

T.C.

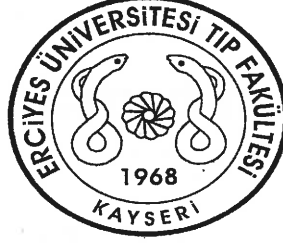
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KARSİNOMLARINDA E-KADHERİN VE
BETA KATENİNİN İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA TOKAT

KAYSERİ-2007



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KARSİNOMLARINDA E-KADHERİN VE
BETA KATENİNİN İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA TOKAT

Danışman

Prof. Dr. SÜLEYMAN BALKANLI

KAYSERİ-2007

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
RESİM LİSTESİ.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
EMBRYOLOJİ.....	3
ANATOMİ VE HISTOLOJİ	4
AKCİĞER TÜMÖRLERİ	5
Akciğer Karsinomu Epidemiyoloji ve görülme sıklığı	6
Etyoloji.....	6
Klasifikasyon	7
Epidermoid karsinom.....	10
Adenokarsinom	12
Yayılım ve metastaz.....	13
Tedavi	14
Prognoz	14
Prognostik faktörler	14
ADHEZYON MOLEKÜLLERİ.....	18
Kadherinler	18
Kateninler.....	18

E- Kadherin-katenin kompleksi	20
MATERYAL VE METOD.....	22
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR.....	42
KAYNAKLAR	43
TEZ ONAY SAYFASI.....	49

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi, birikimlerini ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde emeği geçen başta Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK, Tez Danışmanım Prof. Dr. Süleyman BALKANLI olmak üzere saygı değer hocalarım, Prof. Dr. Turhan OKTEN, Prof. Dr. Tahir Ercan PATIROĞLU, Prof. Dr. Olgun KONTAŞ, Doç. Dr. Işın SOYUER, Doç. Dr. Özlem CANÖZ'e ve Yrd. Doç. Dr. Hülya AKGÜN, Yrd. Doç. Dr. Kemal DENİZ, ve çalışma arkadaşlarıma, aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Fatma TOKAT

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APC	: Adenomatosis Poliposis Coli geni
ark	: Arkadaşları
Ca	: Kalsiyum
CAM	: Hücre adhezyon molekülleri
CDH1	: İnsan epitelyal kadherin geni
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
E- kadherin	: Epitelyal kadherin
ECM	: Hücre dışı matriks
EMA	: Epitelyal membran antijen
GSK-3 β	: Serin treonin sentetaz kinaz
Kda	: Kilodalton
RB	: Retinoblastom geni
RPTP	: Reseptör Protein Tirozin Fosfataz
TTF-1	: Tiroid Transkripsiyon Faktörü 1
WHO	: Dünya Sağlık Teşkilatı
WHO-IASLC	: Dünya Sağlık Teşkilatı ve Akciğer Kanseri Ulusal Çalışma

Kurumu

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1: Fetal Akciğerin Embriyolojik Gelişimi	4
Tablo 2: Akciğer Tümörlerinin WHO Histolojik Klasifikasyonu	8
Tablo 3: Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi	16
Tablo 4: Histolojik Tip İle Cinsiyet Arasındaki İlişki	26
Tablo 5: Histolojik Tip İle Yaş Ve Tümör Arasındaki İlişki.....	27
Tablo 6: Histolojik Tip İle Grade Arasındaki İlişki	28
Tablo 7: Histolojik Tip İle E-Kadherin Boyanması Arasındaki İlişki	30
Tablo 8: Histolojik Tip İle B-Katenin Boyanması Arasındaki İlişki	30
Tablo 9: Histolojik Grade İle E-Kadherin Ve Beta-Katenin Boyanması Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 10: Lenf Nodu Tutulumu İle E-Kadherin Ekspresyonu Arasındaki İlişki.	36
Tablo 11: Lenf Nodu Tutulumu İle B- Katenin Arasındaki İlişki	37

RESİM LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 1: Alveol Duvarının Mikroskopik Görünümü.....	5
Resim 2: Epidermoid Karsinom, Keratinize Yumaklar	12
Resim 3: Adenokarsinom	13
Resim 4: Wnt-Beta Katenin Yolağı.....	19
Resim 5: E- Kadherin İle Bronş Epitelinde Pozitif Membranöz Boyanma	25
Resim 6: B-Katenin İle Bronş Epitelinde Pozitif İnternal Boyanma	25
Resim 7: E-Kadherin İle Pozitif Membranöz Boyanma	28
Resim 8: B-Katenin İle Pozitif Membranöz Boyanma	29
Resim 9: E- Kadherin İle Adenokarsinomda Pozitif Boyanma	31
Resim 10: E- Kadherinin Pozitif İnternal Kontrolü İle Birlikte Adenokarsinomda Azalmış Ekspresyonu	31
Resim 11: E- Kadherin İle Epidermoid Karsinomda Yaygın Membranöz Boyanma	32
Resim12: E- Kadherin Kötü Differansiye Epidermoid Karsinomda Azalmış Ekspresyon	32
Resim13: B-Katenin İle Adenokarsinomda Pozitif Boyanma	34
Resim14: B-Katenin İle Adenokarsinomda Azalmış Ekspresyon	34
Resim15: B-Katenin İle Epidermoid Karsinomda Pozitif Boyanma	35
Resim 16: B-Katenin İle Epidermoid Karsinomda Azalmış Ekspresyon	35

ÖZET

Amaç: E-kadherin ve kateninler hücre-hücre adhezyonunda önemlidir. Bu moleküllerin azalmış ekspresyonu birçok kanser tiplerinde gözlenir ve sıklıkla akciğerin küçük hücre dışı karsinomlarında eksprese edilirler. Bu çalışmanın amacı küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında E-kadherin ve β -katenin ekspresyonunu ve klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Cerrahi rezeksiyonda küçük hücre dışı akciğer karsinom tanısı almış 43 vakanın parafine gömülü blokları toplandı. Tümör örnekleri immunohistokimyasal olarak E-kadherin ve β - katenin ile boyandı. Pozitif boyanan tümör hücrelerin yüzdesi alınarak boyanma şekli 0 (%0-10), 1 (%10-75), 2 (%75-100) olarak skorlandı. İstatiksel analizlerde χ^2 ve OneWay Anova testleri kullanıldı. Ölçülebilen değerler $X \pm SD$ olarak tanımlandı. İstatiksel anlamlılık $p < 0.05$ kabul edildi.

Sonuçlar: E-kadherin ve β -katenin ekspresyonu ile akciğerin küçük hücre dışı karsinomlarında histolojik differansiyasyon arasında ilişki vardı. E-kadherin ve β -katenin ekspresyonu kötü differansiye tümörlerde azalıyordu. E-kadherin ekspresyonu ile β -katenin ekspresyonu arasında pozitif yönde bir ilişki vardı ($r=0.40$). E-kadherin ve β -katenin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı, tümör çapı arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Tartışma: Azalmış E-kadherin ve β -katenin ekspresyonu kötü dedifferasiyasyonu tetikler ve akciğer karsinomlarına invaziv potansiyel kazandırır ve prognostik faktör olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: E-kadherin, β -katenin, küçük hücre dışı akciğer karsinomu.

**The immunohistochemical expression of E-cadherin and
β-catenin in non-small cell lung cancer and
correlation with prognostic factors**

ABSTRACT

Aim: E-cadherin and catenins are important for cell-cell adhesion. Impaired expression of these molecules are frequently observed in several cancers including non-small cell lung cancers. The aim of this study was to investigate the expressions of E-cadherin and β-catenin and correlation with clinicopathological parametres in non-small cell lung cancer.

Materials and methods: Parafin embedded tumor tissue blocks were obtained from 43 patients who underwent resection and diagnosed as non small-cell lung cancer. Tumor samples were stained by immunohistochemistry with antibodies against E-cadherin and β-catenin. The staining results were scored 0 (0-10 %), 1 (10-75 %), 2 (75-100%)

according to percentage of positive staining the tumor cells. The results are expressed as mean $X \pm SD$. X^2 and OneWay Anova tests were used for statistical analysis, P value of <0.05 was regarded as statistically significant.

Results: There was a correlation E-cadherin/ β -catenin expression with histological differentiation of non-small cell lung cancer. E-cadherin and β -catenin expression was reduced in poorly differentiated tumors . There was significant correlations between scores for β -catenin immunostaining and E-cadherin immunostaining in non-small cell lung cancers ($r=0.40$). There was no statistically correlation between expression of E-cadherin and β -catenin with lymph node metastasis and tumor size.

Conclusion: Reduced E-cadherin and β -catenin expression indicates tumor cell dedifferentiation and are responsible for acquisition of invasive potential in lung cancer and might be useful for prognostic factors in non-small cell lung cancers.

Key words: E-cadherin, β -catenin, non-small lung cancer .

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer karsinomu gelişmiş birçok ülkede kanser ölümlerinin başında gelir ve insidansı giderek artmış olup bugün dünyada kanser mortalitesinin en sık sebebidir (1-3). Akciğer kanserinden ölüm esas olarak invazyona veya metastatik tümör yayılımına bağlıdır ve birçok çalışmada hala en önemli prognostik faktör hastalığın evresi gösterilmiştir (4,5). Histolojik tip, differansiyasyonun derecesi, vasküler invazyon ve mitotik indeks gibi diğer histopatolojik özellikler hasta sağkalımını etkileyebilir (5).

Normal doku ve organlardaki hücrelerin organizasyonu yanındaki hücrelerle birlikte çeşitli ekstrasellüler matriks proteinlerinin hücreler arası iletişimine gereksinim duyar (6). Bu iletişimler hücre adhezyon moleküllerine dayanmaktadır. Adhezyon molekülleri arasındaki bozukluklar kanserde önemli rol oynar (6). Malign tümörlerin esas özellikleri invaziv büyüme paterni ve metastaz yapmalarıdır (7). Bu olayda ilk basamak tümör hücrelerinin hücrelerarası bağlantılarını kaybetmeleridir ki hücreler hareketli hale gelirler, çevre dokuya invaze olurlar, migrasyona uğrarlar, dolaşıma katılırlar, hedef dokuya ulaşırlar ve proliferer olurlar (1). Hücre-hücre adhezyon moleküllerindeki değişiklik tümör invazyonunda ve metastazda önemli rol oynar (6,7). Uzun yıllardır bilinmektedir ki kanser hücreleri normal epitelle kıyaslandığında azalmış hücrelerarası adezyon gösterirler (1). Kadherinler Ca bağımlı hücre-hücre adezyon molekül ailesindedir . E- kadherin kanser genetiğinde

en sık çalışılan üye olup epitelyal dokularda hücrelerarası bağlantıların sağlanmasında önemli rol oynar (5,8). Bu fonksiyon E-kadherin-katenin kompleksine dayanır. E-kadherin ilişkili sitoplazmik proteinler olarak bilinen α -, β -, γ -katenin ile hücre iskeletindeki E-kadherin molekülünün sitoplazmik alanıyla olan bağlantısı bu kompleksi oluşturur (5,6,9). Kateninlerin varlığı hücrenin tam adheziv özelliği için gereklidir. Ayrıca kateninler hücre proliferasyonunda, differansiyasyonunda, ve migrasyonunda rol alırlar (10).

E-kadherin ve β -katenin ekspresyonunun azalmasının veya kaybının tümör progresyonunda veya metastazında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Azalmış veya kaybolmuş E- kadherin ve β -katenin ekspresyonunun kötü prognozla olan ilişkisi özefagus, mide, kolon, karaciğer, prostat, ve pankreas gibi birçok tümörlerde bildirilmiştir (11-16). Son zamanlardaki çalışmalar akciğerin küçük hücre dışı karsinomlarında E-kadherin, α -katenin, β -katenin, γ -katenin, ve p120 moleküllerinin azalmış ekspresyonunun dedifferansiyasyon, artmış lokal invazyon, yakın ve uzak metastaz, lenf nodu metastazı ve yaşam süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (1,5,6,17,18).

Bu çalışmanın amacı akciğerin küçük hücre dışı karsinomlarında E- kadherin ve β -katenin ekspresyonunu immunohistokimyasal yöntemlerle değerlendirmek ve histolojik tip, histolojik differansiyasyon, lenf nodu metastazı, tümör çapı gibi klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisini saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

EMBRYOLOJİ

Embriyo yaklaşık 4 haftalıkken, solunum sisteminin ilk taslağı, ön barsağın ventral duvarından bir çıkıntı halinde belirir. Larinks, trakea ve bronşları döşeyen epitel, akciğerlerinki gibi tümüyle endodermal kökenlidir. Buna karşılık, trakea ve akciğerlerin kıkırdak ve kas yapıları ön barsağı çevreleyen mezodermden kaynaklanır (19).

Respiratuar primordium (solunum taslağı) ön barsaktan ayrılırken, trakea denilen bir orta hat ve akciğer tomurcuğı denilen iki lateral çıkıntı oluşturur. Daha sonra sağ akciğer tomurcuğı ana bronş adı verilen üç dala, solda iki dala ayrılarak, sağ akciğerde üç, solda da iki lobun gelişeceğini belirler. Gelişimin daha ileri evrelerinde, ana bronşların tekrar tekrar bölünmesiyle 6. ayın sonunda yaklaşık 17 yeni bronş jenerasyonu oluşmuş olur (Tablo 1) (21). Bronşial ağaç son şeklini almadan 6 ek bölünme daha olacaktır. Bu da postnatal hayatta gerçekleşir. Bu yeni bölünmeler oluşurken ve bronşial ağaç gelişirken, akciğerler daha kaudal bir pozisyon kazanır ve doğumda trakeal bifurkasyon 4. torasik vertebranın karşısına gelmiş olur (19,20,21).

Tablo1: Fetal akciğerin embriyolojik gelişimi (21).

EVRE	GESTASYON	EMRİYOLOJİK GELİŞİM
Embriyonik evre	26 gün-6 hafta	Ana hava yollarının gelişimi
Psödoglandüler evre	6-16 hafta	Hava yollarından terminal bronşiol gelişimi
Kanaliküler evre	16-28 hafta	Asinüs ve vaskülarizasyon gelişimi
Sakküler evre	28-36 hafta	İkincil yarıklar ile keselerin bölünmesi
Alveoler evre	36 hafta-term(4 yaş)	Alveol gelişimi

ANATOMİ VE HİSTOLOJİ

Akciğerdeki sağ ve sol ana bronşlar küçük hava yollarına ayrılırlar .Dallanan hava yolları pulmoner ve bronşiol olmak üzere iki arteryel sistemden beslenirler. Bronşların dallanması sonucunda bronşiooller oluşur. Bronşioollerin dallanması, terminal bronşioollerini oluşturur ki bunlar 2 mm çapından küçüktür. Akciğerin terminal bronşiole kadar olan distal kısmı 'asinüs' adını alır ve 7mm çapındadır. Asinüs respiratuar bronşioollerden oluşur. Bronşiooller alveoler kanallara açılır (20,23).

Respiratuar ağaç, larinks, trakea, bronşiooller psödostratifiye kolumnar silyalı epitelle döşelidir ve mukus sekrete eden goblet hücreleri ve kıkırdak bulunur. Hava yollarını döşeyen hücreler, basal hücreler, Kulchitsky's hücreleri, silyalı hücreler, seröz hücreler, Clara hücreleri, goblet hücreleri ve fırçamsı hücrelerden oluşur. Clara hücrelerinin surfaktan benzeri materyal salgılamak gibi sekretuar fonksiyonları vardır ve bronşiooller hasardan sonra progenitör hücre olarak davranırlar. Clara hücreleri PAS pozitif diastaza dirençli granüller içerirler. Kulchitsky's hücreleri nöroendokrin sistemin parçasıdır ve yoğun granüller içerirler. Bronşiol

mukazada nöroendokrin hücreler, nörosekretuar tip granüller içerirler ki bunlar serotonin, kalsitonin, gastrin salgılayan peptid (bombesin) dir (20-24).

Alveoler duvarın mikroskopik yapısı sırasıyla şöyledir (Resim 1) (20):

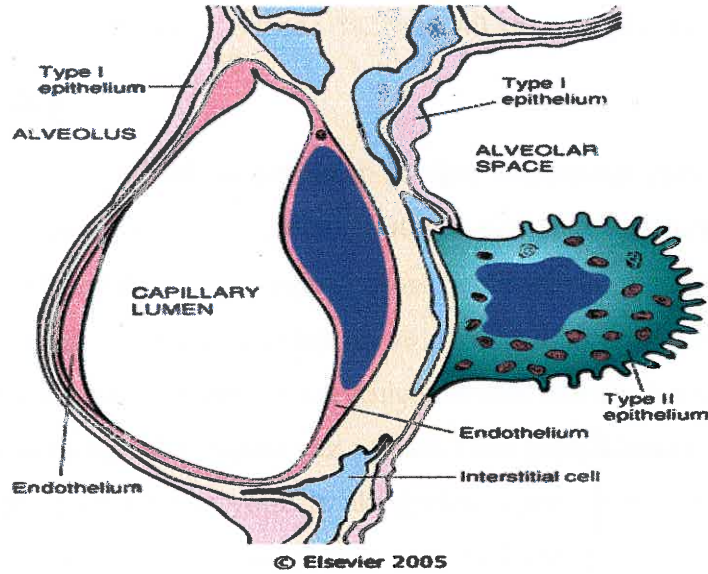
Kapiller endotel,

Bazal membran ve çevreleyen intertisyel doku,

Alveoler epitelyum,

Alveoler makrofajlar,

Alveoler epitel tip I pnömosit ve tip II pnömositten oluşur (20,22,23).



Resim 1 : Alveol duvarının mikroskopik görüntüsü (20).

AKCİĞER TÜMÖRLERİ

Akciğerde çok çeşitli benign ve malign tümörler bulunur ve büyük çoğunluğunu (%90-95) karsinomlar, yaklaşık %5'ini bronşial karsinoid ve %2 ile %5'ini mezenkimal ve diğer neoplasmlar oluşturmaktadır (20).

Akciğer Karsinomu Epidemiyoloji ve görülme sıklığı

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık tanı alan ve mortalitenin en sık nedeni olan kanser tipidir (2,20,25). Akciğer kanseri sıklığı kadınlara oranla erkeklerde daha fazladır, fakat aradaki fark azalmaktadır. Erkeklerdeki akciğer kanseri insidansı 1984 yılında 86.5/100.000 iken 1998 de bu oran 69.8 dir. 1992 ile 1998 yılları arasında erkeklerdeki akciğer kanseri mortalite oranı belirgin şekilde azalmaktayken kadınlarda artmaya devam etmektedir. Son yıllarda akciğer kanserinde insidansında erkek/ kadın oranı 1.5/1 dir.Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) 2003 yılında yeni tanı alan akciğer kanser vakalarının sayısı 171.900' e yükselmiştir (1950 yılında 18.000 dir). 2003 yılında akciğer karsinomundan ölüm sayısı ise 157.200 dir (20).

Akciğer kanserlerinin çoğunluğu 40 ile 70 yaş arasında görülmekte olup tepe insidans 5. ve 6. dekadıdır. Sadece %2 vaka 40 yaş öncesi görülmektedir (20).

Etyoloji

İstatiksel ve klinik araştırmalar akciğer kanserinin esas sebebinin tütün içimi özellikle de sigarada bulunan tütün olduğunu göstermektedir. Sigara içenlerdeki kanser riski içilen sigara sayısı, içme süresi, sigaraya başlama yaşı, inhalasyon derinliği ve sigaradaki katran ve nikotin düzeyleri ile direkt ilişkilidir (26,27). Bir paket gün içenlerde, içmeyenlere oranla akciğer kanserine yakalanma riski 9-10 kat daha fazladır. Sigara gaz ve partiküler bileşiklerden oluşan kompleks yapıya sahiptir ve inhalasyon yolu ile akciğerlere ulaşır. A.B.D. Çevresel Koruma Temsilciliği artık çevresel tütün içimini (ya da ikinci içici) akciğer karsinojeni olarak sınıflamaktadır. Kocasını sigara içen kadınlarda akciğer kanser insidansı %20 oranında artmaktadır (28).

Asbestoz, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel kromyum bileşikleri, vinil klorid, radyasyon ve diğer mesleki ajanlara maruz kalma bazı vakalardan sorumludur. Bu özellikle asbestoz için doğrudur, çünkü tüm kanser ölümlerinin %5'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (24).

Dietsel faktörlerden beta karoten alımı akciğer kanserine yakalanma oranını %50 azaltmaktadır. Selenyum, vitamin C (askorbik asit), vitamin E (alfa tokoferol) antioksidan etkiyle akciğer kanser riskini azaltmaktadır (23).

Akciğer kanseri ile ilişkili diğer bir faktör pulmoner fibrozisdir. Terminal bronşiol epitelinde atipik proliferasyona yol açar. Kronik obstrüktif pulmoner hastalıkla akciğer kanseri arasında ilişki vardır. Tip 2 alveol hücrelerinin atipik adenomatöz hiperplazisi veya bronkioalveoler hücre adenomları adenokarsinomun öncül lezyonları olarak vurgulanmaktadır (23,28).

Akciğer kanserinde birçok onkogen tespit edilmiştir. Bunlardan c-myc, N-myc, L-myc küçük hücreli akciğer karsinomlarında aşırı salınırlar. K-ras onkogenin nokta mutasyonu adenokarsinomlarda %15-30 oranında vardır. Kromozom anormallikleri örneğin 3p14-23 delesyonu 1982 yılında tanımlanmış, küçük hücreli akciğer kanserlerinde % 100 ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde %50 oranında bulunur. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde görülen en sık genetik değişiklikler 3p ve 9p genom kaybı, 5p delesyonu, p53 ve K-ras mutasyonudur. HER-2/neu onkogeni ve RB tümör süpresör geni de akciğer kanserlerinde tespit edilmiştir. P16 tümör süpresör genidir ve RB yolağında kritik elemandır ve küçük hücre dışı akciğer karsinomlu vakaların %40'ında inaktivasyonu vardır. Sigara içenlerde ortaya çıkan tümörlerde sıklıkla p16 inaktivasyonu vardır ve sigara ve p16 inaktivasyonu arasındaki ilişki akciğer kanseri patogenezinde yeni mekanizmalardır (20, 23,24,28).

Klasifikasyon

Akciğer kanserinin histopatolojik görünümü hastalığın prognozunda ve tedavi şeklinde hala çok önemlidir. Klasifikasyon tümörün hematoksilen eosin boyalı kesitlerindeki morfolojik görünümüne dayanmaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) 1961 ve 1981 yılında akciğer tümörlerini sınıflamıştır (29,30,31). Ancak sınıflamada birçok yenilikler getirilerek tekrar gözden geçirilmiştir.1999 yılında Dünya Sağlık Teşkilatı ve Akciğer Kanseri Ulusal Çalışma Kurumu (WHO-IASLC) tekrar sınıflamış olup 2003 yılında çalışma grubuyla en son şeklini almıştır (Tablo 2) (2,25,29,30).

Akciğer kanserleri histolojik sınıflaması ve dereceleme en fazla görülen undiferansiye komponente göre yapılır(30).

Tablo 2. Akciğer Tümörlerinin WHO Histolojik Klasifikasyonu

<u>WHO 1981</u>	<u>WHO/IASLC 1999</u>
Epitelyal tümörler	Epitelyal tümörler
Benign	Benign
Papillom	Papillom
Skuamoz hücreli	Skuamozhücrelipapillom
	Eksofitik
	Inverted
	Glandüler papillom
Transizyonel	Mikst skuamoz hücreli ve glandüler
Adenom	Adenom
	Alveoler adenom
	Papiller adenom
	Tükrük bezi tip adenom
	Mukus gland adenom
	Pleomorfik adenom
	Diğerleri
Pleomorfik	Müsinöz kistadenom
	Diğerleri
Monomorfik	Preinvaziv lezyonlar
Diğerleri	Skuamoz displazi
Preinvaziv lezyonlar	Karsinoma insitu
Displazi	Atipik adenomatöz hiperplazi
Karsinoma insitu	Diffüz idiyomatik pulmoner
	Nöroendokrin hücre hiperplazisi
Malign	Malign
Skuamoz hücreli karsinom	Skuamoz hücreli karsinom
Varyantları	Varyantları
Spindle hücreli (skuamoz)	Papiller
	Şeffaf hücreli
	Küçük hücreli
	Basaloid
Küçük hücreli karsinom	Küçük hücreli karsinom
Tipleri	Varyant
Oat hücreli	Kombine küçük hücreli
Intermediate hücreli	
Kombine oat hücreli	
Adenokarsinom	Adenokarsinom
Asiner	Asiner
Papiller	Papiller
Bronkioloalveolar	Bronkioloalveolar hücreli karsinom
	Nonmüsinöz
	Müsinöz
	Mikst müsinöz ; nonmüsinöz
	Veya intermediate
hücre	
Mukus yapan solid	Müsin yapan solid adenokarsinom
	Mikst subtipleri içeren
	Varyantlar
	Varyantlar
	İyi diferansiye fetal
adenokarsinom	
	Müsinöz (kolloid) adenokarsinom

	Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom Şeffaf hücreli adenokarsinom
Large cell karsinom Varyantları	Large cell karsinom Varyantlar Large cell nöroendokrin karsinom (LCNEC) Kombine LCNEC Basaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Şeffaf hücreli karsinom Rabdoid fenotipli large cell Karsinom
Dev hücreli karsinom	
Şeffaf hücreli karsinom	
Adenoskuamoz karsinom	Adenoskuamoz karsinom Pleomorfik sarkomatoid veya sarkomatöz Elemanlar içeren karsinom Spindle veya dev hücreli karsinom Pleomorfik karsinom Spindle hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom Diğerleri
Karsinoid tümör	Karsinoid tümör Tipik karsinoid Atipik karsinoid
Bronşial bez karsinomu Adenoid kistik karsinom Mukoepidermoid karsinom Diğerleri	Tükürük bezi tip karsinom Adenoid kistik karsinom Mukoepidermoid karsinom Diğerleri
Diğerleri	Unklasifiye karsinom
Yumuşak doku tümörleri	Yumuşak doku tümörleri Lokalize fibröz tümör Epiteloid hemanjiyoendotelyoma Plöropulmoner blastom Kondrom Plevranın kalsifiye fibröz psödotümörü Diffüz pulmoner lenfanjiomatosis Desmoplastik round cell tümör Diğerleri
Mesotelial tümörler Benign Benign mesotelyoma (Lokalize fibröz tümör) Malign mesotelyoma Epitelial Fibröz (spindle cell)	Mesotelial tümörler Benign Adenomatoid tümör Malign mesotelyoma Epiteloid mesotelyoma Sarkomatoid mesotelyoma Desmoplastik mesotelyoma Bifazik Diğerleri
Karışık tümörler Benign Malign Karsinosarkom	Karışık tümörler Hamartom Sklerozan hemanjiom Şeffaf hücreli tümör Germ hücreli tümörler Matür teratom

Pulmoner blastom	İmmatür teratom
Malign lenfoma	Diğerleri
Malign melanom	Timoma
Diğerleri	Malign melanom
	Lenfoproliferatif hastalıklar
	Lenfoid interstisyel pnömoni
	Noduler lenfoid hiperplazi
	Mukoza ilişkili lenfoid dokunun low grade marjinal zon B hücreli lenfoma
	Lenfomatoid granulomatosis
Sekonder tümörler	Sekonder tümörler
Unklasifiye tümörler	Unklasifiye tümörler
Tümör benzeri lezyonlar	Tümör benzeri lezyonlar
Hamartom	Tümörlet
Lenfoproliferatif lezyon	Langerhans hücre histiositozu
Tümörlet	İnflamatuar psödötümör
Eozinofilik granülom	(İnflamatuar myofibroblastik tümör)
İnflamatuar psödötümör	Lokalize organize pnömoni
Sklerozan hemanjiom	Amiloid tümör (noduler amiloid)
	Hyalinize granülom
	Lenfanjiomatosis
	Mikronoduler pnömosit hiperplazi
	Endometriosis
	Bronşial inflammatuar polip
Diğerleri	Diğerleri

Epidermoid Karsinom (Skvamöz Hücreli Karsinom)

Epidermoid karsinomların çoğunluğu erkeklerde görülmektedir (6.6/15:1). Sigarayla yakından ilişkilidir (20,32). Çoğunluğu segmental bronşda yerleşirler ve röntgen filmlerinde hiler ve perihiler kitleler şeklinde görülürler (24). Ancak periferik yerleşimli skuamöz hücreli karsinomların insidansı artmaktadır (20). Bronşial obstruksiyon sonucu gelişen atelektazi veya obstruktif pnömoni vakaların yarısında vardır (24). Tümörler kaviteye giden santral nekroza gitmeye eğilimlidirler (24,32). Histolojik olarak tümörde keratinizasyonun ve/veya intersellüler köprü varlığı karakteristiktir. Keratin yapımı izole hücrelerde olabileceği gibi sıklıkla keratin yumakları şeklindedir (Resim 2). İzole nekrotik hücreler keratinize hücrelerle karıştırılmamalıdır (24). Epidermoid karsinomda artmış mitokondrial dansiteye bağlı onkositik görünüm, keratine karşı yabancı cisim reaksiyonu, palizatlaşan

granülomlar, yoğun nötrofil lökosit ve diğer inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülebilir (24). Epidermoid karsinomlarda küçük miktarlarda müsin bulunabilir. WHO klasifikasyonu % 10 kuralını getirmiş olup epidermoid tümörlerde % 10'dan az hücrede müsin varsa bu tümörler epidermoid karsinom olarak sınıflandırılmalıdır (29). Skuamöz metaplazi, epitelyal displazi, karsinoma in situ odağı tümöre komşu bronşial epitelde bulunabilir (2,20,29). Epidermoid karsinomlar dört alt tipe ayrılırlar (2,24,32).

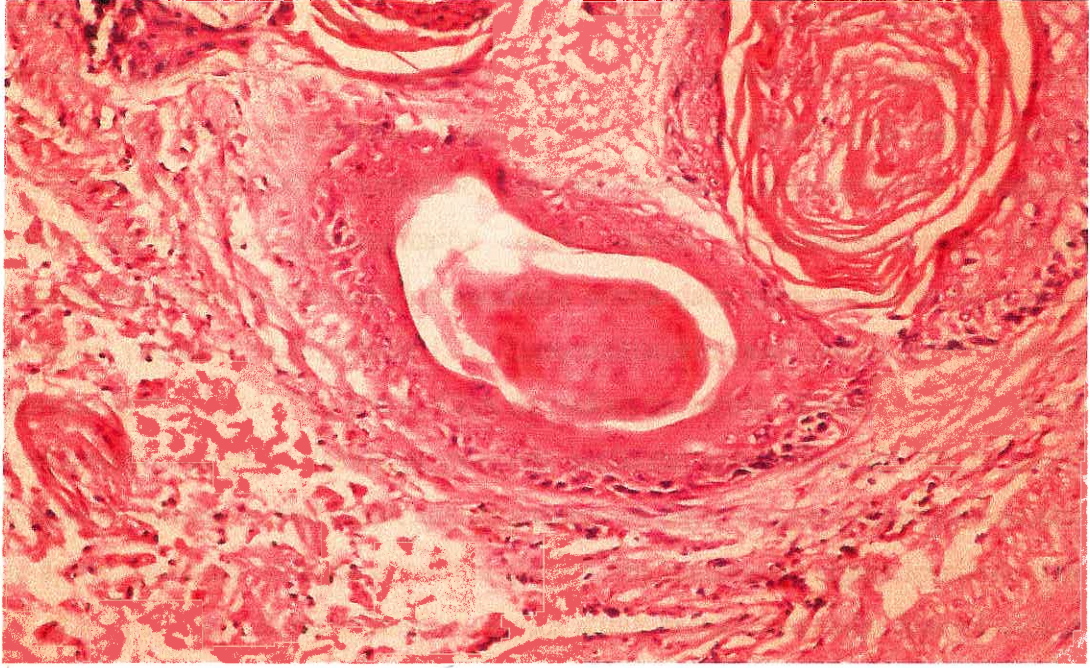
1-Papiller tip. Az veya hiç stromal invazyon göstermeyen intrabronşial papiller lezyonlar şeklindedir. Nekroz yoktur (2,24).

2-Şeffaf hücreli tip. Şeffaf hücreler çok sayıdadır fakat keratinizasyon hala vardır. Diğer akciğer karsinomlarında da şeffaf hücrelerin olacağı hatırlanmalıdır (2,24,32).

3-Küçük hücreli tip. Tümör hücreleri küçüktür ve sadece fokal keratinizasyon gösterirler. Küçük hücreli karsinomdan ve kombine küçük hücreli/skuamöz hücreli karsinomdan ayırmak zordur. Küçük hücreli tipte, küçük hücreli karsinoma oranla, nukleus daha veziküler, nukleolus daha belirgin, tümör adaları daha keskin sınırlı, stroma daha matür ve daha az nekroz vardır (2,24).

4-Bazaloid tip. Nukleuslar belirgin periferik palizatlanma gösterirler. Agresiv klinik gidiş vardır. (2,24,32).

Epidermoid karsinomlar, keratinizasyon miktarına göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak derecelendirilirler (2,24). İmmunohistokimyasal olarak düşük ve yüksek ağırlıklı moleküler keratin, involucrin ile reaktivite gösterirler. Ayrıca vimentin, CEA (Karsino embriyonik antijen), EMA (epitelyal membran antijen), S-100, Leu-M1, insan süt yağ globülü(HMFG-2) ile immunreaksiyon gösterirler (24). Tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF-1) ve sitokeratin 7 (CK 7) ile çok düşük oranda immunreaksiyon gösterirler (2).



Resim 2. Epidermoid Karsinom, Keratinize Yumaklar H&Ex200.

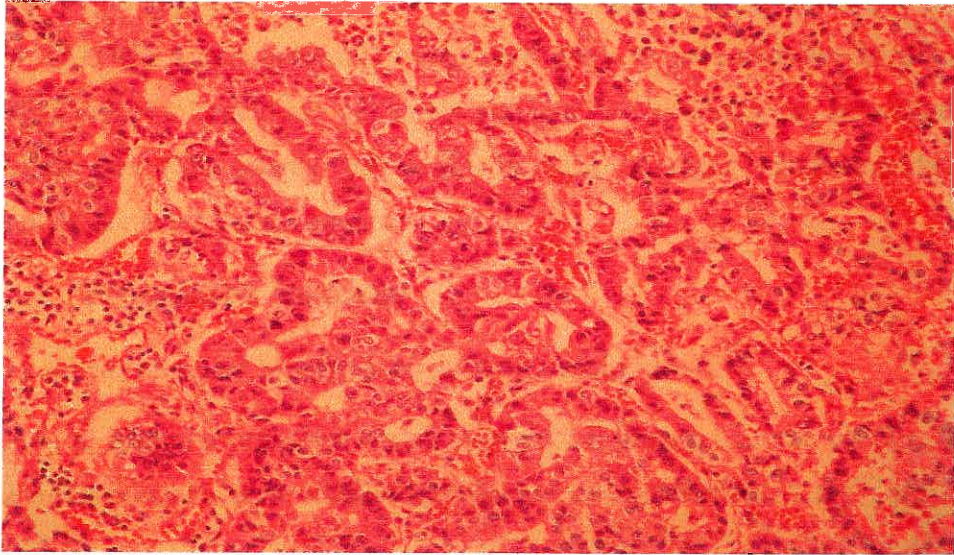
Epidermoid karsinomda P53 mutasyonu siktir ve erken evrede görölür. P53 homolog nükleer proteini olan p63 epidermoid karsinomlarda salınırlar, fakat küçük hücreli akciğer karsinomlarında salınmazlar. Bu nedenle iki tümörün ayırıcı tanısında yararlıdır (24, 33).

RB, Tümör baskılayıcı genin kaybı skuamöz hücreli karsinomların %15'inde immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Epidermoid karsinomların %65'inde p16 inaktivasyonu ve protein kaybı, %80'inde epidermal büyüme faktörü reseptörü aşırı salınımı, %30'unda HER-2/neu salınımı vardır (2,20,24,29).

Adenokarsinom

Adenokarsinom kadınlarda ve sigara içmeyenlerde en sık görülen kanser tipidir (20). Epidemiyolojik olarak adenokarsinom prevalansında artış ve son çalışmalar adeokarsinomun en sık görölmeye başlandığı tip olduğudur(24). Epidermoid karsinomlarla kıyaslandığında lezyonlar periferal yerleşirler ve daha küçüktürler (20). Kavitasyon nadirdir. %77 vakada eksizyon sırasında plevral fibrozis ile sonuçlanan visseral plevra tutulumu vardır. Mikroskopik olarak adenokarsinomlar değişik differansiyasyon dereceleri gösterirler. Tubül veya papilla oluşturan glandüler differansiyasyon ve müsin üretimi adenokarsinomun iki

morfolojik özelliğidir (Resim 3). Bu özelliklere göre adenokarsinomlar asiner, papiller, bronkioloalveolar, müsin yapan solid adenokarsinom olarak ayrılırlar (2,20,24,32). Adenokarsinomun diğer nadir görülen alt tipleri, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, müsinöz karsinom, goblet hücreli adenokarsinom, hepatoid diferansiasyon, koryokarsinomatöz odak içeren adenokarsinomdur (2,24). Adenokarsinomlar epidermoid karsinomlara oranla daha yavaş büyürler fakat erken metastaz yapmaya eğilimlidirler (20). İmmunohistokimyasal olarak düşük molekül ağırlıklı keratin (LMWK), EMA, CEA ile reaksiyon verirler. Keratin ve vimentin ile koekspresyon olabilir. Vakaların yarısında surfaktan apoprotein (PE-10) ile pozitif reaksiyon verirler ve metastatik adenokarsinom ve diğer akciğer primer karsinomları ile ayırıcı tanısında oldukça önemlidir (24). K-ras mutasyonu sigara içenlerde daha sık oranda bulunur. K-ras mutasyonu ayrıca atipik bronkioloalveolar hiperplazide de görülür ve adenokarsinomda kötü prognoz göstergesi olduğu söylenmektedir (2).



Resim 3. Adenokarsinom H&Ex200.

Yayılım ve metastaz

Akciğer karsinomu bronş boyunca proksimal ve distal olarak direkt yayılırlar ve karina seviyesinde trakeaya ulaşabilir. Akciğer parenkimine, mediastinum ve plevraya ilerler. Plevral tabakalardan, göğüs duvarına ve diafragma yayılırlar. Plevral efüzyon siktir. Yaklaşık %80 vakada kan damar invazyonu vardır, tümör embolisine ve kor pulmonaleye yol açar ki bu adenokarsinomlarda siktir. Lenf nodu metastazı ilk olarak hiler bölgeden başlar,

mediastinal ve alt servikal nodlarına ilerler. Daha az oranda ise aksiller ve subdiafragmatik bölgelerde görülür. Uzak metastazlar sıklıkla karaciğer, diğer akciğer, adrenal, kemik ve kemik iliği, böbrek, santral sinir sistemine olur. Beyin metastazı adenokarsinomlarda daha sık olarak görülür ve hastalığın ilk bulgusu olabilir (2,24,32).

Tedavi

Operabl küçük hücre dışı karsinomlarda standart tedavi yöntemi torakotomi ile tam cerrahi eksizyondur (34). Eksizyon tümörün tipine ve lokalizasyonuna göre pnömonektomi, lobektomi, veya nadiren segmental rezeksiyon şeklinde olabilir. Radyasyon tedavisi akciğer karsinomunun lokal büyümesini kontrol edebilir. Çoklu ilaç tedavisi küçük hücreli akciğer karsinomunda son zamanlardaki tedavi seçimidir (20,24).

Prognoz

Akciğer karsinomlarında uzun süreli prognoz hala kötüdür. Ulusal Kanser Enstitüsü tüm evrelerdeki akciğer karsinomu için 5 yıllık sağkalımı beyazlarda %13, siyahlarda ise %11 olarak belirtmektedir (35). Akciğer karsinomunda birçok prognostik faktörler bulunmaktadır.

Prognostik faktörler

1. Yaş: 40 yaş altındaki hastalar kötü prognoza sahiptirler (24).
2. Cinsiyet: Kadınlar erkeklere oranla daha kötü sağkalım oranına sahiptir. Kadınlar ileri evrede yakalanırlar ve sıklıkla adenokarsinom tipindedirler (2,24).
3. Lokalizasyon: Superior pulmoner sulkusta yerleşen tümörler diğerlerine oranla daha iyi prognoza sahiptir (24).
4. Evre: Klinik evre ile sağkalım oranları arasında direkt ilişki vardır. Akciğer karsinomunda TNM evreleme sistemi tek en önemli prognostik faktördür (Tablo 3) (2,20,24,36).

Akciğer kanserinde TNM klasifikasyonu

T-Primer tümör.

TX Primer tümör değerlendirilememiştir veya tümör hücreleri balgam veya bronşial yıkama sıvılarında vardır ancak görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopi ile görülmemiştir.

T0 Primer tümör bulgusu yoktur.

Tis Karsinoma in situ.

T1 Tümör <3 cm plevral veya ana bronşlarda tutulum yoktur.

T2 Tümör aşağıdakilerden herhangi birini içeriyorsa.

Tümör >3 cm

Karınadan 2 cm uzaklıktaki ana bronş tutulumu

Visseral plevra tutulumu

Hiler bölgeye yayılan atelektazi veya obstrüktif pnömoni

T3 Herhangi bir çaptaki tümörün aşağıdakilerden herhangi birine direkt invazyonu.

Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil) , diafragma, mediastinal plevra, paryetal perikardium veya karına tutulumu olmaksızın karınadan <2 cm uzağındaki ana bronşda tümör veya obstrüktif pnömoni veya atelektazi varlığı.

T4 Herhangi bir çaptaki tümörün aşağıdakilerden birine invazyonu.

Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebral cisim, karına, veya malign plevral veya perikardial effüzyonla birlikte tümör veya primer tümör lobun ipsilateralindeki satelit tümör nodulleri.

Rejyonel lenf nodları(N)

NX Rejyonel lenf nodları değerlendirilememiştir.

NO Rejyonel lenf nodu metastazı yok.

N1 Ipsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral lenf nodu metastazı ve primer tümörün direkt yayılımı sonucu intrapulmoner nod tutulumu.

N2 Ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod metastazı.

N3 Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen, veya supraklaviküler lenf nodu metastazı.

Uzak metastaz (M)

MX Uzak metastaz varlığı değerlendirilememiştir.

MO Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var (2).

Tablo: 3 Akciger Kanserinde TNM Evrelemesi (2)

Okult karsinom	TX	NO	MO
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	MO
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	Herhangi T	N3	M0
	T4	Herhangi N	MO
Stage IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

5. Tümör çapı: Büyük tümörler aynı histolojik tipe sahip küçük tümörlerden daha kötü prognoza sahiptirler (24). 5 cm'den büyük tümörlerde 5 yıllık sağkalım, 3.1-5 cm. arasındaki tümörlere oranla daha azdır (37) ve 5 cm'den büyük tümör çapı bağımsız prognostik faktör olarak kullanılabilir (38).

6. Hücre tipi ve differansiasyon derecesi : Evre 1'deki epidermoid karsinomların %80'i tanı anından itibaren 5 yıl sağ kalırlarken aynı evredeki adenokarsinomların

%70'i sağ kalır (2). Cerrahi rezeksiyon yapılan epidermoid karsinomlarda, iyi differansiye olanlarda 5 yıllık sağkalım %40, orta differansiye olanlarda %20, kötü differansiye olanlarda ise %7'dir (24). Histolojik grade küçük hücre dışı karsinomlarda sağkalımda belirgin prognostik değere sahiptir ve TNM sınıflamasının yanında bağımsız faktör olarak ve agresiv davranışı belirlemede kullanılabilir (39).

7. Damar invazyonu: Lenf nodu metastazı ile birlikte olduğunda sağkalımı daha da kötü etkiler (24).

8. Göğüs duvarı invazyonu: Göğüs duvarı tutulumu olanlar aynı evredeki tutulum olamayanlarla kıyaslandığında belirgin fark bulunmamış ancak cerrahi mortalite yüksektir (24).

9. Plevral effüzyon ve visseral plevra tutulumu: Plevral effüzyon ve intraoperatif plevral lavajlarda tümör hücresinin bulunması kötü prognoz ile ilişkilidir (24). Visseral plevra tutulumu, invazyonu ve agresiv davranışı gösteren bağımsız prognostik faktördür (40,41).

10. Skar varlığı: Periferik adenokarsinomlarda iyi sınırlı skar varlığı kötü prognoza işaretir (24).

11. Lenf nodu tutulumu: TNM evreleme sisteminde yer alır ve önemli prognostik faktördür (24).

12. İnflamatuar reaksiyon: Belirgin lenfoplasmasitoid reaksiyonun olması tümörde iyi prognoza işaretir.

13. TTF-1: Küçük hücre dışı karsinomlarda kuvvetli ekspresyonu sağkalımda iyi prognoza işaret eder (24,42).

14. DNA ploidi

15. Onkojen ekspresyonu: p53 ve HER2/neu aşırı salınımı sağkalımda kötü prediktif faktörlerdir (24).

ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

Hücreler arası ve hücre-hücre dışı matriks (ECM) bağlantıları, büyüme, apoptoz, hücre differansiyasyonu ve migrasyonu, kanser hücre invazyonu ve yayılımında olduğu gibi birçok biyolojik olayda önemli yer alırlar. Bu fonksiyonlara birçok hücre adhezyon molekülü (CAMs) ve hücre yüzey reseptörü aracılık eder (43). CAMs hücrelerdeki benzer veya farklı moleküllere bağlanarak aynı hücreler arasındaki homotipik bağlantı ve farklı hücre tiplerindeki heterotipik bağlantıyı sağlarlar (20). CAMs birçok grubu vardır : immunglobulin ailesi, cadherinler, integrinler, reseptör protein tirozin fosfataz (RPTP), hyalürinat reseptörleri, dipeptidil peptidaz IV (CD26) ve selektinler (20,43).

Kadherinler

Kadherin ismi 'Kalsiyum bağımlı adhezyon proteini' teriminden türemiştir (20). Kadherinler kalsiyum bağımlı hücre-hücre adhezyonunu sağlayan transmembran glikoproteinleridir (1,43-46). Dokudaki dağılımlarına göre 20'den fazla alt tipleri tanımlanmıştır. Bu gruplar E-(epitelyal), N-(nöronal), ve P-(plasental) kadherinlerdir (1). E-kadherin kanser genetiğinde literatürde en çok çalışılan üyedir. İnsan epitelyal-kadherin geni (CDH1) 16q22 kromozomda yer alır (20,43). E-kadherin epitelyal hücreler arasındaki adhezyon bağlantılarında anahtar rolü oynar (1,45).

Kateninler

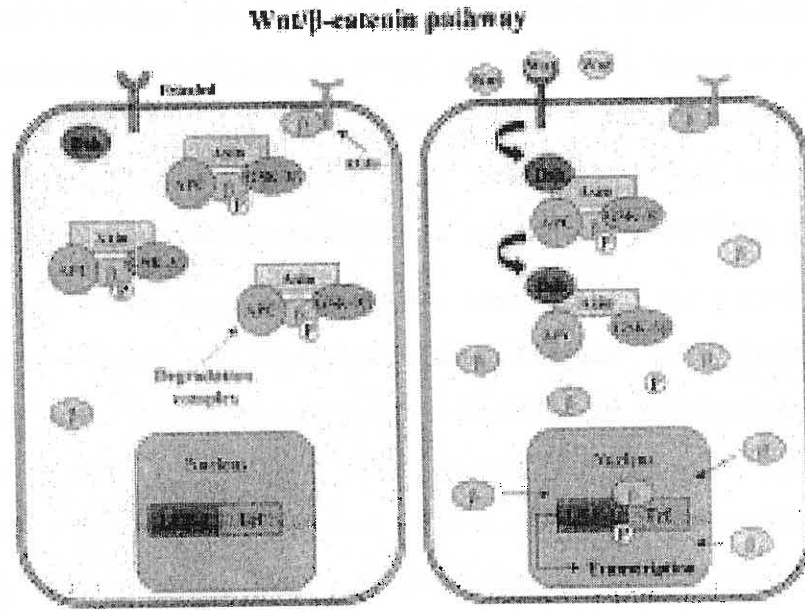
E-kadherin aracılı hücre adhezyonunun fonksiyon görebilmesi için E-kadherin ve katenin olarak adlandırılan sitoplazmik moleküller arasındaki kompleks bağlantılara ihtiyaç duyar (1).

Kateninler, kadherinin intrasellüler alanını aktin hücre iskeletine bağlar. E-kadherin ve hücre iskeletinin aktin filamentleri arasındaki bu bağlantı hücre-hücre arasındaki güçlü bağlantı için gereklidir (47,48). Kateninler α -, β -, γ - ve yeni çıkan p120 kateninleri içerirler. Beta-katenin 88 kDa sitoplazmik protein olup farklı hücresel fonksiyonlara sahiptir (49,50). β -katenin hücrelerarası adhezyon bağlantılarında, E-kadherin aracılı adhezyonda önemli rol oynar (49). B-katenin ve γ -

kateninin, E-kadherinin sitoplazmik kuyruğuna direkt olarak bağlanır. Daha sonra α -katenin, β -katenin ve γ -katenin sınırlı hücre aktin iskeletine bağlar (1).

Diğer bilinen kateninlerden (α -, γ -katenin ve p120) farklı olarak *Drosophila* β -katenin homologu Armadillo, Wingless/Wnt sinyal transduksiyon yolağında anahtar mediatör olarak rol oynar (1,13,49,50). Hücre dışından mitotik sinyal yokluğunda β -katenin adenomatöz poliposis koli (APC) tümör süpresör gen ürünü, serin treonin sentetaz kinaz (GSK-3 β), protein fosfataz 2A, ve yapı işareti proteini Aksin kompleksi içerisinde hapsolür. Bu kompleks serbest β -kateninin fosforilasyon ve degradasyonuna yol açar ve serbest sitoplazmik β -kateninin düşük değerlerde devamlılığını sağlar (1,50). Rezidüel kateninler kadherinlere bağlanarak hücrelerarası adhezyonu sürdürürler.

Mitotik sinyal Wnt yolağına geldiğinde Dsh protein aktivasyonuna yol açar. Aktive Dsh APC,GSK-3 β , aksin kompleksini inhibe eder, bu da serbest sitoplazmik β -katenin düzeyinin artmasına neden olur. Serbest β -katenin nukleusa doğru yer değiştirir ve lenfoid arttırıcı faktör (LEF-1) ve Tcf gibi DNA bağlayan transkripsiyon faktörlerine bağlanır (1,50). Sonuç olarak Wnt yolağının aktivasyonu gen ekspresyonuna yol açar (Resim4)(50).



Resim 4: Wnt-Beta Katenin Yolağı.

E-Kadherin –katenin kompleksi

İntakt E-kadherin – katenin kompleksi normal hücrelerarası adhezyonun sağlanması için gereklidir ve birçok araştırmacı E- kadherini kanser hücrelerinde invazyon süpresör gen olarak görürler (1,13).

E-kadherin-katenin kompleksinin herhangi bir komponentinin fiziksel veya fonksiyonel kaybı hücre-hücre ilişkisinin kaybına yol açabilir ve böylece daha çok agresiv ve letal tümörlerin özelliği olan doku invazyonunu ve metastazi tetikler (50). Wnt bağımlı sinyal yolağında β -kateninin, α -katenin ve E- kadherine karşın artışı bu molekülün nukleusa girişini arttırabilir ve siklin- D1 ve c-myc gibi tümör promotör genlerinin overekspresyonuna yol açar ve büyümeyi ve mitotik aktiviteyi tetikler (50). Birçok çalışmada E-cadherin-catenin kompleksinin genetik değişiklikleri, genlerinin transkripsiyonunun azalması, tirozin fosfarilasyonu sağlayan artmış degradasyonu birçok kanser tiplerinin dedifferansiyasyon, hiperproliferasyon, invazyon, ve metastatik potansiyeli ile sıkı ilişkilidir (49,50).

E-kadherin ve katenin ekspresyonu kanserli dokularda immunohistokimyasal olarak çalışılmıştır. Normal doku ile kıyaslandığında malign tümörler bu proteinleri daha az ve daha heterojen eksprese ederler (1). Kolorektal dokularda normal mukazadan adenom, primer kanser, ve metastatik lezyonlara doğru gidildikçe E-kadherin ekspresyonunda belirgin azalma bulunmuştur ve bu da E-kadherinin kanser progresyonunda önemli olduğunu göstermektedir (1,51,52). Birçok in vitro çalışma E-kadherin-katenin kompleksinin dedifferansiyasyon ve tümör invazyonuna sebep olduğunu göstermektedir. Deneysel olarak tümör hücrelerine E-kadherin geni transfer edildiğinde hücrelerin invazivliklerini kaybettikleri gösterilmiştir(1).

Gastrik (%24), hepatosellüler (%50), lobuler meme (%50-100) ve özefagus (%66) karsinomlarında, 16. kromozomun uzun kolunda E- kadherin lokusunun kaybı görülür (13). Lobuler meme karsinomu ve diffüz tip mide karsinomları gibi az differansiye tümörlerde E-kadherin mutasyonu tümör gelişiminde önemli rol oynar (13). Sıklıkla β -katenin gen mutasyonu küçük kolorektal adenomlarda ve intestinal tip gastrik kanserlerde bulunur. Mutasyonların çoğu GSK-3 β fosforilasyon alanındaki serin ve treonin kaybıdır (53,54).

Genel olarak E-kadherin ve katenin immünohistokimyasal olarak boyanması iyi differansiye tümörlerde güçlüdür, fakat kötü differansiye tümörlerde ise zayıftır ve hücre-hücre adhezyonunu kaybederler, güçlü invaziv davranış gösterirler (1,13,49,50).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma TT-04-032 no' lu proje olarak Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışmada 2000-2005 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış cerrahi rezeksiyon materyallerinde epidermoid hücreli karsinom ve adenokarsinomlu 43 olgunun preparatları incelendi. Olgular, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histolojik klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı.

İmmunohistokimyasal boyama için, % 10'luk formalin solusyonunda tespit edilip rutin doku takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömülerek saklanan dokulardan tümörü en iyi örnekleyen birer blok seçildi. Parafin bloklardan hazırlanan 5-6 mikronluk kesitler, yapıştırıcı madde olarak poli-L-lizin ile kaplanmış lamalar üzerine alındı. Kesitler 60 derecelik etüvde 1 saat bekletildikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize, daha sonra derecesi giderek artan alkollerden geçirilerek dehidrate edildi ve distile suda yıkandı. Kesitler sodyum sitrat (Ph=6.0) ile 10 dakika kaynatılarak soğumaya bırakıldı. Dokular fosfat tamponlu salin solusyonu (PBS) ile 10 dakika yıkandı. Spesifik olmayan boyamaları ve zemin boyamasını en aza indirmek için endojen peroksidaz aktivitesi %3'lük H₂O₂ ile bloke edildi. 10 dakika PBS solusyonunda yıkandı. Primer antikor olarak fare monoklonal antikor E-cadherin (E-CD, uvomorulin, L-CAM) (DakoCytomation) 1:50 dilüsyonda ve fare monoklonal antikor beta-catenin(DakoCytomation) 1:200 dilüsyonda kullanıldı.

İmmunohistokimyasal boyamada streptavidin-biotin kiti (DakoCytomation) kullanarak avidin-biotin –peroksidaz metodu uygulandı.

İmmunohistokimyasal boyamaya şu şekilde devam edildi:

- On dakika PBS ile yıkandı.
- On dakika biotinlenmiş sekeonder antikor uygulandı.
- On dakika PBS ile yıkandı.
- ON dakika streptavidin peroksidaz konjugatı uygulandı.
- On dakika PBS ile yıkandı.
- On dakika DAB kromojen uygulandı.
- Beş dakika PBS ile yıkandı.
- Beş dakika deiyonize su ile yıkandı.
- Bir dakika Meyer' in hemotoksileni ile zıt boya yapıldı.
- On dakika çeşme suyunda yıkandı.

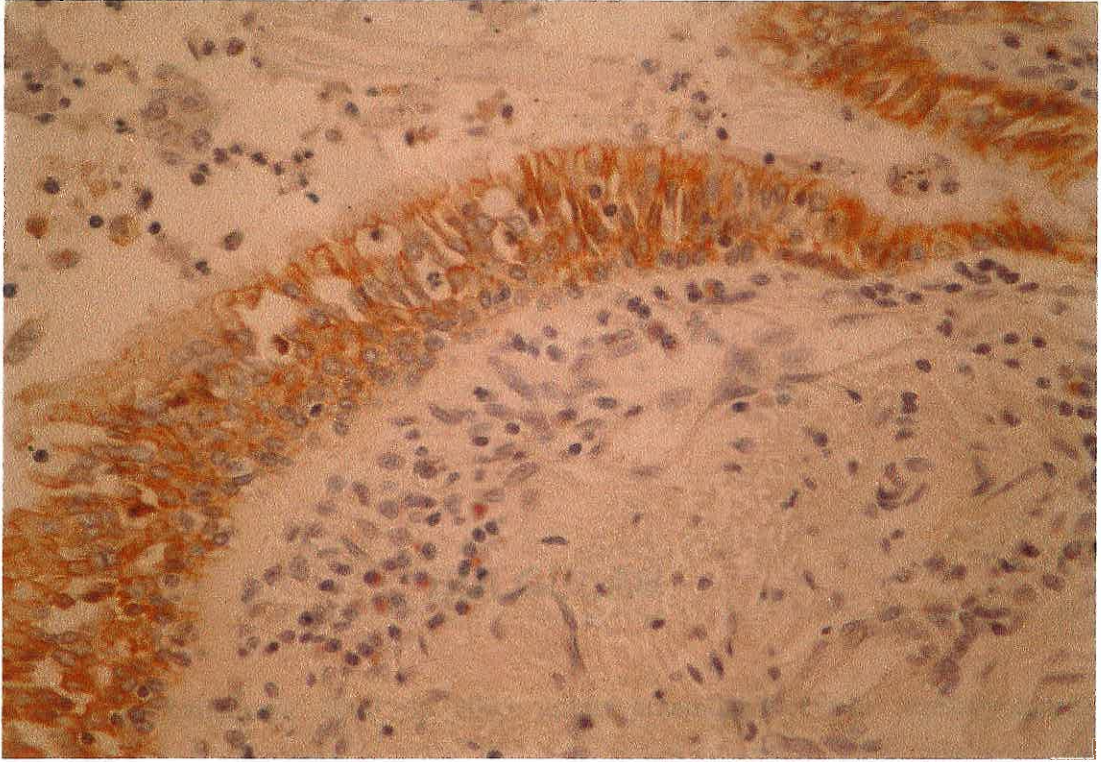
-Derecesi gittikçe azalan alkollerden geçirilerek,ksilolde bekletildi. Kapatma solusyonu ile kapatıldı.

İşlemlerin tamamı oda ısısında ve kesitlerin kuramaması için nemli ortamda gerçekleştirildi.

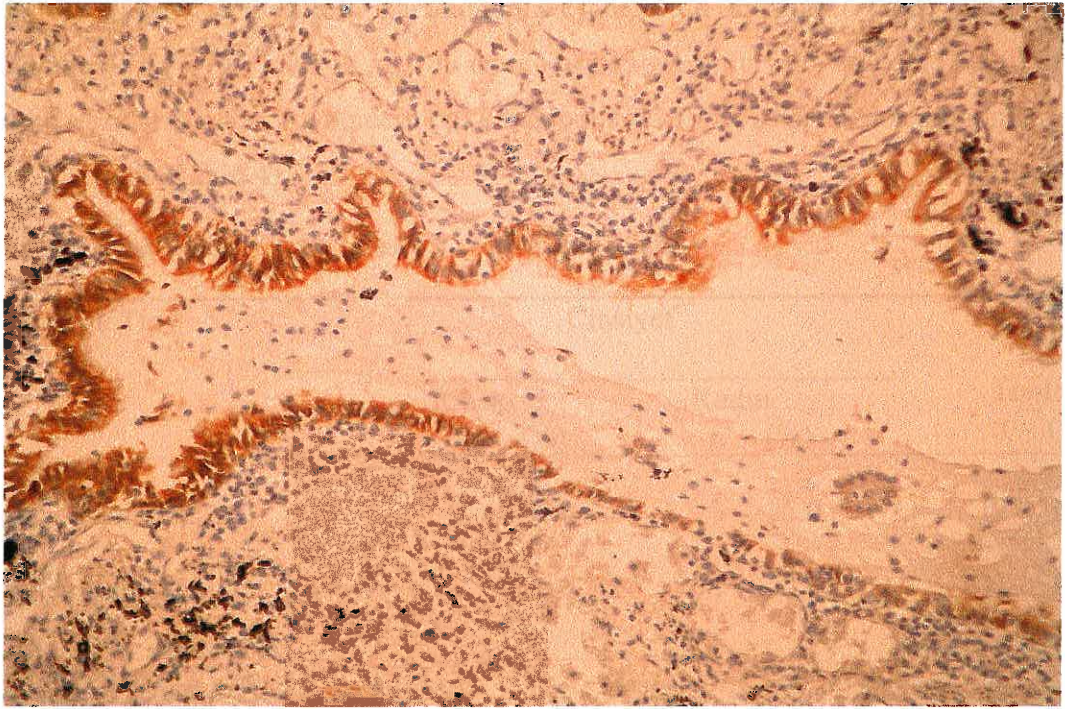
Pozitif kontrol için meme dokusu kullanıldı. İmmunohistokimyasal değerlendirme: Hazırlanan tüm preparatlar ışık mikroskobunda değerlendirildi ve tümöre komşu normal bronş epiteli internal pozitif kontrol kullanılarak E-kadherin ve β -katenin ekspresyonu her bir tümör için değerlendirildi ve boyanma yoğunluğuna göre skorlandı (Resim5,6).

Pozitif boyanma	Skor
%0-%10	0
%10-%75	1
%75-100	2

İstatiksel analiz: Ölçülebilen veriler $X \pm SD$ olarak tanımlandı. İki histolojik tip arasındaki farka student t testi ile bakıldı. Histolojik gradeler arasındaki tümör çapları arasındaki farka One-Way Anova testi ile bakıldı. Sayılabilen verilerde dağılım % olarak tanımlandı. Tümörün histolojik tipleri arasındaki farka χ^2 (Chi square) testi ile bakıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile hesaplandı. İstatiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



Resim 5 . E-cadherin İle Bronş Epitelinde Pozitif Membranöz Boyanma İHK x 400



Resim 6. β -katenin İle Bronş Epitelinde Pozitif İnternal Boyanma İHK X200.

BULGULAR

Bu çalışmaya 2000 ile 2005 yılları arasındaki cerrahi rezeksiyonlarda akciğerin küçük hücre dışı karsinom(non small cell karsinom) tanısı alan 43 vaka alındı. Vakaların 25'ine pnömonektomi ve 18'ine lobektomi yapılmıştı. Histopatolojik değerlendirmede 12 (%28.7) vakada tümör tipi adenokarsinom, 31 (%71.3) vakada epidermoid karsinomdu. Epidermoid karsinom tanısı almış 31 olgunun 30'u (%96.8) erkek idi, bu oran adenokarsinomlu vakalarda 9 (%75.0) idi. Kadın vakaların sayısı ise epidermoid karsinomlarda 1 (%32.0), adenokarsinomlarda 3 (%25.0) idi (Tablo 4).

Tablo 4. Histolojik Tip İle Cinsiyet Arasındaki İlişki

Histolojik Tip	Cinsiyet				Toplam n (%)	
	Erkek		Kadın			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Adenokarsinom	9	75.0	3	25.0	12	100
Epidermoid karsinom	30	96.8	1	32.0	31	100
Toplam	39	90,7	4	9,3	43	100

Çalışmaya alınan en genç hasta 38, en yaşlı hasta 80 yaşındaydı. Adenokarsinomlu vakalarda yaş ortalaması 55.5 ± 8.6 yıl, epidermoid karsinomlu vakalarda 62.6 ± 8.4 yıl idi ve istatikselsel olarak fark vardı ($p=0.01$, $t=2.4$). Histolojik tip ile tümör çapı arasındaki ilişki incelendiğinde adenokarsinomlarda ortalama tümör çapı 5.3 ± 2.4 cm., epidermoid karsinomlarda 5.0 ± 2.3 cm. idi ve istatikselsel olarak histolojik tip ile tümör çapları arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Histolojik Tip İle Yaş Ve Tümör Çapı Arasındaki İlişki

	Adenokarsinom n:12 ($\bar{x} \pm sd$)	Epidermoidkarsinom n:31 ($\bar{x} \pm sd$)	t	p
Yaş	55.5 ± 8.6	62.6 ± 8.4	2.4	0.01
Tümör çapı	5.3 ± 2.4	5.0 ± 2.3	0.3	0.75

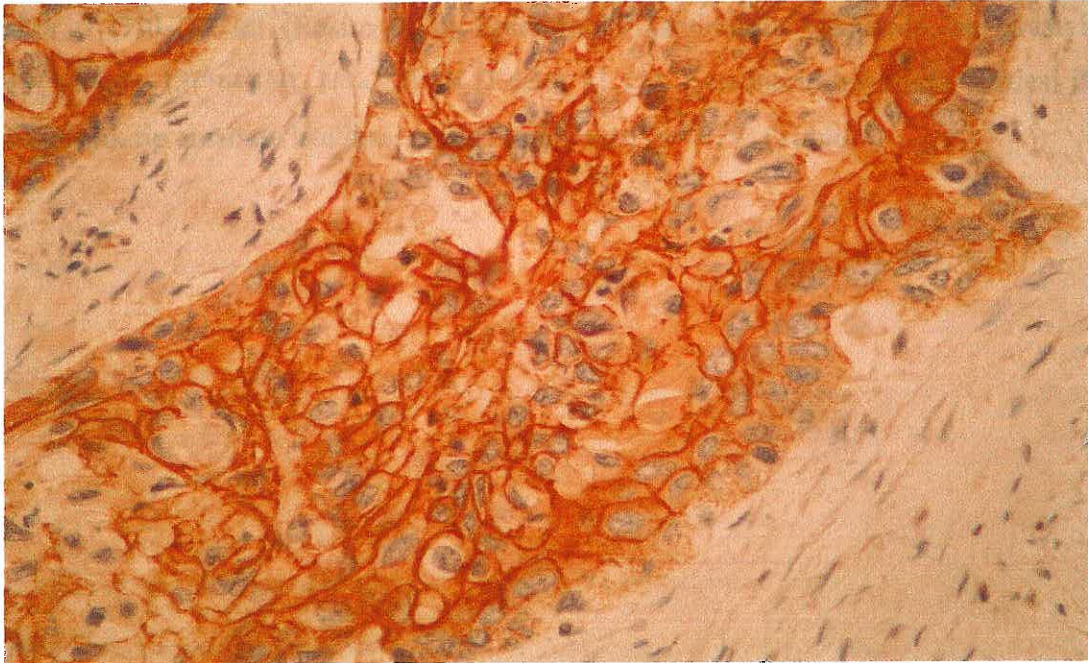
Adenokarsinom tanısı alan 12 vakanın %41.7'sinde histolojik grade iyi differansiye idi, epidermoid karsinom tanısı alan 31 vakada ise bu oran %32.3 idi. Adenokarsinomlu vakalarda orta derecede differansiyasyon %25.0 vakada, epidermoid karsinomlarda %45.2 idi. Kötü derecede differansiyasyon adenokarsinomlu vakaların %33.3'ünde, epidermoid karsinomların %22.6'sında vardı (Tablo 6). Histolojik tip ve grade arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.47$).

Tablo 6. Histolojik Tip İle Histolojik Grade Arasındaki İlişki

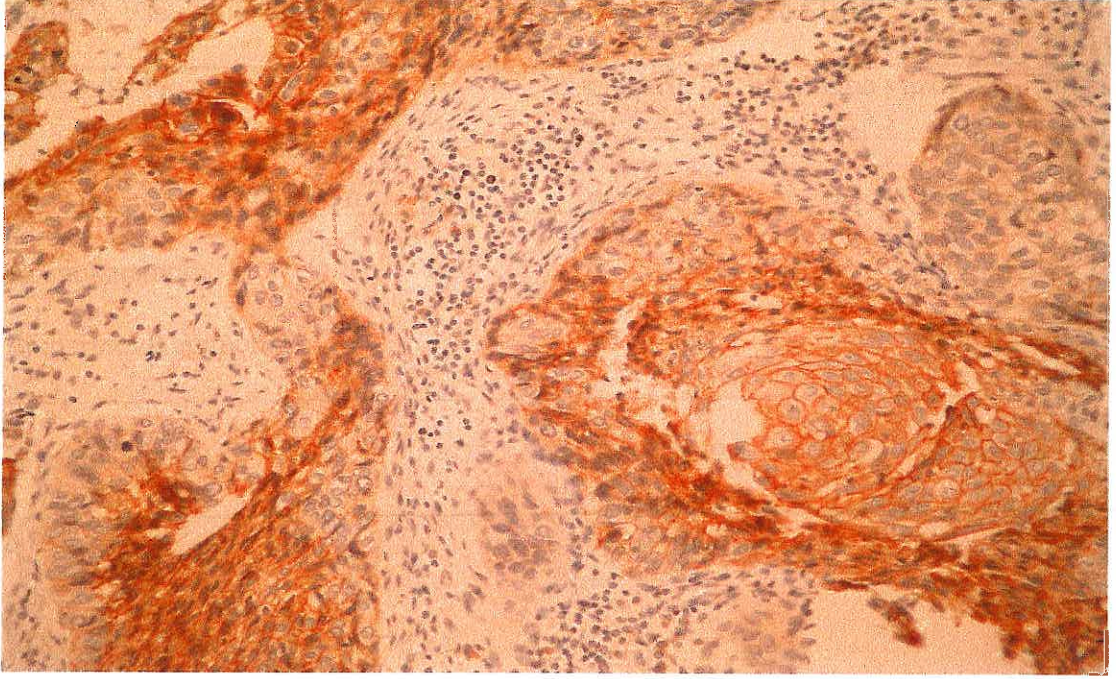
Histolojik Tip	Histolojik Grade			Toplam n (%)
	İyi n (%)	Orta n (%)	Kötü n (%)	
Adenokarsinom	5 41.7	3 25.0	4 33.3	12 100
Epidermoidkarsinom	10 32.3	14 45.2	7 22.6	31 100
Toplam	15 34.9	17 39.5	11 25.6	43 100

$\chi^2:1,5$ $P:0.47$

Tüm vakaların tümör kayıtlı parafin bloklarından hazırlanan kesitler immunohistokimyasal olarak E-cadherin ve β -catenin ile boyandı ve tümöre komşu normal bronş epiteli internal pozitif kontrol olarak kabul edildi. E-cadherin ve β -catenin boyanma şekli membranöz ve yer yer sitoplazmik idi , nükleer boyanma görülmedi (Resim 7,8).



Resim 7. E-Kadherin İle Pozitif Membranöz Boyanma İHKx400.



Resim 8. β -Katenin İle Pozitif Membranöz Boyanma İHK x200.

Histolojik tiplerde E-kadherin ve beta-katenin boyanma oranı değerlendirildi. Adenokarsinomlu vakaların 6'sında (%50) E-cadherin boyanma skoru 2 (%75-100), 5'inde (%41.7) boyanma skoru 1 (%10-75), 1 vakada ise (%8.3) skor 0 (%0-10) idi (Resim 9,10) Epidermoid karsinomlu vakalarda ise sırasıyla 17(%54.8), 13(%41.9), 1(%3.2) idi (Resim 11,12). E-cadherin boyanma yüzdesi ile histolojik tip arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0.77$) (Tablo 7)

Tablo 7. Histolojik Tip İle E-Kadherin Boyanması Arasındaki İlişki

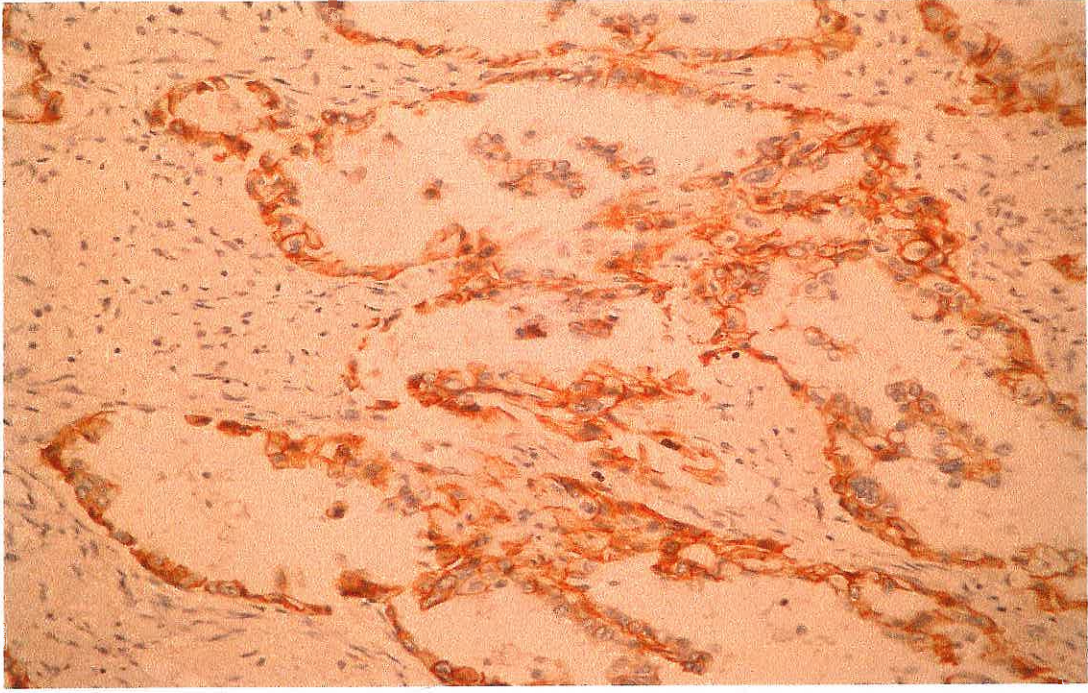
Histolojik Tip	E-kadherin Boyanma yüzdesi						Toplam	
	0		1		2		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Adenokarsinom	1	8.3	5	41.7	6	50.0	12	100
Epidermoidkarsinom	1	3.2	13	1.9	17	54.8	31	100
Toplam	2	4.7	18	41.9	23	53.5	43	100

$\chi^2:0.52$ P:0.77

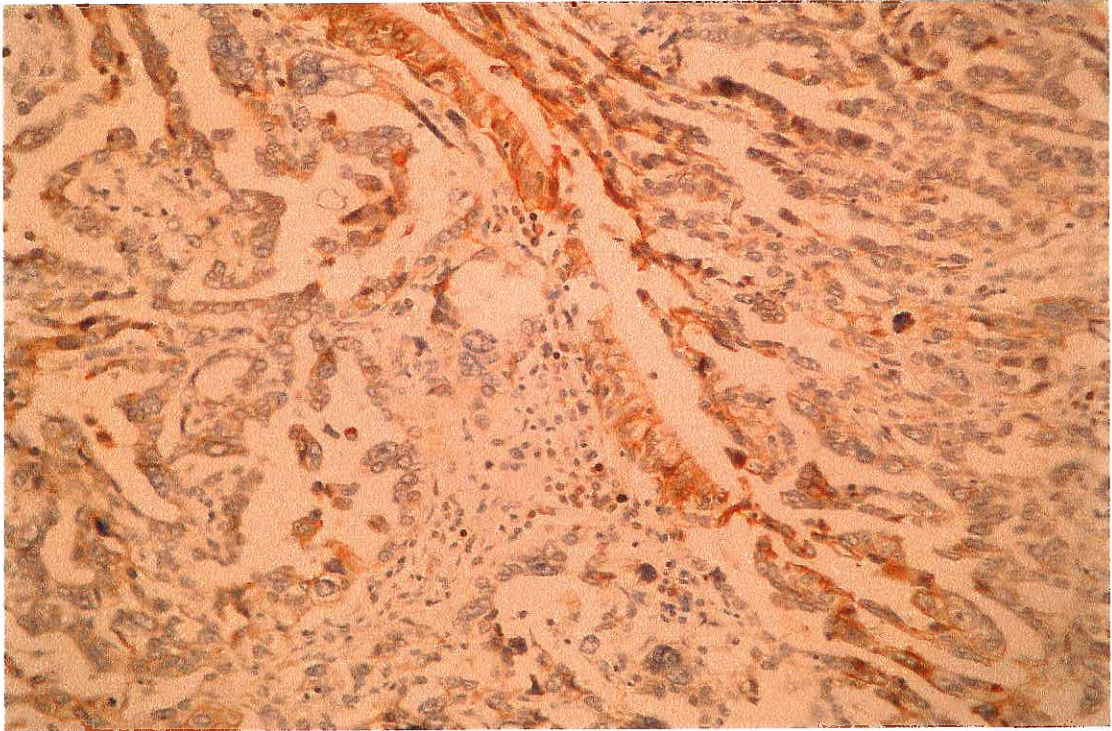
Tablo 8. Histolojik Tip İle Beta-Katenin Boyanması Arasındaki İlişki.

Histolojik Tip	Beta-Katenin Boyanma yüzdesi						Toplam	
	0		1		2		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Adenokarsinom	4	33.3	5	41.7	3	25.0	12	100
Epidermoidkarsinom	3	9.7	12	8.7	16	51.6	31	100
Toplam	7	16.3	17	9.5	19	44.2	43	100

$\chi^2:4.38$ P:0.11

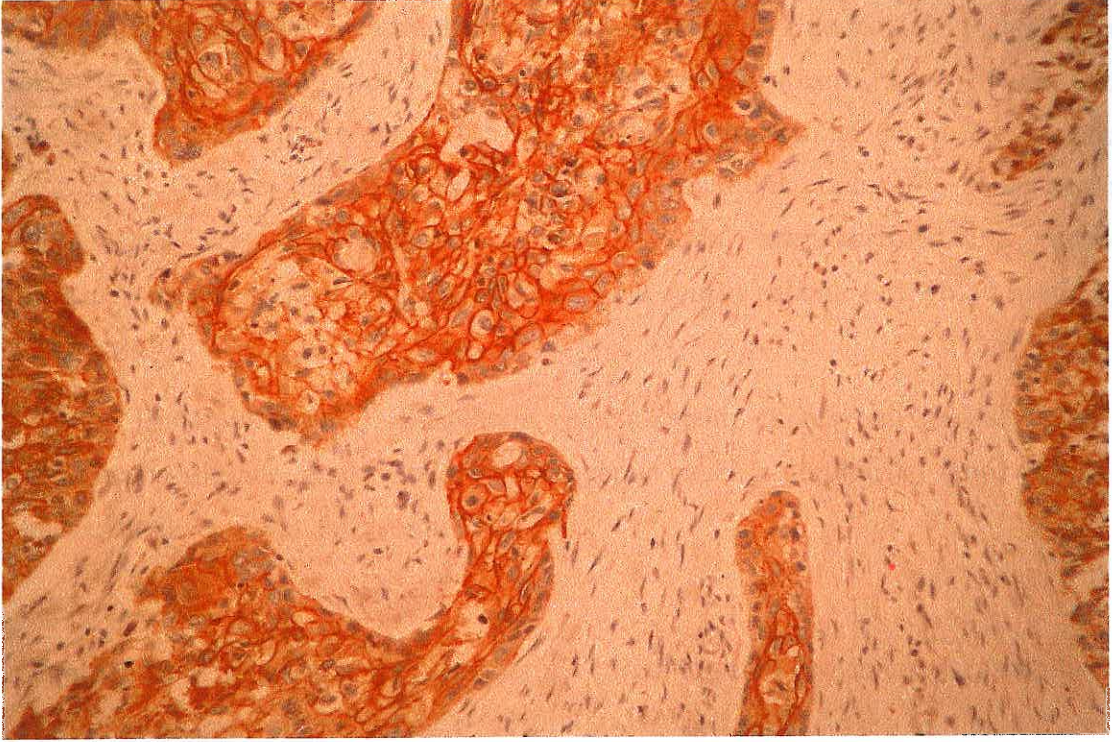


Resim 9. E- Kadherin İle Adenokarsinomlarda Pozitif Boyanma İHK x 200.

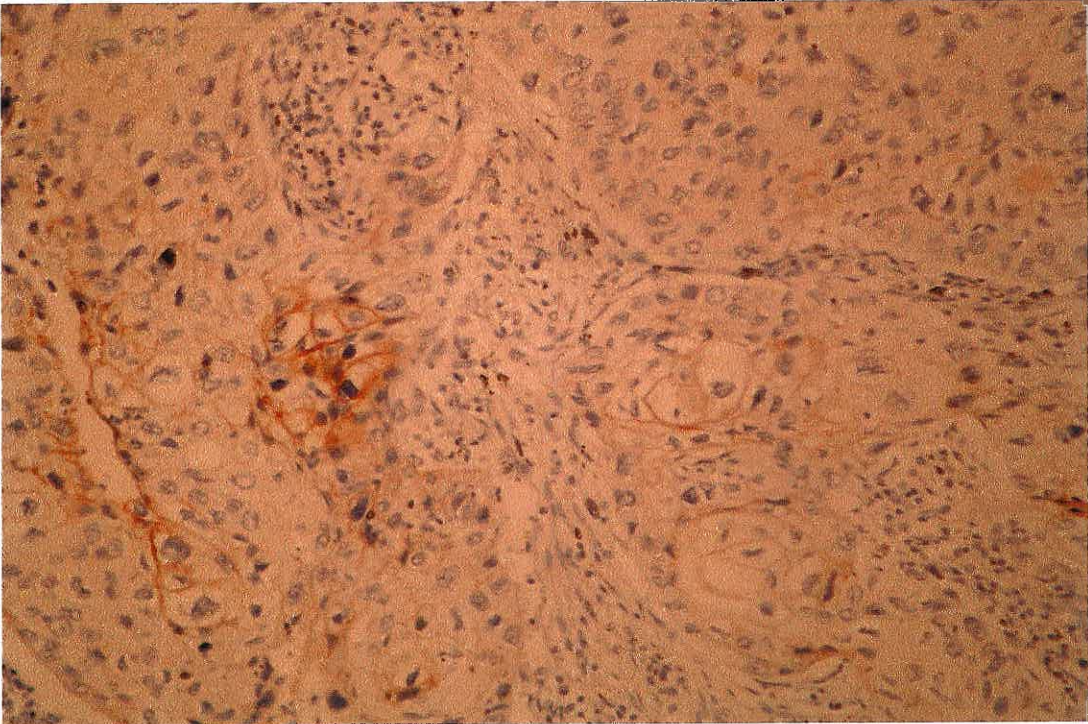


Resim 10. E-kadherinin Pozitif İnternal Kontrol İle Birlikte Adenokarsinomda Azalmış

Ekspresyonu İHK x200.



Resim 11. E-kadherin İle Epidermoid Karsinomda Yaygın Membranöz Boyanma İHKx 200.



Resim 12. E-cadherin İle Kötü Differansiye Epidermoid Karsinomda Azalmış Ekspresyon

İHK X200.

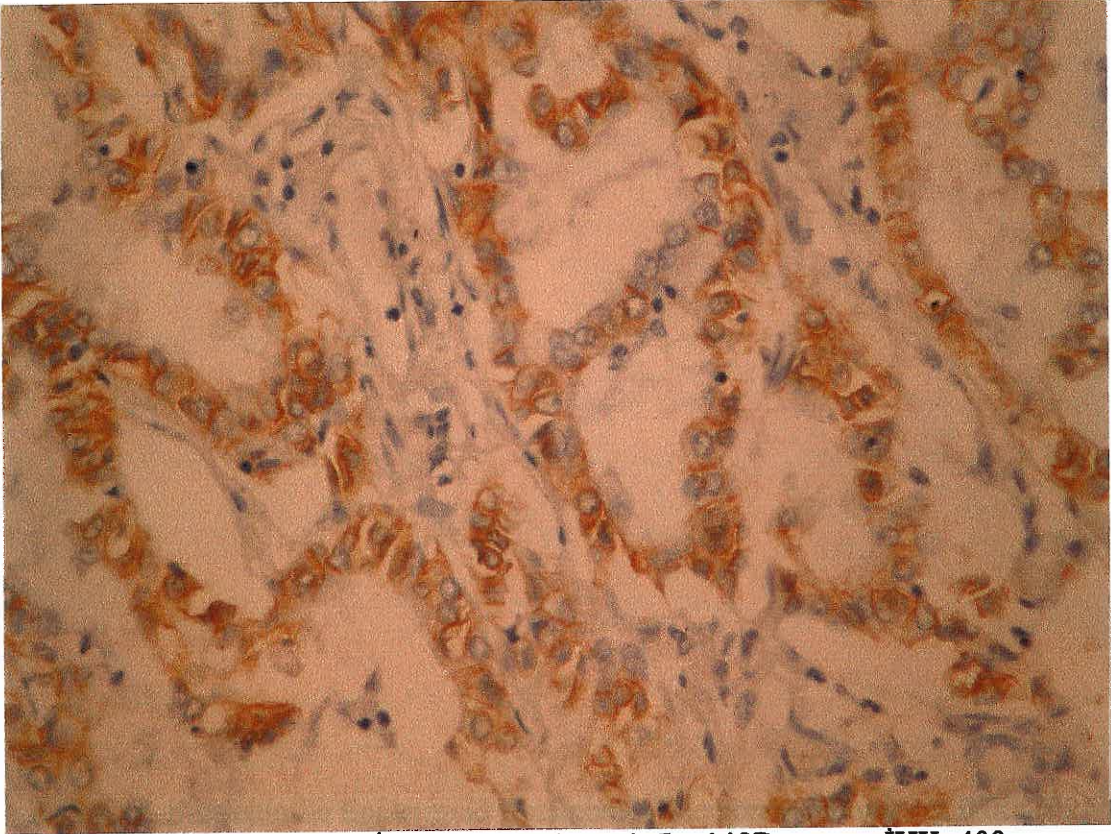
Beta katenin ile adenokarsinomlarda vakaların 3'ünde (%25) boyanma skoru 2, 5'inde (%41.7) skor 1, 4'ünde (%33.3) skor 0'dı (Resim 13,14). Epidermoid karsinomlu vakaların 16'sında (%51.6) beta-catenin boyanma skoru 2, 12'sinde (%8.7) 1, 3'ünde (%9.7) idi (Resim 15,16). Histolojik tipler ve beta-catenin ekspresyonu açısından epidermoid karsinomlarda adenokarsinoma oranla ekspresyon daha fazlaydı buna rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.11$) (Tablo 8).

Histolojik grade ile E-kadherin ve beta-katenin ekspresyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde grade arttıkça ekspresyonun azaldığı görüldü ($r=-0.56$, $r=-0.31$) ancak istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 9).

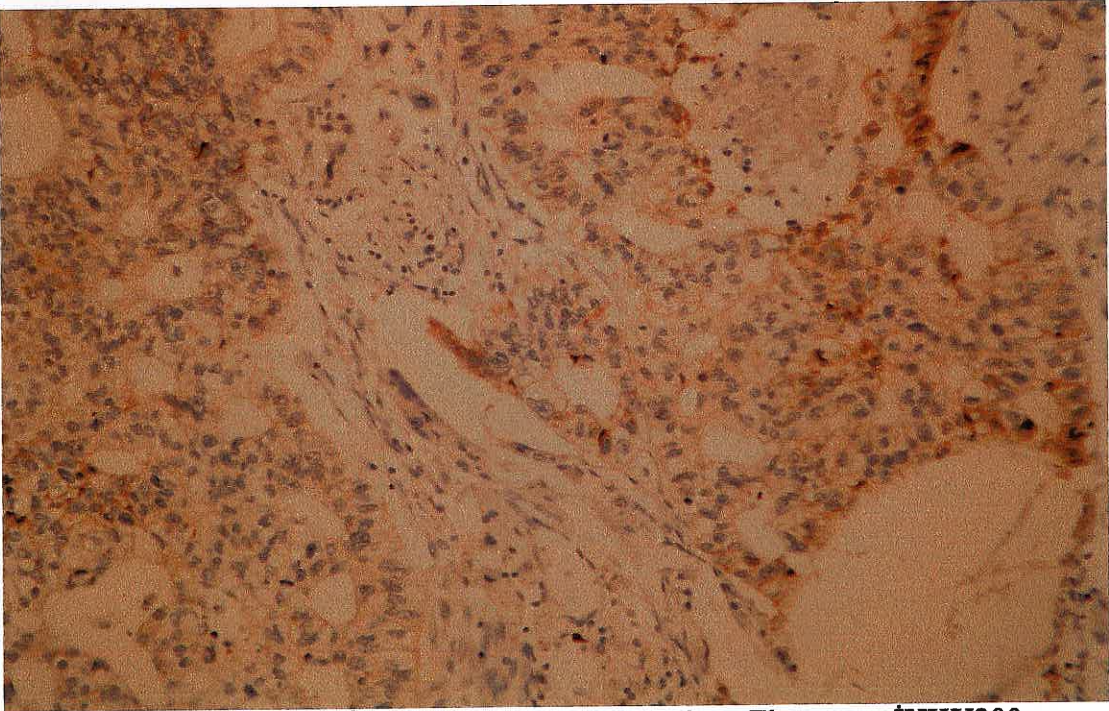
Tablo 9. Histolojik Grade İle E-Kadherin Ve Beta-Katenin Boyaması Arasındaki

İlişki

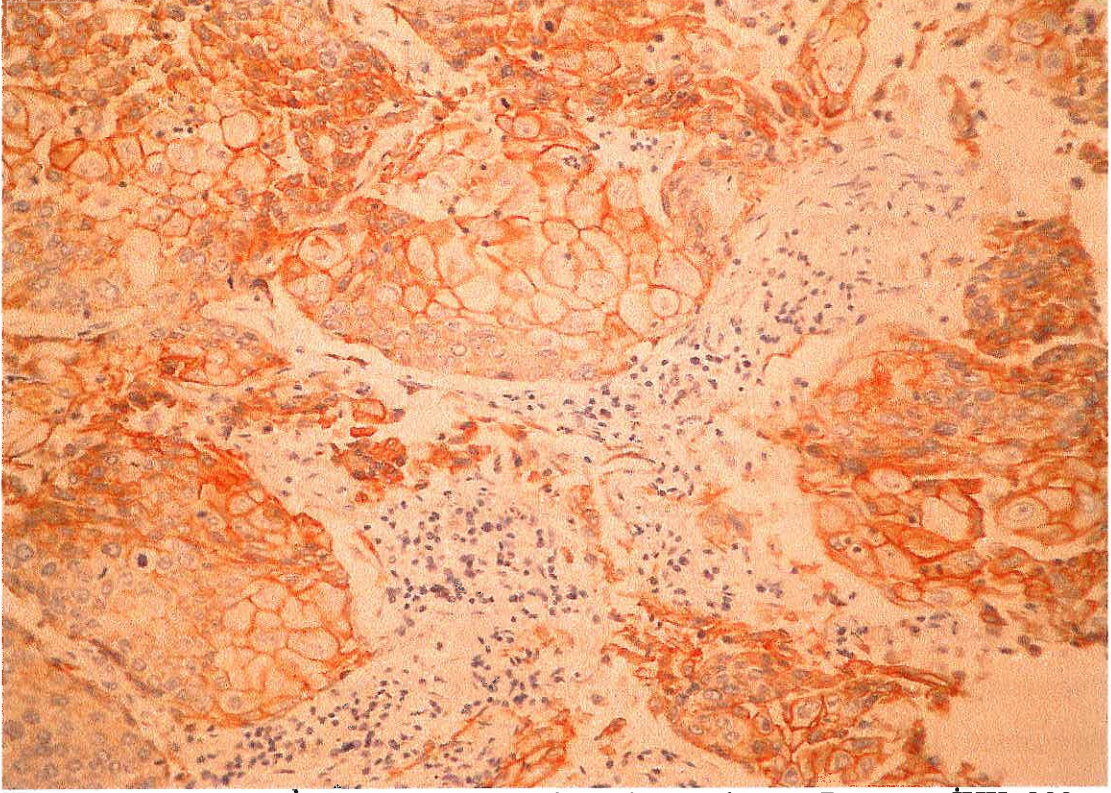
	n	r	p
E-Kadherin	43	-0.56	0.00
Beta Katenin	43	-0.31	0.00



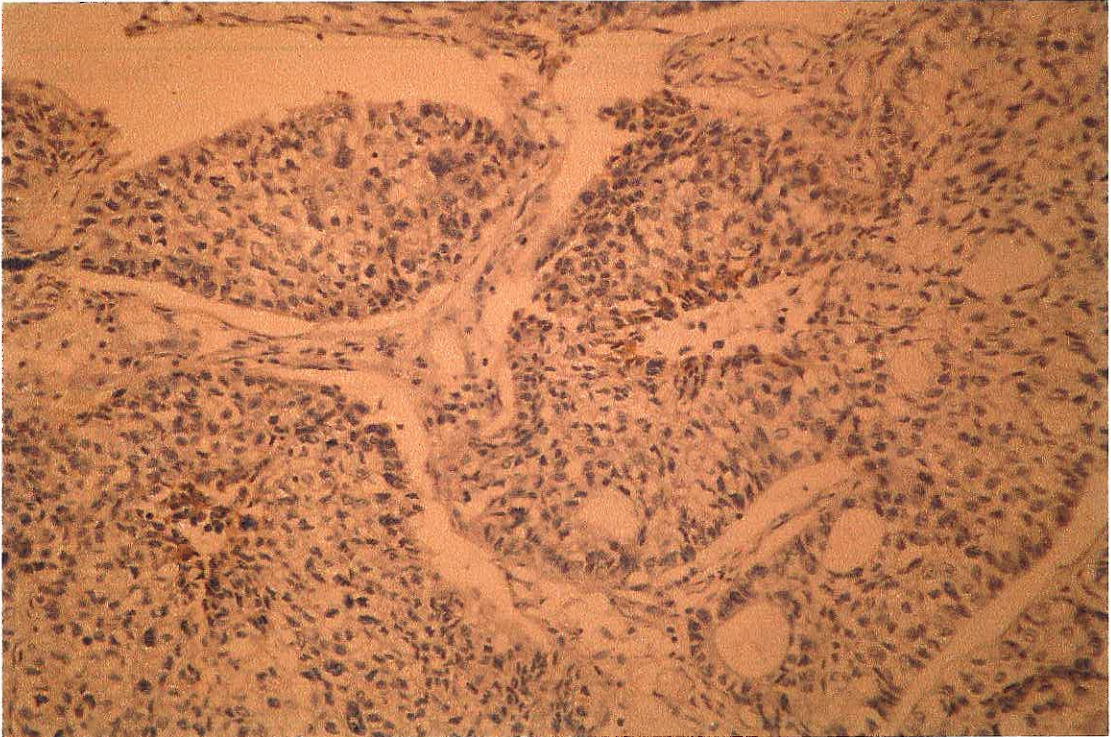
Resim 13. β -Katenin İle Adenokarsinomda Pozitif Boyanma İHKx400.



Resim 14. β -katenin İle Adenokarsinomda Azalmış Ekpresyon İHKX200.



Resim 15. β -katenin ile Epidermoid Karsinomda Membranöz Boyanma İHKx200.



Resim 16. β -katenin ile Epidermoid Karsinomda Azalmış Ekspresyon İHKx200.

Vakaların 13'ünde (%30.2) lenf nodu tutulumu vardı (Tablo 10). Lenf nodu tutulumu ile E-cadherin ekspresyonu arasında ilişki değerlendirildiğinde lenf nodu tutulumu olmayanların 16'sında (%53.3) boyanma skoru 2, lenf nodu tutulumu olan vakaların 7'sinde (%53.8) skor 2 idi ve istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0.76). Beta-katenin ekspresyonu ile lenf nodu tutulumu incelendiğinde ise tutulum olmayanlarda ekspresyon fazla iken (n :14, %46.7) lenf nodu tutulumu olanlarda azalmıştı (n:5, %38.5) (Tablo 11) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.76).

E-cadherin ile β -katenin ekspresyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde pozitif yönde bir ilişki vardı. E-cadherin ekspresyonu artarken β -katenin ekspresyonu da artıyordu ve bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlıydı (r=0.40, p=0.00, n=43).

E-cadherin ve β -katenin ekspresyonu ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı (f=0.896, p=0.0417, f=0.024, p=0.976). E-cadherin ekspresyonu ve β -katenin ekspresyonu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 10. Lenf Nodu Tutulumu İle E-Cadherin Ekspresyonu Arasındaki İlişki.

Lenf nodu	E-Cadherin ekspresyonu						Toplam	
	0		1		2		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tutulum yok	0	0	14	46.7	16	53.3	30	100
Tutulum var	2	15.4	4	30.8	7	53.8	13	100
Toplam	2	4.7	18	41.9	23	53.5	43	100

$\chi^2:5.1$

P:0.76

Tablo 11: Lenf nodu tutulumu ile Beta-katenin ekspresyonu arasındaki ilişki

Lenf nodu	Beta-katenin ekspresyonu						Toplam n (%)	
	0		1		2			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tutulum yok	4	13.3	12	40.0	14	46.7	30	100
Tutulum var	3	3.1	5	38.5	5	38.5	13	100
Toplam	7	16.3	17	39.5	19	44.2	43	100

$\chi^2:0.67$

P:0.71

TARTIŞMA

Malign tümör hücrelerindeki artmış hücre motilitesi, proteolitik enzimlerin sekresyonu ve hücre substratındaki ve hücre-hücre adhezyonundaki değişiklikler gibi özellikler hücrelere invaziv ve/veya metastatik potansiyel kazandırır (55). İnvaziv kanser hücrelerindeki moleküler mekanizmalar ve hücre-hücre adhezyonundaki değişiklikler kısmen anlaşılmıştır (55).

Hücre- hücre adhezyonunda rol oynayan E-kadherin-katenin kompleksindeki değişiklikler çeşitli kanser tiplerinin progresyonunda önemli rol oynarlar (56). Son zamanlarda birçok çalışma akciğerin non small cell karsinomlarında dedifferansiasyonun, metastazın, ve azalmış yaşam süresinin, E-kadherin ve kateninin azalmış ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (17,18,57). Bu çalışmada, akciğerin küçük hücre dışı karsinomlarında immunohistokimyasal olarak E-kadherin ve beta-katenin adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve yaş , histolojik tip, histolojik differansiyasyon, tümör çapı, lenf nodu metastazı gibi klinikopatolojik faktörlerle olan ilişkisi değerlendirildi.

Epitelyal differansiyasyon epitelyal hücrelerdeki kohezyonu ve polarizasyonu sağlayan E-kadherin ve β -katenin fonksiyonlarına dayanır (7,18,50,55,58). Bongiorno ve ark. iyi differansiye akciğer kanserlerinde E-cadherin ekspresyonunun korunduğunu, kötü diferansiye tümörlerde ise azalmış veya

dağınık boyanma paterninin olduğunu, Bohm ve ark. akciğerin epidermoid karsinomlarında E-kadherin ekspresyonu ile diferansiyasyon arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir(18,59). Shinichiro ve ark. E-kadherinin azalmış ekspresyonu ile diferansiyasyon derecesi arasında ilişkili bulmuşlardır (18). S.C. Lim ve ark . (55) iyi diferansiye tümörlerde E- kadherin ekspresyonu korunmuşken kötü diferansiye tümörlerde belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak histolojik grade arttıkça E- kadherin ekspresyonun azaldığı görülmüş olup ancak istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r=-0.56$). Ayrıca iyi differansiye tümörlerde boyanma paterninin kuvvetli ve lineer membranöz olduğu, kötü diferansiye tümörlerde ise azalmış ve dağınık boyanma olduğu görüldü .

S.C. Lim ve ark E-kadherin ekspresyonunun iyi diferansiye epidermoid karsinomlarda kuvvetli ve ekspresyon şeklinin lineer olduğunu, iyi diferansiye adenokarsinomlarda ise epidermoid karsinoma oranla azalmış ve ekspresyon şeklinin diffüz veya noktasal olduğunu göstermişlerdir(55). Bu çalışmada histolojik tip açısından epidermoid karsinomlarda E-kadherin ekspresyonu (boyanma yüzdesi %75-100) %54.8 oranında iken bu oran adenokarsinomlarda %50 olarak bulunmuştur olup istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.77$). Bu adenokarsinom vakalarının sayısının az olması($n:12$) ile açıklanabilir.

R . T. Pirinen ve ark. (56) kateninlerin dağılımını tümör tipi ile ilişkili olarak bulmuşlardır ve epidermoid karsinomlarda α -katenin ve β -kateninin farklı lokalizasyonlarda değişen boyanma ve sıklıkla azalmış ekspresyon gösterirken adenokarsinomlarda ise normal boyanma paterni gösterdiğini vurgulamaktadırlar. Y.S. Choi ve ark. (57) yaptıkları bir çalışmada β -katenin ekspresyonunun epidermoid karsinomlarda, adenokarsinoma kıyasla belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda bu iki çalışmadan farklı olarak ise β -katenin ekspresyonu epidermoid karsinomlarda, adenokarsinoma oranla fazla idi ancak istatikselsel olarak fark yoktu ($p=0.11$). Bu fark immunohistokimyasal analizin semi-kantitatif olarak değerlendirilmesinden, kullanılan protein konsantrasyonları, kullanılan teknikler, adenokarsinomlu vakaların sayısının az olmasından kaynaklanabilmektedir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak (50,56,57) β - katenin ekspresyonu ile histolojik differansiyasyon arasında ilişki bulunmuş olup, kötü diferansiye

tümörlerde ekspresyon azalmaktadır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.11$).

Artmış nükleer β -katenin boyanması kolorektal karsinomlarda invaziv alanlarda gösterilmiş ve nükleer β -katenin birikiminin tümör hücre migrasyonunda ve invazyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Farinks karsinomunda da nükleer β -katenin ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(60). R.T. Pirinen ve ark. yaptığı çalışmada ise klinikopatolojik parametrelerle nükleer β -katenin ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır (56). Bu çalışmada ise β -katenin boyanma dağılımı membranöz ve sitoplazmik idi, ve nükleer boyanma görülmedi. Bu kullanılan protein konsantrasyonları, kullanılan immunohistokimyasal teknikler, pozitif vaka sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir.

Shibanuma ve ark.(61) akciğerin küçük hücre dışı karsinomlarında E-kadherin, α - β - γ -katenin ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörleri karşılaştırmışlar ve E-kadherin ekspresyonu ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır. Azalmış E-kadherin ekspresyonu artmış lenf nodu metastazı ilişkilidir. E-kadherinin azalmış ekspresyonu ve lenf nodu tutulumu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur(6). Shinichiro Kase ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada E- kadherin ve β -katenin ekspresyonu ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır(18). Bizim çalışmamızda vakaların 13'ünde (%30.2) lenf nodu tutulumu vardı ve E-cadherin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olup, β -katenin ekspresyonu lenf nodu tutulumu olanlarda azalırken istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.71$).

Bir dokuda hücre-hücre adezyonunun devamlılığı ve fonksiyonu tam yapabilmesi için E- kadherin ile kateninler arasındaki ilişkiye gereksinim duyar. Yung Chi Lee ve ark non small cell karsinomlarda yaptığı çalışmada azalmış E-cadherin ekspresyonu ile α - β - γ -katenin ekspresyonu arasında pozitif ilişki bulmuşlardır. Benzer sonuç mide karsinomunda, hepatosellüler karsinomda ve meme karsinomunda da bulunmuştur. E- kadherin ile kateninler arasındaki eşzamanlı azalmanın mekanizması hala açık değildir. Bu moleküllerdeki karşılıklı etki genetik, transkripsiyon veya protein düzeyinde olabilir (5). Bizim çalışmamızda E-kadherin

ekspresyonu ile β -katenin ekspresyonu arasında pozitif yönde bir ilişki vardı. Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlıydı ($r=0.40$, $p=0.00$).

Bu çalışmada E-kadherin ekspresyonu ile tümör çapı ve yaş arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Ayrıca β -katenin ekspresyonu ile aynı parametreler arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı.

Bu çalışmada histolojik tip ile yaş ilişkisi incelendiğinde adenokarsinomlarda ortalama yaş 55.5 ± 8.6 idi, epidermoid karsinomlarda ise 62.6 ± 8.4 idi ve adenokarsinomlar daha erken yaşta ortaya çıktığı görüldü ve literatür ile uyumlu idi (2) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak kadherin-katenin kompleksi hücre-hücre adezyon sistemlerinde esas rolü oynar. Azalmış E-kadherin ekspresyonu ve β -katenin ekspresyonu ile tümör dedifferansiyasyonu, ve invazyon arasında ilişki vardır. E-kadherin ve β -katenin ekspresyonu akciğer karsinomlarında lenf nodu metastazını etkileyen bir role sahip olabilir. E- kadherin ve β -katenin ekspresyonu arasında pozitif yönde bir ilişki vardır. Akciğerin küçük hücre dışı karsinomlarında E- kadenin ve β -katenin gibi adezyon molekülleri prognozda belirleyici faktörler olabilirler ve bu nedenle ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Akciğerin küçük hücre dışı karsinomlarda klinik sonucu saptamada ilgili prognostik faktörleri tanımlamak önemlidir. Kadherin –katenin kompleksinin ekspresyonu azalmış hastalar sonraki takiplerde ek radyoterapi veya kemoterapiye ihtiyaç duyabilirler ve gelecekte bu hastalarda tedavi rejimlerini belirleyebilir.

SONUÇLAR

1. E-kadherin ve β -katenin ekspresyonu ile histolojik differansiyasyon arasında negatif yönde bir ilişki bulundu. İyi diferansiye karsinomlarda E-kadherin ve β -katenin ekspresyonu yüksek iken kötü diferansiye tümörlerde düşük olarak bulundu.
2. E-kadherin ve β -katenin ile histolojik tip arasında ekspresyon açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.
3. E-kadherin ekspresyonu ile β -katenin ekspresyonu arasında pozitif bir ilişki vardı. E-kadherin ekspresyonu artarken β -katenin ekspresyonu da artıyordu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı.
4. E-cadherin ve β -katenin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı ve tümör çapı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı.

KAYNAKLAR

1. Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR, Franklin WA. The E-cadherin cell- cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung Cancer* 2002;36:115-124.
2. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Haris C.C. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Pres: Lyon 2004.
3. Awaya H, Takeshima Y, Amatya VJ et al. Loss of expression of E-cadherin and β -catenin is associated with progression of pulmonary adenocarcinoma. *Pathology International* 2005;55:14-18.
4. Mountain CF. Revisions in the international staging system for lung cancer. *Chest* 1997;111:1711-1717.
5. Lee YC, Wu CT, Chen CS, Hsu HH, Chang YL. The significance of E-cadherin and α -, β -, γ -catenin expression in surgically treated non-small cell lung cancers of 3 cm or less in size. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:502-7.
6. Sulzer MA, Leers MPG, Noord JA, Bollen ECM, Theunissen PHMH. Reduced E-Cadherin Expression Is Associated with Increased Lymph Node Metastasis and Unfavorable Prognosis in Non-small Cell Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med.*1998;157:1319-1322.
7. Retera J, Leers M, Sulzer MA, Theunissen PHMH. The expression of β -catenin in non-small-cell lung cancer: a clinicopathological study. *J Clin Pathol* 1998;51:891-894.
8. Fei Q, Zhang H, Chen X, et al. Defected expression of E- cadherin in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;37:147-152

9. Smythe WR, Williams JP, Wheelock MJ, et al. Cadherin and catenin expression in normal human bronchial epithelium and non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;24:157-168.
10. Jankowski JA, Bruton R, Shepherd N, et al. Cadherin and catenin biology represent a global mechanism for epithelial cancer progression. *Mol Pathol* 1997;50:289-90.
11. Krishnadath KK, Tilanus HW, van Blankenstein M, Hop WC, Kremers ED, Dinjens WN, Bosman FT. Reduced expression of the cadherin-catenin complex in esophageal adenocarcinoma correlates with poor prognosis. *J Pathol* 1997;182:331-338.
12. van der Wurff AA, Vermeulen SJ, van der Linden EP, Mareel MM, Bosman FT, Arends JW. Patterns of α - and β -catenin and E-cadherin expression in colorectal adenomas and carcinomas. *J Pathol* 1997;182:325-330.
13. Huiping C, Kristjansdottir S, Jonasson JG, et al. Alterations of E-cadherin and β -catenin in gastric cancer. *BMC Cancer* 2001;1:16.
14. Yasui W, Kuniyasu H, Akama Y, Kitahara K, Nagafuchi A, Ishihara S, Tsukita S, Tahara E. Expression of E-cadherin, alpha-catenins and beta-catenins in human gastric carcinomas-correlation with histology and tumor progression. *Oncol Rep* 1995;2:111-117.
15. Ihara A, Koizumi H, Hashizume R, Uchikoski T. Expression of epithelial cadherin and alpha- and beta-catenins in nontumoral livers and hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 1996;23:1441-7.
16. Cheng L, Nagabhushan M, Pretlow TG. Expression of E-cadherin in primary and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol* 1996;48:1375-80.
17. Liu D, Huang C, Kameyama K, Hayashi E, Yamauchi A, Kobayashi S, Yokomise H. E-cadherin expression associated with differentiation and prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:949-55.

18. Kase S, Sugio K, Yamazaki K, Okamoto T, Yano T, Sugimachi K. Expression of E-cadherin and β -catenin in human non-small cell lung cancer and clinical significance. *Clin Cancer Res* 2000;6:4789-96.
19. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Sixth Edition: Williams and Wilkins, Philadelphia 1990;216-223.
20. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran Pathologic basis of Disease*, Seventh Edition, Philadelphia 2005;712-713, 757-767.
21. Sternberg SS. *Histology for pathologists second edition*. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia ;443-440.
22. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Pathology*, seventh edition, Appleton and Lange 1993;397-402
23. Saldana MJ. *Pathology of Pulmonary Disease*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1994; 3-12, 523-553.
24. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Ninth Edition: Mosby, Toronto 2004;367-368, 387-406.
25. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059-1068.
26. Alberg A, Samet J. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:218-498.
27. Lee P. Lung Cancer and type of cigarette smoked. *Inhal Toxicol* 2001;11:951-76.
28. Duke JR, Good JT, Hyers TM, et al. Frontline Assessment of lung cancer and occupational pulmonary diseases. The Snowdrift Pulmonary Foundation, Inc. 2001:1-11.
29. Franklin WA. Diagnosis of lung cancer Pathology of Invasive and Preinvasive Neoplasia. *Chest* 2000;117:80S-89S.
30. Verbeke EK, Brambilla E. WHO classification of lung and pleural tumours. The WHO/IASLC 1999 revision. *Eur Respir Rev* 2002;12:84,172-176.

31. World Health Organization. Histological Typing of Lung Tumours. 2nd edn. Geneva, World Health Organization 1981.
32. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004;1180-1200, 1210-1216.
33. Wu M, Wang B, Gil J, Sabo E, Miller L, Gan L, Burstein DE. p63 and TTF-1 Immunostaining. A useful marker Panel for Distinguishing Small Cell Carcinoma of Lung From Poorly Differentiated Squamous Cell Carcinoma of Lung. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(5):696-702.
34. Bains MS. Surgical treatment of lung cancer. *Chest* 1991;100:826-837.
35. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. *CA Cancer J Clin* 1992;42:19-38.
36. Birim O, Kappetein AP, van Klaveren RJ, Bogers AJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(1):12-23.
37. Cangir AK, Kutlay H, Akal M, Gungor A, Özdemir N, Akay N. Prognostic value of tumor size in non small cell lung cancer larger than five centimetres in diameter. *Lung Cancer* 2004;46(3):325-31.
38. Takeda S, Fukai S, Komotsu H, et al. Impact of large tumor size on survival after resection of pathologically node negative (PNO) non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79(4):1142-6.
39. Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital-and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(5):1014-20.
40. Kang JH, Kim KD, Chung KY. Prognostic value of visceral pleura invasion in non small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(6):865-9.
41. Shimizu K, Yashida J, Nagai K, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(1):160-5.

42. Berghmans T, Paesmans M, Mascaux C, et al. Thyroid transcription factor-1 a new prognostic factor in lung cancer: a metaanalysis. *Ann Oncol* 2006;17(11):1673-6.
43. Castells A, Rustgi AK. Principles of Oncogenesis, Tumor Invasion and Metastasis, chapter 5;pp:1-11.
44. Shimoyama Y, Hirohashi S, Hirano S, et al. Cadherin Cell-Adhesion Molecules in Human Epithelial Tissues and Carcinomas. *Cancer Research* 1989;49:2128-2133.
45. Mkhikian H. The effects of Normal Tissue on E-cadherin Expression in Breast Cancer. *The UCI Undergraduate Research Journal*:53-59.
46. Rakha EA, Rehim DAE, Pinder SE, Lewis SA, Ellis IO. E-cadherin expression in invasive non-lobular carcinoma of the breast and its prognostic significance. *Histopathology* 2005;46(6):685-693.
47. Tucker EL, Pignatelli M. Catenins and their associated proteins in colorectal cancer. *Histopathol* 2000;15:251-60.
48. Nagafuchi A, Takeichi M. Cell binding function of E-cadherin is regulated by the cytoplasmic domain. *EMBO J* 1998;7:3679-84.
49. Salon C, Moro D, Lantuejoul S, Brichon PY, et al. E-Cadherin – β -Catenin Adhesion Complex in Neuroendocrine Tumors of the Lung: A suggested Role Upon Local Invasion and metastasis. *Hum Pathol* 2004 :1148-1155.
50. Nozawa N, Hashimoto S, Nakashima Y, et al. Immunohistochemical α - and β -catenin and E-cadherin expression and their clinicopathological significance in human lung adenocarcinoma. *Pathology – Research and Practice* 2006;202:639-650.
51. Pignatelli M, Veeseey CJ. Adhesion molecules: novel molecular tools in tumor pathology. *Hum Pathol* 1994;25:849-56.
52. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta* 1994;1198:11-26.

53. Samowitz WS, Powers MD, Spirio LN, Nollet F, Roy FV, Slattery ML. β -catenin mutations are more frequent in small colorectal adenomas than in larger adenomas and invasive carcinomas. *Cancer Res* 1999, 59:1442-1444.
54. Park WS, Oh RR, Park JY, et al. Frequent somatic mutations of the β -catenin gene in intestinal-type gastric cancer. *Cancer Res* 1999;59:4257-4260.
55. Lim SC, Jang IIG, Kim YC, Park KO. The role of E-cadherin Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Korean Med Sci* 2000;15:501-6.
56. Pirinen RT, Hirvikoski P, Johansson RT, Hollmen S, Kosma VM. Reduced expression of α -catenin, β -catenin, and γ -catenin is associated with high cell proliferative activity and poor differentiation in non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 2001;54:391-395.
57. Choi YS, Shim YM, Kim SH, et al. Prognostic significance of E-cadherin and β -catenin in resected stage I non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2003;24:441-449.
58. Qian X, Karpova T, Sheppard AM, McNally J, Lowy DR. E-cadherin-mediated adhesion inhibits ligand-dependent activation of diverse receptor tyrosine kinases. *The EMBO Journal* 2004;23:1739-1748.
59. Bohm M, Totzeck B, Birchmeier W, Wieland I. Differences of E-cadherin expression levels and patterns in primary and metastatic human lung cancer. *Clin. Exp. Metastasis* 1994;12:55-62.
60. Brabletz T, Jung A, Hermann K, et al. Nuclear overexpression of the oncoprotein beta-catenin in colorectal cancer is localized predominantly at the invasion front. *Pathol Res Pract* 1998;194:701-4.
61. Shibamura H, Hirano T, Tsuji K, et al. Influence of E-cadherin dysfunction upon local invasion and metastasis in non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;22:85-95.