
YERİNİN SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. SERPİL KAPLAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Reşat ÖZERCAN
ELAZIĞ - 2005

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
(FÜBAP, proje no: 1028) tarafından desteklenmiştir.

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge Ardıçoğlu

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. M. Reşat Özercan

Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. M. Reşat Özercan

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. M. Reşat Özercan

.....

Prof. Dr. Necip İlhan

.....

Doç. Dr. İbrahim Özercan

.....

Yrd. Doç. Dr. Nusret Akpolat

.....

Yrd. Doç. Dr. Figen Deveci

.....

Yeğenlerim Azize ve Alper için....

TEŐEKKÜR

Eğitimime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam sayın Prof.Dr. M.Reşat ÖZERCAN'a ve diğer hocalarıma, tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Bilal Üstündağ' a, kliniğin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Serpil KAPLAN

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Akciğerin Normal Yapısı ve Gelişimi	6
3.1.1. Embriyoloji	6
3.1.2. Anatomi	6
3.1.3. Histoloji	8
3.2. Akciğerin Tümörleri	10
3.2.1. Akciğer Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırılması	11
3.2.2. Akciğer Adenokarsinomu	12
3.2.2.1. Epidemiyoloji	12
3.2.2.2. Etyoloji	12
3.2.2.3. Makroskopik Özellikler	12
3.2.2.4. Mikroskopik Özellikler	13
3.2.2.5. Tümör Yayılımı ve Evreleme	15
3.2.2.6. Klinik Gidiş	16
3.2.2.7. Ayırıcı Tanı	16
3.3. Plevra Tümörlerinin Sınıflandırılması	19
3.3.1. Malign Mezotelyoma	19
3.3.1.1. Epidemiyoloji	19
3.3.1.2. Etyoloji	19
3.3.1.3. Makroskopik Özellikler	20
3.3.1.4. Mikroskopik Özellikler	21
3.3.1.4.1. Epiteloid Mezotelyoma	21
3.3.1.4.2. Sarkomatoid Mezotelyoma	23
3.3.1.4.3. Desmoplastik Mezotelyoma	23
3.3.1.4.4. Bifazik Mezotelyoma	23
3.3.1.5. Tümör Yayılımı ve Evreleme	24
3.3.1.6. Klinik Gidiş	24

3.3.1.7. Ayırıcı Tanı	25
3.4. İmmünohistokimyasal Belirleyiciler	25
3.4.1. Trombomodülin	25
3.4.2. Monoklonal antikor HBME-1	26
3.4.3. CEA	26
4. GEREÇ VE YÖNTEM	27
5. BULGULAR	29
6. TARTIŞMA	36
7. KAYNAKLAR	42
8. ÖZGEÇMİŞ	50

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1. Akciğer Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırılması	11
Tablo 2. Plevra Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırılması	19
Tablo 3. Mezotelyoma ve Adenokarsinomlarda İmmünoreaktivite	35
Tablo 4. İmmün marker'ların mezotelyoma için sensitivite ve spesifitesi	35
Tablo 5. İmmün marker'ların Pulmoner adenokarsinom için sensitivite ve spesifitesi	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Adenokarsinomun histolojik görünümü	15
Şekil 2.	MM'nin histolojik görünümü	22
Şekil 3.	Adenokarsinomda CEA ile sitoplazmik boyanma	30
Şekil 4.	MM'da TM ile membranöz boyanma	31
Şekil 5.	MM'da TM ile yoğun membranöz-sitoplazmik boyanma	32
Şekil 6.	MM'da HBME-1 ile boyanma	33
Şekil 7.	MM'da HBME-1 ile sitoplazmik-membranöz boyanma	34

KISALTMALAR LİSTESİ:

BAK: Bronkioloalveolar karsinom

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

CT : Kompüterize Tomografi

İHK : İmmünohistokimya

Tm : Trombomodülin

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. ÖZET

Malign mezotelyoma başta plevra olmak üzere seröz membranlardan gelişen primer bir tümördür. Akciğer adenokarsinomu ve malign mezotelyoma arasındaki ayırım hala patologlar için önemli bir sorundur. İmmünohistokimyasal inceleme bu ayırım için en iyi yardımcı yöntemdir. Ancak günümüzde mezotelyoma ve adenokarsinom için spesifik antijenlerin bulunmaması ve antikörlerin sensitivitesindeki farklılıklardan dolayı bu ayırımda ikili ya da üçlü kombinasyonların daha faydalı olacağı düşünülmektedir.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1994-2004 yılları arasında akciğer adenokarsinomu ve plevral mezotelyoma tanısı alan materyaller çalışmaya alındı. Toplam 12 adenokarsinom ve 18 mezotelyoma materyallerinin parafin bloklarından hazırlanan kesitlerine immünohistokimyasal yöntemlerle CEA, HBME-1 ve Trombomodülin antikörleri uygulandı. Boyanma yoğunluğu ve/veya şiddeti, boyanmanın yaygınlığı ve boyanma lokalizasyonu belirlendi.

CEA ile malign mezotelyoma olgularının %27.7'sinde adenokarsinom olgularının %83.3'ünde pozitiflik belirlendi. Malign mezotelyoma olgularında Trombomodülin pozitifliği %72.2 iken adenokarsinom olgularında %41.6'ydı. HBME-1 ile pozitiflik malign mezotelyoma olgularının %66.6'sında adenokarsinom olgularının %25'inde bulundu.

Malign mezotelyoma olgularında CEA, HBME-1 ve Trombomodülin marker'larının üçüyle de pozitiflik saptandı ancak Trombomodülin ve HBME-1 marker'larının sensitivitesi CEA'nın sensitivitesinden daha yüksekti. Adenokarsinom olgularında da CEA, HBME-1 ve Trombomodülin marker'larının üçüyle de pozitiflik saptandı ancak CEA marker'ının sensitivitesi HBME-1 ve Trombomodülin'den daha yüksekti.

Sonuç olarak CEA, Trombomodülin ve HBME-1 marker'larının malign mezotelyoma ve adenokarsinom için spesifik marker'lar olmadığı ancak üçlü kombinasyon olarak ayırıcı tanıda kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Malign mezotelyoma, adenokarsinom, CEA, Trombomodülin,

HBME-1

2. ABSTRACT

Determining the position of CEA, HBME-1 and Thrombomodulin markers in the differential diagnosis of Malign mesothelioma and lung adenocarcinoma

Malign mesothelioma is a primer tumor that mainly develops from serosal pleura and serosal membranes. It is a problem for pathologists to differ adenocarcinoma of lung and malign mesothelioma from each other. Immunohistochemical investigation is the best method to solve this problem. But at the present time, it is suggested to differ this malignancy from each other that it is beneficial to use double or triple combinations because of the absence of specific antigens for adenocarcinoma and mesothelioma, additionally, diversity in antibody sensitivity.

The materials which had the diagnosis of lung adenocarcinoma and pleural mesothelioma between 1994 and 2004 in Firat University, Medical Faculty, Department of Pathology, were taken into study. Sections, prepared from paraffin blocks of 12 adenocarcinoma and 18 mesothelioma, were carried out CEA, HBME-1, thrombomodulin antibodies. The density and/or severity, prevalence and localization of painting are determined.

The positivity with CEA application was determined in 27.7 % of malign mesothelioma cases and 83.3 % of adenocarcinoma cases. While the positivity of thrombomodulin in malign mesothelioma was 72.2 %, that of adenocarcinoma was 41.6 %. The positivity with HBME-1 application was determined 66.6% and 25% in mesothelioma and adenocarcinoma, respectively.

In malign mesothelioma cases, it was determined as positive with all of CEA, HBME-1 and thrombomodulin but the sensitivity of HBME-1 and thrombomodulin was higher than sensitivity of CEA.

In also adenocarcinoma cases, it was determined as positive with all of CEA, HBME-1 and thrombomodulin markers but the sensitivity of CEA marker was higher than the sensitivity of HMBE-1 and thrombomodulin markers.

In conclusion, it may be suggested that CEA, HMBE-1 and thrombomodulin is not specific markers for malign mesothelioma and adenocarcinoma, but it can be used as triple combination in differential diagnosis.

Keywords: malign mesothelioma, adenocarcinoma, CEA, Thrombomodulin, HBME-1

3. GİRİŞ

Malign mezotelyoma başta plevra olmak üzere seröz membranlarda gelişen primer bir tümördür. Malign mezotelyoma tanısı için sitolojik atipi, nekroz ve proliferen mezotel hücrelerinin derin dokuyu invazyonu gibi histolojik kriterler tanımlanmıştır (1). Ancak plevrayı tutan akciğer adenokarsinomu ve plevral epitelyal mezotelyoma arasındaki ayırımı hala patoloğlar için önemli bir sorundur (1- 9). Klinik, radyolojik ve histolojik bulgular tanı koymakta yeterli olmadığında histokimya, immünohistokimya ve elektron mikroskopi gibi yöntemler tanıya yardımcı olabilir (1, 3, 10- 14). Elektron mikroskopi mezotelyomanın tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir ancak bu tekniğin kullanılması çoğunlukla sınırlıdır. Patoloğlar immünohistokimyanın mezotelyomanın tanısı için en iyi yardımcı yöntem olduğu konusunda fikir birliği içerisinde oldukları (3, 11, 15).

Günümüzde mezotelyoma ve adenokarsinom için spesifik antijenlerin bulunmaması ve antikorların sensitivitesindeki farklılıklardan dolayı ikili ya da üçlü kombinasyonların daha faydalı olacağı düşüncesi çoğu gözlemci tarafından kabul görmektedir (7, 10-12, 16, 17). Son zamanlarda bu iki tümörün ayırıcı tanısı için immünohistokimyasal antikor paneli denemeleri artmıştır, ancak bugüne kadar optimum bir antikor paneli belirlenmemiştir (1, 8, 16, 18).

Bu çalışmanın amacı malign mezotelyoma ve adenokarsinom arasındaki ayırıcı tanıda HBME-1, Trombomodülin ve CEA antikorlarının birlikte uygun immünohistokimya panelini oluşturup oluşturmadığını belirlemektir.

3.1. AKCİĞERİN NORMAL YAPISI VE GELİŞİMİ

3.1.1. EMBRİYOLOJİ

Respiratuar primordium (solunum taslağı) ön barsaktan ayrılırken, trakea denilen bir orta hat ve akciğer tomurcuğu denilen iki lateral çıkıntı (out-pocketing) oluşturur. Daha sonra, akciğer tomurcuğu sağda ana bronş adı verilen üç dala, solda iki dala ayrılarak, sağ akciğerde üç, solda da iki lobun gelişimine zemin oluşturur (19).

Akciğer tomurcukları, kaudal ve lateral yönlerde büyümeye devam ederek, sölom boşluğuna penetre olurlar. Nispeten dar olan bu boşluk, perikardioperitoneal kanal olarak bilinir. Ön barsağın her iki yanında yer alan bu boşluklar zamanla genişleyen akciğer tomurcukları tarafından doldurulur. Sonunda perikardioperitoneal kanallar, peritoneal ve perikardial boşluklardan sırasıyla, plevroperitoneal ve plevroperikardial katlantılarla ayrılır ve geride kalan boşluklara primitif plevral boşluk adı verilir. Akciğeri dıştan saran mezoderm, visseral plevraya dönüşür. Vücut duvarının iç yüzeyini döşeyen mezoderm tabakasından da parietal plevra oluşur. Parietal ve visseral plevralar arasında kalan boşluğa plevral boşluk denir. Gelişimin daha ileri evrelerinde, ana bronşların sürekli bölünmesiyle 6. ayın sonunda yaklaşık 17 yeni bronş jenerasyonu oluşur. Bronşial ağaç son şeklini almak için doğum sonrası altı bölünme daha gösterir (19).

3.1.2. ANATOMİ

Normal yetişkin akciğerleri visseral plevra ile çevrelenmiş olarak diafragma kubbesi üstünden birinci kaburga ve boyun köküne uzanarak torasik kavitenin çoğunu doldurur. Medialde akciğerlere, pulmoner ligament arasında bronşlar, pulmoner arterler, venler ve nöral bağlantıları sağlanır. Medial yüzeyin geri kalanı plevra tarafından mediastinumdan ayrılmıştır (20).

Normal yetişkinlerde her bir akciğerin ağırlığı yaklaşık 500 gr'dır. Akciğer ağırlığı, yaşlandıkça alveollerin genişlemesi ve sonuçta akciğerlerde havanın artması nedeniyle hafifçe azalmaya eğilimlidir (20).

Akciğerler sağda üç, solda iki loba ayrılır. Sağda üst, orta ve alt lob, solda üst ve alt lobdan oluşur. Her lob segmentlere ayrılır, her bir segment değişik sayıda akciğer lobülleri içerir ve her bir lobülde 5-10 asinüs vardır (20).

Yaklaşık bir milimetre çapa sahip olan bronşioler kıkırdaksız hava yolları olup iyi sınırlıdır. Terminal bronşiol tamamen bronş epitel hücreleri ile döşeli en küçük hava yoludur. Farklı yönlere uzanan iki ile beş respiratuar bronşiole ayrılır. Bunlarda iki ya da üç alveolar kanala ayrılır. Terminal bronşiolde çıkan bütün dallar, alveolar kanallar ve alveoller bir akciğer asinüsünü meydana getirir (20).

Akciğer üç zona ayrılmıştır. İçteki ya da hiler zon tamamıyla loblar bronşlar, ana damarlar, lenf nodları, sinirler ve bağ dokusunu içerir, alveolar yapılar yoktur. Dıştaki intermediyer ya da medüller zon, bronşların dördüncü jenerasyonlarının ikincileri ile ana damarlardan oluşmuştur. Bu yapılar arasında yüzeyin her neresi olursa olsun akciğer lobülleri bulunur. En dıştaki kortikal zon tamamen bronşial ağacın iyi gelişmiş lobüllerde sonlanan periferik dallarını içerir (20).

Plevra altındaki yüzeyel lobüllerin çoğu dört kenarlı piramid şeklindedir ve her biri diğerinden fibröz septumlarla ayrılır. Bu fibröz septumlar plevra ile devam eder. Bazı septumlar akciğerin keskin kenarları altında ve apikal bölgelerde daha iyi gelişmiştir, fakat lateral ve kostal yüzey altında hemen tamamen yoktur (20).

Akciğerin serbest kenarları altında septumlar, fibroelastik lamina ağı şeklindedir, daha derin kısımlarda ise zayıf gelişmişlerdir. Yenidoğan akciğerinde yetişkin akciğerinden daha belirgindirler. Normalde lenfatik ve pulmoner venlerin dallarını içeren septumlar, visseral plevrada elastik tabaka ile devam eden elastik membranlı gevşek fibröz dokudan

oluşur. Gevşek fibröz doku korteksin derin kısımlarında bronş ve pulmoner arterleri çevreler.

Pulmoner vaskülarite, bronşial arterler (sistemik), pulmoner arterler, pulmoner venler ve alveolar mikrovaskülariteyi içerir. Her iki akciğer arteri, hilus pulmonalislerde loblara giden dallarına ayrılır ve bronkus lobularisleri izleyerek akciğer dokusuna girerler. Burada lobuler arter dalları, segmental dallara ayrılır ve segmental bronkus'ları izleyerek akciğer dokusunda dağılırlar (20).

Akciğer, lenfoid doku ve lenfatiklerin zenginliği ile tanınır. Lenfatik kanallar bronkovasküler yapılar arasında, pulmoner venler boyunca, plevra ve septumlarda bulunur. Lenfatikler alveolar duvar içerisine uzanmazlar ve pulmoner ödem ya da lenfanjitik karsinom gibi patolojik durumların dışında seçilemezler (20).

3.1.3. HİSTOLOJİ

Hava yollarını döşeyen hücre tipleri bazal hücreler, Kulchitsky hücreleri, silyalı hücreler, seröz hücreler, Clara hücreleri, goblet hücreleri ve intermediate hücrelerini içerir. Terminal bronşiolle yaklaştıkça goblet hücreleri ve silyalı hücreler azalır, buna karşılık Clara hücrelerinde artış vardır ve mukoza daha az kolumnar ve daha çok küboidal görünümde olur. Clara hücreleri sekretuar fonksiyonlara sahiptir ve bronşolar hasar sonrası progenitor hücreler olarak ta rol oynarlar. Kulchitsky hücreleri yoğun core granülleri içerir ve nöroendokrin sistemin parçasıdır (21).

Seröz ve müköz hücrelerin her ikisini içeren submukozal bezler daha büyük bronşlarda bulunur. Büyük hava yollarının duvarında ganglion, sinir ve bronşial arterler mevcuttur. Alveoller skuamöz (Tip1 pnömosit) ve küboidal (Tip2 yada granüler pnömosit) epitel hücreleri ile döşelidir. Tip2 hücreler alveolar epiteli hasar sonrası eski durumuna getirmek için proliferasyon gösterir, sürfaktan üretir ve tip1 hücreler için progenitor hücrelerdir. Tip1 hücreler gaz transferinde rol oynarlar ve bu olay tip 1 hücrelerin

sitoplazmaları, kapiller bazal membran ve endotel hücre sitoplazmalarının oluşturduğu alveolar- kapiller membranda gerçekleşir (21).

Alveolar duvarın bazı bölgelerinde bulunan interstisyel yüzey, kollajen lifler, elastik lifler, mezenkimal hücreler ile birkaç inflamatuvar hücre içerir. Bu yüzey yetişkinlerde normalde belirgin değildir (21).

Plevra yaklaşık 10 ml berrak renksiz sıvı içeren boşluğu çevreleyen sürekli bir membrandır. Yüzeyi kollajen ve elastik doku içeren bazal membran üzerine yerleşmiş tek sıralı mezotel hücreleri ile döşelidir. Mezotel hücreleri nükleol içerebilen yuvarlak nükleuslara ve oldukça bol miktarda sitoplazmaya sahiptir. Hücre çapı 16-40 µm'dir. Subplevral tabakada kan ve lenf damarları bulunur. Visseral ve parietal plevra aynı membranın karşı karşıya duran birer parçası olmalarına rağmen aralarında önemli farklılıklar vardır (21).

Visseral plevra insanlarda bazı diğer memelilere göre kalındır. Bağ dokusu, elastik lamina ve dışta mezotelyal tabakayı içerir. Visseral plevranın arteryal kanı bronşial arterlerden sağlanır ve venöz dönüş ilk pulmoner vene sonra da sol atriuma olur. Hiler bölge bronşial venler tarafından drene edilir. Visseral plevra vagus siniri ve sempatik sinir trunkus'unun dalları ile innerve edilir (21).

Parietal plevra, plevranın toraks duvarını döşeyen kısmıdır. Parietal plevranın yüzeyini döşeyen tek sıralı mezotel hücreleri sitolojik olarak visseral plevra üzerinde devam eden membrana benzer. Parietal plevranın lenfatik damarları pulmoner lenfatikler ile bağlantılı değildirler, interkostal lenfatiklere drene olurlar. Parietal plevranın arteryel ve venöz kanı interkostal damarlardan sağlanır. Parietal plevra interkostal sinirlerin dalları ile innerve edilir (20, 22).

3.2. AKCİĞERİN TÜMÖRLERİ

Dünyada yılda 1.1 milyon dan daha fazla ölüm ile akciğer kanserleri en çok ölüme neden olan kanser tiplerinden biridir ve bugün dünyada en yaygın kanserdir (tüm yeni kanserlerin %12.6'sını, kanser ölümlerinin %17.8'ini oluşturur). İki bin yılında 1.1 milyon ölüm 1.2 milyon yeni olgu tahmin edilmektedir; erkek/kadın oranı 2.7'dir (23, 24). Akciğer kanseri en sık 40-70 yaşlar arasında görülür (25). Mortalitenin ve yeni olguların en fazla olduğu bölgeler Avrupa (özellikle doğusu), Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda ve Güney Amerika'dır. Çin, Japonya ve Güneydoğu Asya'da da oranlar oldukça yüksektir. Akciğer kanserlerinin hemen tümü karsinomlardır. Skuamöz hücreli karsinomlar erkeklerde akciğer kanserlerinin %44'ünü kadınlarda %25'ini oluştururken, adenokarsinomlar erkeklerde %28, kadınlarda %42 oranında görülür (24, 26).

Son zamanlarda birçok ülkede akciğer kanserinin en yaygın alt tipi olan skuamöz karsinoma göre adenokarsinom sıklığında artış görülmüştür. Birleşik Devletler'de ve Japonya'da akciğer kanserlerinin en yaygın tipi adenokarsinomlardır. Büyük Britanya ve diğer birkaç Avrupa ülkesinde skuamöz karsinom en yaygın akciğer kanseridir (23, 24).

Olguların %85-90'ı sigara ile ilişkili olabilir. Sigara kontrol programları mortalitede önemli düşüşe yol açmaktadır. Genç kadınlarda sigara içme sıklığındaki artış eğilimi endişelendiricidir. Akciğer kanserlerinin prognozu hala kötüdür, beş yıl yaşama oranı ülkelerin çoğunda yaklaşık %10'dur (23-26).

3.2.1. AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Tablo 1: Akciğer Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırılması (WHO-2003)

I. Malign epitelyal tümörler

1. Skuamöz hücreli karsinom
 - a) Papiller
 - b) Berrak hücreli
 - c) Küçük hücreli
 - d) Bazaloid
2. Küçük hücreli karsinom
3. Adenokarsinom
 - a) Adenokarsinom, mikst alt tip
 - b) Asiner adenokarsinom
 - c) Papiller adenokarsinom
 - d) Bronkioloalveolar karsinom
 - Müsinöz
 - Nonmüsinöz
 - Mikst, nonmüsinöz ve müsinöz ya da indeterminate
 - e) Müsin üreten solid adenokarsinom
 - Fetal adenokarsinom
 - Müsinöz (kolloid) karsinom
 - Müsinöz kistadenokarsinom
 - Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
 - Berrak hücreli adenokarsinom
4. Büyük hücreli karsinom
5. Adenoskuamöz karsinom
6. Sarkomatoid karsinom
7. Karsinoid Tümör
8. Tükruk bezi tip tümörler
 - Mukoepidermoid karsinom
 - Adenoid kistik karsinom
 - Epitelyal-myoepitelyal karsinom
9. Preinvaziv lezyonlar
 - Skuamöz karsinoma in situ
 - Atipik adenomatöz hiperplazi
 - Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
10. Mezenkimal tümörler

II. Benign epitelyal tümörler

1. Papillomlar
2. Adenomlar

III. Lenfoproliferatif Tümörler

IV. Diğer Tümörler:

- Hamartoma
- Sklerozan hemanjiom
- Berrak hücreli tümör
- Germ hücreli tümörler
- İntrapulmoner timoma
- Melanom

V. Metastatik Tümörler

3.2.2. AKCİĞER ADENOKARSİNOMU

3.2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Adenokarsinomların erkek ve kadında görülme sıklığı eşit olup birçok ülkede akciğer kanserinin en sık görülen alt tipidir (24, 26).

3.2.2.2. ETYOLOJİ

Olguların büyük bir kısmı sigara içenlerde görülmesine rağmen sigara ile ilişkisi skuamöz karsinoma göre daha zayıftır (24, 26).

3.2.2.3. MAKROSKOPİK ÖZELLİKLER

Akciğer adenokarsinomları tek ya da multiple olabilir ve boyutları büyük değişiklikler gösterebilir. Sıklıkla 4 cm'den küçük periferik nodüller oluştururlar. Sık olmayarak hiler ya da perihiler kitle biçiminde santral yerleşim gösterirler ve ender olarak kavitasyon oluştururlar. Plevra ve göğüs duvarı tutulumu olguların yaklaşık %15'inde görülür ve bu durum akciğer kanserinin diğer tiplerinden daha sıktır. Hiler adenopati adenokarsinomda diğer tiplere göre daha az sıklıkta oluşur (27, 28).

Adenokarsinomlar, akciğerde radyolojik olarak saptanan periferik kanserlerin büyük kısmını oluşturur. CT ile adenokarsinom, akciğer kanserlerinin diğer histolojik alt tiplerinden çoğunlukla farklılıklar gösterir. Solid nodüller, buzlu cam opasiteler ve mikst solid/buzlu cam opasiteler görülür (27- 30).

Akciğer adenokarsinomların büyük kısmında altı makroskopik paternden biri bulunur. En yaygın patern periferde yerleşmiş tümördür. Gri-beyaz santral fibrozis (plevral büzülme ile) görülebilir. Histolojik olarak invazyon mevcut olduğunda hemoraji, kavitasyon ve nekroz eşlik edebilir. Tümörün kenarları lobule ya da stellate sınırlı olabilir. Bazı periferik adenokarsinomlar bol mütin üretimine bağlı jelatinöz özelliğe sahip olabilir. Adenokarsinomun ikinci paterni santral ya da endobronşial tümördür. Neoplazm üzerindeki

mukozanın varlığıyla plak ya da polipoid şekilde büyüyebilir. Bronşial lümenin obstrüksiyon derecesinin artmasıyla distal parankim destrüktif “golden” (lipoid) pnömoni gösterebilir. Üçüncü patern diffüz pnömonidir. Dördüncü patern diffüz bilateral akciğer hastalığını içerir. Bazı vakalarda tüm lobları tutan yaygın nodüller olarak ortaya çıkar. Beşinci paternde tümör farklı bir biçimde visseral plevra boyunca yayılır, malign mezotelyoma’ya benzeyen kabuk benzeri kalınlaşma oluşturur (psödomezotelyomatöz karsinom). Son olarak adenokarsinom alttaki fibrozis zemininde gelişebilir (diffüz interstisyel fibrozis ya da lokalize skar) (27).

3.2.2.4. MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER

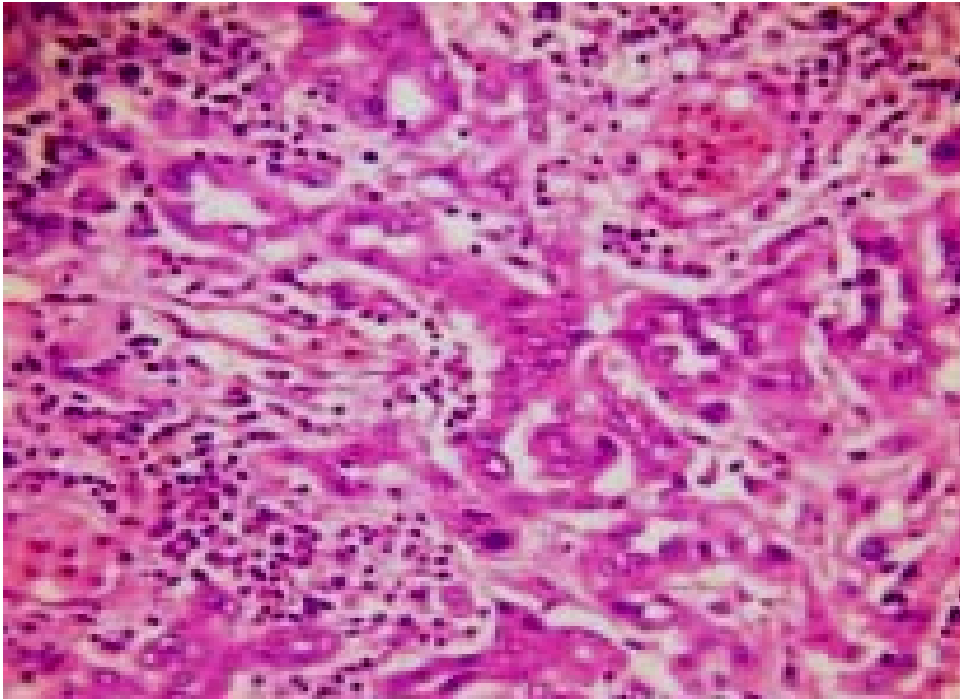
Asiner, papiller, bronkioloalveolar ve müsün üreten solid adenokarsinom olmak üzere major tek histolojik paternler ya da bu paternlerin karışımından oluşan, malign epitelyal bir tümördür. Özellikle büyük tümörler çoğunlukla mikst patern gösterirler (27-29).

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 diferansiyasyon (iyi, orta, kötü) dereceleriyle karşılaşılır. Bronkioloalveolar patern hemen her zaman orta ya da iyi diferansiyedir. Bronkioloalveolar karsinom (BAK) paterni stromal, vasküler ya da plevral invazyon olmaksızın alveolar yapılar boyunca yüzeyel gelişen neoplastik hücrelerden oluşmuştur (27-29).

BAK’ un non-müsünöz varyantı Clara hücre ve/ ya da tip II hücre diferansiyasyonu gösterir. Clara hücreleri soluk eozinofilik sitoplazmalı, kolumnar olarak tanımlanır. Nükleus apikal yerleşimli olabilir. TipII hücreler berrak ile köpüksü sitoplazma ya da ince sitoplazmik vakuollü, küboidal ya da kubbe görünümlüdür. İntranükleer eozinofilik inklüzyonlar mevcut olabilir. Non müsünöz BAK’ da Clara ile tip II hücre ayırımının klinik önemi bilinmemektedir (26- 28).

Müsinöz BAK soluk sitoplazmalı, bazal nükleuslu uzun kolumnar hücreler, bazen goblet hücrelerine benzeyen hücreler tarafından oluşur. Sitolojik atipi genellikle minimaldir. Hava yolu boyunca yayılım karakteristiktir ve ana kitle çevresinde satellit tümörler tipiktir. Bazen lobar ve pnömonik paternli, geniş konsolidasyon yaygındır. Nadiren BAK' lar müsinöz ve non müsinöz hücrelerin karışımından oluşur. Müsinöz ve non müsinöz BAK soliter lezyon olabilir. Karşılaşılan soliter BAK' ların çoğu non müsinöz subtiptir. Müsinli solid adenokarsinom papilla, tübül ve asini olmaksızın poligonal hücre tabakalarından oluşmuştur fakat müsin için histokimyasal boyalar ile her 2 büyük büyütme alanında en az 5 tümör hücresinde müsin bulunur. Akciğerin skuamöz karsinomları ve büyük hücreli karsinomlarında da intrasellüler müsin üreten nadir hücreler gösterilebilir fakat bu adenokarsinom olarak sınıflandırmayı gerektirmez (26-29).

Asiner patern Clara hücrelerini içeren epitelyal hücrelerle döşeli bronş epiteli ya da bronşial bezlere benzeyen ve müsin üretebilen kolumnar ya da küboidal hücrelerin oluşturduğu asini ve tübüller ile karakterizedir (**Şekil-1**)



Şekil 1: Adenokarsinomun histolojik görünümü (HEX200)

Papiller patern alttaki akciğer yapısının yerine geçen papillalar ile karakterizedir. Nekroz ve akciğer invazyonu olabilir. Sağlam alveolar yüzeyler içerisinde basit papiller yapılara sahip bronkioloalveolar karsinomlar bu ayırımın dışındadır. Papiller adenokarsinomda döşeyici hücreler, küboidal ya da kolumnar, müsinöz ya da non-müsinöz olabilir ve bazı olgular tiroidin papiller karsinomuna benzeyebilir (27-29).

Solid büyüme paternli tümörlerde müsin üretimi adenokarsinom olarak sınıflandırılması için yeterlidir (23, 27).

3.2.2.5. TÜMÖR YAYILIMI VE EVRELEME

Adenokarsinom primer olarak lenfatik ve hematojen yollarla yayılır. Hava yolu ile yayılım bronkioloalveolar karsinomda yaygın olarak ortaya çıkar ve ana kitleden ayrı hava yollarında oluşan lezyonlardan tümör hücrelerinin yayılımı ile karakterizedir. Periferal adenokarsinomlar nadiren mezotelyomaya benzer şekilde plevral yüzeyler üzerine yayılır (23, 27).

Adenokarsinomların evrelendirilmesi TNM sistemine göre yapılır. Histolojik dereceleme normal akciğer dokusuna benzerlik ve sitolojik atipiyeye göre: iyi (Derece 1), orta (Derece 2) ve az (Derece 3) diferansiye olarak yapılır. Bronkioloalveolar patern hemen her zaman iyi ya da orta diferansiyedir oysa solid adenokarsinomlar az diferansiyedir (23, 27).

3.2.2.6. KLİNİK GİDİŞ

Bazı vakalarda, kronik öksürük, balgam çıkarma, dispne ve wheezing tümöre dikkat çekebilse de genellikle sinsi ve sessiz lezyonlar olup, semptomlar ortaya çıkmadan opere edilemez hale gelirler. Yeni tanı konulmuş adenokarsinomların yaklaşık 1/5'inde uzak

metastaz mevcuttur. Beyin, kemik, adrenal bezler ve karaciğer en yaygın metastaz yerleridir. Ortalama 5 yıllık yaşam süresi %5-10 arasında değişmektedir (25, 27, 28).

3.2.2.7. AYIRICI TANI

Adenokarsinomlar küçük, dar sitoplazmalı ve solid büyüme paterni gösteren tümör hücreleriyle küçük hücreli karsinomdan ayırt edilmelidir. Küçük lümenin varlığı yanı sıra az miktarda müsün, küçük hücreli karsinomun kombine subtipini tamamen dışlamamakla birlikte adenokarsinom lehinedir. Adenokarsinomlarda nükleus daha fazla vezikülerdir, parafin kesitlerde daha belirgin nükleollü ya da daha fazla granüler patern gösterir. Nükleer sınırlar küçük hücreli karsinomdakinden daha az belirgindir. Şüpheli olgularda elektron mikroskopi histolojik tipi genellikle gösterecektir (26-29).

Glandüler ve işsi hücre komponentli bifazik yapı genellikle akciğerin periferal adenokarsinomlarında mevcuttur ve plevral mezotelyoma ile ayırıcı tanısında özellikle önemlidir(26, 27).

Muhtemelen bronşial bezlerden gelişen bazı ender tükrük bezi tipi tümörler de pulmoner adenokarsinomların ayırıcı tanısına girer. Çoğunlukla endobronşial büyüme paterni gösteren akciğerin primer adenoid kistik karsinomu bronşial tıkanmaya yol açar. Histolojik olarak sıklıkla kribriform, tübüler ve solid paternlerin kombinasyonu ortaya çıkar. Belirgin miksoid zemin olabilir. Tümör hücreleri oldukça küçük ve monomorfiktir, mitoz enderdir yada yoktur. Belirgin myoepitelyal komponent yüksek moleküler ağırlıklı keratin, vimentin, aktin, S-100 ekspresyonu ile karakterizedir ve adenokarsinomla ayırımına yardım eder. Benign ve malign tükrük bezi tipinde mikst tümörler genellikle bronş ile ilişkilidir ve endobronşial büyüyebilir. Bifazik yapı ile belirgin miksoid ve sıklıkla kondroid matriks önemli histolojik özelliklerdir (26-29).

Son zamanlarda tanımlanan pulmoner müsünöz kistik tümör ve pulmoner endodermal tümör olarak adlandırılan, fetal akciğerin tübüler evresine benzeyen ve

muhtemelen pulmoner blastomla ilişkili tümör, ayırıcı tanıya giren nadir tümörlerdir. Vücudun başka yerinde oluşan klinik olarak okkült bir adenokarsinomun pulmoner metastazı da primer pulmoner adenokarsinoma çok benzeyebilir (26, 27, 29).

Metastatik adenokarsinomlu hastalar genellikle primer karsinom öyküsüne sahiptir ve akciğerde multipl lezyonlar vardır. Akciğerdeki lezyon soliterse primer ve metastatik karsinom arasında ayırım zor olabilir. Histolojik subtiplerin heterojenitesinin varlığı akciğer adenokarsinomu için karakteristiktir ve metastatik adenokarsinomdan ayırımında yardımcı bir özellik olabilir, metastatik adenokarsinom daha homojen olma eğilimindedir. BAK komponentinin varlığı metastazdan çok primer adenokarsinomu destekler. Bununla birlikte bazı metastatik adenokarsinomlar nadiren alveolar septa boyunca yayılır ve bronkioloalveolar karsinoma benzer (26- 29).

Akciğer adenokarsinomları sıklıkla tipII hücreleri ya da Clara hücreleri yönünde diferansiyasyon gösterir ve eksprese markerlar bu hücre tiplerinde normal olarak bulunur. Pulmoner adenokarsinomlar %60'ın üzerinde sürfaktan proteinlerini (SP-A, pro-SP-B, pro-SP-C) eksprese eder. Tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1), sürfaktan proteinlerinin akciğerdeki spesifik ekspresyonunda önemli rol oynar, pulmoner adenokarsinomlarda %75'in üzerinde eksprese edilir. Tiroid orjinli karsinomların haricinde metastatik adenokarsinomlarda TTF-1 negatiftir. CK-7 ve CK-20 primer ve metastatik adenokarsinom ayırımında kullanılabilir (7, 23, 27). Pulmoner adenokarsinomların çoğunda CK-7 pozitif, CK-20 negatiftir. Müsinöz BAK' da CK-20 genellikle pozitif ve TTF-1 negatiftir. Prostat spesifik antijen ve prostatik asit fosfataz prostat orjinli metastatik adenokarsinomları gösterebilir (27).

3.3. PLEVRA TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Tablo 2: Plevra Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırılması (WHO 2003)

I. Mezotelyal tümörler

1. Diffüz malign mezotelyoma
 - a) Epiteloid mezotelyoma
 - b) Sarkomatoid mezotelyoma
 - c) Desmoplastik mezotelyoma
 - d) Bifazik mezotelyoma
2. Lokalize malign mezotelyoma
3. Mezotelyal orjinli diğer tümörler
 - a) İyi diferansiye papiller mezotelyoma
 - b) Adenomatoid tümör

II. Lenfoproliferatif bozukluklar

III. Mezenkimal tümörler

3.3.1. MALİGN MEZOTELYOMA

3.3.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Malign mezotelyoma plevrada daha sık olmak üzere seröz membranlardan gelişen primer bir tümördür. Plevrayı etkileyen en sık tümördür. Plevral mezotelyomalar 60 yaş üzerindeki hastalarda daha sık görülür fakat yaş dağılımı geniştir ve nadiren çocuklarda da görülür. Erkeklerde daha fazladır (Erkek/Kadın: 3/1). Mortalite %100'dür (18, 28-34).

3.3.1.2. ETYOLOJİ

Endüstrileşmiş ülkelerin çoğunda erkeklerde plevral mezotelyomaların %90'dan fazlası asbeste maruz kalma ile ilişkilidir. Kuzey Amerika'da kadınlarda tümörlerin ancak % 20'si asbestoz nedeniyledir. Latent periyodu (ortalama 30-40 yıl) çok uzundur. Mezotelyomaya neden olan farklı asbest fibril tipleri vardır. Amphibole (amoside ve crocidolite) asbest fibrilleri, chrysotile fibrillerinden daha etkilidir ve crocidolite de amosite'den daha tehlikelidir. Rölatif risk için ortalama fibrile maruz kalma oranı 500: 100: 1 (crocidolite: amosite: chrysotile) olarak rapor edilmiştir (33, 35-37).

SV40 (simian virüs 40) da mezotelyoma gelişimine neden olan faktörlerdendir. Mezotelyomalarla ilgisi ilk olarak 1994'de bildirilmiştir ve daha sonraki incelemelerle doğrulanmıştır. SV40 insan mezotelyal hücrelerinde DNA kırılmasına neden olur (18, 30, 33, 34, 36, 37).

3.3.1.3. MAKROSKOPİK ÖZELLİKLER

Plevral mezotelyomalar sağda daha sık görülür (sağ:sol=3:2). Bu durum sağ plevral kavitenin daha büyük boyutta olmasıyla açıklanmaktadır. Lezyon sıklıkla unilateral olmasına rağmen kontralateral plevral yüzeyde de histolojik olarak mezotelyomanın bulunması nadir değildir. Plevra kalınlaşmıştır ve kesit yüzeyi sert gri-beyaz renktedir, mukoid benzeri materyal içeren kistik alanlar gösterebilir (26, 34).

Erken evrelerde mezotelyoma parietal ve bazen visseral plevrada çok sayıda küçük nodüller şeklinde bulunur. Tümörün yoğunluğu jelatinöz ve solid arasında olup kalınlığı birkaç santimetreye ulaşabilir. Yayılma sıklıkla göğüs duvarı içerisine diafragmaya doğru akciğer alt kısmına, interlober fissürler arasına olur. Plevral effüzyon olabilir. Perikard, mediasten ve myokard kadar göğüs duvarı invazyonu da görülebilir. Mezotelyomalar pulmoner parankim ile hiler ve mediastinal lenf nodlarına metastaz yapabilir. Plevral plaklar ya tümörle yan yana ya da tümör içerisinde bulunabilir. Tümör aort, özofagus ve diğer büyük damarları kuşatabilir (26, 28, 32, 34, 38).

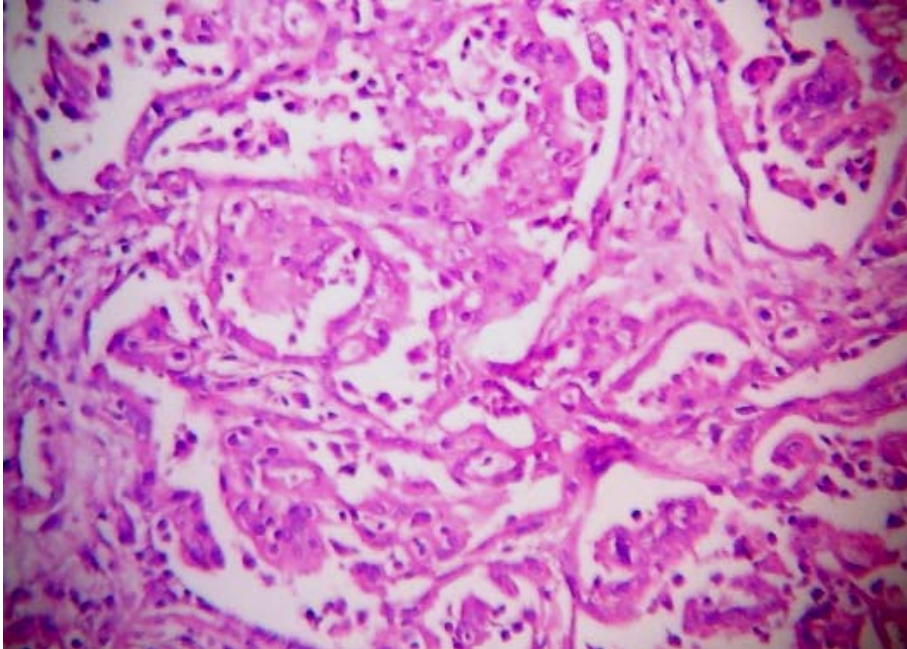
3.3.1.4. MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER

Malign mezotelyoma baskın malign elementin mikroskopik görünümüne göre dört alt tipe ayrılır: Epiteloid, Sarkomatoid, Desmoplastik ve Bifazik (34).

3.3.1.4.1. Epiteloid Mezotelyoma

Epiteloid sitomorfoloji gösterir. Epiteloid mezotelyomaların çoğu dikkate değer şekilde sakin fakat nadiren daha anaplastik biçimler görülür. Epiteloid mezotelyomalar çok çeşitli morfolojik paternler gösterir. Bazen bir patern baskındır fakat aynı tümörde birkaç farklı patern yaygın olarak görülebilir. Tümörlerin çoğunda hücreler eozinofilik sitoplazmalıdır (34, 35, 39, 40) (**Şekil-2**). Mitoz sık değildir. Az diferansiye tümörlerde nükleus belirgin nükleollüdür, mitoz siktir ve multinükleer tümör dev hücreleri vardır, bununla birlikte bu tümörler yaygın değildir ve sıklıkla karsinomdan ayırmak zordur. En sık tübülopapiller, adenomatoid (mikroglandüler) ve tabaka benzeri patern oluşturur. Küçük hücre, berrak hücre ve desiduoid hücre daha az görülen paternlerdir (34, 38).

Tübülopapiller biçim bağ dokudan oluşan kor, yarık ve trabekül ile papillalar ve tübüllerin değişik oranda kombinasyonunu gösterir. Tübül ve papillaları döşeyen hücreler yassılaştırmış ya da küboidaldir ve oldukça sakin. Psammoma cisimcikleri nadiren gözlenir (34, 39).



Şekil 2: Malign mezotelyomanın histolojik görünümü (HEX200)

Adenomatoid biçim adenoid kistik ya da taşlı yüzük görünümlü (nötral müsin için boyama yoktur), dantel benzeri, mikrokistik yapılar gösterir. Hücre tabakaları ve yuvaları diğer paternler ile birlikte sıklıkla görülür. Nadiren solid, monoton, non-koheziv poligonal hücre tabakaları görülür, büyük hücreli karsinom ya da lenfomaya benzer. Nadiren de berrak sitoplazmalı büyük hücreler hakimdir ve böbrek adenokarsinomu metastazını andırır (34, 38).

Gebelikteki desidual hücrelere benzer küçük gruplar halinde tombul eozinofilik sitoplazmalı hücreler, sıklıkla epiteloid mezotelyomada bulunur ve ender olarak baskın paterni oluşturur (desiduoid mezotelyoma olarak adlandırılır) (34, 38). Epiteloid mezotelyomaların fibröz stroması oldukça az ya da bol olabilir ve oldukça sellüler ile hyalinize asellüler arasında değişen farklı sellülarite dereceleri görülebilir, sarkomatoid tip ile karışabilir. Bu tümörleri bifazik mezotelyomalardan ayırmak zor olabilir. Miksoid değişiklikler belirgin olabilir. Matriks, benzer tümörlerdeki gibi hyaluronat' dır, Alcian blue ve hyaluronidase-sensitif boyama gösterir (34, 35, 39, 40).

3.3.1.4.2. Sarkomatoid Mezotelyoma

Plevral mezotelyomanın sarkomatoid varyantı gelişigüzel dağılıma sahip ya da fasiküller yapmış iğsi hücrelerden oluşur. Bu patern sıklıkla fibrosarkoma benzer fakat belirgin anaplazi ve bizar multinükleuslu tümör hücreleri olduğunda malign fibröz histiositoma çok benzeyen görünüme de yol açabilir. Olguların küçük bir oranında osteosarkom, kondrosarkom ya da diğer sarkomlara benzer görünümler olabilir. Sarkomatoid mezotelyomalarda tipik olarak sitokeratin için pozitif boyanma yararlıdır, ender olgularda boyanma görülmeyebilir. Kondrosarkomatöz ya da osteosarkomatöz diferansiyonlu alanlar sitokeratinler için sıklıkla negatif olarak boyanır. Sarkomatoid mezotelyomalar vimentin, aktin, desmin ya da S-100 için pozitif boyanabilir. Bazı olgular kalretinin için boyanma gösterebilir (34, 35, 41).

3.3.1.4.3. Desmoplastik Mezotelyoma

Tümörün en az %50'sinde yoğun kollajen doku ile ayrılmış storiform ya da şekilsiz paternde düzenlenmiş atipik hücreler bulunur. Bu tümörler özellikle küçük biyopsi örneklerinde organize plörit ile kolayca karışabilir. Ancak sarkomatoid alanlarda, nekroz, yağ dokusu, iskelet kası, Akciğer invazyonu ve uzak metastaz gibi kesin tanı kriterlerinin olması maligniteyi düşündürür (26, 28, 34).

3.3.1.4.4. Bifazik Mezotelyoma

Olguların %30'u sarkomatoid ve epiteloid paternlerin her ikisini içerir. Tümörün bifazik olarak değerlendirilmesi için her bir komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir. Muhtemelen bifazik olarak adlandırılan olguların oranı tümör örnekleme sinin daha mükemmel (tam) yapılması ile artacaktır (26, 28, 34).

3.3.1.5. TÜRÖR YAYILIMI VE EVRELEME

Mezotelyomanın göğüs duvarının yağ ve kas dokusunu invazyonu karakteristiktir. Diyafragma ya doğru yayılım assit'e ve tümörün peritona ekilmesine yol açabilir (34, 38).

Alveolar yüzeye infiltrasyon, organize pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni ya da bronkioloalveolar karsinoma benzer histolojik paternlere neden olabilir. Bazen miliyer yayılım biçiminde peribronşial lenfovasküler yayılım ortaya çıkabilir. Plevral mezotelyomanın hematojen metastazları akciğer, karaciğer, böbrek üstü bezleri, kemik, beyin ya da böbrekte bulunabilir. Evreleme TNM sınıflandırmasına göre yapılır. Malign mezotelyomalar için histolojik dereceleme kullanılmaz (32, 34, 36, 38, 42).

3.3.1.6. KLİNİK GİDİŞ

Genellikle plevral effüzyona bağlı dispne yakınması vardır. Göğüs ağrısı, kilo kaybı, öksürük ve ateş olabilir. Karakteristik klinik özellik yoktur, bu nedenle plevral belirtili her hasta potansiyel olarak riskli düşünülmelidir. Bazı hastalarda kronik plörezi, pürülan plörezi ya da spontan pnömotoraks bulunabilir (25).

Fizik muayenede plevral effüzyon ya da plevral kitle vardır. Eğer effüzyon varsa, mediasten karşı tarafa yer değiştirmiş olabilir. İlerlemiş olgularda göğüs duvarını erode edebilir. Superior vena kava obstruksiyonu ortaya çıkabilir ve servikal ya da frenik sinirin tutulumu olabilir. Bazı olgular göğüsün rutin radyolojik incelenmesi sırasında saptanabilir. Nadir olgular milier pulmoner parankimal tutulum gösterdiğinde milier tüberküloza benzer (25, 34, 38).

3.3.1.7. AYIRICI TANI

Malign mezotelyomanın tanısında ve özellikle pulmoner adenokarsinomdan ayırımında İHK çok önemlidir. İki ya da daha fazla pozitif mezotelyal, iki ya da daha fazla negatif epitelyal marker'ın kombinasyonu çok yararlıdır. En yararlı mezotelyal marker'lar sitokeratin 5/6, kalretinin ve Wilms tümör gen-1 (WT1)'dir (7, 34, 41, 43). N-cadherin umut vericidir, ancak daha çok çalışmaya gereksinim vardır. En yararlı epitelyal marker'lar CEA (monoklonal), CD15, Ber EP4, B72-3, MOC 31 ve tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF-1) olarak görünmektedir (3, 8, 12, 15, 17, 44). Geniş spektrumlu keratin, büyük hücreli lenfoma, metastatik malign melanom ve epiteloid hemanjiyotelyoma olgularını dışlamak için yararlıdır. Malign ile reaktif mezotelyal lezyonların ayırımı için İHK markerların yararlılığı ise tartışmalıdır (34, 38).

3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL MARKER'LAR

3.4.1. TROMBOMODÜLİN

75-kD ağırlığında transmembran glikoproteindir, trombomodülin-trombin kompleksinin oluşması protein C'nin aktivasyonu ile antikoagulan aktivitede rol oynar.

Trombomodülin bazı yassı epitel hücreleri, megakaryositler, tromboplastik hücreler kadar synovial, mezangial, endotelial ve mezotelial hücreler tarafından da eksprese edilir (2, 4, 15, 40, 41, 45, 46). Bu nedenle Trombomodülin mezotelyoma, endotelial vasküler tümörler, skuamöz karsinomlar ile adenokarsinomların bir kısmında pozitif olarak bulunan bir yüzey glikoproteinidir (3, 5, 46, 47). Mezotelyomalarda Trombomodülin' nin ekspresyonu ile ilgili ilk inceleme 1992'de Collins ve arkadaşları (2) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 18 pulmoner adenokarsinom olgusunun 4'ünde (%8,3) ve 31 mezotelyoma olgusunun ise tümünde (%100) Trombomodülin immünoreaktivitesi rapor edilmiştir. Ancak daha sonra yapılan bazı çalışmalarda farklı sonuçlarla karşılaşmıştır. Brown ve arkadaşları (15), 103 adenokarsinom olgusunun 60'ında (%58,3) ve 34 mezotelyoma olgusunun 20'sinde (%58,8) Trombomodülin reaktivitesine rastlamışlardır.

3.4.2. MONOKLONAL ANTİKOR HBME-1

Hector Battifora mesothelial epitope 1 (HBME-1) "antimezotelyoma" olarak adlandırılan antikorlardan biridir. Mezotelial hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslarda mevcut olan antijen ile reaksiyon verdiği inaniılmaktadır (3, 8, 45, 48, 49). HBME-1 pozitifliği normal mezotel, bronş ve endoserviks epiteli ile kıkırdakta da görülür (12, 50). HBME-1 mezotelyomada membranöz boyanma paterni gösterirken adenokarsinomlarda sitoplazmik boyanma vardır. Adenokarsinomlarda boyanma sıklıkla fokal pozitifdir ancak nadiren mezotelyomalardaki gibi geniş membran boyanması oluşabilir (15, 47, 48). Yapılan bir çalışmada 42 mezotelyoma olgusunun 41'i (%97,6) HBME-1 ile pozitif reaksiyon gösterirken 23 adenokarsinom olgusunun tümünde boyanma belirlenmiştir (2). HBME-1 ile sensitivite yüksek bulunurken spesifite gözlenmemiştir. Bu nedenle bu belirtecin mezotelyoma ve adenokarsinom ayırıcı tanısında değerli olmadığı bildirilmiştir (2, 3, 5).

3.4.3. CEA

Pulmoner adenokarsinomda CEA genellikle eksprese edilirken mezotelyomada eksprese edilmez (35, 50). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CEA' nın 200 kD ağırlığında heterojen bir glikoprotein olduğu ve aminoasit karbonhidrat dizilimindeki farklılıkların farklı sonuçlar doğurabileceği, dolayısıyla primer odağı farklı bütün adenokarsinomlarda pozitif boyanma olmamasının doğal bir sonuç olduğu ileri sürülmektedir (10). Sonuç olarak CEA'nın adenokarsinom ve mezotelyoma ayırımında yararlı bir marker olduğu belirtilmiştir (1- 4, 15, 51)

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1994-2004 yılları arasında Akciğer adenokarsinomu ve plevral mezotelyoma tanısı alan materyaller çalışmaya alındı. 12 Akciğer adenokarsinomu ve 18 plevral mezotelyoma materyallerinin parafin bloklarından hazırlanan kesitler yeniden incelendi ve tanıları doğrulandı.

Ayrıca hazırlanan kesitlere avidin-biotin-peroksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal olarak CEA, Trombomodülin ve HBME-1 antikorları uygulandı. Bu uygulamalar için elde edilen 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler deparafinize ve rehidrate edildikten sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için 15 dakika %3 hidrojen peroksitte tutuldu. Daha sonra distile su ile yıkandı. pH 6' da 750 mw (mikrodalga)'da Sitrata buffer' da 5'er dakika bekletildi. Kesitler 20 dakika inkübe edildikten sonra oda ısısında CEA (Ab-3 (COL-1), Neomarkers, Fremont, CA, USA, 1:60 dilüsyon), Trombomodülin monoklonal (Ab-1 (141CO1), Neomarkers, Fremont, CA, USA, 1:30 dilüsyon) ve HBME-1 monoklonal (Mesothelioma Ab-1, Mouse MAb, Neomarkers, Fremont, CA, USA, 1:30 dilüsyon) antikorları uygulandı. Ardından 0,01 M ve pH 7,4 olan PBS ile yıkılarak avidin-biotin peroksidaz ile inkübe edildi. AEC (3 amino 9 etil karbazol) kromojen ile boyandı. Bütün kesitler Mayer Hematoksileni ile zıt boyanıp dehidrate edilerek Ultra Mount Medium ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal boyama uygulanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Boyanma özellikleri üç kategoride değerlendirildi:

1- Boyanma yoğunluğu ve/veya şiddeti

2- Boyanmanın yaygınlığı

3- Boyanma lokalizasyonu

İmmünoreaktivite negatif ya da pozitif olarak belirlendi ve pozitiflik boyanma şiddetine göre zayıf (+), orta (++) ve yoğun (+++) derecede boyanma olarak skorlandı. Boyanma lokalizasyonları da sitoplazmik, membranöz ve sitoplazmik-membranöz olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Boyanmanın yaygınlığı ise % olarak belirtildi ve %10'un altındaki yaygınlık negatif olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme bilgisayarda Pearson Chi-Square Testi kullanılarak yapıldı.

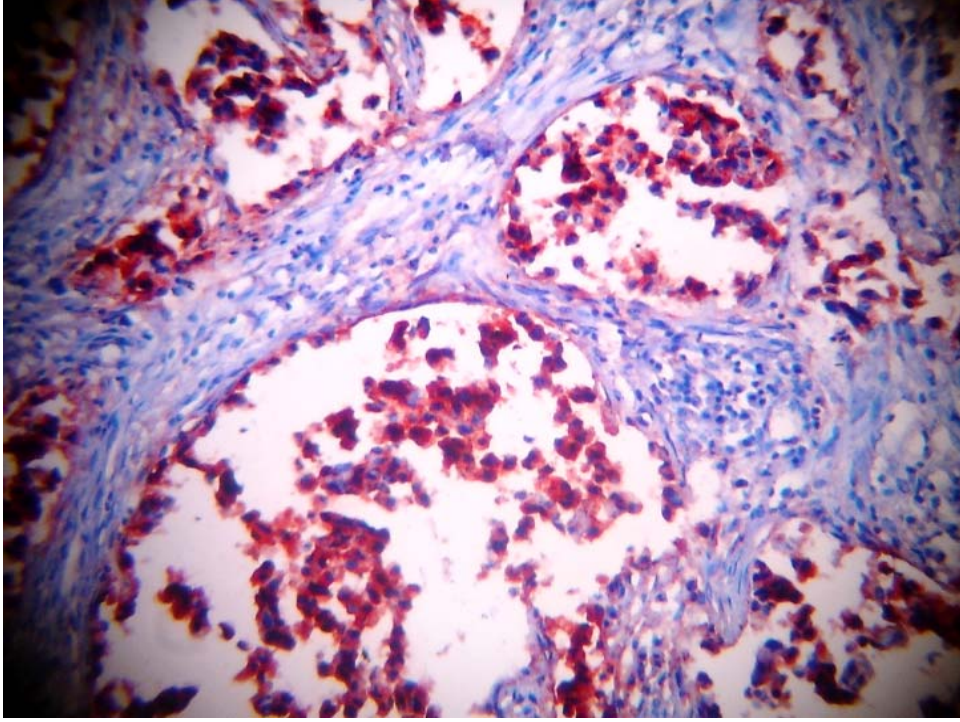
5. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaşı ve klinik bilgileri patoloji laboratuvarı kayıtlarından elde edildi. Çalışma kapsamına alınan 30 olgudan mezotelyoma tanısı alanların 9'u erkek, 9'u kadın iken adenokarsinom tanısı alanların 9'u erkek, 3'ü kadın idi. Mezotelyoma için yaş ortalaması 57,5 (38-72) olup adenokarsinom olgularında 56,1 (30-67) bulundu.

Çalışmaya alınan toplam 30 olguya CEA antikoruna uygulandı. Sonuç olarak 18 malign mezotelyoma olgusunun 5'inde ve 12 adenokarsinom olgusunun 10'unda pozitif boyanma bulundu (**Tablo-3**). Malign mezotelyomada CEA ile sensitivite %27.7, spesifite %16.7'ydü (**Tablo-4**). Adenokarsinom da CEA ile sensitivite %83.3, spesifite %72.3'tü (**Tablo-5**). İstatistiksel olarak adenokarsinom olgularında CEA pozitifliği malign mezotelyoma ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p<0.05$).

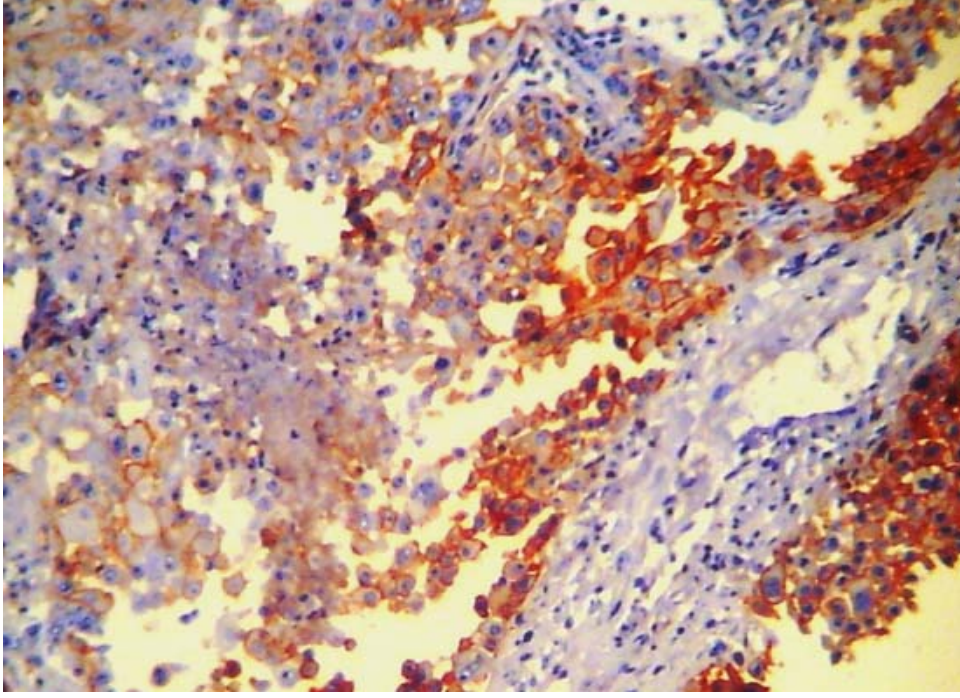
Malign mezotelyoma olgularında CEA ile boyanma şiddeti 1'inde yoğun, 1'inde orta ve 3'ünde zayıf derecedeydi. Adenokarsinom olgularında ise boyanma şiddeti 5'inde yoğun, 4'ünde orta ve 1'inde zayıf derecede bulundu (**Tablo-3**). CEA ile boyanma şiddeti de istatistiksel olarak adenokarsinom olgularında anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

CEA için boyanma lokalizasyonları malign mezotelyoma'nın 3 olgusunda sitoplazmik, 2 olgusunda membranöz iken adenokarsinom olgularının 9'unda sitoplazmik 1'inde membranöz boyanma saptandı (**Şekil-3**). Adenokarsinom olgularında sitoplazmik boyanma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).



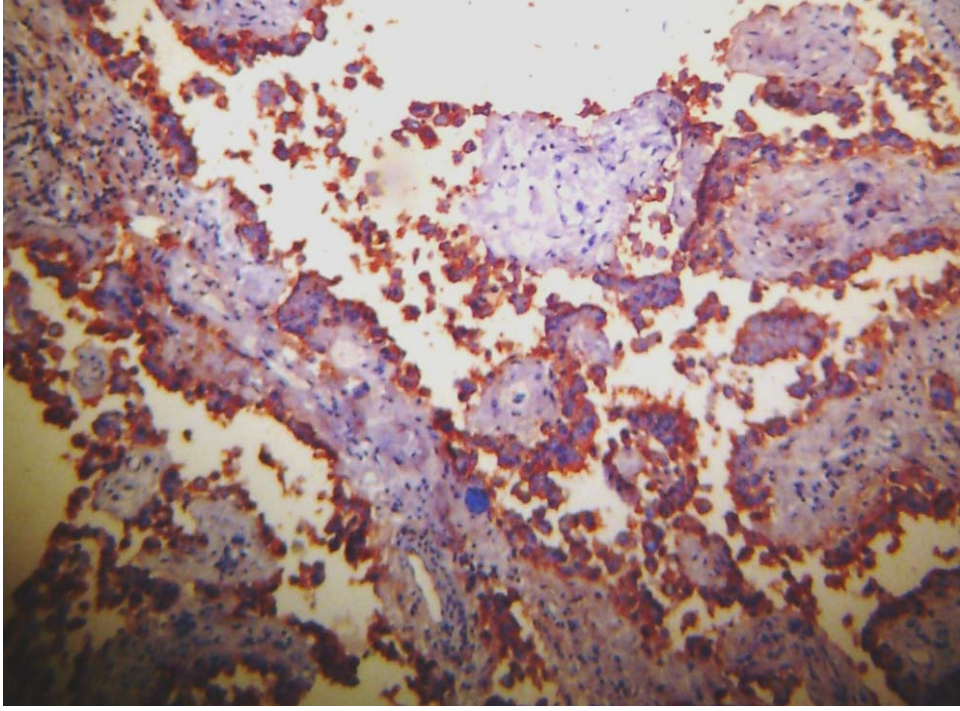
Şekil 3: Adenokarsinomda CEA ile sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidazX200)

Çalışmaya alınan toplam 30 olguya Trombomodülin antikoru uygulandı. Sonuç olarak 18 malign mezotelyoma olgusunun 13'ünde ve 12 adenokarsinom olgusunun 5'inde pozitif boyanma tespit edildi (**Tablo-3**). Malign mezotelyomada Trombomodülin'in sensitivitesi %72.2, spesifitesi %58.4 olarak bulundu (**Tablo-4**). Adenokarsinomda ise Trombomodülin ile sensitivite %41.6, spesifite %27.8'di (**Tablo-5**). İstatistiksel olarak mezotelyoma olgularında Trombomodülin pozitifliği adenokarsinom olgularıyla karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p<0.05$). Malign mezotelyoma olgularında Trombomodülin' nin boyanma şiddeti 2'si yoğun, 5'i orta , 6'sı zayıf derece olarak değerlendirildi (**Tablo-3**).



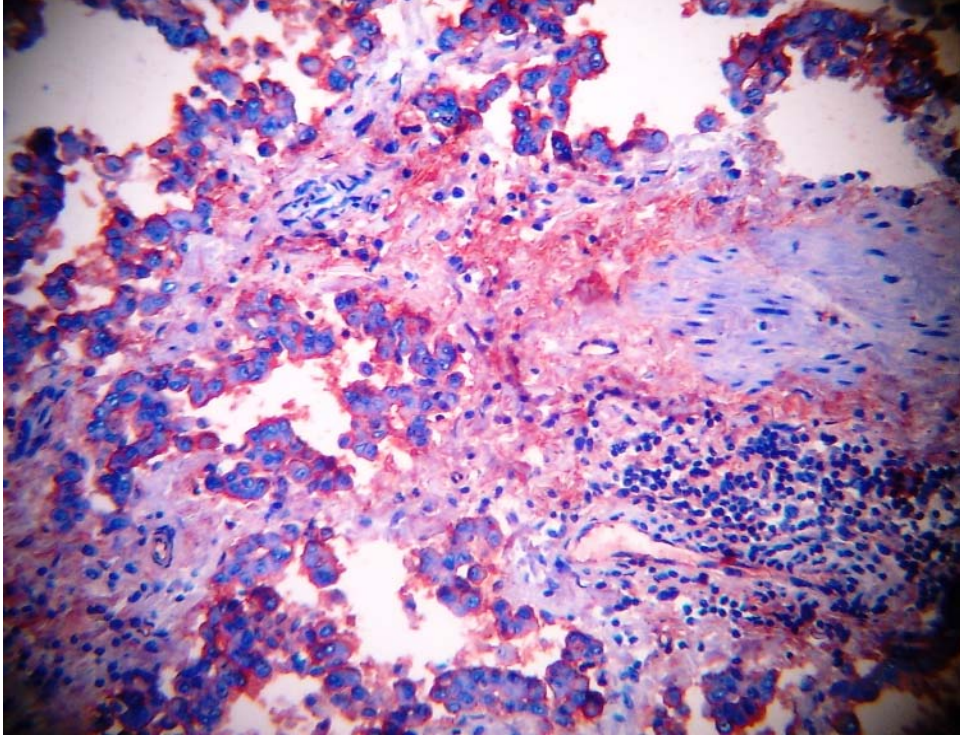
Şekil 4: Malign Mezotelyoma'da Trombomodülin ile membranöz boyanma (İmmünperoksidazX200)

Pozitif boyanan Adenokarsinom olgularında boyanma şiddeti 3'ünde orta derecede, 2'sinde zayıftı ve yoğun boyanma hiç yoktu (**Tablo-3**) . Boyanma lokalizasyonları malign mezotelyoma'da 1 olguda sitoplazmik, 11 olguda membranöz ve 1 olguda sitoplazmik-membranöz boyanma biçiminde iken adenokarsinom olgularının 1'i sitoplazmik, 3'ü membranöz ve 1'i sitoplazmik-membranöz boyanma göstermekteydi (**Şekil-4, Şekil-5**). Malign mezotelyomada membranöz boyanma diğer boyanma lokalizasyonlarına göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu ($p<0.05$).



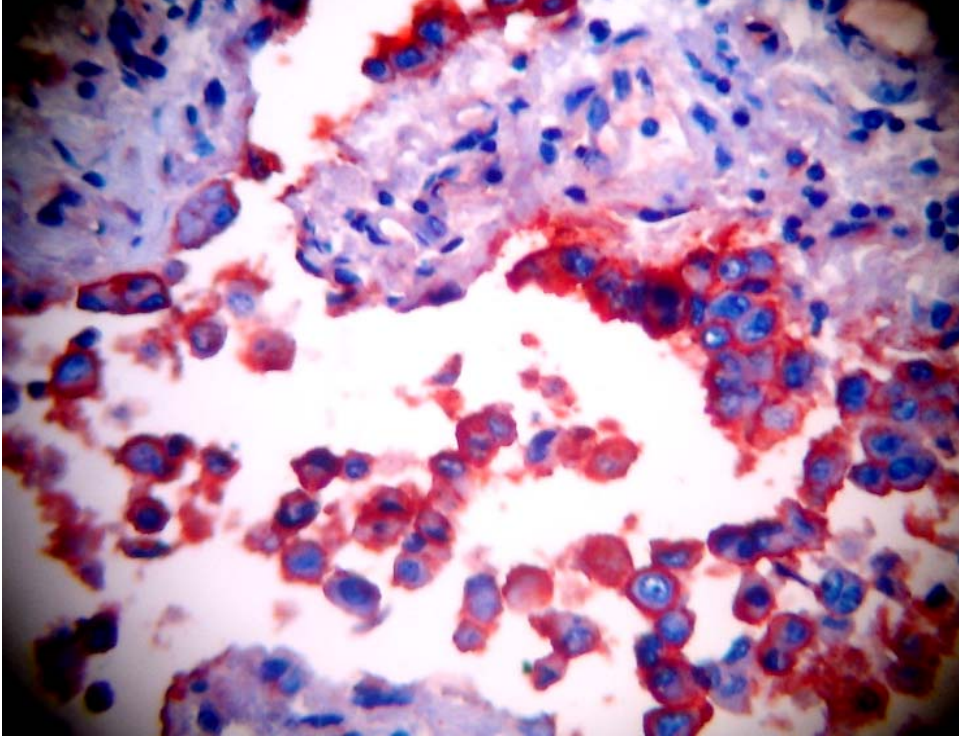
Şekil 5: Malign Mezotelyoma'da Trombomodülin ile yoğun membranöz-sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidazX200)

Çalışmaya alınan toplam 30 olguya HBME-1 antikoruna uygulandı. Sonuç olarak 18 malign mezotelyoma olgusunun 12'sinde ve 12 adenokarsinom olgusunun 3'ünde pozitif boyanma saptandı (**Şekil-6**). İstatistiksel olarak malign mezotelyomada HBME-1 pozitifliği adenokarsinom olgularından anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). Malign mezotelyoma olgularında HBME-1 ile sensitivite %66.6, spesifite %75 bulunurken (**Tablo-4**) adenokarsinom olgularında sensitivite %25, spesifite %33.4 olarak bulundu (**Tablo-5**).



Şekil 6: Malign Mezotelyoma'da HBME-1 ile boyanma (İmmünperoksidazX200)

Malign mezotelyoma olgularında HBME-1'in boyanma şiddeti 5'i yoğun, 4'ü orta derecede, 3'ü zayıf boyanma gösterirken adenokarsinom olgularının ise 3'ünde zayıf boyanma belirlendi (**Tablo-3**). HBME-1 için yoğun boyanma malign mezotelyomada anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Boyanma lokalizasyonlarına bakıldığında malign mezotelyoma olgularının 2'sinde sitoplazmik, 7'sinde membranöz ve 3'ünde sitoplazmik-membranöz boyanma görüldü (**Şekil-7**).



Şekil 7: Malign Mezotelyoma'da HBME-1 ile sitoplazmik-membranöz boyanma (İmmünperoksidazX200)

Adenokarsinom olgularının 2'sinde sitoplazmik, 1'inde membranöz boyanma görüldü. Malign mezotelyomada HBME-1 ile membranöz boyanma paterni adenokarsinoma göre daha anlamlıydı ($p<0.05$).

Tablo 3: Mezotelyoma ve Adenokarsinomlarda İmmünoreaktivite

Markerler	Pozitif Reaksiyon		Boyanma şiddeti			
	n	%	0	1+	2+	3+
Mezotelyoma						
CEA	5/18	27.7	13	3	1	1
Tm	13/18	72.2	5	6	5	2
HBME-1	12/18	66.6	6	3	4	5
Adenokarsinom						
CEA	10/12	83.3	2	1	4	5
Tm	5/12	41.6	7	2	3	0
HBME-1	3/12	25	9	3	0	0

Tablo 4: İmmün Markerların Mezotelyoma için Sensitivite ve Spesifitesi

Marker	Sensitivite	Spesifite
CEA	% 27.7	% 16.7
Tm	% 72.2	% 58.4
HBME-1	% 66.6	% 75

Tablo 5: İmmün Markerların Pulmoner Adenokarsinomlar için Sensitivite ve Spesifitesi

Marker	Sensitivite	Spesifite
CEA	%83.3	%72.3
Tm	%41.6	% 27.8
HBME-1	%25	%33.4

6. TARTIŞMA

Plevra'da en sık metastatik tümörler görülmekle birlikte endüstrileşmiş ülkelerde asbestin kullanımındaki artışa paralel olarak malign mezotelyoma sıklığı hızla yükselmektedir (34). Akciğerler sıklıkla ekstratorasik organların kanserlerinin metastaz yeri olmasına rağmen primer akciğer kanserleri de oldukça sık görülür. Akciğer adenokarsinomları endüstrileşmiş ülkelerdeki kansere bağlı ölümlerin büyük kısmını oluştururlar (25).

Çoğunlukla histolojik olarak malign mezotelyoma ile adenokarsinom ayırımı büyük bir sorun olmakta ve ayırıcı tanıda immünohistokimyasal marker'lara ihtiyaç duyulmaktadır. Tek marker bu ayırım için yeterli olmamakta ve bundan dolayı ikili ya da üçlü kombinasyonlar kullanılmaktadır (7, 10-12, 16, 17). Ancak yapılan birçok çalışmaya rağmen halen uygun antikor paneli bulunamamıştır. Bu çalışmanın amacı CEA, HBME-1 ve Trombomodülin marker'larının birlikte malign mezotelyoma ile adenokarsinom ayırımında uygun paneli oluşturup oluşturmadığını belirlemektir.

Camilla ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada malign mezotelyoma olgularının %97.6'sı HBME-1 ile reaksiyon verirken adenokarsinom olgularının tümünde pozitif reaksiyon görülmüştür. Sensitivite yüksek ancak spesifite çok düşük olarak bulunduğundan bu marker'ın malign mezotelyoma ile adenokarsinom ayırımında yararlı olmadığı bu nedenle daha spesifik bir pozitif mezotelyoma belirtecinin bu panelde kullanılmasının uygun olacağını bildirmişlerdir (2).

Çalışmamızda malign mezotelyoma olgularından %66,6'sı HBME-1 ile pozitif boyanırken adenokarsinom olgularının %25'i HBME-1 ile pozitif boyanma gösterdi. İstatistiksel olarak malign mezotelyoma'da adenokarsinom ile kıyaslandığında HBME-1 pozitifliği anlamlı ($p<0.05$) olarak yüksek bulundu. Ancak adenokarsinom olgularında da pozitiflik olması bu marker'ın spesifitesinin düşük olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda HBME-1 ile pozitif boyanan malign mezotelyoma olgularında baskın boyanma paterni membranöz boyanma iken adenokarsinom'da pozitif boyanan olguların çoğu sitoplazmik boyanma göstermekteydi. Yapılan diğer çalışmalarda da farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte çoğunlukla malign mezotelyoma'da membranöz, adenokarsinom'da sitoplazmik boyanma paterni bulunmuştur (15). Boyanma paternindeki farklılığın malign mezotelyoma ve adenokarsinom ayırıcı tanısında önemli olduğu bildirilmiştir (15). Riera ve arkadaşları (51) malign mezotelyoma için HBME-1 ile düşük sensitivite ve spesifite tespit etmeleri nedeniyle ancak kesin vakalarda kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir (52-53). Ordonez ve arkadaşları (52) farklı boyanma paternleri nedeniyle HBME-1'in ayırıcı tanıda kullanılabileceğini ancak düşük spesifite nedeniyle HBME-1'in daha spesifik pozitif markerlere göre daha az yararlı olduğunu belirtmişlerdir.

HBME-1'in boyanma şiddeti çalışmamızda adenokarsinom'da malign mezotelyoma'ya göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Gümürdülü ve arkadaşlarının çalışmasında (1) malign mezotelyoma olgularının %94.5'inde ve adenokarsinom olgularının %55'inde HBME-1 pozitif bulundu. Boyanma şiddeti malign mezotelyoma'da yoğun iken adenokarsinomda zayıftı (1). Gonzalez-Lois ve arkadaşları (12) malign mezotelyoma'da %91, adenokarsinom'da %9 HBME-1 reaktivitesi bulmuşlar ve sensitivite (%90.9) ve spesifitenin (%91.3) yüksek olması nedeniyle ayırıcı tanıda kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda elde edilen bulgularda da spesifite %100 olmamakla birlikte HBME-1'in malign mezotelyoma ve adenokarsinom için farklı boyanma şiddeti ve paterni göstermesi ve malign mezotelyoma'da sensitivitesinin yüksek olması nedeniyle ayırıcı tanı immünohistokimya panelinde bulunmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda malign mezotelyoma olgularının %72.2'si Trombomodülin marker'ı ile pozitif reaksiyon verirken adenokarsinom olgularının %41,6'sı Trombomodülin ile

pozitif reaksiyon verdi. Trombomodülin ile pozitiflik istatistiksel olarak malign mezotelyoma'da adenokarsinom'dan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.005$). Ancak bu marker'ın da malign mezotelyoma için spesifitesi düşüktü. Boyanma şiddeti malign mezotelyoma'da adenokarsinom'a göre daha fazlaydı.

Baskın boyanma paterni malign mezotelyoma ve adenokarsinom için membranöz olup çok farklılık göstermemekteydi. Ancak kaynaklarda boyanma paterni malign mezotelyoma için membranöz, adenokarsinom için sitoplazmik olarak bildirilmektedir (2).

Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı farklı sonuçlar bulunmuştur. Malign mezotelyoma'da Trombomodülin pozitifliğini ilk inceleyen Collins ve arkadaşları (15) Trombomodülin reaktivitesini malign mezotelyomada %100 adenokarsinom olgularında ise %8.3 olarak bildirmişlerdir. adenokarsinom'daki pozitif olgulardan yalnızca bir tanesinde yoğun boyanma paterni belirlemişlerdir. Brown ve arkadaşları (15) malign mezotelyoma'da %58.8 adenokarsinom'da %58.3 Trombomodülin pozitifliği saptadıklarını belirtmişlerdir. Kaynaklarda bu marker için malign mezotelyoma'da %49-100, adenokarsinom'da %6-42 arasında değişen Trombomodülin pozitiflikleri bildirilmiştir. Bu nedenle Trombomodülin'nin malign mezotelyoma ile adenokarsinom ayırıcı tanısında ilk basamak değil de ikinci basamakta yer alması gerektiği belirtilmiştir (5, 18, 44, 50, 54-56).

Henderson ve arkadaşlarının (57) 598 malign mezotelyoma olgusunu kapsayan çalışmalarında %9.7'sinde CEA pozitifliği saptadıklarını ancak 404 adenokarsinom olgusunun %88.8'inde CEA pozitifliği bulduklarını bildirmişlerdir. Wang ve arkadaşları (10, 58, 59) yaptıkları çalışma sonucunda malign mezotelyoma için CEA immünreaktivitesinin yokluğunun karakteristik olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 9 malign mezotelyoma olgusunun tümünde CEA için boyanma olmadığını 12 adenokarsinom olgusunun ise tümünde CEA ile pozitif boyanma olduğunu belirtmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilirken bazı kaynaklarda malign mezotelyoma

olgularında da %15-45 arasında değişen oranlarda CEA pozitifliğinin belirlendiği belirtilmiştir. Camilla ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada 42 malign mezotelyoma olgusunun %9,5'unda CEA pozitifliği görülürken, 23 adenokarsinom olgusunun %95,6'sında CEA pozitifliği saptamışlardır. Dejmek ve arkadaşları (18) 53 adenokarsinom olgusunun %79'unda, 32 malign mezotelyoma olgusunun %3'ünde CEA pozitifliği bildirmişlerdir. Elagöz ve arkadaşları (10) yaptıkları çalışmada 8 adenokarsinom olgusunun sadece %50'sinde CEA ile pozitif boyanma bulduklarını 17 malign mezotelyoma olgusunda yalnızca sarkomatoid tip malign mezotelyoma' lı bir olguda pozitiflik belirlediklerini bildirmişlerdir. Adenokarsinom olgularının tümünde CEA pozitifliğinin bulunmamasının temel nedeni olarak primer odağın farklılığını ileri sürmüşlerdir (10, 58). Thylen ve arkadaşları (35) alışmalarında kullandıkları monoklonal CEA antikoru ile malign mezotelyoma olgularının hiçbirinde boyanma olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmaların oğunda CEA pozitif olarak bulunan malign mezotelyoma olgularında boyanma şiddeti adenokarsinom'a göre daha zayıf olarak bulunmuştur (2, 50).

Bazı kaynaklarda adenokarsinom'da CEA pozitifliğinde %25 ile %100 arasında değişen oranların kullanılan antikorun monoklonal ya da poliklonal olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür (2, 3). Bu konudaki çalışmaların büyük bir kısmında adenokarsinom'da CEA reaktivitesinin sensitivitesi yüksek bulunmuş ve ayırıcı tanıda mezotelyoma için negatif bir marker olarak immünohistokimya panelinde kullanılabileceği bildirilmiştir (2, 3, 4, 35, 59, 60).

Çalışmamızda 18 malign mezotelyoma olgusunun %27.7'sinde CEA ile pozitiflik bulunurken 12 adenokarsinom olgusunun %83.3'ünde pozitif boyanma belirlendi. CEA pozitifliği adenokarsinomda malign mezotelyomaya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). Boyanma paterni malign mezotelyoma olgularının %60'ında sitoplazmik %40'ında membranöz iken adenokarsinom'da %90 sitoplazmik %10

membranöz olarak bulundu. Adenokarsinom'da CEA ile sitoplazmik boyanma paterni malign mezotelyoma'ya göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Boyanma şiddeti ise malign mezotelyoma'da adenokarsinom'dan daha zayıf olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

CEA'nın adenokarsinom'da sensitivitesinin yüksek olması bu marker'ın ayırıcı tanı için yapılacak panelde malign mezotelyoma için negatif marker olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir. CEA ile adenokarsinom'da sitoplazmik boyanma paterni yanısıra boyanma şiddetinin de adenokarsinom'da daha yoğun olarak bulunması buna karşılık CEA pozitif malign mezotelyoma olgularında boyanma şiddetinin zayıf olmasının ayırıcı tanıda yararlı olabileceğini belirtebiliriz.

Çalışmamızda elde edilen veriler genel olarak değerlendirildiğinde şu sonuçlara varılmıştır:

1- CEA ile pozitiflik malign mezotelyoma olgularının %27.7'sinde adenokarsinom olgularının ise %83.3'ünde bulundu.

2- HBME-1 ile pozitiflik malign mezotelyoma olgularının %66.6'sında adenokarsinom olgularının %25'inde bulundu.

3- Trombomodülin ile pozitiflik malign mezotelyoma olgularının %72.2'sinde adenokarsinom olgularının %41.6'sında bulundu.

4- Malign mezotelyoma olgularında CEA, HBME-1 ve Trombomodülin marker'larının üçüyle de pozitiflik saptandı. Ancak Trombomodülin ile HBME-1 marker'larının pozitiflik oranı ve sensitivitesi CEA'ya göre anlamlı derecede daha yüksekti. Adenokarsinom olgularında da CEA, HBME-1 ve Trombomodülin marker'larının üçüyle de pozitiflik saptandı. Ancak CEA marker'ının pozitiflik oranı ve sensitivitesi HBME-1 ve Trombomodülin'den anlamlı derecede daha yüksekti.

Sonuç olarak CEA, Trombomodülin ve HBME-1 marker'larının malign mezotelyoma ve adenokarsinom için spesifik marker'lar olmadığı ancak l kombinasyon olarak ayırıcı tanıda kullanıldığında yararlı olabileceği kanısına varıldı.

7. 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. *Pathology Oncology Research* 2002; Vol 8, No 3, 188-193.

2- Camilla C, Luca N, Vieri B, Milena P, Sergio D. Calretinin, Thrombomodulin, CEA, and CD 15: A Useful Combination of Immunohistochemical Markers for Differentiating Pleural Epithelial Mesothelioma From Peripheral Pulmonary Adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 529-536.

3- Ordonez NG. Value of the MOC-31 monoclonal antibody in differentiating epithelial pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1998; 29:166-169.

4- Moran C, Wick M, Suster S. The Role of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2000; 17: 178-183.

5- Ordonez NG. The value of antibodies 44-3A6, SM3, HBME-1, and thrombomodulin in differentiating epithelial pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma: a comparative study with other commonly used antibodies. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1399-1408.

6- Ordonez NG. Value of thrombomodulin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Histopathology* 1997; 31: 25-30.

7- Tot T. The Value of Cytokeratins 20 and 7 in Discriminating Metastatic Adenocarcinomas from Pleural Mesotheliomas. *American Cancer Society* 2001; 92: 2727-2732.

8- Bateman AC, al-Talib RK, Newman T, Williams JH, Herbert A. Immunohistochemical phenotype of malignant mesothelioma: predictive value of CA 125 and HBME-1 expression. *Histopathology* 1997; 30: 49-56.

9- Saad R, Cho P, Liu Y, Silverman J. The Value of Epithelial Membrane Antigen Expression in Separating Benign Mesothelial Proliferation From Malignant Mesothelioma: A Comparative Study. *Diagn. Cytopathol.* 2005; 32: 156-159.

10- Elagöz Ş, Eğilmez R, Aker H. Plevra Biyopsilerinde; Reaktif Mezotel Hiperplazisi; Malign Mezotelyoma ve Adenokarsinom Metastazının Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimya (CEA) ve Ag-NOR metodunun Değeri. *Ankara Patoloji Bülteni.* 1999; 1: 16.

11- Chu A, Litzky L, Pasha T, Acs G, Zhang P. Utility of D2-40, a novel mesothelial marker, in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Modern Pathology* 2005; 18: 105-110.

12- Gonzalez-Lois C, Ballestin C, Sotelo MT, Lopez-Rios F, Garcia-Prats M D, Villena V. Combined use of novel epithelial (MOC-31) and mesothelial (HBME-1) immunohistochemical markers for optimal first line diagnostic distinction between mesothelioma and metastatic carcinoma in pleura. *Histopathology* 2001; 38: 528-534.

13- Tang P, Vatsia S, Teichberg S, Kahn E. Pulmonary Adenocarcinoma Simulating Malignant Mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1598-1600.

14- Marck EV. Pathology of malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004; 45: 35-36.

15- Ordonez NG. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesotheliomas: a critical review of old markers, new markers. *Hum Pathol* 2002; 33: 953-967.

16- Lozano M, Panizo A, Toledo G, Sola J, Pardo-Mindan J. Immunocytochemistry in the Differential Diagnosis of Serous Effusions. American Cancer Society 2001; 93: 68-72.

17- Roberts F, Harper C, Downie I, Burnet R. Immunohistochemical Analysis Still Has a Limited Role in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma. American Journal of Clinical Pathology 2001; 116: 253-262.

18- Dejmek A, Hjerpe A. The Combination of CEA, EMA and BerEp4 and Hyaluronan Analysis Specifically Identifies 79% of All Histologically Verified Mesotheliomas Causing an Effusion. Diagnostic Cytopathol 2005; 32: 160-166.

19- Sadler TW. Langman' s Medical Embryology. Başaklar C (çeviri editörü). 6th ed, Baltimore: Williams&Wilkins Company/ Palme Yayıncılık, Baltimore, Maryland 21202, USA, 1993: 218-221.

20- Hasleton PS, Curry A. Anatomy of the Lung. Hasleton PS (editor). Spencer' s Pathology of the Lung. Fifth Edition, Manchester, United Kingdom, 1996: 1-41.

21- Colby T, Yousem S. Lungs. Stenberg S (editör). Histology for Pathologists. Raven Pres,Ltd., New York 1992: 479-483.

22- Carter D, True L, Otis CN. Serous Membranes. Stenberg S(editör). Histology for Pathologists. Raven Pres, Ltd., New York 1992: 499-513.

23- Mooi WJ. Common lung Cancers. Hasleton PS (editör). Spencer' s Pathology of the Lung. Fifth Edition, Manchester, United Kingdom, 1996: 1009-1057.

24- Parkin M, Tyczynski JE, Boffetta P, Shields P, Caporaso N. Lung cancer epidemiology and etiology. Travis WD, Brombilla E, Konrad H, Müller-Hermelink and Harris CC (editors). World Health Organization Classification Of Tumours: Tumours of the Lung, Plevra, Thymus and Heart.Lyon, France, 2003: 10-15.

25- Kabzık L, Schoen F. The Lung. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (editor). Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed, Philadelphia, 1994: 673-732.

26- Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Juan Rosai (editor). Respiratory tract. 9th Edition, New York: St Louis Sydney Toronto 2004: 359-393.

27- Colby TV, Noguchi M, Henschke C, Vazquez MF, Geisinger K, Yokose T et al. Adenocarcinoma. Travis WD, Brombilla E, Konrad H, Müller-Hermelink and Harris CC (editors) World Health Organization Classification Of Tumours: Tumours of the Lung, Plevra, Thymus and Heart. Lyon, France, 2003: 35-44.

28- Moran CA, Suster S. Tumors of the lung and pleura. Fletcher DM(editör). Diagnostic Histopathology of Tumors. Second Edition, London Churchill Livingstone, 2000: 171-203.

29- Hasleton PS. Plevral Disease. Hasleton PS (editor). Spencer' s Pathology of the Lung. Fifth Edition, Manchester, United Kingdom, 1996:1154-1199.

30- Jaklitsch M, Grondin S, Sugarbaker D. Treatment of Malignant Mesothelioma. World J. Surg 2001; 25: 210-217.

31- Bueno R, Reblando J, Glickman J, Jaclitsch M, Lukanich J, Sugarbaker D. Pleural Biopsy: A Reliable Method for Determining the Diagnosis But Not Subtype in Mesothelioma. Ann Thorac Surg 2004; 78: 1774-1776.

32- Lumb PD, Suvarna SK. Metastasis in pleural mesothelioma. Immunohistochemical markers for disseminated disease. Histopathology 2004; 44: 345-352.

33- Carbone M, Pass HI, Miele L, Bocchetta M. New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. Oncogene 2003; 22: 5173-5180.

34- Churg A, Roggli V, Galateau-Salle F, Cagle PT, Gibbs AR, Hasleton PS et al. Tumours of the Pleura. Travis WD, Brombilla E, Konrad H, Müller-Hermelink and

Harris CC (editors) World Health Organization Classification Of Tumours: Tumours of the Lung, Plevra, Thymus and Heart. Lyon, France, 2003: 126-136.

35- Thylen A, Levin-Jacobsen A-M, Hjerpe A, Martensson G. Immunohistochemical differences between hyaluronan- and non-hyaluronan- producing malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 1997; 10: 404-408.

36- Emri S, Demir A. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000-2002. *Lung Cancer* 2004; 45: 17-20.

37- Jaurand MC, Fleury-Feith J. Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 2005; 10: 2-8.

38- Hasleton PS. Plevral Disease. Hasleton PS (editor). *Spencer's Pathology of the lung*. Fifth edition, Manchester, United Kingdom, 1996: 1154-1199.

39- Maeda S, Hosone M, Katayama H, Azuma K, Yokota A, Nakai A, Liu A, Naito Z. Deciduoid mesothelioma in the pelvic cavity. *Pathology International* 2004; 54: 67-72.

40- Attanoos RL, Webb R, Dojcinov SD, Gibbs AR. Malignant epithelioid mesothelioma: anti-mesothelial marker expression correlates with histological pattern. *Histopathology* 2001; 39: 584-588.

41- Lucas DR, Pass HI, Madan SK, Adsay NV, Wali A, Tabaczka P, Lonardo F. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathology* 2003; 42: 270-279.

42- Burgers J, Damhuis R. Prognostic factors in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004; 45: 49-54.

43- Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between mesothelioma and renal cell carcinoma: a comparative study. *Hum Pathol*. 2004; 35: 697-710.

44- Ordonez NG. The Immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 1031-51.

45- Attanoos RL, Goddard H, Gibbs AR. Mesothelioma-binding antibodies Thrombomodulin, OV 632 and HBME-1 and their use in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology* 1996; 29: 209-215.

46- Tolnay E, Wiethage T, Muller KM. Expression and localization of thrombomodulin in preneoplastic bronchial lesions and in lung cancer. *Virchows Arch* 1997; 430: 209-212.

47- Miettinen M. Soft Tissue Tumors with Epithelial Differentiation. Miettinen M (editor). *Diagnostic Soft Tissue Pathology*. Washington, Churchill Livingstone, 2003; 478-479.

48- Fetsch P, Simsir A, Abati A. Comparison of Antibodies to HBME-1 and Calretinin for the Detection of Mesothelial Cells in Effusion Cytology. *Diagnostic Cytopathology* 2001; 25: 158-161.

49- Dahlstrom JE, Maxwell LE, Brodie N, Zardawi IM, Jain S. Distinctive microvillous brush border staining with HBME-1 distinguishes pleural mesotheliomas from pulmonary adenocarcinomas. *Pathology* 2001; 33: 287-291.

50- Miettinen M. Immunohistochemistry of soft Tissue. Miettinen M (editor). *Diagnostic Soft Tissue Pathology*. Washington, Churchill Livingstone, 2003; 69-71.

51- Riera JR, Astengo- Osuna C, Longmate JA, et al. The immunohistochemical diagnostic panel for epithelial mesothelioma. A reevaluation after heat-induced epitope retrieval. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1409-1419.

52- Ordonez NG. The Immunohistochemical Diagnosis of Epithelial Mesothelioma. *Hum Pathol* 1999; 30: 313-323.

53- Miettinen M, Kovatich AJ. HBME-1: A monoclonal antibody useful in the differential diagnosis of mesothelioma, adenocarcinoma, and soft tissue and bone tumors. *Appl Immuno- Histochem* 1995; 3: 115-122.

54- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M. Expression of Calretinin, Thrombomodulin, Keratin 5, and Mesothelin in Lung Carcinomas of Different Types. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 150-158.

55- Pritchard S A, Howat A J, Edwards J M. Correspondence; Immunohistochemical panel for distinction between squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and mesothelioma. *Histopathology* 2003; 43: 197.

56- Ordonez NG. Thrombomodulin expression in transitional cell carcinoma. *Am J Pathol.* 1998; 110(3): 385-390.

57- Henderson DW, Shilkin KB, Whitaker D, et al: The pathology of malignant mesothelioma including immunohistology and ultrastructure, in Henderson DW, Shilkin KB, Langlois SL, et al(editörs): *Malignant Mezothelioma*. New York, Hemisphere, 1992: 69-166.

58- Ordonez NG. The Immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. *Am J Surg Pathol.* 1989; 13: 276-291.

59- Ordonez NG. Role of immunohistochemistry in differentiating epithelial mesothelioma from adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 75-89.

60- Attanoos RL, Thomas DH, Gibbs AR. Synchronous diffuse malignant mesothelioma and carcinomas in asbestos- exposed individuals. *Histopathology* 2003; 43; 387-392.

8. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Malatya'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Malatya'da tamamladım. 1994 yılında başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2000 yılında mezun oldum. Bir yıl Giresun Espiye Merkez Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 2002 yılında Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı göreve devam etmekteyim.