

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

**AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA FISH YÖNTEMİ
İLE EML4-ALK TRANSLOKASYONU SIKLIĞI İLE
İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK TTF-1, NAPSİN-A VE
IGFR-1 EKSPRESYONLARININ, ADENOKARSİNOM ALT
TİPLERİ, KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLER İLE
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. PINAR BULUTAY**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NALAN AKYÜREK**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
01/2012-79 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
HAZİRAN 2013**

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlığım süresi boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini benden esirgemeyen ve bugün bu noktaya gelmemde çok büyük katkıları olan çok değerli hocalarıma, öncelikle bu tezi hazırlamamda sayısız yardım ve katkısını gördüğüm tez danışman hocam Prof. Dr. Nalan Akyürek'e, Patoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Aylar Poyraz'a, Prof. Dr. Ömer Uluoğlu'na, Prof. Dr. Leyla Memiş'e, Prof. Dr. Ayşe Dursun'a, Prof. Dr. Gülen Akyol'a, Prof. Dr. Özlem Erdem'e, Doç. Dr. İpek Işık Gönül'e, Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci'ye, Yrd. Doç. Dr. Güldal Yılmaz'a ve Yrd. Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün'e, ayrıca dostluklarını her zaman yanımda hissettiğim ve birlikte çok güzel zamanlar geçirdiğim çok sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm laboratuvar personeline, sevgi ve ilgilerini bir an olsun eksik etmeyen çok sevgili annem Tuncay Bulutay, babam Necati Bulutay ve kardeşim Berrin Bulutay İsgent'e en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Kısaltmalar.....	iv
Tablo, grafik ve resimler	v
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Akciğerlerin gelişimi	4
2.2. Akciğerlerin anatomisi	5
2.3. Akciğer kanserinin etyolojisi	5
2.4. Akciğer kanserinin patogenezi	10
2.5. Akciğer kanserinin WHO-2004 sınıflaması	18
2.6. Akciğer adenokarsinomlarının IASLC/ATS/ERS sınıflaması	19
2.7. Akciğer adenokarsinomlarında immünhistokimya	32
2.8. Akciğer kanserinin patolojik TNM sınıflaması ve evrelemesi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Olguların seçilmesi	38
3.2. Morfolojik parametreler	39
3.3. Olguların hazırlanması	39
3.4. İmmünhistokimyasal boyama	40
3.5. Floresan in-situ hibridizasyon yöntemi	41
3.6. İstatistiksel analiz	43
4. BULGULAR	44
4.1. Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristikleri	44
4.2. TTF-1 ekspresyonunun akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi	56

4.3. Napsin-A ekspresyonunun akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi	61
4.4. IGFR-1 ekspresyonunun akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi	65
4.5. Akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1, Napsin-A ve IGFR-1 ekspresyonları arasındaki ilişki	69
4.6. EML4-ALK translokasyonun akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi	71
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇ	89
7. ÖZET	94
8. SUMMARY	97
9. KAYNAKLAR	100
10. ÖZGEÇMİŞ	112

KISALTMALAR:

BAK: Bronkioloalveoler Karsinom

IASLC: International Assosiation for the Study of Lung Cancer

ATC: The American Thoracic Society

ERS: The European Respiratory Society

AIS: Adenokarsinoma İn Situ

MIA: Mikroinvaziv Adenokarsinom

AAH: Atipik Adenomatöz Hiperplazi

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu

ADK: Adenokarsinom

EML4-ALK: Echinoderm Micotubule Associated Protein Like 4 ve Anaplastic Lymphoma Kinase

TTF-1: Tiroid Transkripsiyon Faktör 1

IGFR-1: İnsulin Benzeri Büyüme Faktör 1

FISH: Floresan İn-Situ Hibridizasyon

ASN: Asiner

PAP: Papiller

MPAP: Mikropapiller

LEP: Lepidik

SOLD: Solid

MÜSN: Müsinöz

TABLO, GRAFİK VE RESİMLER

1- Tablolar:

Tablo-1: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarının demografik ve prognostik özellikleri

Tablo-2: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarının demografik özellikleri

Tablo-3: Akciğer adenokarsinom vakalarında baskın komponentin histolojik alt tiplere göre dağılımı

Tablo-4: Akciğer adenokarsinom vakalarında sekonder komponentin histolojik alt tiplere göre dağılımı

Tablo-5: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1 protein ekspresyonunun sıklığı

Tablo-6: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında TTF-1 protein ekspresyonu ve yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

Tablo-7: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1 protein ekspresyonu ve yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

Tablo-8: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında Napsin-A protein ekspresyonunun sıklığı

Tablo-9: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında Napsin-A protein ekspresyon yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

Tablo-10: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında Napsin-A protein ekspresyonu ve yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

Tablo-11: Akciğer adenokarsinom vakalarında IGFR-1 protein ekspresyonunun sıklığı

Tablo-12: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında IGF1-R protein ekspresyonu ve yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

Tablo-13: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında IGFR-1 protein ekspresyonu ve yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

Tablo-14: Akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1 ve Napsin-A protein ekspresyonları arasındaki ilişki

Tablo-15: Akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1 ve IGFR-1 protein ekspresyonları arasındaki ilişki

Tablo-16: Akciğer adenokarsinom vakalarında Napsin-A ve IGFR-1 protein ekspresyonları arasındaki ilişki

Tablo-17: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1, Napsin-A ve IGFR-1 protein ekspresyonları arasındaki ilişki

Tablo-18: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında EML4-ALK translokasyonu sıklığı

Tablo-19: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında EML4-ALK translokasyonunun klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

Tablo-20: EML4-ALK translokasyonu bulunan akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarının klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

Tablo-21: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında EML4-ALK translokasyonunun klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

Tablo-22: EML4-ALK translokasyonu bulunan metastatik akciğer adenokarsinom vakalarının klinik ve patolojik özellikleri

2- Grafikler:

Grafik-1- EML4-ALK füzyonunun onkojenik sinyal yolağı

Grafik-2- IGFR-1 aktivasyonu ve sinyal iletim yolağı

Grafik-3- Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında baskın tümör komponentinin histolojik tiplere göre dağılımı

Grafik-4- Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında baskın tümör komponentinin histolojik tiplere göre dağılımı

3- Resimler:

Resim 1/A- Asiner patern akciğer adenokarsinomu (HEx40)

Resim 1/B- Asiner patern akciğer adenokarsinomu (HEx400)

Resim 2/A- Papiller patern akciğer adenokarsinomu (HEx40)

Resim 2/B- Papiller patern akciğer adenokarsinomu (HEx400)

Resim 3/A- Solid patern akciğer adenokarsinomu (HEx40)

Resim 3/B- Solid patern akciğer adenokarsinomu (HEx400)

Resim 4/A- Lepidik patern akciğer adenokarsinomu (HEx40)

Resim 4/B- Lepidik patern akciğer adenokarsinomu (HEx400)

Resim 5/A- Mikropapiller patern akciğer adenokarsinomu (HEx40)

Resim 5/B- Mikropapiller patern akciğer adenokarsinomu (HEx400)

Resim 6/A- Müsinöz varyant akciğer adenokarsinomu (HEx40)

Resim 6/B- Müsinöz varyant akciğer adenokarsinomu (HEx400)

Resim 7- Enterik varyant akciğer adenokarsinomu (HEx40)

Resim 8- Fetal varyant akciğer adenokarsinomu (HEx400)

Resim 9- Taşlı yüzük hücreli bulgular akciğer adenokarsinomu (HEx400)

Resim 10/A- TTF-1 (+3) kuvvetli yaygın nükleer pozitifliği

Resim 10/B- TTF-1 (+2) yaygın orta şiddette nükleer pozitifliği

Resim 10/C- TTF-1 (+1) fokal zayıf şiddette nükleer pozitifliği

Resim-11- Napsin-A granüler sitoplazmik pozitifliği

Resim-12/A- IGFR-1 (+2) kuvvetli membranöz pozitifliği

Resim-12/B- IGFR-1 (+1) zayıf membranöz pozitifliği

Resim-13: Floresan in-situ hibridasyon yöntemi ile, EML4-ALK translokasyonu

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri halen dünyada en sık görülen kanser tipidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılında toplam 1.638.910 adet yeni kanser vakası ve 577.190 adet kanser ölümü tespit edilmiştir. Kansere bağlı ölümlerde ise erkeklerde (87,750) ve kadınlarda (72,590) en yüksek oranı akciğer kanseri oluşturmaktadır [1]. Bu nedenle akciğer kanseri karsinogenezini ortaya koyabilmek için çok sayıda çalışma yapılmaktadır.

Akciğer adenokarsinomu akciğer kanserlerinin en sık alt tipidir. Akciğer adenokarsinomları klinik, radyolojik, moleküler ve patolojik özelliklerine göre alt kategorilere ayrılmıştır [2]. Bu alt kategorilerin histolojik derece, evre ve yaşam süresi üzerine olan etkilerinin ortaya konması, yeni tedavi planlarının geliştirilmesinde ve hastaların takibinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Bu konuda yapılan çalışmalar akciğer kanserlerinin %98'inin, TP53, CDKN2A, RB1, STK11 MYC, KRAS, PTEN, PIK3CA, EGFR, NRAS, MET, BRAF, HER2, AKT, EML4-ALK gibi genetik değişikliklerin en az birini içerdiğini göstermektedir.

EML4-ALK translokasyonu KHDAK'larında 2007 yılında tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda KHDAK'larında %5 oranında EML4-ALK translokasyonu gösterilmiştir. Bu translokasyonun saptandığı hastalarda kullanılan ALK kinaz inhibitörleriyle tedavide etkili sonuçlar alınmaktadır [3, 4].

Akciğer adenokarsinomlarının tanısında ve prognostik belirleyici olarak birçok immünohistokimyasal belirteç kullanılmaktadır. Akciğer

adenokarsinomlarında, Napsin-A, TTF-1 ve IGF1R değişen oranlarda eksprese edilmektedir. Napsin-A akciğer adenokarsinomları için oldukça sensitif ve spesifik bir immünohistokimyasal belirteçtir [5]. Yapılan çalışmalarda akciğer adenokarsinomlarında Napsin-A'nın negatif olması bağımsız olarak kötü prognostik bir faktör olarak gösterilmiştir [6].

TTF-1, akciğer adenokarsinomlarında %25-80 oranında pozitif saptanan ve rutin pratikte tanı ve metastatik akciğer tümörlerinin ayırıcı tanısında sıkça kullanılan bir belirteçtir. TTF-1'in akciğer adenokarsinomlarında prognostik önemini araştırmaya yönelik yapılan çalışmalarda, aynı evreye sahip akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1 pozitif olguların daha uzun yaşam süresine sahip oldukları gösterilmiştir [7].

IGFR-1 insanda normal dokularda ve çoğu malign tümörlerde eksprese edilen bir proteindir. Akciğer adenokarsinomlarında IGFR-1'in tümörün farklı diferansiyasyonlarında farklı yoğunlukta boyanma özelliği göstererek diferansiyasyonu belirlenmesinde yardımcı bir belirteç olduğu ve aynı zamanda IGFR-1 ekspresyonu bulunan vakaların daha yüksek yaşam süresine sahip olduğu saptanmıştır [8].

Çalışmamızda Temmuz 2006–Nisan 2013 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda akciğer adenokarsinomu tanısı almış 203 primer akciğer adenokarsinom rezeksiyonu ve 48 metastatik akciğer adenokarsinomu olmak üzere toplam 251 akciğer adenokarsinomu vakası üzerinde FISH yöntemi ile EML4-ALK translokasyonu sıklığı ile

immünhistokimyasal olarak TTF-1, Napsin-A ve IGFR-1 protein ekspresyonlarının, akciğer adenokarsinom alt tipleri, klinik ve prognostik özellikler ile ilişkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğerlerin Gelişimi:

Akciğerler pirimitif ön barsağın ön bölümünden fertilizasyonun 26. gününde gelişmeye başlar. Öncelikle çöломik kaviteye doğru protrüde olur. Diyafram ve perikardiyal membranların gelişmesiyle akciğerler plevral kaviteye hapsedilmeye başlar.

Akciğerlerin gelişimi intrauterin dönemde çeşitli evrelere ayrılmaktadır. Tam gelişimi ekstrauterin dönemin 1. yılının sonuna kadar devam etmektedir.

- 6. haftaya kadar **embriyonik evre**dir [9].
- 6-16 hafta arası **psödoglandüler evre**dir. Bu evrede hava yolları terminal bronşiolleere kadar gelişmiştir. Mikroskopik olarak belirgin subnükleer vakuolizasyon gösteren kolunmar epitel ile döşeli hava boşlukları arasında geniş mezankim bulunmaktadır.
- 17-28. hafta arası **kanaliküler evre**dir. Bu evrede incelmış epitel ile döşeli hava boşlukları izlenmeye başlar. Bu evre boyunca epitel glikojenini kaybeder ve erişkin alveolü içinde görülen tip-1 ve tip-2 pnömonositlere diferansiye olur.
- 28-36 hafta arası **sakküler evre**dir. Bu fazda konnektif doku apoptotik mekanizma ile progresif olarak ortadan kalkar. İnce epitel ile döşeli terminal hava boşlukları oluşmaya başlar.
- 36 haftadan term döneme kadar ise **alveoler evre**dir [10].

2.2. Akciğerlerin Anatomisi:

Her iki akciğer orta mediastende toraks boşluğuna yerleşmiştir. Yüzeyleri visseral plevra ile kaplıdır. Hemen altlarında diyafram bulunmaktadır. Mediyal yüzlerine ana bronkovasküler yapılar, akciğerin hilusu ve mediasten ile birlikte temas halindedir.

Akciğerler oblik fissürler ile üst ve alt loblara, ayrıca sağ lobda transvers fissür ile orta loba ayrılmaktadır. Ana bronş, loblara uyacak şekilde 5'e ayrılmaktadır. Loblar kendi içlerinde segmentlere ayrılmaktadır. Akciğerlerde toplam 19 adet segment bulunmaktadır. Segmentler en küçük bronkovasküler üniteye sahip olan birimlerdir. Segmentler arasında fissür yoktur.

Akciğerlere hilus bölgesinden pulmoner arter girmektedir. Hava yollarına eşlik ederek dallanmalar oluşturur. En son olarak alveol duvarına yakın pulmoner kapillerleri oluşturur. Pulmoner kapillerler ise birleşerek pulmoner veni oluşturup hilus bölgesinden akciğeri terk eder.

2.3. Akciğer Kanserinin Etyolojisi:

2.3.1. Sigara:

Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski sigara içmeyenlere kıyasla 10 kat artmıştır [11]. Kanser gelişimin risk faktörü olarak gösterilmesinde 'paket-yıl' olarak sigara içilme miktar ve süresi kriter olarak kullanılmaktadır.

Sigara dumanında çok sayıda karsinogen tespit edilmiştir. Bunların büyük kısmı direk olarak DNA'ya bağlanak etki gösterirken, önemli bir kısmı ise

partiküler olarak polisiklik hidrokarbon ve nitrozamin bileşenleri şeklindedir [12].

<i>Sigaranın majör karsinojenleri [12]:</i>
Partiküler faz: Nötral parça: Benzpiren, Dibenanthracen, Benzofluonanthene Temel parça: Nitrozaminler Rezidüel parça: Nikel kadmiyum, Polonyum-210
Gaz fazı: Nikel karbonil, Hidrazin, Vinil klorid, Nitrojen oksidaz, Nitrozodietilamin

Sigara içiciliği tüm majör histolojik tiplerdeki akciğer kanserlerine zemin hazırlamaktadır. Ancak en sık santral hava yollarına yerleşen skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomda, en az ise periferik hava yollarında bulunan adenokarsinom ile ilişkili olduğu saptanmıştır [13].

2.3.2 Çevresel karsinojenler:

Fosil yakıtlarından ve kömür yakıtlarından açığa çıkan polisiklik hidrokarbonlar akciğer kanseri için atmosferde bulunan önemli karsinojenlerdendir [14].

Aynı zamanda araçlarda kullanılan dizel yakıtların yanması ile açığa çıkan gazlardan yoğun şekilde etkilenen hayvanlarda akciğer kanser sıklığı artmış olarak bulunmuş olup, insanlar için de muhtemel karsinojenler arasındadır [15].

Bu bölgedeki evlerde yaşayan insanlarda sıklığı artan akciğer kanseri, bu bölgeden çıkan radon gazından köken alan iyonize radyasyona çok yüksek seviyelerde maruz kalmaları ile açıklanmıştır [16].

2.3.3. İyonize radyasyon:

İyonize radyasyon nedeni ile en sık skuamöz hücreli karsinom, ikinci en sık olarak küçük hücreli karsinom izlenmektedir [17]. Sigara önemli bir kofaktördür [18]. Aynı şekilde toraksa, ankilozan spondilit, meme karsinomu gibi durumlarda tırapötik amaçla verilen radyasyon ile de aynı şekilde akciğer kanser riski artmaktadır [19].

2.3.4. Asbestozis:

Asbeste maruz kalma ile kanser arasındaki ilişki ilk kez 1955 yılında kesin olarak tanımlanmıştır [20]. Asbest maruziyeti akciğerin tüm histolojik tiplerinde kanser oluşturabilmektedir, ancak bunlar içinde adenokarsinomun oranı daha yüksektir [21]. Sigara içiciliği de önemli bir kofaktördür.

2.3.5. Diğer endüstriyel kimyasallar

Asbestozis ve iyonize radyasyon dışında endüstride karşılaşılan ve akciğer karsinogeni olarak kabul edilen 6 ajan daha mevcuttur. Arsenik, klorometiller, renklendiriciler, nikel poliaromatik hidrokarbonlar ve vinil klorid.

Kadmiyum, formaldehit ve dioksin gibi çok sayıda diğer maddelerin de benzer etkilere sahip olduğu düşünülmektedir [22]. Sigara içiciliği de sıklıkla bunlara eklenen bir faktördür.

Bilinen karsinojenler (grup 1)

Arsenik
Asbestozis
Bis(chloromethyl)ether
krom, heksavalent
Nikel
Polisiklik aromatik bileşikler
Radon
Vinil klorid

Muhtemel karsinojenler (grup 2A)

Akrilonitril
Berilyum
Kadmiyum
Formaldehit

Kanser yapması mümkün karsinojenler (grup 2B)

Asetaldehit
Sentetik elyaf
Lehim dumanı

2.3.6. Pulmoner fibrozis

İdiyopatik pulmoner fibrozis akciğer kanser insidansında 14 kat artışa neden olur. Tümör sıklıkla fibrozisin en çok artmış olduğu alt lobların periferinde izlenir. Tümör bütün histolojik tiplerde izlenebilir. Ancak yapılan çalışmalarda en sık karşılaşılan histolojik tip adenokarsinomdur [23].

2.3.7. Virüsler

Papillomavirüs bronşial skuamöz hücreli karsinomların (tip 16,18,31,33,35) küçük bir kısmında [24] ve yanı sıra papillomatozis (tip 6,11) vakalarında sıklıkla

saptanmıştır.

Epstein Barr Virüs, bronkopulmoner ve nazofaringeal lenfoepitelyal karsinomlar ile ilişkili bulunmuştur [25].

AIDS hastalarında akciğer kanser insidansı artmıştır, ancak bu etki direk olarak insan immün yetmezlik virüsüne (HIV) dayandırılmamaktadır [26].

2.3.8. Malformasyon :

Tip-1 kistik pulmoner havayolu malformasyonu: Nadiren malign transformasyona dönen sıklıkla fokal ‘müköz hücre hiperplazisi’ eşlik eder. Malign transformasyon sıklıkla lepidik patern baskın müsinöz adenokarsinom şeklindedir [27].

2.4. Akciğer Kanserin Patogenezi:

2000’li yılların başından beri özellikle KHDAK’larının moleküler biyolojisi büyük oranda anlaşılmıştır. Bu durum bu tümörlerin tedavisinde köklü değişiklikler olmasına neden olmuştur.

EGFR ve KRAS genlerinin mutasyonuna ve ALK geninin yeniden düzenlenmesine çoğu merkezde rutin olarak bakılmaktadır. Bu mutasyonların saptanması prognostik bilgi oluşturmak ya da hedefe yönelik tedaviler için hasta seçimini sağlamaktadır.

Preklinik çalışmalar akciğer kanserlerinin %98’inin aşağıdaki genetik değişikliklerin en az birini içerdiğini göstermektedir [28]. TP53 (%79), CDKN2A (%59), RB1 (%35), STK11 (%27), MYC (%20), KRAS (%17), PTEN (%11), PIK3CA (%27), EGFR (%7), NRAS (%6), MET (%5), BRAF (%2), HER2 (%2), AKT (%1,9), EML4-ALK (%3-13). Bu mutasyonlar içinde EGFR, HER2, BRAF, KRAS, NRAS ve EML4-ALK akciğer adenokarsinomunda daha sık görülmektedir.

2.4.1. EGFR (Epidermal büyüme faktör reseptörü)

EGFR (HER1, ErbB1), ErbB reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. Karsinogenez ve tümör progresyonunda önemli role sahiptir. EGFR geninin mutasyonu kanser hücrelerinin proliferasyonu, büyümesi, invazyonu, metastatik yayılımı, apoptozisi ve tümör anjiogenezi ile ilgilidir. Bu olayları

Ras/Raf/Mek/MAPK ve PI3K/AKT/MTOR yollarını aktive ederek gerçekleştirmektedir [29].

En sık iki EGFR mutasyonu exon 19 da delesyon ve exon 21 de nokta mutasyonudur.

EGFR mutasyon sıklığı doğu Asyalılarda (%30) Asyalı olmayanlara göre (%8), kadınlarda (%59) erkeklere göre (%26) ve hiç sigara içmemiş olanlarda (%49) sigara içmiş olanlara göre (%2) daha fazla oranda görülmektedir [30]. Özellikle lepidik patern baskın akciğer adenokarsinom tipi, EGFR mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur [31]. Yapılan çalışmalar ışığında Amerika’da primer akciğer adenokarsinomu olan hastalarda %15 oranında EGFR mutasyonu olduğu tahmin edilmektedir [29].

EGFR tirozin kinaz inhibitörleri EGFR’nin intraselüler tirozin kinaz kısmını hedef alır ve reseptörün sinyallerinin aşağı inmesini bloke eder. Gefitinib ve Erlotinib selektif olarak EGFR’yi hedef alan 1. jenerasyon EGFR tirozin kinaz inhibitörleridir [32].

2.4.2. EML4-ALK

ALK tirozin kinaz reseptörlerinin insülin süper ailesinin bir üyesidir, santral sinir sistemi, ince barsak ve testisten normal olarak eksprese edilmektedir [33]. Ancak akciğerde normal olarak ekspresyonu mevcut değildir [34]. ALK genini

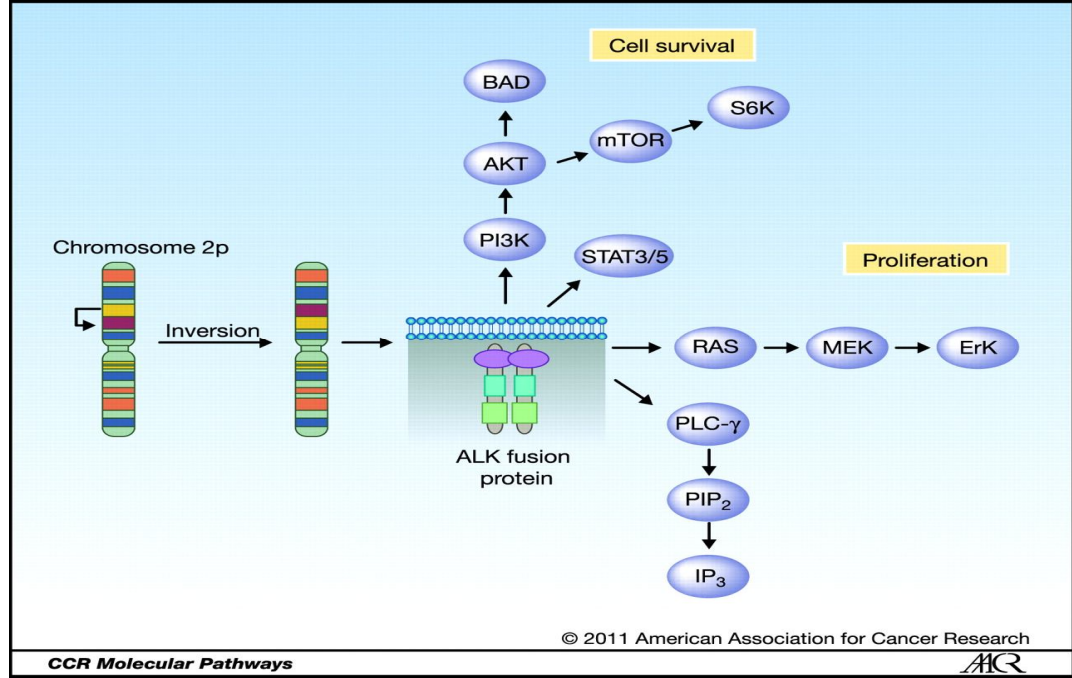
içeren translokasyon daha önce anaplastik büyük hücreli lenfomalarda ve inflamatuvar myofibroblastik tümörlerde tanımlanmıştır [35] [36].

2007 yılında ilk kez KHDAK olan Japon hastaların bir kısmında, 2 nolu kromozomun kısa kolunda, 21 nolu gen bölgesinde yer alan EML4 ile, 23 nolu gen bölgesinde yer alan ALK arasında translokasyon saptanmıştır (inv (2)(p21p23)). Translokasyon sonunda oluşan EML4-ALK füzyon geninin C terminal kinaz kısmını ALK, N-terminal kısmını ise EML4 oluşturmaktadır [37]. Akciğer kanserinde ALK kinaz genine füzyon gösteren farklı EML4 varyantlarını (ekson 2, 6, 13, 14, 15, 18 ve 20) içeren çok sayıda EML4-ALK varyantı mevcuttur [38].

EML4-ALK translokasyonu Ras/Mek/ERK (Ras/Mitogen activated protein/extracellular signal regulated kinase), PI3K/Akt kaskadı (phosphoinositide 3-kinase/Akt) ve JAK3 (Janus activated kinase)/STAT3 sinyal yolları ile etkisini göstermektedir. (Grafik-1).

Bu yollardan Ras/Mek/Erk yolu hücrel proliferasyonun sürdürülmesi için önemli iken, PI3K/AKT ve JAK3-STAT3 yolları ise hücrenin yaşam süresinin artırılması ve apoptozisin önlenmesi nedeni ile önemlidir [39].

Grafik-1: EML4-ALK füzyonunun onkojenik sinyal yolağı



Dünya çapında yıllık ortalama 40.000 KHDAK hastasında %3-17 oranında EML4-ALK translokasyonu saptanmıştır. Bu oran içinde en büyük kısmı adenokarsinomlar oluşturmaktadır [34].

Özellikle az diferansiye ve taşlı yüzük hücreli histolojik tipte, genç hastalarda, erkeklerde ve hiç sigara içmemiş ya da az sigara içmiş adenokarsinomlu hastalarda translokasyonun daha sık olarak izlendiği bildirilmektedir [40, 41].

Yapılan çalışmalarda EML4-ALK translokasyonu ile EGFR ve KRAS mutasyonunun karşılıklı olarak birbirini dışladığı gösterilmektedir.

EML4-ALK translokasyonu saptanması için mevcut yöntemler: FISH (break apart probu ile), RT-PCR, Sekanslama ve ALK proteinini hedef alan immünohistokimyasal değerlendirmedir [42]. Her bir yöntemin avantajları ve

dezavantajları mevcuttur. Ancak önerilen standart metod FISH yöntemidir. İmmünohistokimyasal yöntemin duyarlılığı ise antikorun klonu ve kullanılan metoda bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Crizotinib oral kullanımı olan çift etkili ALK/MET inhibitörüdür. EML4-ALK translokasyonu saptandıktan 3 yıl sonra 2010'da FISH yöntemi ile ortaya çıkarılan 84 ALK pozitif hastada crizotinibin tedavi etkinliğini belirlemek için yapılan çalışmada, hastaların %57'sinde cevap alınmıştır (48 hasta parsiyel, 1 hasta tam cevap), %33'ünde stabil hastalık (27 hasta) izlenmişken, 4 hastada ise cevap alınamamıştır. Aynı çalışmada 82 hastanın 63'ü önerilen sınırlarda ilaç kullanmayı kabul etmiş ve bu hastalarda 6 aylık hastalıksız sağkalım oranı %72 olarak bulunmuştur [43].

2.4.3. K-RAS

GTPaz aktivitesine sahiptir. KHDAA hastalarının %15-25'inde K-RAS mutasyonu saptanmıştır ve K-RAS mutasyonu vakalarının %97'nin üzerinde bir oranda ekson 2 mutasyonu (kodon 12 veya 13) olduğu saptanmıştır [44].

EGFR mutasyonunun aksine beyaz hastalarda %20-30 oranında izlenirken, Doğu Asyalı hastaların sadece %5'inde saptanmıştır [44]. Meta-analiz çalışmaları K-RAS mutasyonunun diğer histolojik tiplerden çok adenokarsinom vakalarında ve sigara içmeyenlere göre, sürekli ya da ağır sigara içicilerinde, daha sık izlendiğini göstermiştir [44].

Klinik olarak K-RAS mutasyonunun EGFR inhibitörlerine direnç ve hastalıksız sağkalım süresi için bağımsız kötü prognostik bir faktör olduğu düşünülmektedir [45-47].

2.4.4. IGFR-1

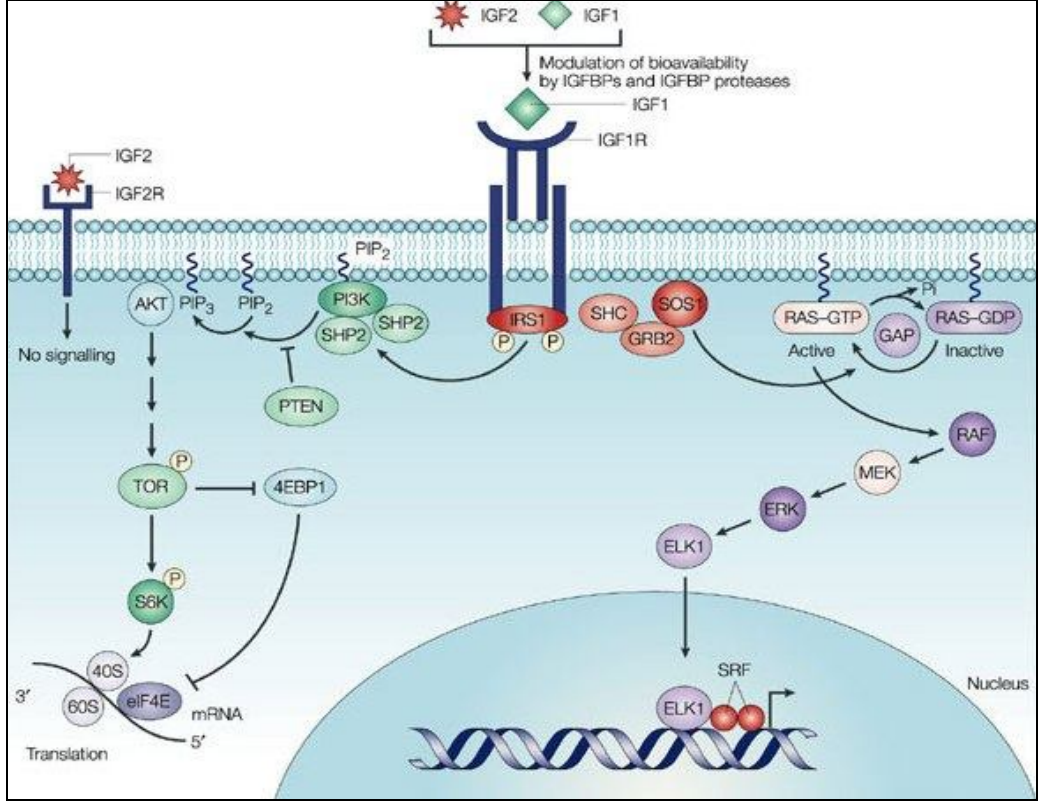
IGFR-1, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir membran reseptörüdür. Çoğu organ ve dokudan eksprese edilmekle birlikte en yüksek seviyesine beyinde, en düşük seviyesine ise karaciğerde ulaşılmaktadır [48].

IGFR-1, KHDAK'larını da içeren çok sayıda kanserde (serviks, kolorektal, renal hücreli karsinom, özofageal skuamöz hücreli karsinom vb.) ekspresyonu arttığı için kanser tedavisi içinde yeri olan bir hedef olarak ortaya çıkmaktadır.

IGFR-1; IGF-1, IGF-2 ve fizyolojik düzeylerin üstünde insülin ile aktive edilmektedir. IGFR-1'nin aktivasyonu hücrel sağkalım ve m-RNA translasyonundan sorumlu olan PI3K-AKT yolunu ve hücrel proliferasyonun düzenlenmesinden sorumlu olan RAF/MAPK yollarını aktive etmektedir (Grafik-2) [48, 49].

Sonuç olarak IGFR-1'in aktivasyonu, hücrel metabolizma, proliferasyon ve hücrel sağkalımı düzenlemektedir.

Grafik-2: IGFR-1 aktivasyonu ve sinyal iletim yolağı



Akciğer adenokarsinom vakalarında IGFR-1'in düşük düzeyli ekspresyonu bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilidir [50]. IGFR-1 seviyesi düşük olan, özellikle erken evre (evre 1-2) tümörlerde yaşam süresi, IGFR-1 seviyesi yüksek olan tümörlere göre daha kısa bulunmuştur. Ayrıca IGFR-1 düzeyi orta-az diferansiye adenokarsinomlarda, iyi diferansiye adenokarsinomlara kıyasla daha düşük bulunmuştur [8, 51].

Ayrıca akciğer adenokarsinomlu hastalarda EGFR ekspresyonu ile IGFR-1 ekspresyon oranı (özellikle mükünöz alt tipte) pozitif korelasyon göstermektedir. IGFR-1'in yüksek düzeylerinin EGFR inhibitörlerine direnç ile ilişkili olduğu saptanmıştır [52].

Evre 1-2 tümörü olan hastalarda IGFR-1 düzeyi düşük olan tümörlerde 5 yıllık hastalıksız sağkalım süresi IGFR-1 düzeyi yüksek olan tümörlere kıyasla belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık evre 3-4 tümörü olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresinde IGFR-1 düzeyleri arasında fark saptanmamıştır [8].

Tüm bu bulgular, yüksek seviyeli IGFR-1 düzeyinin, özellikle erken evre dediferansiye akciğer adenokarsinom vakalarında daha kötü bir prognoza sahip olabileceğini göstermektedir [8].

2.5. Akciğer Karsinomlarının Sınıflaması (WHO 2004):

- Mikst tip, adenokarsinom
- Asiner adenokarsinom
- Papiller adenokarsinom
- Bronkioloalveoler karsinom
 - Nonmüsinöz
 - Müsinöz
 - Mikst, müsinöz ve nonmüsinöz ya da indeterminate
- Müsin üreten solid adenokarsinom
- Fetal adenokarsinom
- Müsinöz (kolloid) adenokarsinom
- Müsinöz kistadenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Şeffaf hücreli karsinom

2.6. Akciğer Adenokarsinomlarının IASLC/ATS/ERS sınıflaması:

Yeni akciğer adenokarsinom sınıflaması ‘International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), the American Thoracic Society (ATC) ve The European Respiratory Society (ERS) işbirliği ile 2011 yılında yayınlanmıştır [53].

- Preinvaziv lezyonlar

- ❖ Atipik adenomatöz hiperplazi
- ❖ Adenokarsinoma in-situ
 - Nonmüsinöz
 - Müsinöz
 - Mikst müsinöz ve nonmüsinöz

- Minimal invaziv adenokarsinom

- ❖ Müsinöz
- ❖ Nonmüsinöz
- ❖ Mikst müsinöz ve nonmüsinöz

- İnvaziv adenokarsinom

- ❖ Lepidik baskın
- ❖ Asiner baskın
- ❖ Papiller baskın
- ❖ Mikropapiller baskın
- ❖ Müsin üreten solid patern baskın

- İnvaziv adenokarsinom varyantları:

- ❖ İnvaziv müsinöz adenokarsinom
- ❖ Kolloid karsinom
- ❖ Fetal (düşük ve yüksek dereceli) karsinom
- ❖ Enterik adenokarsinom

Yeni sınıflama ile ortaya çıkan majör değişiklikler [53]:

1- Adenokarsinoma in situ (AIS) kategorisi katılmıştır ve atipik adenomatöz hiperplazi ve AIS kategorileri preinvaziv lezyonlar başlığı altında ele alınmaya başlanmıştır.

2- *Mikroinvaziv adenokarsinom* (MIA) kategorisi eklenmiştir

3- İnvaziv adenokarsinomlar tümör içindeki tüm alt tiplerin %5'lik artışlar halinde ayırt edildikten sonra baskın alt tipine göre isimlendirilmeye başlanmıştır.

4- Eskiden BAK olarak sınıflandırılan invaziv adenokarsinomun noninvaziv komponenti *lepidik* olarak isimlendirilmiştir.

5- Mikst alt tip terminolojisi kaldırılmıştır

6- Eski müsinöz BAK terminolojisi yerine (AIS ya da MIA tanı kriterleri dışlandıktan sonra) *invaziv müsinöz adenokarsinom* terminolojisi getirilmiştir.

7- Şeffaf hücreli ve taşlı yüzük hücreli alt tipler kaldırılmıştır.

8- Müsinöz kistadenokarsinom terminolojisi kaldırılmıştır ve bu antite kolloid adenokarsinom kategorisi altında ele alınmaya başlanmıştır.

9- Kullanılması bırakılan BAK terminolojisi, yeni tanı kriterleri ışığında aşağıda belirtilen terminolojilerde ele alınmaya başlanmıştır:

- Adenokarsinoma in-situ (tam rezeksiyon ile 5 yıllık yaşam %100)
- Minimal invaziv adenokarsinom (tam rezeksiyon ile 5 yıllık yaşam %100)
- Lepidik baskın invaziv adenokarsinom

- İnvaziv müsinöz adenokarsinom (eski müsinöz BAK)
- Lepidik komponent içeren ileri evre adenokarsinom (yaşam süresi oldukça kısa)

2.6.1. Preinvaziv Lezyonlar:

2.6.1.1. Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH):

AAH, lokalize genellikle 0,5cm ve daha küçük çapta, hafif-orta derecede atipi gösteren, tip 2 pnömonosit ve/veya Klara hücrelerinden köken alan, alveoler duvar ve bazen respiratuar bronşiooller boyunca dizilim gösteren proliferasyondur [54, 55]. Hücreler yuvarlak-oval nükleuslu, alçak kolumnar görünümde, aralarında boşluk bulunacak şekilde bazal membran üzerinde dizilmişlerdir. AAH'de değişen oranlarda atipi ve selülerite izlenebilir. Ancak derecelendirme önerilmemektedir [56].

Sitolojik olarak AAH ile AIS'yu ayırmak mümkün değildir. AAH ve AIS'yu ayırmak için 0,5 cm çap mutlak bir kriter değildir. Bu yüzden çap, yapısal bozukluk ve sitolojik bulgular birlikte değerlendirilerek ayırım yapılmalıdır.

2.6.1.2. Adenokarsinoma in situ, nonmüsinöz ve/veya müsinöz

AIS daha önce BAK olarak bilinen lezyonlardan birisidir. Lokalize, küçük çapta (≤ 3 cm), tip 2 pnömonosit ve/veya Klara hücrelerinden köken alan, alveoler duvar boyunca dizilim gösteren stromal, vasküler ya da plevral invazyon

göstermeyen adenokarsinomdur. Papiller ya da mikropapiller paternler ve intra-alvelor tümör hücreleri yoktur.

AIS, nonmüsinöz ve müsinöz tiplerine ayrılır. AIS vakaları hemen her zaman nonmüsinöz tipindedir. Nadir vakalarda bazal nükleus, geniş sitoplazmik müsin içeren, bazen goblet hücrelerini hatırlatan uzun kolumnar hücrelerden oluşan, müsinöz AIS tipindedir. Her iki tipinde de (müsinöz-nonmüsinöz) nükleer atipi yoktur ya da önemsiz derecededir. AIS'da özellikle nonmüsinöz varyantta sklerozis ile saptal genişleme sıktır.

Çoğu çalışmada 2 ya da 3 cm'den küçük, pür lepidik büyüme paterni gösteren soliter akciğer adenokarsinomlarının, lezyon tümü ile rezeke edildiğinde %100 hastalıksız sağkalım gösterdiği bulunmuştur [57-59].

Özellikle müsinöz AIS'nun küçük çaplı (≤ 3 cm) ve iyi sınırlı özelliklere sahip oluşu çevre akciğer parankimine milier yayılım ve/veya lobar konsolidasyonu dışlamak için önemlidir [57-59].

2.6.2. Minimal invaziv adenokarsinom (MIA) nonmüsinöz ve/veya müsinöz

MIA, 3cm ve altında, küçük soliter, baskın olarak lepidik paternde ve herhangi bir odakta en büyük çapı 5 mm'nin altında invazyon gösteren adenokarsinomdur [60, 61]. Genellikle nonmüsinözdür ancak nadiren müsinöz de olabilir [62].

İnvaziv komponentin tanı kriterleri şu şekildedir:

- 1- Lepidik paternin dışındaki diğer histolojik alt tipler (asiner, papiller, mikropapiller ve/veya solid)
- 2- Miyofibroblastik stromayı infiltre eden tümör hücreleri

Eğer tümör lenfatikleri kan damarlarını ya da plevrayı infiltre ediyorsa ya da tümör nekrozu içeriyorsa MIA tanısı konulamaz.

Eğer bir tümörde çok sayıda mikroinvaziv odak bulunuyorsa en büyük invaziv odağın çapı ölçülmeli ve bu çap 5mm ve altında olmalıdır. Çok sayıda invaziv odak bulunduğu invazyon çapları toplanmaz. Sakuri ve ark.nın yapmış oldukları bir çalışmada tümü ile çıkarılmış 5 mm ve altında stromal invazyon bulunduran lepidik büyüme paternindeki tümörlerde %100'e yakın hastalıksız sağkalım izlendiğini saptamışlardır [63]. Yapılan farklı bir çalışmada benzer kriterler ile %100'e yakın hastalıksız sağkalım ya da çok iyi prognoz gösterdikleri saptanmıştır [60, 61, 64].

Ayrıca MIA'da, invaziv komponent az diferansiye morfolojiye sahip (solid, mikropapiller) ya da pleomorfik karsinom tanı kriterlerine ulaşmayan dev hücreler, iğsi hücreli komponent içeriyorsa bile %100'e yakın hastalıksız sağkalım saptanmıştır [65].

2.6.3. İnvaziv adenokarsinom:

Cerrahi olarak çıkarılan akciğer rezeksiyonlarının, %70-90'ından daha fazlasını invaziv adenokarsinomlar oluşturmaktadır [66]. Yeni sınıflamanın en önemli yararlarından birisi de histolojik alttiplerin heterojen karışımının ayırımına pratik bir yöntem sunmaktır. Bu yaklaşım mikst alt tip akciğer adenokarsinomu olarak sınıflandırmayı öngören 1999 [67] ve 2004 WHO sınıflamasına göre histolojik alt tipler ile moleküler ve klinik bulguların korelasyonunu sağladığı için daha iyi bir sınıflamadır [68-70].

Yeni sınıflamada tüm invaziv adenokarsinom tanılarına baskın terminoloisi eklenmiştir. Baskın terminolojisi, histolojik alt tip karışımının içinde en yüksek oranda izlenen alt tipi belirtmektedir. Bu yaklaşım adenokarsinomlar arasındaki histolojik bulguları kıyaslamayı, yapısal temelli tümör derecelendirilmesini, ayrıca farklı paternlerden oluşan bir tümör raporunda açık ve net bir şekilde baskın komponentin fark edilmesini sağlamaktadır.

İnvaziv adenokarsinom için önerilen; %5'lik dilimler halinde tüm histolojik paternler kapsamlı bir şekilde belirtilip, tümör bu baskın paterne göre isimlendirilmesi şeklindedir. Diğer histolojik paternlerin oranı da yüksekten düşüğe doğru ayrıca belirtilerek raporlanmalıdır.

İnvaziv adenokarsinomun histolojik alttipleri farklı antitelere çok morfolojik bir devamlılığı temsil etmektedir. Bu görüş bazı olgularda (örn lepidik ile asiner, papiller ile mikropapiller gibi) morfolojik paternler arasındaki ayırımın neden zor olduğunu anlamaya yardım eder. Buna rağmen bu sınıflama

yayınlandığından beri artan sayıda yapılan çalışmalarda alt tiplerin prognostik önemi ve baskın paterne göre moleküler korelasyonun uyumu gösterilmektedir [62, 66, 71].

2.6.3.1. Lepidik baskın adenokarsinom:

Tipik olarak adenokarsinoma in-situ ve minimal invaziv adenokarsinom hücreleri ile benzer morfolojik özelliklere sahip, alveoler duvar boyunca büyüme gösteren tip-2 pnömosit ya da Klara hücrelerinden oluşan gruptur [65].

İnvaziv adenokarsinom komponenti en az bir odakta ve en uzun çapı 5 mm'nin üzerindedir [65]. İnvaziv komponent, lepidik paternin dışında diğer histolojik morfolojilerin (asiner, papiller, mikropapiller ve/veya solid) izlenmesi ve/veya invaziv tümör hücrelerinin çevresinde miyofibroblastik stroma bulunması ile tanınır [65].

Birçok çalışma lepidik baskın adenokarsinomun rezeksiyon yapılan, küçük, tek invaziv akciğer adenokarsinomları içinde daha iyi sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir [72].

2.6.3.2. Asiner baskın adenokarsinom

Tümörün büyük kısmını, santralinde tümör hücreleri tarafından çevrelenen yuvarlak-oval şekilli glandüler komponent oluşturmaktadır. Neoplastik hücreler ve/veya glandüler alanlar müsin içerebilir [65]. Asiner yapılanmalar santralinde açık lümen olmadan periferik nükleer polarizasyon gösteren tümör hücre toplulukları şeklinde de izlenebilir [65].

2.6.3.3. Papiller baskın adenokarsinom

Tümörün büyük kısmını, santral fibrovasküler kor etrafında büyüme gösteren glandüler hücreler oluşturmaktadır. Bu patern lepidik adenokarsinom alanı içeren alveoler duvarın tanjansiyel kesitinden mutlaka ayırt edilmelidir. Eğer bir tümör lepidik büyüme paterni gösteriyorsa, ancak alveoler boşluklar papiller yapılanmalar ile dolmuşsa tümör, papiller adenokarsinom olarak sınıflandırılır. Bu paternin tanısı için myofibroblastik stroma gerekmemektedir.

2.6.3.4. Mikropapiller baskın adenokarsinom

Tümör hücreleri fibrovasküler kor içermeyen papiller tomurcuklar şeklinde büyüme gösterirler. Hücreler alveoler duvardan ayrı ve/veya alveoler duvar ile bağlantılı olabilir. Tümör hücreleri genellikle minimal nükleer atipiyeye sahip, küçük ve küboidal görünümündedir. Damar invazyonu ve stromal invazyon sıktır. Psammom cisimleri izlenebilir.

Yapılan çalışmalarda mikropapiller adenokarsinomun solid baskın adenokarsinomlara benzer şekilde özellikle erken evre hastalıkta, kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır [73, 74]. Bu paternin agresif klinik gidişinin bir diğer kanıtı ise primer tümöre kıyasla metastatik tümörde mikropapiller paternin daha yüksek oranda izlenmesidir [74].

2.6.3.5. Müsin üreten solid baskın adenokarsinom

Adenokarsinomun tanınabilir paternlerinin (asiner, papiller, mikropapiller, lepidik) izlenmediği, adalar oluşturan poligonal tümör hücrelerinin tümörün büyük kısmını oluşturduğu gruptur.

Eğer tümör %100 oranında solid ise, iki büyük büyütme alanında en az 5 tümör hücresinde histokimyasal olarak müsin boyası ile de desteklenen intraselüler müsin varlığı gösterilmelidir.

Solid adenokarsinom, her ikisi de nadiren intrasellüler müsin içerebilen sukamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomlardan, detaylı ve dikkatli morfolojik inceleme ve gerekli görülürse immünhistokimyasal boyalar yardımı ile ayırt edilmelidir [75].

2.6.4. İnvaziv adenokarsinom varyantları

2.6.4.1. İnvaziv müsinöz adenokarsinom

Eski müsinöz BAK olarak tanımlanan tümörlerin nonmüsinöz BAK'lerden klinik, radyolojik ve genetik farklılıkları bulunmaktadır [56, 76, 77].

Müsinöz adenokarsinomlar KRAS mutasyonu ile kuvvetli birliktelik gösterirken, nonmüsinöz adenokarsinomlar daha yüksek oranda EGFR mutasyonu ile korelasyon göstermektedir [78].

Eski terminolojide müsinöz BAK olarak isimlendirilen neoplaziler çoğu vakada invaziv komponent içerdiği için invaziv müsinöz adenokarsinom ya da eğer kriterleri karşılıyor ise AIS veya MIA olarak isimlendirilmektedir.

Histolojik olarak bol intrasitoplazmik müsin içeren goblet ve kolumnar hücre morfolojisindeki hücrelerden oluşmaktadır. Nükleer atipi belirsiz ya da yoktur. Bu tümörler de nonmüsinözlerde olduğu gibi lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid büyüme paternleri gösterebilir. Ancak alttiplerin oranının ve baskın histolojik alt tipin raporlanmasının klinik önemi kesin değildir. Stromal invazyon olduğunda hücreler daha az sitoplazmik müsin ve daha yüksek derecede sitolojik atipi içerebilirler [65].

2.6.4.2. Kolloid karsinom

Eski isimlendirilmesi müsinöz kistadenokarsinom olan tümörler oldukça nadirdir ve büyük ihtimalle kolloid adenokarsinom spektumunun bir komponentidir. Bu nedenle uniloküler ya da oligoloküler kistik yapılar içeren bu adenokarsinomlar kolloid adenokarsinom kategorisine dahil edilmektedir [65].

Kolloid adenokarsinomda alveoler boşlukları genişletip, duvarı destrükte eden geniş ekstrasellüler müsin gölcükleri oluşturan tümör hücreleri, bu müsin gölcükleri içinde küçük bir oranda izlenir ve bazen tümör hücrelerini bulmak zor olabilir [79, 80].

Tümör hücreleri goblet hücreleri ya da diğer müsin üreten hücreler olabilir. Bazen fibröz bir septa etrafında tek tabakalı olarak dizilim gösterebilirler. Nükleer atipi genellikle minimaldir.

Kolloid adenokarsinom nadiren pür olarak izlenir, sıklıkla diğer adenokarsinom alt tipleri ile karışık olarak bulunur. Bir tümörün kolloid adenokarsinom tanısı alabilmesi için baskın komponentin kolloid adenokarsinomu baskın olarak içermesi gerekir. Diğer komponentlerin oranlarının da azalan oranda belirtilmesi gerekmektedir [65].

2.6.4.3. Fetal (düşük ve yüksek dereceli) karsinom

Fetal adenokarsinomlar yeni sınıflamada da varlığını sürdürmektedir. Düşük dereceli fetal adenokarsinomlar en sık olarak 4. dekatta ve hafif kadın baskınlığı gösterirken, yüksek dereceli fetal adenokarsinomlar en sık olarak yaşlı erkeklerde görülmektedir. Bu iki alt tipin farklı onkojenik yollardan geliştiği düşünülmektedir [81].

Glikojenden zengin, silyalı olmayan fetal akciğer tübüllerine benzeyen glandüler ve tübüler elemanlar içerir. Subnükleer vakuoller sık ve karakteristik bir bulgudur. Lümenlerin içinde skuamoid morüller bulunabilir.

Çoğu düşük derecelidir ve iyi bir sağkalıma sahiptir. Diğer histolojik alt tipler ile karışık olarak bulunduğu ise genellikle yüksek dereceli olarak izlenir.

Düşük dereceli fetal adenokarsinomlar, β -katenin gen mutasyonuna sahiptir. Tümöral hücreler β -katenin ile immünohistokimyasal olarak nükleer ve sitoplazmik boyanma gösterir [81].

2.6.4.4. Enterik adenokarsinom

Kolorektal adenokarsinom ile benzer morfoloji ve immünohistokimyasal bulgular gösterebilen enterik adenokarsinom, primer akciğer adenokarsinomun histolojik bir alt tipi olduğu için dikkat çekmek amacı ile yeni sınıflandırmaya katılmıştır.

Eğer tümör %50'nin üzerinde enterik komponent içeriyor ise enterik diferansiyasyon gösteren pulmoner adenokarsinom adını alır. Enterik patern, morfolojik ve İHK olarak kolorektal adenokarsinom ile benzer bulgular gösterir. Primer akciğer adenokarsinomunu düşündüren diğer histolojik bulguların da tümöre eşlik etmesi ile primer metastaz ayırımı hakkında fikir sahibi olunabilir.

Enterik patern glandüler ve/veya papiller yapılanma gösterebilir, bazen kribriform patern izlenebilir. Nükleer psödostratifikasyon, lüminal nekroz gösteren yüksek kolumnar hücreler izlenir. Bu tümörler en az bir enterik diferansiyasyon gösteren İHK'sal belirteçler (CDX-2, Keratin-20, MUC-2) ile pozitif boyanmalıdır. Keratin-7 ve TTF-1 ile vakaların %50'sinde pozitiflik izlenebilir [82, 83].

Primer akciğer adenokarsinomu histolojik olarak kolorektal adenokarsinomu düşündürüyor ancak İHK belirteçler enterik diferansiyasyonu desteklemiyor ise '*enterik morfoloji gösteren akciğer adenokarsinomu*' olarak tanı verilmelidir.

2.6.4.5. Taşlı yüzük ve şeffaf hücreli bulgular

Yeni sınıflamaya göre her ikisi de primer histolojik alttipler olarak değil sitolojik bulgu olarak ele alınmaktadır. Sıklıkla solid komponente, nadiren de asiner, papiller ve mikropapiller adenokarsinoma eşlik edebilmektedir. Baskın komponent olarak ya da miktarı belirtilmemelidir. Tanının sonuna '*...., ile taşlı yüzük hücreli bulgular*', '*...., ile şeffaf hücreli bulgular*' olarak belirtilmelidir.

Yapılan çalışmalarda solid patern %10'un üzerinde taşlı yüzük hücreli bulgular içeriyor ise bu vakalarda %50'nin üzerinde bir oranda EML4-ALK translokasyonu saptanmıştır [84].

❖ Tümör çapı ölçümü ve materyal örnekleme kuralları [65]:

- 1-) AIS ve MIA tanıları tümör tümü ile örneklenmeden verilmemelidir.
- 2-) Lepidik baskın tümörlerde makroskopik olarak tümör çapını ayırt etmek zor olabilir. Bu durumda bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinden yardım alınabilir. BT gerçek tümör çapını buzlu cam görünümü şeklinde ayırt edebileceği gibi solid alan varlığını da saptayarak invaziv komponent hakkında da bilgi verebilir. Bu nedenle eğer BT raporunda tümör çapı 3 cm ve üzerinde ise ya da

0,5 cm üzerinde solid komponent içeriyor şeklinde raporlandı ise patolojik olarak AIS veya MIA tanıları verilmeden önce tekrar gözden geçirilmelidir.

3-) 0,5 mm ve altında invaziv komponent içeren, ancak 3cm'nin üzerinde çapa sahip, tümü ile rezeke edilmiş soliter adenokarsinomda beklenen hastalıksız sağkalım yine %100'e yakın olduğu için, bu gibi durumlarda patoloji raporu 'lepidik baskın adenokarsinom, şüpheli AIS ya da MIA' şeklinde rapor edilmelidir.

4-) Optimal fiksasyon için tümör çıkarıldıktan sonra 1 saat içinde %10'luk nötralize formalin içine konulmalıdır ve en az 6 saat fiksasyonda kalmalıdır. Ancak fiksasyon süresi 48 saati aşmamalıdır.

2.7. Akciğer adenokarsinomlarında immünhistokimya:

2.7.1. Keratin-7:

Değişen oranda pulmoner kökenli olmayan epitel hücrelerinden de eksprese edilebilmekle birlikte, çoğunlukla pulmoner epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. Keratin-7, primer pulmoner adenokarsinomda en sık olarak bulunan immünhistokimyasal belirteçtir. Akciğer adenokarsinomlarında yaklaşık %100 oranında boyanma göstermektedir. Öncelikle tümörün primer akciğer kökenini göstermek için tercih edilmektedir [85].

2.7.2. TTF-1:

TTF-1, tiroid ve pulmoner epitel hücrelerinden eksprese edilen, NKx2 ailesinin 38-40 kd ağırlığındaki transkripsiyon faktör üyesidir [86]. TTF-1, normal akciğerde terminal respiratuar ünite fonksiyon görür ve Klara hücresi sekretuar protein ve sürfaktan protein A,B,C'nin promotorlarına bağlanır ve onları aktive eder [87].

Literatürde de bahsedildiği gibi TTF-1, akciğer adenokarsinomlarında %60-75 oranında nükleer ekspresyon göstermektedir [88]. TTF-1 sıklıkla primer akciğer adenokarsinomunu akciğere metastaz yapan diğer tümörlerden ve plevral mezotelyomadan ayırmak için kullanılmaktadır [89, 90].

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, kuvvetli TTF-1 ekspresyonu, '*düşük dereceli tümörler, daha düşük mitotik indeks, daha küçük tümör çapı ve grade-1 akciğer adenokarsinom vakalarında daha iyi sağkalım*' ile ilişkili iken zayıf ya da negatif TTF-1 ekspresyonu ise '*daha agresif klinik gidiş (rekürrens)*' ile ilişkili bulunmuştur [7, 91].

2.7.3. Napsin-A

Napsin-A normal akciğer parankiminde tip-2 pnömonositlerden ve böbrekten eksprese edilen bir aspartik proteazdır. İHK'sal olarak akciğer ADK vakalarında %80 oranında sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. Yapılan çalışmalarda Napsin-A akciğer ADK'larında TTF-1'e kıyasla daha spesifik bir belirteç olduğu gösterilmiştir [5, 92].

Klinikopatolojik olarak Napsin-A pozitif tümörlerin TTF-1 ile benzer sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle akciğer adenokarsinom vakalarında Napsin-A'nın negatif oluşu bağımsız kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir [6].

2.8. Akciğer Karsinomlarının Patolojik TNM sınıflaması ve Evrelemesi: [93]

Akciğer kanserinin evrelenmesinde 'American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control' (AJCC/UICC)'in TNM sistemi kullanılmaktadır. T primer tümörü, N lenf bezi tutulumunu ve M uzak metasatazi temsil etmektedir. p ön takısı TNM sisteminin klinik sınıflandırmasıyla kıyaslanabilecek patolojik sınıflandırmayı simgelemektedir.

2.8.1. TNM sınıflaması:

Primer tümör: (pT)

___ pTX: Önemi bilinmeyen tümör ya da tümör hücreleri balgam ya da bronşiyal yıkama ile tespit edilmiş ancak bronkoskopi ya da görüntüleme yöntemleri ile gösterilememiş tümör.

___ pT0: Primer tümör için kanıt yok

___ pTis: Karsinoma in situ

___ pT1a: Tümörün en büyük çapı 2 cm ya da daha küçüktür, visseral plevra sağlamdır. Bronşiyal duvara sınırlı yüzeysel yayılan herhangi bir çapta tümör.

___ pT1b: Tümörün en büyük çapı 2 cm'den büyük, ancak 3 cm veya daha küçüktür. Visseral plevra sağlamdır.

___ pT2a: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük, ancak 5 cm' den daha küçüktür. Visseral plevra sağlamdır. Ya da tümör 5 cm'nin altında iken şu bulguların herhangi birini olması durumunda: ana bronş tutulumu var ise, karinadan 2 cm ya da daha distalde ise, visseral plevra tutulumu var ise ya da hiler bölgeye uzanan fakat akciğer girişini tutmayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni bulguları ile ilişkili ise.

___ pT2b: Tümörün en büyük çapı 5 cm'den büyük, ancak 7 cm veya daha küçüktür.

___ pT3: Tümör 7 cm'den daha büyüktür. Ya da tümör herhangi bir çapta ve pariyetal plevra, göğüs duvarı, diyafram, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal peritondan herhangi birinin tutulumu olması ya da tümör bronş üzerinde herhangi bir çapta, karinaya 2cm'in altında uzaklıkta ancak karina tutulumu yok ya da hiler bölgeye uzanan ve fakat akciğer girişini tutan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni bulguları ile ilişkili ise ya da aynı lob içerisinde herhangi bir çapta farklı tümör nodülleri var ise.

___ pT4: Tümör herhangi bir çapta ve mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laryngeal sinir, özofagus, vertebra, karinadan herhangi birinin tutulumu ya da da aynı taraf akciğer içerisinde farklı loblarda herhangi bir çapta farklı tümör nodülleri var ise.

Rejyonel Lenf Nodları (pN)

___ pNX: Ayırt edilemiyor

___ pN0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok

___ pN1: Aynı taraf peribronşial ve/veya ipsilateral hilar lenf nodları ve direk yayılım yolu ile tutulmuş intrapulmoner lenf nodlarına metastaz.

___ pN2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.

___ pN3: Karşı taraf mediastinal, hilar, aynı taraf ya da karşı taraf skalen ya da supraklavikuler lenf nodlarına metastaz.

Uzak metastaz (pM)

___ pM1a: Karşı taraf akciğerde ayrı tümör nodülleri. Plevral nodül içeren tümör ya da malign plevral (ya da perikardiyal) effüzyon

___ pM1b: Uzak metastaz (ekstratorasik organlara)

2.8.2. Evreleme sistemi:

Evre IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1-2	M0
	T4	N0-1	M0
Evre IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2-3	M0
Evre IV	Herhangi-T	Herhangi-N	M1a / M1b

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Olguların seçilmesi:

Çalışmamızda Temmuz 2006 ile Nisan 2013 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilen akciğer wedge rezeksiyon, lobektomi ya da pnömonektomi materyallerinde akciğer adenokarsinomu tanısı alan vakalar ile akciğer adenokarsinomu metastazı bulunan metastazektomi vakaları hastane Avicenna otomasyon sistemi kullanılarak taranmıştır. Primer akciğer adenokarsinomu tanısı alan toplam 203 vaka, metastatik akciğer adenokarsinom tanısı alan toplam 48 vaka çalışmaya dahil edilmiş olup toplam vaka sayısı 251 dir.

Vakalara ait patoloji raporlarından yaş, cinsiyet, tümör çapı, plevra invazyonu, lenf nodu tutulumuna ait bilgiler elde edilmiştir. Vakalara ait sigara hikayesi ve klinik evresine ait bilgiler onkoloji bölümünden alınmıştır.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 23.05.2012 tarihinde 213 Nolu karar ile yerel etik kurul onayı alınmıştır. Bu çalışma Gazi üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından, 01/2012-79 nolu proje kod numarası ile desteklenmiştir.

3.2. Morfolojik parametreler:

Vakalara ait tümör içeren tüm hematoksilen eozin (HE) boyalı lamalar, 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasına göre yeniden gözden geçirilip sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre, %5'lik artış gösteren dilimler halinde, tümörün tüm paternleri ayrı ayrı belirlenmiştir. En büyük orana sahip olan patern, baskın patern olarak belirtilmiştir. Daha az orana sahip olanlar ise sırayla ikinci ve üçüncü patern olarak değerlendirilmiştir.

3.3. Olguların hazırlanması:

Akciğer tümörlerinin incelenmesi sırasında, tümör hücrelerinin en yoğun olduğu, inflamatuvar hücrelerin ve nekrozun en az olduğu alanlar seçilerek x10'luk objektiflik büyütmede mikroskopik alanlar işaretlenmiştir. İşaretlenmiş alanların kalıcı parafin bloklarından 3 mm'lik punch biyopsi aleti yardımı ile seçili alanlar çıkarılmıştır. Çıkarılan dokular satır ve sütünlarda hangi vakanın bulunduğunu gösteren haritalar hazırlanarak vakaların karışması önlenmiştir. Hazırlanan harita eşliğinde, 4 satır ve 4 sütun içerecek şekilde ve 1 bloğa toplam 16 adet doku olacak şekilde tekrar bloklanmıştır.

Her vakadan 1-2 alan çalışılmış olup, floresan in-situ hibridizasyon değerlendirme sırasında yeterli sinyal alınamayan vakalarda tam kesit alınarak yeniden çalışma yapılmıştır.

3.4. İmmünohistokimyasal boyama

TTF-1 (Cell Marque, mouse monoklonal, klon: 8G7G3/1) ve Napsin-A (Cell Marque, Napsin-A rabbit poliklonal) antikorları 1/200 oranında, IGFR-1 (Abcam Mouse monoklonal, ab4065) antikoruna ise 1/10 oranında PBS ile dilüe edilmiştir. IGFR-1 boyanacak kesit alınmış lamalar boyama işlemi öncesinde 20 dak EDTA ile kaynatıldıktan sonra 45 dak boyunca oda ısısında bekletilmiştir.

Hazırlanan 5-µm kalınlığındaki formalin fikse kesitler, TTF-1 ve Napsin-A antikorları ile Ventana-XT kapalı boyama cihazında, IGFR-1 antikoruna ise Leica BOND-MAX cihazında boyanmıştır.

TTF-1 ve Napsin-A antikorlarının pozitif kontrolü olarak normal akciğer dokusu, IGFR-1 antikorunun pozitif kontrolü olarak normal prostat dokusu kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal boyamanın değerlendirilmesi:

Tümör alanlarında TTF-1 nükleer, Napsin-A sitoplazmik, IGFR-1 için ise membranöz boyanmalar pozitif kabul edilmiştir. TTF-1 antikoruna için eğer hiç boyanma yoksa negatif (-), fokal-zayıf şiddette boyanma varsa (+1), yaygın-orta şiddette boyanma var ise orta (+2), yaygın-kuvvetli boyanma var ise şiddetli (+3) olarak, IGFR-1 antikoruna için hiç boyanma yoksa negatif (-), zayıf ise (+1), kuvvetli ise (+2) olarak, Napsin-A antikoruna için hiç boyanma yoksa negatif (-), var ise pozitif (+) olarak değerlendirilmiştir.

3.5. Floresan İn-Situ Hibridizasyon Yöntemi

FISH yöntemi için Abbott Molecular ‘Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kiti (FDA onaylı) (20 test) ve ‘Parafin Pretreatment Kit IV’ kullanılmıştır.

Tüm parafin bloklara EML4-ALK translokasyonunu belirlemek amacı ile aşağıdaki prosedüre göre boyama işlemi yapılmıştır.

- 1- Mikrotom cihazını kullanarak 5 µm kalınlığında kesitler alınır.
- 2- Alınan kesitler 40+/-2 derecedeki arıtılmış su banyosu setinin üzerine koyulur.
- 3- Kesitler su banyosundan pozitif şarjlı lam üzerine alınır.
- 4- Lamlar havada kurutulmaya bırakılır.
- 5- Lamlar 60°C lik etüvde 20 saat bekletilerek kesitler deparafinize edilir.
- 6- Lamlar oda sıcaklığındaki Hemo-De içeren 1. koplın kavanozuna 2 kez batırılıp çıkarılır.
- 7- Lamlar oda ısısındaki %100 etanol içeren 2. koplın kavanozunda 1 dak. kadar bekletilip dehidrate edilir.
- 8- Lamlar 2-5 dak. kadar havada kurumaya bırakılır.
- 9- Lamlar daha önceden 80+/-2 °C’ye ısıtılmış ‘Vysis Pretreatment solüsyonu’ içinde 12+/-3 dak. bekletilir.
- 10- Lamlar 3 dak. boyunca arıtılmış su içerisinde bekletilir.
- 11- Lamlar daha önceden 37+/-1 °C’ye ısıtılmış ‘proteaz solüsyonu’ içinde 20+/-2 dak kadar bekletilir.
- 12- Lamlar 3 dak. boyunca arıtılmış su içerisinde bekletilir.
- 13- Lamlar 1 dak. %70’lik etanol içerisinde bekletilir.

- 14- Lamlar 1 dak. %85'lik etanol içerisinde bekletilir.
- 15- Lamlar 1 dak. %100'lük etanol içerisinde bekletilir.
- 16- Lamlar 2-5 dak. kadar havada kurumaya bırakılır.
- 17- Daha sonra 10 µl prob lam üzerine damlatılır ve hemen uygun boyutta bir lamel ile hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatılır.
- 18- Lamellerin etrafı rubber cement ile çevrelenir.
- 19- Lamlar Hybrite cihazına yerleştirilip kapağı kapatılmış ve önceden programlanan prosedür başlatılır. (denatürasyon 73°C de 3 dak., hibridizasyon 37°C de 20 saat)
- 20- Bir gece hibridizasyondan sonra lamların üzerindeki rubber cement çıkarılır ve daha önceden oda ısısında hazırlanmış yıkama tamponu-1 in içerisine bırakılır. Burada 2-5 dak bekleyen lamlar çıkarıldığında kolayca lamellerinden ayrılır.
- 21- Daha sonra hemen daha önceden 74+/-1 °C ısısında hazırlanmış yıkama tamponu içerisinde 2 dak. bekletilir.
- 22- Lamlar oda ısısında 2 dak. kadar havada kurumaya bırakılır.
- 23- Lam üzerine 10 µl DAPI damlatılarak uygun boyutta lamel ile kapatılır.
- 24- Lamlar değerlendirme anına kadar karanlık alanda -20 °C de buzdolabında bekletilir.

Floresan in-situ hibridizasyonun değerlendirilmesi:

Değerlendirme ‘BX51 Olympus floresan mikroskobu’ ile yapılmıştır. Her bir dokuda tümör dışı hücre nükleusları (endotel, pnömonosit, lenfosit, makrofaj vs.) sayılmamaya dikkat edilerek özellikle tümör hücre nükleusları değerlendirilmiştir. Translokasyonun olmadığı durumlarda kırmızı ve yeşil sinyaller ayrı ayrı değil, üst üste tek bir sinyal olarak izlenirken, translokasyonun olduğu durumlarda ise kırmızı ve yeşil sinyaller birbirinden ayrı olarak izlenmektedir. Ayrıca translokasyon dışında turuncu sinyalde kayıp olması durumunda, yeşil sinyalin tek olarak izlenmesi de delesyon göstergesidir.

Protokolde öngörüldüğü üzere çalışmamızda, her vaka için en az 50 adet tümör hücre nükleusu ayırt edilmiştir. Tümör hücre nükleuslarının en az %15’inden fazlasında turuncu ve yeşil sinyallerde ayrılma (traslokasyon) ya da yeşil sinyalde kayıp (delesyon) bulunduğu ise vaka pozitif kabul edilmiştir. Sayılan sinyallerde ayrılma mevcut değilse veya tümör hücrelerinin %15’inden azında ayrılma ya da delesyon mevcut ise vaka negatif kabul edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi ‘SPSS 16.0 for Windows’ paket programında yapılmıştır. Tümör çapı ve yaş için Student’s T testi kullanılmıştır. Değerler mean±SD, median, şeklinde gösterilmiştir. TTF-1, Napsin-A, IGFR-1 ekspresyonu ve EML4-ALK translokasyonu ile klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki, ‘Pearson’un ki-kare’ veya ‘Fisher’in kesin ki-kare’ testi ile incelenmiştir. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tümör Karakteristikleri

Çalışmaya katılan primer akciğer adenokarsinom vaka sayısı 203, metastatik akciğer adenokarsinom vaka sayısı 48'dir. Toplam 203 adet rezeksiyon vakasında hastaların yaş ortalaması 62 olup, yaş aralığı 38-85 dir. Hastaların %73,9'u erkektir. Tümör çapı ortalama 3,7 cm'dir. En büyük tümör çapı 10 cm olup, en küçük tümör çapı 0,6 cm'dir. Toplam 166 vakaya eş zamanlı lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup, 108 (%53,2) vakada lenf nodu metastazı saptanmamıştır. 37 (%18,2) vakada N1 seviyesinde, 21 (%3,2) vakada N2 seviyesinde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Ortalama metastatik lenf bezi sayısı 4 olup, en fazla metastatik lenf nodu sayısı 20'dir. Toplam 111 (%54,7) vakada visseral plevra invazyonu mevcuttur. Toplam 160 (%78,8) hastanın sigara içme hikayesi bulunmaktadır. Vakaların %20,6'si evre-2, %14,7'si evre-3, %11,7'si evre-4 tür. (Tablo 1). Ancak 6 adet hastanın klinik evre bilgisine ulaşamamıştır. Olguların büyük kısmı (%49,8) evre-1 dir

Metastatik akciğer adenokarsinom vakaları ise toplam 48 olup, hastaların yaş ortalaması 62'dir. Yaş aralığı 38-85, hastaların 38'i (%79,2) erkektir. Toplam 42 (%87,5) hastanın sigara içme hikayesi bulunmaktadır. (Tablo-2)

Tablo-1: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarının demografik ve prognostik özellikleri

<u>Yaş</u>	62±8,85 (38- 85 yaş), Median yaş: 63
<u>Cinsiyet</u>	
Kadın:	53(%26,1)
Erkek:	150(%73,9)
<u>Tümör çapı</u>	Ort: 3,7cm (0,6- 10)
T1(<3cm)	99(%48,8)
T2(3-7cm)	89(%43,8)
T3(>7cm)	15(%7,4)
<u>Lenf bezi metastazı</u>	Ort: 4(1-20)
Nx	37(%18,2)
N0	108(%53,2)
N1	37(%18,2)
N2	21(%3,7)
<u>Visseral plevra invazyonu</u>	
Var	111(%54,7)
Yok	92(%45,3)
<u>Sigara</u>	
İçmiş	160(%78,8)
İçmemiş	43(%21,2)
<u>Evre</u>	
Evre-I	101(%49,8)
IA	47
IB	52
Evre-II	42(%20,6)
IIA	23
IIB	14
Evre-III	30(%14,7)
IIIA	22
IIIB	3
Evre-IV	24(%11,8)
Bilinmiyor	6(%3,1)

Tablo-2: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarının demografik özellikleri

<u>Ortalama yaş</u>	62 (45- 83 ysş)
<u>Cinsiyet</u>	
Kadın	10 (%20,8)
Erkek	38 (%79,2)
<u>Sigara</u>	
İçmiş	42 (%87,5)
İçmemiş	6 (%12,5)

Tümörlerin baskın paternlerine göre dağılımı:

Rezeksiyon vakalarında baskın komponent en sık olarak 118 vakada (%58,1) asiner tiptir. Bunu sıra ile 30 vakada (%14,8) solid ve 29 vakada (%14,3) papiller baskın tipler takip etmektedir. (Tablo-3, Grafik-1) Metastaz vakalarında ise en sık izlenen baskın komponent 18 vakada (%37,5) solid tiptir. Asiner patern ise 17 vakada (%35,4) 2. sıklıkta izlenmektedir. (Tablo-3, Grafik-2)

Sekonder paternler ise rezeksiyon vakalarında toplam 130 (%64) vakada izlenmiş olup, en sık olarak asiner, bunu takiben ise lepidik ve solid paternler gözlenmiştir. Metastaz vakalarında ise toplam 16 vakada (%33,3) sekonder patern izlenmiş olup, en sık olarak asiner patern, bunu takiben ise solid ve papiller paternler gözlenmiştir. (Tablo:4)

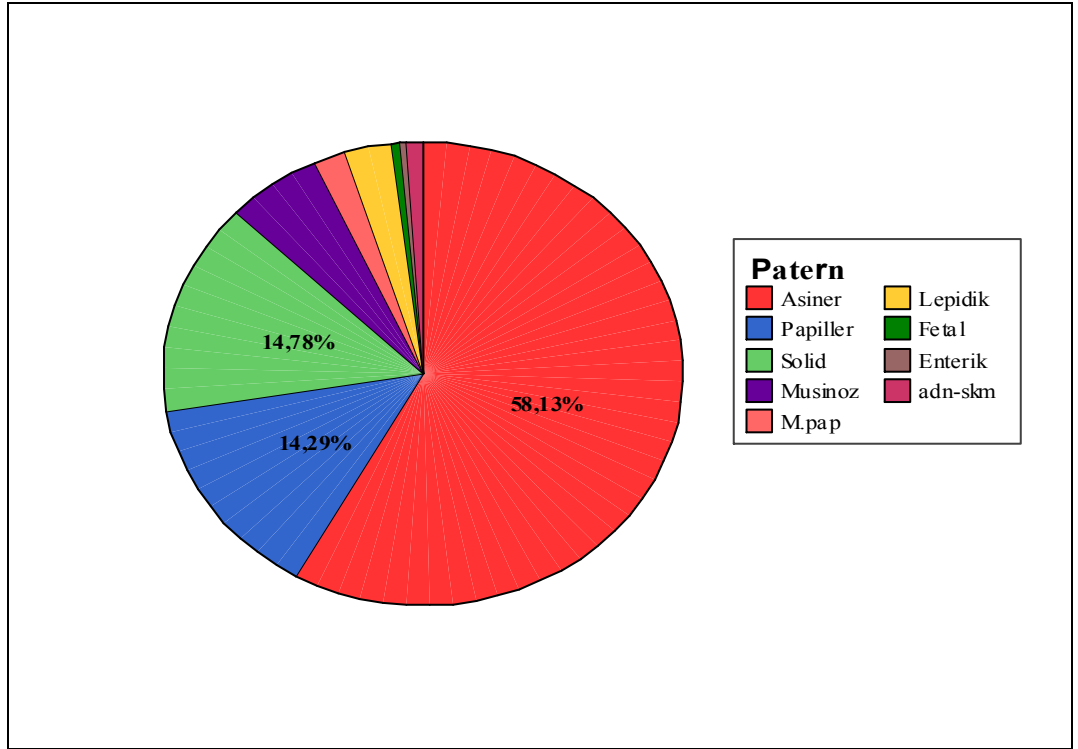
İncelenen histopatolojik paternleri içeren akciğer adenokarsinom vakalarına ait örnek hematoksilin eozin (H&E) boyalı ışık mikroskopik görünüm Resim-1-9'da gösterilmiştir.

Tablo-3: Akciğer adenokarsinom vakalarında baskın komponentin histolojik alt tiplere göre dağılımı

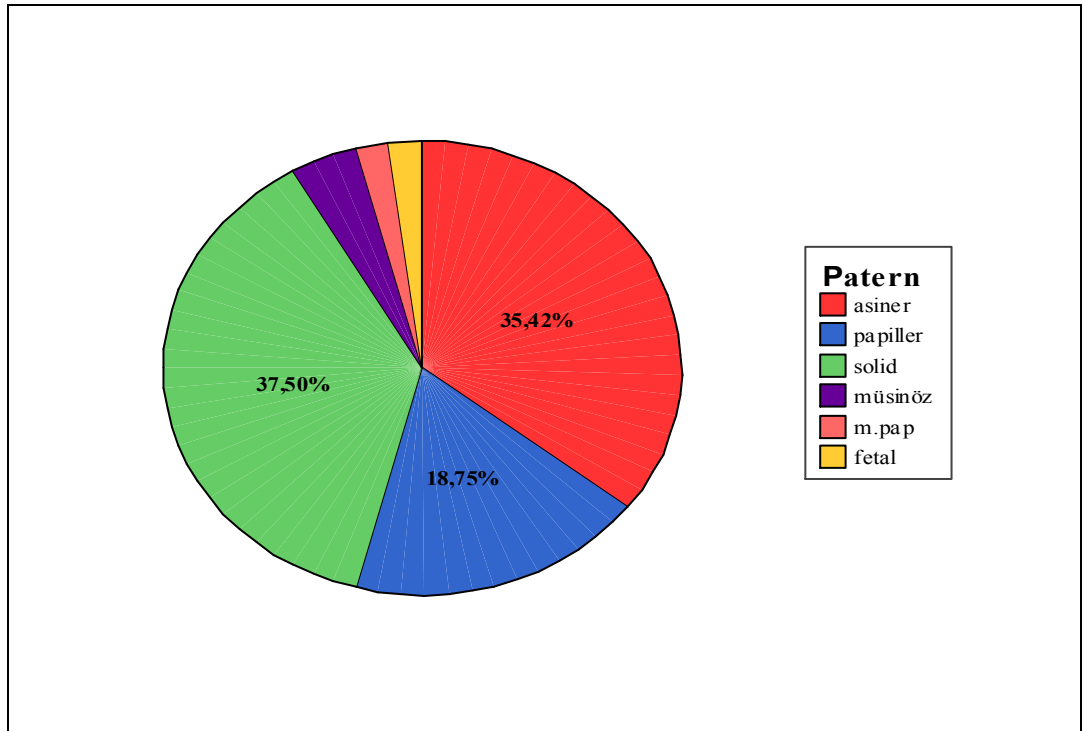
<u>Tümör, Baskın Komponent</u>	<u>Rezeksiyon vakaları</u>	<u>Metastaz vakaları</u>
Asiner	118 (%58,1)	17 (%35,4)
Papiller	29 (%14,3)	9 (%18,8)
Lepidik	6 (%3)	0 (%0)
Mikropapiller	4 (%2)	1 (%2,1)
Solid	30 (%14,8)	18 (%37,5)
Fetal	1 (%0,2)	1 (%2,1)
Müsinöz	12 (%5,9)	2 (%4,2)
Enterik	1 (%0,2)	0 (%0)
Kolloid	0 (%0)	0 (%0)
Adenoskuamöz	2 (%1)	0 (%0)

Tablo-4: Akciğer adenokarsinom vakalarında sekonder komponentin histolojik alt tiplere göre dağılımı

<u>Sekonder Patern</u>	<u>Rezeksiyon vakaları</u>	<u>Metastaz vakaları</u>
Asiner	42 (%20,7)	12 (%25)
Papiller	22 (10,8)	1 (%2,1)
Solid	28 (%13,8)	3 (%6,3)
Müsinöz	3 (%1,5)	0 (%0)
Mikropapiller	9 (%4,4)	0 (%0)
Lepidik	26 (%12,8)	0 (%0)
Yok	73 (%36)	32 (%66,7)

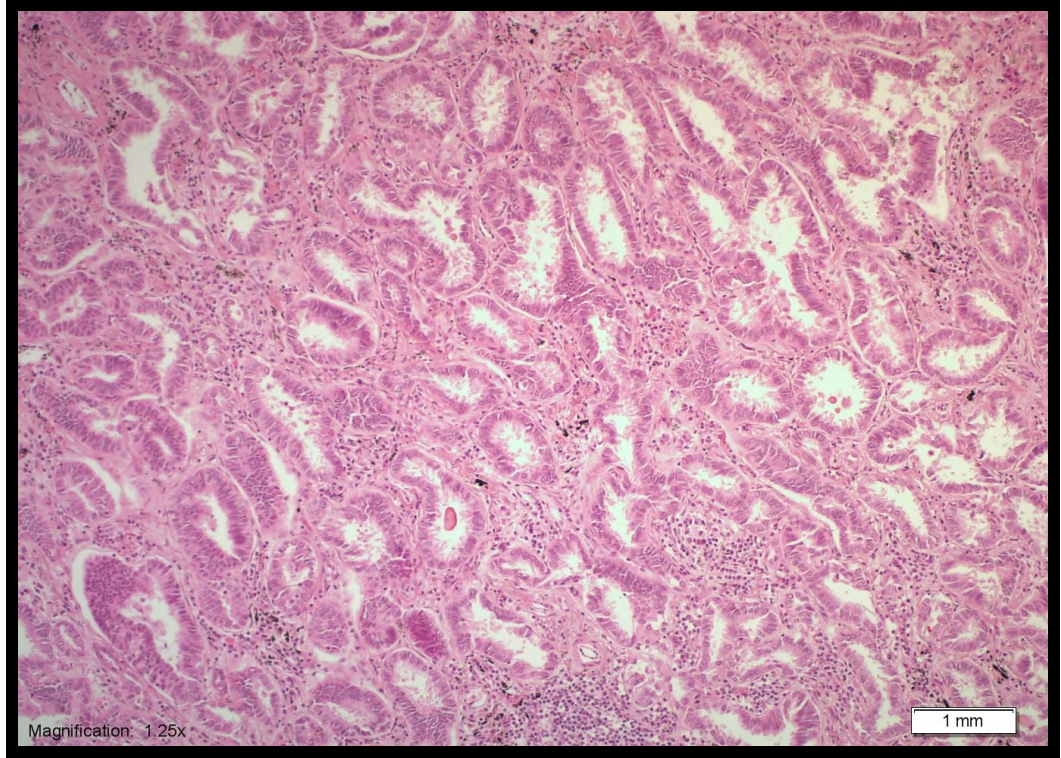


Grafik-3: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında baskın tümör komponentinin histolojik tiplere göre dağılımı

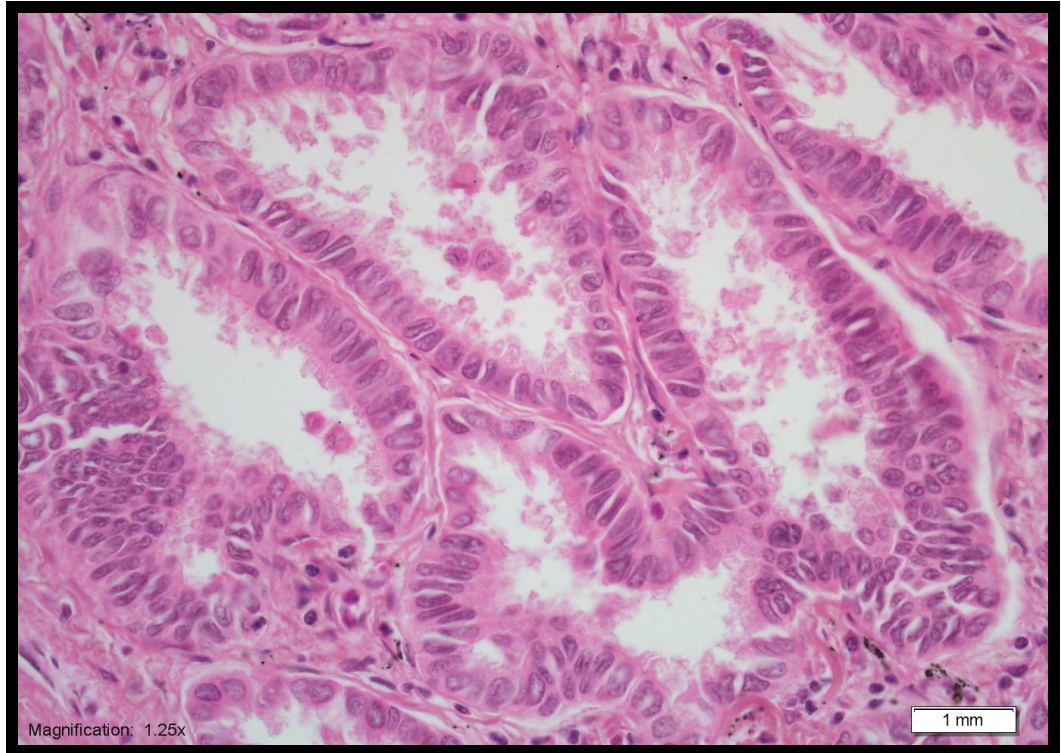


Grafik-4: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında baskın tümör komponentinin histolojik tiplere göre dağılımı

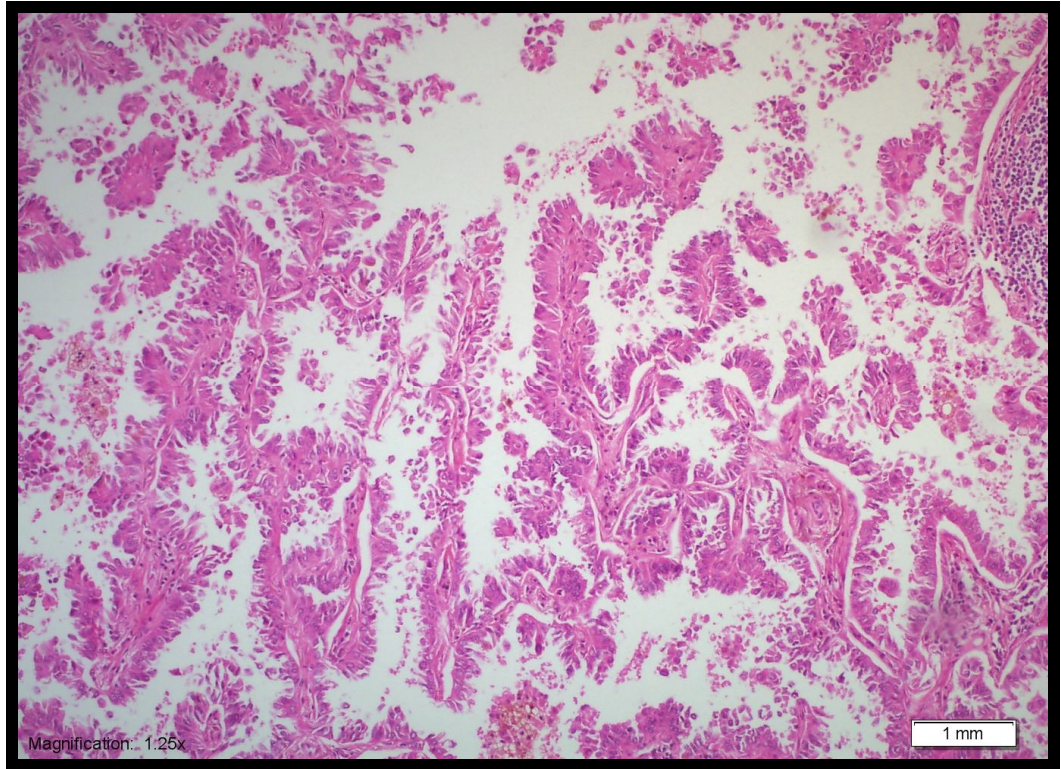
Resim/1-9: Histolojik paternlerin H&E boyalı kesitlerde histopatolojik görünümü:



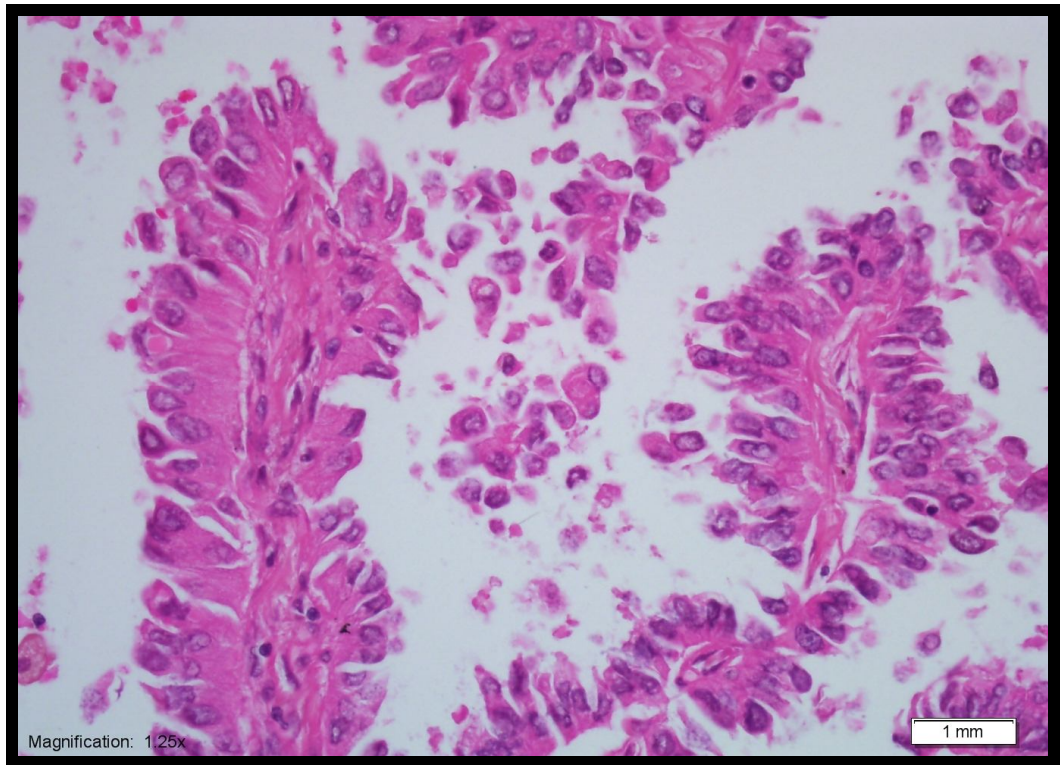
Resim 1/A- Asiner patern akciğer adenokarsinomu (HEx40)



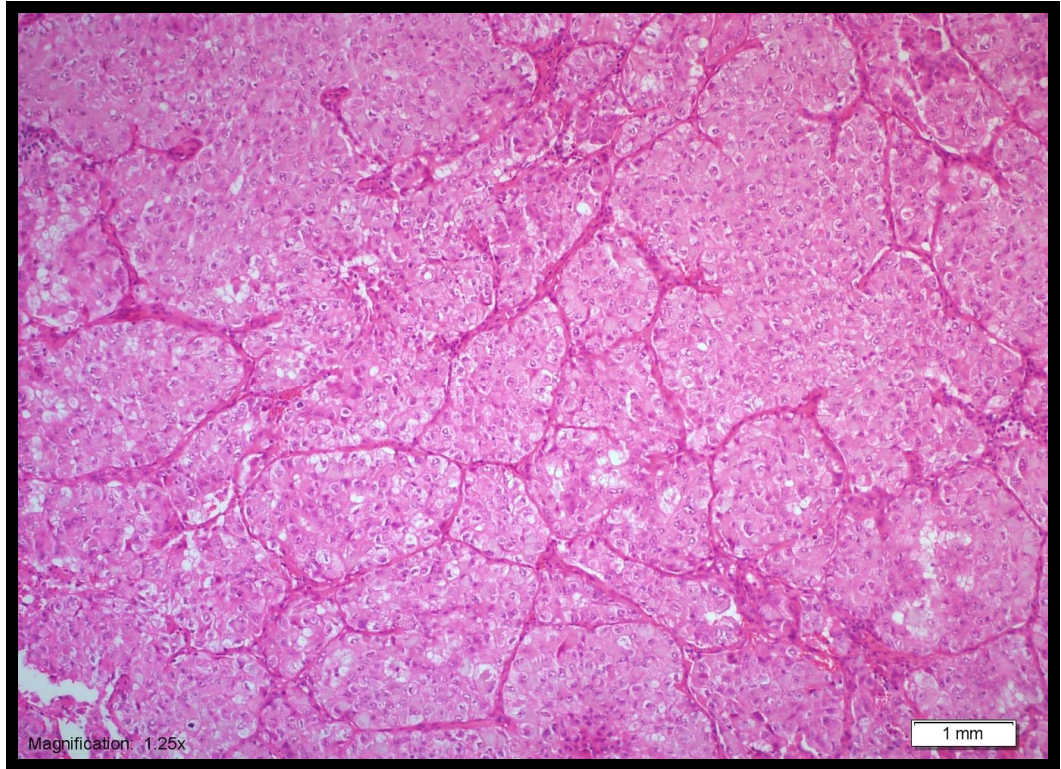
Resim 1/B- Asiner patern akciğer adenokarsinomu (HEx400)



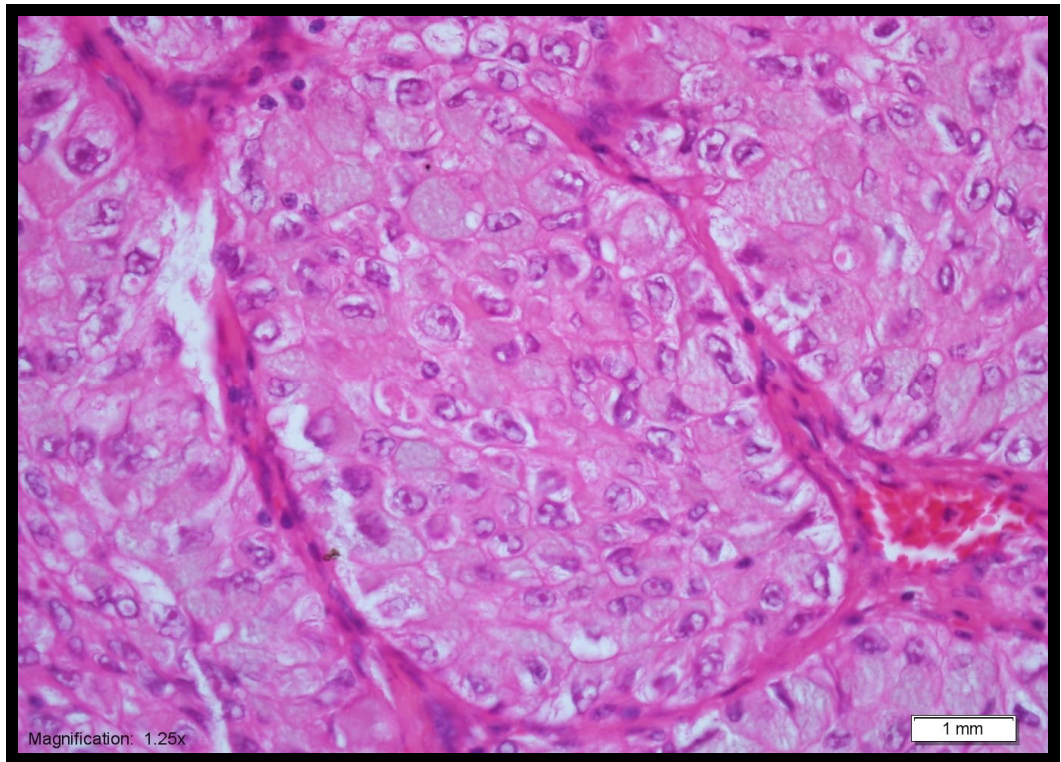
Resim 2/A- Papiller patern akciğer adenokarsinomu (HEx40)



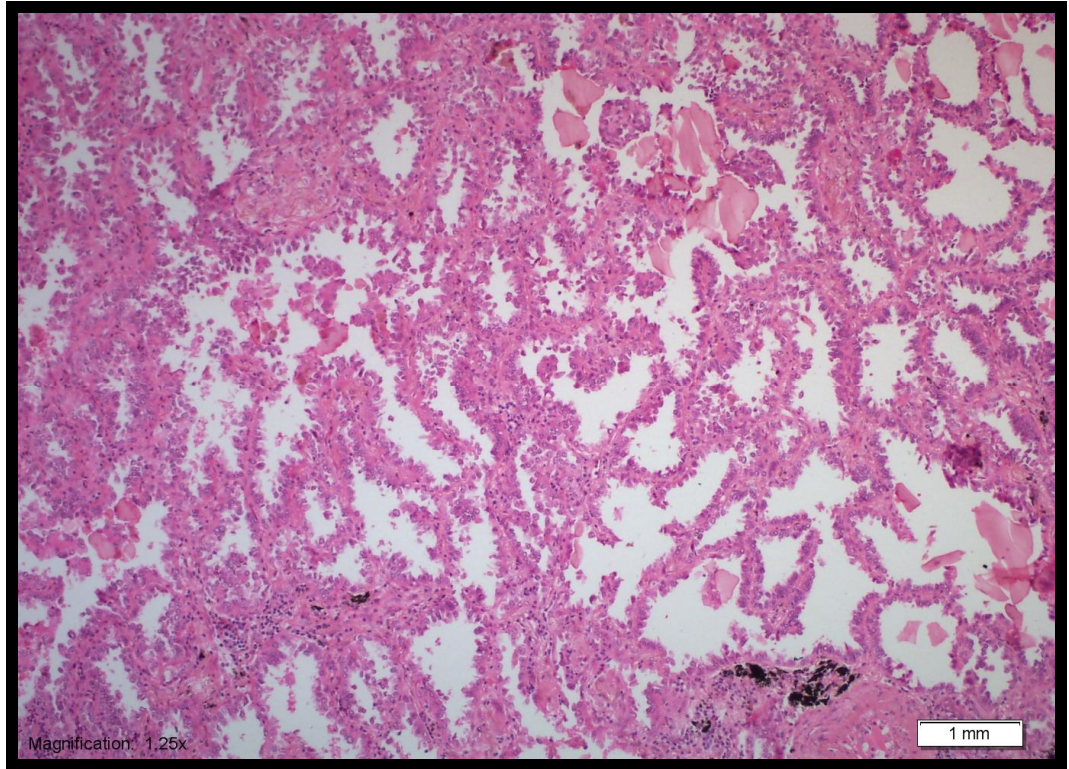
Resim 2/A- Papiller patern akciğer adenokarsinomu (HEx400)



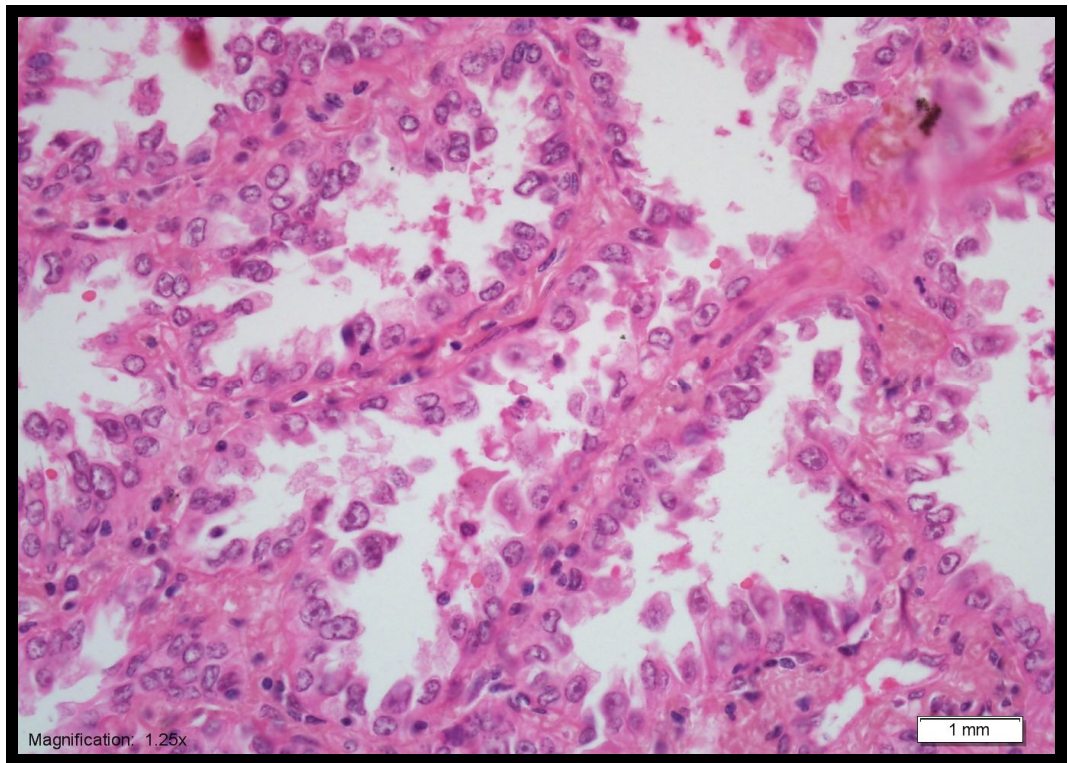
Resim 3/A- Solid patern akciğer adenokarsinomu (HEEx40)



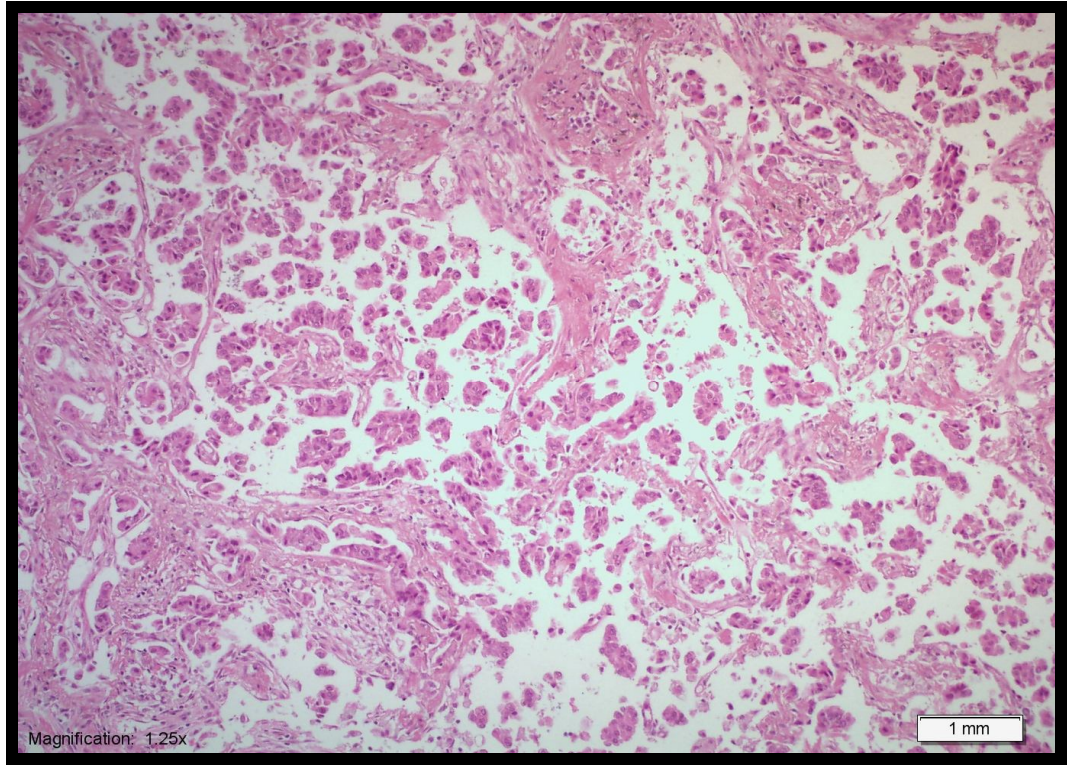
Resim 3/B- Solid patern akciğer adenokarsinomu (HEEx400)



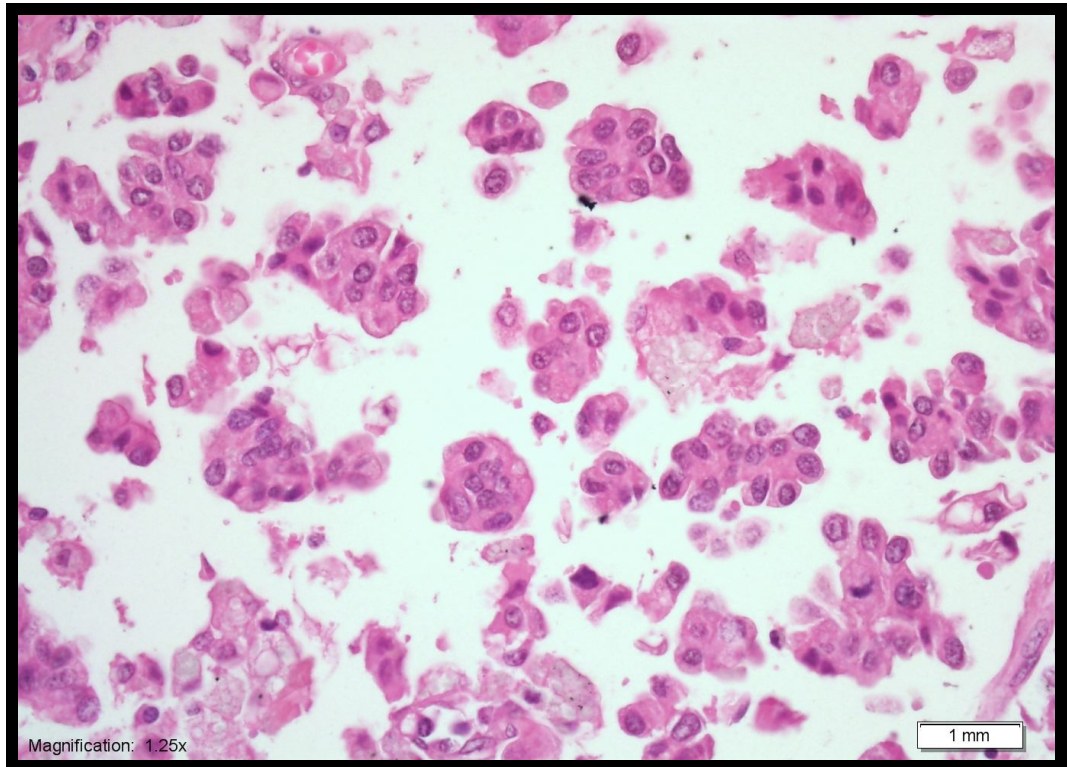
Resim 4/A- Lepidik patern akciğer adenokarsinomu (HEx40)



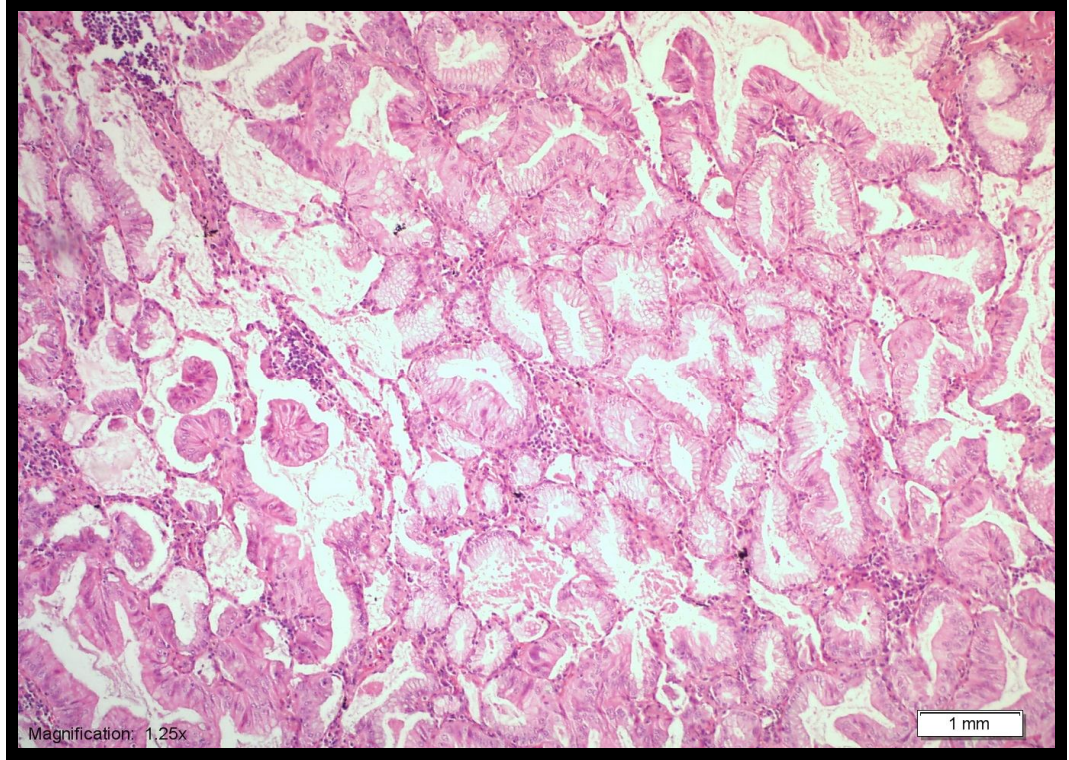
Resim 4/B- Lepidik patern akciğer adenokarsinomu (HEx400)



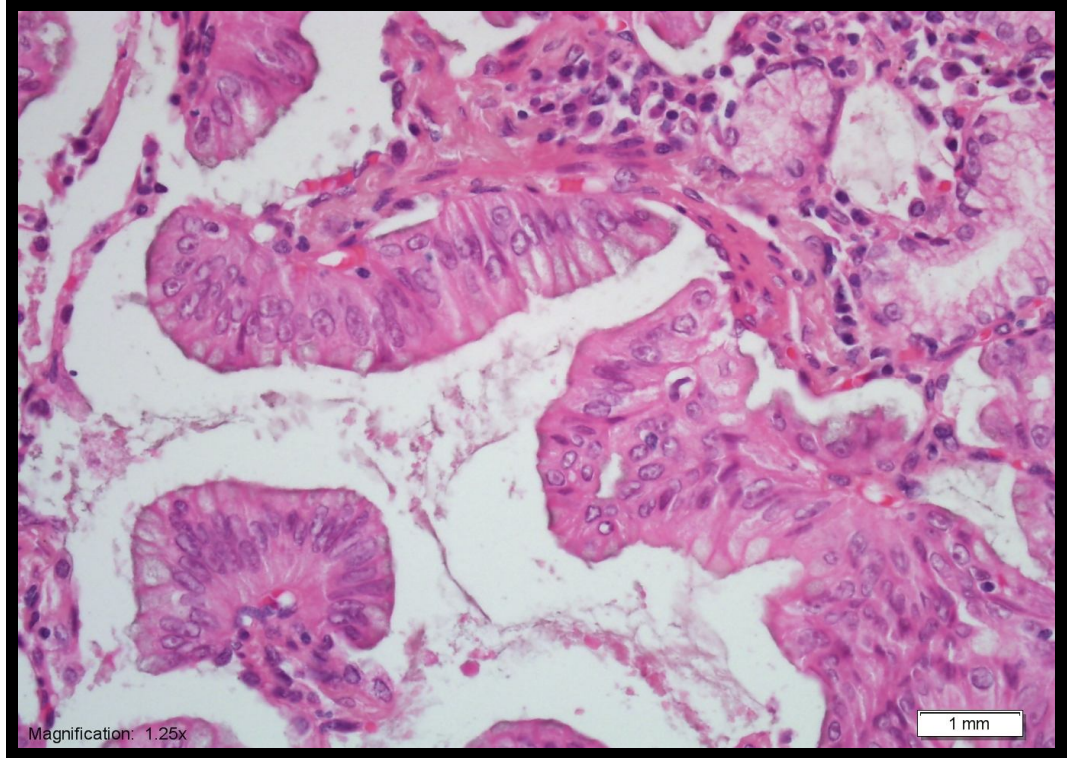
Resim 5/A - Mikropapiller patern akciğer adenokarsinomu (HEx40)



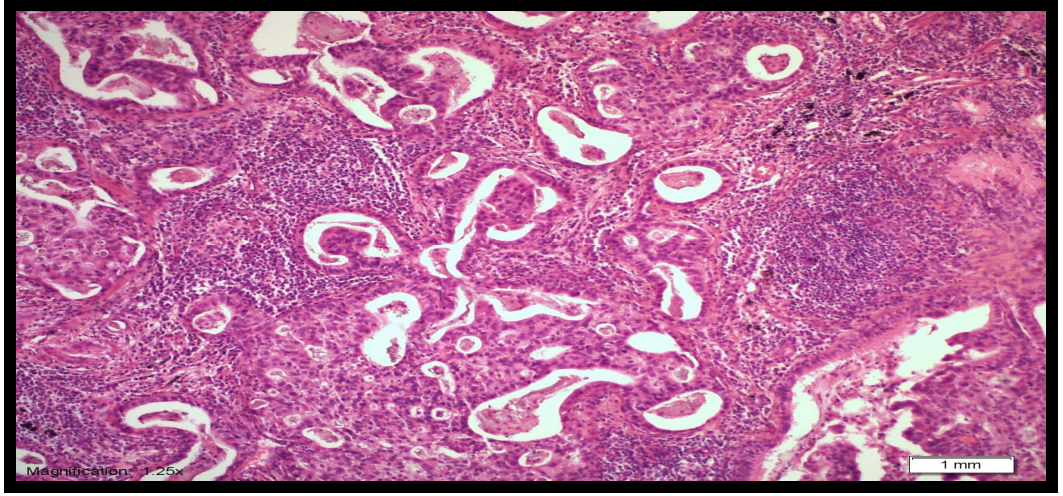
Resim 5/B - Mikropapiller patern akciğer adenokarsinomu (HEx400)



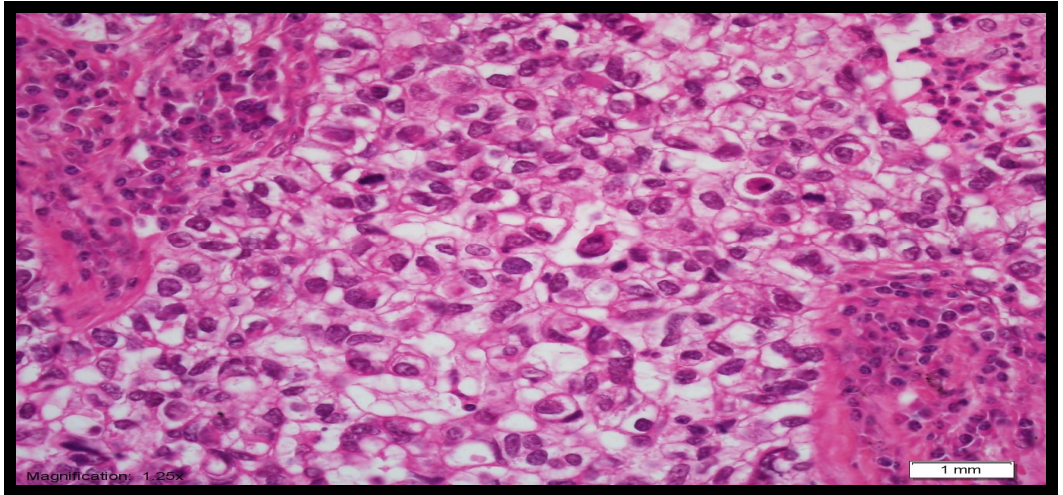
Resim 6/A - Müsinöz varyant akciğer adenokarsinomu (HEx40)



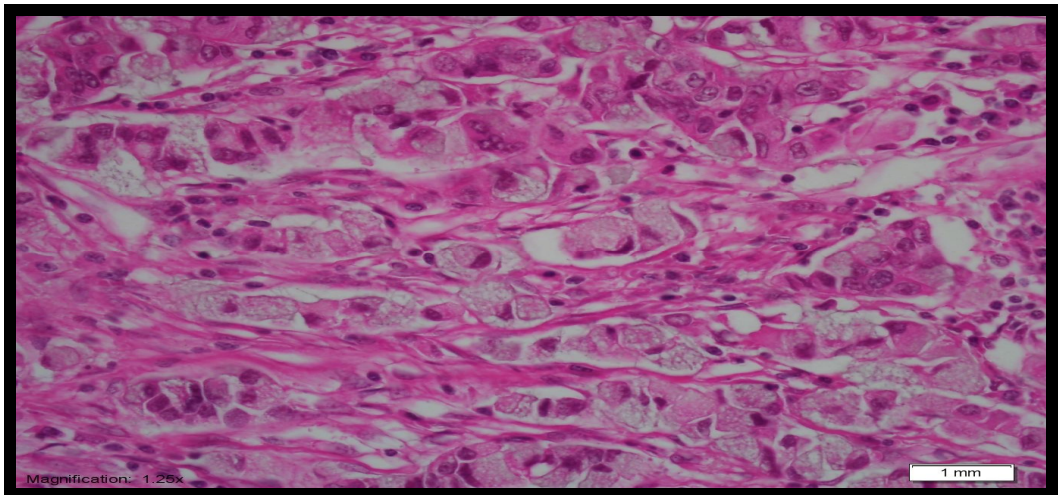
Resim 6/B- Müsinöz varyant akciğer adenokarsinomu (HEx400)



Resim 7- Enterik varyant akciğer adenokarsinomu (HEx40)



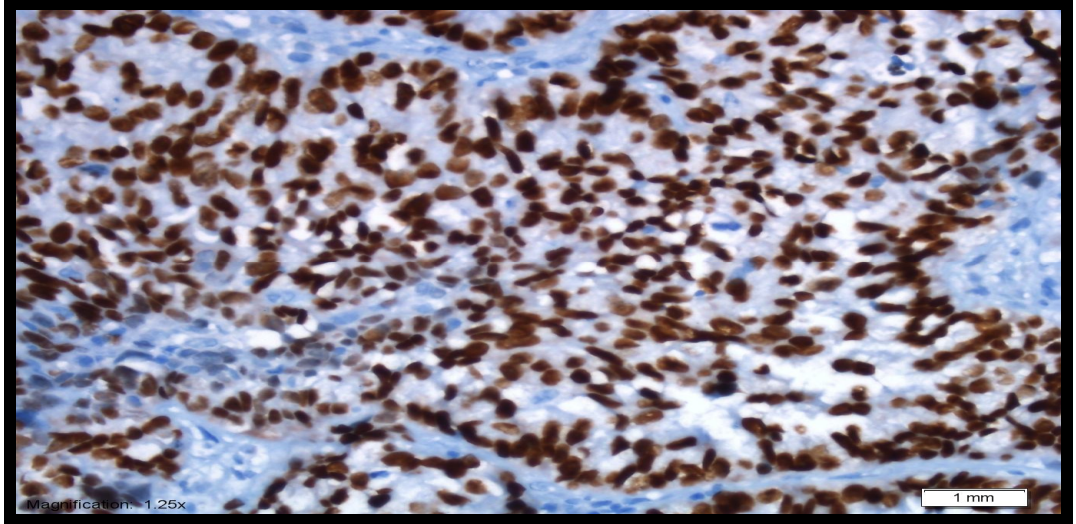
Resim 8- Fetal varyant akciğer adenokarsinomu (HEx400)



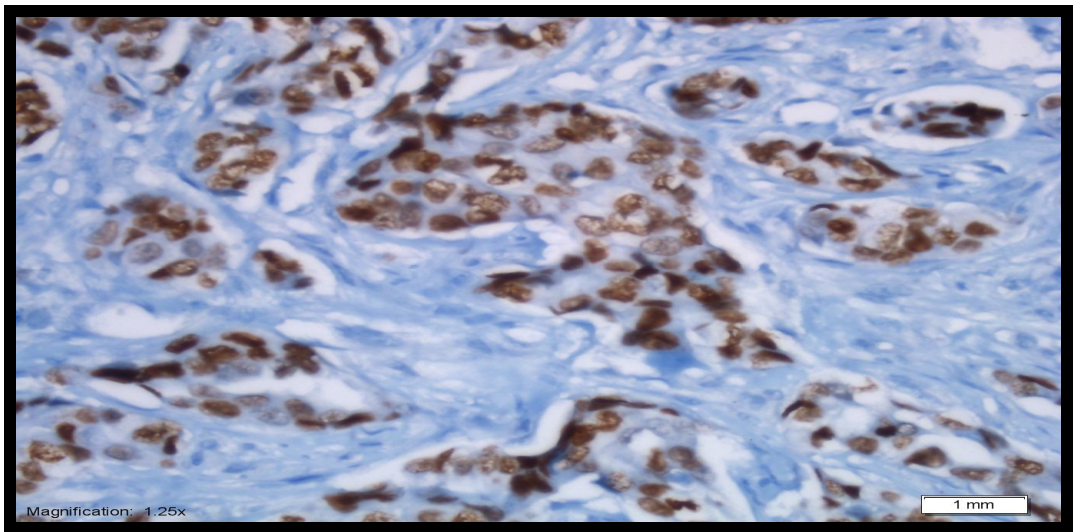
Resim 9- Taşlı yüzük hücreli bulgular akciğer adenokarsinomu (HEx400)

4.2. TTF-1 ekspresyonunun akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

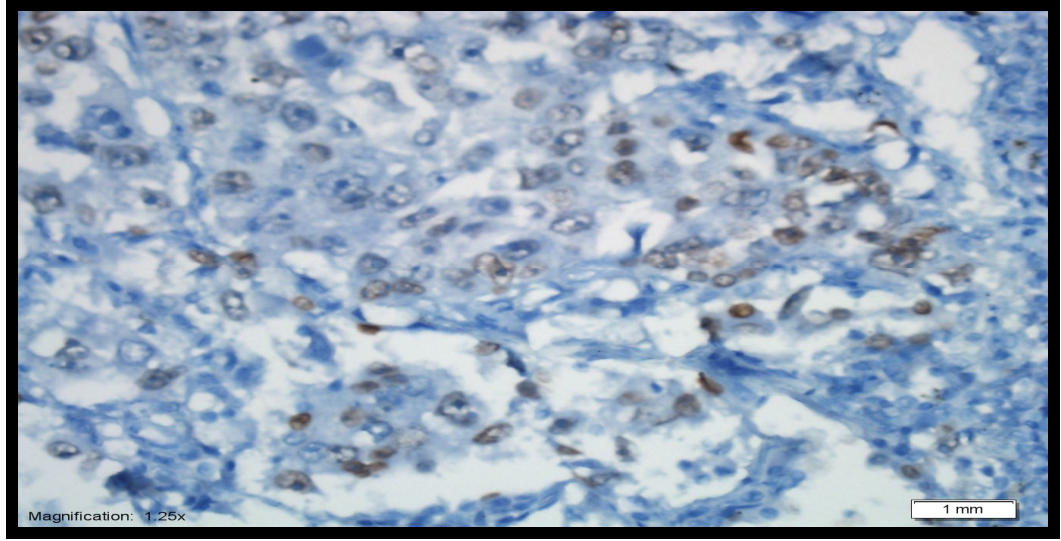
TTF-1, rezeksiyon vakalarında %79,3 oranında, metastaz vakalarında ise %85,4 oranında pozitif bulunmuştur. TTF-1 ekspresyonu 70 (%34,5) vakada yaygın kuvvetli şiddette, 64 (%31,5) vakada yaygın orta şiddette, 27 (%13,3) vakada fokal hafif şiddettedir (Tablo-5, Resim-10). TTF-1 ekspresyonu ile klinik ve morfolojik bulgular arasındaki ilişkisi Tablo-6 ve Tablo-7’de yer almaktadır.



Resim 10/A: TTF-1 (+3) kuvvetli yaygın nükleer pozitifliği



Resim 10/B: TTF-1 (+2) yaygın orta şiddette nükleer pozitifliği



Resim 10/C: TTF-1 (+1) fokal zayıf şiddette nükleer pozitifliği

Tablo-5: Akciğer adenokarsinom ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1 protein ekspresyonunun sıklığı

	TTF-1, Negatif	TTF-1, +1	TTF-1, +2	TTF-1, +3	Toplam Pozitif
Rezeksiyon	42 (%20,7)	27 (%13,3)	64 (%31,5)	70 (%34,5)	161 (%79,3)
Metastaz	7 (%14,6)	2 (%4,2)	19 (%39,6)	20 (%41,7)	41 (%85,4)

4.2.1. TTF-1 ekspresyonu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan özellikler

- Cinsiyet: Rezeksiyon vakalarında TTF-1 pozitifliği kadınlarda erkeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur ($p=0,05$).

- Tümör çapı: Tümör çapı ile TTF-1 boyanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. TTF-1 pozitif vakaların tümör çapı ($3,4\pm1,90$), TTF-1 negatif vakaların tümör çapına ($4,6\pm2,31$) göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha küçüktür ($p=0,042$).

- Histolojik patern: Rezeksiyon vakalarında asiner, papiller ve lepidik baskın paternler, solid ve müsinöz paternlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda TTF-1 ile pozitifdir ($p=0,036$).

4.2.2. TTF-1 ekspresyonu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmayan özellikler

Rezeksiyon vakalarında TTF-1 ekspresyonu ile yaş, lenf nodu tutulum seviyesi, visseral plevra invazyonu, evre, erken evre (IA-IB) ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Metastaz vakalarında ise TTF-1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Patern ile TTF-1 arasında vaka sayısı yetersizliği nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Tablo-6: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında TTF-1 protein ekspresyonu ve yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

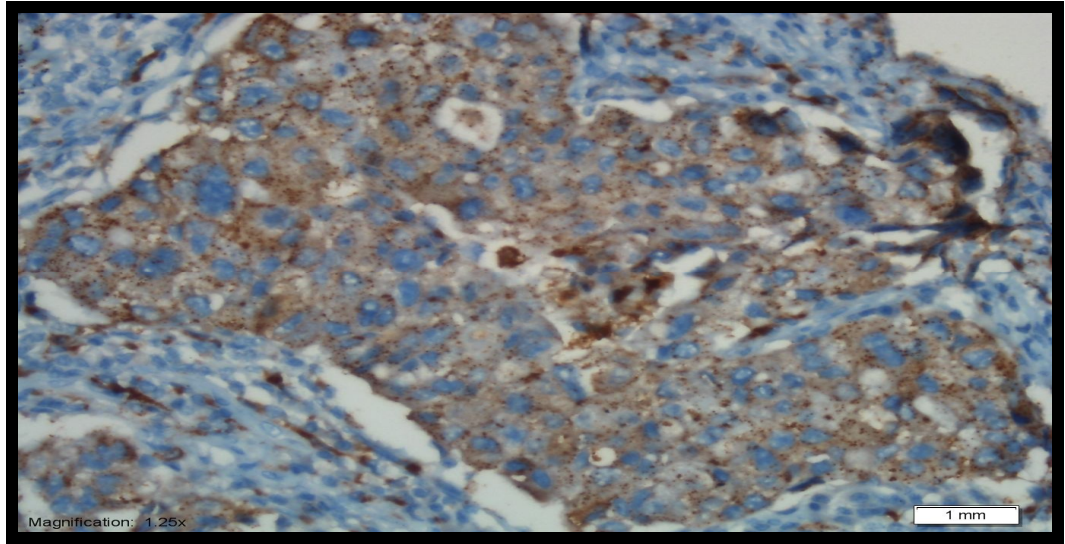
TTF-1	Toplam pozitif	+3	+2	+1	Negatif	P
<u>Yaş:</u> <i>Mean±SD</i> <i>Median (Aralık)</i>	61,75±8,86 62 (38-85)	61,2±8,8 60 (42-82)	62,6±8,4 63 (47-81)	60,9±10,1 59 (38-85)	62,78±8,87 64 (46-81)	0,81
<u>Cinsiyet:</u> <i>Kadın</i> <i>Erkek</i>	47 (%88,7) 114 (%86)	25 45	16 48	6 21	6 36	0,05
<u>Çap: (cm)</u> <i>Mean±SD</i> <i>Median (Aralık)</i>	3,4±1,90 3 (0,6-9)	1,5±0,6 2,7 (1-9)	1,5±0,6 2,7 (1,1-9)	1,7±0,5 3,6 (0,6-9)	4,6±2,31 4 (0,8-10)	0,042
<u>Lenf nodu</u> <i>N0</i> <i>N1</i> <i>N2</i>	82 (%75,9) 30 (%81,1) 18 (%85,7)	36 12 10	33 10 7	13 8 1	26 7 3	0,547
<u>V. plevra invazyonu</u> <i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	86 (%77,5) 75 (%81,5)	39 31	29 35	18 9	25 17	0,493
<u>Histolojik Patern</u> <i>Asn.+Pap.+Lep.</i> <i>Sold.+Müsn.</i>	125(%81,7) 28 (%66,7)	58 6	48 15	19 7	28 (%13,7) 14 (%33,3)	0,036
<i>Asiner</i> <i>Papiller</i> <i>Solid</i> <i>Müsinöz</i> <i>Mikropap</i> <i>Lepidik</i> <i>Fetal</i> <i>Enterik</i> <i>Adn-skm</i>	93 (%78,8) 26 (%89,7) 21 (%70) 7 (%58,3) 4 (%100) 6 (%100) 1 (%100) 1 (%100) 2 (%100)	39 16 6 0 4 3 1 1 0	39 8 11 4 0 1 0 0 1	15 2 4 3 0 2 0 0 1	25 3 9 5 0 0 0 0 0	
<u>Evre</u> <i>Evre I</i> <i>IA</i> <i>IB</i> <i>Evre II</i> <i>II A</i> <i>II B</i> <i>Evre III</i> <i>III B</i> <i>III A</i> <i>Evre IV</i>	88 (%84,2) 47 (%89,4) 41 (%78,8) 28 (%66,7) 16 (%69,6) 8 (%57,4) 23 (%76,7) 18 (%81,8) 2 (%66,7) 19 (%79,2)	23 17 7 2 8 0 8	14 18 6 3 7 1 6	5 6 3 3 3 1 5	5 11 7 6 4 1 5	0,113
<i>Evre IA</i> <i>Evre IB</i>	40 (%90,9) 4 (%78,4)	22 16	13 18	5 6	4 (%9,19) 11 (%21,6)	0,96
<u>Sigara:</u> <i>içmiş</i> <i>içmemiş</i>	124 (%78,7) 35 (%81,4)	52 18	51 13	23 4	34 8	0,704

Tablo-7: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1 protein ekspresyonu ve yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

TTF-1	Toplam +	+3	+2	+1	-	P
<u>Yaş:</u> <i>Mean±SD</i> <i>Median (Aralık)</i>	62±8,65 64 (45-83)	60,8±8,7 62 (47-83)	63,6±9 64 (45-79)	58,5±0,7 58,5(58-59)	64±6,11 66 (55-71)	0,349
<u>Cinsiyet:</u> <i>Kadın</i> <i>Erkek</i>	9 (%90) 32 (%84,2)	6 14	2 17	1 1	1 6	1
<u>Histolojik Patern</u> <i>Asn+pap.</i> <i>Sol.+müs+mpap</i>	24 (%92,3) 17 (%81)	16 4	7 12	1 1	2 (%7,7) 4 (%19)	0,386
<i>Asiner</i> <i>Papiller</i> <i>Solid</i> <i>Müsinöz</i> <i>Mikropap</i> <i>Fetal</i>	15 (%88,2) 9 (%100) 14 (%88,9) 0 (%0) 1 (%100) 0 (%0)	8 8 3 0 1 0	6 1 12 0 0 0	1 0 1 0 0 0	2 0 2 2 0 1	
<u>Sigara:</u> <i>içmiş</i> <i>içmemiş</i>	35 (%83,3) 6 (%100)	17 3	17 2	1 1	7 0	0,573

4.3. Napsin-A ekspresyonunun akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

Napsin-A antikoru rezeksiyon vakalarında %74,9 oranında pozitif olup, metastaz vakalarında bu oran %66,7 dir (Tablo-8, Resim-11). Napsin-A ekspresyonu ile klinik ve morfolojik bulguların ilişkisi Tablo-9 ve Tablo-10’de yer almaktadır.



Resim-11: Napsin-A granüler sitoplazmik pozitifliği

Tablo-8: Akciğer adenokarsinom ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında Napsin-A protein ekspresyonunun sıklığı

	Napsin-A Negatif	Napsin-A Pozitif
Rezeksiyon	49 (%24,1)	154 (%74,9)
Metastaz	16(%33,3)	32 (%66,7)

4.3.1. Napsin-A ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan özellikler

- Cinsiyet: Rezeksiyon ve metastaz vakalarında kadınlarda Napsin-A pozitifliği erkeklere kıyasla daha sık olarak izlenmektedir (Sırasıyla, $p=0,000$ ve $p=0,033$).
- Tümör çapı: Tümör çapı ile Napsin-A boyanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Napsin-A pozitif vakalardaki tümör çapı ($3,3\pm1,85$), Napsin-A negatif vakalardaki tümör çapına ($4,3\pm2,2$) göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha küçüktür ($p=0,013$).
- Lenf nodu: Lenf nodu tutulum seviyesi arttıkça Napsin-A boyanma sıklığı artmaktadır ($p=0,018$).
- Histolojik patern: İstatistiksel anlamlı olarak rezeksiyon vakalarında asiner, papiller ve lepidik baskın paternler, solid ve müsinöz paternlere kıyasla daha sık Napsin-A pozitifliği göstermektedir ($p=0,005$). Metastaz vakalarında ise asiner ve papiller baskın paternler, solid, müsinöz ve mikropapiller paternlere kıyasla daha sık Napsin-A pozitifliği göstermektedir ($p=0,002$).
- Sigara: Metastaz vakalarında sigara içmeyen hastalarda %100 oranında Napsin-A pozitifliği izlenirken, sigara içen hastalarda %42,9 oranında Napsin-A pozitifliği izlenmiştir ($p=0,009$).

4.3.2. Napsin-A ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmayan özellikler.

Rezeksiyon vakalarında yaş, visseral plevra invazyonu, klinik evre ve sigara kullanımı ile; metastaz vakalarında ise yaş ile Napsin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır

Tablo-9: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında Napsin-A protein ekspresyon yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

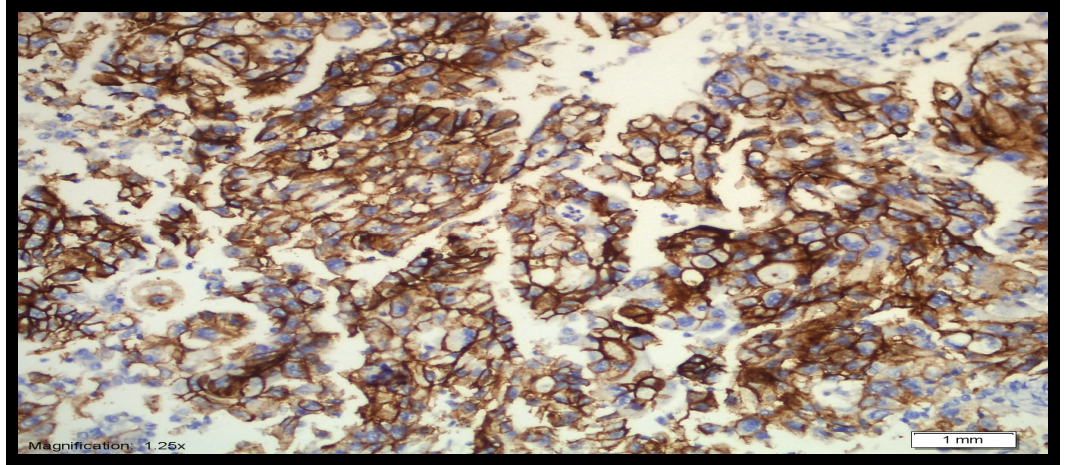
Napsin-A	+	-	P
<u>Yaş</u>			
<i>Mean±SD</i>	61,66±9,1	62,5±8,33	0,211
<i>Median (Aralık)</i>	62 (42-85)	63 (38-81)	
<u>Cinsiyet</u>			
<i>Kadın</i>	45 (%84,9)	8	0,000
<i>Erkek</i>	86 (%57,3)	64	
<u>Çap: (cm)</u>			
<i>Mean±SD</i>	3,3±1,85	4,3±2,2	0,013
<i>Median (Aralık)</i>	2,85 (0,6-9)	3,6 (0,8-10)	
<u>Lenf nodu (Topl:166)</u>			
<i>N0</i>	60 (%55,6)	48	0,018
<i>N1</i>	26 (%70,3)	11	
<i>N2</i>	18 (%85,7)	3	
<u>Visseral plevra invazyonu</u>			
<i>Pozitif</i>	65 (%58,6)	46	0,051
<i>Negatif</i>	66 (%71,7)	26	
<u>Histolojik Paternler</u>			
<i>Asn.+Pap.+Lep</i>	105(%68,6)	48 (%31,4)	0,005
<i>Sold.+Müsn.</i>	19 (%45,2)	23(%54,8)	
<i>Asiner</i>	74 (%62,7)	44	
<i>Papiller</i>	26 (%89,7)	3	
<i>Solid</i>	15 (%50)	15	
<i>Müsinöz</i>	4 (%33,3)	8	
<i>Mikropap</i>	4 (%100)	0	
<i>Lepidik</i>	5 (%83,3)	1	
<i>Fetal</i>	1 (%100)	0	
<i>Enterik</i>	1 (%100)	0	
<i>Adn-skm</i>	1 (%50)	1	
<u>Evre</u>			
<i>Evre I</i>	65 (%64,4)	36 (%35,6)	0,559
<i>IA</i>	34 (%72,3)	13	
<i>IB</i>	30 (%52,7)	22	
<i>Evre II</i>	24 (%57,1)	18 (%47,9)	
<i>II A</i>	15 (%65,2)	8	
<i>II B</i>	6 (%42,9)	8	
<i>Evre III</i>	22 (%73,3)	8(%26,7)	
<i>III B</i>	17 (%77,3)	5	
<i>III A</i>	2 (%66,7)	1	
<i>Evre IV</i>	16 (%66,7)	8 (%33,3)	
<u>Sigara:</u>			
<i>içmiş</i>	98 (%61,3)	62	0,059
<i>içmemiş</i>	33(%76,7)	10	

Tablo-10: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında Napsin-A protein ekspresyonu ve yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

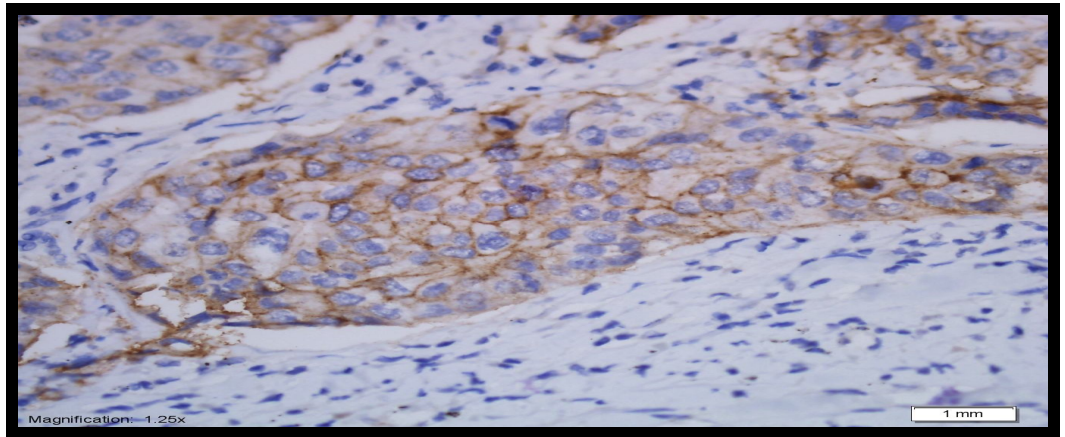
Napsin-A	Pozitif	Negatif	P
<u>Yaş:</u> <i>Mean±SD</i> <i>Median (Aralık)</i>	60,1±8,28 59 (47-83)	64,5±7,9 64 (45-79)	0,550
<u>Cinsiyet:</u> <i>Kadın</i> <i>Erkek</i>	8 (%80) 16 (%42,1)	2 22	0,033
<u>Histolojik Paternler</u> <i>Asn+pap.</i> <i>Sol.+Müs+Mpap</i>	24 (%92,3) 17 (%7,7)	2 (%81) 4 (%19)	0,002
<i>Asiner</i> <i>Papiller</i> <i>Solid</i> <i>Müsinöz</i> <i>Mikropap</i> <i>Fetal</i>	10 (%58,8) 8 (%89,9) 4 (%22,2) 0 (%0) 1 (%100) 1 (%100)	7 1 14 2 0 0	
<u>Sigara:</u> <i>içmiş</i> <i>içmemiş</i>	18 (%42,9) 6 (%100)	24 0	0,009

4.4. IGFR-1 ekspresyonunun akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

IGFR-1 antikoruna rezeksiyon vakalarında %45,2 oranında pozitif olup, vakaların %83'ü zayıf pozitiflik %17'si kuvvetli pozitiflik göstermektedir. Metastaz vakalarında ise %81,2 oranında pozitiflik izlenmiş olup, vakaların %56'sı kuvvetli pozitiflik, %44'ü zayıf pozitiflik göstermektedir (Tablo-11) (Resim-11). IGFR-1 ekspresyonu ile klinik ve morfolojik bulguların ilişkisi Tablo-12 ve Tablo-13'de yer almaktadır.



Resim-12/A: IGFR-1 (+2) kuvvetli membranöz pozitif



Resim-12/B: IGFR-1 (+1) zayıf membranöz pozitif

Tablo-11: Akciğer adenokarsinom vakalarında IGFR-1 protein ekspresyonunun sıklığı

	IGFR-1 Negatif	IGFR-1, +1	IGFR-1, +2	Toplam Pozitif
Rezeksiyon	111 (%54,7)	76 (%37,4)	16 (%7,9)	92 (%45,2)
Metastaz	17 (%18,8)	22 (%45,8)	9 (%35,4)	31 (%81,2)

4.4.1. IGFR-1 ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan özellikler

Akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında çalışmamızda kullandığımız klinikopatolojik parametler ile IGFR-1 ekspresyonları arasında, istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır (Tablo-12, Tablo-13).

Rezeksiyon vakalarında IGFR-1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, patern, tümör çapı, lenf nodu tutulum seviyesi, visseral plevra invazyonu, klinik evre ve sigara kullanımı ile arasında, metastaz vakalarında IGFR-1 ekspresyonu ile, sigara kullanımı, yaş ve patern, arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo-12: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında IGFR-1 protein ekspresyonu ve yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

IGFR-1	Toplam Pozitif	+2	+1	Negatif	P
Yaş: <i>Mean±SD</i> <i>Median (Aralık)</i>	61,7±8,9 60 (42-85)	65,7±8,6 67 (51-81)	60,8±8,7 59 (42-85)	62,2±8,84 63 (38-82)	0,888
Cinsiyet: <i>Kadın</i> <i>Erkek</i>	22 (%41,5) 70 (%46,7)	1 15	21 55	31 80	0,727
Çap (cm) <i>Mean±SD</i> <i>Median (Aralık)</i>	3,93±2,16 3,2 (0,6-10)	1,5±0,5 3,1 (1,4-7)	1,7±0,6 3,4 (0,6-10)	3,41±1,93 3 (0,8-9)	0,165
Lenf nodu <i>N0</i> <i>N1</i> <i>N2</i>	45 (%42,9) 16 (%43,2) 9 (%42,9)	5 3 2	41 13 7	62 21 12	0,998
V. Plevra invazyonu <i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	99 (%77,5) 88 (%42,4)	53 58	46 30	7 9	0,445
Histolojik Patern <i>Asn.+Pap.+Lep</i> <i>Sold.+Müsn.</i>	68(%44,4) 22 (%52,4)	11 4	57 18	85 (%55,6) 20(%47,6)	0,361
<i>Asiner</i> <i>Papiller</i> <i>Solid</i> <i>Müsinöz</i> <i>Mikropap</i> <i>Lepidik</i> <i>Fetal</i> <i>Enterik</i> <i>Adn-skm</i>	56 (%47,5) 7 (%24,1) 13 (%43,3) 9 (%75) 0 (%0) 5 (%83,3) 0 (%0) 0 (%0) 1 (%50)	9 1 3 1 0 1 0 0 0	47 46 10 8 0 4 0 0 1	62 22 17 3 4 6 1 1 1	
Evre <i>Evre I</i> <i>IA</i> <i>IB</i> <i>Evre II</i> <i>II A</i> <i>II B</i> <i>Evre III</i> <i>III B</i> <i>III A</i> <i>Evre IV</i>	43 (%42,6) 47 (%31,7) 46 (%48,1) 16 (%38,1) 22 (%26,1) 13 (%57,1) 16 (%53,1) 11 (%50) 3 (%33,3) 14 (%58,3)	30 27 17 6 1 2 13	17 19 5 7 10 1 11	58 (%7,4) 5 11 26 (%61,9) 7 6 14 (%46,7) 4 1 10 (%41,7)	0,307
Sigara: <i>içmiş</i> <i>içmemiş</i>	76 (%47,5) 16(%37,2)	14 2	62 14	84 27	0,301

Tablo-13: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında IGFR-1 protein ekspresyonu ve yoğunluk derecesinin klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

IGFR-1	Toplam pozitif	+2	+1	-	P
<u>Yaş:</u> Mean±SD Median (Aralık)	61,3±7,62 63 (47-77)	63,5±6,7 64 (53-71)	60,3±7,9 61,5 (47-77)	64,2±9,38 65 (45-83)	0,888
<u>Cinsiyet:</u> Kadın Erkek	6 (%60) 25 (%65,8)	0 9	6 16	4 13	0,727
<u>Histolojik Patern</u> Asn+pap. Sol.+Müs+Mpap	18 (%69,2) 12 (%57,1)	7 2	11 10	8 (%30,8) 9 (%42,9)	0,543
Asiner Papiller Solid Müsinöz Mikropap Fetal	13 (%76,5) 5 (%55,6) 10 (%55,6) 1 (%50) 1 (%100) 1 (%100)	5 2 2 0 0 0	8 3 8 1 1 1	4 4 8 1 0 0	
<u>Sigara:</u> içmiş içmemiş	28 (%66,7) 3 (%50)	9 0	19 3	14 3	0,651

4.5. Akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1, Napsin-A ve IGFR-1 ekspresyonları arasındaki ilişki

Akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik adenokarsinom vakalarında TTF-1 pozitifliği saptanan 146 vaka (%58,1) aynı zamanda Napsin-A ile de pozitifdir. Ancak hem Napsin-A hem de TTF-1 ile boyanmayan 40 vaka (%16) bulunmaktadır. Sonuçta TTF-1 ve Napsin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur ($p=0,000$) (Tablo-14).

Akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik adenokarsinom vakalarında IGFR-1 pozitifliği saptanan 99 vaka (%39,4) aynı zamanda TTF-1 ile de pozitifdir. Ancak hem TTF-1 hem de IGFR-1 ile boyanmayan 25 vaka (%14,3) bulunmaktadır. Ancak istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p=0,997$) (Tablo-15).

Akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik adenokarsinom vakalarında IGFR-1 pozitifliği saptanan 68 vaka (%27) aynı zamanda TTF-1 ile de pozitifdir. Ancak hem Napsin-A hem de IGFR-1 ile boyanmayan 41 vaka (%16,3) bulunmaktadır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p=0,997$) (Tablo-16).

Tablo-14: Akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1 ve Napsin-A protein ekspresyonları arasındaki ilişki

	TTF-1 Pozitif	TTF-1 Negatif	P
<u>Napsin-A</u>			
Pozitif	146 (%58,1)	9 (%3,6)	0,000
Negatif	56 (%22,3)	40 (%16)	

Tablo-15: Akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1 ve IGFR-1 protein ekspresyonları arasındaki ilişki

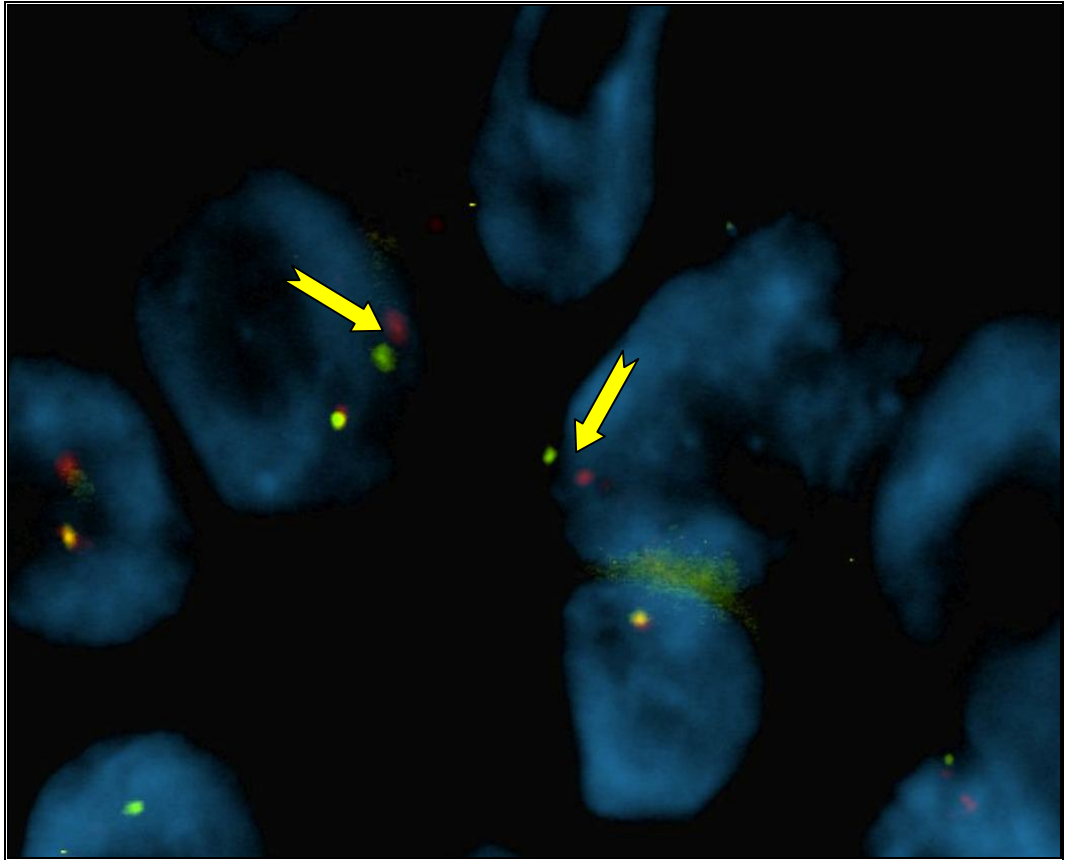
	TTF-1 Pozitif	TTF-1 Negatif	P
<u>IGFR-1</u>			
Pozitif	99 (%39,4)	24 (%9,6)	0,997
Negatif	92 (%36,7)	25 (%14,3)	

Tablo-16: Akciğer adenokarsinom vakalarında Napsin-A ve IGFR-1 protein ekspresyonları arasındaki ilişki

	IGFR-1 Pozitif	IGFR-1 Negatif	P
<u>Napsin-A</u>			
Pozitif	68 (%27)	55 (%22)	0,966
Negatif	87 (%34,7)	41 (%16,3)	

4.6. EML4-ALK translokasyonun akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

EML-4ALK translokasyonu rezeksiyon vakalarında 5 adet olguda saptanmış olup oran %2,6'dır. Toplam 13 adet vakada sinyal izlenmemiştir ve bu olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır. Metastaz vakalarında ise 4 olguda pozitiflik saptanmış olup oran %8,3'dür. Toplam 229 akciğer adenokarsinom vakasının 9'unda (%3,8) ALK translokasyonu bulunmuştur (Tablo-16) (Resim-13).



Resim-13: Floresan in-situ hibridasyon yöntemi ile, EML4-ALK translokasyonu

Tablo-17: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon ve metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında EML4-ALK translokasyonu sıklığı

	EML4-ALK, pozitif	EML4-ALK, negatif
Rezeksiyon	5 (%2,6)	185 (%97,4)
Metastatik	4 (%8,3)	44 (%91,7)
Toplam	9 (%3,8)	229 (%96,2)

4.5.1. EML4-ALK translokasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan özellikler

- Histolojik patern: EML4-ALK translokasyonu solid ve müsinoz paternlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha diferansiye paternler olan asiner, papiller ve lepidik paternlere göre daha sık olarak izlenmektedir ($p=0,008$). Rezeksiyon vakalarında, 5 vakanın 4'ünde (%80) solid baskın patern izlenmekteyken, diğer 1 vaka (%20) asiner baskın paternidir. Bu nedenle, solid baskın paternde EML4-ALK translokasyonu istatistiksel olarak anlamlı olarak asiner paterne göre daha sık olarak izlenmektedir (Tablo-17).

- Çap: Çalışmamızda EML4-ALK translokasyonu gösteren vakaların ortalama çapı $5,54 \pm 3,34$, EML4-ALK translokasyonu göstermeyen vakaların ortalama çapı $3,61 \pm 2,02$ olarak saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,037$) (Tablo-17).

- 4.5.2. EML4-ALK translokasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmayan özellikler

Rezeksiyon ve metastaz vakalarında EML4-ALK translokasyonu ile cinsiyet, yaş, visseral pelvra invazyonu, sigara kullanım hikayesi, klinik evre ve lenf nodu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir (Tablo-17,18,19 ve 20).

EML4-ALK ile TTF-1, Napsin-A ve IGFR-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir (Tablo-17,19).

Tablo-18: Akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında EML4-ALK translokasyonunun klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

	EML4-ALK (+)	EML4-ALK (-)	P
<u>Yaş</u> <i>Mean±SD</i> <i>Median (Aralık)</i>	62,4±12,2 59 (48-81)	62,11±8,89 63 (38-85)	0,500
<u>Cinsiyet</u> <i>Kadın</i> <i>Erkek</i>	2 (%4) 3 (%2,1)	48 (%96) 137 (%97,9)	0,608
<u>Cap (cm)</u> <i>Mean±SD</i> <i>Median (Aralık) (cm)</i>	5,54±3,34 5 (2,2-9)	3,61±2,02 3 (0,6-10)	0,037
<u>Lenf nodu</u> <i>Negatif</i> <i>Pozitif</i>	2 (%2,2) 2(%2,7)	99 (%98) 52 (%96,3)	0,611
<u>Visseral plevra invazyonu</u> <i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	3 (%2,9) 2(%2,3)	100 (%97,1) 85 (%97,7)	0,308
<u>Histolojik Paternler</u> <i>Asn.+Pap.+Lep</i> <i>Sold.+Müsn.</i>	1 (%7) 4 (%10)	142 (%99,3) 36 (%90)	0,008
<u>Evre</u> <i>I</i> <i>II,III,IV</i>	2 (%2,2) 7 (%4,8)	91 (%97,8) 138 (%95,2)	0,489
<u>Sigara:</u> <i>içmiş</i> <i>içmemiş</i>	2 (%1,3) 3 (%7,5)	148 (%98,7) 37 (%92,5)	0,064
<u>TTF-1</u> <i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	5 (%3,3) 0 (%0)	145 (%96,7) 40 (%100)	0,586
<u>Napsin-A</u> <i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	4 (%3,3) 1 (%1,5)	118 (%96,7) 67 (%98,5)	0,656
<u>IGFR-1</u> <i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	3 (%3,4) 2 (%1,9)	84 (%96,6) 101 (%98,1)	0,662

Tablo-19: EML4-ALK translokasyonu bulunan akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarının klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

EML4-ALK	Pozitif
<u>Yaş</u> Mean±SD Median	62,4±12,2 59
<u>Cinsiyet</u> Kadın Erkek	2 (%40) 3 (%60)
<u>Tümör çapı</u> Mean±SD Median (Aralık (cm))	5,54±3,34 5 (2,2-9)
<u>Lenf nodu</u> N0 N1 N2	2 (%50) 1 (%25) 1 (%25)
<u>TTF-1</u> +1 +2 +3	1 (%20) 3 (%60) 1 (%20)
<u>Napsin-A</u> Pozitif Negatif	4 (%80) 1 (%20)
<u>Visseral plevra invazyonu</u> Pozitif Negatif	3 (%60) 2 (%40)
<u>Histolojik Patern</u> Asiner Solid	1 (%20) 4 (%80)
<u>Evre</u> 1a 3a Bilinmiyor	2 (%40) 2 (%40) 1 (%20)
<u>Sigara:</u> içmiş içmemiş	2 (%40) 3 (%60)
<u>IGFR-1</u> Negatif +1 +2	2 (%40) 2 (%40) 1 (%20)

Tablo-20: Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında EML4-ALK translokasyonunun klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisi

	EML4-ALK (+)	EML4-ALK (-)	P
<u>Yaş:</u> <i>Mean±SD</i> <i>Median (Aralık)</i>	63,2±10,2 59 (53-77)	62,2±8,25 63(45-83)	0,776
<u>Cinsiyet:</u> <i>Kadın</i> <i>Erkek</i>	2 (%20) 2 (%5,3)	8 (%80) 36 (%94,7)	0,187
<u>Histolojik Paternler</u> <i>Asn.+Pap</i> <i>Sold.+Müsn+m.pap.</i>	3 (%11,5) 1 (%4,8)	23 (%88,5) 20 (%95,2)	0,617
<u>Sigara:</u> <i>içmiş</i> <i>içmemiş</i>	3 (%7,1) 1 (%16,7)	39 (%92,9) 5 (%83,3)	0,425
<u>TTF-1</u> Pozitif Negatif	4 (%9,8) 0 (%0)	37 (%90,2) 7 (%100)	1
<u>Napsin-A</u> Pozitif Negatif	3 (%12,5) 1 (%4,2)	21 (%87,5) 23 (%95,8)	0,609
<u>IGFR-1</u> Pozitif Negatif	2 (%6,5) 2 (%11,8)	29 (%93,5) 11 (%88,2)	0,607

Tablo-21: EML4-ALK translokasyonu bulunan metastatik akciğer adenokarsinom vakalarının klinik ve patolojik özellikleri

EML4-ALK	Pozitif
<u>Yaş</u> Mean±SD Median (Aralık)	63,2±10,2 59
<u>Cinsiyet</u> Kadın Erkek	2 (%50) 2 (%50)
<u>TTF-1</u> +1 +2 +3	1 (% 25) 1 (%25) 2 (%50)
<u>Histolojik Patern</u> Asiner Solid	3 (%75) 1 (%25)
<u>Sigara</u> İçmiş içmemiş	3 (%75) 1 (%25)
<u>Napsin-A</u> Negatif Pozitif	1 (%25) 3 (%75)
<u>IGFR-1</u> Negatif +1 +2	2 (%50) 1 (%25) 1 (%25)

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri halen erkeklerde ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde birinci sırayı almaktadır. Akciğer adenokarsinomları ise akciğer kanserinin en sık alt tipidir [94].

Akciğer adenokarsinom hastalarının sağkalımları ve prognozları üzerinde etkili olabilecek klinik, patolojik ve genetik birçok faktör bulunmaktadır [95, 96]. Akciğer adenokarsinomlarının etyopatogenezi üzerinde etkili çeşitli genetik mutasyonlar, histopatolojik farklılıklar, yaş ve cinsiyet gibi bireysel özelliklerin yanı sıra sigara ve diğer çevresel karsinojen etkilere maruziyet derecesindeki farklılıklar nedeni ile tedaviye verilen bireysel yanıtlar ve sağkalımlar farklı olabilmektedir [97].

Akciğer adenokarsinomlarının histopatolojik tanı kriterlerinde 2011 yılında ‘International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), The American Thoracic Society (ATC) ve The European Respiratory Society (ERS)’ işbirliği ile ‘IASLC/ATC/ERS’ başlığı altında onkoloji, moleküler biyoloji, patoloji, radyoloji ve cerrahi birimlerinin katkısı ile multidisipliner bir yaklaşım ile önemli değişiklikler yapılmıştır [53].

Bu değişiklikler, özellikle hastaların sağkalımları üzerine etkili olabilecek moleküler ve histopatolojik bulguları, günümüze kadar yapılmış çalışmalar ve klinik deneyimler eşliğinde detaylandırıp yeniden düzenlemeyi amaçlamaktadır. Benzer histopatolojik paternlerde benzer genetik mutasyonların bulunduğu saptanmasıyla, tümörün %5’lik dilimler halinde mevcut olan tüm paternlerin

detaylı bir şekilde raporlanması sağlanarak, olası genetik mutasyonu öngörülebilmektedir [98].

Ayrıca önceden ‘Bronkiololveoler Karsinom’ olarak isimlendirilen terminoloji tamamen ortadan kaldırılarak, onun yerine özelliklerine göre farklı sağkalım sürelerine sahip 5 farklı tanı kategorisi içerisinde ele alınması da çok önemli bir değişikliktir.

Literatürde akciğer adenokarsinomunun prognozuna etkili faktörler ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmalara bakıldığında prognostik faktörlerin en önemlilerinin başında, klinik evre, yani tümör çapı, lenf nodu tutulum seviyesi ve uzak metastaz olup olmadığı gelmektedir. Bunun dışında tümörün histopatolojik tiplerinden solid ve mikropapiller paternlerin varlığının tümörün daha kötü prognozlu seyredeceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [61, 99, 100].

Literatürde yapılan geniş çaplı çalışmalarda akciğer adenokarsinomlarında sıklıkla kadın baskınlığı izlenmekteyken bizim çalışmamızda hem metastaz hem de rezeksiyon vakalarında, vakaların ~%75’i erkek olarak saptanmıştır [91], [6]. Akciğer adenokarsinomu tanısı almış 452 vaka ile yapılan bir çalışmada vakaların yaş ortalaması 69 (33-89) olarak bulunmuştur [91]. Çalışmamızda yaş ortalaması 62 (38-85) olarak saptanmış olup, literatür ile uyumludur.

‘IASLC/ATC/ERS’ sınıflaması ile getirilen en önemli değişikliklerden biri tümör histopatolojik tiplendirilmesi sırasında oran olarak en yüksek paya sahip morfolojinin başına baskın terminolojisinin eklenerek raporlanmasıdır. Bu sınıflama ile akciğer adenokarsinomlarında baskın patern sıklığına bakılan çalışmalarda sırasıyla en sık izlenen paternler asiner, papiller, solid ve lepidik olarak sıralanmaktadır. Mikropapiller, müsinöz ve kolloid adenokarsinomlar ise oldukça nadir olarak bulunur [62].

Bizim çalışmamızda ise akciğer adenokarsinomları sıklık sırasıyla asiner (%58,1), solid (%14,8), papiller (%14,3), müsinöz (%5,9), lepidik (%3) ve mikropapiller (%2) karsinomlardan oluşmaktadır. Liteatürde olduğu gibi en sık asiner patern izlenmekte iken, solid paternin sıklığı az oranda da olsa papiller paternden daha fazla bulunmuştur. Lepidik patern ise müsinöz paterne göre daha az oranda izlenmiştir.

Metastatik akciğer adenokarsinom vakalarında ise, en sık olarak solid patern saptanırken bunu sırasıyla asiner, papiller, müsinöz, mikropapiller ve fetal adenokarsinomlar takip etmektedir. Rezeksiyon ve metastaz vakalarının kıyaslanmasında, daha az diferansiye bir patern tipi olan solid paternin, rezeksizyon vakalarında ikinci sıklıkta baskın patern olarak izlenirken, metastaz vakalarında ise birinci sıklıkta baskın patern olarak izlenmesi dikkat çekmektedir.

TTF-1 immünohistokimyasal belirteçler arasında primer akciğer ADK tanısı için altın standarttır [101]. TTF-1, normal olarak akciğer gelişiminde rol oynayan ve sürfaktan proteininin ekspresyonunu sağlayan bir transkripsiyon faktörüdür

[102]. Akciğer ADK'larının büyük bir kısmı TTF-1 ekspresyonu göstermektedir [103].

Çalışmamızda akciğer ADK'larında TTF-1 ekspresyonu skorlarına bakıldığında, akciğer ADK rezeksiyon vakalarında %79,3 oranında TTF-1 pozitifliği izlenmiş olup, %34,5'i yaygın kuvvetli (+3), %31,5'i yaygın orta şiddette (+2), %13,3'ü fokal hafif şiddette (+1) pozitifdir. Metastatik akciğer ADK vakalarında ise %85,4 oranında TTF-1 pozitifliği izlenmiş olup, %41,7'si yaygın kuvvetli (+3), %39,6'sı yaygın orta şiddette (+2), %4,2'si fokal hafif şiddette (+1) pozitif olarak saptanmıştır. Literatürde yapılan benzer bir çalışmada vakaların %43,4'ü (+3), %44,3'ü (+2), %7,2'si (+1) olarak bulunmuş olup çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur [91].

Çalışmamızda cinsiyet ile TTF-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. Kadınlarda TTF-1 ekspresyonu erkeklere göre daha fazladır. Benzer bir çalışmada da kadınlarda TTF-1 pozitifliği daha sık olarak izlendiği belirtilmektedir [104].

Çalışmamızda, literatürde olduğu gibi en yüksek ve en kuvvetli TTF-1 pozitifliği tümör çapı 3'cm den küçük olan vakalarda saptanmıştır. Tümör çapı büyüdükçe TTF-1 boyanma şiddeti ve miktarı azalmaktadır [91].

TTF-1 ekspresyonu histolojik paternler arasında en sık, iyi diferansiye tümörler olan asiner, papiller ve lepidik paternlerde bulunmaktadır. Benzer bir çalışmada da tümör diferansiasyonu azaldıkça TTF-1 boyanma sıklığının azaldığı gösterilmiştir [104].

Literatürde yapılan iki farklı çalışmada, özellikle evre-1 tümörlerde immünohistokimyasal olarak TTF-1 ekspresyonunun tümör rekürrensi için bağımsız bir faktör olduğu savunulmaktadır [7, 91]. Bu çalışmalarda TTF-1 ekspresyonunun kaybının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hem evre-1 hem de genel tümör evresi ile TTF-1 ekspresyonu arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte evre-1a tümörlerin evre-1b tümörlere kıyasla TTF-1 ile daha fazla boyanma gösterdiği dikkati çekmiştir. Bu sonuç literatürde ki 452 adet evre-1 tümör ile yapılan çalışmanın sonuçları ile uyumludur [7, 91].

Napsin-A akciğer ADK'larında ilk kez 1998 yılında tanımlanmıştır [105]. Akciğer ADK tanısı için güvenilir bir İHKsal belirteçdir [106]. Akciğer ADK tanısı için TTF-1'den daha sensitif bir belirteç olduğu savunulmuştur [5, 92]. Napsin-A, TTF-1 ile karşılaştırıldığında daha yoğun ve yaygın paternde boyanmaktadır. Bu nedenle Napsin-A özellikle TTF-1'in zayıf, fokal ya da zor ayırt edildiği durumlarda faydalı olabileceği belirtilmektedir [6, 92].

Çalışmamızda Napsin-A pozitif boyanma oranlarına bakıldığında rezeksiyon vakalarında %74,9, metastaz vakalarında %66,7 oranında bulunmuştur. Bu sonuç diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur [107, 108].

Napsin-A'nın kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek oranda pozitif boyandığını gösteren çalışmalar mevcuttur [109]. Çalışmamızda da akciğer adenokarsinom vakalarında kadın hastalarda Napsin-A pozitifliği erkek hastalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

Tümör çapı büyüdükçe, Napsin-A pozitif boyanma oranı azaldığı belirtilmektedir [6]. Bizim çalışmamızda da Napsin-A pozitifliği tümör çapı ile ilişkili bulunmuştur. En fazla boyanma tümör çapı 3 cm'nin altında izlenirken, tümör çapı 7 cm'nin üzerinde olduğunda pozitif boyanma oranı %40 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda lenf nodu tutulumu ile Napsin-A pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Lenf nodu tutulumu olan vakaların %75,9'u, lenf nodu tutulumu olmayan vakaların ise %55,6'sı Napsin-A pozitifliği göstermektedir. N2 seviyesindeki lenf nodlarında en fazla oranda Napsin-A pozitifliği izlenmiştir. Napsin-A pozitifliğinin lenf nodu tutulumu ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada lenf nodu tutulumu ile Napsin-A pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir [6].

İyi diferansiye histolojik paternler olan asiner, papiller ve lepidik paternlerde Napsin-A, daha az diferansiye paternler olan solid, müsinöz ve mikropapiller paternlere göre daha yüksek oranda bulunmaktadır [109]. Bizim çalışmamızda akciğer adenokarsinom vakalarında asiner, papiller ve lepidik paternler, müsinöz, solid ve mikropapiller paternlere göre daha yüksek oranda Napsin-A pozitifliği göstermektedir.

Akciğer ADK rezeksiyon vakalarında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, metastaz vakalarında 63 yaş üstü hastalarda Napsin-A pozitifliği daha sık görülmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda da akciğer adenokarsinom rezeksiyon vakalarında yaş ile Napsin-A arasında anlamlı sonuç bulunamamış

olup, metastaz vakalarında yaş ile Napsin-A arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunamamıştır.

Napsin-A pozitifliği ile sigara içme hikayesi arasında ters bir ilişki bulunduğu bildirilmektedir [6, 109]. Bizim çalışmamızda da metastatik akciğer adenokarsinom hastalarında sigara içenlerde Napsin-A pozitifliği %42,9 oranında izlenirken, sigara içmeyen hastalarda %100 oranında Napsin-A pozitifliği bulunmuştur.

IGFR-1 normal dokulardan da eksprese olabilen bir membran tirozin kinaz reseptörüdür ve çoğu insan malign tümörlerinden de eksprese olabilmektedir. IGF-1R nin aktivasyonu hücrel sağ kalım ve m-RNA translasyonundan sorumlu olan PI3K-AKT yolunu ve hücrel proliferasyonun düzenlenmesinden sorumlu olan RAF/MAPK yollarını aktive etmektedir. Bu etki mekanizması nedeni ile tümörögenizde rol oynamakta ve anti-EGFR tedavisine rezistansa neden olmaktadır [110]. Bazı çalışmalar, dokuda IGFR-1'in düşük seviyede ekspresyonunun kötü prognostik bir gösterge olduğunu belirtmektedir. Özellikle erken evre hastalarda düşük seviyede IGFR-1 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda vakaların sağkalım bilgilerine ulaşılammış olmakla birlikte, hasta evreleri ile IGFR-1 ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak IGFR-1'in düşük seviyeli ekspresyonu en yüksek oranda evre-1 tümörlerde saptanmıştır.

Literatürde belirtildiği gibi IGFR-1 pozitif vakalar daha büyük oranda orta ve az diferansiye tümörlerde izlenmektedir [8]. Çalışmamızda histolojik paternler iyi-orta (asiner, papiller, lepidik) ve az diferansiye (solid, müsinöz) olarak

gruplandırılarak IGFR-1 ekspresyonlarına bakıldığında, az diferansiye grupta %52,4, iyi-orta diferansiye grupta ise %44,4 oranında IGFR-1 ekspresyonu saptanmıştır. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, IGFR-1 ekspresyonu literatür ile uyumlu şekilde az diferansiye tümörlerde daha yüksek bulunmuştur.

TTF-1, Napsin-A, IGFR-1 ekspresyonları birlikte değerlendirildiğinde TTF-1 ve Napsin-A ekspresyonları birbiri ile koreledir. Ancak TTF-1'in sensitivitesi (%79,3) Napsin-A (%74,9)'ya göre daha biraz daha yüksek bulunmuştur. IGFR-1 ile Napsin-A ve TTF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

EML4-ALK translokasyonu 2007 yılında küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tanımlandıktan sonra [37], retrospektif olarak yapılan çalışmalarda EML4-ALK translokasyonu tüm küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında yaklaşık %5 oranında bulunmuştur [84, 111, 112]. Translokasyon sonucu oluşan EML4-ALK füzyonu, aktive ettiği Ras/Mek/Erk yolu ile hücresel proliferasyonun sürdürülmesine, PI3K/AKT ve JAK3-STAT3 yolları ile de hücrenin yaşam süresinin artırılması ve apoptozisin önlenmesine neden olmaktadır.

Bu az orana rağmen EML4-ALK translokasyonu için bir hedef tedavi mevcuttur ve hastaların bu tedaviden faydalanabilmeleri için EML4-ALK pozitif akciğer kanser vakaları, EML4-ALK negatif vakalarından ayrılmaları gerekmektedir [113]. Ancak pozitif vaka oranı genel orana göre %5 civarında olduğu için EML4-ALK pozitif akciğer kanser vakalarının tespitinde daha efektif tarama metodlarını bulmak gerekmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalar ile EML4-ALK

pozitif akciğer kanserleri için ayırt edici, klinik ve histopatolojik bulgular ön plana çıkarılmaya çalışılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, EML4-ALK pozitif vakalar EML4-ALK negatif vakalara göre, daha küçük tümör çapına sahip, sigara içmeyen ya da az/kısa süreli sigara içme hikayesi olan, daha az diferansiye histopatolojik görünümüne sahip, daha genç hastalar olduğu bulunmuştur [41, 111].

Literatürde 358 adet akciğer adenokarsinomu vakası üzerinde yapılmış olan bir çalışmada EML4-ALK pozitif vakaların %69'u (11/16) solid baskın paternde, kalan 4 vakanın 3'ü asiner paternde, 1'i ise lepidik paternde bulunmuştur [84].

Bizim çalışmamızda da rezeksiyon ve metastaz vakaları birlikte değerlendirildiğinde 9 EML4-ALK pozitif vakanın 5'i (%55,6) solid, 4'ü (%44,4) asiner baskın paternde izlenmiştir. Çalışmamızda rezeksiyon vakalarında daha iyi diferansiye paternler olan, asiner, papiller ve lepidik paternler, daha az diferansiye olan solid ve müsinöz paternler ile kıyaslandığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu sonuca göre EML4- ALK translokasyonu solid ve müsinöz paternlerde, daha iyi diferansiye paternler olan asiner, papiller ve lepidik paternlere göre daha sık olarak izlenmektedir.

Çalışmamıza vaka bazında bakıldığında ise 5 vakanın 4'ünde (%80) solid baskın patern izlenmekteyken, diğer 1 vaka (%20) asiner baskın paterndedir. Bu nedenle, solid baskın paternde EML4-ALK translokasyonu istatistiksel olarak anlamlı olarak asiner paterne göre daha sık olarak izlenmektedir.

EML4-ALK pozitif vakaların daha küçük çapa sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [111]. Farklı bir çalışmada ise translokasyon pozitif vakalarda tümör çapı daha büyük olarak saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [114]. Bizim çalışmamızda ise EML4-ALK pozitif vakaların EML4-ALK negatif vakalara göre daha büyük çapa sahip olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda rezeksiyon vakalarında EML4-ALK translokasyonu ile cinsiyet, yaş, visseral pelvra invazyonu, sigara kullanım hikayesi, klinik evre ve lenf nodu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Metastaz vakalarında ise EML4-ALK translokasyonu ile cinsiyet, sigara kullanımı, yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Benzer şekilde EML4-ALK ile TTF-1, Napsin-A ve IGFR-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Akciğer ADK'larının 'IASLC/ATC/ERS' sınıflaması çok yeni (2011) yayınlanmış olup, literatürde yeni sınıflama ile ilgili henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda üniversite hastanemiz patoloji bölümünde akciğer adenokarsinom tanısı almış primer akciğer ADK ve metastatik akciğer ADK vakaları, yeni akciğer adenokarsinom sınıflamasına göre yeniden gözden geçirilmiştir.

Vakalar, yeni sınıflamanın kurallarına göre yeniden sınıflandırılıp, tespit edilmesi durumunda hedef tedavisinden oldukça olumlu sonuçlar alınan EML4-ALK translokasyonu açısından FISH yöntemi ile değerlendirilmiştir.

EML4-ALK translokasyonu gösteren vakaların, klinikopatolojik bulgular ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bunun dışında rutin pratikte akciğer ADK'larının tanısı için tercih edilen TTF-1 ve Napsin-A'nın, ayrıca kanser gelişimi üzerindeki etkisi kesinleşmiş ancak akciğer ADK'larındaki patogenetik ve prognostik etkisini gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmayan, IGFR-1'in, klinikopatolojik özellikler ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmamız vaka sayısı açısından, ülkemiz akciğer ADC'larındaki EML4-ALK translokasyon sıklığı hakkında bilgi verebilecek düzeydedir. Bu nedenle çalışmamızın, gerek yeni sınıflama ile ve gerekse de vakaların klinikopatolojik özellikleri ile EML4-ALK translokasyonunun ilişkisinin, ülkelerarası kıyaslama yapılabilmesi konusunda fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmaya katılan toplam vaka sayısı 251 olup, bunların 203'ü rezeksiyon vakalarından oluşan primer akciğer adenokarsinomu vakaları, 48'i ise akciğer adenokarsinom metastazektomi vakalarıdır.

2- Rezeksiyon ve metastaz vakalarında baskın patern sıklık dağılımına bakıldığında, rezeksiyon vakalarında asiner (%58,1), solid (%14,8), papiller (%14,3), müsinöz (%5,9), lepidik (%3) ve mikropapiller (%2) şeklinde, metastaz vakalarında ise, en sık olarak solid (%37,5), takiben sıra ile asiner (%35,4), papiller (%18,8), müsinöz (%4,2), mikropapiller (%2,1), fetal (%2,1) ve lepidik (%0) şeklinde izlenmiştir. Rezeksiyon ve metastaz vakalarının kıyaslanmasında, daha az diferansiye bir patern tipi olan solid paternin, rezeksiyon vakalarında ikinci sıklıkta baskın patern olarak izlenirken, metastaz vakalarında ise birinci sıklıkta baskın patern olarak izlenmesi dikkat çekmektedir.

3- TTF-1 ekspresyonuna bakıldığında rezeksiyon vakalarında %79,3, metastaz vakalarında %85,4 oranında pozitif boyandığı saptanmıştır. TTF-1, en kuvvetli ve yaygın olarak en sık mikropapiller ve lepidik tipte, aynı zamanda fetal ve enterik varyantta boyanmıştır. TTF-1 ile en az oranda boyanma gösteren tipler ise, %41,7 oran ile müsinöz ve %30 oran ile solid tiptir.

4- Histolojik paternler diferansiyasyonuna göre ayrılıp istatistiksel çalışma yapıldığında rezeksiyon vakalarında TTF-1 ve Napsin-A istatistiksel olarak anlamlı olarak, daha iyi diferansiye paternler olan asiner, papiller ve lepidik paternlerde, daha az diferansiye paternler olan solid ve müsinöz paternlere göre

daha ykek oranda pozitif boyanmaktadır. (sirasıyla $p=0,036$ ve $p=0,005$). Metastaz vakalarında ise asiner ve papiller baskın paternler, solid, müsinöz ve mikropapiller paternlere kıyasla daha sık Napsin-A pozitifliği göstermektedir ($p=0,002$). Bu nedenle TTF-1 ve Napsin-A tanı özellikleri yanısıra tümör diferansiasyonunu belirleyici belirteçler olarak da kullanılabilir.

5- TTF-1 ve Napsin-A istatistiksel olarak anlamlı olarak, kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmektedir. (sirasıyla $p=0,005$ ve $p=0,000$)

6- Tümör çapı büyüdükçe TTF-1 ve Napsin-A boyanma oranı azalmaktadır (sirasıyla $p=0,042$ ve $p=0,013$).

7- Çalışmamızda rezeksiyon vakalarında TTF-1 ekspresyonu ile yaşı, lenf nodu tutulum seviyesi, visseral plevra invazyonu, evre, erken evre (1a-1b) ve sigara kullanımı ile, metastaz vakalarında ise yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

8- Napsin-A ekspresyonuna bakıldığında rezeksiyon vakalarında %74,9, metastaz vakalarında %66,7 oranında pozitif boyanma saptanmıştır. Napsin-A en sık olarak mikropapiller ve papiller tipte, aynı zamanda fetal ve enterik varyantta boyanmıştır. Napsin-A ile en az oranda boyanma gösteren tipler ise, %66,7 oran ile müsinöz ve %50 oran ile solid tiptir

9- Lenf nodu tutulum seviyesi yükseldikçe Napsin-A boyanma sıklığı artmaktadır ($p=0,018$).

10- Metastaz vakalarında sigara içen hastalar, sigara içmeyen hastalara göre daha fazla oranda Napsin-A pozitifliği göstermektedir ($p=0,009$).

11- Rezeksiyon vakalarında Napsin-A ile yaş, visseral plevra invazyonu, klinik evre ve sigara kullanım hikayesi ile metastaz vakalarında ise yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

12- IGFR-1 antikoru rezeksiyon vakalarında %45,2 oranında pozitif olup, pozitif vakaların %83'ü zayıf pozitiflik %17'si kuvvetli pozitiflik göstermektedir. Metastaz vakalarında ise %81,2 oranında pozitiflik izlenmiş olup, pozitif vakaların %56'sı kuvvetli pozitiflik, %44'ü zayıf pozitiflik göstermektedir.

13- Çalışmamızda IGFR-1'in düşük seviyeli ekspresyonu en yüksek oranda evre-1 tümörlerde saptanmıştır. Sonucumuz istatistiksel olarak anlamlı olmasada literatürde yer alan bir çalışma bilgisi olan 'erken evre hastalarda düşük seviyeli IGFR-1 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili olabileceği' yönündeki bilgi nedeni ile, sağkalım bilgileri eşliğinde vakalar değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlar çıkabileceğini düşünmekteyiz.

14- Kuvvetli IGF1R-1 ekspresyonu en sık olarak lepidik paternde izlenmiştir. Zayıf IGFR-1 ekspresyonu ise en sık olarak asiner ve papiller paternde izlenmiştir. IGFR-1 ekspresyonu göstermeyen patern ise en sık olarak %100 oran ile mikropapiller ve %75,9 ile papiller paterndir.

15- Çalışmamızda histolojik paternler iyi-orta (asiner, papiller, lepidik) ve az diferansiye (solid, müsinöz) olarak gruplandırılarak IGFR-1 ekspresyonlarına bakıldığında, az diferansiye grupta %52,4, iyi-orta diferansiye grupta ise %44,4 oranında IGFR-1 ekspresyonu saptanmıştır. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamakla birlikte literatür ile uyumlu olarak IGFR-1 pozitif vakalar daha sık olarak orta ve az diferansiye paternlerde izlenmektedir (p=0,361).

16- Akciğer adenokarsinom vakalarında TTF-1 ile Napsin-A ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. TTF-1 in sensitivitesi (%79,3), Napsin-A'ya (%74,9) göre biraz daha yüksek bulunmuştur. Buna göre Napsin-A'nın TTF-1'e tanıda bir üstünlüğü saptanmamıştır.

17- Çalışmamızda rezeksiyon vakalarında 5 adet olguda EML4-ALK translokasyonu saptanmış olup oran %2,6'dır. Metastaz vakalarında ise 4 olguda EML4-ALK translokasyonu saptanmış olup oran %8,3'tür. Toplam olgu sayısı bazında hesaplandığında ise 9 olguda EML4-ALK translokasyonu oranı %3,8 olarak bulunmuştur.

18- Çalışmamızda literatür ile uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı olarak EML4-ALK translokasyonu ile patern arasında ilişki saptanmıştır (p=0,008). Rezeksiyon ve metastaz vakaları birlikte değerlendirildiğinde toplam 9 adet EML4-ALK pozitif vakanın 5'i (%55,6) solid, 4'ü (%44,4) asiner baskın paternde izlenmiştir. Bu nedenle, solid baskın paternde EML4-ALK translokasyonu istatistiksel olarak anlamlı olarak, asiner paterne göre daha sık olarak izlenmektedir.

Metastaz vakalarında ise 4 adet pozitif vakanın 3'ü (%75) asiner, 1'i (%25) solid baskın paternde izlenmiş olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

19- EML4-ALK ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak EML4-ALK pozitif vakalar, EML4-ALK negatif vakalar ile kıyaslandığında daha büyük çapa sahiptir.

20- Çalışmamızda rezeksiyon vakalarında EML4-ALK translokasyonu ile cinsiyet yaş, visseral pelvra invazyonu, sigara kullanım hikayesi, klinik evre ve lenf nodu durumu arasında, metastaz vakalarında ise cinsiyet, sigara kullanımı, yaş arasında istatistisel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

21- Çalışmamızda EML4-ALK translokasyonu ile TTF-1, Napsin-A ve IGFR-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

7. ÖZET

AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA FISH YÖNTEMİ İLE EML4-ALK TRANSLOKASYONU SIKLIĞI İLE İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK TTF-1, NAPSİN-A VE IGFR-1 EKSPRESYONLARININ, ADENOKARSİNOM ALT TİPLERİ, KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ

Akciğer adenokarsinomunun tiplendirilmesi ve raporlandırılmasında, 2011 yılında ‘International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), The American Thoracic Society (ATC) ve The European Respiratory Society (ERS)’ (IASLC/ATC/ERS) tarafından onkoloji, moleküler biyoloji, patoloji, radyoloji ve cerrahi birimlerinden oluşan multidisipliner bir yaklaşım ile önemli değişiklikler yapılmıştır.

Çalışmamızda bu yeni sınıflamaya göre, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, Temmuz 2006 ile Nisan 2013 yılları arasında, akciğer adenokarsinomu tanısı almış olan 203 rezeksiyon vakası ve akciğer adenokarsinomu metastazı tanısı almış olan 48 metastazektomi vakası yeni sınıflamaya göre tekrar değerlendirilerek incelenmiştir.

Çalışmamızda akciğer adenokarsinomlarında immünhistokimyasal olarak TTF-1 ve Napsin-A ile kanser patogenezi üzerine etkisi olan IGFR-1 ekspresyonu ile EML4-ALK translokasyonunun sıklığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda histolojik olarak rezeksiyon vakalarında en sık olarak asiner patern, metastaz vakalarında ise, en sık olarak solid baskın patern izlenmiştir.

TTF-1 ve Napsin-A, daha iyi diferansiye paternler olan asiner, papiller ve lepidik paternlerde, daha az diferansiye paternler olan solid ve müsinöz paternlere göre daha sık olarak pozitif saptanmıştır (sırasıyla $p=0,036$ ve $p=0,005$).

TTF-1 ve Napsin-A kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık boyanma göstermektedir (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,000$). Tümör çapı büyüdükçe TTF-1 ve Napsin-A ile boyanma oranı azalmaktadır. (sırasıyla $p=0,042$ ve $p=0,013$). Lenf nodu tutulum seviyesi yükseldikçe Napsin-A boyanma sıklığı artmaktadır. ($p=0,018$). Metastaz vakalarında sigara içen hastalar, sigara içmeyen hastalara göre daha fazla oranda Napsin-A pozitifliği göstermektedir ($p=0,009$).

IGFR-1 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha sık olarak orta ve az diferansiye paternlerde izlenmektedir

Çalışmamızda akciğer adenokarsinomlarında EML4-ALK translokasyonu oranı %3,8 olarak bulunmuştur. Translokasyonun bulunduğu vakaların klinik özelliklerine baktığımızda, solid baskın paternde EML4-ALK translokasyonu, asiner paterne göre daha sık olarak izlenmektedir. Ayrıca EML4-ALK pozitif vakalar EML4-ALK negatif vakalara göre daha büyük çapa sahip olarak saptanmıştır ($p=0,037$).

Sonuç olarak EML-ALK translokasyonunun hastaların mevcut hedef tedaviden yararlanmalarını sağlamak için mutlaka araştırılması gerekmektedir. Hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin bu translokasyon ile ilişkisinin gösterilmesi vaka seçiminde yol gösterici olabilecektir. Napsin-A'nın TTF-1'e üstünlüğü yoktur ($p=0,000$). Hastaların yaşam sürelerine ait klinik bilgiler

eşliğinde yapılacak ek bir çalışma IGFR-1'in prognoz üzerine etkisini araştırmak açısından daha etkili sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akciğer adenokarsinomu, TTF-1, Napsin-A, IGFR-1, EML4-ALK translokasyonu.

8. SUMMARY

FREQUENCY OF THE EML4-ALK TRANSLOCATION IN LUNG ADENOCARCINOMAS BY THE FISH TECHNIQUE WITH IMMUNOHISTOCHEMICAL TTF-1, NAPSIN-A AND IGFR-1 EXPRESSION IN LUNG ADENOCARCINOMAS AND THEIR RELATION TO ADENOCARCINOMA SUBTYPES AND CLINICAL, PROGNOSTIC PARAMETERS

In the 2011 year, with a multidisciplinary approach, formed by involvement oncologists, pathologists, radiologists, molecular biologists, and thoracic surgeons, 'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), The American Thoracic Society (ATC) and The European Respiratory Society (ERS)' (IASLC/ATC/ERS), for lung adenocarcinomas subtyping and reporting procedure, significant changes were made.

In this study, 203 cases with a diagnosis, lung adenocarcinoma of the lung resection and 48 cases with a diagnosis, metastatic adenocarcinoma of the lung metastases were re-examined by evaluating according to new classification, who were diagnosed between July 2006 and April 2013, at the department of Pathology, Faculty of Medicine, Gazi University.

In this study, in lung adenocarcinomas, were determined for the frequency of, TTF-1 and Napsin-A with IGFR-1 expression and EML4-ALK translocation which are have an impact on the pathogenesis of cancer.

In this study, was found to be acinar dominant pattern is the most frequently pattern in the resection specimens, and solid dominant pattern is the most frequently pattern in metastasis specimens.

TTF-1 and Napsin-A were more frequently positive for aciner, papillary and lepidic patterns which are more well-differentiated patterns according to solid and mucinous patterns which are more poorly differentiated patterns. (in order of $p=0,036$ ve $p=0,005$)

TTF-1 and Napsin-A were shows more common staining in women than in men (in order of $p=0,042$ ve $p=0,013$). TTF-1 and Napsin-A staining ratio was decreasing, diameter of the tumor was grows (in order of $p=0,005$ ve $p=0,000$).

The frequency of Napsin-A staining was increasing, level of lymph node involvement was increases ($p=0,018$). In metastasis cases, according to non-smoker patients, smoker patients show a higher incidence of Napsin-A staining, ($p=0,009$).

IGFR-1 was more frequently observed at the middle-and low-differentiated patterns, although not statistically significant positivity for the IGFR-1.

In this study trasnlocation of the EML4-ALK ratio were detected %3,8, in lung adenocarcinomas. When we look at the clinical features of the cases with the translocation, the EML4-ALK trasnlocation was more frequently in the solid dominant pattern, according to the aciner dominant pattern. Also, EML4-ALK positive cases was found had a larger tumor diameter, according to EML4-ALK negative cases, ($p=0,037$).

In conclusion, EML-ALK translocation, for the provide benefit target treatment, is necessarily need to be explore, for patients. Showing the association, clinical and pathological features of the patients with the trasnlocation, may guide the selection of cases. There is no advantage in Napsin-A according to TTF-1.

($p=0,000$). We suggest that, additional study with the clinical information for the survey of the patients, will give more effective results for the investigation of effect on prognosis for IGFR-1.

Keywords: Lung adenocarcinoma, TTF-1, Napsin-A, IGFR-1, EML4-ALK translocation

9. KAYNAKLAR

1. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2012. 62(1): p. 10-29.
2. Travis, W.D., et al., International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc*, 2011. 8(5): p. 381-5.
3. Fukui, T., et al., Clinicoradiologic characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion oncogene. *Lung Cancer*, 2012. 77(2): p. 319-25.
4. Yang, P., et al., Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 2012. 7(1): p. 90-7.
5. Bishop, J.A., R. Sharma, and P.B. Illei, Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol*, 2010. 41(1): p. 20-5.
6. Lee, J.G., S. Kim, and H.S. Shim, Napsin A is an independent prognostic factor in surgically resected adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 2012. 77(1): p. 156-161.
7. Anagnostou, V.K., et al., Thyroid Transcription Factor 1 Is an Independent Prognostic Factor for Patients With Stage I Lung Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(2): p. 271-278.
8. Kikuchi, R., et al., Expression of IGF1R Is Associated with Tumor Differentiation and Survival in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 2012. 19: p. S412-S420.
9. Jeffrey, P.K., The development of large and small airways. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157(5 Pt 2): p. S174-80.
10. Zeltner, T.B. and P.H. Burri, The postnatal development and growth of the human lung. II. Morphology. *Respir Physiol*, 1987. 67(3): p. 269-82.

11. Lange, P., et al., Relationship of the type of tobacco and inhalation pattern to pulmonary and total mortality. *Eur Respir J*, 1992. 5(9): p. 1111-7.
12. Hecht, S.S., Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91(14): p. 1194-210.
13. Morabia, A. and E.L. Wynder, Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer*, 1991. 68(9): p. 2074-8.
14. Friberg, L., Air pollution and cancer-risk assessment methodology and epidemiological evidence: A preface. *Environ Health Perspect*, 1978. 22: p. 43.
15. Garshick, E., et al., A retrospective cohort study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respir Dis*, 1988. 137(4): p. 820-5.
16. Darby, S., et al., Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*, 2005. 330(7485): p. 223.
17. Horacek, J., V. Placek, and J. Sevc, Histologic types of bronchogenic cancer in relation to different conditions of radiation exposure. *Cancer*, 1977. 40(2): p. 832-5.
18. Archer, V.E., J.K. Wagoner, and F.E. Lundin, Jr., Uranium mining and cigarette smoking effects on man. *J Occup Med*, 1973. 15(3): p. 204-11.
19. Neugut, A.I., et al., Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer*, 1994. 73(6): p. 1615-20.
20. Doll, R., Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med*, 1955. 12(2): p. 81-6.
21. Whitwell, F., M.L. Newhouse, and D.R. Bennett, A study of the histological cell types of lung cancer in workers suffering from asbestosis in the United Kingdom. *Br J Ind Med*, 1974. 31(4): p. 298-303.
22. Simonato, L. and L. Tomatis, The International Agency for Research on Cancer experience in the evaluation of the carcinogenic risk to humans. *Med Lav*, 1986. 77(4): p. 323-9.

23. Mizushima, Y. and M. Kobayashi, Clinical characteristics of synchronous multiple lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. A review of Japanese cases. *Chest*, 1995. 108(5): p. 1272-7.
24. Bohlmeier, T., et al., Detection of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the lung by polymerase chain reaction. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998. 18(2): p. 265-9.
25. Conway, E.J., et al., Absence of evidence for an etiologic role for Epstein-Barr virus in neoplasms of the lung and pleura. *Mod Pathol*, 1996. 9(5): p. 491-5.
26. Bazoës, A., M. Bower, and T. Powles, Smoke and mirrors: HIV-related lung cancer. *Curr Opin Oncol*, 2008. 20(5): p. 529-33.
27. Ribet, M.E., et al., Bronchioloalveolar carcinoma and congenital cystic adenomatoid malformation. *Ann Thorac Surg*, 1995. 60(4): p. 1126-8.
28. Blanco, R., et al., A gene-alteration profile of human lung cancer cell lines. *Hum Mutat*, 2009. 30(8): p. 1199-206.
29. Salomon, D.S., et al., Epidermal Growth Factor-Related Peptides and Their Receptors in Human Malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 1995. 19(3): p. 183-232.
30. Bell, D.W., et al., Increased prevalence of EGFR-mutant lung cancer in women and in East Asian populations: analysis of estrogen-related polymorphisms. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(13): p. 4079-84.
31. Schiller, J.H., et al., Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002. 346(2): p. 92-8.
32. Blackhall, F., M. Ranson, and N. Thatcher, Where next for gefitinib in patients with lung cancer? *Lancet Oncol*, 2006. 7(6): p. 499-507.
33. Iwahara, T., et al., Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene*, 1997. 14(4): p. 439-49.
34. Johnson, J.L., S. Pillai, and S.P. Chellappan, Genetic and biochemical alterations in non-small cell lung cancer. *Biochem Res Int*, 2012. 2012: p. 940405.

35. Morris, S.W., et al., Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*, 1995. 267(5196): p. 316-7.
36. Pulford, K., S.W. Morris, and F. Turturro, Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol*, 2004. 199(3): p. 330-58.
37. Soda, M., et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007. 448(7153): p. 561-6.
38. Horn, L. and W. Pao, EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(26): p. 4232-5.
39. Amin, H.M. and R. Lai, Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*, 2007. 110(7): p. 2259-67.
40. Inamura, K., et al., EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *Journal of Thoracic Oncology*, 2008. 3(1): p. 13-17.
41. Shaw, A.T., et al., Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*, 2009. 27(26): p. 4247-53.
42. Mino-Kenudson, M., et al., A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(5): p. 1561-71.
43. Kwak, E.L., et al., Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(18): p. 1693-703.
44. Brose, M.S., et al., BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Research*, 2002. 62(23): p. 6997-7000.
45. Tsao, M.S., et al., Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25(33): p. 5240-7.
46. Eberhard, D.A., et al., Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-

small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*, 2005. 23(25): p. 5900-9.

47. Garassino, M.C., et al., Biological and clinical features in predicting efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*, 2009. 29(7): p. 2691-701.
48. Pollak, M., Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*, 2008. 8(12): p. 915-28.
49. Chitnis, M.M., et al., The type 1 insulin-like growth factor receptor pathway. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(20): p. 6364-70.
50. Ludovini, V., et al., Concomitant high gene copy number and protein overexpression of IGF1R and EGFR negatively affect disease-free survival of surgically resected non-small-cell-lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013. 71(3): p. 671-80.
51. Hurbin, A., et al., Insulin-like growth factor-1 receptor inhibition overcomes gefitinib resistance in mucinous lung adenocarcinoma. *J Pathol*, 2011. 225(1): p. 83-95.
52. Knowlden, J.M., et al., Insulin receptor substrate-1 involvement in epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor receptor signalling: implication for Gefitinib ('Iressa') response and resistance. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2008. 111(1): p. 79-91.
53. Feng, R.E., [IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary new classification of lung adenocarcinoma and its clinical significance]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2012. 35(2): p. 95-6.
54. Carey, F.A., et al., Alveolar atypical hyperplasia in association with primary pulmonary adenocarcinoma: a clinicopathological study of 10 cases. *Thorax*, 1992. 47(12): p. 1041-3.
55. Kitamura, H., et al., Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*, 1999. 111(5): p. 610-22.

56. Lee, H.Y., et al., Mucinous versus nonmucinous solitary pulmonary nodular bronchioloalveolar carcinoma: CT and FDG PET findings and pathologic comparisons. *Lung Cancer*, 2009. 65(2): p. 170-5.
57. Noguchi, M., et al., Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*, 1995. 75(12): p. 2844-52.
58. Watanabe, S., et al., Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography. *Ann Thorac Surg*, 2002. 73(4): p. 1071-5.
59. Koike, T., et al., Limited resection for noninvasive bronchioloalveolar carcinoma diagnosed by intraoperative pathologic examination. *Ann Thorac Surg*, 2009. 88(4): p. 1106-11.
60. Borezik, A.C., et al., Invasive Size is an Independent Predictor of Survival in Pulmonary Adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 2009. 33(3): p. 462-469.
61. Yim, J., et al., Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. *Mod Pathol*, 2007. 20(2): p. 233-41.
62. Yoshizawa, A., et al., Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Modern Pathology*, 2011. 24(5): p. 653-664.
63. Sakurai, H., et al., Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(2): p. 198-206.
64. Maeshima, A.M., et al., Histological scoring for small lung adenocarcinomas 2 cm or less in diameter: a reliable prognostic indicator. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010. 5(3): p. 333-9.
65. Travis, W.D., et al., Diagnosis of Lung Adenocarcinoma in Resected Specimens: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med*, 2012.

66. Warth, A., et al., The Novel Histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification System of Lung Adenocarcinoma Is a Stage-Independent Predictor of Survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30(13): p. 1438-1446.
67. Shimosato, Y., [Histological Typing of Lung and Pleural Tumors (3rd edition, 1999): Malignant epithelial tumors]. *Nihon Rinsho*, 2002. 60 Suppl 5: p. 123-31.
68. Motoi, N., et al., Lung adenocarcinoma: Modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *American Journal of Surgical Pathology*, 2008. 32A(6): p. 810-827.
69. Girard, N., et al., Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. *Am J Surg Pathol*, 2009. 33(12): p. 1752-64.
70. Kim, Y.H., et al., Dominant papillary subtype is a significant predictor of the response to gefitinib in adenocarcinoma of the lung. *Clinical Cancer Research*, 2004. 10(21): p. 7311-7317.
71. Sterlacci, W., et al., Tissue-Sparing Application of the Newly Proposed IASLC/ATS/ERS Classification of Adenocarcinoma of the Lung Shows Practical Diagnostic and Prognostic Impact. *American Journal of Clinical Pathology*, 2012. 137(6): p. 946-956.
72. Travis, W.D., et al., Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med*, 2012.
73. Amin, M.B., et al., Micropapillary component in lung adenocarcinoma - A distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *American Journal of Surgical Pathology*, 2002. 26(3): p. 358-364.

74. Sica, G., et al., A Grading System of Lung Adenocarcinomas Based on Histologic Pattern is Predictive of Disease Recurrence in Stage I Tumors. *American Journal of Surgical Pathology*, 2010. 34(8): p. 1155-1162.
75. Bishop, J.A., et al., p40 (Delta Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Modern Pathology*, 2012. 25(3): p. 405-415.
76. Goldstein, N.S. and M. Thomas, Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. *American Journal of Clinical Pathology*, 2001. 116(3): p. 319-325.
77. Copin, M.C., et al., Mucinous bronchioloalveolar carcinomas display a specific pattern of mucin gene expression among primary lung adenocarcinomas. *Human Pathology*, 2001. 32(3): p. 274-281.
78. Hata, A., et al., Frequency of EGFR and KRAS mutations in Japanese patients with lung adenocarcinoma with features of the mucinous subtype of bronchioloalveolar carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010. 5(8): p. 1197-200.
79. Rossi, G., et al., Primary mucinous (so-called colloid) carcinomas of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study with special reference to CDX-2 homeobox gene and MUC2 expression. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(4): p. 442-52.
80. Moran, C.A., et al., Mucinous (so-called colloid) carcinomas of lung. *Mod Pathol*, 1992. 5(6): p. 634-8.
81. Nakatani, Y., et al., Aberrant nuclear localization and gene mutation of beta-catenin in low-grade adenocarcinoma of fetal lung type: Up-regulation of the Wnt signaling pathway may be a common denominator for the development of tumors that form morules. *Modern Pathology*, 2002. 15(6): p. 617-624.
82. Inamura, K., et al., Pulmonary adenocarcinomas with enteric differentiation: histologic and immunohistochemical characteristics

- compared with metastatic colorectal cancers and usual pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(5): p. 660-5.
83. Li, H.C., et al., Primary pulmonary adenocarcinoma with intestinal differentiation mimicking metastatic colorectal carcinoma: case report and review of literature. *Am J Clin Pathol*, 2009. 131(1): p. 129-33.
 84. Rodig, S.J., et al., Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(16): p. 5216-23.
 85. Ramaekers, F., et al., Tissue Distribution of Keratin-7 as Monitored by a Monoclonal-Antibody. *Experimental Cell Research*, 1987. 170(1): p. 235-249.
 86. Guazzi, S., et al., Thyroid Nuclear Factor-I (Ttf-1) Contains a Homeodomain and Displays a Novel DNA-Binding Specificity. *Embo Journal*, 1990. 9(11): p. 3631-3639.
 87. Bohinski, R.J., R. Dilauro, and J.A. Whitsett, The Lung-Specific Surfactant Protein-B Gene Promoter Is a Target for Thyroid Transcription Factor-1 and Hepatocyte Nuclear Factor-3, Indicating Common Factors for Organ-Specific Gene-Expression Along the Foregut Axis. *Molecular and Cellular Biology*, 1994. 14(9): p. 5671-5681.
 88. Holzinger, A., et al., Monoclonal antibody to thyroid transcription factor-1: production, characterization, and usefulness in tumor diagnosis. *Hybridoma*, 1996. 15(1): p. 49-53.
 89. Sheppard, M.N., Specific markers for pulmonary tumours. *Histopathology*, 2000. 36(3): p. 273-6.
 90. Ordonez, N.G., Value of thyroid transcription factor-1, E-cadherin, BG8, WT1, and CD44S immunostaining in distinguishing epithelial pleural mesothelioma from pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma (vol 24, pg 598, 2000). *American Journal of Surgical Pathology*, 2000. 24(8): p. 1181-1181.
 91. Kadota, K., et al., Thyroid transcription factor-1 expression is an independent predictor of recurrence and correlates with the

IASLC/ATS/ERS histologic classification in patients with stage I lung adenocarcinoma. *Cancer*, 2013. 119(5): p. 931-938.

92. Turner, B.M., et al., Napsin A, a New Marker for Lung Adenocarcinoma, Is Complementary and More Sensitive and Specific Than Thyroid Transcription Factor 1 in the Differential Diagnosis of Primary Pulmonary Carcinoma Evaluation of 1674 Cases by Tissue Microarray. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2012. 136(2): p. 163-171.
93. Butnor, K.J., et al., Protocol for the examination of specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. 133(10): p. 1552-9.
94. Parkin, D.M., et al., Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55(2): p. 74-108.
95. Shedden, K., et al., Gene expression-based survival prediction in lung adenocarcinoma: a multi-site, blinded validation study. *Nat Med*, 2008. 14(8): p. 822-7.
96. Yokose, T., et al., Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer*, 2000. 29(3): p. 179-88.
97. Zakowski, M.F., et al., Morphologic features of adenocarcinoma of the lung predictive of response to the epidermal growth factor receptor kinase inhibitors erlotinib and gefitinib. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. 133(3): p. 470-7.
98. Ding, L., et al., Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*, 2008. 455(7216): p. 1069-75.
99. Kamiya, K., et al., Histopathological features and prognostic significance of the micropapillary pattern in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 2008. 21(8): p. 992-1001.
100. Sanchez-Mora, N., et al., Micropapillary lung adenocarcinoma: a distinctive histologic subtype with prognostic significance. Case series. *Hum Pathol*, 2008. 39(3): p. 324-30.

101. Rekhtman, N., et al., Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol*, 2011. 24(10): p. 1348-59.
102. Boggaram, V., Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/Nkx2.1/TITF1) gene regulation in the lung. *Clinical Science*, 2009. 116(1-2): p. 27-35.
103. Yatabe, Y., T. Mitsudomi, and T. Takahashi, TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*, 2002. 26(6): p. 767-73.
104. Barletta, J.A., et al., Clinical significance of TTF-1 protein expression and TTF-1 gene amplification in lung adenocarcinoma. *J Cell Mol Med*, 2009. 13(8B): p. 1977-86.
105. Tatnell, P.J., et al., Napsins: new human aspartic proteinases - Distinction between two closely related genes. *Febs Letters*, 1998. 441(1): p. 43-48.
106. Aikawa, E., et al., Comparison of the Expression Levels of Napsin A, Thyroid Transcription Factor-1, and p63 in Nonsmall Cell Lung Cancer Using Cytocentrifuged Bronchial Brushings. *Cancer Cytopathology*, 2011. 119(5): p. 335-345.
107. Stoll, L.M., et al., The Utility of Napsin-A in the Identification of Primary and Metastatic Lung Adenocarcinoma Among Cytologically Poorly Differentiated Carcinomas. *Cancer Cytopathology*, 2010. 118(6): p. 441-449.
108. Warth, A., et al., Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. *Histopathology*, 2012. 61(6): p. 1017-25.
109. Zhang, P., et al., Value of napsin A and thyroid transcription factor-1 in the identification of primary lung adenocarcinoma. *Oncol Lett*, 2010. 1(5): p. 899-903.
110. Chakravarti, A., J.S. Loeffler, and N.J. Dyson, Insulin-like growth factor receptor I mediates resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy in primary human glioblastoma cells through continued activation

of phosphoinositide 3-kinase signaling. *Cancer Research*, 2002. 62(1): p. 200-207.

111. Inamura, K., et al., EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*, 2009. 22(4): p. 508-15.
112. Takeuchi, K., et al., Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(20): p. 6618-24.
113. Horn, L. and W. Pao, EML4-ALK: Honing In on a New Target in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(26): p. 4232-4235.
114. Jokoji, R., et al., Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol*, 2010. 63(12): p. 1066-70.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Pınar

Soyadı: Bulutay

Doğum Yeri ve Tarihi: Samsun, 16.04.1983

Eğitimi:

Uzmanlık eğitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD 2009-...

Tıp fakültesi: Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006-2008

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi 2001-2006

Lise öğrenimi: Samsun Atatürk Anadolu Lisesi

Orta okul: Samsun Gülsüm Sami Kefeli İlköğretim Okulu

İlk okul: Samsun İstiklal İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Patoloji Derneği

Ankara Patoloji Derneği

Yayınlar:

1- Cetin B., Benekli M., Bulutay P., Akyurek N., Cura E., Coskun U., Buyukberber S., Sister Mary Joseph's nodule as a rare sign of lymphoma, International Journal of Hematology August 2011, Volume 94, Issue 2, pp 209-212

2- Can B., Malbora Ü., Karabulut R., Türkyılmaz Z., Sönmez K., Bulutay P., Başaklar C., Bir Adolesanda Memenin Dev Fibroadenomu, Gazi Medical Journal, Vol 23, No 3 (2012)