

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**AKCİĞER ADENOKARSİNOMU, AKCİĞER SKUAMÖZ
HÜCRELİ KARSİNOMU VE PLEVRAL MEZOTELYOMA
OLGULARINDA BCL-2 VE SURVİVİN EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merva Aydemir Akkaya

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2021

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKCİĞER ADENOKARSİNOMU, AKCİĞER SKUAMÖZ
HÜCRELİ KARSİNOMU VE PLEVRAL MEZOTELYOMA
OLGULARINDA BCL-2 VE SURVİVİN EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MERVA AYDEMİR AKKAYA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tuba DEVRİM

KIRIKKALE

2021

TUTANAKTIR

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde Doç. Dr. Tuba Devrim danışmanlığında yürütölmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Merva Aydemir Akkaya'nın **"Akciğer adenokarsinomu, akciğer skuamöz hücreli karsinomu ve plevral mezotelyoma olgularında Bcl-2 ve Survivin ekspresyonunun değeriendirilmesi"** konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası "Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Merva Aydemir Akkaya uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 20/10/2021

JÜRİ BAŞKANI

Prof. Dr. Sema ZERGEROĞLU

(Kırıkkale Ü.T.F. Tıbbi Patoloji AD)

ÜYE

Doç. Dr. Tuba DEVRİM

(Kırıkkale Ü.T.F. Tıbbi Patoloji AD)

ÜYE

Prof. Dr. Koray CEYHAN

(Ankara Ü.T.F. Tıbbi Patoloji AD)

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve bu tezin hazırlanmasında değerli vaktini ve bilgisini benden esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Tuba Devrim'e, asistanlık sürecimde emeği geçen, mesleki bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Sema Zergeroğlu'na, bilgi ve tecrübesiyle bizlere yeni bakış açısı kazandıran ve patoloji bilimini bana sevdiren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Mahi Balcı'ya, çalışma disiplini ve hekimliğini örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Zengin'e, bilgi ve tecrübelerini bizlere özveriyle aktaran değerli hocam Prof. Dr. Pınar Atasoy'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bana her konuda destek olan, başarılı olabileceğime inanan ve beni de inandıran sayın hocam Melik Fırat İlhan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecimi güzel hatırlamamı sağlayan, beraber çalıştığımız süreçte desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Gülhan Özdemir Arslan'a, Uzm. Dr. Merve Eryol Şengül'e, Uzm. Dr. Emine Sümeyye Atalay'a, Dr. Kübra Ataman'a ve Dr. Büşra Aksoy'a teşekkür ederim. Tezimi hazırlarken teknik konulardaki yardım ve desteklerinden dolayı Uğur Esen, Muharrem Atılı, Özlem Çakıroğlu'na ve diğer laboratuvar çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan değerli eşim Op. Dr. Süleyman Akkaya'ya, bugünlere gelmemde büyük fedakarlıklarda bulunan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim canım annem ve babam Mehlika Aydemir ve Yücel Aydemir'e, canım ablalarım Mehtap Zayim ve Meltem Keskin'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

A.Akkaya, M., Akciğer adenokarsinomu, akciğer skuamöz hücreli karsinomu ve plevral mezotelyoma olgularında bcl-2 ve survivin ekspresyonunun değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Kırıkkale, 2021.

Amaç: Dünyada, akciğer karsinomu ve plevral mezotelyoma sıklığı giderek artmakta ve yılda yaklaşık 2,2 milyon yeni akciğer karsinomu vakası ile 14.200 yeni plevral mezotelyoma vakasının olduğu bildirilmektedir. Programlanmış hücre ölümünde ortaya çıkan anormallikler karsinomların oluşumunda ve progresyonunda önemli rol oynar. Genetik yollarla düzenlenen programlı hücre ölümünde yolların çalışma ve kontrol edilme süreçlerinde oluşacak bozulmalar kontrolsüz hücre büyümesine ve tümör gelişimine neden olur. Söz konusu süreçlerde görev alan bcl-2, apoptozu inhibe ederek programlı hücre ölümüne engel olduğu tespit edilmiş ilk proteindir. Survivin ise apoptozu düzenleyen önemli bir protein ailesinin mensubu olup, belirlenen ilk inhibitörlerden biridir. Çalışmamızda, akciğer adenokarsinomu, skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve plevral mezotelyomalarda, survivin ve bcl-2 ekspresyonları ve tümörü infiltre eden lenfositlerin (TIL) progresyondaki rollerinin incelenmesi amaçlandı. Ayrıca, klinikopatolojik parametrelerle söz konusu belirteçlerin karşılaştırılması da hedeflenmiştir.

Metod: Bu çalışmada akciğer adenokarsinomu, SHK ve plevral mezotelyomada immunohistokimyasal bcl-2 ve survivin ekspresyonları, TIL varlığı ve TIL’lerde bcl-2 ekspresyonu araştırıldı. Elde edilen verilerin klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması ve immun belirteçlerin korelasyonları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma grupları; 29 akciğer adenokarsinomu, 18 SHK, 10 plevral mezotelyoma ve kontrol grubu olarak 12 normal akciğer parankiminden oluşmaktadır. Solid tip adenokarsinomlarda asiner tipe göre LVİ, plevral invazyon ve lenf nodu metastazı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,039$). Adenokarsinom grubunda, plevra invazyonu bulunmayan olgularda invazyon bulunanlara göre daha yüksek TIL varlığı tespit edilmiştir ($p=0,013$). SHK grubunda, adenokarsinom grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek TIL varlığı saptandı ($p=0,04$). İleri evredeki SHK’da TIL’lerin anlamlı ölçüde azaldığı izlenmiştir ($p=0,004$).

SHK’da TIL’lerdeki bcl-2 ekspresyonu, evre I olan olgularda evre II-III’e göre daha fazla saptandı ($p=0,045$). SHK’da survivin ile TIL’lerdeki bcl-2 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,001$, $\rho=0,693$). SHK’da survivin ile TIL’lerde bcl-2 koekspresyonu bulunan olguların, daha düşük pT ($p=0,025$) ve daha düşük klinik evrede ($p=0,019$) bulundukları saptanmıştır. TIL’lerdeki bcl-2 ekspresyonu adenokarsinom grubunda 70 yaş üzeri olgularda daha az ($p=0,01$) ve erkeklerde daha fazla ($p=0,04$) olarak bulundu. Adenokarsinom ve plevral mezotelyoma arasında survivin ile TIL’lerdeki bcl-2 ekspresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır. Gruplar arasında, tümörde survivin ile bcl-2 ekspresyonu bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Normal akciğer parankiminde her iki belirteç ile ekspresyon izlenmemiştir.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular bir arada değerlendirildiğinde, erken evre SHK olgularında bcl-2 bakımından pozitif TIL varlığının yüksek düzeyde saptanmış olması ayrıca tümörde survivin ve TIL’de bcl-2 koekspresyonlarının tespit edilmiş olmaları söz konusu belirteçlerin SHK’da iyi bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Akciğer karsinomu, mezotelyoma, survivin, bcl-2.

ABSTRACT

A.Akkaya, M., Evaluation of bcl-2 and survivin expression in lung adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and pleural mesothelioma, Thesis in Medical Specialty , Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Kırıkkale, 2021.

Objective: The incidence of lung carcinoma and pleural mesothelioma is increasing in the world, and it is reported that there are approximately 2.2 million new lung carcinoma cases and 14,200 new pleural mesothelioma cases annually. Abnormalities that occur in programmed cell death play an important role in the formation and progression of carcinomas. In programmed cell death, which is regulated by genetic pathways, disruptions in the working and controlling processes of pathways cause uncontrolled cell growth and tumor development. Bcl-2, which is involved in these processes, is the first protein found to prevent apoptosis by inhibiting programmed cell death. Survivin, on the other hand, is a member of an important protein family that regulates apoptosis and is one of the first inhibitors identified. In our study, it was aimed to examine the roles of survivin and bcl-2 expressions and tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) in progression in lung adenocarcinoma, squamous cell carcinoma (SCC) and pleural mesotheliomas. In addition, it was aimed to compare the clinicopathological parameters with the aforementioned markers.

Methods: In this study, the expression of bcl-2 and survivin in lung adenocarcinoma, squamous cell carcinoma (SHC) and pleural mesothelioma was examined, as well as the presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and bcl-2 expression in TILs were investigated. Comparison of the obtained data with clinicopathological parameters and correlations of immune markers were evaluated.

Results: Working groups; 29 lung adenocarcinomas, 18 SCCs, 10 pleural mesotheliomas and 12 normal lung parenchyma as the control group. LVI, pleural invasion and lymph node metastasis were higher in solid type adenocarcinomas compared to acinar type ($p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.039$, respectively). TIL was found to be higher in the adenocarcinoma group than in the cases without pleural invasion ($p=0.013$). We found significantly higher TIL in the SCC group than in the adenocarcinoma group ($p=0.04$). TIL was significantly lower in advanced tumors in the SCC group ($p=0.004$). Bcl-2 expression in TILs in SCC was found to be higher in patients with stage I than stage II-III ($p=0.045$). A positive correlation was found between survivin and bcl-2 expression in TILs in SCC ($p=0.001$, $\rho=0.693$). In addition, cases with simultaneous expression of survivin in SCC and bcl-2 in TILs had lower pT ($p=0.025$) and lower clinical stage ($p=0.019$). Bcl-2 expression in TILs was found to be lower in the adenocarcinoma group in cases over 70 years of age ($p=0.01$) and higher in males ($p=0.04$). No correlation was found between survivin and bcl-2 expression in TILs between adenocarcinoma and pleural mesothelioma. In addition, no significant difference was found between the groups in terms of survivin and bcl-2 expression in the tumor. Expression of both markers was not observed in normal lung parenchyma.

Conclusion: When our findings were evaluated together, the high level of bcl-2 positive TIL in SCC cases and the detection of survivin in the tumor and bcl-2 coexpression in TIL made us think that these markers may be a good prognostic factor in early stage SCC.

Key words: Lung carcinoma, mesothelioma, survivin, bcl-2

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
RESİMLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akciğer ve Plevra Embriyolojisi	4
2.2. Akciğer ve Plevra Anatomisi.....	5
2.3. Akciğer ve Plevra Histolojisi.....	6
2.4. Akciğer Karsinomları ve Plevral Mezotelyomaların Epidemiyolojisi ve Etyolojisi.	9
2.5. Akciğer Karsinomlarında ve Plevral Mezotelyomalarda Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması ve Klinik Evreleme	11
2.6. Akciğer Karsinomlarının ve Plevral Mezotelyomaların Histopatolojisi	18
2.6.1. Adenokarsinom.....	18
2.6.2. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	21
2.6.3. Diğer Malign Epitelyal Akciğer Tümörleri	21
2.6.4. Plevral Mezotelyoma	24
2.7: Akciğer Adenokarsinomları, Skuamöz Hücreli Karsinomlar ve Plevral Mezotelyomalarda Tedavi ve Prognoz	25
2.8: Akciğer Adenokarsinomları, Skuamöz Hücreli Karsinomlar ve Plevral Mezotelyomalarda İmmünohistokimyasal Tümör Belirteçleri	26
2.9: Bcl-2 ve Survivin Proteinleri ile Bu Proteinlerin Tümör Patogenezindeki Rolleri.	27
2.9.1: Bcl-2	27
2.9.2: Survivin	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1: Hastalar ve Doku Örnekleri	32
3.2: İmmunohistokimya.....	33
3.3: İmmunohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi	33
3.4: İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	68
7. KAYNAKLAR.....	69



KISALTMALAR

AAH: Atipik adenomatöz hiperplazi

Adenokarsinom, NOS: Konvansyonel adenokarsinom

AİS: Adenokarsinoma in-situ

AJCC (American Joint Committee on Cancer): Amerikan Birleşik Kanser Komitesi

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

ATS (American Thoracic Society): Amerikan Toraks Derneği

BAP-1: BRCA1 Associated Protein-1

BBA: Büyük büyütme alanı

Bcl-2: B cell lymphoma 2

BH: Bcl-2 homolog geni

BHK: Büyük hücreli karsinom

BHNEK: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

BIR (Baculoviral IAP Repeat): Baculovirüs IAP tekrarı

BIRC5: Baculoviral IAP Repeat Containing 5

CDX2: Kaudal tip homeobox 2

CK5/6: Sitokeratin 5/6

CK7: Sitokeratin 7

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü

EMA: Epitelyal membran antijen

ERS (European Respiratory Society): Avrupa Solunum Derneği

GCDFP-15: Gross cystic disease fluid protein 15

H&E: Hemotoksilen&Eozin

HMWCK (High molecular weight keratin): Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin

H-ras: Harvey rat sarcoma viral oncogene

IAP (Inhibitor of Apoptosis): Apoptoz İnhibitör Protein

IASCL (International Association for the Study of Lung Cancer): Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği

IP₃R: İnositol 1,4,5-trifosfat reseptörü

İHK: İmmunohistokimya

kDa: Kilodalton

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomları
KHNEK: Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
KKÜTF: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
KRAS: Kirsten RAS onkogen homolog
LMWCK (Low molecular weight keratin): Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin
LPA: Lepidik baskın adenokarsinom
LVİ: Lenfovasküler invazyon
MİA: Minimal invaziv adenokarsinom
NEK: Nöroendokrin karsinom
NET: Nöroendokrin tümör
PAX-8: Paired box gene
SHK: Skuamöz hücreli karsinom
Skuamöz hücreli karsinom, NOS: Konvansyonel skuamöz hücreli karsinom
TIL: Tümörü infiltre eden lenfositler
TTF-1: Thyroid transcription factor 1
VDAC (Voltage-dependent anion channel): Voltaj duyarlı anyon kanalları
WT-1: Wilms tümör protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1: Solunum yollarının embriyolojik gelişim evreleri	4
Şekil 2.2.1: Akciğer lobları ve bronş segmentlerinin anatomik görünümü	5
Şekil 2.2.2: Plevranın anatomik görünümü	6
Şekil 2.3.1: Alveoler parankimin histolojisi (H&E, X10) (A) , Alveoler yüzeyi döşeyen tip 1 ve tip 2 pnömositlerin yakından görünümü (H&E, X40) (B)	7
Şekil 2.3.2: Visseral plevranın histolojik görünümü (H&E, x20)	8
Şekil 2.9.1.1: Bcl-2 protein ailesinin pro-apoptotik ve anti-apoptotik grupları	28
Şekil 2.9.1.2: Bcl 2 proteininin mitokondri ve endoplazmik retikulum üzerinden anti-apoptotik etkisi	29
Şekil 2.9.1.3: Bcl-2 protein ailesinin hücreyi stres faktörlerinden apoptozisi regüle ederek koruması	29
Şekil 2.9.2.1: Survivin proteininin anti-apoptotik yolda etki mekanizması	30
Şekil 4.1: Tümör gruplarının yaşlara göre dağılımı	35
Şekil 4.2: Tümör gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı	36
Şekil 4.3: Adenokarsinom grubunda olguların survivin ve bcl-2 skorlarına göre dağılımı	39
Şekil 4.4: SHK olgularının survivin ve bcl-2 skorlarına göre dağılımı	40
Şekil 4.5: Plevral mezotelyoma olgularının survivin ve bcl-2 skorlarına göre dağılımı	40
Şekil 4.6: Adenokarsinom ile SHK (A) , Adenokarsinom ile Mezotelyoma (B) grupları arasında survivin skorlarının dağılımı	42
Şekil 4.7: Adenokarsinom grubunda TIL'lerdeki bcl-2 ekspresyonunun yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı	44
Şekil 4.8: SHK grubunda; bcl-2 ekspresyonunun lenfovasküler invazyona göre dağılımı (A) , tümör evresine göre dağılımı (B) , pT'ye göre dağılımı (C) , lenf nodu metastazına göre dağılımı (D)	45
Şekil 4.9: SHK grubunda, TIL'lerdeki bcl-2 ekspresyonu ile tümör evrelerine göre dağılımı	45
Şekil 4.10: Plevral mezotelyoma grubunda survivin ekspresyonunun yaş gruplarına göre dağılımı	49
Şekil 4.11: Plevral mezotelyoma grubunda uzak organ metastaz durumuna göre Bcl-2 ekspresyonunun dağılımı	51

RESİMLER DİZİNİ

Resim 4.1:.....	41
Asiner adenokarsinomda (H&E, x100) (A1) , survivin (x100) (A2) ile nükleer, bcl-2 (x20) (A3) ile sitoplazmik boyanma.	
SHK'da (H&E, x100) (B1) , survivin (x100) (B2) ile nükleer, bcl-2 (x20) (B3) ile sitoplazmik boyanma.	
Plevral mezotelyomada (H&E, x100) (C1) , survivin (x100) (C2) ile nükleer, bcl-2 (x20) (C3) ile sitoplazmik boyanma.	
Normal akciğer parankimi (H&E, x4) (D1) ve bu grupta survivin (x100) (D2) ve bcl-2 (x100) (D3) ile negatif boyanma.	
Resim 4.2:.....	49
Asiner Adenokarsinomda TIL'lerde (H&E,) (A1) bcl-2 ile pozitif (A2) ve bcl-2 ile negatif (A3) boyanma (x100).	
SHK'da TIL'lerde (H&E) (B1) bcl-2 ile pozitif (B2) ve bcl-2 ile negatif (B3) boyanma (x100).	
Resim 4.3:	53
SHK' da survivin (x4) (A) ve TIL'lerde bcl-2 (B) koekspresyonu gösteren olgu örneği (x4).	

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.5.1: Malign epitelyal akciğer tümörlerinde DSÖ sınıflaması	11
Tablo 2.5.2: Epitelyal olmayan malign akciğer tümörlerinde DSÖ sınıflaması	12
Tablo 2.5.3: Malign epitelyal akciğer tümörlerinde pT sınıflaması	13
Tablo 2.5.4: Malign epitelyal akciğer tümörlerinde lenf nodu ve uzak metastaz evrelemesi	14
Tablo 2.5.5: Akciğer karsinomlarında evreleme	15
Tablo 2.5.6: Plevral mezotelyomalarda DSÖ sınıflaması	16
Tablo 2.5.7: Plevral mezotelyomalarda klinik evreleme	16
Tablo 2.5.8: Plevral mezotelyomalarda patolojik tümör evrelemesi ve lenf nodu ile uzak metastaz evrelemesi	17
Tablo 4.1: Adenokarsinom, SHK ve plevral mezotelyoma grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı	36
Tablo 4.2: Adenokarsinom ve SHK grubunda tümörün lokalizasyonuna göre dağılımı	36
Tablo 4.3: Adenokarsinom grubunun klinikopatolojik verilere göre dağılımı	37
Tablo 4.4: SHK grubunun klinikopatolojik verilere göre dağılımı	38
Tablo 4.5: Tümör gruplarında survivin ve bcl-2 skor dağılımları	40
Tablo 4.6: Tümör grupları ve normal parankimde survivin ve bcl-2 ekspresyonu	42
Tablo 4.7: Adenokarsinom grubunda survivin ve bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı	43
Tablo 4.8: Adenokarsinom grubunda TIL’lerde bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı	46
Tablo 4.9: SHK grubunda survivin ve bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı	47
Tablo 4.10: SHK grubunda TIL’lerde bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı	48
Tablo 4.11: Plevral mezotelyoma grubunda, tümörde survivin ve TIL’lerde bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı	50
Tablo 4.12: Plevral mezotelyoma grubunda bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı	51
Tablo 4.13: Tümör gruplarında survivin ve bcl-2 ekspresyonlarının dağılımı	52
Tablo 4.14: SHK grubunda survivin ile TIL’lerde bcl-2 ekspresyon dağılımı	52
Tablo 4.15: SHK grubunda survivin ve TIL’lerde bcl-2 koekspresyonu ile pT ve klinik evrelere göre dağılımı	53

1.GİRİŞ

Dünya genelinde son yıllarda 19,3 milyon yeni kanser vakası ve 10 milyon kansere bağlı ölüm bildirilmektedir. Akciğer karsinomları %11,4 oranıyla en sık görülen kanserler arasında ikinci sırada, kansere bağlı ölümler içinde ise ilk sırada yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde akciğer karsinom sıklığının giderek arttığı ifade edilmekte olup, 2,2 milyon yeni akciğer karsinomu vakası ve 1,8 milyon akciğer karsinomuna bağlı ölüm bildirilmektedir [1,2]. Plevral mezotelyoma insidansının ise, bölgesel özelliklere göre farklılık gösterdiği ve dünyada her yıl yaklaşık 14.200 yeni vaka olduğu bildirilmektedir [3]. Akciğer karsinomları ve plevral mezotelyomaların genelde erkeklerde ve ileri yaşlarda ortaya çıktığı ifade edilmektedir [1,3].

Akciğer karsinomlarının etyolojisinde sigara kullanımı, genetik faktörler, mesleki maruziyet, pasif içicilik, geçirilmiş akciğer hastalığı öyküsü ve onkojenik virüsler suçlanmaktadır. Kronik hasara bağlı inflamatuvar mediyatörlerin ve serbest oksijen radikallerinin DNA hasarı ile somatik mutasyonlara sebep olduğu ayrıca anti-apoptotik sinyalleri ve anjiyogenezi arttırdığı ifade edilmektedir [4,5]. Plevral mezotelyoma etyolojisinde ise, asbest maruziyeti önemli rol oynamaktadır. Ayrıca radyasyon maruziyeti ve SV40 virüsünün de plevral mezotelyoma gelişimine sebep olduğu bildirilmektedir [6].

Akciğer karsinomları ve plevral mezotelyomaların oluşum mekanizmasında yer alan gen ve proteinlerin analizleri sayesinde tümörün prognozu hakkında daha doğru bilgi elde edilmekte ve yeni tedavi yaklaşımları belirlenmektedir [7]. Ayrıca anjiyogenezis, apoptozis, hücre siklusunda görev alan proteinlerin ve büyüme faktörlerinin de sağkalımla ilişkisi bildirilmektedir [8].

Bcl-2 proteini normal koşullarda fetal dokularda ve epitelin bazal hücrelerinde bulunmaktadır. Hücreyi siklusun G₀/G₁ fazında beklemeye alarak apoptozu inhibe eden bir kontrol noktası oluşturmaktadır [7]. Mitokondri dış membranında, hidrofobik klefleri aracılığıyla, Bax ve Bak gibi proapoptotik proteinleri inhibe ederek apoptozisi önler. Ayrıca endoplazmik retikulumda intraselüler kalsiyum kanallarından mitokondri içine Ca²⁺ geçişini baskılar. Sonuç olarak mitokondri dış membran geçirgenliğini azalmakta ve apoptozisi inhibe etmektedir [9]. Hematolojik malignitelerde ve solid karsinomlarda Bcl-2'nin yüksek oranlarda eksprese olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bcl-2 stres faktörlerine karşı da hücre de apoptozisi regüle etmektedir. Bu mekanizmayla tümör davranışını ve tedavisini etkilediği bildirilmektedir [10].

Survivin, insanda BIRC5 geni tarafından kodlanan, normalde sadece embriyonel ve fetal gelişim sırasında bulunan anti-apoptotik bir proteindir. Ayrıca erişkinlerde; timositlerde, kemik iliğinde CD34 pozitif kök hücrelerinde ve kolonik epitelin bazal hücrelerinde rastlandığı bildirilmektedir [11,12]. Hücrede birçok mekanizma survivin proteininin regülasyonunu kontrol etmektedir. C-Myc ve H-Ras gibi onkoproteinler, PI3K sinyal yolağı üzerinden survivin ekspresyonunu indükleyerek, kanser hücrelerinin yaşam süresini uzatmaktadır. Ayrıca, normalde hücrelerde bulunan p53 ve retinoblastom genlerinin, survivin ekspresyonunu baskıladığı, bu genlerin hücre döngüsündeki fonksiyonlarında azalma olması durumunda da kanser hücrelerinde survivin artışı olduğu bildirilmektedir [13]. Bu mekanizmalar sonucunda, survivin proteinine akciğer karsinomları dahil olmak üzere birçok malignitede de rastlandığı bildirilmektedir [11]. Birçok çalışmada survivin ve bcl-2 nin akciğer karsinomları ve plevral mezotelyomalarda prognostik önemi araştırılmış, ancak bu konuda henüz fikir birliği sağlanamamıştır [10,14–16].

Karsinomlara ait prognostik faktörlerin değerlendirildiği çalışmalarda, tümör davranışının yanı sıra, tümör mikroçevresine ait bileşenlerin de önemi olduğu bildirilmektedir [17]. Lenfositler tarafından infiltre edilen invaziv tümör alanı TIL olarak tanımlanmaktadır. Meme, kolon ve over karsinomları ile plevral mezotelyomada TIL'lerin fazla olduğu olguların sağkalımları daha yüksek bulunarak, tümörü infiltre eden lenfositlerin iyi prognostik faktör olduğu bildirilmektedir. Ancak TIL'lerin akciğer karsinomlarındaki prognostik etkisi çalışmalarda farklılıklar göstermektedir [18–20].

Karsinomların oluşum ve progresyonunda hücrel immunitenin önemli rol oynadığı bildirilmektedir. İmmün yanıtta görevli lenfosit yanıtı çeşitli büyüme faktörlerinden etkilenmektedir. Bu faktörlerin yanı sıra, lenfositler tarafından eksprese edilen antitapoptozda görevli proteinlerin dokularda lenfositlerin kalıcılığını sağlamada önemli olduğu bildirilmektedir [21]. TIL'lerin tümör çevresinde koruyucu bir tabaka oluşturarak, tümörün lokal agresif davranışı ya da uzak metastaz yeteneğini kısıtladığı bildirilmektedir. Bu lenfositler tarafından eksprese edilen bcl-2 proteininin ise, lenfositlerin kalıcılığını sağladığı ve iyi prognoz göstergesi olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur [22,23].

Akciğer karsinomları ve plevral mezotelyomalarda oluşum, büyüme ve ilerleme mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasının, yeni terapötik stratejiler geliştirilmesine yardımcı olabileceği ifade edilmektedir [7]. Ayrıca hastaların bireysel prognozunu tahmin etmek için de moleküler ve immünolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır [24]. Bu nedenle çalışmamızda akciğer adenokarsinomu, SHK ve plevral mezotelyomalarda survivin ve bcl-2 ekspresyonu ile

beraber TIL'ler ile bu lenfositlerde bcl-2 ekspresyonunu değerlendirerek; bu belirteçlerin akciğer adenokarsinomu, SHK ve plevral mezotelyoma progresyonundaki rolleri ve birbirleriyle olan ilişkilerini saptamak, ayrıca klinikopatolojik parametrelerle de bu belirteçleri karşılaştırmak amağlanmıştır.

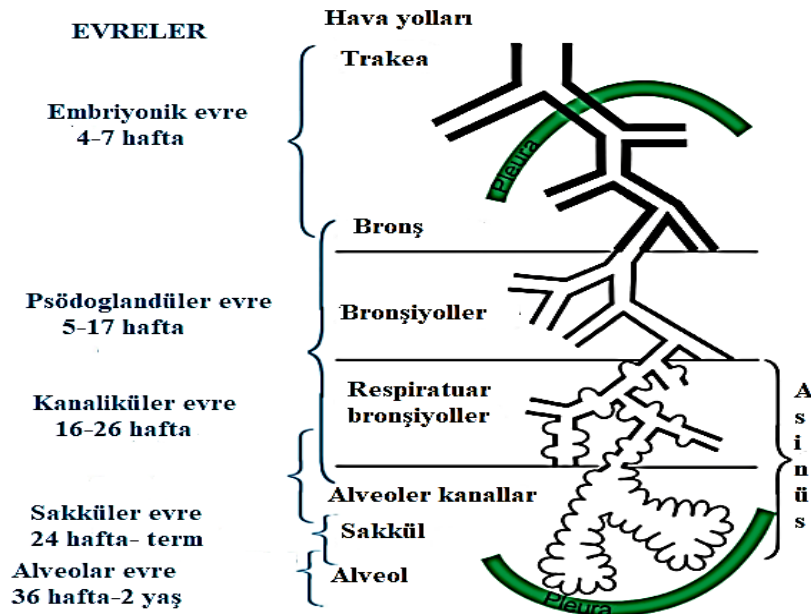


2.GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğer ve Plevra Embriyolojisi

Akciğerler, fertilizasyonun 22-26. günlerinde foregutun ventral duvarından gelişmeye başlar. Akciğerlerin gelişimi histolojik ve anatomik özelliklerine göre; embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar olmak üzere 5 evrede incelenir. Bu süreçte vasküler çatının gelişimi hava yollarının gelişimiyle korele olarak devam eder [25].

Fertilizasyonun 0-7. haftaları arası, embriyonik evredir. Bu dönemde trakea oluşumu ayrıca sağ ve sol ana bronşlara ayrılma gerçekleşir. Psödoglandüler evre 7-17. haftalar arasında gerçekleşmekte olup, terminal bronşiyoller ve alveol bir kısmının oluşumu bu dönemdedir. Ayrıca yüksek kolumnar epitelin bronşların yüzeyini proksimalden başlayarak döşemesinin yanı sıra pulmoner arter ve venler de bu dönemde gelişmeye başlamaktadır. Psödoglandüler evrede oluşmaya başlayan asiner hava yollarının distal kısmı, kanaliküler evrede (17-27. haftalar arasında) tamamlanır. Bu evrede yüzey epitelinin tip 1 ve tip 2 pnömositlere farklılaşmasının yanı sıra alveolar kapiller bariyer de oluşmaktadır. Bronşların terminal uçlarında olan genişlemeler sakküler evrede (27-36. haftalar arasında) gerçekleşerek gaz değişimi yapılan yüzey arttırılmış olmaktadır. Son olarak, 36 haftadan 2 yaşına kadar süren alveolar dönemde, interalveolar duvarların oluşmasıyla gerçek alveoller oluşmaktadır. Alveollerin sayısındaki artış ve yüzeylerinin genişlemesi de postnatal dönemde 2 yaşına kadar devam etmektedir (Şekil 2.1.1)[25,26].

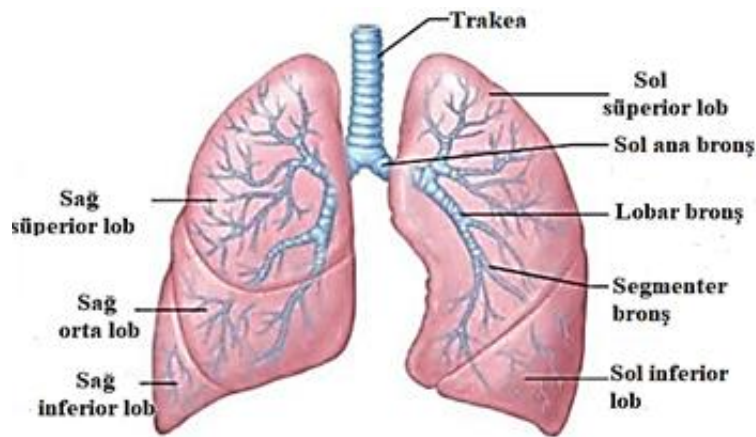


Şekil 2.1.1: Solunum yollarının embriyolojik gelişim evreleri [26].

Plevra, akciğerin farklı alanlarından farklı zamanlarda gelişmektedir. Mezotel, bazal lamina ve submezotelyal bağ dokusu plevraya ait yapılar olup, oluşumları fetal dönemde başlamaktadır. Bu yapıların diferansiyasyonu ise postnatal dönemde tamamlanmaktadır [27]. Plevra gelişimi erken ve geç dönem olmak üzere iki kısımda incelenebilir. Erken dönem, epitelyal farklılaşmanın olduğu 0-17. gestasyon haftaları olup, bu dönemde pulmoner plevra oldukça incedir. Özellikle akciğerin süperfisyal yüzünde, mezenkimal doku oldukça azdır. Bazal ve medial kısımlarda ise, submezotelyal doku nispeten kalınlaşmaya başlamıştır. Geç dönem, submezotelyal bağ dokusu gelişiminin başlaması ve postnatal değişiklikleri kapsamaktadır. Bu dönemde, intersegmental derin venlerle bağlantılı dilate venleri içeren lamina propria oluşmaktadır [27,28].

2.2 Akciğer ve Plevra Anatomisi

Akciğerler, sağda üç solda iki lobdan oluşan, göğüs boşluğunda mediastinal yerleşimli organlardır. Trakeanın, T4 vertebra seviyesinde, akciğer parankimine girmesi ile sağ ve sol bronşlara ayrılır. Her bronş, kendisine eşlik eden arter ve ven ile birlikte bronkopulmoner segmentlere dallanmaktadır (Şekil 2.2.1) [29]. Lobar bronşlar; sağda 10, solda 9 adet segmental bronşu oluşturmaktadır. Akciğer parankimi içinde lobar bronşlar subsegmental bronşlara dallanırlar [30]. Subsegmenter bronşlardan itibaren hava yolları sırasıyla; bronşiyol, terminal bronşiyol, respiratuar bronşiyol, alveoler duktus ve alveoler keseler olarak adlandırılmaktadır [31].

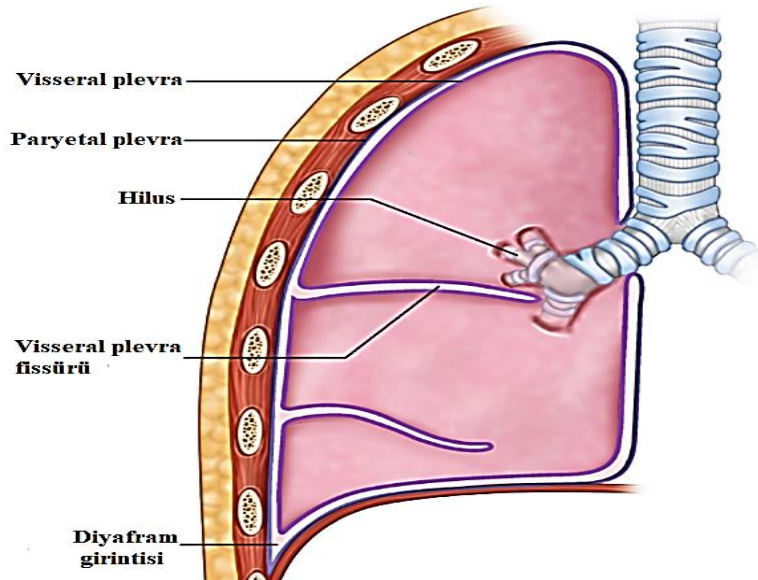


Şekil 2.2.1: Akciğer lobları ve bronş segmentlerinin anatomik görünümü [32].

Akciğerin yapısını oluşturan iki önemli komponent, alveoler duvar ve ekstraalveoler konnektif dokudur. Ekstraalveoler konnektif dokuyu bronkopulmoner segmentler, interlobular septa ve visseral plevra oluşturmaktadır [29].

Akciğer vaskülarizasyonu pulmoner arterler, pulmoner venler ve bronşiyal damarlar tarafından sağlanmaktadır. Bronşiyal damarlar, sistemik dolaşımla bağlantılıdır. Bronkovasküler yapılar eşlik eden lenf damarları, plevra altında ve interlobar septalarda yerleşimli olup peribronşiyal ve hiler lenf nodlarına drene olmaktadır [33]. Akciğerin innervasyonu ise hem sempatik hem parasempatik afferent ve efferent sinirlerle sağlanmaktadır. Parasempatik sinir lifleri beyin sapındaki vagal çekirdekten kaynaklanırken, sempatik lifler torasik sempatik gangliyonlardan çıkmaktadır [30].

Plevra, akciğer dış yüzünü saran iki katmanlı seröz bir membrandır. Toraks duvarı, mediasten ve diyafragmanın üst yüzünü örten kısmı parietal plevra iken, akciğerlerin dış yüzünü saran kısmı visseral plevra olarak adlandırılmaktadır. Bu iki zar arasında anatomik bir bağlantı olmayıp, yaklaşık 10 ml berrak sıvı bulunmaktadır (Şekil 2.2.2) [34]. Visseral plevranın kanlanması bronşiyal dolaşımdan, innervasyonu ise vagus siniri ve sempatik trunkusun dallarından sağlanmaktadır. İnterkostal arterler tarafından beslenen pariyetal plevra ise, interkostal sinirler aracılığıyla innerve olmaktadır [25,35].

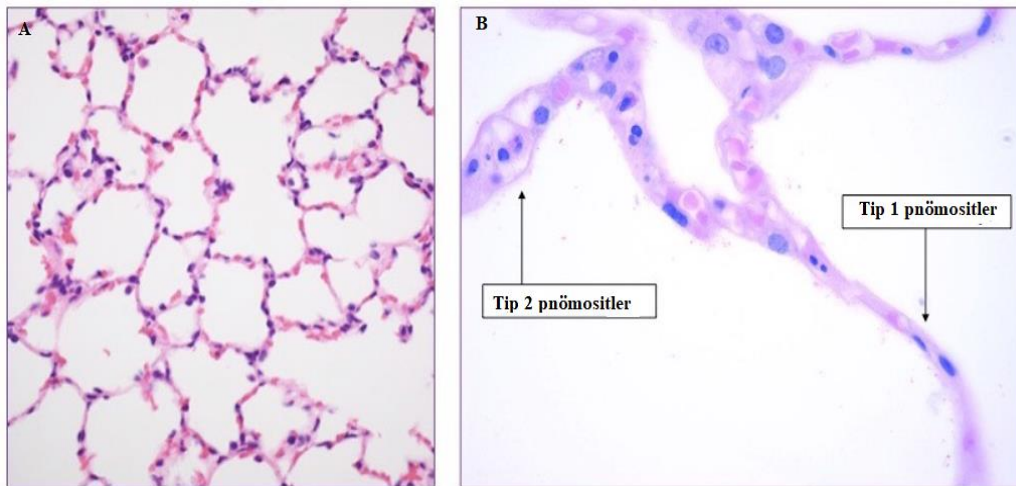


Şekil 2.2.2: Plevranın anatomik görünümü [34].

2.3. Akciğer ve Plevra Histolojisi

Akciğerlerin ana fonksiyonu; dolaşımdan karbondioksiti uzaklaştırmanın yanı sıra kanı oksijenden zengin hale getirerek hava sirkülasyonunu sağlamaktır. Bu sirkülasyon ve olası değişikliklere hızla uyumun sağlanmasında, pulmoner anatomik kompartmanlarda bulunan kollateral vaskülarizasyon ile ventilasyonu kompanse edebilen hava yollarının oldukça gelişmiş olması önemli rol oynamaktadır [36].

Akciğer interstisyumu; alveoler duvar ve ekstraalveoler bağ doku olmak üzere iki ana komponentten meydana gelmektedir [29]. Akciğerde alveoler duvarın %95'ini tip 1 pnömositler oluştururken, daha az miktarda tip 2 pnömositler bulunmaktadır (Şekil 2.3.1) [29,37]. Tip 1 pnömositler küçük nükleuslu geniş sitoplazmaya sahip hücreler olup, fetal progenitör hücrelerden geliştiği ayrıca doğum sırasında da mevcut olduğu varsayılmaktadır. Rejenerasyon kapasitesi bulunmayan bu hücreler, alveoler duvarda sıkıca bir araya gelerek kan-hava bariyerini oluşturmaktadırlar. Kan-hava bariyeri 0.1-0.2 µm kalınlığında olup; tip 1 pnömosit sitoplazması, tip 1 pnömositin bazal membranı ve kapiller damarlardan oluşmaktadır. Hücre membranlarında, aquaporin-5, fonksiyonel iyon kanalları, kaveolin ve adenozin reseptörleri gibi birçok protein bulunan tip 1 pnömositlerin primer görevi gaz ve sıvı değişimini sağlamaktır [25].

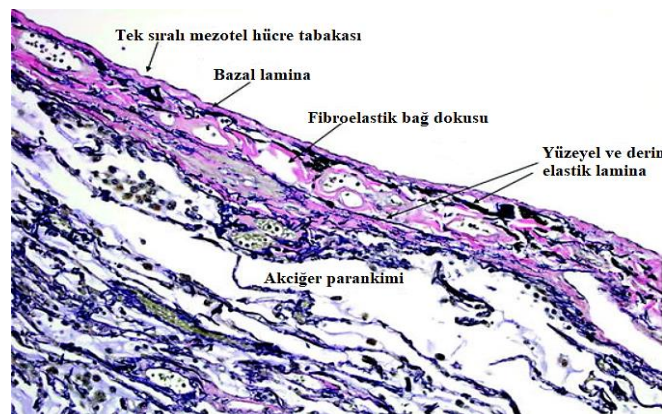


Şekil 2.3.1: Alveoler parankimin histolojisi (Hematoksilen-Eozin (H&E), X10) (A). Alveoler yüzeyi döşeyen tip1 ve tip 2 pnömositlerin yakından görünümü (H&E, X40) (B) [37].

Alveoler yüzeyin %5'ini oluşturan tip 2 pnömositler, hobnail görünümde vakuollü-eozinofilik sitoplazmalı, nispeten büyük yuvarlak santral yerleşimli nükleusa sahip hücrelerdir. Bu hücrelerin salgıladıkları sürfaktan aracılığıyla, yüzey gerilimini azalarak alveoler kollapsı önlenmektedirler. Pulmoner sürfaktan %90 lipid, %10 proteinden oluşmaktadır. Ayrıca tip 2 pnömositler akciğer hasarı sırasında proliferasyon olarak tip 1 pnömosite diferansiye olmakta böylece akciğerde hasara yanıt ve iyileşme sağlanmaktadır [38,39].

Alveoler epitel ve kapiller endotelin bazal membranı arasında, pulmoner interstisyum bulunmaktadır. İnterstisyumun bileşenlerinden biri proteoglikandan oluşan ekstraselüler matrikstir ve bu bileşen tampon görevi yaparak doku içerisinde sıvı birikimini önlemektedir. İkinci bileşen ise, alveoler makrofaj, kapiller perisit, myofibroblast, fibroblast, dentritik hücreler ve lenfositlerden oluşan bir hücre topluluğudur. Pulmoner gaz değişimi, alveoler interstisyumun hidrasyonu ve kalınlığından etkilenmektedir [25,29,31].

Paryetal ve visseral plevra, üç katmanlı bir yapıya sahip olup, mezotel tabakası, bazal membran ve fibroelastik bağ dokusundan oluşmaktadır (Şekil 2.3.2) [40]. Mezotel tabakasını tek sıralı, küboidal veya yassı morfolojide olan mezotel hücreleri oluşturmaktadır. Mezoderm tabakasından gelişen bu hücreler belirgin nükleollü, santral yerleşimli yuvarlak nükleusa sahiptirler. Paryetal plevraya ait mezotel tabakasında yassı hücreler çoğunlukta iken, visseral plevrada küboidal morfoloji daha sık görülmektedir [41,42].



Şekil 2.3.2: Visseral plevranın histolojik görünümü (H&E, x20) [40].

Plevraya ait mezotel hücrelerinin apikal yüzlerinde, hyaluranik asidi hapsederek akciğer ve göğüs duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltan, mikrovillus yapıları izlenmektedir. Visseral plevra yüzeyini döşeyen mezotel hücrelerinde, paryetal plevradan daha fazla sayıda mikrovillus bulunmaktadır. [41]. Plevranın bazal lamina tabakası; kollagen IV, laminin, fibronektin, heparan sülfat ve entaktin içermektedir. Mezotelyal bağ dokusu ise; lenfatikler, kapiller damarlar, sinirler ve bir miktar düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Visseral plevraya ait bağ dokusunda paryetal plevradan farklı olarak elastik lifler de bulunmaktadır [25].

Plevrada bulunan subserozal hücreler, fibroblastik aktivite göstererek vimentin eksprese etmektedirler. Bu hücreler, reaktif süreçlerde proliferasyon olarak, vimentin ile birlikte keratini de eksprese etmekte böylece yüzey diferansiyasyonunu sağlamaktadırlar. Bu nedenle multipotent subserozal hücreler adı da verilen bu hücrelerin, mezotelyal hücre progenitörleri olduğu düşünülmektedir [41,42].

2.4. Akciğer Karsinomları ve Plevral Mezotelyomaların Epidemiyolojisi ve Etyolojisi

Tüm dünyada meme karsinomu insidansının giderek artmasıyla birlikte, akciğer karsinomu ikinci sırada yer almaktadır. Ancak, her iki cinsiyette de kansere bağlı ölümler içerisinde akciğer karsinomu hala ilk sırada bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, Gelişmekte olan ülkelerde akciğer karsinom sıklığının giderek arttığı ifade edilmekte olup 2,2 milyon yeni akciğer karsinomu vakası ve 1,8 milyon akciğer karsinomuna bağlı ölüm bildirilmektedir. [1,2].

Sigara kullanımı, akciğer karsinomu etyolojisinde suçlanan en önemli faktör olarak bilinmektedir. Akciğer karsinomu tanılı hastalarda sigara içenlerin oranı, %80-90 olarak bildirilmektedir [4]. Sigara dışındaki tütün ürünlerinin kullanımının da akciğer karsinomu riskini arttırdığı, ayrıca bu maddelerin aktif kullanımı ve kullanım süresinin yanı sıra pasif içiciliğin de akciğer karsinomu etiyolojisinde rol aldığı bildirilmektedir. Akciğer karsinomu vakalarında, sigara kullanan ve kullanmayan kişilerde histolojik ve genetik farklılıklar gösterilmiştir. Hastalarda bu farklılıkların tespit edilmesi, tedavi yaklaşımı ve sağkalım hakkında daha doğru sonuçlar elde edilmesine yardım etmektedir [43,44]. Ayrıca, sosyoekonomik koşullar, hava kirliliği, çevresel maruziyet, mutasyonlar ve tek nükleotid polimorfizmleri de akciğer karsinomu ile ilişkisi bildirilen diğer etkenler arasındadır [44].

Akciğer karsinomu, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Ancak kadınlarda akciğer adenokarsinomu daha sık görülmekte ve bu tanının kadınlarda sigara kullanımı ile ilişkisiz olduğu bildirilmektedir. Akciğer karsinomu sıklığı ve mortalitesi, ileri yaşlarda

artmakta ve tanı alan vakaların %98'inden fazlasının 45 yaş üstü kişiler olduğu bildirilmektedir. Ancak kadınlarda daha sık görülen akciğer adenokarsinomunun daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ifade edilmektedir [1,45].

Akciğer karsinomlarının %80'ini küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK) oluşturmaktadır [46]. KHDAK tanısı alan ve sigara kullanım öyküsü olmayan hastaların etiyolojisinde; genetik faktörler, mesleki maruziyet, pasif içicilik, geçirilmiş akciğer hastalığı öyküsü ve onkogenik virüsler suçlanmaktadır. Amfizem, kronik bronşit, astım gibi kronik obstrüktif pulmoner hastalıklar; alveol ve bronş duvarlarında tekrarlayan hasar ve iyileşme periyotları ile seyretmektedir. Uzun süreli devam eden bu süreçlerin akciğer karsinomu patogeneğinde önemli bir yere sahip olduğu bildirilmektedir [4].

Yapılan çalışmalarda, pnömoniye sebep olan enfeksiyöz etkenlerin, çeşitli patogenetik yollar üzerinden, akciğer karsinom riskini %30-40 oranlarında arttırdığı bildirilmiştir. Tekrarlayan pnömonilerde inflamatuvar mediyatörlerin ve serbest oksijen radikallerinin DNA hasarı ile somatik mutasyonlara sebep olduğu ayrıca anti-apoptotik sinyalleri ve anjiyogenezi de arttırdığı ifade edilmektedir [4,5].

Dünyada plevral mezotelyomanın insidansı, bölgesel özelliklere göre farklılık göstermektedir. Son yıllarda plevral mezotelyoma insidansının giderek arttığı ve dünyada her yıl yaklaşık 14.200 yeni vaka olduğu bildirilmektedir. Plevral mezotelyomada kadın erkek oranı 1:4 olarak ifade edilmektedir [3,47]. Genelde ileri yaşlarda ortaya çıkan plevral mezotelyoma, oldukça agresif gidişli bir tümör olup hastalarda tanı anından itibaren ortalama yaşam süresi 8-14 ay arasındadır. Erkeklerde bu tümörün daha agresif seyrettiği bildirilmektedir [3].

Plevral mezotelyoma etiyolojisinde, asbest maruziyetinin önemli rol oynadığı bilinmekte olup, tanı alan vakaların %70'inde asbest maruziyeti bildirilmektedir [3,6,48]. Bu vakalarda hastaların ilk asbest maruziyetinden itibaren ortalama 40 yıl sonra tanı aldıkları ifade edilmektedir [3,49]. Asbest dışında eriyonit, tremolit, fluoro-edenit gibi doğal mineral liflerine maruziyet de mezotelyoma etiyolojisinde bulunmaktadır. Ayrıca radyasyon maruziyeti ve SV40 virüsünün de plevral mezotelyoma gelişimine sebep olduğu bildirilmektedir [6,48]. Son yıllarda plevral mezotelyoma tanısı alan ancak çevresel maruziyet bildirilmeyen olguların %1'inden azında, BAP1 mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyona sahip mezotelyoma hastaları, asbest ilişkili vakalara göre daha genç yaşlarda tanı almakta ve her iki cinsiyette eşit oranda görüldüğü bildirilmektedir [48].

2.5: Akciğer Karsinomlarında ve Plevral Mezotelyomada Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması ve Klinik Evreleme

Akciğer karsinomları küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. KHDAK içerisinde; SHK, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom (BHK) bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, akciğer karsinomlarının moleküler ve morfolojik özellikler açısından oldukça heterojen olduğu anlaşılmaktadır. DSÖ tarafından 2021 yılında revize edilen akciğer karsinomları, histopatolojik ve genetik özellikleri dikkate alınarak alt tiplere ayrılmıştır. (Tablo 2.5.1, Tablo 2.5.2) [50,51].

Tablo 2.5.1: Malign epitelyal akciğer tümörlerinde DSÖ sınıflaması [51]

Adenokarsinomlar	
❖ İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom	➤ Lepidik adenokarsinom
	➤ Asiner adenokarsinom
	➤ Papiller adenokarsinom
	➤ Mikropapiller adenokarsinom
	➤ Solid adenokarsinom
❖ İnvaziv müsinöz adenokarsinom	➤ Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom
❖ Kolloid adenokarsinom	
❖ Fetal adenokarsinom	
❖ Enterik adenokarsinom	
❖ Adenokarsinom, NOS	
❖ Minimal invaziv adenokarsinom	➤ Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz
	➤ Minimal invaziv adenokarsinom, non-müsinöz
❖ Preinvaziv lezyonlar	➤ Atipik adenomatöz hiperplazi
	➤ Adenokarsinoma in-situ müsinöz
	➤ Adenokarsinoma in-situ non-müsinöz
Skuamöz Hücreli Karsinom	
❖ Skuamöz hücreli karsinom, NOS	
❖ Keratinize skuamöz hücreli karsinom	
❖ Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom	
❖ Bazaloid skuamöz hücreli karsinom	
❖ Lenfoepitelyal karsinom	
❖ Prekürsör lezyonlar	➤ Skuamöz Hücreli Karsinoma İn-Situ
	➤ Hafif skuamöz displazi
	➤ Orta skuamöz displazi
	➤ Ağır skuamöz displazi

Malign tümörlerde klinik evreleme, tedavi planlaması ve hasta prognozunun öngörülmesi açısından oldukça önemlidir. Klinik evreleme; tümör boyutu (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak

metastaz (M) olmak üzere üç ana komponent dikkate alınarak yapılmaktadır [50,52]. Akciğer karsinomlarında TNM sistemi, 1970 yılında kullanılmaya başlamıştır. Ancak tedavi yaklaşımlarının değişmesiyle birlikte birçok kez yeniden düzenlemeye ihtiyaç duyulmuştur. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 2021 yılında yapılan dokuzuncu düzenleme ile daha etkin bir evreleme sistemi oluşturulduğu ifade edilmiştir (Tablo 2.5.3, Tablo 2.5.4) [50,52,53].

Tablo 2.5.2: Epitelyal olmayan malign akciğer tümörlerinde DSÖ sınıflaması [51]	
Akciğerin Nöroendokrin Neoplazileri	
❖ Nöroendokrin Tümörler	➤ Karsinoid Tümörler
	➤ Tipik Karsinoid Tümör
	➤ Atipik Karsinoid Tümör
❖ Nöroendokrin Karsinomlar	➤ Küçük hücreli karsinom
	➤ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
	➤ Preinvaziv Lezyon
	• Diffüz İdyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi
Büyük Hücreli Karsinom	
Adenoskuamöz Karsinom	
Sarkomatoid Karsinomlar	
❖ Pleomorfik karsinom	• Dev hücreli karsinom
	• İğsi hücreli karsinom
❖ Pulmoner Blastom	
❖ Karsinosarkom	
❖ Diğer epitelyal tümörler	➤ NUT Karsinom
	➤ Torasik SMARCA-4 kaybı olan az diferansiye tümör
Tükürük Bezi Benzeri Tümörler	
❖ Pleomorfik adenom	
❖ Adenoid kistik karsinom	
❖ Epitelyal myoepitelyal karsinom	
❖ Mukoepidermoid karsinom	
❖ Hyalinize şeffaf hücreli karsinom	
❖ Myoepitelyoma	
❖ Myoepitelyal karsinom	

KHDAK'da T komponenti; tümörün en uzun aksının çapı, bronşlara uzaklığı, visseral plevra tutulumu, göğüs duvarı, trakea ya da komşu organ invazyon varlığı ile belirlenmektedir. Lenf nodu metastazı varlığı ise; tümör ile aynı tarafta ya da kontrateral lenf nodunda olması ve bazı özel anatomik bölge lenf nodlarına metastaz yapmasına göre olmaktadır [50,52].

Tablo 2.5.3: Malign epitelyal akciğer tümörlerinde patolojik tümör evrelemesi [52]

TX	Primer tümörün saptanamaması veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis	Karsinoma in-situ
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör
T1a (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	En geniş çapı >1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
T1b	En geniş çapı >1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
T1c	En geniş çapı >2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör
T2	>3 cm fakat ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az biri ile birlikte olan tümör - Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var ancak karina tutulumu yok. - Visseral plevranın bir kısmını veya tümünü içeren tümör invazyonu var. - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü tutan tümör.
T2a	En geniş çapı >3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör
T2b	En geniş çapı >4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör
T3	En geniş çapı >5 cm ancak ≤ 7 cm olan tümör veya göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal plevra'dan herhangi birini direkt olarak invaze eden tümör veya aynı lobda ayrı nodül(leri) olan tümör
T4	>7 cm tümör veya diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya aynı taraf farklı lobda ayrı tümör nodül(leri) bulunması

Tablo 2.5.4: Malign epitelyal akciğer tümörlerinde lenf nodu ve uzak metastaz evrelemesi [52]

Nx	Rejyonel lenf nodu saptanmadı.
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı saptanmadı.
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodu metastazı (Lenf nodu direkt invazyonu N1 kabul edilmektedir.)
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
N3	Kontrilateral mediastinal, kontrilateral hiler, ipsilateral veya kontrilateral skalen veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz mevcut.
M1a	Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri); tümörle birlikte plevral ya da perikardiyal nodül(ler) ya da malign plevral ya da perikardiyal efüzyon
M1b	Ekstratorasik tek metastaz
M1c	Ekstratorasik bir ya da daha fazla organda multipl metastaz

Akciğer karsinomlarında TNM sistemine göre tümörün yayılımını saptayarak tümör evresi belirlenmektedir (Tablo 2.5.5) [51]. Bu klinik evreleme sayesinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında hastanın sağkalımı öngörülebilme, ayrıca bu durum tedavi planını belirlemek için de önem arz etmektedir. Tedavi öncesinde, tomografi ile pT faktörü, endoskopik ve cerrahi teknikler kullanarak mediastinal lenf noduna yapılan ince iğne biyopsisi ile de pN faktörü belirlenebilmektedir. Tedavi öncesinde yapılan bu evrelemenin tedavi şemasını değiştirdiği ifade edilmektedir [54]. Evre 1A ve 3A arasında olan akciğer karsinomu vakalarının cerrahi tedaviden fayda gördüğü, 3B ve daha ileri evrede saptanan hastalarda ise cerrahi tedavinin onkolojik tedaviye üstünlüğünün olmadığı ifade edilmektedir [55,56].

Akciğer karsinomlarında histolojik derecelendirme için net kriterler henüz oluşturulamamıştır. Ancak 2011 yılında, Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (IASCL), Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından rezeksiyon materyalleri ile tanı verilen akciğer adenokarsinomlarında, baskın morfolojik paterni göz önüne alan prognostik bir sınıflama yapılmıştır. Lepidik predominant tümörler derece 1; asiner ve papiller predominant tümörler derece 2; solid ve mikropapiller predominant tümörler ise derece 3 olarak ifade edilmiştir [52,57]. IASCL tarafından 2021 yılında erken evre invaziv non-müsinöz adenokarsinomlarda, daha etkin olan yeni bir

derecelendirme sistemi oluşturulmuştur. Bu sisteme göre, lepidik patern baskın olan ve yüksek dereceli patern bulundurmayan ya da %20'den az bulunduran tümörler iyi diferansiye olarak tanımlanmaktadır. Asiner ya da papiller patern baskın olup, yüksek dereceli paternin izlenmediği ya da <%20 olan tümörler orta derece diferansiye olarak bildirilmektedir. Az diferansiye tümörlerin ise, %20'den fazla olarak solid, mikropapiller, kribriform veya kompleks glandüler paternlerden herhangi birini içerdiği ifade edilmiştir [51].

Tablo 2.5.5: Akciğer karsinomlarında evreleme [51]

Okült Karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Evre IA2	T1b	N0	M0
Evre IA3	T1c	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
Evre IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0,N1	M0
Evre IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Plevral mezotelyal tümörlerde ise, histolojik tiplendirme, en son 2015 yılında DSÖ tarafından revize edilmiştir. Mezotelyal tümörlerin sınıflandırması Tablo 2.5.6’da verilmiştir [51].

Tablo 2.5.6: Plevral mezotelyomalarda DSÖ sınıflaması [51]

❖ Diffüz malign mezotelyoma	• Epiteloid mezotelyoma • Sarkomatoid mezotelyoma
	• Bifazik mezotelyoma
❖ Lokalize malign mezotelyoma	

Mezotelyomaların prognozunda etkili en önemli faktör histolojik alt tipi olup, diffüz malign mezotelyomalar oldukça agresif gidişli olarak bildirilmektedir. Epiteloid mezotelyoma en sık görülen ve en iyi prognozlu mezotelyoma alt tipi iken, sarkomatoid mezotelyoma en agresif seyirli form olarak bildirilmektedir [52,58,59].

Malign mezotelyomalarda, diğer malign tümörlerde sıklıkla izlenen bir özellik olan, tek bir primer tümör etrafında büyüme genellikle yoktur. Bu tümörlerde primer tümör plevral yüzeyi atlamalı olarak tutabilir ve plevral effüzyonla birlikte olabilmektedir. Bundan dolayı mezotelyomalarda pT’yi, tümörün yayılımı belirlemekte ve bu durum prognozda önemli bir rol oynamaktadır [60,61]. Mezotelyomalarda pN faktörünü belirlemek için, akciğer tümörlerinde olduğu gibi, ipsilateral veya kontrateral bronkopulmoner, hiler ve mediastinal lenf nodu metastaz varlığına bakılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, lenf nodu metastazı bulunan hastalarda sağkalımın, metastaz olmayanlara göre oldukça düşük olduğu ifade edilmiştir [60]. Malign mezotelyomaların klinik evrelemesi ve patolojik tümör evrelemesi Tablo 2.5.7 ve Tablo 2.5.8’de verilmiştir [25,51,58].

Tablo 2.5.7: Plevral mezotelyomalarda klinik evreleme [51]

IA	T1	N0	M0
IB	T2,T3	N0	M0
II	T1,T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1,T2,T3	N2	M0
	T4	Herhangi bir N	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 2.5.8: Plevral mezotelyomalarda patolojik tümör evrelemesi ve lenf nodu ile uzak metastaz evrelemesi [51]

Tx	Primer tümörün saptanamaması.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
T1	İpsilateral paryetal plevra tutulumu (Visseral, mediastinal veya diyafragmatik plevra tutulumu olabilir.)
T2	İpsilateral plevra tutulumu ile beraber aşağıdakilerin en az birinin olması
	• Diyafragmatik kas tutulumu • Akciğer parankim tutulumu
T3	İpsilateral plevra tutulumu ile beraber aşağıdakilerin en az birinin olması
	• Endotorasik fasya invazyonu • Mediastinal yağ doku invazyonu • Göğüs duvarında solit odaklar olması • Perikardın transmural olmayan tutulumu
T4	İpsilateral plevra tutulumu ile beraber aşağıdakilerin en az birinin olması
	• Göğüs duvarı tutulumu (Kot destrüksiyonu görülebilir.) • Periton tutulumu • Kontrilateral plevra tutulumu • Mediastinal organ tutulumu • Vertebra, spinal kord tutulumu
Nx	Rejyonel lenf nodu saptanmadı.
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı saptanmadı.
N1	İpsilateral intratorasik lenf nodlarına metastaz var.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz mevcut.

Malign mezotelyoma oldukça agresif seyirli bir tümör olup tanı konulduktan sonra sağkalım ortalama 8-14 ay olarak bildirilmektedir. Hastalarda tekrarlayan plevral effüzyonlar bulunmakta ve tedavi plevral effüzyon kontrolü yanı sıra palyatif amaçlı olarak da yapılmaktadır [3]. Klinik evreleme sonuçlarına göre hastalara kemoterapi ve radyoterapi planlanmakta ve tedavi protokolü belirlenmektedir [49].

2.6: Akciğer Karsinomlarının ve Plevral Mezotelyomaların Histopatolojisi

2.6.1: Adenokarsinom

Primer akciğer karsinomlarının en sık görülen alt tipi akciğer adenokarsinomudur. Adenokarsinomlar genellikle akciğerin periferinde yerleşim gösteren, makroskopik olarak düzensiz sınırlı olup gri-sarı olarak izlenmektedir [62].

Akciğer adenokarsinomuna son sınıflandırmada preinvaziv lezyonlar da dahil edilmiştir. Ayrıca, pür lepidik komponentten oluşan, bronkoalveolar karsinom (BAK) tanımı terk edilerek, yerine ‘adenokarsinoma in situ’ (AİS), ‘minimal invaziv adenokarsinom’ (MİA) ve ‘lepidik baskın adenokarsinom’ (LBA) tanımları eklenmiştir [52,57,63].

Hafif-orta derecede atipi gösteren tip 2 pnömosit ve/veya clara hücrelerinin proliferasyonunun bulunduğu, çapı 5 mm ila 3 cm arasında olabilen, stromal, plevral veya lenfatik invazyonu olmayan tümörler AİS olarak adlandırılmaktadır. Çevre stromada inflamasyon ve fibrozis bulunmamaktadır. AİS’da yapısal atipi ile birlikte olan artmış selülarite dikkat çekici olup atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) ile ayrımı oldukça güçtür [57]. Ayrımında AAH’in 5 mm’den küçük boyutlu olması yardımcı olabilmektedir [64].

Tümör boyutu 3 cm veya daha küçük olan ve baskın olarak lepidik büyüme paterni görülen tümörler MİA olarak adlandırılmaktadır. MİA’da AİS’dan farklı olarak, 5 mm veya daha küçük bir alanda stromal invazyon bulunmaktadır [52,65].

Non-müsinöz komponente sahip olan intraalveolar gelişim paterninin, tümörün %50’sinden fazlasını oluşturduğu, 3 cm’yi aşan tümör boyutu ve 5 mm’den fazla tümör invazyon çapına sahip tümörler LBA olarak adlandırılmaktadır [66,67]. Lepidik gelişim paterni, müsinöz adenokarsinomların akciğer metastazlarında da görülebileceğinden ayrııcı tanıda bu antitelerin de yer alması önem taşımaktadır [52].

AİS, MİA ve LBA tanıları, rezeksiyon spesmenlerinde, tümörün tamamı incelenerek verilmelidir. Bu lezyonlarda rezeksiyon sonrası prognozun oldukça iyi olduğu bildirilmektedir [29,66].

Akciğer adenokarsinomları tümördeki baskın gelişim paternine göre isimlendirilmektedir. DSÖ 2004 sınıflamasında yer alan asiner, papiller, solid, kolloid, fetal adenokarsinomlarına 2015 yılında yapılan sınıflamada lepidik, mikropapiller, invaziv müsinöz, enterik alt tipler de eklenmiştir [52,67].

Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %50'sini asiner tip adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Bu tümörler, glandüler patern oluşturma eğiliminde olan neoplastik pnömositlerden oluşmaktadır. Neoplastik hücrelerin sitoplazmalarında ve gland lümenlerinde mûsin üretimi görülebilmektedir. Ayrıca lümen oluşturmada, periferik nükleer polarizasyon gösteren tümör hücre agregatları da asiner patern olarak değerlendirilmelidir. Asiner adenokarsinomlarda kribriform paternin de bulunabileceği ve bu durumun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [52,68].

İkinci sıklıkta görülen papiller tip adenokarsinom olup akciğer adenokarsinomlarının %28'ini oluşturmaktadır [68]. Bu tümörler santralinde fibrovasküler kor bulunan kompleks papiller yapılardan oluşmakta ve kompleks papiller yapılar akciğer parankimi ve alveoler boşlukların içini doldurmaktadır. Papiller adenokarsinom tanısı için stromal invazyon varlığı şart değildir. Papiller yapıları döşeyen şeffaf veya eozinofilik sitoplazmalı, küboidal ya da kolumnar epitel hücrelerinde, nadiren mûsinöz diferansiyasyon bulunabilmektedir. Papiller adenokarsinomlarda, luminal nekroz ve psammom cisimlerin de görüldüğü bildirilmektedir [69].

Mikropapiller adenokarsinomlar, akciğer adenokarsinomlarının oldukça nadir görülen bir alt tipidir. Mikropapiller paterni baskın akciğer tümörlerinin oldukça agresif gidişli olması nedeniyle, IASCL/ATS/ERS tarafından akciğer adenokarsinomlarının majör alt tipleri arasına dahil edilmiştir. Papilla yapılarında fibrovasküler kor bulunmayan bu tümörlerde, papillaları nükleus/sitoplazma oranı artmış, eozinofilik sitoplazmalı hücreler döşemektedir. Mikropapiller adenokarsinomlarda vasküler invazyon ve lenf nodu metastaz varlığı oldukça sık olarak bildirilmektedir [52,69].

Solid adenokarsinomlar, tabakalar oluşturan poligonal şekilli tümöral hücrelerden oluşmaktadır. Adenokarsinomların diğer alt tiplerinden farklı bir büyüme paterni olan solid adenokarsinomların, SHK ve BHK ile ayırıcı tanısı zordur. Pür solid büyüme paterni varlığında mikroskopik incelemede tümörde 2 (iki) büyük büyütme alanında (BBA) en az 5 (beş) hücrede mûsin üretimi tespit edilmesi adenokarsinom tanısı için önem taşımaktadır. Histokimyasal inceleme ile mûsin saptanamayan solid karsinomlarda ise, akciğer adenokarsinomu tanısı verilebilmesi için immunohistokimyasal (İHK) belirteçlerle desteklenmesi gereklidir [52,70]

Kendine özgü klinik, radyolojik ve histolojik özellikleri olması nedeniyle, invaziv mûsinöz adenokarsinom akciğer karsinomları sınıflamasına, IASCL/ATS/ERS tarafından

sonradan eklenmiş yeni bir alt tiptir [52]. Eski ismiyle müsinöz bronkoalveolar karsinom olarak bilinen bu tümörün, bronşial goblet hücreleri, bronş glandları ve metaplastik bronşial epitelden geliştiği düşünülmektedir [25,71]. Müsinöz adenokarsinomlar asiner, papiller, mikropapiller ve lepidik paternlerin bir arada bulunabildiği heterojen özellikler gösterebilmektedir. İnvaziv müsinöz adenokarsinomların histopatolojik incelemesinde intrasitoplazmik müsin içeren tümörün, goblet hücreleri ve bazal yerleşimli nükleuslara sahip kolumnar hücrelerden oluştuğu ifade edilmektedir. Bu tümörlerde sitolojik atipi, mitoz ve nekroz oldukça nadirdir [25,52].

Kolloid adenokarsinom, akciğer tümörlerinde nadiren pür olarak bulunan ve akciğer tümörlerinin %0,25'ini oluşturan nadir görülen bir varyanttır. Bu tümör sıklıkla diğer adenokarsinomların bir komponenti olarak bulunabilmektedir [72]. Histopatolojik incelemede tümörde akciğer parankimi, müsin göllerinden dolayı destrükte bir görünümdeydir. Müsin gölleri içinde, az sayıda küme yapmış şekilde bulunan, nükleus/sitoplazma oranı nispeten artmış hiperkromatik nükleuslu küboidal neoplastik hücreler izlenmektedir [1], [35]. Bu tümörlerde pleomorfizm, mitoz ve nekroz oldukça nadirdir. Tümör dışı alanlarda, histiositten zengin, multinükleer dev hücrelerin de bulunduğu mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu sıklıkla bulunmaktadır [52,72].

Fetal adenokarsinomlar, ilk kez 1982 de tanımlanmış olup, tümörün histopatolojik olarak fetal akciğerin psödoglandüler evresine benzediği, nadir görülen bir adenokarsinom varyanttır [25]. Gland lümenlerinin içinde skuamoid morüller bulunabilmektedir. Sitolojik incelemede, kondanse kromatine sahip, küçük oval ya da yuvarlak nükleuslar vardır [65]. Mitoz ve nekroz nadiren izlenmektedir. Sigara ilişkili olan bu tümörler genellikle düşük derecelidir ve düşük dereceli vakalarda tümörün tamamı bu paterndedir. Yüksek dereceli fetal adenokarsinomlar ise genellikle mikst patern sergilemektedir. Mikst bir tümörde fetal adenokarsinom tanısı vermek için tümörün en az %50'sinin bu komponentten oluşması gerekmektedir [52].

Kolorektal adenokarsinom benzeri histolojik görünüme sahip olan akciğerin enterik adenokarsinomları, ilk olarak Tsao ve ark. tarafından tanımlanmıştır [73]. Bu tümörler fırçası kenara sahip, veziküler nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, uzun kolumnar tümör hücrelerden oluşmaktadır. Asiner, kribriform ya da tübülopapiller paternler yapabilen tümörde, nekroz bulunabilir. Ayırıcı tanıda gastrointestinal sistem kaynaklı adenokarsinom metastazı önem taşımaktadır. İmmünohistokimyasal olarak, bu tümördeki enterik diferansiyasyon nedeniyle CDX2, Keratin 20 ve Villin ekspresyonu görülebilmektedir.

Özellikle az diferansiye solid tümörlerde Sitokeratin 7 (CK7) ve/veya TTF-1 pozitivitesinin varlığı ile enterik diferansiyasyon gösteren akciğer adenokarsinom tanısının desteklenmesi gerekmektedir [74] .

2.6.2: Skuamöz Hücreli Karsinom

SHK ikinci sıklıkta görülen akciğer kanseri olup, %20 oranına sahiptir [46]. Genellikle akciğerin santralinde yerleşim gösteren bu tümörün, büyük boyutlara ulaştığında santralinde nekroza bağlı kavitasyon bulunabilmektedir. Bu tümör nadiren endobronşial polipoid kitle olarak da ortaya çıkabilmekte ve bronş lümenini tıkayarak obstrüktif pnömoni, atelektazi gibi semptomlara sebep olmaktadır. Akciğer karsinomlarının diğer tiplerinden farklı olarak, balgam veya bronş fırçalama materyallerinde SHK tanısı verme olasılığı daha fazladır [25,64].

WHO 2021 sınıflamasında SHK; keratinize, non-keratinize ve bazaloid SHK olarak üç kategoride sınıflandırılmıştır. Keratinize SHK iyi diferansiye bir tümör olup tek hücre keratinizasyonları ve/veya keratin inci oluşumu yanı sıra interselüler köprülerin izlendiği, geniş eozinofilik sitoplazmalı poligonal hücrelerden oluşmaktadır. Tümör keratinizasyon içermiyor ve oldukça az diferansiye ise non-keratinize SHK olarak adlandırılmaktadır. Non-keratinize SHK tanısı, İHK'sal olarak p63, p40, CK5/6 pozitivitesi ile desteklenmelidir [64]. Bazaloid SHK, keratinize veya non-keratinize SHK komponentine eşlik eden periferik palizatlanma gösteren bazal hücre adaların oluşmaktadır. Bazaloid SHK tanısı için, bazal hücre komponenti tümörün %50'sinden fazlasını oluşturması gerekmektedir. Bu tümörde dar sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu küçük monomorfik olan atipik hücre grupları; solid, nodüler, trabeküler büyüme paterni göstermektedir. Mitozun sık olarak izlendiği bu tümörde, Ki67 proliferasyon indeksi yaklaşık %50-80 olarak bildirilmektedir. Oldukça nadir görülen bu tümörün prognozunun, diğer KHDAK'dan daha kötü olduğu ifade edilmektedir [75].

2.6.3: Diğer Malign Epitelyal Akciğer Tümörleri

Akciğer tümörlerinin %20-25'ini oluşturan nöroendokrin neoplaziler; nöroendokrin tümör (NET); ve nöroendokrin karsinom (NEK) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. NET'ler, tipik ve atipik karsinoid tümörler; NEK'ler ise büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK), küçük hücreli nöroendokrin karsinom (KHNEK) şeklinde sınıflandırılmaktadır [51]. Tipik karsinoid tümör düşük dereceli, atipik karsinoid tümör orta dereceli, KHNEK ile BHNEK da yüksek dereceli nöroendokrin neoplaziyi temsil etmektedir [76].

Organoid, trabeküler büyüme paterni bulunan yer yer rozet formasyonu oluşturan karsinoid tümörler; nükleer tuz-biber kromatine sahip olan monoton hücrelerden oluşmaktadır. NET ayırıcı tanılarında mitoz ve Ki67 proliferasyon indeksi oldukça önemlidir. Tipik karsinoid tümörlerde 10 BBA'da 2'den az mitoz görülmekte ve Ki67 proliferasyon indeksi %4-5'den az olarak bulunmaktadır. Tümörde mitoz 2-10 arasında (10 BBA) ve Ki67 proliferasyon indeksi %5-20 arasında ise atipik karsinoid tümör olarak tanımlanmaktadır [76,77].

KHNEK hiperkromatik küçük, yuvarlak, oval ya da iğsi nükleuslu dar sitoplazmalı hücrelerden oluşan, agresif bir tümördür. KHNEK'larda mitoz oldukça fazla olup Ki67 proliferasyon indeksi %50'nin üzerindedir. DSÖ sınıflamasında KHNEK'lar; kombine KHNEK ve pür KHNEK olmak üzere iki gruba ayrılmıştır [52]. Kombine KHNEK'larda tümörde adenokarsinom, SHK, BHK gibi KHDAK komponenti bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, pür ve kombine KHNEK arasında prognostik farklılık olmadığı bildirilmektedir [78].

BHNEK'da tipik olarak nöroendokrin tümörlerde izlenen morfolojik özellikler olan organoid, palizatlanmış ya da rozet benzeri büyüme paterni izlenmektedir. Tümörde mitoz 10'dan fazla (10 BBA) olup Ki 67 proliferasyon indeksi %40-80 arasındadır. BHNEK tanısı vermeden önce tümörde görülen nöroendokrin diferansiyasyonun kromogranin, sinaptofizin ve CD56 İHK'sal belirteçleri ile teyit edilmesi gerekmektedir [52,77].

BHK, az diferansiye bir KHDAK olup sitolojik, yapısal ve İHK'sal olarak SHK, adenokarsinom, KHNEK'a özgü morfolojik bulguların saptanmadığı tümörlerde, bir dışlama tanısı olarak kullanılmaktadır. Küçük biyopsi spesmenleri veya sitoloji preparatlarında, morfolojik ve İHK'sal olarak tiplendirilemeyen tümörlerde, BHK tanısı verilmemelidir. Bu tümörlerin 'KHDAK, sınıflandırılmayan tip' olarak raporlanması önerilmektedir. BHK tanısı ancak rezeksiyon materyallerinde, tümörün tamamı incelendiğinde verilmelidir [52,65].

Adenokarsinom ve SHK komponentlerinden oluşan adenoskuamöz karsinomlar, tüm akciğer karsinomlarının %5'inden azını oluşturan bifazik tümörlerdir. Tanı için her iki komponentin de tümör dokusunun %10'undan fazlasında bulunması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda adenoskuamöz karsinomların, adenokarsinomlar ve SHK'lardan daha farklı klinik davranış sergileyerek, daha kötü prognozlu olduğu bildirilmektedir [79,80].

Pleomorfik, iğsi hücreli ve dev hücreli karsinomlar tüm akciğer karsinomlarının %2-3'ünü oluşturmaktadır. Bu tümörlerde, az diferansiye bir tümöre eşlik eden ve tümör

dokusunun en az %10'unu oluşturan iğsi ve/veya dev hücreler mevcuttur. İğsi hücreli karsinomlar pür iğsi hücrelerden, dev hücreli karsinomlar da tamamen dev hücrelerden oluşmakta olup, bu tümörlerde karsinomatöz element bulunmamaktadır. Erken evrelerde bile bu tümörlerin kötü prognozlu olduğu bildirilmektedir [25,52,65].

Sarkomatoid tümörler içerisinde yer alan karsinosarkomların akciğer karsinomlarının %0,1-0,4'ünü, tüm karsinosarkomların ise %4'ünü oluşturmaktadır. Tümör KHDAK ile birlikte olan rabdomyosarkom, kondrosarkom, osteosarkom gibi heterolog sarkomatöz komponentlerden oluşmaktadır [52].

Pulmoner blastomlar, akciğer rezeksiyon materyallerinde %0,1 oranında görülmektedir. Bu tümörler fetal adenokarsinom ile beraber olan primitif mezenşimal stroması ile bifazik komponente sahiptirler [52]. Epitelyal komponentini oluşturan şeffaf sitoplazmalı, kolumnar epitelle döşeli glandüler yapılar düşük dereceli fetal adenokarsinom alanlarını oluşturmaktadır. Ayrıca oval ve/veya iğsi hücreli, değişen derecelerde nükleer atipi gösteren primitif stromada osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom gibi mezenkimal diferansiyasyon alanları bulunabilmektedir [81].

Lenfoepitelyoma benzeri tümörler, EBV ilişkili, oldukça nadir görülen az diferansiye tümörlerdendir. Ancak KHDAK'a göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmektedir. Histopatolojik incelemede bu tümörler; sinsityal büyüme paternine sahip eozinofilik nükleol ve geniş veziküler nükleuslu hücrelerle karışık halde bulunan lenfositler bulunmaktadır. [52,82].

Nadir görülen tümörlerden biri olan NUT karsinomlar, t(15;19) tarafından kodlanan NUT füzyon genindeki yeniden düzenlenme bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Mikroskopik incelemede bu tümörler monomorfik, primitif görünümde, nükleus-sitoplazma oranı artmış, amfofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. İHK'sal olarak NUT antikoru ile tümör hücrelerinde %50'den fazla nükleer pozitivite bulunmaktadır. Bu tümörlerin tanısı konulduktan sonra ortalama yaşam süresi 7 ay olarak bildirilmektedir [63,83].

Tükrük bezi benzeri tümörler, tüm akciğer tümörlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır [25]. Bu tümörün santral hava yollarında yer alan seromüsinöz submukozal glandlardan orijin aldığı düşünülmektedir. Akciğerde en sık görülen tükrük bezi benzeri tümörleri mukoepidermoid karsinom ve adenoid kistik karsinomdur. Bu tümörler tükrük bezinde izlenen tümörler ile benzer morfoloji sergilemektedirler. Primer akciğer tükrük bezi

benzeri tümörlerin, tükrük bezinde görülen tümörlerden daha agresif seyrettiği bildirilmektedir [84].

2.6.4: Plevral Mezotelyoma

Mezotelyoma, serozal membranların primer tümörü olup %90 vaka plevral, %10'u ise peritoneal yüzeyden gelişmektedir. Plevral mezotelyomalar plevral yüzey boyunca diffüz büyüme paternine sahip neoplastik mezotel hücrelerinden köken alan agresif seyirli tümörlerdir [25]. Plevral mezotelyomaların lokalize formları, sıklıkla parietal plevrada küçük nodüller şeklinde görülürler. Diffüz malign mezotelyomaların, lokalize mezotelyomalardan geliştiği düşünülmektedir ve bu tümörler tipik olarak interlobüler fissürler boyunca yayılım göstermektedirler [52] .

Malign mezotelyomaların en sık görülen tipi olan epitelooid mezotelyomalar solid, trabeküler veya tübülopapiller büyüme paterni sergilemektedir. Bu tümörler eozinofilik sitoplazmalı, veziküler kromatinli poligonal hücrelerden oluşmakta olup genellikle iyi diferansiyedirler [85]. Az diferansiye mezotelyomalarda ise, kaba kromatine sahip belirgin nükleollü hücreler tipik olup mitoz sıklığı artmıştır [86].

Plevral mezotelyomaların %10'unu oluşturan sarkomatoid mezotelyomalar, fasiküler ya da rastgele dağılan iğsi hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Biyopsi materyalinde, epitelyal dokunun olmadığı ya da epitelyal hücrelerin tümörün %10'undan azını oluşturduğu vakalarda bu tanı verilmelidir. Tümörü oluşturan hücrelerin morfolojisi oldukça değişken olup sakin görünümlü hücreler yanı sıra pleomorfizmi artmış hücreler de izlenebilmektedir. Tümörde nekroz, mitoz ve atipi oranında arttıkça tümör daha agresif seyir göstermektedir. Sarkomatoid mezotelyomalar, sıklıkla paryetal plevra ve komşu akciğer dokusunu invaze etmektedir [86,87].

Dens kollajenize stroma içinde dağınık veya storiform paternde mezotelyal hücre proliferasyonu varlığında tümör, desmoplastik mezotelyoma olarak adlandırılmaktadır. Sarkomatoid mezotelyomanın varyantı olarak düşünülen bu tümörün %50'sinden fazlası kollajenöz stroma içermelidir. Tümörün bu morfolojisinden dolayı fibröz plöreziden ayrımı önem taşımaktadır. Ayrıca desmoplastik mezotelyomanın akciğer parankimini invaze eden odakları da organize pnömoniyi taklit edebilir. Desmoplastik mezotelyoma tanısında çevre yağ doku, kas doku ve akciğer parankim invazyonu ile birlikte tümör nekrozu ve bariz sarkomatoid alanların varlığı önemlidir [87,88].

Epiteloid ve sarkomatoid paternlerin bir arada bulunduğu bifazik mezotelyomalar, malign mezotelyomaların %10-15'ini oluşturmaktadır [52]. Bifazik mezotelyoma tanısı verebilmek için, her bir komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekmektedir [85].

Oldukça nadir görülen lokalize malign mezotelyomalar, plevral yüzeyde lokalize nodüler lezyonlardır [3]. Bu tümörler histomorfolojik ve İHK'sal olarak diffüz malign mezotelyoma ile benzer özellikler göstermektedirler. Ancak bu tümörün diffüz formdan klinik olarak farklı davranış sergilediği, lokal agresif cerrahi ile prognozunun daha iyi olduğu bildirilmiştir [89].

İyi diferansiye papiller mezotelyoma ise genelde tek taraflı plevral effüzyonla seyreden, süperfisyal yayılım gösteren tümörlerdendir [52]. Bu tümörlerde miksoid stromaya sahip papiller kolları, sakin nükleuslu yassı ya da epiteloid görünümdeki epitelyal hücreler kaplamaktadırlar. Derin invazyonu bulunmayan iyi diferansiye papiller mezotelyomalar, oldukça iyi prognoza sahiptirler ve bu tümörler klasik mezotelyomalardan farklı bir antite olarak kabul edilmektedir [90].

2.7: Akciğer Adenokarsinomları, Skuamöz Hücreli Karsinomlar ve Plevral Mezotelyomalarda Tedavi ve Prognoz

Akciğer karsinomlarında klinik evre, prognozunu öngörmede önem taşımaktadır. Beş yıllık sağkalım; evre 1 akciğer adenokarsinomlarında %70-85 iken, lokal agresif tümörlerde %30, uzak metastaz yapan tümörlerde ise %5'e kadar düşmektedir [91,92]. Ayrıca evre tedavi protokolünü belirlemede de önemli bir yere sahiptir. Evre 1, 2 ve 3A tümörlerde daha sınırlı tutulum nedeniyle, lenf nodu diseksiyonuyla beraber, rezeksiyon ön planda düşünülmektedir [91,93]. Evre 1 yüksek riskli hastalarda, tümör periferik yerleşimli ve 3 cm'den küçük ise, radyofrekans ablasyon yöntemlerinin de efektif olduğu bildirilmektedir [55]. Evre 3B ve 4 akciğer karsinomlarında mediastinal, subkarinal lenf nodu metastazı ve/veya uzak organ metastazı görülmektedir ve onkolojik tedavi öncelikli olmaktadır. Bazı ekstrapulmoner tümör odakları ise palyatif amaçlı rezeke edilebilmektedir [91].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, akciğer karsinomlarında, bazı mutasyonların tespit edilmesi ile hedefe yönelik tedavi gündeme gelmiştir. Akciğer karsinomlarında özellikle KRAS, EGFR ve ALK gen mutasyonlarının tespiti ve bu mutasyonları hedef alan tedaviler ile daha uzun hastalıksız sağkalım oranları bildirilmektedir [66,92].

Malign plevral mezotelyomalarda, tanı konulduktan sonra ortalama sağkalım 6-12 ay arasında olarak bildirilmektedir. Mezotelyoma tedavisi palyatif amaçlı yapılmakta olup bu tümörlere esas olarak kemoterapi, radyoterapi ya da hedefe yönelik tedavilerle multidisipliner bir yaklaşım uygulanmaktadır. Hasta semptomlarının ve tekrarlayan plevral effüzyonların kontrolü, palyatif tedavide önem taşımaktadır. Erken evrede iyi performansa sahip olan hastalarda da cerrahi prosedür denenebileceği bildirilmektedir [94,95].

2.8: Akciğer Adenokarsinomları, Skuamöz Hücreli Karsinomlar ve Plevral Mezotelyomalarda İmmünohistokimyasal Tümör Belirteçleri

Akciğer ve plevra tümörlerinin DSÖ klasifikasyonu, rezeksiyon materyalleri baz alınarak yapılmış olan bir sınıflamadır. Rezeksiyon materyallerinin mikroskopik incelemesi sırasında, farklı komponentlerin bir arada olması ve subtiplerin morfolojik benzerliklerinden dolayı H&E kesitleri ile ayırıcı tanıda zorluklar yaşanmaktadır. Ayrıca küçük biyopsi materyallerinde de tanı kısıtlılığına yol açan morfolojik farklılıklar nedeniyle, moleküler ve İHK'sal belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur [24,90].

Akciğer karsinomlarında uzak organ metastazı sık olmakla birlikte başka organlardan da akciğere metastaz sıklıkla bulunmaktadır. Metastatik lezyonlarda, tümörün primerinin belirlenmesi için histomorfolojik bulguların organa spesifik belirteçlerle desteklenmesi gerekebilmektedir [90]. Ancak akciğer karsinomlarının tanısında kullanılan İHK'sal belirteçlerin hiçbirisi tamamen tümöre sensitif ya da spesifik olmamaktadır [25]. Akciğer adenokarsinomları İHK'sal olarak genellikle TTF-1, Napsin A, Ber-ep4, EMA, MOC-31 ve LMWCK eksprese etmektedir. CK7 immun pozitivitesi, akciğer adenokarsinomunda glandüler diferansiyasyonu temsil etmektedir ancak akciğere spesifik bir belirteç değildir [96]. CDX2 pozitivitesi bulunan tümörler metastatik kolon adenokarsinomunu desteklerken, akciğerin primer adenokarsinomlarında genellikle bu belirteç negatiftir. Ancak müsinöz adenokarsinomlar gibi enterik diferansiyasyon gösteren bazı akciğer adenokarsinomlarında CDX2 pozitivitesi olabileceği bildirilmektedir [97]. Akciğer adenokarsinomlarında çoğunlukla östrojen reseptör ekspresyonu izlenmez. Bu durum metastatik meme tümörlerinden ayırıcı tanısında önem taşımaktadır [98].

Akciğer SHK'larında genellikle LMWCK, HMWCK, p63, p40, CK5/6 ekspresyonu bulunmaktadır. SHK'da CK5/6 daha spesifik olup akciğer adenokarsinomundan ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, SHK'da p40 ile kuvvetli diffüz ekspresyonu izlenmiş olup p63'ünde p40 ile korele olduğu bildirilmiştir. Ancak p63 pozitivitesinin nadiren

de olsa akciğer adenokarsinomlarında da görülebileceği ifade edilmektedir [99]. Az diferansiye tümörlerde p63, TTF-1'den oluşan ikili İHK panelinin, akciğer adenokarsinomu ile SHK ayırıcı tanısını yapmak için çoğu zaman yeterli olabilmektedir. Tanı güçlüğü yaratan durumlarda ise panele CK5/6'nın eklenmesi önerilmektedir [24,99].

Epiteloid plevral mezotelyomaların morfolojik olarak bulunan birçok farklı paterne sahip olmasından dolayı, serozal yüzeylere metastaz yapan tümörlerden ayırıcı tanısı önem taşımaktadır. Mezotelyomalarda İHK'sal olarak; WT-1, CK5/6, Kalretinin ve Podoplanin ekspresyonları bulunmaktadır. Ayırıcı tanıya yardımcı olması amacıyla; TTF-1 ve Napsin-A akciğer adenokarsinom metastazını, GCDFP-15 meme karsinom metastazını, PAX-8 renal hücreli karsinom ve overin seröz karsinomlarının metastazını, CDX2 de gastrointestinal sistem kaynaklı tümör metastazlarının ekarte etmek için kullanılmaktadır [96]. Sarkomatoid ve desmoplastik mezotelyomalarda; CK pozitifliği ile birlikte kalretinin ekspresyonunun görülmesi karakteristiktir ve böylece mezenkimal tümörlerin ekarte edilmesinde bu belirteçlerden faydalanılabilmektedir [100]. Ayrıca son zamanlarda, malign mezotelyomalarda FISH ile p16 geninde homozigot delesyon ve BAP-1 ekspresyon kaybının olduğu da gösterilmiştir [101].

2.9: Bcl-2 ve Survivin Proteinleri ile Bu Proteinlerin Tümör Patogenezindeki Roller

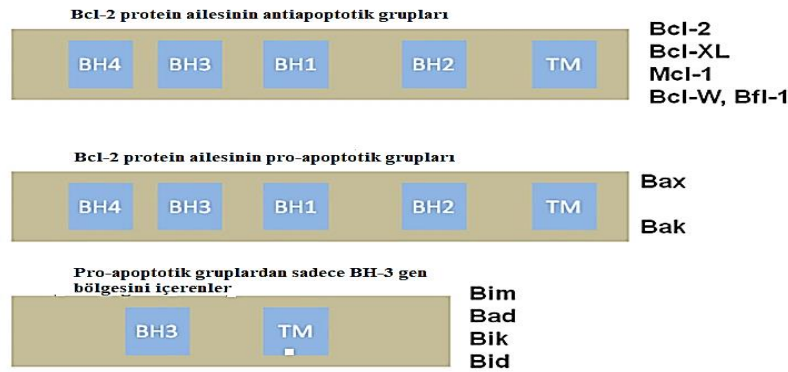
Tümör oluşum mekanizmasında yer alan gen ve proteinlerin analizleri sayesinde tümörün prognozu hakkında daha doğru bilgi elde edilmekte ve yeni tedavi yaklaşımları belirlenmektedir. Tümörlerin oluşumunda ve gelişim süreçlerinde; tümör süpresör genler, proto-onkogenler, proliferasyon kontrol mekanizmaları yer almaktadır [7]. Ayrıca anjiyogenezis, apoptozis, hücre siklusunda görev alan proteinlerin ve büyüme faktörlerinin de sağkalımla ilişkisi bildirilmektedir [8].

2.9.1: Bcl-2

B cell lymphoma 2 (Bcl-2), hücrede mitokondrinin iç membranına yerleşmiş, 26 kilodalton (kDa) proteine sahip, 230 aminoasitlik bir proto-onkogendir. Bcl-2 proteini fetal dokularda ve epitelin bazal hücrelerinde normal koşullarda bulunmaktadır. Hücreleri siklusunun G₀/G₁ fazında beklemeye alarak apoptozu inhibe eden bir kontrol noktası oluşturmaktadır [7,102,103].

Bcl-2 protein ailesi, pro-apoptotik ve anti-apoptotik mekanizmalarla hücre siklusunda önemli rol oynamaktadır. Bcl-2 proteinleri içerdikleri dört farklı bcl-2 homolog (BH) geninin

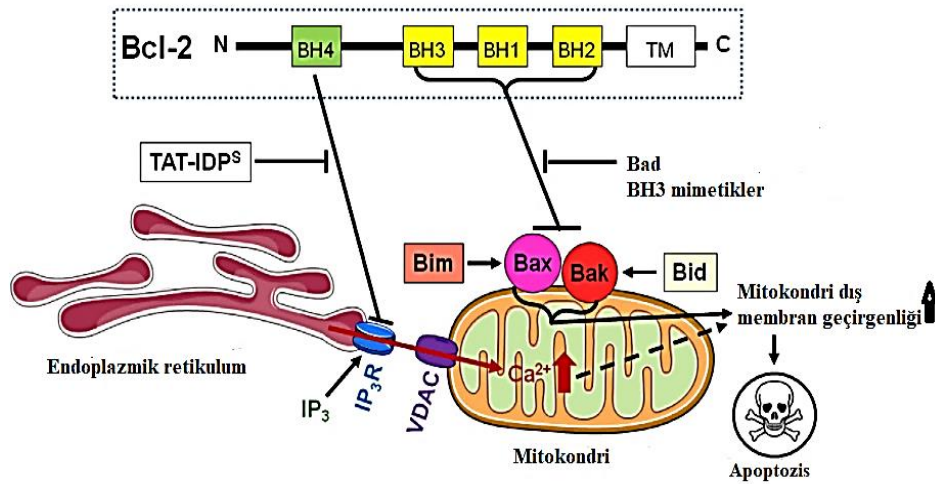
yerleşimine göre, bir tanesi anti-apoptotik, iki tanesi pro-apoptotik olan üç alt gruba ayrılmaktadır. Anti-apoptotik bcl-2 grubu dört farklı BH genini (BH1, BH2, BH3, BH4) içerirken, proapoptotik bcl-2 grubu ise üç farklı BH genini (BH1, BH2, BH3) içeren grup ve sadece BH3 genini içeren gruba ayrılır. Böylece pro-apoptotik elemanlar; bax, bak, bad, bcl-xs, bid, bik, bok, bim ve hrk iken, anti-apoptotik proteinler; bcl-2, bcl-XL, bcl-w, bfl-1 ve mcl-1'den oluşmaktadır (Şekil 2.9.1.1) [8,104]. Karsinomlarda apoptozisin pozitif regülatörleri inaktif, negatif regülatörleri ise aktive durumdadır [104].



Şekil 2.9.1.1: Bcl-2 protein ailesinin pro-apoptotik ve anti-apoptotik grupları [8,104].

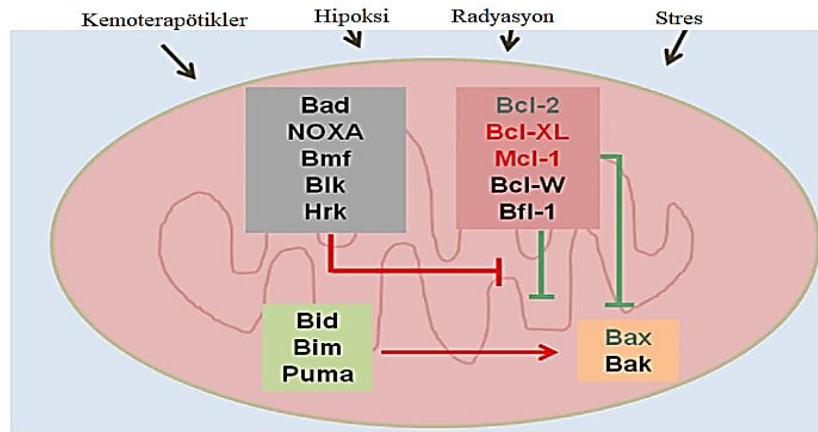
Hücrede bcl-2 mitokondri ve endoplazmik retikulum üzerinden apoptozisi inhibe etmektedir. Mitokondri dış membranında, hidrofobik kleftleri aracılığıyla, Bax ve Bak gibi proapopitotik proteinleri inhibe ederek apoptozisi önler. Bu inhibisyon ise, sadece BH3 gen bölgesi bulunduran Bad ile veya BH3 mimetiklerle baskılanmaktadır. Ayrıca bcl-2 proteini hidrofobik kleftleri aracılığıyla bcl-2 protein ailesinin üyesi olmayan p53 gibi diğer apoptozis regülatör mekanizmalarına da etki etmektedir. Endoplazmik retikulumda ise, N terminal ucundaki BH4 gen bölgesi, intraselüler kalsiyum kanallarından inositol 1,4,5-trifosfat reseptörüne (IP₃R) direkt bağlanarak kalsiyum sinyal yolağını regüle eder ve VDAC protein kompleksinden mitokondri içine Ca²⁺ geçişini baskılar. Sonuç olarak mitokondri dış membran geçirgenliğini azalmakta ve apoptozisi inhibe etmektedir (Şekil 2.9.1.2) [8,9].

Bcl-2 proteini, ilk defa foliküler lenfomalarda tespit edilmiştir. Lenfomalarda tanımlanan t(14;18) mutasyonunda, 18. kromozomda bulunan bcl-2 geninin 14. kromozomun immunglobulin ağır zinciri ile füzyonu sonrasında aşırı lenfosit proliferasyonuna sebep olduğu bildirilmiştir [8,10]. Ayrıca yapılan çalışmalarda, non-Hodgkin lenfomalar ve KHAK'larında da bcl-2 protein ailesinde gen amplifikasyonları tespit edilmiştir [8,105]. Bcl-2 deki gen yapısı ve kopya sayısındaki değişiklikler, birçok maligniteden sorumlu tutulmaktadır [8].



Şekil 2.9.1.2: Bcl 2 proteininin mitokondri ve endoplazmik retikulum üzerinden anti-apoptotik etkisi [9].

Hematolojik malignitelerde ve solid karsinomlarda bcl-2'nin yüksek oranlarda eksprese olduğu bildirilmektedir [10]. Bcl-2 protein ailesi kemoterapötik etkisi, radyasyon, hipoksi gibi stres faktörlerine karşı apoptozisi regüle ederek hücre döngüsünü düzenlemektedir (Şekil 2.9.1.3) [104]. Bcl-2 bu mekanizmayla, tümör davranışını ve tedavisini etkilemektedir ayrıca bcl-2 antiapoptotik etkisiyle de tümör hücrelerinin kemoterapi ve radyoterapiye rezistansından sorumlu tutulmaktadır [106].



Şekil 2.9.1.3: Bcl-2 protein ailesinin hücreyi stres faktörlerinden apoptozisi regüle ederek koruması [8].

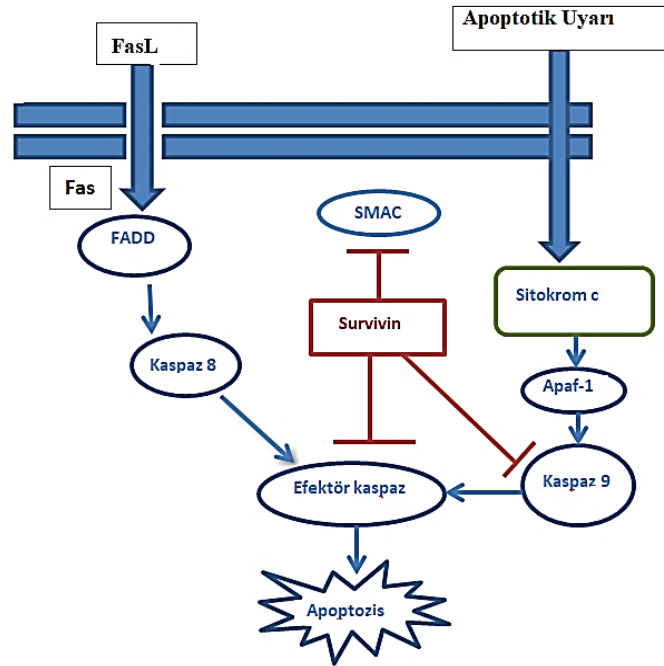
2.9.2: Survivin

Survivin, insanda BIRC5 geni tarafından kodlanan, 16.5 kDa proteine sahip, anti-apoptotik bir proteindir. Normalde sadece embriyonel ve fetal gelişim sırasında bulunmaktadır. Ayrıca erişkinlerde; timositlerde, kemik iliğinde CD34 pozitif kök hücrelerinde ve kolonik epitelin bazal hücrelerinde bulunan bu anti-apoptotik elemana,

akciğer kansinimleri dahil olmak üzere birçok malignitede de rastlandığı bildirilmektedir [11,12,107,108].

Survivin, Apoptoz İnhibitör Protein (IAP), ailesinin sadece bir N- terminal baculovirüs IAP tekrarı (BIR) içeren ve uzun C-terminal α heliks sarmal bölgesi içeren en küçük elemanıdır. BIR gen bölgesi survivin'in anti-apoptotik fonksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Sarmal bölgesi ise, hücre döngüsünde görevli tübülünlere etki etmektedir [109,110].

Survivin proteini apoptozun ekstrinsik yolağına kaspaz 8 üzerinden, intrinsik yolağına ise kaspaz 9 üzerinde etki ederken; bu protein sitokrom c, Apaf-1 ve prokaspaz 9'dan oluşan apoptozom kompleksini de inhibe etmektedir. Ayrıca IAP'lerin aktivitesini bloke eden, bir pro-apoptotik protein olan Smac/DIABLO kompleksi de survivin ile inhibe olmaktadır. Böylece survivin, diğer IAP'lerin anti-apoptotik etkisini de arttırmaya yardımcı olmaktadır (Şekil 2.9.2.1) [109–111].



Şekil 2.9.2.1: Survivin proteininin anti-apoptotik yolda etki mekanizması [112].

Hücrede birçok mekanizma survivin proteininin regülasyonunu kontrol etmektedir. C-Myc ve H-Ras gibi onkoproteinler, PI3K sinyal yolağı üzerinden survivin ekspresyonunu indükleyerek, kanser hücrelerinin yaşam süresini uzatmaktadır. Ayrıca, normalde hücrelerde bulunan p53 ve retinoblastom genlerinin, survivin ekspresyonunu baskıladığı, bu genlerin

hücre döngüsündeki fonksiyonlarında azalma olması durumunda da kanser hücrelerinde survivin artışı olduğu bildirilmektedir [13,113].

Yapılan çalışmalarda akciğer karsinomlarının da dahil olduğu birçok malignitede survivin ekspresyonunda artışın kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akciğer karsinomlarında survivin ekspresyonundaki artışın, p53 gen mutasyonuna bağlı olabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca survivin genindeki polimorfizmlerin de akciğer karsinomlarına yatkınlığı arttırdığı bildirilmektedir [114,115].

Karsinom hücrelerinde ekprese olan survivin proteininin, kemoterapi ve radyoterapi sensitizasyonunda da önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Bu özelliği ile survivinin, akciğer karsinomları da dahil olmak üzere birçok malignitede hedefe yönelik tedavide önemli bir yere sahip olabileceği ifade edilmektedir [15,116,117].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 29.04.2020 tarihinde 2020.04.03 karar numarası ile Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirmeye alınarak onaylanmıştır. Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2020/050 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Hastalar ve doku örnekleri

Bu çalışmada, 2010-2020 yılları arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KKÜTF) Hastanesi Patoloji Laboratuvarında akciğer adenokarsinomu, SHK tanısı verilen olguların rezeksiyon materyalleri ile plevral mezotelyoma tanısı verilen olguların biyopsi materyalleri kullanılmıştır. Rezeksiyon materyallerine ait 12 adet normal akciğer parankimini temsil eden doku kontrol grubu olarak çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Çalışmada tümör grupları 29 adet adenokarsinom, 18 adet SHK ve 10 adet plevral mezotelyoma vakasından oluşmaktadır.

Tümör gruplarına ait vakalar lokalizasyonlarına göre, sağ ya da sol akciğer olarak gruplandırılmıştır. Olgular lenfovasküler invazyon (LVI) ve visseral plevra invazyonu varlığı (var/yok), metastatik lenf nodu olması (pozitif/ negatif) olarak kaydedilmiştir. Tümör gruplarına ait her bir vaka için yaş, cinsiyet, pT, pN ve M'nin de dahil olduğu klinikopatolojik parametreler arşiv kayıtlarından taranarak elde edilmiştir.

Çalışma gruplarına ait H&E boyalı preparatlar arşivden çıkarılarak tekrar değerlendirilmiştir. Akciğer adenokarsinom, SHK ve plevral mezotelyoma tanı ve tiplendirilmeleri için güncel DSÖ kriterleri kullanılmıştır [51]. Çalışmamızda adenokarsinom ve SHK gruplarına ait vakalarda H&E kesitleri, visseral plevra invazyonu ve lenfovasküler invazyon varlığı bakımından tekrar incelenerek kaydedilmiştir. Tümör gruplarına ait patolojik evrelemede AJCC tarafından yapılan güncel TNM sınıflaması kullanılmıştır [52].

Karsinomların oluşum ve progresyonunda hücrel immunité önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Lenfositler tarafından infiltre edilen invaziv tümör alanı (tümör yatağı ve peritümöral stroma dahil), tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) olarak tanımlanmaktadır [118]. Çalışmamızda tümörlere ait H&E boyalı preparatlarda TIL düzeyi değerlendirilerek, 0-2 arasında puanlama yapılmıştır; 0 (%0); 1 (%1-50); 2 (%51-100).

3.2. İmmunohistokimya

Çalışma kapsamındaki gruplardaki lezyonu en iyi temsil eden H&E preparatı belirlenerek, doku blokları çıkarılmıştır. Blokların 4 mikron kalınlığındaki kesitleri (Thermo Fisher Scientific mikrotom cihazı) Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara alınmıştır. Alınan kesitler 65 °C’de 1 saat etüvde deparafinize edilmiştir. İmmün boyama otomatik Ventana Benchmark XT (Basel, İsviçre) cihazı kullanılarak, Bcl-2 FLEX (Fare monoklonal, Kat. No: 20073581) ve survivin EP119 (Tavşan monoklonal, Kat. No: AC-0113RUO) antikorları ile gerçekleştirilmiştir. Boyanan preparatlar ışık mikroskopunda (Leica DM LS2) değerlendirilmiştir. Pozitif kontrol olarak survivin için normal kolon mukozası ve bcl-2 için ise tonsil kullanılmıştır.

3.3. İmmunohistokimyasal boyamanın değerlendirilmesi

Çalışma gruplarına yapılan İHK’sal boyamaların değerlendirme, pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma yoğunluğuna göre yapılmıştır. Survivin ile tümörlerde nükleer boyanma saptanmıştır. Pozitif nükleer boyanan hücrelerinin yüzdesine göre yapılan değerlendirmede, 0-5 arasında puanlama yapılmıştır; 0 (%0); 1 (%1-5); 2 (%6-25); 3 (%26-50); 4 (%51-75); 5 (%76-100). Survivin ile nükleer boyanma yoğunluğu ise; 0 (boyanma olmaması), 1 (zayıf), 2 (orta) ve 3 (kuvvetli) olarak puanlanmıştır. Değerlendirme sonucunda elde edilen puanlar çarpılarak son puan hesaplanmış ve istatistiksel olarak değerlendirmek amacıyla bu sonuçlar; skor 0 (0), skor 1(1,2,3,4), skor 2 (6,8,9,10,12,15) olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Bcl-2 ile yapılan İHK’sal boyamalarda, tümörde sitoplazmik immunreaktivite varlığı saptanmıştır. Bcl-2 immün pozitivite saptanan tümör hücrelerin yüzdesine göre, 0-5 arasında puanlama uygulanmıştır; 0 (boyanma olmaması); 1 (%1-5); 2 (%6-25); 3 (%26-50); 4 (%51-75); 5 (%76-100). Bcl-2 immün boyanma yoğunluğuna göre yapılan değerlendirmede ise; 0 (boyanma olmaması), 1 (zayıf), 2 (orta) ve 3 (kuvvetli) olarak puanlanma yapılmıştır. Elde edilen puanlar çarpılarak son puan hesaplanmış ve istatistiksel olarak değerlendirmek amacıyla çarpım sonuçları; skor 0 (0), skor 1(1), skor 2 (2,3,4,8,15) olarak gruplandırılmıştır.

Çalışmada TIL’lerde İHK’sal sitoplazmik bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır. Lenfositlerde immün boyanmanın yüzdesi belirlenerek 3 gruba ayrılmıştır: Skor 0 (boyanma yok), skor 1 (<%50) ve skor 2 (>%50).

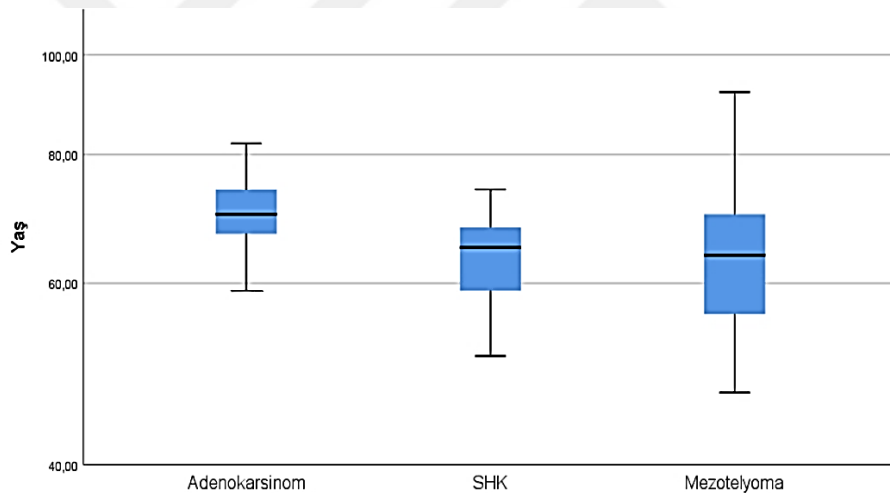
3.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz işlemleri, paket program (SPSS 23.0, Chicago, III, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Gruplara ait tanımlayıcı istatistikler veri sayısı (n) ve grup içindeki yüzde oranları şeklinde raporlanmıştır. Grupların immünohistokimyasal boyamalarının karşılaştırılması amacıyla *Kruskal Wallis*, *Mann-Whitney U* ve *Spearman's rank korelasyon katsayısı* testleri kullanılmıştır. Klinikopatolojik parametreler ile İHK'sal veriler arasındaki ilişki ise Pearson Ki-Kare ve Spearman's rank korelasyon katsayı testleri ile analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ düzeyi kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

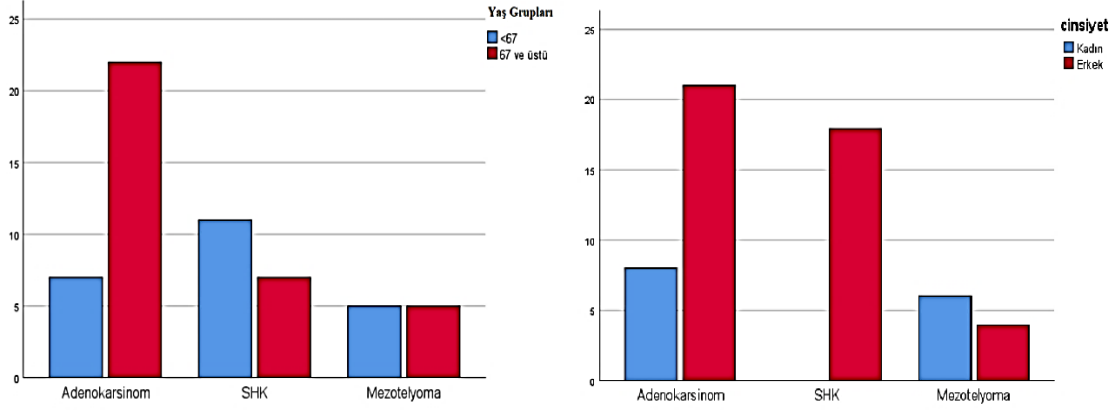
Çalışmamız kapsamında 2011-2021 yılları arasında KKÜTF Hastanesi Patoloji bölümünde tanı almış olan 29 akciğer adenokarsinomu, 18 adet akciğer SHK ve 10 adet plevral mezotelyoma olguları ile yapılmıştır. Ayrıca tümör rezeksiyon materyallerine ait olan 12 normal akciğer parankimi, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada bulunan tümör gruplarına ait yaş dağılımları; akciğer adenokarsinomunda 55-82; akciğer SHK'da 52-74 ve plevral mezotelyomada 47-92 arasındadır. Akciğer adenokarsinomunda ortalama yaş $69,9 \pm 6,81$; akciğer SHK'da $63 \pm 6,30$ ve plevral mezotelyomada $66,2 \pm 13,79$ olarak saptanmıştır (Şekil 4.1). Adenokarsinom olgularının 13'ü (%44,8'i) 70 yaş altı, 16'sı (%55,2) 70 yaş üstü; SHK olgularının, 8'i (%44,4) 63 yaş altı, 10'u (%55,6) 63 yaş üstü; plevral mezotelyoma olgularının ise, 5'i (%50) 65 yaş altı, 5'i (%50) 65 yaş üstü vakalardan oluşmaktaydı. Tüm tümör gruplarının ortalama yaşı ise $67 \pm 1,18$ olarak saptanmıştır.



Şekil 4.1: Tümör gruplarının yaşlara göre dağılımı.

Tümör gruplarında bulunan olguların cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde; adenokarsinom grubunda 21 vaka (%72,4) erkek, 8 vaka kadın (%27,6); SHK grubunun tamamı (%100) erkek; plevral mezotelyoma grubunda (%40) 4 vaka erkek, 6 vaka (%60) kadın olarak saptandı. Tümörün lokalizasyonuna göre; adenokarsinom grubunun 15'i (%51,7) sağ akciğer, 14'ü (%48,3) sol akciğer; SHK grubunun 11'i (%61,1) sağ akciğer, 7'si (%38,9) sol akciğer yerleşimli idi. Cinsiyete göre dağılımları değerlendirildiğinde, SHK olgularının adenokarsinom olgularına göre anlamlı şekilde erkeklerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p=0,014$). Adenokarsinom grubunun SHK ve plevral mezotelyomaya göre 67 yaş üstü hastalarda daha fazla bulunduğu saptanmıştır ($p=0,034$) (Şekil 4.2). Tümör lokalizasyonu

bakımından adenokarsinom ve SHK grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tümör gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1’de, adenokarsinom ve SHK grubunda tümör lokalizasyonu dağılımı Tablo 4.2’de özetlenmiştir.



Şekil 4.2: Tümör gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Tablo 4.1: Adenokarsinom, SHK ve plevral mezotelyoma grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı

		Adenokarsinom n (%)	SHK n (%)	Mezotelyoma n (%)	p
Yaş	<67	13 (%44,8)	11 (%61,1)	5 (%50)	0,038*
	≥67	16 (%55,2)	7 (%38,9)	5 (%50)	
Cinsiyet	Kadın	8 (%27,6)	0 (%0)	6 (%60)	0,003*
	Erkek	21 (%72,4)	18 (%100)	4 (%40)	

SHK: Skuamöz hücreli karsinom * $p<0,05$

Tablo 4.2: Adenokarsinom ve SHK grubunda tümörün lokalizasyonuna göre dağılımı

		Adenokarsinom n (%)	SHK n (%)	p
Lokalizasyon	Sağ akciğer	15(%51,7)	11 (%61,1)	0,373
	Sol akciğer	14(%48,3)	17 (%38,9)	

Çalışmada adenokarsinom grubunda vakaların 24’ü (%82,8) asiner tip, 5’i (%17,2) solid tip olarak saptanmıştır. Solid paterne sahip olgularda LVİ ve lenf nodu metastaz varlığı asiner tipe göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,04$). Patolojik evrelemeye göre; pT1 tümörler 15 adet (%51,7), pT2 olan 7 (%24,1), pT3 olan 5 (%17,2) ve pT4 olan 2 vaka (%6,9) tespit edilmiştir. Lenf nodu metastazı 9 olguda (%31) varken, 20 olguda (%69) yoktu. Uzak organ metastazı 7 (%24,1) vakada saptanırken (M1), 22’sinde

(%75,9) metastaz yok (M0) olarak tespit edildi. Olguların 4'ünde (%13,8) LVİ varken 25 olguda (%86,2) saptanmadı. LVİ saptanan olguların %75'inde uzak metastaz tespit edildi. LVİ saptanan vakalarda LVİ saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı (p=0,01) şekilde uzak metastaz bulunmuştur.

Adenokarsinom grubunda, 23 (%79,3) vakada visseral plevra invazyonu yok iken 6 vakada (%20,7) saptandı. Evrelerine göre ise; 15 (%51,7) vaka evre I, 6 (%20,7) vaka evre II, 1 (%3,4) vaka evre III, 7 (%24,1) vaka evre IV idi. Adenokarsinom grubundaki olguların klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Adenokarsinom grubunun klinikopatolojik verilere göre dağılımı

		n (%)
Alt tip	Asiner	24 (%82,8)
	Solid	5 (%17,2)
T	T1	15 (%51,7)
	T2	7 (%24,1)
	T3	5 (%17,2)
	T4	2 (%6,9)
N	N0	20 (%69)
	N1-3	9 (%31)
M	M0	22 (%75,9)
	M1	7 (%24,1)
Evre	I	15 (%51,7)
	II	6 (%20,7)
	III	1 (%3,4)
	IV	7 (%24,1)
LVİ	Yok	25 (%86,2)
	Var	4 (%13,8)
Plevra İnvazyonu	Yok	23 (%79,3)
	var	6 (%20,7)

LVİ: Lenfovasküler invazyon

Çalışma kapsamında SHK grubu iyi, orta ve az diferansiye vakalardan oluşmaktaydı. Olguların 9'u (%50) iyi diferansiye, 7'si (%38,9) orta derece diferansiye, 2'si (%11,1) az diferansiye olarak saptanmıştır. Patolojik evrelemeye göre incelendiğinde; pT1 olan 9 (%50), pT2 olan 6 (%33,3), pT3 olan 2 (%11,1), pT4 olan 1 (%5,6) vaka tespit edilmiştir. Metastatik lenf nodu varlığı bakımından; 17 (%94,4) olguda lenf nodu metastazı yokken, 1 (%5,6)

olguda lenf nodu metastazı saptanmıştır. SHK olgularının tamamında uzak organ metastazı bulunmamaktadır. Olguların 15'inde (%83,3) LVİ yokken, 3'ünde (%16,7) LVİ tespit edilmiştir. Visseral plevra invazyonu 3 (%16,7) vakada bulunurken 15 (%83,3) vakada saptanmamıştır. SHK grubundaki olguların klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4: SHK grubunun klinikopatolojik verilere göre dağılımı

		n (%)
Diferansiyasyon	İyi	9 (%50)
	Orta	7 (%38,9)
	Kötü	2 (%11,1)
T	T1	9 (%50)
	T2	6 (%33,3)
	T3	2 (%11,1)
	T4	1 (%5,6)
N	N0	17 (%94,4)
	N1-3	1 (%5,6)
M	M0	18 (%100)
	M1	0 (%0)
Evre	I	12 (%66,7)
	II	3 (%16,7)
	III	3 (%16,7)
	IV	0 (%0)
LVİ	Yok	15 (%83,3)
	Var	3 (%16,7)
Plevra İnvazyonu	Yok	15 (%83,3)
	Var	3 (%16,7)

SHK: Skuamöz hücreli karsinom; LVİ: Lenfovasküler invazyon

Plevral mezotelyoma grubunda olguların 8'i (%80) epiteloid ve 2'si (%20) bifazik tip olarak saptanmıştır. Bu gruba ait tümörlerin 4'ü (%40) pT1, 4'ü (%40) pT2, 2'si (%20) pT3 olarak belirlendi. Lenf nodu metastazı 1 (%10) olguda, uzak organ metastazı ise 4 (%40) olguda saptanmıştır.

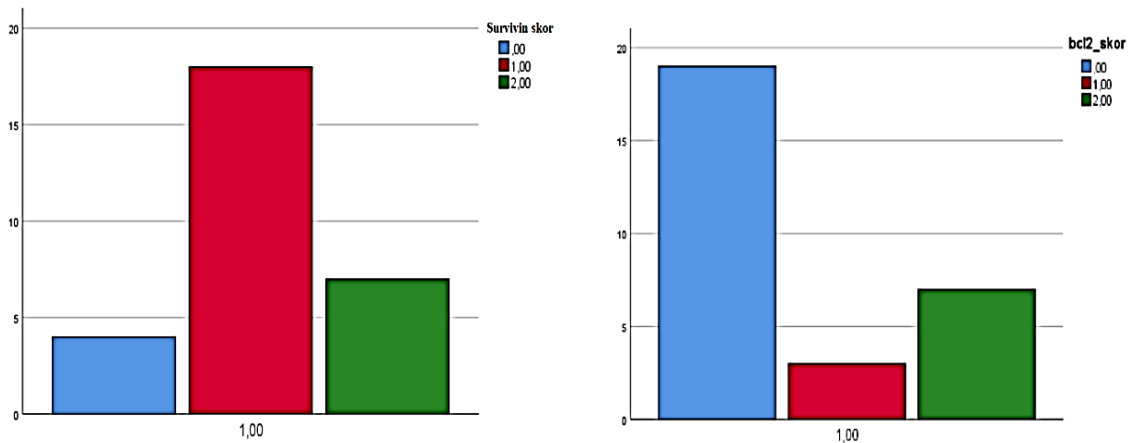
Adenokarsinom grubunda TIL varlığı değerlendirildiğinde; olguların 1'i (%3,4) skor 0, 10'u (%34,5) skor 1, 18'i (%62,1) skor 2 olarak saptanmıştır. Plevra invazyonu bulunmayan olgularda plevral invazyonu bulunanlara göre, anlamlı şekilde daha yüksek TIL

varlığı tespit edilmiştir ($p=0,013$). Bu grupta TIL'ler ile yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

SHK grubunda TIL varlığı bakımından; olguların 2'si (%11,1) skor 1, 16'sı (%88,9) ise skor 2 olarak bulunmuştur. Bu grupta pT1+T2 olan olgularda pT3+T4 olanlara göre daha anlamlı olarak daha fazla TIL varlığı bulunmuştur ($p=0,05$). Ayrıca ileri evrede bulunan vakalarda TIL oranının anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır ($p=0,004$). SHK grubunda TIL ile yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

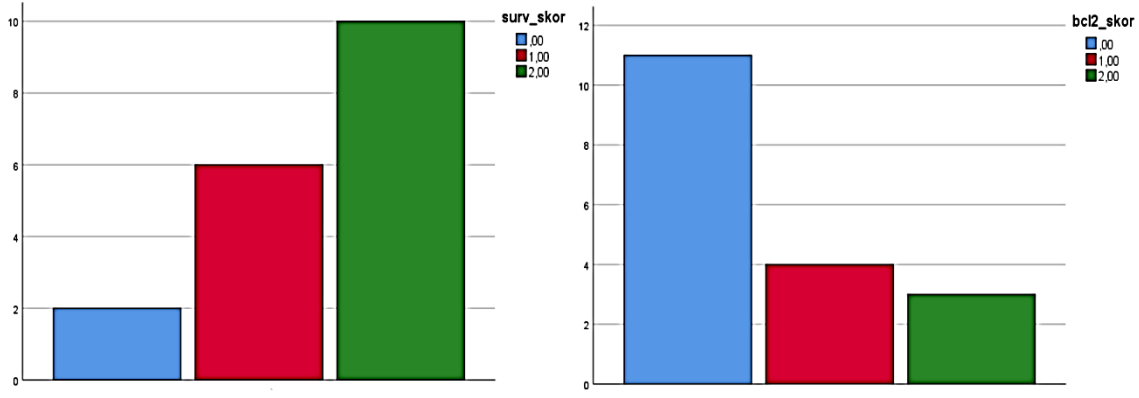
TIL varlığı plevral mezotelyoma grubunda, 8 (%80) olgu skor 1, 2 (%20) olgu ise skor 2 olarak bulunmuştur. Bu grupta TIL ile yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Adenokarsinom grubunda survivin ile yapılan İHK değerlendirmede; 7 (%24,1) vaka skor 2, 18 (%62,1) vaka skor 1, 4 (%13,8) vaka ise skor 0 olarak tespit edilmiştir. Bcl-2 İHK ekspresyonu ise; 7 (%24,1) vaka skor 2, 3 (%10,4) vaka skor 1, 19 (%65,5) vaka skor 0 olarak saptanmıştır (Şekil 4.3).



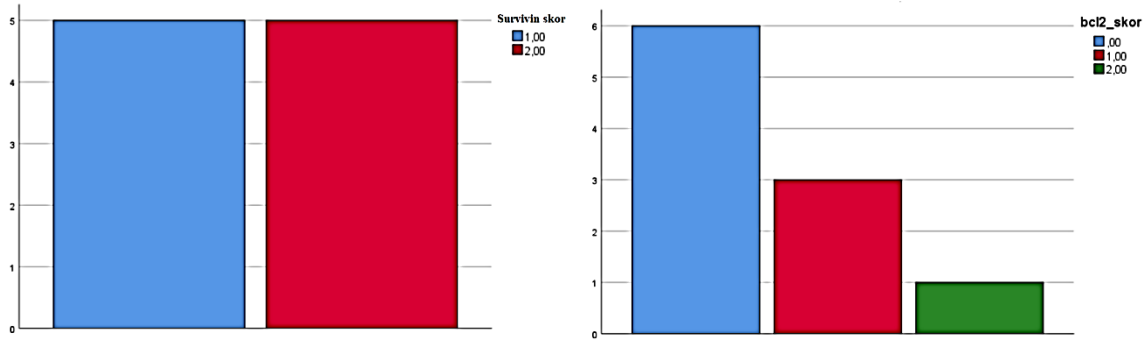
Şekil 4.3: Adenokarsinom grubunda olguların survivin ve bcl-2 skorlarına göre dağılımı.

SHK grubunda survivin İHK değerlendirmesinde; 10 (%55,6) vaka skor 2, 6 (%33,3) vaka skor 1, 2 (%11,1) vaka skor 0 olarak saptanmıştır. Bcl-2 vakaların 3'ünde (%16,7) skor 2 iken 4'ünde (%22,2) skor 1, 11'inde (%61,1) skor 0 olarak belirlenmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: SHK olgularının survivin ve bcl-2 skorlarına göre dağılımı.

Plevral mezotelyoma grubunda İHK'sal survivin ekspresyonu bakımından 5 olgu (%50) skor 2 iken 5 olgu (%50) skor 1 olarak saptanmıştır. Bcl-2 ile yapılan değerlendirmede ise; vakaların 1'i (%10) skor 2, 3'ü (%30) skor 1, 6'sı (%60) skor 0 olarak saptanmıştır (Şekil 4.5). Çalışma kapsamına alınan normal parankim örneklerinde, survivin ve bcl-2 ekspresyonu tespit edilmemiştir. Tümör gruplarına ait survivin ve bcl-2 İHK ekspresyonları Tablo 4.5'te özetlenmiştir.



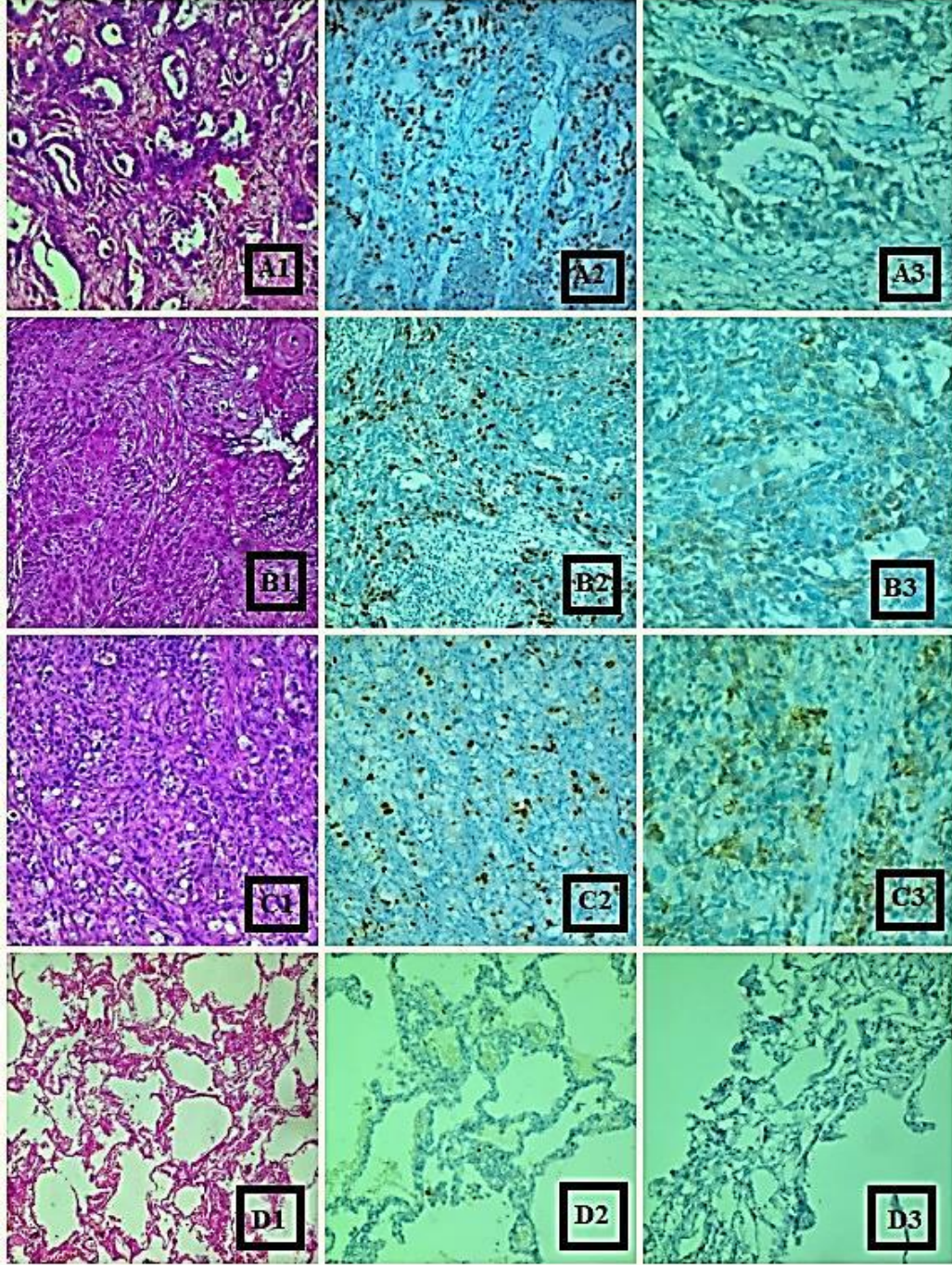
Şekil 4.5: Plevral mezotelyoma olgularının survivin ve bcl-2 skorlarına göre dağılımı.

Tablo 4.5: Tümör gruplarında survivin ve bcl-2 skor dağılımları

		Adenokarsinom n(%)	SHK n(%)	Plevral mezotelyoma n(%)
Survivin	Skor 0	4 (%13,8)	2 (%11,1)	0 (%0)
	Skor 1	18 (%62,1)	6 (%33,3)	5 (%50)
	Skor 2	7 (%24,1)	10 (%55,6)	5 (%50)
Bcl-2	Skor 0	19 (%65,5)	11 (%61,1)	6 (%60)
	Skor 1	3 (%10,4)	4 (%22,2)	3 (%30)
	Skor 2	7 (%24,1)	3 (%16,7)	1 (%10)

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

Çalışma kapsamına dahil edilen tümör gruplarında survivin ve bcl-2 belirteçleri ile pozitif immunoekspresyonlar ve normal akciğer parankiminde izlenen negatif boyanma Resim 4.1’de gösterilmiştir.



Resim 4.1: Asiner adenokarsinomda (H&E, x100) (A1), survivin (x100) (A2) ile nükleer, bcl-2 (x20) (A3) ile sitoplazmik boyanma. SHK’da (H&E, x100) (B1), survivin (x100) (B2) ile nükleer, bcl-2 (x20) (B3) ile sitoplazmik boyanma. Plevral mezotelyomada (H&E, x100) (C1), survivin (x100) (C2) ile nükleer, bcl-2 (x20) (C3) ile sitoplazmik boyanma. Normal akciğer parankimi (H&E, x4) (D1) ve bu grupta survivin (x100) (D2) ve bcl-2 (x100) (D3) ile negatif boyanma.

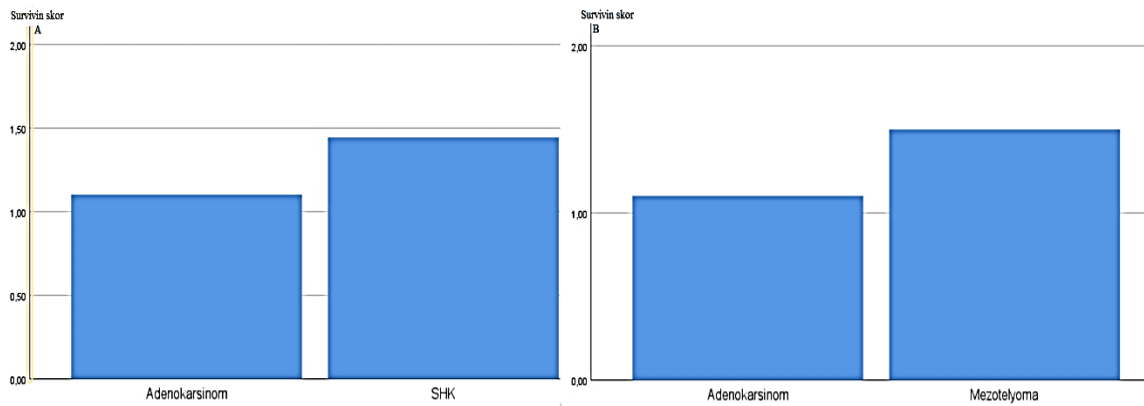
Çalışma kapsamında tümör grupları arasında İHK'sal belirteçler karşılaştırıldığında, adenokarsinom, SHK ve plevral mezotelyoma olgularında, normal parankime göre survivin ekspresyonu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmasa da, adenokarsinom, SHK ve plevral mezotelyoma gruplarında bcl-2 ekspresyonu normal parankime göre daha fazla tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,071$; $p=0,060$; $p=0,078$). Tümör grupları ve normal parankim arasındaki İHK'sal belirteçlerin dağılımı Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6: Tümör grupları ve normal parankimde survivin ve bcl-2 ekspresyonu

		Adenokarsinom (%)	SHK n(%)	Plevral mezotelyoma n(%)	Normal parankim n(%)
Survivin	Skor 0	4 (%13,8)	2 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)
	Skor 1	18 (%62,1)	6 (%33,3)	5 (%50)	0 (%0)
	Skor 2	7 (%24,1)	10 (%55,6)	5 (%50)	0 (%0)
Bcl-2	Skor 0	19 (%65,5)	11 (%61,1)	6 (%60)	0 (%0)
	Skor 1	3 (%10,4)	4 (%22,2)	3 (%30)	0 (%0)
	Skor 2	7 (%24,1)	3 (%16,7)	1 (%10)	0 (%0)

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

Çalışmada tümör grupları karşılıklı değerlendirildiğinde, istatistiksel açıdan anlam bulmasak da, survivin ekspresyonu SHK'larda adenokarsinom grubuna göre daha fazla ($p=0,066$) idi. Ayrıca istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmasak da, survivin ekspresyonunun mezotelyoma grubunda adenokarsinom grubuna göre daha yüksek ($p=0,081$) olduğu saptanmıştır (Şekil 4.6 A,B). SHK ile mezotelyoma grupları arasında ise, survivin ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$).



Şekil 4.6: Adenokarsinom ile SHK (A), Adenokarsinom ile Mezotelyoma (B) grupları arasında survivin skorlarının dağılımı.

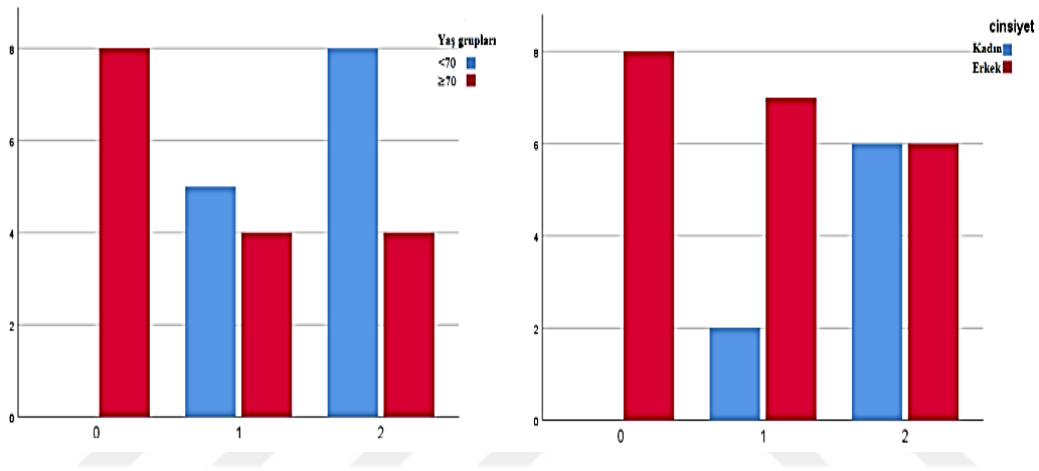
Çalışmada adenokarsinom grubuna ait survivin ve bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı Tablo 4.7’de özetlenmiştir. Adenokarsinom grubunda survivin ve bcl-2 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, LVİ ve plevral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7: Adenokarsinom grubunda survivin ve bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı

		Skor 0 n(%)		Skor 1 n(%)		Skor 2 n(%)		p	
		Survivin	Bcl-2	Survivin	Bcl-2	Survivin	Bcl-2	Survivin	Bcl-2
Yaş	<70	2(25,4)	8(61,5)	9(69,2)	3(23,1)	2(%15,4)	2(15,4)	0,611	0,106
	≥70	2 (12,5)	11(68,8)	9 (56,3)	0(0)	5 (31,3)	5(31,3)		
Cinsiyet	Kadın	1(12,5)	6(75)	5 (62,5)	1(12,5)	2 (25)	1(12,5)	0,991	0,663
	Erkek	3(14,3)	13(61,9)	13(61,9)	2(9,5)	5 (23,8)	6(28,6)		
Tümör lokalizasyonu	Sağ akciğ	2(13,3)	9(60)	10(66,7)	1(6,7)	3 (20)	5(33,3)	0,847	0,441
	Sol akciğ	2(14,3)	10(71,4)	8 (57,1)	2(14,3)	4 (28,6)	2(14,3)		
Tümör alt tipi	Asiner	4(16,7)	1(66,7)	14(58,3)	3(12,5)	6 (25)	5(20,8)	0,552	0,527
	Solid	0(0)	3(60)	4 (80)	0(0)	1 (20)	2(40)		
T	pT1	4 (26,7)	12(80)	7 (46,6)	2(13,3)	4 (26,7)	1(6,7)	0,453	0,149
	pT2	0 (0)	3(42,9)	5 (71,4)	0(0)	2 (28,6)	4(57,1)		
	pT3	0 (0)	2(40)	4 (80)	1(20)	1 (20)	2(40)		
	pT4	0 (0)	2(100)	2 (100)	0(0)	0 (0)	0(0)		
N	N0	3 (13,6)	15(68,2)	15 (68,2)	2(9,1)	4 (18,2)	5(22,7)	0,855	0,389
	N1	1 (14,2)	4(57,1)	3 (42,9)	1(14,3)	3 (42,9)	2(28,6)		
M	M0	3 (13,6)	13(59,1)	12 (54,5)	3(13,6)	7 (31,8)	6(27,3)	0,217	0,387
	M1	1 (14,3)	1(85,7)	6 (85,7)	0(0)	0 (0)	1(14,3)		
Evre	I	3 (20)	10(66,7)	8 (53,3)	2(13,3)	4 (26,7)	3(20)	0,400	0,537
	II	0 (0)	2(33,3)	3 (50)	1(16,7)	3 (50)	3(50)		
	III	0 (0)	1(100)	1 (100)	0(0)	0 (0)	0(0)		
	IV	1 (14,3)	6(85,7)	6 (85,7)	0(0)	0 (0)	1(14,3)		
LVİ	Var	0 (0)	3(75)	4 (100)	0(0)	0 (0)	1(25)	0,242	0,761
	Yok	4 (16)	16(64)	14 (56)	3(12)	7 (28)	6(24)		
Plevra invazyonu	Var	0 (0)	4(66,6)	4 (66,7)	1(16,7)	2 (33,3)	1(16,7)	0,513	0,791
	Yok	4 (17,4)	15(65,2)	14 (60,9)	2(8,7)	5 (21,7)	6(26,1)		

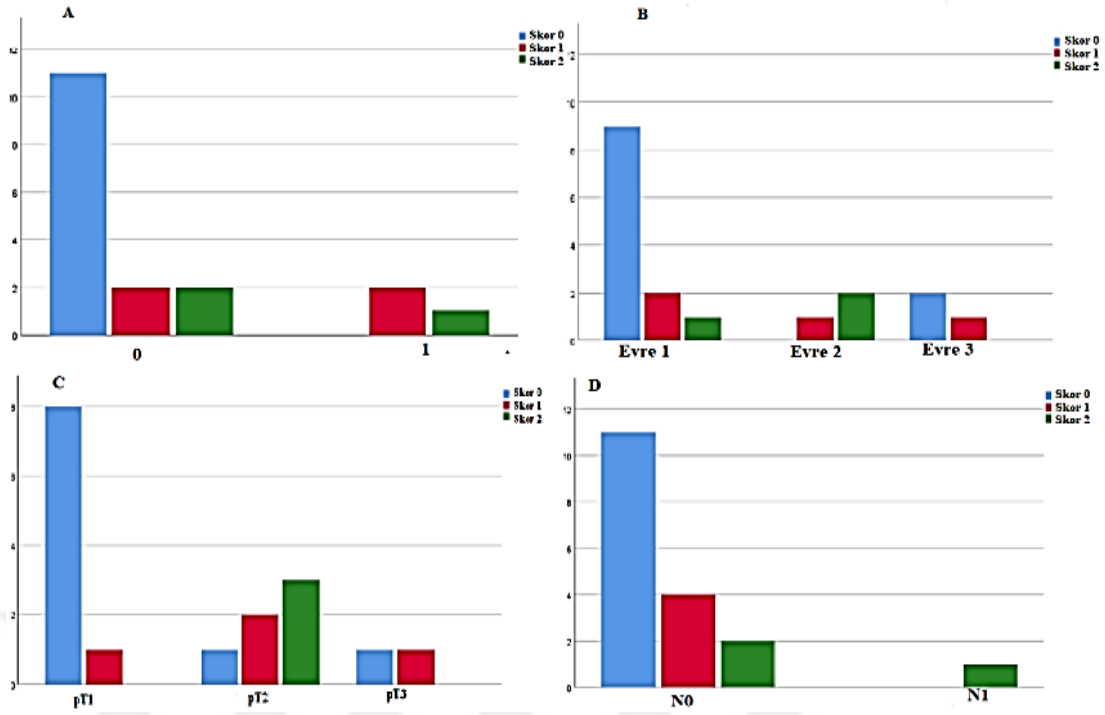
LVİ: Lenfovasküler invazyon

Adenokarsinom grubunda TIL’lerde bcl-2 varlığı değerlendirildiğinde; 70 yaşın üzerindeki vakalarda bcl-2 TIL ekspresyonunun anlamlı ölçüde azaldığı ($p=0,01$) saptanmıştır (Şekil 4.7). Erkeklerde bcl-2 eksprese TIL’lerin kadınlara göre anlamlı şekilde yüksek ($p=0,04$) olduğu tespit edilmiştir. TIL’lerde bcl-2 ekspresyonu, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmasa da ($p=0,09$), LVİ olmayan olgularda LVİ olanlara göre daha fazla saptanmıştır. TIL’lerde bcl-2 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu, tümör alt tipleri, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, LVİ ve plevral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Adenokarsinom olgularında, TIL’lerdeki bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı Tablo 4.8’de özetlenmiştir.



Şekil 4.7: Adenokarsinom grubunda TIL’lerdeki bcl-2 ekspresyonunun yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı.

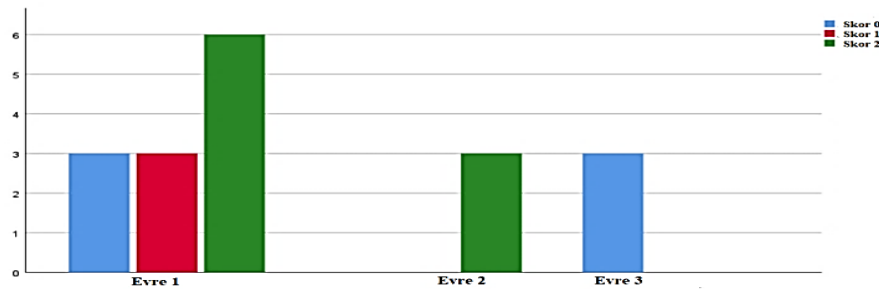
SHK grubunda survivin ve bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da, LVİ saptanan ve ileri evre tümörlerde daha fazla bcl-2 ekspresyonu tespit edilmiştir (Şekil 4.8A,B). Ayrıca bcl-2’nin pT2 ve pT3 olgularda pT1 olgulara göre ve N1 olgularda N0 olgulara göre daha fazla eksprese olduğu izlenmiştir (Şekil 4.8C,D). SHK grubunda survivin ve bcl-2 ekspresyonu ile yaş grubu, tümör lokalizasyonu, tümör diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı, LVİ ve plevral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). SHK grubuna ait survivin ve bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı Tablo 4.9’da özetlenmiştir.



Şekil 4.8: SHK grubunda; bcl-2 ekspresyonunun lenfovasküler invazyona göre dağılımı (A), tümör evresine göre dağılımı (B), pT'ye göre dağılımı (C), lenf nodu metastazına göre dağılımı (D).

SHK grubunda TIL'lerdeki bcl-2 ekspresyonunun evre I tümörlerde evre II-III tümörlere göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,045$) (Şekil 4.9). Bu grupta TIL'lerdeki bcl-2 ekspresyonu ile yaş grubu, tümör lokalizasyonu, tümör diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı, LVİ ve plevral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). SHK grubunda TIL'lerde saptanan bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Adenokarsinom ve SHK grubunda TIL varlığı ile TIL'lerde saptanan bcl-2 ekspresyonu Resim 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.9: SHK grubunda, TIL'lerdeki bcl-2 ekspresyonu ile tümör evrelerine göre dağılımı.

Tablo 4.8: Adenokarsinom grubunda TIL’lerde bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı

		Skor 0 n(%)	Skor 1 n(%)	Skor 2 n(%)	p
Yaş	<70	0(0)	5(38,5)	8(61,5)	0,01*
	≥70	8(50)	4(25)	4(25)	
Cinsiyet	Kadın	0(0)	2(25)	6(75)	0,04*
	Erkek	8(38,1)	7(33,3)	6(28,6)	
Tümör lokalizasyonu	Sağ akciğer	3(20)	6(40)	6(40)	0,480
	Sol akciğer	5(35,7)	3(21,4)	6(42,9)	
Tümör alt tipi	Asiner	6(25)	7(29,2)	11(45,8)	0,560
	Solid	2(40)	2(40)	1(20)	
T	pT1	3(20)	5(33,3)	7(46,7)	0,884
	pT2	2(28,6)	2(28,6)	3(42,8)	
	pT3	2(20)	1(20)	2(40)	
	pT4	1(50)	1(50)	0(0)	
N	N0	6(27,3)	7(31,8)	9(40,9)	0,987
	N1	2(28,6)	2(28,6)	3(42,8)	
M	M0	6(27,3)	6(27,3)	10(45,4)	0,675
	M1	2(28,6)	3(42,8)	2(28,6)	
Evre	I	3(20)	4(26,7)	8(53,3)	0,503
	II	3(50)	1(16,7)	2(33,3)	
	III	0(0)	1(100)	0(0)	
	IV	2(28,6)	3(42,8)	2(28,6)	
LVİ	Var	1(25)	3(75)	0(0)	0,09
	Yok	7(28)	6(24)	12(48)	
Plevra invazyonu	Var	3(50)	0(0)	3(50)	0,145
	Yok	5(21,8)	9(39,1)	9(39,1)	

LVİ: Lenfovasküler invazyon *p<0,05

Tablo 4.9: SHK grubunda survivin ve bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı

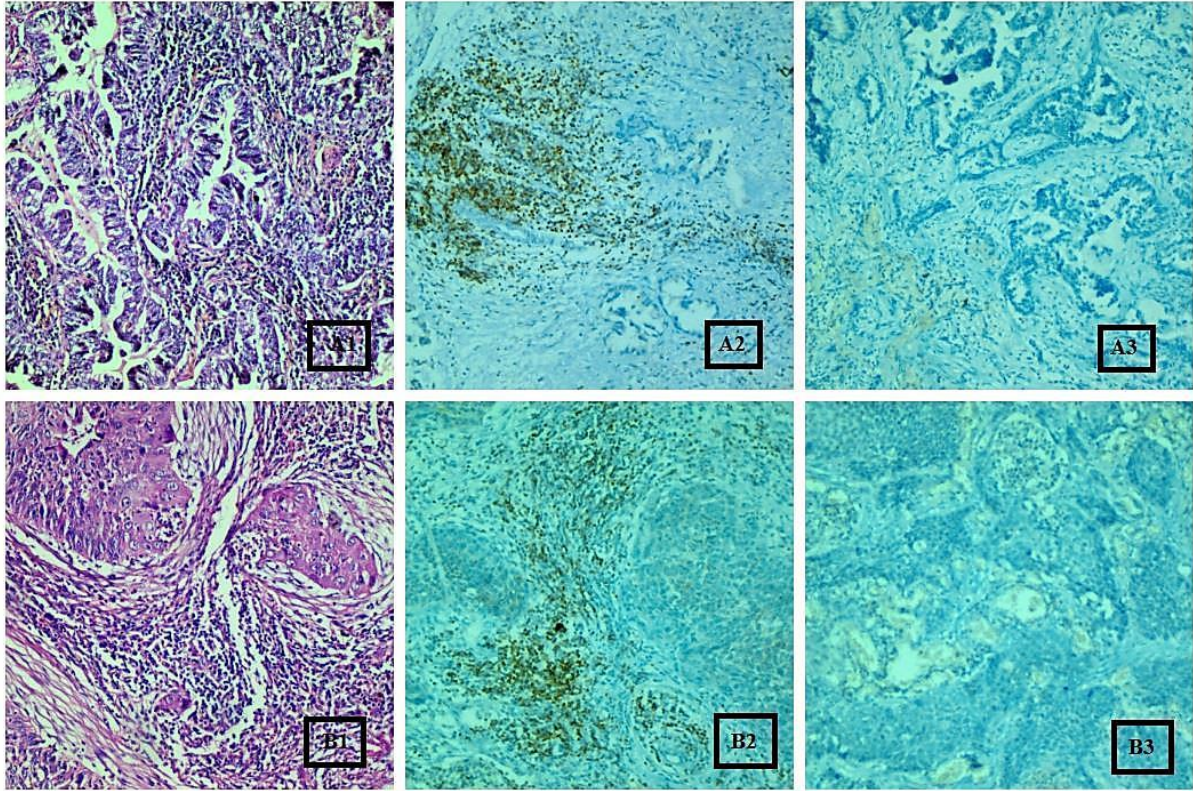
		Skor 0 n(%)		Skor 1 n(%)		Skor 2 n(%)		p	
		Survivin	Bcl-2	Survivin	Bcl-2	Survivin	Bcl-2	Survivin	Bcl-2
Yaş	<63	0(0)	6(75)	3(37,5)	1(12,5)	5(62,5)	1(12,5)	0,911	0,544
	≥63	2(20)	5(50)	3(30)	3(30)	5(50)	2(20)		
Tümör lokalizasyonu	Sağ akciğer	1(9,1)	7(63,6)	3(27,3)	2(18,2)	7(63,6)	2(18,2)	0,688	0,871
	Sol akciğer	1(14,2)	4(57,1)	3(42,9)	2(28,6)	3(42,9)	1(14,3)		
Tümör diferansiyasyonu	İyi	1(11,2)	4(44,4)	4(44,4)	3(33,3)	4(44,4)	2(22,2)	0,280	0,611
	Orta	0(0)	5(71,4)	2(28,6)	1(14,3)	5(71,4)	1(14,3)		
	Az	1(50)	2(100)	0(0)	0(0)	1(50)	0(0)		
T	pT1	2(22,2)	8(88,9)	2(22,2)	1(11,1)	5(55,6)	0(0)	0,327	0,085
	pT2	0(0)	1(16,7)	2(33,3)	2(33,3)	4(66,7)	3(50)		
	pT3	0(0)	1(50)	2(100)	1(50)	0(0)	0(0)		
	pT4	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)		
N	N0	2(11,8)	11(64,7)	6(35,3)	4(23,5)	9(52,9)	2(11,8)	0,655	0,071
	N1	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)	1(100)		
Evre	I	2(16,7)	9(75)	4(33,3)	2(16,7)	6(50)	1(8,3)	0,355	0,084
	II	0(0)	0(0)	0(0)	1(33,3)	3(100)	2(66,7)		
	III	0(0)	2(66,7)	2(66,7)	1(33,3)	1(33,3)	0(0)		
LVİ	Var	0(0)	0(0)	0(0)	2(66,7)	3(100)	1(33,3)	0,237	0,05
	Yok	2(13,3)	11(73,3)	6(40)	1(13,3)	7(46,7)	2(13,3)		
Plevra invazyonu	Var	0(0)	1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)	2(66,7)	1(33,3)	0,787	0,534
	Yok	0(13,3)	10(66,7)	5(33,3)	3(20)	8(53,3)	2(13,3)		

SHK: Skuamöz hücreli karsinom; LVİ: Lenfovasküler invazyon

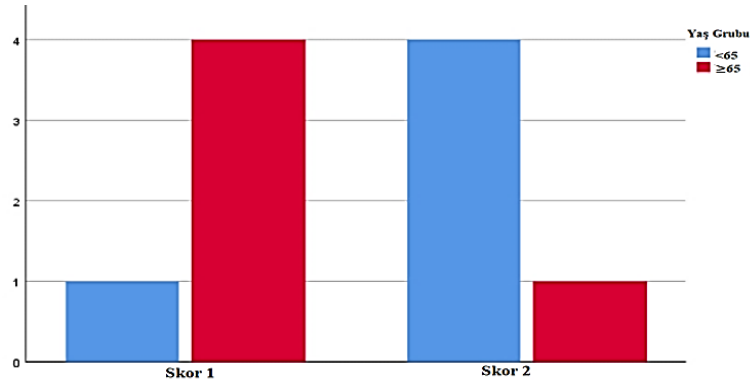
Tablo 4.10: SHK grubunda TIL'lerde bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı

		Skor 0 n(%)	Skor 1 n(%)	Skor 2 n(%)	p
Yaş	<63	2(25)	2(25)	4(50)	0,638
	≥63	4(40)	1(10)	5(50)	
Tümör lokalizasyonu	Sağ akciğer	3(27,3)	3(27,3)	5(45,4)	0,311
	Sol akciğer	3(42,9)	0(0)	4(57,1)	
Tümör diferansiyasyonu	İyi	5(55,6)	1(11,1)	3(33,3)	0,194
	Orta	0(0)	2(28,6)	5(71,4)	
	Az	1(50)	0(0)	1(50)	
T	pT1	2(22,2)	2(22,2)	5(55,6)	0,286
	pT2	1(16,7)	1(16,7)	4(66,6)	
	pT3	2(100)	0(0)	0(0)	
	pT4	1(100)	0(0)	0(0)	
N	N0	6(35,3)	3(17,6)	8(47,1)	0,589
	N1	0(0)	0(0)	1(100)	
Evre	I	3(25)	3(25)	6(50)	0,045*
	II	0(0)	0(0)	3(100)	
	III	3(100)	0(0)	0(0)	
LVİ	Var	0(0)	0(0)	3(100)	0,165
	Yok	6(40)	3(20)	6(40)	
Plevra invazyonu	Var	1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)	0,670
	Yok	5(33,3)	2(13,3)	8(53,3)	

SHK: Skuamöz hücreli karsinom; TIL: Tümörü infiltrate eden lenfositler; LVİ: Lenfovasküler invazyon *p<0,05



Resim 4.2: Asiner adenokarsinomda TIL’lerde (H&E) (A1) bcl-2 ile pozitif (A2) ve bcl-2 ile negatif (A3) boyanma (x100). SHK’da TIL’lerde (H&E) (B1) bcl-2 ile pozitif (B2) ve bcl-2 ile negatif (B3) boyanma (x100).



Şekil 4.10: Plevral mezotelyoma grubunda survivin ekspresyonunun yaş gruplarına göre dağılımı.

Plevral mezotelyoma grubunda, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmasa da, survivin ekspresyonu 65 yaş altı hastalarda 65 yaş üstü hastalara göre daha fazla olduğu izlenmiştir ($p=0,058$) (Şekil 4.10). Survivin ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör alt tipleri, tümör evresi, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Plevral mezotelyoma grubunda TIL’lerde bcl-2 ekspresyonu bakımından, anlamlı fark saptanmasa da, erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir ($p=0,05$). Bu grupta TIL’lerdeki bcl-2 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör alt tipleri, tümör evresi, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Plevral mezotelyoma grubunda survivin ekspresyonu ve TIL’lerdeki bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı Tablo 4.11’de özetlenmiştir.

Tablo 4.11: Plevral mezotelyoma grubunda, tümörde survivin ve TIL’lerde bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı

		Skor 1 n(%)		Skor 2 n(%)		p	
		Survivin	Bcl-2 TIL	Survivin	Bcl-2 TIL	Survivin	Bcl-2 TIL
Yaş	<65	1(20)	4(80)	4(80)	1(20)	0,058	1,000
	≥65	4(80)	4(80)	1(20)	1(20)		
Cinsiyet	Kadın	4(66,7)	6(100)	2(33,3)	0(0)	0,197	0,053
	Erkek	1(25)	2(50)	3(75)	2(50)		
Tümör tipi	Epiteloid	3(37,5)	6(75)	5(52,5)	2(25)	0,114	0,429
	Bifazik	2(100)	2(100)	0(0)	0(0)		
T	pT1	3(75)	3(75)	1(25)	1(25)	0,368	0,732
	pT2	1(25)	3(75)	3(75)	1(25)		
	pT3	1(50)	2(100)	1(50)	0(0)		
N	N0	5(55,6)	7(77,8)	4(44,4)	2(22,2)	0,292	0,598
	N1	0(0)	1(100)	1(100)	0(0)		
Evre	I	3(75)	3(75)	1(25)	1(25)	0,228	0,766
	II	0(0)	1(100)	1(100)	0(0)		
	III	0(0)	2(100)	2(100)	0(0)		
	IV	2(66,7)	2(66,7)	2(33,3)	1(33,3)		

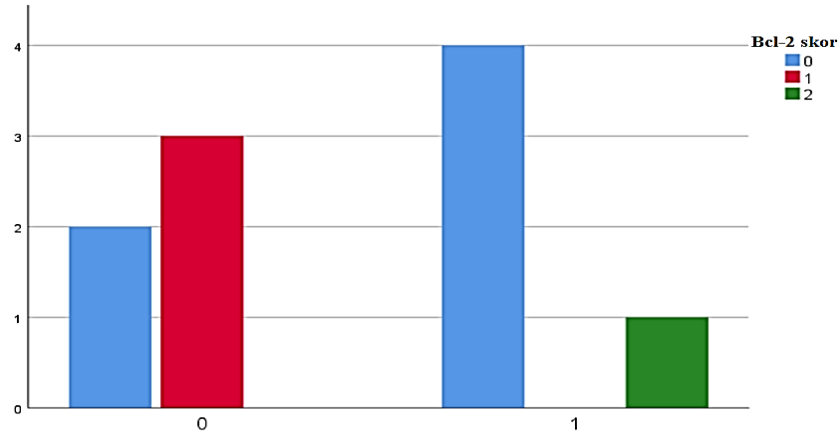
TIL: Tümörü infiltre eden lenfosit

Plevral mezotelyoma grubunda bcl-2 ekspresyonu, istatistiksel anlamlı fark saptanmasa da, uzak metastazı olmayan olgularda metastaz olanlara göre daha fazla idi ($p=0,09$) (Şekil 4.11). Bcl-2 ekspresyonu ile yaş grupları, cinsiyet, tümör evresi, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Plevral mezotelyoma grubunda, bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı Tablo 4.12’de özetlenmiştir.

Çalışma kapsamına alınan İHK'sal belirteçlerin birbirleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde; survivin ve bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p=0,123$, $\rho=0,207$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.12: Plevral mezotelyoma grubunda bcl-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı

		Skor 0 n(%)	Skor 1 n(%)	Skor 2 n(%)	p
Yaş	<65	2(40)	2(40)	1(20)	0,368
	≥65	4(80)	1(20)	0(0)	
Cinsiyet	Kadın	3(50)	3(50)	0(0)	0,153
	Erkek	3(75)	0(0)	1(25)	
Tümör tipi	Epiteloid	4(50)	3(37,5)	1(12,5)	0,435
	Bifazik	2(100)	0(0)	0(0)	
T	pT1	2(50)	2(50)	0(0)	0,247
	pT2	3(75)	1(25)	0(0)	
	pT3	1(50)	0(0)	1(50)	
N	N0	5(55,6)	3(33,3)	1(11,1)	0,690
	N1	1(100)	0(0)	0(0)	
Evre	I	2(50)	2(50)	0(0)	0,164
	II	0(0)	1(100)	0(0)	
	III	1(50)	0(0)	1(50)	
	IV	3(100)	0(0)	0(0)	



Şekil 4.11: Plevral mezotelyoma grubunda uzak organ metastaz durumuna göre bcl-2 ekspresyonunun dağılımı.

Tablo 4.13: Tümör gruplarında survivin ve bcl-2 ekspresyonlarının dağılımı

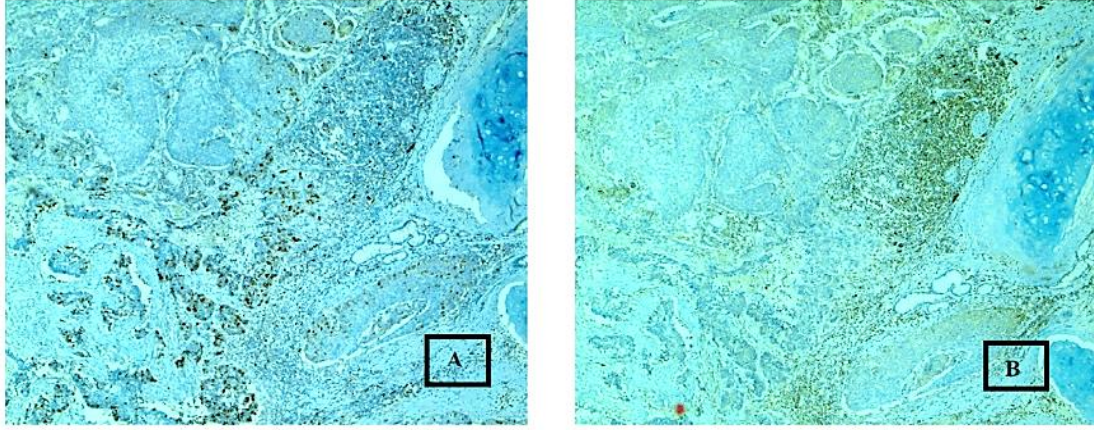
		Bcl-2				rho	p
		Skor 0	Skor 1	Skor 2	Toplam		
Survivin	Skor 0	5	1	0	6	0,207	0,123
	Skor 1	20	3	6	29		
	Skor 2	11	6	5	22		
Toplam		36	10	11	57		

Tümör gruplarında TIL’lerdeki bcl-2 ekspresyonu ile survivin skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise; adenokarsinom ve plevral mezotelyoma gruplarında korelasyon bulunmamıştır (sırasıyla $p>0,05$, $\rho=0,029$; $p>0,05$, $\rho=0,00$). Ancak SHK grubunda survivin skoru ile bcl-2 TIL arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,001$, $\rho=0,693$) (Tablo 4.14) (Resim 4.3). Bu grupta survivin ile TIL’lerde bcl-2’nin aynı anda eksprese olduğu vakalarda daha düşük pT evresi ($p=0,025$) ve daha düşük klinik evre ($p=0,019$) saptanmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.14: SHK grubunda survivin ile TIL’lerde bcl-2 ekspresyon dağılımı

		Bcl-2 TIL				rho	p
		Skor 0	Skor 1	Skor 2	Toplam		
Survivin	Skor 0	2	0	0	2	0,693	0,001*
	Skor 1	3	2	1	6		
	Skor 2	1	1	8	10		
Toplam		6	3	9	18		

SHK: Skuamöz hücreli karsinom; TIL: Tümörü infiltre eden lenfosit * $p<0,05$



Resim 4.3: SHK’ da survivin (x4) **(A)** ve TIL’lerde bcl-2 **(B)** koekspresyonu gösteren olgu örneği (x4).

Tablo 4.15: SHK grubunda survivin ve TIL’lerde bcl-2 koekspresyonu ile pT ve klinik evrelere göre dağılımı

		Koekspresyon yok	Koekspresyon var	p
		n(%)	n(%)	
T	T1-T2	3 (%20)	12 (%80)	0,025*
	T3-T4	3 (%100)	0 (% 0)	
Evre	I	3 (%25)	9 (%75)	0,019*
	II	0 (%0)	3 (%100)	
	III	3 (%100)	0 (%0)	

SHK: Skuamöz hücreli karsinom; TIL: Tümörü infiltre eden lenfosit *p<0,05

5.TARTIŞMA

Dünya genelinde son yıllarda 19,3 milyon yeni kanser vakası ve 10 milyon kansere bağlı ölüm bildirilmektedir. Akciğer karsinomları %11,4 oranına sahip olup dünyada ikinci sırada yer almaktadır [2]. Ülkemizde akciğer karsinomları, erkeklerde en sık görülen kanser iken, kadınlarda beşinci sırada bulunmaktadır [119].

Akciğer karsinomları arasında en sık adenokarsinomlar ikinci sıklıkta ise SHK'lar bulunmaktadır [46,52,64]. Rekthman ve ark. [24] 200 adenokarsinom, 115 SHK olgusu içeren çalışmasında; adenokarsinom grubunun yaş ortalamasını 69,5 ve erkek/kadın oranını 0,6; SHK grubunda ise yaş ortalamasını 66,1, erkek/kadın oranını 1,7 olarak bildirmişlerdir. Wang ve ark.'nın [120] daha geniş olgu serisi bulunan (n:48.296) çalışmalarında, yaş ortalamasını adenokarsinom olgularında 66,1, SHK'da 70,7 olarak bildirilirken; adenokarsinomların %51,26'sının kadın, SHK'ların ise %87,12'sinin erkeklerden oluştuğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda adenokarsinom grubunda vakaların %72,4'ü erkek, %27,6'sı kadın olup yaş ortalamasını 69,9 olarak saptanmıştır. SHK grubunda ise, yaş ortalaması 63 olup vakaların tamamı erkeklerden oluşmaktaydı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak SHK'lar erkeklerde daha fazla saptanmıştır. Ancak yaş ortalamasını literatürden [24,120] biraz daha düşük olarak tespit edilmiştir. Adenokarsinom grubunda ise Rekthman ve ark. [24] ile benzer şekilde vakalarımızın yaş ortalamasını 69 olarak saptanmıştır, ancak bu grupta literatürden [120] farklı olarak erkek vaka sayısı daha fazla idi.

Shinohara ve ark. [121], çalışmalarında KHDAK olgularının çoğunun pT1 (%51) olduğunu bildirmişlerdir. Nakamura ve ark. [122] da adenokarsinom ve SHK olguları ile yaptıkları çalışmalarında, olgularının çoğunluğunun pT1 olduğunu ve gruplar arasında patolojik evreleme açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Sun ve ark. [14] SHK'larda daha fazla lenf nodu metastazı tespit ettiklerini bildirdikleri çalışmalarında; SHK olgularının %50'sinde, adenokarsinom olgularının ise %38,7'sinde lenf nodu metastazı bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca her iki grupta da pT1 tespit edilen hasta sayısı pT2+3+4'e göre yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda adenokarsinom grubunda vakaların %51,7'sini pT1, %24,1'ini pT2, %17,2'sini pT3 ve %6,9'unu pT4 olarak saptanmıştır, SHK grubunda ise, olguların %50'si pT1, %33,3'ü pT2, %11,1'i pT3, %5,6'sı pT4 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında pT bakımından literatürle [122] uyumlu şekilde fark saptanmamıştır. Ayrıca adenokarsinom olgularında SHK grubuna göre, anlamlı olarak, daha fazla lenf nodu metastazı bulunmaktaydı (p=0,04).

Wang ve ark. [120] çalışmalarında, adenokarsinom grubunun SHK'a göre daha fazla uzak organ metastaz yapma eğiliminde olduğunu ifade ederek; adenokarsinom grubundaki vakaların 36,98'ini M0, %63,02'sini M1; SHK grubunda ise vakaların %56,69'unu M0, %43,31'ini M1 olarak bildirmişlerdir [120]. Çalışmamız kapsamına dahil edilen adenokarsinom grubunun %75,9'unu M1, %24,1'ini M0; SHK grubunun ise tamamının M0 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda Wang ve ark. [120] ile uyumlu olarak, adenokarsinom grubunda SHK grubuna göre daha fazla metastaz saptanmıştır.

Adenokarsinom ve SHK vakalarında klinik evreleme hasta prognozunu öngörme ve tedaviyi belirlemede önem taşımaktadır. Özellikle ileri evre akciğer tümörlerinde, cerrahi tedavinin öncelikle tercih olmadığı ifade edilmektedir [55]. Li ve ark.'nın [123], rezeksiyon spesmenlerinde yaptıkları bir çalışmada, adenokarsinom grubundaki olguların 31'ini evre I, 10'unu evre II, 14'ünü evre III+IV; SHK grubundaki olguların 28'ini evre I, 15'ini evre II, 14'ünü evre III+IV olarak bildirmişlerdir. Hirano ve ark.'nın [124] rezeksiyon spesmenlerinde yaptıkları çalışmalarında adenokarsinom grubundaki 87 olgunun 34'ü evre I, 22'si evre II ve 31'i evre III; SHK grubundaki 44 olgunun ise 33'ü evre I, 2'si evre II, 9'u evre III olarak bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen adenokarsinom grubundaki olguların %51,7'si evre I, %20,7'si evre II, %3,4'ü evre III, %24,1'i evre IV iken; SHK grubundaki olguların %66,7'sini evre I, %16,7'sini evre II, %16,7'sini evre III olarak saptadık. Her iki grupta da literatürle uyumlu olarak, evre I tümörlerin sayısı evre II, III ve IV olan tümörlere göre daha yüksek idi.

Çakır ve ark. [16] ile Hishida ve ark. [62], akciğer adenokarsinomlarında, histolojik alt tipin prognoz tayininde önemli olduğunu ifade etmişlerdir. Araştırmacılar adenokarsinomlarda en sık görülen ve prognozu en iyi alt tipi asiner adenokarsinom olarak, solid ve mikropapiller alt tipleri ise kötü bir prognostik faktör olarak bildirmişlerdir [16,62]. Ürer HN ve ark. [125], 219 adenokarsinom bulunan çalışmalarında, vakaların %43,8'inin asiner, %39,3'ünün solid, %8,8'inin lepidik ve %4,8'inin papiller tiplerden oluştuğunu ancak alt tipler ile klinikopatolojik parametreler arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Çoğunluğu asiner ve solid tip adenokarsinom vakalarından oluşan Clay ve ark.'nın [126] çalışmasında ise solid paternin diğer alt tiplere göre daha kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda adenokarsinom grubunda olguların %82,8'i asiner, %17,2'si solid tipte idi. Solid tip adenokarsinom olgularında, asiner tipe göre LVİ ($p=0,001$), plevral invazyon ($p<0,001$) ve lenf nodu metastazını ($p=0,039$) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatürle

[16,62,126] uyumlu olarak adenokarsinomda solid paternin kötü prognozla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Kadota ve ark.'nın [68] iyi, orta ve az diferansiye SHK içeren çalışmalarında, tümörün diferansiyasyon derecesi ile klinik parametreler ve prognoz arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, SHK olgularının çoğunluğu iyi diferansiye vakalardan olup, Kadota ve ark. [68] ile uyumlu olarak, tümörün diferansiyasyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.

Higgins ve ark. [127], KHDAK'nda olguların %23'ünde LVİ saptadıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar adenokarsinom grubunda LVİ bulunan vakalarda, LVİ olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek lenf nodu ve uzak metastaz saptayarak, LVİ'nin kötü prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. SHK grubunda ise LVİ ile diğer klinik parametreler arasında ilişki saptamamışlardır [127]. Nakamura ve ark. [122] ile Sun ve ark. [14] ise SHK'larda adenokarsinoma göre daha fazla LVİ tespit ettiklerini ifade etmişlerdir. Çalışmamız kapsamında adenokarsinom grubu ile SHK grubu arasında LVİ açısından fark bulunmamıştır. Ancak adenokarsinom grubunda, Higgins ve ark [127] ile uyumlu olarak, LVİ saptanan olgularda anlamlı şekilde ($p=0,01$) daha yüksek uzak metastaz tespit edilmiştir.

Akciğer karsinomlarında visseral plevra invazyonunun kötü prognostik faktör olduğu ve bu durumun adenokarsinomlarda SHK'lara göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir [122,128]. Kudo ve ark. [128] çalışmalarında, visseral plevra invazyonu saptanan 194 olgunun; %70,6'sını adenokarsinom, %20,1'ini SHK ve %9,3'ünü ise diğer akciğer tümörlerinin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca tümör boyutu 3-5 cm arasında olan ve plevra invazyonu saptanan olguların, boyutu 3 cm'den küçük ve plevra invazyonu bulunan olgulara veya boyutu 3-5 cm arasında olup plevra invazyonu saptanmayan olgulara göre daha düşük genel sağkalıma sahip olduğunu bildirmişlerdir [128]. Çalışmamızda adenokarsinom grubundaki vakaların %20,7'sinde, SHK grubundaki vakaların ise %16,7'sinde visseral plevra invazyonu saptanmıştır ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Plevral mezotelyomanın insidansı dünyada bölgesel özelliklere göre farklılık göstermektedir. Dünya genelinde plevral mezotelyoma tanısı alan, yılda yaklaşık 14.200 yeni vaka olduğu bildirilmektedir [49]. Plevral mezotelyoma tanısı alan vakaların ortalama yaşının 60 olduğu, erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha sık görüldüğü ve

erkeklerde daha ileri yaşlarda ortaya çıktığı bildirilmektedir [15,47]. Çalışmamızda, literatür ile benzer şekilde, plevral mezotelyoma olgularında ortalama yaş 63 olarak saptanmıştır. Ancak literatürden [15,47] farklı olarak mezotelyoma vakalarımızın çoğunluğunu (%60) kadınlar oluşturmaktaydı.

Nakas ve ark. [129], plevral mezotelyoma olgularıyla yaptıkları çalışmalarında, olguların çoğunluğunu pT3 ve N0 olarak saptamışlardır. Araştırmacılar ileri patolojik evrenin kötü prognostik faktör olduğunu ve hastalıklı sağ kalım oranlarının evre ilerledikçe düştüğünü bildirmişlerdir [129]. Çalışmamız kapsamında yer alan plevral mezotelyoma olgularının çoğunu (%90), literatürle [129] uyumlu olarak, N0 tümörler oluşturmaktaydı. Ancak patolojik evre ve lenf nodu metastazı ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.

Malign mezotelyoma histolojik alt tipinin, prognozu tahmin etme ve tedaviyi planlamada en önemli faktör olduğu bildirilmektedir. En sık görülen ve prognozu en iyi olan alt tip epiteloid mezotelyoma olarak ifade edilmektedir [130]. Nowak ve ark. [61], plevral mezotelyoma vakalarından %74'ünün epiteloid, %16'sının bifazik, %2'sinin sarkomatoid tipte olduğu çalışmalarında, %8 vakayı tiplendiremediklerini ifade etmişlerdir. Grigoriu ve ark. [131] ise, toplam 96 plevral mezotelyoma vakası bulunan çalışmalarında; vakaların %76,1'inin epiteloid, %10,4'ünün sarkomatoid ve %13,5'inin bifazik paternde olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde mezotelyoma vakalarımızın çoğunluğunu (%80) epiteloid tip oluşturmaktaydı.

Tümör patogenezinde yer alan tümör süpresör genler, proto-onkogenler, proliferasyon kontrol mekanizmaları ile bu gen ve proteinlerin analizinin, tümörün prognozu hakkında daha doğru bilgi verdiği ve yeni tedavi yaklaşımlarının belirlendiği bildirilmektedir [8]. Survivin proteini apoptozun hem intrinsik hem ekstrinsik yolağını inhibe etmesinin yanı sıra proapoptotik elemanları da baskılayarak diğer IAP'lerin antiapoptotik etkisini arttırmaktadır [110,132]. Survivin proteininin normalde sadece embriyonel ve fetal dönemde bulunduğu, daha ileri dönemlerde ise dokularda saptanamayacak seviyelere gerilediği ayrıca transforme hücre dizilerine sahip solid tümörlerde yeniden eksprese olduğu bildirilmektedir [108].

Shinohara ve ark. [121], KHDAK'larında survivin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında; 50 yaşın üstündeki hastalarda daha yüksek survivin ekspresyonu saptamışlar ancak cinsiyet ile survivin ekspresyonu arasında ilişki

bulunmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, adenokarsinom ve SHK grupları arasında, cinsiyet ve yaş ile survivin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Duan ve ark. [11] KHDAK ile yaptıkları meta-analiz çalışmasında, pT3+4 tümörlerde pT1+2 tümörlere göre daha yüksek survivin ekspresyonu saptamışlardır. Shinohara ve ark. [121] KHDAK'larında, olguların çoğunun pT1 (%51) olduğunu ancak pT ile survivin ekspresyonu arasında ilişki bulmadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda Shinohara ve ark. [121] ile uyumlu olarak, adenokarsinom ve SHK olgularımızın çoğu pT1 olup patolojik evre ile survivin ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır.

Sun ve ark. [14] ile Prebska ve ark. [133], adenokarsinom ve SHK gruplarıyla yaptıkları çalışmalarında, adenokarsinom vakalarında lenf nodu metastazı olan olgularda bulunmayanlara göre daha yüksek survivin ekspresyonu tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar SHK grubunda ise lenf nodu metastazı ile survivin ekspresyonu arasında ilişki saptamamışlardır [14,133]. KHDAK ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise, hem adenokarsinom hem SHK gruplarında N1 olgularda N0'lara göre daha yüksek survivin ekspresyonu bulunduğu ifade edilmiştir [11]. Çalışmamızda, adenokarsinom ve SHK olgularında lenf nodu metastaz varlığı ile survivin ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Kren ve ark. [132] adenokarsinom ve SHK'larla yaptıkları çalışmalarında, survivin ekspresyonunun uzak organ metastazı açısından bağımsız bir prediktif faktör olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda da Kren ve ark. [132] ile uyumlu olarak, adenokarsinom ve SHK gruplarında, survivin ekspresyonu ile uzak organ metastaz durumu arasında ilişki bulunmamıştır.

Shinohara ve ark. [121] KHDAK'larında, evre I ve evre II tümörlerde, tümör evresi ile survivin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir [121]. Krepela ve ark. [134] KHDAK'da evre IB ve evre II+III tümörlerde, evre IA tümörlere göre daha yüksek survivin ekspresyonu saptadıklarını ifade etmişlerdir. Kren ve ark. [132] da SHK'larda survivin ekspresyonunun tümör evresi ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda adenokarsinom grubunun %51,7'si, SHK grubunun ise %66,7'si evre I tümörlerden oluşmaktaydı. Shinohara ve ark. [121] ile uyumlu olarak, evre ile survivin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Duan ve ark. [11], KHDAK'nda yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, survivin ekspresyonunun az diferansiye tümöre sahip olgularda iyi/orta diferansiye tümörü olan

olgulara göre daha fazla olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda SHK'da diferansiyasyon derecesi ile survivin ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatür taramalarımızda adenokarsinom grubunda survivin ekspresyonunun tümör alt tiplerine göre değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda adenokarsinom olgularının histolojik alt tipleri ile survivin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sun ve ark. [14] ile Ikehara ve ark. [135] çalışmalarında, adenokarsinom gruplarında LVİ bulunan hastalarda, LVİ olmayanlara göre, anlamlı olarak yüksek survivin ekspresyonu bulunduğunu bildirmişlerdir. Sun ve ark.'nın [14] çalışmasında, SHK grubunda survivin ekspresyonu ile LVİ arasında ilişki olmadığını, ayrıca adenokarsinom ve SHK grubunda plevral invazyon ile survivin ekspresyonu arasında ilişki olmadığı ifade edilmiştir. Çalışmamızda Sun ve ark. [14] ile uyumlu olarak, adenokarsinom ve SHK grupları arasında, survivin ekspresyonu ile LVİ ve plevral invazyon arasında ilişki saptanmamıştır.

Krepela ve ark. [134] ile Falleni ve ark. [107], SHK'da adenokarsinoma göre anlamlı oranda yüksek survivin ekspresyonu olduğunu ifade etmişlerdir. Duan ve ark.'nın [11] daha geniş seride yaptıkları çalışmalarında ise, adenokarsinomlar ile SHK'lar arasında survivin ekspresyonu açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Ayrıca Falleni ve ark. [107] ile Duan ve ark. [11] adenokarsinom ve SHK'da survivin ekspresyonunun normal parankime göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda da Falleni ve ark. [107] ile Duan ve ark. [11] ile uyumlu şekilde adenokarsinom ($p<0,001$) ve SHK ($p<0,001$) grubunda normal parankime göre yüksek survivin ekspresyonu tespit edilmiştir. Ayrıca, istatistiksel anlamlı fark olmasa da ($p=0,066$), SHK grubunda adenokarsinom grubuna göre daha fazla survivin ekspresyonu saptanmıştır.

Gordon ve ark. [116] çalışmalarında, plevral mezotelyoma olgularında survivin ekspresyonunun yaş ile ters korele olduğunu ve ileri yaşlarda survivin ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar survivin ekspresyonu ile cinsiyet arasında ilişki saptamamışlardır [116]. Çalışmamızda Gordon ve ark. [116] ile uyumlu olarak plevral mezotelyoma grubunda cinsiyet ile survivin ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak plevral mezotelyomada, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, <65 yaş hastalarda ≥ 65 yaşlara göre daha fazla survivin ekspresyonu mevcuttur.

Literatür taramalarında plevral mezotelyomada survivin ekspresyonu ile pT, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda mezotelyoma grubunda evre, lenf nodu ve uzak organ metastazı ile survivin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hmeljak ve ark. [15] epiteloid tip vakaların çoğunluğu oluşturduğu plevral mezotelyoma çalışmalarında, survivin ekspresyonu ile tümör alt tipi arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir. Gordon ve ark. [116] ise, epiteloid plevral mezotelyoma olgularında survivin ekspresyonunun epiteloid olmayan tiplere göre daha fazla bulunduğu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda Hmeljak ve ark. [15] ile uyumlu şekilde, plevral mezotelyoma alt tipleri ile survivin ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hmeljak ve ark. [15], 101 malign plevral mezotelyoma olgusu ile yaptıkları çalışmalarında, olguların tamamında survivin ekspresyonu bulunduğunu ifade etmişlerdir. Gordon ve ark. [116] ise, 40 malign plevral mezotelyoma ile 5 normal plevra dokusu ve 4 normal akciğer dokusunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, mezotelyoma olgularının tamamında survivin ekspresyonu bulunduğunu, normal dokularda ise survivin ekspresyonunun olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda plevral mezotelyoma olgularının tamamında (%50'sinde skor 1, %50'sinde skor 2) literatürle [15] [116] uyumlu olarak, survivin ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca plevral mezotelyomada saptanan nükleer survivin ekspresyonu, normal parankime göre anlamlı oranda yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur.

Literatürde akciğer adenokarsinomları ve SHK'ları ile plevral mezotelyomalar arasında survivin ekspresyon ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, anlamlı fark saptamasak da, survivin ekspresyonu mezotelyoma grubunda adenokarsinoma göre daha fazla idi. Ayrıca mezotelyoma ve SHK grupları arasında survivin ekspresyonu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bcl-2 proteini, mitozun G₀/G₁ fazında hücrenin sessiz kalmasını sağlamakta ve kaspaz 3 ile 7 üzerinden apoptozu inhibe etmektedir. İlk defa foliküler lenfomada tespit edilen bu proteinin transregülasyon mekanizmaları aracılığıyla akciğer, prostat, meme kanserinde gibi solid tümörlerde yüksek seviyelerde tespit edildiği bildirilmiştir [7]. Han ve ark. [136] KHDAK olguları ile yaptığı çalışmada, bcl-2 ekspresyonu gösteren vakaların %33'ünün 65 yaş altı, %51'inin ise ≥ 65 yaş olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca

araştırmacılar, anlamlı fark saptamasalar da, erkek cinsiyette bcl-2 ekspresyonunun daha fazla görüldüğünü ve grupların yaş dağılımı ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı farklılık bulmadıklarını ifade etmişlerdir [136]. Benzer şekilde Groeger ve ark. da [137] adenokarsinom ve SHK'larda bcl-2 ekspresyonu ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, adenokarsinom ve SHK gruplarında bcl-2 ekspresyonu ile olguların yaş ve cinsiyetleri arasında ilişki saptanmamıştır.

KHDAK'ları ile yapılan ve olguların çoğunluğunun pT2 olduğu bir çalışmada, pT ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [136,137]. Groeger ve ark. [137] adenokarsinomda bcl-2 ekspresyonu ile pT arasında anlamlı fark saptamadıklarını ancak tümörün patolojik evresi ilerledikçe bcl-2 ekspresyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir. Çakır ve ark. [16] adenokarsinomda TNM evresi ile bcl-2 ekspresyonu arasında farklılık saptamadıklarını bildirmişlerdir. Feng ve ark. [10] SHK'larda, olguların pT durumu ile bcl-2 ekspresyonu arasında ilişki saptamadıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda literatürle [10,16,136,137] uyumlu olarak, bcl-2 ekspresyonu ile patolojik tümör evreleri arasında ilişki saptanmamıştır. SHK'larda, istatistiksel olarak anlamlı fark saptamasak da, bcl-2 ekspresyonu pT2 ve pT3 olgularda pT1'e göre daha fazla idi.

KHDAK'larında bcl-2 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir [137]. Feng ve ark. [10] SHK grubunda bcl-2 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında; 47 adet N0 olgusunun 24'ünde düşük, 23'ünde yüksek ekspresyon varlığı, 12 adet N1 olgusunun 6'sında düşük, 6'sında yüksek ekspresyon varlığı ve 13 adet N2 olgusunun ise 9'unda düşük 4'ünde yüksek ekspresyon bildirmişlerdir. Ancak araştırmacılar anlamlı ilişki saptamadıklarını ifade etmişlerdir. Çakır ve ark. [16] adenokarsinomlarda lenf nodu metastazı ile bcl-2 ekspresyonu arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda adenokarsinom grubunda bcl-2 ekspresyonu; N0 tümörlerin %31,8'inde varken, N1 tümörlerin %42,9'unda mevcuttur. Feng ve ark. [10] ile uyumlu olarak, adenokarsinom grubunda, lenf nodu metastazı ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda SHK grubunda ise bcl-2 ekspresyonu; N0 olguların %35,3'ünde varken, N1 olguların tamamında mevcuttu. SHK grubunda lenf nodu metastazı olan olgularda olmayanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamasak da, daha yüksek bcl-2 ekspresyonu görülmüştür.

Martin ve ark.'nın [7] meta-analiz çalışmasında, KHDAK'larında uzak organ metastazı olan olgularda, M0 olgulara göre daha az bcl-2 ekspresyonu bildirmişlerdir. Çalışmamızda adenokarsinom grubunda M1 olguların %85,7'sinde, M0 olguların ise %40,9'unda bcl-2 ekspresyonu tespit edilmiştir. SHK grubundaki olgularımızın tamamı M0 idi. Çalışmamızda adenokarsinom ve SHK gruplarında uzak organ metastazı ile bcl-2 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

SHK'da evre III+IV tümörlerin tamamının yüksek bcl-2 ekspresyonu gösterdiği bir çalışmada, tümör evreleri ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [10]. Adenokarsinom grubunda da tümör evreleri ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir [16]. Çalışmamızda adenokarsinom [16] ve SHK'da [10], literatürle uyumlu olarak tümör evreleri ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çakır ve ark. [16] akciğer adenokarsinomlarında tümör alt tipine göre bcl-2 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında; gruplar arasında bcl-2 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Han ve ark. [136] olguları iyi, orta ve az diferansiye olarak gruplandırdıkları KHDAK'larında, bcl-2 ekspresyonu ile tümör diferansiyasyonu arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatürle [16,136], uyumlu şekilde asiner ve solid patern akciğer adenokarsinomlarında ve her üç diferansiyasyon grubu bulunan SHK'larda, bcl-2 ekspresyonu bakımından anlamlı fark bulunmamıştır.

Han ve ark. [136], KHDAK'larında LVİ saptanan hastaların %40'ında, LVİ saptanmayan hastaların ise %49'unda bcl-2 ekspresyon saptadıklarını ancak LVİ ile bcl-2 ekspresyonları arasında korelasyon olmadığını ifade etmişlerdir. Adenokarsinom vakalarında bcl-2 ekspresyonunu değerlendiren başka bir çalışmada da; LVİ ve plevral invazyon ile bcl-2 ekspresyonu arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir [16]. Çalışmamızda da, literatürle [16,136] uyumlu şekilde, adenokarsinom grubunda LVİ ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. SHK grubunda ise, istatistiksel olarak anlamlıya yakın şekilde ($p=0,05$), LVİ saptanan olgularda LVİ saptanmayanlara göre daha yüksek bcl-2 ekspresyonu bulunmaktaydı.

Tümör gruplarında bcl-2 ekspresyonu değerlendirildiğinde; bcl-2 ekspresyonunun SHK'larda adenokarsinoma göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir [132,136]. Lai ve ark. [138], 114 serilik bir çalışmada, 43 SHK

olgusunun %34,9'unda, 71 adenokarsinom olgusunun %15,5'inde bcl-2 ekspresyonu saptadıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmamız kapsamında yer alan adenokarsinom olgularının %34,5'inde, SHK olgularının ise, %38,9'unda bcl-2 ekspresyonu vardı ancak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda adenokarsinom ve SHK gruplarını normal parankimle karşılaştırdığımızda, anlamlı fark olmasa da (sırasıyla $p=0,071$, $p=0,060$), tümör gruplarında bcl-2 ekspresyonu daha yüksek oranda idi.

Martin ve ark. [7] bcl-2 onkoproteininin, tümör progresyonunda ve hematogen metastatik süreçte inhibitör rol aldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda plevral mezotelyomada, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamasak da, uzak metastaz olmayan vakalarda metastaz olan vakalara göre bcl-2 ekspresyonu daha fazla idi. Literatür taramalarımızda plevral mezotelyomada, evre ile bcl-2 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda, plevral mezotelyomada bcl-2 ekspresyonu ile pT ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

O'Kane ve ark. plevral mezotelyomada olgularında; 39 adet epiteloid mezotelyoma olgusunun %43'ünde, 15 sarkomatoid mezotelyoma olgusunun %33'ünde bcl-2 ekspresyonu tespit edildiğini bildirmişler. Araştırmacılar epiteloid mezotelyoma vakalarında, anlamlı fark olmasa da, bcl-2 ekspresyonunu daha fazla olduğunu ifade etmişlerdir [139]. Chirieac ve ark. [140] 24 sarkomatoid mezotelyoma olgusu ile yaptıkları çalışmalarında, olgularda bcl-2 ekspresyonu saptamamışlardır. Çalışmamızda bifazik tip mezotelyoma vakalarının tamamında, bcl-2 ekspresyonu tespit edilmemiştir. Mezotelyoma alt grupları arasında anlamlı fark saptamasak da, literatürle [139,140] uyumlu olarak, epiteloid mezotelyomalardan bifazik paterne geçişte bcl-2 ekspresyonun azalabileceği düşünülmüştür.

O'Kane ve ark. [139], plevral mezotelyomalarda, olguların %40'ında bcl-2 ekspresyonu saptadıklarını bildirmişlerdir. Jin ve ark. [141] ise mezotelyoma olgularının %5,9'unda sitoplazmik bcl-2 ekspresyonu saptamışlardır. Çalışmamızda O'Kane ve ark. ile benzer şekilde mezotelyoma olgularının %40'ında bcl-2 ekspresyonu saptadık. Adenokarsinom, SHK ve plevral mezotelyoma grupları arasında bcl-2 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Karsinomların, oluşum ve gelişim aşamasında immunitenin önemli rol aldığı bildirilmekte olup, karsinom tedavilerinde immunoterapi yöntemleri gündeme

gelmektedir [142]. Myeloablatif olmayan kemoterapi rejimi almış olgular üzerinde yapılan çalışmalarda, metastatik lezyonların regresyonu ile tümör reaktif T hücrelerinin kalıcılığı arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir [23,143].

Meme, kolon ve over karsinomları ile plevral mezotelyomada TIL'lerin fazla olduğu olguların sağkalımları daha yüksek bulunarak, TIL'lerin iyi prognostik faktör olduğu bildirilmektedir. Ancak TIL'lerin akciğer karsinomlarındaki prognostik etkisi çalışmalarda farklılıklar göstermektedir [18–20,144,145]. Brambilla ve ark. [18], KHDAK'larında erkeklerde ve <65 yaş olan vakalarda daha yüksek TIL varlığını ifade etmişlerdir. Ruffini ve ark. [145] ile Dirican ve ark. [118] KHDAK'larında cinsiyet ve yaş grupları arasında TIL ile anlamlı ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, Dirican ve ark. [118] ile Ruffini ve ark. [145] ile uyumlu olarak, adenokarsinom ve SHK gruplarında cinsiyet ve yaş dağılımları ile TIL'ler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

KHDAK'larında patolojik tümör evresi ile TIL'ler arasında anlamlı ilişki olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [118,145]. Ancak Brambilla ve ark. [18], KHDAK'larında TIL saptanan vakaların çoğunluğunun erken patolojik evrede olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda adenokarsinom grubunda patolojik tümör evresi ile TIL'ler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak SHK grubunda, istatistiksel olarak anlamlıya yakın olacak şekilde ($p=0,05$), pT1+2 tümörlerde pT3+4 tümörlere göre daha fazla TIL bulunmuştur.

Brambilla ve ark. [18] KHDAK'larında TIL ile lenf nodu metastazı arasında ters korelasyon olduğunu ifade etmişlerdir. Ruffini ve ark. [145] ile Dirican ve ark. [118] ise, adenokarsinom ve SHK'larda lenf nodu metastaz durumu ile TIL'ler arasında anlamlı ilişki olmadığını ifade etmektedirler. Çalışmamızda Ruffini ve ark. [145] ile Dirican ve ark. [118] ile uyumlu şekilde, adenokarsinom ve SHK gruplarında lenf nodu metastazı ile TIL arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ruffini ve ark. [145] ile Dirican ve ark. [118] adenokarsinom ve SHK olgularında TIL saptanan vakalarla saptanmayanlar arasında tümör evreleri açısından anlamlı fark olmadığını ifade etmişlerdir. Ancak Brambilla ve ark. [18] KHDAK'larında tümör evresi ile TIL oranının ters korele olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda SHK grubunda evre I tümörlerde evre II-III tümörlere göre anlamlı oranda ($p=0,04$) yüksek TIL saptanmıştır. Adenokarsinom grubunda ise, TIL'ler ile

tümör evreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

TIL'lerin tümör çevresinde koruyucu bir tabaka oluşturarak, tümörün lokal agresif davranışı ya da uzak metastaz yeteneğini kısıtladığı bildirilmektedir [19,22,146]. Feng ve ark. [147], SHK'larda diğer KHDAK'larına göre daha fazla TIL saptadıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca 3 yıllık uzak metastaz olmadan sağkalımın, TIL saptanan hastalarda TIL saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda adenokarsinom grubunda uzak metastaz ile TIL'ler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız kapsamına dahil edilen SHK olgularının hiçbirinde uzak metastaz bulunmamıştır ve olguların tamamında TIL görülmüştür. Literatür verileri ile bir arada değerlendirildiğinde, SHK'larda TIL'lerin varlığının metastaz açısından koruyucu ve iyi prognostik faktör olabileceği olarak düşünülmüştür.

KHDAK'larda LVİ bulunan vakalarda, bulunmayanlara göre daha yüksek TIL varlığı bildirilmiştir [145]. Çalışmamızda adenokarsinom ve SHK grubunda LVİ ile TIL arasında ilişki saptamadık. Literatürde adenokarsinom ve SHK'larda plevral invazyon ile TIL arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya mevcut değildir. Çalışmamızda adenokarsinom grubunda plevra invazyonu bulunmayan vakalarda, bulunanlara göre daha yüksek ($p=0,013$) TIL varlığı tespit edilmiştir. Ancak SHK grubunda, plevral invazyon ile TIL arasında ilişki saptamadık. TIL varlığının adenokarsinomlarda tümörün lokal agresif davranışı açısından koruyucu ve iyi bir prognostik faktör olabileceği düşünülmüştür.

KHDAK'larında TIL varlığının değerlendirildiği çoğu çalışmada, adenokarsinom ve SHK grupları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [118,145]. Ancak Brambilla ve ark.'nın [18] geniş serilerle yaptıkları çalışmalarında, SHK'da adenokarsinoma göre daha fazla TIL bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda Brambilla ve ark. [18] ile uyumlu olarak, SHK grubunda adenokarsinom grubuna göre anlamlı şekilde ($p=0,04$) daha yüksek TIL varlığı saptanmıştır.

Adenokarsinom ve SHK grupları ile yapılan çalışmalarda TIL varlığının prognostik önemi henüz netleşmemiştir. Brambilla ve ark. [18], KHDAK'larında TIL'lerin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ancak adenokarsinom ve SHK gruplarında TIL varlığının prognostik açıdan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Ruffini ve ark. [145] ile Liu ve ark. [17] ise SHK grubunda TIL'lerin iyi prognostik faktör

olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda SHK grubunda, TIL yoğunluğu daha fazla olan SHK olgularının daha erken evreye sahip olması ve adenokarsinomlarda plevra invazyonu bulunmayan vakalarda daha yüksek TIL bulunması nedeniyle; adenokarsinom ve SHK'larda TIL varlığının iyi prognostik belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Malign plevral mezotelyomalarda çalışma yapan Sobhani ve ark. [19], TIL skoru yüksek olan vakalarda düşük olanlara göre genel sağkalımı daha yüksek olarak bildirmişlerdir. Araştırmacılar peritümöral TIL varlığının tümörün çevre doku ve organlara invazyon göstermesini önleyen bir faktör olduğunu ayrıca peritümöral TIL'leri uyaran immunoterapi yöntemlerinin de olumlu sonuçlar verebileceğini ifade etmişlerdir [19]. Çalışmamızda mezotelyoma grubunda, anlamlı fark olmasa da ($p=0,053$), erkeklerde kadınlara göre TIL daha fazla idi. Mezotelyomada TIL ile yaş grupları, TNM evresi ve tümör alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

T hücre proliferasyonunun IL-2 ve IL-15 gibi büyüme faktörleri ile korele olduğu, bunların seviyelerinin düştüğünde de T hücrelerinin apoptoza gittiği bildirilmektedir [148]. Büyüme faktörlerinin yetersiz olduğu durumlarda T hücrelerinde bcl-2 gibi bir anti-apoptotik proteinin aşırı ekspresyonu sonucu T lenfositlerin dokuda daha uzun aktivite gösterdiği ifade edilmektedir [23]. Ayrıca B hücreli lösemi vakalarında bcl-2 proteininin, B lenfositleri aşırı proliferasyona teşvik ettiği ancak T hücreleri üzerinde ise böyle bir etkisinin olmadığı ve sadece apoptoza direnç geliştirdikleri bildirilmektedir [21]. Hedefe yönelik immunoterapi üzerinde çalışma yapan Charo ve ark. [23], genetik olarak modifiye edilmiş yüksek bcl-2 ekspresyonu gösteren T hücrelerinin tedavilerde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Roessler ve ark. [149], TIL'lerde saptanan bcl-2 ekspresyonunun anaplastik menenjiomlarda klasik menenjiomlardan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Charo ve ark. [23] TIL'lerin immun yanıtın bir komponenti olarak ortaya çıktığını ve bcl-2 varlığının T hücrelerinin devamlılığı için koruyucu bir faktör olduğu bildirmişlerdir. Literatür taramalarında, akciğer karsinomları ile plevral mezotelyomalar arasında TIL'lerde bcl-2 ekspresyonunun değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir.

Hücrel immun yanıtın klinik parametrelere göre değerlendirildiği bir çalışmada, T hücre yanıtının ileri yaşlarda belirgin olarak azaldığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada, ileri yaş erkeklerde kadınlara göre lenfosit yanıtında anlamlı bir düşüş

olduğu ifade edilmektedir [150]. Çalışmamızda adenokarsinom grubunda, bcl-2 ekspresyonu saptanan TIL'lerin 70 yaş üzerinde daha az ($p=0,01$) ve erkeklerde ise daha fazla ($p=0,04$) bulunduğunu saptadık. Çalışmamızda adenokarsinomda, TIL'lerdeki bcl-2 ekspresyonu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda, SHK grubunda TIL'lerdeki bcl-2 ekspresyonunu, evre I tümörlerde, evre II-III tümörlere göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p=0,045$). Bu grupta TIL'lerdeki bcl-2 ekspresyonu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca çalışma kapsamına dahil edilen plevral mezotelyoma olgularında, istatistiksel açıdan anlamlıya yakın olacak şekilde ($p=0,05$), TIL'lerde bcl-2 ekspresyonu erkeklerde, kadınlardan daha fazla idi. Bu grupta, TIL'lerdeki bcl-2 ekspresyonu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Kren ve ark. [132], adenokarsinom ve SHK'larda survivin ve bcl-2 ekspresyonları arasında ters korelasyon olduğunu bildirirken, Ulukus ve ark. [12], iki belirteç arasında korelasyon olmadığını ifade etmektedir. Çalışmamızda Ulukus ve ark. [12] ile uyumlu olarak, tümör gruplarında survivin ve bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Survivin ile TIL'lerdeki bcl-2 arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; SHK'larda pozitif korelasyon varlığı saptandı. SHK'da survivin ile TIL'lerde bcl-2'nin aynı anda eksprese olduğu vakalarda daha düşük pT evresi ($p=0,025$) ve daha düşük klinik evre ($p=0,019$) saptanmıştır. Ancak adenokarsinom ve plevral mezotelyoma gruplarında korelasyon bulunmamıştır. SHK'larda survivin ve TIL'lerde saptanan pozitif bcl-2 koekspresyonunun iyi bir prognostik faktör olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak tümörün antijenik ve moleküler özellikleri ile birlikte mikroçevrenin de prognozda önemli bir yeri olduğu görüldü. Adenokarsinom ve SHK'da saptanan TIL varlığının iyi bir prognostik faktör olabileceği düşünülmüştür. SHK'da survivin ile birlikte TIL'lerde bcl-2 ekspresyonunun daha iyi bir prognostik gösterge olabileceği varsayılmıştır. Bu belirteçler arasındaki etkileşimin daha iyi aydınlatılmasında, daha geniş olgu serileri ile yapılan ve moleküler yöntemlerle de desteklenen çalışmaların daha faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda akciğer adenokarsinomu, SHK ve plevral mezotelyomalarda survivin ve bcl-2 ekspresyonları, TIL varlığı ve TIL'lerde bcl-2 ekspresyonu değerlendirildi. Elde edilen sonuçların klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi ve bu immün belirteçlerin birbirleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Veriler bir arada değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Adenokarsinom grubunda, LVİ saptanan olgularda uzak metastazın daha fazla bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca solid tip adenokarsinomda asiner tipe göre daha fazla LVİ ve lenf nodu metastazı saptanmıştır. Tümör alt tipinin önemli bir prognostik parametre olduğu görülmüştür.
2. Adenokarsinom grubunda, plevra invazyonu bulunmayan olgularda bulunanlara göre daha yüksek TIL varlığı tespit edilmiştir.
3. SHK grubunda, adenokarsinom grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek TIL varlığı saptanmıştır. İleri evre SHK'da TIL'lerde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Çalışmada SHK grubunda bulunan olgularının tamamında uzak metastaz saptanmamış, ayrıca olguların hepsinde TIL izlenmiştir. SHK'daki TIL'lerde bcl-2 ekspresyonu, evre I olan olgularda evre II-III'e göre daha fazla tespit edilmiştir. SHK'da TIL varlığı ile birlikte, TIL'lerde bcl-2 ekspresyonu saptanan olguların daha iyi bir prognoz eğilimine sahip olabileceği düşünülmüştür.
4. SHK'da survivin ile TIL'lerde bcl-2 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Tümörde survivin ve TIL'lerde bcl-2 koeksprese olan olguların, daha düşük pT'ye ve daha düşük klinik evreye sahip olduğu bulunmuştur. SHK'da bu birlikteliğin iyi bir prognostik gösterge olabileceği düşünülmüştür.
5. TIL'lerde bcl-2 ekspresyonu, adenokarsinom grubunda 70 yaş üzerinde daha az ve erkeklerde daha fazla olarak saptanmıştır.
6. Akciğer adenokarsinomu, SHK ve plevral mezotelyomada survivin ve bcl-2 ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Normal akciğer parankiminde survivin ve bcl-2 ekspresyonu izlenmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Bade, B. C., & Dela Cruz, C. S. (2020). Lung Cancer 2020. *Clinics in Chest Medicine*, 41(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
2. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Bibby, A. C., Tsim, S., Kanellakis, N., Ball, H., Talbot, D. C., Blyth, K. G., Maskell, N. A., & Psallidas, I. (2016). Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *European Respiratory Review*, 25(142), 472–486. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2016>
4. Schabath, M. B., & Cote, M. L. (2019). Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 28(10), 1563–1579. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0221>
5. Zhang, X., Jiang, N., Wang, L., Liu, H., & He, R. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*, 8(44), 78044–78056. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20351>
6. Andujar, P., Lacourt, A., Brochard, P., Pairen, J.-C., Jaurand, M.-C., & Jean, D. (2016). Five years update on relationships between malignant pleural mesothelioma and exposure to asbestos and other elongated mineral particles. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 19(5–6), 151–172. <https://doi.org/10.1080/10937404.2016.1193361>
7. Martin, B., Paesmans, M., Berghmans, T., Branle, F., Ghisdal, L., Mascaux, C., Meert, A.-P., Steels, E., Vallot, F., Verdebout, J.-M., Lafitte, J.-J., & Sculier, J.-P. (2003). Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 89(1), 55–64. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601095>
8. Yip, K. W., & Reed, J. C. (2008). Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene*, 27(50), 6398–6406. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.307>
9. Akl, H., Vervloessem, T., Kiviluoto, S., Bittremieux, M., Parys, J. B., De Smedt, H., &

- Bultynck, G. (2014). A dual role for the anti-apoptotic Bcl-2 protein in cancer: Mitochondria versus endoplasmic reticulum. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1843(10), 2240–2252.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.04.017>
10. Feng, C., Wu, J., Yang, F., Qiu, M., Hu, S., Guo, S., Wu, J., Ying, X., & Wang, J. (2018). Expression of Bcl-2 is a favorable prognostic biomarker in lung squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8198>
 11. Duan, L., Hu, X., Jin, Y., Liu, R., & You, Q. (2016). Survivin protein expression is involved in the progression of non-small cell lung cancer in Asians: A meta-analysis. *BMC Cancer*, 16(1), 276. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2304-3>
 12. Ulukus, E. C., Kargi, H. A., Sis, B., Lebe, B., Oztop, I., Akkoclu, A., Onen, A., & Sanli, A. (2007). Survivin Expression in Non-small-cell Lung Carcinomas: Correlation With Apoptosis and Other Apoptosis-related Proteins, Clinicopathologic Prognostic Factors and Prognosis. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 15(1), 31–37. <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000201808.35931.78>
 13. Mirza, A., McGuirk, M., Hockenberry, T. N., Wu, Q., Ashar, H., Black, S., Wen, S. F., Wang, L., Kirschmeier, P., Bishop, W. R., Nielsen, L. L., Pickett, C. B., & Liu, S. (2002). Human survivin is negatively regulated by wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptotic pathway. *Oncogene*, 21(17), 2613–2622.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205353>
 14. Sun, P.-L., Jin, Y., Kim, H., Seo, A. N., Jheon, S., Lee, C.-T., & Chung, J.-H. (2013). Survivin expression is an independent poor prognostic marker in lung adenocarcinoma but not in squamous cell carcinoma. *Virchows Archiv*, 463(3), 427–436.
<https://doi.org/10.1007/s00428-013-1462-9>
 15. Hmeljak, J., Erčulj, N., Dolžan, V., Pižem, J., Kern, I., Kovač, V., Čemažar, M., & Cör, A. (2013). Is survivin expression prognostic or predictive in malignant pleural mesothelioma? *Virchows Archiv*, 462(3), 315–321. <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1373-9>
 16. Cakır, E., Yılmaz, A., Demirağ, F., Oğuztüzün, S., Sahin, S., Yazıcı, U. E., & Aydın, M. (2011). Prognostic significance of micropapillary pattern in lung adenocarcinoma and

- expression of apoptosis-related markers: caspase-3, bcl-2, and p53. *APMIS*, 119(9), 574–580. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2011.02778.x>
17. Liu, X., Wu, S., Yang, Y., Zhao, M., Zhu, G., & Hou, Z. (2017). The prognostic landscape of tumor-infiltrating immune cell and immunomodulators in lung cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.003>
 18. Brambilla, E., Le Teuff, G., Marguet, S., Lantuejoul, S., Dunant, A., Graziano, S., Pirker, R., Douillard, J.-Y., Le Chevalier, T., Filipits, M., Rosell, R., Kratzke, R., Popper, H., Soria, J.-C., Shepherd, F. A., Seymour, L., & Tsao, M. S. (2016). Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34(11), 1223–1230. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0970>
 19. Sobhani, N., Roviello, G., Pivetta, T., Ianza, A., Bonazza, D., Zanconati, F., Giudici, F., Bottin, C., Corona, S. P., Guglielmi, A., Rizzardi, C., Milione, M., Cortale, M., Confalonieri, M., & Generali, D. (2019). Tumour infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression as potential predictors of outcome in patients with malignant pleural mesothelioma. *Molecular Biology Reports*, 46(3), 2713–2720. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04715-9>
 20. Zengin, M. (2019). Prognostic role of tumour-infiltrating T lymphocytes in stage IIA (T3N0) colon cancer: A broad methodological study in a fairly homogeneous population. *Annals of Diagnostic Pathology*, 41, 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.05.007>
 21. Baliga, B. C., & Kumar, S. (2002). Role of Bcl-2 family of proteins in malignancy. *Hematological Oncology*, 20(2), 63–74. <https://doi.org/10.1002/hon.685>
 22. Bocchialini, G., Lagrasta, C., Madeddu, D., Mazzaschi, G., Marturano, D., Sogni, F., Silini, E. M., Gnetti, L., Becchi, G., Rusca, M., Carbognani, P., Ventura, L., Braggio, C., Tiseo, M., Quaini, F., & Ampollini, L. (2020). Spatial architecture of tumour-infiltrating lymphocytes as a prognostic parameter in resected non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 58(3), 619–628. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa098>
 23. Charo, J., Finkelstein, S. E., Grewal, N., Restifo, N. P., Robbins, P. F., & Rosenberg, S. A. (2005). Bcl-2 Overexpression Enhances Tumor-Specific T-Cell Survival. *Cancer*

- Research*, 65(5), 2001–2008. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2006>
24. Rekhtman, N., Ang, D. C., Sima, C. S., Travis, W. D., & Moreira, A. L. (2011). Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Modern Pathology*, 24(10), 1348–1359. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.92>
25. Hasleton P, & Flieder Douglas B. (2013). Spencer's Pathology of the Lung. In P. Hasleton & D. B. Flieder (Eds.), *Spencer's Pathology of the Lung* (Sixth edit). Cambridge University Press.
26. Schittny, J. C. (2017). Development of the lung. *Cell and Tissue Research*, 367(3), 427–444. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2545-0>
27. Michailova, K. N. (1996). Development of the human fetal visceral pleura. An ultrastructural study. *Anatomy&Cell Biology*, 51(3), 150–157. [https://doi.org/10.1016/S0940-9602\(96\)80021-5](https://doi.org/10.1016/S0940-9602(96)80021-5)
28. Yamamoto, M., Wilting, J., Abe, H., Murakami, G., Rodríguez-Vázquez, J. F., & Abe, S. (2018). Development of the pulmonary pleura with special reference to the lung surface morphology: a study using human fetuses. *Anatomy & Cell Biology*, 51(3), 150. <https://doi.org/10.5115/acb.2018.51.3.150>
29. Goldblum, J. R., Lamps, L. W., McKenney, J. K., & Myers, J. L. (2018). *Rosai and Ackermann's Surgical Pathology* (Eleventh E). Elsevier Inc.
30. McKleroy, W., & Lyn-Kew, K. (2018). *500 Million Alveoli from 30,000 Feet: A Brief Primer on Lung Anatomy* (Vol. 1809, pp. 3–15). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8570-8_1
31. Eroschenko, V. P. (2013). diFiore's Atlas of Histology. In *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations* (12th ed., Issue 9, pp. 403–413). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
32. *The Lungs | Anatomy and Physiology II*. (n.d.). Retrieved May 2, 2021, from <https://courses.lumenlearning.com/ap2/chapter/the-lungs/>
33. Wang, C.-W., Teng, Y.-H., Huang, C.-C., Wu, Y.-C., Chao, Y.-K., & Wu, C.-T. (2013).

- Intrapulmonary lymph nodes: computed tomography findings with histopathologic correlations. *Clinical Imaging*, 37(3), 487–492.
<https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.09.010>
34. Liszewski, M. C., Ciet, P., & Lee, E. Y. (2020). Lung and Pleura. In *Pediatric Body MRI* (pp. 1–28). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31989-2_1
 35. Charalampidis, C., Youroukou, A., Lazaridis, G., Baka, S., Mpoukovinas, I., Karavasilis, V., Kioumis, I., Pitsiou, G., Papaiwannou, A., Karavergou, A., Tsakiridis, K., Katsikogiannis, N., Sarika, E., Kapanidis, K., Sakkas, L., Korantzis, I., Lampaki, S., Zarogoulidis, K., & Zarogoulidis, P. (2015). Pleura space anatomy. *Journal of Thoracic Disease*, 7(Suppl 1), S27-32. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.48>
 36. Tomashefski, J. F., & Farver, C. F. (2008). Anatomy and Histology of the Lung. In *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology* (Vol. 1, Issue June 2009, pp. 20–48). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-0-387-68792-6_2
 37. *Pneumocytes* | *BioNinja*. (n.d.). Retrieved April 23, 2021, from <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-6-human-physiology/64-gas-exchange/pneumocytes.html>
 38. Buntain, W. L., Isaacs, H., Payne, V. C., Lindesmith, G. G., & Rosenkrantz, J. G. (1974). Lobar emphysema, cystic adenomaloid malformation, pulmonary sequestration, and bronchogenic cyst in infancy and childhood: A clinical group. *Journal of Pediatric Surgery*, 9(1), 85–93. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(74\)90013-X](https://doi.org/10.1016/0022-3468(74)90013-X)
 39. Louie, H. W., Martin, S. M., & Mulder, D. G. (1993). Pulmonary sequestration: 17-Year experience at UCLA. *American Surgeon*, 59(12), 801–805.
<https://europepmc.org/article/med/8256932>
 40. *Pleural Anatomy and Fluid Analysis* | *Radiology Key*. (n.d.). Retrieved April 25, 2021, from <https://radiologykey.com/pleural-anatomy-and-fluid-analysis/>
 41. Bolen, J. W., Hammar, S. P., & McNutt, M. A. (1986). Reactive and Neoplastic Serosal Tissue. *The American Journal of Surgical Pathology*, 10(1), 34–47.
<https://doi.org/10.1097/00000478-198601000-00005>

42. Mutsaers, S. E. (2004). The mesothelial cell. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36(1), 9–16. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(03\)00242-5](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(03)00242-5)
43. Landi, M. T., Consonni, D., Rotunno, M., Bergen, A. W., Goldstein, A. M., Lubin, J. H., Goldin, L., Alavanja, M., Morgan, G., Subar, A. F., Linnoila, I., Previdi, F., Corno, M., Rubagotti, M., Marinelli, B., Albetti, B., Colombi, A., Tucker, M., Wacholder, S., ... Bertazzi, P. A. (2008). Environment And Genetics in Lung cancer Etiology (EAGLE) study: An integrative population-based case-control study of lung cancer. *BMC Public Health*, 8(1), 203. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-203>
44. Akhtar, N., & Bansal, J. G. (2017). Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Current Problems in Cancer*, 41(5), 328–339. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.07.002>
45. Houston, K. A., Henley, S. J., Li, J., White, M. C., & Richards, T. B. (2014). Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004–2009. *Lung Cancer*, 86(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.08.001>
46. Zheng, M. (2016). Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 25(3), 447–468. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>
47. Baumann, F., Buck, B. J., Metcalf, R. V., McLaurin, B. T., Merkler, D. J., & Carbone, M. (2015). The Presence of Asbestos in the Natural Environment is Likely Related to Mesothelioma in Young Individuals and Women from Southern Nevada. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(5), 731–737. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000506>
48. Attanoos, R. L., Churg, A., Galateau-Salle, F., Gibbs, A. R., & Roggli, V. L. (2018). Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 142(6), 753–760. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0365-RA>
49. Rossini, M., Rizzo, P., Bononi, I., Clementz, A., Ferrari, R., Martini, F., & Tognon, M. G. (2018). New Perspectives on Diagnosis and Therapy of Malignant Pleural Mesothelioma. *Frontiers in Oncology*, 8, 91. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00091>
50. Lim, W., Ridge, C. A., Nicholson, A. G., & Mirsadraee, S. (2018). The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 8(7), 709–718. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.08.02>

51. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2021). *Thoracic Tumours* (The WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed.); 5th ed.). International Agency for Research on Cancer.
52. Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., Marx, A., & Nicholson, A. G. (2015). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. In W. D. Travis, E. Brambilla, A. P. Burke, A. Marx, & A. G. Nicholson (Eds.), *Chest* (4th ed., Vol. 143, Issue 5, pp. 10–92). International Agency for Research on Cancer.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921662127X>
53. Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Kim, A. W., & Tanoue, L. T. (2017). The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. In *Chest* (Vol. 151, Issue 1, pp. 193–203). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010>
54. Turna, A. (2017). The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications. *The Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 25(3), 484–498. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2017.14362>
55. Howington, J. A., Blum, M. G., Chang, A. C., Balekian, A. A., & Murthy, S. C. (2013). Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 SUPPL). <https://doi.org/10.1378/chest.12-2359>
56. Latimer, K. M., & Mott, T. F. (2015). *Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening* (Vol. 91). <http://www.disease>
57. Hutchinson, B. D., Shroff, G. S., Truong, M. T., & Ko, J. P. (2019). Spectrum of Lung Adenocarcinoma. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 40(3), 255–264.
<https://doi.org/10.1053/j.sult.2018.11.009>
58. Galateau-Salle, F., Churg, A., Roggli, V., & Travis, W. D. (2016). The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(2), 142–154.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.11.005>
59. Righi, L., Duregon, E., Vatrano, S., Izzo, S., Giorcelli, J., Rondón-Lagos, M., Ascoli, V., Ruffini, E., Ventura, L., Volante, M., Papotti, M., & Scagliotti, G. V. (2016). BRCA1-Associated Protein 1 (BAP1) Immunohistochemical Expression as a Diagnostic Tool in

- Malignant Pleural Mesothelioma Classification: A Large Retrospective Study. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(11), 2006–2017. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.020>
60. Berzenji, L., Van Schil, P. E., & Carp, L. (2018). The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Translational Lung Cancer Research*, 7(5), 543–549. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.07.05>
 61. Nowak, A. K., Chansky, K., Rice, D. C., Pass, H. I., Kindler, H. L., Shemanski, L., Billé, A., Rintoul, R. C., Batirel, H. F., Thomas, C. F., Friedberg, J., Cedres, S., de Perrot, M., Rusch, V. W., Goldstraw, P., Rami-Porta, R., Asamura, H., Ball, D., Beer, D., ... Yoshimura, M. (2016). The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(12), 2089–2099. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.08.147>
 62. Hishida, T., Ishii, G., Kodama, T., Tsuta, K., Nara, M., Yoshida, J., Nishimura, M., Nagai, K., & Ochiai, A. (2011). Centrally located adenocarcinoma with endobronchial polypoid growth: Clinicopathological analysis of five cases. *Pathology International*, 61(2), 73–79. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2010.02619.x>
 63. Inamura, K. (2017). Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Frontiers in Oncology*, 7(AUG), 193. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00193>
 64. Travis, W. D. (2002). Pathology of lung cancer. *Clinics in Chest Medicine*, 23(1), 65–81. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(03\)00061-3](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(03)00061-3)
 65. Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A. G., Geisinger, K. R., Yatabe, Y., Beer, D. G., Powell, C. A., Riely, G. J., Van Schil, P. E., Garg, K., Austin, J. H. M., Asamura, H., Rusch, V. W., Hirsch, F. R., Scagliotti, G., Mitsudomi, T., Huber, R. M., Ishikawa, Y., ... Yankelwitz, D. (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(2), 244–285. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>
 66. Yoshizawa, A., Sumiyoshi, S., Sonobe, M., Kobayashi, M., Fujimoto, M., Kawakami, F., Tsuruyama, T., Travis, W. D., Date, H., & Haga, H. (2013). Validation of the

- IASLC/ATS/ERS Lung Adenocarcinoma Classification for Prognosis and Association with EGFR and KRAS Gene Mutations: Analysis of 440 Japanese Patients. *Journal of Thoracic Oncology*, 8(1), 52–61. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182769aa8>
67. Yıldız, K. (2017). AKCİĞER KANSERİNİN SINIFLAMASINDA PATOLOJİDE YENİLİKLER. *Toraks Cerrahisi Bülteni*, 10, 31–39. <https://doi.org/10.5578/tbc.2017.012>
68. Kadota, K., Yeh, Y.-C., Sima, C. S., Rusch, V. W., Moreira, A. L., Adusumilli, P. S., & Travis, W. D. (2014). The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Modern Pathology*, 27(5), 690–700. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.188>
69. Roh, M. S., Lee, J. I., Choi, P. J., & Hong, Y. S. (2004). Relationship between micropapillary component and micrometastasis in the regional lymph nodes of patients with stage I lung adenocarcinoma. *Histopathology*, 45(6), 580–586. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01953.x>
70. Tang, E. R., Schreiner, A. M., & Pua, B. B. (2014). Advances in lung adenocarcinoma classification: A summary of the new international multidisciplinary classification system (IASLC/ATS/ERS). In *Journal of Thoracic Disease* (Vol. 6, Issue Suppl 5, pp. S489–S501). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.09.12>
71. Kimura, Y. (1978). A histochemical and ultrastructural study of adenocarcinoma of the lung. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2(3), 253–264. <https://doi.org/10.1097/00000478-197809000-00002>
72. Rossi, G., Murer, B., Cavazza, A., Losi, L., Natali, P., Marchioni, A., Migaldi, M., Capitanio, G., & Brambilla, E. (2004). 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. *American Journal of Surgical Pathology*, 28(4), 442–452. <https://doi.org/10.1097/00000478-200404000-00003>
73. Tsao, M.-S., & Fraser, R. S. (1991). Primary pulmonary adenocarcinoma with enteric

- differentiation. *Cancer*, 68(8), 1754–1757. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19911015\)68:8<1754::AID-CNCR2820680818>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1754::AID-CNCR2820680818>3.0.CO;2-E)
74. Inamura, K., Satoh, Y., Okumura, S., Nakagawa, K., Tsuchiya, E., Fukayama, M., & Ishikawa, Y. (2005). Pulmonary adenocarcinomas with enteric differentiation: Histologic and immunohistochemical characteristics compared with metastatic colorectal cancers and usual pulmonary adenocarcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*, 29(5), 660–665. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000160438.00652.8b>
 75. Brambilla, E., Moro, D., Veale, D., Brichon, P. Y., Stoebner, P., Paramelle, B., & Brambilla, C. (1992). Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: A new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Human Pathology*, 23(9), 993–1003. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90260-A](https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90260-A)
 76. Rekhtman, N. (2010). Neuroendocrine Tumors of the Lung An Update. *Arch Pathol Lab Med*, 134(11), 1628–1638. <https://doi.org/10.1043/2009-0583-RAR.1>
 77. Litzky, L. A. (2010). Pulmonary Neuroendocrine Tumors. *Surgical Pathology Clinics*, 3(1), 27–59. <https://doi.org/10.1016/j.path.2010.03.007>
 78. Nicholson, S. A., Beasley, M. B., Brambilla, E., Hasleton, P. S., Colby, T. V., Sheppard, M. N., Falk, R., & Travis, W. D. (2002). Small Cell Lung Carcinoma (SCLC). *The American Journal of Surgical Pathology*, 26(9), 1184–1197. <https://doi.org/10.1097/00000478-200209000-00009>
 79. Mordant, P., Grand, B., Cazes, A., Foucault, C., Dujon, A., Le Pimpec Barthes, F., & Riquet, M. (2013). Adenosquamous Carcinoma of the Lung: Surgical Management, Pathologic Characteristics, and Prognostic Implications. *The Annals of Thoracic Surgery*, 95(4), 1189–1195. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.12.037>
 80. Zhu, L., Jiang, L., Yang, J., Gu, W., & He, J. (2018). Clinical characteristics and prognosis of patients with lung adenosquamous carcinoma after surgical resection: results from two institutes. *Journal of Thoracic Disease*, 10(4), 2397–2402. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.186>
 81. Luo, Z., Cao, C., Xu, N., & Ying, K. (2020). Classic biphasic pulmonary blastoma: a case report and review of the literature. *Journal of International Medical Research*, 48(10), 030006052096239. <https://doi.org/10.1177/0300060520962394>

82. Chen, B., Chen, X., Zhou, P., Yang, L., Ren, J., Yang, X., & Li, W. (2019). Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: a rare type of lung cancer with a favorable outcome in comparison to squamous carcinoma. *Respiratory Research*, 20(1), 262. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1236-2>
83. Sholl, L. M., Nishino, M., Pokharel, S., Mino-Kenudson, M., French, C. A., Janne, P. A., & Lathan, C. (2015). Primary Pulmonary NUT Midline Carcinoma: Clinical, Radiographic, and Pathologic Characterizations. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(6), 951–959. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000545>
84. Falk, N., Weissferdt, A., Kalhor, N., & Moran, C. A. (2016). Primary Pulmonary Salivary Gland-type Tumors: A Review and Update. *Advances in Anatomic Pathology*, 23(1), 13–23. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000099>
85. Chirieac, L. R., & Corson, J. M. (2009). Pathologic Evaluation of Malignant Pleural Mesothelioma. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 21(2), 121–124. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2009.06.005>
86. Husain, A. N., Colby, T. V., Ordóñez, N. G., Allen, T. C., Attanoos, R. L., Beasley, M. B., Butnor, K. J., Chirieac, L. R., Churg, A. M., Dacic, S., Galateau-Sallé, F., Gibbs, A., Gown, A. M., Krausz, T., Litzky, L. A., Marchevsky, A., Nicholson, A. G., Roggli, V. L., Sharma, A. K., ... Wick, M. R. (2018). Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 142(1), 89–108. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0124-RA>
87. Galateau-Sallé, F. (2006). Pathology of Malignant Mesothelioma. In F. Galateau-Sallé (Ed.), *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9, pp. 109–127).
88. Mayall, F. G., Goddard, H., & Gibbs, A. R. (1992). p53 immunostaining in the distinction between benign and malignant mesothelial proliferations using formalin-fixed paraffin sections. *The Journal of Pathology*, 168(4), 377–381. <https://doi.org/10.1002/path.1711680407>
89. Nakas, A., Martin-Ucar, A. E., Edwards, J. G., & Waller, D. A. (2008). Localised malignant pleural mesothelioma: a separate clinical entity requiring aggressive local surgery☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 33(2), 303–306.

<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.09.043>

90. Travis, W. D., Rekhtman, N., Riley, G. J., Geisinger, K. R., Asamura, H., Brambilla, E., Garg, K., Hirsch, F. R., Noguchi, M., Powell, C. A., Rusch, V. W., Scagliotti, G., & Yatabe, Y. (2010). Pathologic Diagnosis of Advanced Lung Cancer Based on Small Biopsies and Cytology: A Paradigm Shift. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(4), 411–414. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181d57f6e>
91. Myers, D. J., & Wallen, J. M. (2021). Lung Adenocarcinoma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30137862>
92. Yang, S., Yu, X., Fan, Y., Shi, X., & Jin, Y. (2018). Clinicopathologic characteristics and survival outcome in patients with advanced lung adenocarcinoma and KRAS mutation. *Journal of Cancer*, 9(16), 2930–2937. <https://doi.org/10.7150/jca.24425>
93. De Castro, J., & Tagliaferri, P. (2017). Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *Eur J Cancer Care*, 26. <https://doi.org/10.1111/ecc.12734>
94. Berzenji, L., & Van Schil, P. (2018). Multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *F1000Research*, 7(142), 1681. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15796.1>
95. Kim, R. Y., Sterman, D. H., & Haas, A. R. (2019). Malignant Mesothelioma: Has Anything Changed? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(03), 347–360. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693406>
96. Ordóñez, N. G. (2013). Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Human Pathology*, 44(1), 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.05.014>
97. Mazziotta, R. M., Borczuk, A. C., Powell, C. A., & Mansukhani, M. (2005). CDX2 Immunostaining as a Gastrointestinal Marker. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 13(1), 55–60. <https://doi.org/10.1097/00129039-200503000-00009>
98. Gomez-Fernandez, C., Mejias, A., Walker, G., & Nadji, M. (2010). Immunohistochemical Expression of Estrogen Receptor in Adenocarcinomas of the Lung. *Applied*

Immunohistochemistry & Molecular Morphology, 18(2), 137–141.

<https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e3181bec23b>

99. Affandi, K. A., Tizen, N. M. S., Mustangin, M., & Zin, R. R. M. R. M. (2018). p40 Immunohistochemistry Is an Excellent Marker in Primary Lung Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 52(5), 283–289. <https://doi.org/10.4132/jptm.2018.08.14>
100. Klebe, S., Brownlee, N. A., Mahar, A., Burchette, J. L., Sporn, T. A., Vollmer, R. T., & Roggli, V. L. (2010). Sarcomatoid mesothelioma: a clinical–pathologic correlation of 326 cases. *Modern Pathology*, 23(3), 470–479. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.180>
101. Churg, A., Sheffield, B. S., & Galateau-Salle, F. (2016). New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet? *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 140(4), 318–321. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0240-SA>
102. Hockenbery, D., Nuñez, G., Milliman, C., Schreiber, R. D., & Korsmeyer, S. J. (1990). Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature*, 348(6299), 334–336. <https://doi.org/10.1038/348334a0>
103. Kroemer, G. (1997). The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nature Medicine*, 3(6), 614–620. <https://doi.org/10.1038/nm0697-614>
104. Sun, P.-L., Sasano, H., & Gao, H. (2017). Bcl-2 family in non-small cell lung cancer: its prognostic and therapeutic implications. *Pathology International*, 67(3), 121–130. <https://doi.org/10.1111/pin.12507>
105. Ikegaki, N., Katsumata, M., Minna, J., & Tsujimoto, Y. (1994). Expression of bcl-2 in Small Cell Lung Carcinoma Cells. *Cancer Research*, 54(1).
106. Soini, Y., Kinnula, V., Kaarteenaho-Wiik, R., Kurttila, E., Linnainmaa, K., & Pääkkö, P. (1999). Apoptosis and expression of apoptosis regulating proteins bcl-2, mcl-1, bcl-X, and bax in malignant mesothelioma. *Clinical Cancer Research*, 5(11), 3508–3515.
107. Falleni, M., Pellegrini, C., Marchetti, A., Oprandi, B., Buttitta, F., Barassi, F., Santambrogio, L., Coggi, G., & Bosari, S. (2003). Survivin gene expression in early-

- stage non-small cell lung cancer. *The Journal of Pathology*, 200(5), 620–626.
<https://doi.org/10.1002/path.1388>
108. Yamamoto, H., Ngan, C. Y., & Monden, M. (2008). Cancer cells survive with survivin. *Cancer Science*, 99(9), 1709–1714. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00870.x>
 109. Khan, Z., & Bisen, P. S. (2013). Oncoapoptotic signaling and deregulated target genes in cancers: Special reference to oral cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1836(1), 123–145. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.04.002>
 110. Khan, Z., Khan, A. A., Yadav, H., Prasad, G. B. K. S., & Bisen, P. S. (2017). Survivin, a molecular target for therapeutic interventions in squamous cell carcinoma. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 22(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s11658-017-0038-0>
 111. Tamm, I., Wang, Y., Sausville, E., Scudiero, D. A., Vigna, N., Oltersdorf, T., & Reed, J. C. (1998). IAP-Family Protein Survivin Inhibits Caspase Activity and Apoptosis Induced by Fas (CD95), Bax, Caspases, and Anticancer Drugs. *Cancer Research*, 58(23).
 112. Chen, X., Duan, N., Zhang, C., & Zhang, W. (2016). Survivin and Tumorigenesis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Journal of Cancer*, 7(3), 314–323. <https://doi.org/10.7150/jca.13332>
 113. Sommer, K. W., Schamberger, C. J., Schmidt, G. E., Sasgary, S., & Cerni, C. (2003). Inhibitor of apoptosis protein (IAP) survivin is upregulated by oncogenic c-H-Ras. *Oncogene*, 22(27), 4266–4280. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206509>
 114. Dai, J., Jin, G., Dong, J., Chen, Y., Xu, L., Hu, Z., & Shen, H. (2010). Prognostic Significance of Survivin Polymorphisms on Non-small Cell Lung Cancer Survival. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(11), 1748–1754. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f18cb9>
 115. Krepela. (2009). Increased expression of inhibitor of apoptosis proteins, survivin and XIAP, in non-small cell lung carcinoma. *International Journal of Oncology*, 35(06), 2220–2226. https://doi.org/10.3892/ijo_00000464
 116. Gordon, G., Mani, M., Mukhopadhyay, L., Dong, L., Edenfield, H., Glickman, J., Yeap, B., Sugarbaker, D., & Bueno, R. (2007). Expression patterns of inhibitor of apoptosis proteins in malignant pleural mesothelioma. *The Journal of Pathology*, 211(4), 447–454.

<https://doi.org/10.1002/path.2121>

117. Altieri, D. C. (2003). Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nature Reviews Cancer*, 3(1), 46–54. <https://doi.org/10.1038/nrc968>
118. Dirican, N., Karakaya, Y. A., Gunes, S., Daloglu, F. T., & Dirican, A. (2017). Association of intra-tumoral tumour-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer. *The Clinical Respiratory Journal*, 11(6), 789–796. <https://doi.org/10.1111/crj.12417>
119. TC. Sağlık Bakanlığı 2016 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. (n.d.). Retrieved June 3, 2021, from https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2016.pdf
120. Wang, B.-Y., Huang, J.-Y., Chen, H.-C., Lin, C.-H., Lin, S.-H., Hung, W.-H., & Cheng, Y.-F. (2020). The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146(1), 43–52. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03079-8>
121. Shinohara, E. T., Gonzalez, A., Massion, P. P., Chen, H., Li, M., Freyer, A. S., Olson, S. J., Andersen, J. J., Shyr, Y., Carbone, D. P., Johnson, D. H., Hallahan, D. E., & Lu, B. (2005). Nuclear survivin predicts recurrence and poor survival in patients with resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 103(8), 1685–1692. <https://doi.org/10.1002/cncr.20951>
122. Nakamura, H., Sakai, H., Kimura, H., Miyazawa, T., Marushima, H., & Saji, H. (2017). Difference in Postsurgical Prognostic Factors between Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 23(6), 291–297. <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.17-00020>
123. Li, H., Jiang, Z., Leng, Q., Bai, F., Wang, J., Ding, X., Li, Y., Zhang, X., Fang, H., Yfantis, H. G., Xing, L., & Jiang, F. (2017). A prediction model for distinguishing lung squamous cell carcinoma from adenocarcinoma. *Oncotarget*, 8(31), 50704–50714. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17038>
124. Hirano, H., Maeda, H., Yamaguchi, T., Yokota, S., Mori, M., & Sakado, S. (2015). Survivin expression in lung cancer: Association with smoking, histological types and pathological stages. *Oncology Letters*, 10(3), 1456–1462.

<https://doi.org/10.3892/ol.2015.3374>

125. Urer, H. N., Kocaturk, C. I., Gunluoglu, M. Z., Arda, N., Bedirhan, M. A., Fener, N., & Dincer, S. I. (2014). Relationship between Lung Adenocarcinoma Histological Subtype and Patient Prognosis. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 20(1), 12–18. <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.12.02073>
126. Clay, T. D., Russell, P. A., Do, H., Sundararajan, V., Conron, M., Wright, G. M., Dobrovic, A., Moore, M. M., & McLachlan, S. A. (2016). Associations between the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification and EGFR and KRAS mutations. *Pathology*, 48(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2015.11.002>
127. Higgins, K. A., Chino, J. P., Ready, N., D'Amico, T. A., Berry, M. F., Sporn, T., Boyd, J., & Kelsey, C. R. (2012). Lymphovascular Invasion in Non–Small-Cell Lung Cancer: Implications for Staging and Adjuvant Therapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 7(7), 1141–1147. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182519a42>
128. Kudo, Y., Saji, H., Shimada, Y., Nomura, M., Matsubayashi, J., Nagao, T., Kakahana, M., Usuda, J., Kajiwara, N., Ohira, T., & Ikeda, N. (2012). Impact of visceral pleural invasion on the survival of patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 78(2), 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.08.004>
129. Nakas, A., Black, E., Entwisle, J., Muller, S., & Waller, D. A. (2010). Surgical assessment of malignant pleural mesothelioma: have we reached a critical stage? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 37(6), 1457–1463. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.12.039>
130. Brcic, L., Vlacic, G., Quehenberger, F., & Kern, I. (2018). Reproducibility of Malignant Pleural Mesothelioma Histopathologic Subtyping. *Arch Pathol Lab Med*, 142, 747–752. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0295-OA>
131. Grigoriu, B.-D., Scherpereel, A., Devos, P., Chahine, B., Letourneux, M., Lebailly, P., Grégoire, M., Porte, H., Copin, M.-C., & Lassalle, P. (2007). Utility of Osteopontin and Serum Mesothelin in Malignant Pleural Mesothelioma Diagnosis and Prognosis Assessment. *Clinical Cancer Research*, 13(10), 2928–2935. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2144>
132. Kren, L., Brazdil, J., Hermanova, M., Goncharuk, V. N., Kallakury, B. V. S., Kaur, P., &

- Ross, J. S. (2004). Prognostic Significance of Anti-apoptosis Proteins Survivin and bcl-2 in Non-small Cell Lung Carcinomas. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 12(1), 44–49. <https://doi.org/10.1097/00129039-200403000-00009>
133. Porębska, I., Kosacka, M., Sobańska, E., Wyrodek, E., & Jankowska, R. (2015). Comparative Expression of Apoptotic Markers in Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma. In *Adv. Exp. Medicine, Biology-Neuroscience and Respiration* (Vol. 16, pp. 101–107). https://doi.org/10.1007/5584_2015_121
134. Krepela, E., Dankova, P., Moravcikova, E., Krepelova, A., Prochazka, J., Cermak, J., Schützner, J., Zatloukal, P., & Benkova, K. (2009). Increased expression of inhibitor of apoptosis proteins, survivin and XIAP, in non-small cell lung carcinoma. *International Journal of Oncology*, 35(6), 1449–1462. https://doi.org/10.3892/ijo_00000464
135. Ikehara, M., Oshita, F., Kameda, Y., Ito, H., Ohgane, N., Suzuki, R., Saito, H., Yamada, K., Noda, K., & Mitsuda, A. (2002). Expression of survivin correlated with vessel invasion is a marker of poor prognosis in small adenocarcinoma of the lung. *Oncology Reports*, 9(4), 835–838. <https://doi.org/10.3892/or.9.4.835>
136. Han, H., Landreneau, R. J., Santucci, T. S., Tung, M. Y., Macherey, R. S., Shackney, S. E., Sturgis, C. D., Raab, S. S., & Silverman, J. F. (2002). Prognostic value of immunohistochemical expressions of p53, HER-2/neu, and bcl-2 in stage I non-small-cell lung cancer. *Human Pathology*, 33(1), 105–110. <https://doi.org/10.1053/hupa.2002.30183>
137. Groeger, A. M., Esposito, V., De Luca, A., Cassandro, R., Tonini, G., Ambroggi, V., Baldi, F., Goldfarb, R., Mineo, T. C., Baldi, A., & Wolner, E. (2004). Prognostic value of immunohistochemical expression of p53, bax, Bcl-2 and Bcl-xL in resected non-small-cell lung cancers. *Histopathology*, 44(1), 54–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01750.x>
138. Lai, R.-S. (2002). Prognostic Evaluation of the Expression of p53 and bcl-2 Oncoproteins in Patients with Surgically Resected Non-small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 32(10), 393–397. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyf084>
139. O’Kane, S. L., Pound, R. J., Campbell, A., Chaudhuri, N., Lind, M. J., & Cawkwell, L.

- (2006). Expression of Bcl-2 Family Members in Malignant Pleural Mesothelioma. *Acta Oncologica*, 45(4), 449–453. <https://doi.org/10.1080/02841860500468927>
140. Chirieac, L. R., Pinkus, G. S., Pinkus, J. L., Godleski, J., Sugarbaker, D. J., & Corson, J. M. (2011). The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura. *American Journal of Cancer Research*, 1(1), 14–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969119>
 141. Jin, L., Amatya, V. J., Takeshima, Y., Shrestha, L., Kushitani, K., & Inai, K. (2010). Evaluation of apoptosis and immunohistochemical expression of the apoptosis-related proteins in mesothelioma. *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, 59(2), 27–33. https://www.researchgate.net/profile/Vishwa-Amatya/publication/45198269_Evaluation_of_apoptosis_and_immunohistochemical_expression_of_the_apoptosis-related_proteins_in_mesothelioma/links/55cc770908aea2d9bdce41f9/Evaluation-of-apoptosis-and-immunohistochem
 142. Reynders, K., & De Ruysscher, D. (2016). Tumor infiltrating lymphocytes in lung cancer: a new prognostic parameter. *Journal of Thoracic Disease*, 8(8), E833–E835. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.07.75>
 143. Dudley, M. E. (2002). Cancer Regression and Autoimmunity in Patients After Clonal Repopulation with Antitumor Lymphocytes. *Science*, 298(5594), 850–854. <https://doi.org/10.1126/science.1076514>
 144. Clarke, B., Tinker, A. V., Lee, C. H., Subramanian, S., Van De Rijn, M., Turbin, D., Kalloger, S., Han, G., Ceballos, K., Cadungog, M. G., Huntsman, D. G., Coukos, G., & Gilks, C. B. (2009). Intraepithelial T cells and prognosis in ovarian carcinoma: Novel associations with stage, tumor type, and BRCA1 loss. *Modern Pathology*, 22(3), 393–402. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.191>
 145. Ruffini, E., Asioli, S., Filosso, P. L., Lyberis, P., Bruna, M. C., Macrì, L., Daniele, L., & Oliaro, A. (2009). Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in lung neoplasms. *The Annals of Thoracic Surgery*, 87(2), 365–371; discussion 371-2. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.067>
 146. Bremnes, R. M., Busund, L.-T., Kilvær, T. L., Andersen, S., Richardsen, E., Paulsen, E.

- E., Hald, S., Khanehkenari, M. R., Cooper, W. A., Kao, S. C., & Dønnem, T. (2016). The Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Development, Progression, and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(6), 789–800. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.01.015>
147. Feng, W., Li, Y., Shen, L., Cai, X.-W., Zhu, Z.-F., Chang, J.-H., Xiang, J.-Q., Zhang, Y.-W., Chen, H.-Q., & Fu, X.-L. (2016). Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with completely resected stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 7(6), 7227–7240. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6979>
148. Opferman, J. T., & Korsmeyer, S. J. (2003). Apoptosis in the development and maintenance of the immune system. *Nature Immunology*, 4(5), 410–415. <https://doi.org/10.1038/ni0503-410>
149. Roessler, K., Dietrich, W., & Kitz, K. (1999). Expression of BCL-2 oncoprotein on tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) in meningiomas. *Neurosurgical Review*, 22(4), 205–209. <https://doi.org/10.1007/s101430050017>
150. Gubbels Bupp, M. R. (2015). Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cellular Immunology*, 294(2), 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.02.002>