

Akciğerin Primer ve Metastatik Adenokarsinomlarının Ayrımında Tiroid Transkripsiyon Faktör-1 (TTF-1)'in Yeri.

The Discriminating Role of Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) in the Primary and Methastatic Cansers of the Lung.

İpek Erdem¹, Sevda Özdoğan², Nagehan Özışık³, Fatma Merve Tepetam⁴, Özlem Oruç¹, Ali Fidan⁵, Benan Çağlayan⁵

¹Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye.

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı İstanbul, Türkiye.

³Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye.

⁴Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İmmunoloji Ve Alerji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

⁵Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Özet

GİRİŞ ve AMAÇ: Akciğer (AC) kanseri insidansı gün geçtikçe artmakta olup günümüzde kanserden ölümlerin başlıca nedenleri arasındadır. Malignitenin primer akciğer (AC) kaynaklı ya da metastatik olduğunun belirlenmesi klinikte sıkça karşılaşılan sorunlardandır. Tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) daha çok bronşiyal epitel hücrelerinden kaynaklanan adenokarsinomalarda ve adenoskuamöz karsinomalarda tespit edilmektedir. Diğer organların adenokarsinomalarında TTF-1 büyük çoğunlukla negatiftir. Çalışmamızın amacı, AC'in primer ve metastatik adenokarsinomalarında TTF-1 immunhistokimyasal belirtecinin kullanımının ayırıcı tanıya katkısını belirlemektir. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Çalışmamıza 30 primer ve 20 metastatik olmak üzere toplam 50 AC kanseri hastası değerlendirildi. TTF-1 sunumunu belirlemek amacıyla TTF-1 Ab-1 (8 G7G3/1, Neomarkers, USA) kullanıma hazır mouse monoklonal antikor ile immunhistokimyasal boyama prosedürü uygulandı. **BULGULAR:** Toplam 50 primer ve metastatik AC adenokarsinoma vakasının 11 tanesinde nükleer TTF-1 pozitifliği görüldü. Bu vakaların klinikleri değerlendirildiğinde hepsinin primer AC adenokarsinoma vakaları olduğu görüldü (11/30, %36,67). Metastatik AC adenokarsinoma vakalarının hiç biri TTF-1 ile pozitif boyanma göstermedi. **TARTIŞMA ve SONUÇ:** Çalışmamızda TTF-1 pozitifliğinin tiroid kaynaklı AC metastazlar dışlandığında, primer pulmoner orijini işaret ettiği ancak TTF-1 ile negatif boyanmanın pulmoner orijini ekarte edemediği görülmüştür. Ayrıca bildirilen en yüksek pozitiflik oranının %76 olduğu göz önüne alınırsa tanı aşamasında TTF-1'in tek başına değil, bir antikor paneli içerisinde kullanılmasının uygun olacağı görüşüne varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, metastatik, primer, Tiroid Transkripsiyon Faktör-1.

Abstract

INTRODUCTION: Lung cancer incidence is increasing and becoming the first cause of death due to cancer. One of the most frequent clinical problem is to determine whether the malignity is primary due to lung cancer or metastatic lung cancer. Thyroid Transcription Factor-1 (TTF- 1) is a nuclear protein which is expressed in adenocarcinomas or adenosquamos carcinomas by bronchiolar epithelium cells. TTF-1 is almost negative in the other carcinomas of organs. We aimed to analyze the discriminating role of TTF-1 in the primary and metastatic cancers of the lung. **METHODS:** We analyzed 50 lung cancer patients, 30 patients had primary pulmonary cancers and 20 patients had metastatic pulmonary carcinomas. Immunohistochemical dyeing study was performed on the specimens using mouse monoclonal antibody against TTF-1 (8 G7G3/1, Neomarkers, USA). **RESULTS:** We analyzed 50 lung cancer patients, 30 patients had primary pulmonary cancers and 20 patients had metastatic pulmonary carcinomas. Immunohistochemical dyeing study was performed on the specimens using mouse monoclonal antibody against TTF-1 (8 G7G3/1, Neomarkers, USA). **DISCUSSION AND CONCLUSION:** In this study it is found that positive TTF-1 results indicate primary pulmonary cancer when thyroid-originated metastatic lung cancers were excluded, but the negative results for TTF-1 could not exclude the pulmonary origin. Also, considering the highest positivity rate is 76 % for TTF-1, the results suggest that not only using TTF-1 alone but using it within an antibody panel may be more useful for discriminating the primary adenocarcinomas from metastatic adenocarcinomas.

Keywords: Lung Cancer, metastatic, primary, Thyroid Transcription Factor-1

GİRİŞ

Akciğer (AC) kanseri insidansı gün geçtikçe artmakta olup, kanserden ölümlerin başlıca nedenleri arasındadır. Akciğerlerin birçok tipte primer malignitesi vardır,

ayrıca diğer sistemlerden de sıkça metastaz alabilmektedir [1]. Soliter pulmoner nodül şeklindeki bir lezyonun primer AC kaynaklı ya da metastatik olduğunun belirlenmesi ve malign plevral



efüzyon varlığında kaynağının saptanması klinikte sıkça karşılaşılan sorunlardır [2,3,4,5]. AC'in primer ve metastatik tümörleri klinik, radyolojik ve histolojik incelemede sıklıkla benzer özellikler göstermektedir, bu nedenle patolojlar da benzer sorunlarla karşılaşmakta ve histopatolojik tanı konulma aşamasında tümörün primer orijininin belirlenmesi amacıyla sıklıkla immunhistokimyasal yöntemlere başvurmaktadırlar.

Tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) fetüs akciğerinde immunhistokimyasal olarak gestasyonun onbirinci haftasında tespit edilebilir. Gelişmekte olan hava yollarının epitel hücrelerinin nükleuslarında bulunur. Doğumdan sonra ise tip II alveoler hücrelerinde ve akciğerin bronşial epitel hücrelerinde sunulur [5]. Bu nedenle de; TTF-1 pozitifliği daha çok bu bölgelerden kaynaklanan adenokarsinomalarda ve adenoskuamöz karsinomalarda tespit edilmektedir [6]. Diğer organların adenokarsinomalarında TTF-1 büyük çoğunlukla negatiftir [7]. TTF-1 tüm dünyada AC ve tiroid orijinli tümörlerin belirlenmesi amacıyla kullanımının araştırıldığı bir immunhistokimyasal belirteçtir.

Adenokarsinomanın yanı sıra akciğer kanserlerinin diğer histolojik tiplerinde de TTF-1 pozitifliği saptanır. Literatüre bakıldığında; AC neoplazmlarında adenokarsinomalarda % 26-76 oranında, skuamöz hücreli karsinomalarda % 0-38 oranında, büyük hücreli karsinomalarda % 40 oranında, tipik karsinoid tümörlerde % 100 oranında, büyük hücreli nöroendokrin karsinomalarda % 40-75 oranında ve küçük hücreli AC karsinomalarda %81-100 oranında TTF-1 pozitifliği saptanmıştır [6,8,9,10]. Ancak ekstrapulmoner küçük hücreli karsinomalarda da % 11-80 oranında saptanabilir (Örneğin: GİS, prostat, mesane, kadın genital sistemi, tiroid, meme kaynaklı küçük hücreli karsinomalarda). Bu nedenle, primer AC küçük hücreli karsinomaları, metastatik

küçük hücreli karsinomalardan ayırmada kullanımı sınırlıdır [1,5].

Çalışmamızın amacı; AC'in primer ve metastatik adenokarsinomalarında TTF-1 immunhistokimyasal belirtecinin kullanımının ayırıcı tanıya katkısını belirlemektir. Bu amaçla primer AC adenokarsinoma ve metastatik AC adenokarsinoma vakalarının doku veya sıvı örnekleri üzerinde TTF-1 antikorunu kullanarak immunhistokimyasal boyama çalışması yaptık ve bu iki grup arasında TTF-1 pozitifliğini karşılaştırdık. Böylelikle klinikte karşılaştığımız primer-metastaz ayırımındaki problemleri çözmeye TTF-1'in ne oranda bize yardımcı olabileceğini görmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda yatarak ya da ayakta takip edilen ve Patoloji Kliniğimizdehistopatolojik tanı alan 30 primer ve 20 metastatik olmak üzere toplam 50 AC kanseri hastası değerlendirildi.Çalışmaya sadece, histolojik alt tipi adenokarsinoma olan vakalar alındı.

Primer AC adenokarsinoma grubuna; büyük çoğunlukla solunumsal semptomlarla (öksürük, balgam, hemoptizi, göğüs ağrısı vb.) ve maligniteye ait sistemik yakınmalarla(kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik vb.) başvuran, takibi sırasında histopatolojik olarak primer AC adenokarsinoma tanısı alan 30 hasta alındı.

Metastatik AC adenokarsinoma grubuna ise; önceden bilinen ve histopatolojik tanısı olan AC dışı adenokarsinoma hastası olup, yeni gelişen solunumsal semptomlarla (öksürük, balgam, hemoptizi, göğüs ağrısı, nefes darlığı vb.) başvuran ve histopatolojik olarak AC'deki lezyonun metastaz olduğu kanıtlanan 20 hasta alındı. Sadece 1 hastada primer organ tespit edilemedi.

İmmunhistokimyasal boyama öncesinde, histolojik tiplere patoloj tarafından Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) AC



kanserleri için tanı kriterlerine [11] uygun olarak yeniden değerlendirildi ve onaylandı. Tüm hastalarda PA AC grafisi ve toraks BT çekilerek radyolojik değerlendirme yapıldı. Çalışmaya alınan toplam 50 hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, radyolojik özellikleri, primer AC kaynaklı adenokarsinoma vakalarının TNM'ye göre evresi, metastatik AC kanseri olgularının primer orijini ve tanı yöntemleri kaydedildi. Transtorasik biyopsi, plevra biyopsisi ve plevral sıvı incelemesi, bronkoskopik biyopsi ve lavaj, açık AC biyopsisi ile alınan materyaller kullanılarak histopatolojik olarak doku tanısı konuldu. Tiroid bezi kaynaklı AC metastazları çalışmaya alınmadı.

Sitolojik inceleme ile tanı konulan 6 olgudan alınan sıvı örnekleri %96'lık alkolde fikse edildikten sonra elde edilen çökelti rutin doku takibine alınarak hücre blokları hazırlandı. Geri kalan 44 olgunun tamamında tanı değişik yöntemlerle alınan biyopsi materyalleri aracılığıyla konulduğundan direkt histolojik inceleme yapıldı.

TTF-1 ile immunhistokimyasal boyama

Çalışmaya alınan 50 olguda TTF-1 sunumunu belirlemek amacıyla parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler 'Poly-L-Lysine'li lamlara alındı. TTF-1 Ab-1 (8 G7G3/1, Neomarkers, USA) kullanıma hazır mouse monoklonal antikoru ile immunhistokimyasal boyama prosedürü uygulandı.

Etüvde bir gece boyunca 37 °C'de bırakılan kesitler ertesi gün 60 °C'de 60 dakika bekletildi. Deparafinizasyon amacıyla 3 kez

5'er dakika ksilende ve 2 kez 10'ar dakika absolü alkolde bekletildi. Rehidratasyon için 1 dakika distile suda bekletildi. 1/10 oranında distile su ile sulandırılan antijen retrieval solüsyonu (sitrat buffer) önce mikrodalgada 750 Watta 2 dakika sonra 650 Watta 10 dakika ve 350 Watta 20 dakika bekletildi. Mikrodalgadan çıkarılan kesitler oda sıcaklığında 20 dakika tutulduktan sonra distile su ile yıkandı. Endojen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için % 3'lük hidrojen peroksit ile 20 dakika inkübe edildi. Kesitler distile su ile 2 kez 5'er dakika yıkandı. TTF-1 monoklonal antikoru ile oda sıcaklığında 90 dakika inkübe edildi. PBS (Phosphate Buffer Şaline) ile 3 kez 5'er dakika yıkandıktan sonra IIRP AEG yöntemi ile rutin boyama işlemi tamamlandı.

İmmunhistokimyasal değerlendirme

TTF-1 boyanma patenti değerlendirilirken Dongfeng ve ark. yöntemi esas alındı [8].immunhistokimyasal değerlendirmeyi yapan patolog bu esnada hastaların klinik özellikleri, primer ve metastatik gruptan hangisine dahil oldukları hakkında bilgi sahibi değildi. Değerlendirmeye alınan tümör lamları üzerinde tümörün en geniş olduğu alanda nükleer boyanma gösteren tümör hücreleri % 5'ten fazla ise pozitif, % 5'ten az ise negatif olarak kabul edildi [8].Pozitif kontrol olarak tiroid dokusu kullanıldı.

İstatistik yöntem

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Fisher'in kesinlik testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.



Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ve TTF-1 immunhistokimyasal boyama sonuçları

	Primer Adenokarsinom	Metastatik Adenokarsinom
Yaş	60,73 (40-80)	59,45 (28-78)
Cinsiyet (K/E)	7/23	16/4
Sigara öyküsü olan	24 (% 80)	6 (% 30)
Patolojik inceleme		
Histolojik inceleme	29 /30 (% 96,67)	15 /20 (% 75)
Sitolojik inceleme	1/30 (% 3,33)	5/20 (% 25)
TTF-1 İmmunhistokimyasal boyama sonuçları		
Pozitif	11/30(%36,67)	0/20 (%0)
Negatif	19/30 (63,33)	20/20(%100)

BULGULAR

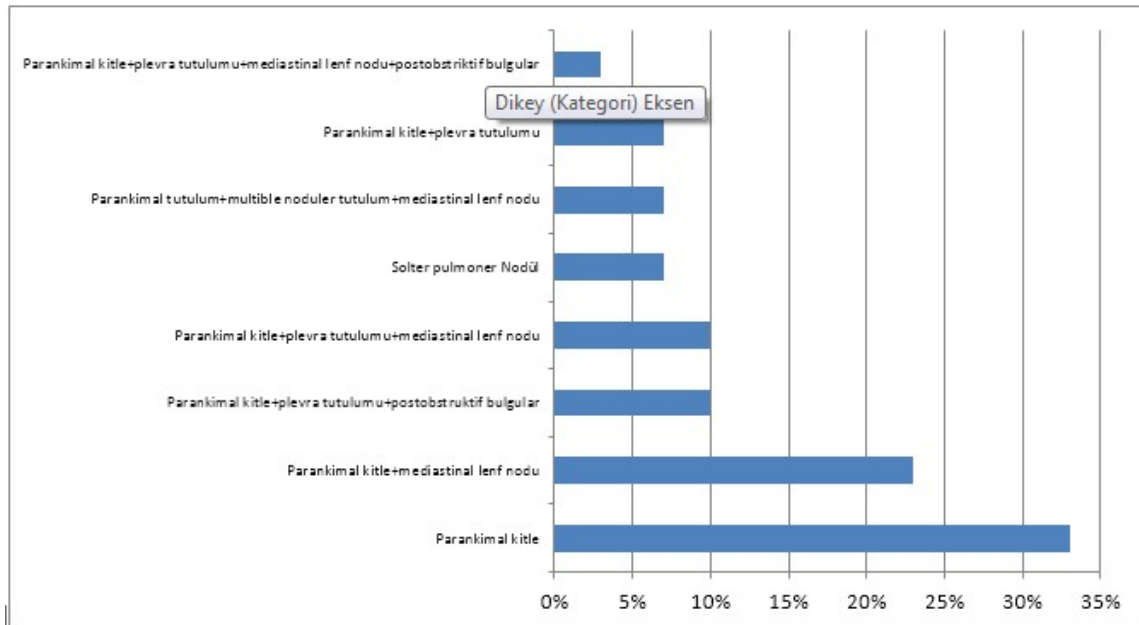
Çalışmaya alınan toplam 50 hastanın 30 tanesi primer AC adenokarsinoma, 20 tanesi metastatik AC adenokarsinoma grubundaydı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Primer AC adenokarsinoma grubunda ortalama yaş $60,73 \pm 10,74$ (40-80) olarak saptandı. Hastaların 23’ü erkek, 7’si

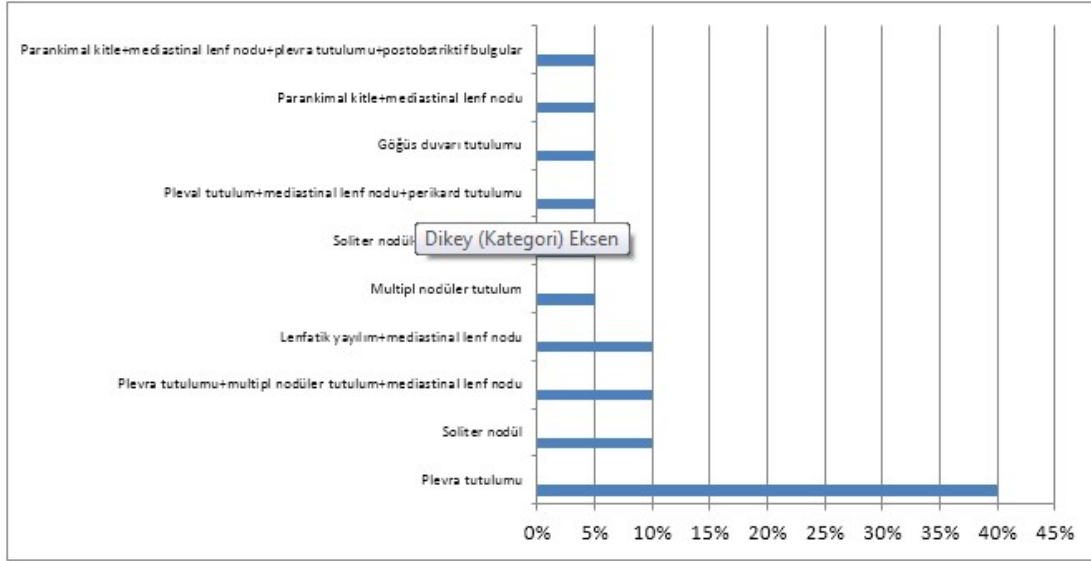
Tablo 2: Primer adenokarsinomaların evrelerine ve tümör farklılaşma derecesine göre dağılımı

	n	%
Evre		
I,II,III	18	60
IV	12	40
Tümör farklılaşma derecesi		
İyi-orta diferansiye	6	20
Kötü diferansiye	24	80

kadıydı. Bu grupta sigara içen hasta sayısı 24 (% 80) iken sigara içmeyen hasta sayısı 6 (% 20) olarak bulundu. TNM evreleme sistemine göre 1 kişi evre Ia (% 3,3), 5 kişi evre Ib (% 16,7), 1 kişi evre IIb (%3,3), 2 kişi evre IVa (% 6,7), 9 kişi evre IIIb (% 30) ve 12 kişi evre IV (% 40) olarak evrelendirildi (Tablo 2). Çalışmaya alınan vakaların tümü non-müsinöz tipte adenokarsinomlardı. Primer AC adenokarsinomalarda en sık radyolojik görünüm parankimal kitle şeklindeydi (Şekil 1’de primer AC adenokarsinomlarının radyolojik dağılımı verilmiştir). Tümör farklılaşma derecesine göre primer grupta 6 vaka orta-iyi diferansiye, 24 vaka kötü diferansiye olarak sınıflandı (Tablo 2).



Şekil 1: Primer akciğer adenokarsinomlarda radyolojik görünümün dağılımı.



Şekil 2: Metastatik akciğer adenokarsinomlarında radyolojik görünümün dağılımı

Metastatik AC adenokarsinoma grubunda ortalama yaş 59.45 ± 13.3 (28-80) olarak belirlendi. Hastaların 16'sı kadın, 4'ü erkekti. Bu grupta sigara içen hasta sayısı 6 (% 30) iken sigara içmeyen hasta sayısı 14 (% 70) olarak saptandı. Hastaların radyolojik incelemelerinde en sık %40 oranında plevra tutulumu izlendi. (Şekil 2'de metastatik AC karsinomlarının radyolojik dağılımı verilmiştir.) Metastatik adenokarsinoma grubunda primer odak 7

kişide meme (% 35), 4 kişide kolorektal (% 20), 4 kişide over (% 20) 2 kişide mide (%10), 1 kişide pankreas (% 5), 1 kişide prostat (% 5) olarak saptandı. 1 kişide (%5) primer odak saptanamadı ancak radyolojik kriterlere göre primeri bilinmeyen metastatik AC olarak kabul edildi. Metastatik AC adenokarsinomlardan meme, kolorektal, mide \ pankreas orijinli olanlar TNM sınıflamasına göre evre IV, over kaynaklı olanlar FIGO evrelemesine göre evre IV, prostat kaynaklı olan

Tablo 3. Primer AC adenokarsinoma grubunda demografik verilerle TTF-1 arasındaki ilişki

Değişken	Negatif	Pozitif	Toplam	P
Yaş				
< ortalama	8 (% 26,67)	4 (% 13,33)	12 (% 40)	
>= ortalama	11 (% 36,67)	7 (% 23,33)	18 (% 60)	
Cinsiyet				
K	3 (% 10)	4 (% 13,33)	7 (% 23,33)	0,372
E	16 (% 53,33)	7 (% 23,33)	23 (% 76,67)	
Sigara Öyküsü				
içmeyen	3 (% 10)	3 (% 10)	6 (% 20)	0,641
içen	16 (% 53,33)	8 (% 26,67)	24 (% 80)	
Tümör farklılaşma derecesi				
iyi-orta	1 (% 3,33)	5 (% 16,67)	6 (% 20)	0,016
Kötü diferansiye	18 (% 60)	6 (% 20)	24 (% 80)	
Evre				
I,II,III	8 (% 26,67)	10 (% 33,33)	18 (% 60)	0,018
IV	11 (% 36,67)	1 (% 3,33)	12 (% 40)	

Whitmore evrelemesine göre evre D olarak sınıflandırıldı [12,13,14].

Çalışmaya alınan vakaların 6 tanesinde hücre blokları ile sitolojik inceleme (1 bronş lavajı, 5 plevral sıvı sitolojisi) yapıldı. Bunlardan 1 tanesi primer AC adenokarsinoma grubunda, diğerleri ise metastatik gruptaydı. Geri kalan 44 vakanın hepsinde histolojik inceleme yapıldı (15 metastatik, 29 primer) (Tablo 1). Primer AC adenokarsinoma grubunda en sık tanı yöntemi % 60 oranında transtorasik AC biyopsisi iken metastatik AC adenokarsinoma grubunda en sık tanı yöntemi plevra biyopsisi (% 30) olarak belirlendi.

Normal dokuda TTF-1 sunumu

Pozitif kontrol olarak kullanılan tiroid dokusunda folliküler hücrelerde yer yer ince granüler yer yer de difüz nükleer boyanma izlendi. Normal AC dokusundapnömositlerde, respiratuar bronşiyollerde TTF-1 ile güçlü nükleer boyanma görüldü. Diğer hücrelerde (alveoler makrofajlar, endotel hücreler, inflammatuar hücreler, fibroblastlar) TTF-1 pozitifliği görülmedi.

Tümörlü dokuda TTF-1 sunumu

Tümör hücreleri histolojik kesitlerde ve hücre bloğu kesitlerinde yer yer vakuollü sitoplazmalı, veziküler nükleus, belirgin nükleolus içeren kaba kromatin ağına sahip hücrelerdi. Kanser hücreleri bazı kesitlerde kribriform bazı kesitlerde asiner bir yapılanma göstermekteydi. TTF-1 ile pozitif boyanma gösteren tümör hücrelerinde difüz, ince granüler, koyu kahverengi bir nükleer boyanma izlendi. Nükleer boyanma yoğun olarak izlendi ve nükleer boyanma göstermeyen makrofaj, lenfosit, nötrofil, mezotel hücrelerle kontrast oluşturdu. Özellikle hücre bloklarında, çok az sayıda hücre olmasına rağmen keskin nükleer boyanma immunreaktivitenin net olarak değerlendirilmesini sağladı.

Çalışmamızda TTF-1 pozitifliği bazı tümör kesitlerinde fokal olarak izlenirken bazılarında daha yaygın boyanma izlendi. Primer AC adenokarsinomaların 19 tanesinde (% 63,33) ise hiç boyanma izlenmedi. Tümörlü alanlarda stromal hücrelerde (endotel hücreler, fibroblastlar) ve inflammatuar hücrelerde TTF-1 ile boyanma izlenmedi. Ancak bazı vakalarda tümöre komşu AC dokusundaki alveollerde TTF-1 ile nükleer boyanma izlendi.

Toplam 50 primer ve metastatik AC adenokarsinoma vakasının 11 tanesinde nükleer TTF-1 pozitifliği görüldü. Bu vakaların klinikleri değerlendirildiğinde hepsinin primer AC adenokarsinoma vakaları olduğu görüldü (11/30, %36,67). Metastatik AC adenokarsinoma vakalarının hiç biri TTF-1 ile pozitif boyanma göstermedi (0/20) (Tablo 1). Tablodaki veriler değerlendirildiğinde primer ve metastatik AC adenokarsinomaları arasında TTF-1 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,002$, $<0,05$). Primer grupta boyanmanın anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Demografik verilerle TTF-1 sunumunun ilişkisi

Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, tümör farklılaşma derecesi, evresi, tanı yöntemleri, radyolojik görünüşleri ve metastatik AC adenokarsinomaların primer orijinleri kaydedildi. Tablo 3'de demografik verilerle TTF-1 sunumu arasındaki ilişkiler görülmektedir. Tablo 3'deki veriler değerlendirildiğinde; primer AC adenokarsinoma grubunda, yaş ortalamasının altında ve üstünde olanlar arasında TTF-1 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,0$). Yine kadın, erkek cinsiyet arasında TTF-1 pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,372$). Primer AC adenokarsinoma hastalarında sigara öyküsü olan ve olmayanlar arasında



TTF-1 pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,641$).

Tümör farklılaşma derecesine göre kötü diferansiye primer AC adenokarsinomalarında, iyi diferansiye olanlara göre TTF-1 pozitifliği çok daha az bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,016$).

Evre IV primer AC adenokarsinomalarında, erken evrede olanlara göre TTF-1 pozitifliği çok daha az görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,018$).

TARTIŞMA

Nöroektoderm ve endoderm kaynaklı hücrelerde bulunan bir DNA bağlanma proteini olan TTF-1; son zamanlarda AC'in primer ve metastatik adenokarsinomların ayırımında kullanılan immunhistokimyasal belirteçlerden biridir [15]. Çalışmamızda metastatik AC adenokarsinomların hiçbirinde TTF-1 pozitifliği görülmezken, primer AC adenokarsinomların sadece %36,7'sinde pozitiflik saptanmıştır. Bu durum TTF-1 negatifliğinin primer AC adenokarsinomu ekarte ettiremeyeceğini ama pozitifliğinin kuvvetle primer AC adenokarsinoma lehine yorumlanabileceğini göstermektedir. Ayrıca kötü diferansiye ve ileri evre primer AC adenokarsinomlarda daha az TTF-1 pozitifliğinin saptanması bu immunhistokimyasal belirtecin sağkalım ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Primer AC adenokarsinomalarda TTF-1'in immunopozitifliği, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, yapılan çalışmalarda da % 27-76 arasında değişen oranlarda bulunmuştur [8,16,17,18]. Pozitiflik oranındaki bu geniş varyasyonun muhtemel nedenleri arasında kullanılan antikorun tipi, immunhistokimyasal boyamadaki yöntem farklılıklarından kaynaklanabilir. Belirtilen bölüm ve literatürler çıkarılmıştır.

AC ve tiroid dışı organların adenokarsinomalarında TTF-1 büyük çoğunlukla negatiftir [7]. Bizim

çalışmamızda da primer orjini meme, over, kolorektal, pankreas, prostat olan ve primeri bilinmeyen 20 metastatik pulmoner adenokarsinomalı hastaların hiçbirinde TTF-1 pozitifliği saptanmamıştır. Bejarano ve ark. çalışmasında; 66 gastrik adenokarsinomadan 1 tanesinde ve 8 endometriyal adenokarsinomadan 1 tanesinde fokal TTF-1 pozitifliği saptanmıştır [2]. Ordonez'in bir çalışmasında; meme, over, kolon, böbrek ve prostat orjinli 85 AC dışı adenokarsinomanın hiç birinde TTF-1 pozitifliği saptanmamıştır [3]. Bir başka çalışmada ise, 20 kolon adenokarsinomanın 1 tanesinde ve 23 gastrik adenokarsinomanın sadece 1 tanesinde TTF-1 pozitifliği saptanmıştır [5]. Sitolojik incelemenin de TTF-1 pozitifliğini etkilediği yönünde çalışmalar da vardır. Literatüre bakıldığında histolojik incelemede, TTF-1'in pozitiflik oranı adenokarsinomalarda ortalama % 82 (%75-100) olarak tespit edilmişken, sitolojik incelemede ve hücre bloklarında ise bu oran ortalama %62 (%19-89) civarındadır [1,19] Ancak, bu sonuçlara tezat olarak Harlamert ve ark.'nm hücre bloklarını kullanarak yaptıkları çalışmada; primer AC adenokarsinomaların %76'sının TTF-1 ile pozitif boyandığını saptamışlardır [20]. Bizim çalışmamızda ise sadece toplam 6 adet sitolojik preparat (HB) mevcuttu ve bunlardan 1 tanesi primer, diğerleri metastatik adenokarsinoma grubundaydı, hiçbirinde TTF-1 pozitifliği izlenmedi.

Literatürde TTF-1 pozitifliğinin tümörün farklılaşma derecesi ve sağkalım ile ilişkisini belirlemeye yönelik çalışmalar da mevcuttur. Ancak birbiri ile çelişkili sonuçlar nedeniyle bu konu halen tartışmalıdır. Bazı yayınlarda AC adenokarsinomalarda tümörün farklılaşma düzeyinin, TTF-1 pozitifliği üzerine etkisi olmadığı söylenmekte iken [9,21], güçlü TTF-1 sunumunun Küçük hücre dışı akciğer karsinomunda (KHDAK) daha uzun



bir sağkalım ile ilişkili olduğu sonucuna varan çalışmalar da vardır [4,22], Pelosi ve ark. [6] çalışmasında; TTF-1 immunoreaktivitesinin KHDAK'da sürviyi anlamlı olarak etkilemediği ancak tümör hücrelerinde % 75'den fazla TTF-1 immunoreaktivitesi görülenlerde klinik gidişin daha iyi olduğu, hastalısız dönemin daha uzun sürdüğü görülmüştür Saad ve ark. [10] çalışmasında; evre I KHDAK'de güçlü TTF-1 sunumu uzamış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Ancak tümörün farklılaşma derecesi ile TTF-1 pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır. Böylelikle, erken evre rezeke edilen pulmoner adenokarsinomada TTF-1 pozitifliğinin saptanması klinik gidişin daha iyi olabileceğinin işareti olarak yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda; primer AC adenokarsinomaları farklılaşma derecesine göre değerlendirildiğinde, TTF-1 pozitifliği iyi diferansiye olanlarda daha fazla bulundu ($p=0,016$, $<0,05$). Bu sonuç Dongfeng ve arkadaşlarının [8] çalışması ile uyumlu olup, TTF-1 pozitifliğinin daha uzun bir yaşam beklentisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamızda hastalar klinik takibe alınmamıştır.

SONUÇ

TTF-1 pozitifliği, tiroid kaynaklı AC metastazlar dışlandığında, primer pulmoner orijini işaret ederken, TTF-1 ile negatif boyanma pulmoner orijini ekarte etmez başka bir deyişle TTF-1 pozitifliğinin sensitivitesi çok yüksek olmamakla beraber metastatik adenokarsinomalarla karşılaştırıldığında spesifitesi yüksektir. Bu haliyle primer ve metastatik AC adenokarsinomaları ayırmada TTF-1'in tek başına kullanımından ziyade bir antikor paneli içerisinde kullanımının katkısının araştırılması gerektiği düşünülmektedir. TTF-1 pozitifliğinin daha uzun bir sağkalım ile ilişkili olabileceği düşünülmekteyse de yaşam beklentisinin TTF-1 pozitifliği ile ilişkisi konusunda daha fazla sayıda klinik takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1-Liu J. Immunostaining for thyroid transcription factor-1 on fine-needle aspiration specimens of lung tumors: A comparison of direct smears and cell block preparations. 92nd Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, Washington, DC, 22 March 2003 to 28 March 2003.
- 2- Bejarano PA, Baughman RP, Biddinger PW, Miller MA, Fenoglio-Preiser C, al-Kafaji B, Di Lauro R, Whitsett JA. Surfactant proteins and thyroid transcription factor-1 in pulmonary and breast carcinomas. *Mod Pathol.*, 1996;9(4):445-52.
- 3-Ordenez NG. Value of thyroid transcription factor-1, E-cadherin, BG8, WT1, and CD44S immunostaining in distinguishing epithelial pleural mesothelioma from pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. *Am J SurgPathol* 2000;24:598-606.
- 4-Moldvay J, Jackel M, Bogos K, Soltesz I, Agocs L, Kovacs G, Schaff Z. The Role of TTF-1 in Differentiating Primary and Metastatic Lung Adenocarcinomas. *Pathology Oncology Research* 2004; 10(2): 85-88.
- 5- Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN. Thyroid transcription factor-1: a review. *ApplImmunohistochemMolMorphol*, 2002; 10(2):97-102.
- 6-Pelosi G, Frassetto F, Pasini F, Maisonneuve P, Sonzogni A, Iannucci A, Terzi A, Bresola E, Valduga F, Lupo C, Viale G. Immunoreactivity for thyroid transcription factor- 1 in stage I non-small cell carcinomas of the lung. *Am J SurgPathol.*, 2001;25:363-72.
- 7-Goldstein NS, Thomas M. Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. *Am J ClinPathol* 2001; 116:319 -25



- 8-Dongfeng T, Li Q, Deeb G, Ramnath N, Slocum HK, Brooks J, Cheney R, Wiseman S, Anderson T, Loewen C. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: a high-throughput tissue microarray and immunohistochemistry study. *Plum Pathol.*2003;34(6):597-604.
- 9-Zamecnik J, Kodet R. Value of thyroid transcription factor-1 and surfactant apoprotein A in the differential diagnosis of pulmonary carcinomas: a study of 109 cases. *Virchows Arch.*, 2002;440(4):353-61.
- 10--Saad RS, Liu YL, Han H, Landreneau RJ, Silverman JF. Prognostic significance of thyroid transcription factor-1 expression in both early-stage conventional adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Hum Pathol.*2004 ;35(1):3-7.
- 11-Scaucus NJ. Pathologic evaluation of lung cancer. Fossella F. *Lung cancer*, New York: Springer-Verlag, 2002:57-79.
- 12- Rosai J. *Achermans surgical pathology*, 8. Baski, St. Lois, Mosloy-Year Book, 1996:969-1014.
- 13- Ockner RK. *Gastrointestinal diseases*. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. *Cecil textbook of medicine* , 19. Baski, New York, W.B. Saunders Company, 1992:620-752.
- 14- Gill GN. *Endocrine and reproductive diseases*. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. *Cecil textbook of medicine*, 19. Baski, New York, W.B. Saunders Company, 1992:1194- 1397.
- 15- Giordano TJ, Shedden KA, Schwartz RR, Kuick R, Taylor JMG, Lee N, Misek DE, Greenson JK, Kardias SLR, Beer DG, Rennert G, Cho KR, Gruber SB, Fearon ER, Hanash S. Organ-Specific Molecular Classification of Primary Lung, Colon, and Ovarian Adenocarcinomas Using Gene Expression Profiles. *American Journal of Pathology*,2001;159(4): 1231-1238.
- 16-Fujita J, Ohtsuki Y, Bandoh S, Ueda Y, Kubo A, Tojo Y, Yamaji Y, Ishida T. Expression of thyroid transcription factor-1 in 16 human lung cancer cell lines. *Lung Cancer* 2003 Jan;39 (3): 1-6.
- 17-Stenhouse G, Fyfe N, King G, Chapman A, Kerr KM. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. *J ClinPathol.*2004 ;57(4):383-7.
- 18-Bejarano PA, Mousavi P. Incidence and Significance of Cytoplasmic Thyroid Transcription Factor-1 Immunoreactivity. *Arch pathol lab med* 2003 vol 127:193-95.
- 19-Hecht JL, Pinkus JL, Weinstein LJ, Pinkus GS. The value of thyroid transcription factor-1 in cytologic preparations as a marker for metastatic adenocarcinoma of lung origin. *Am J ClinPathol* 2001; 1 16:483/8.
- 20-Harlamert HA, Mira J, Bejarano PA, Baughman RP, Miller MA, Whitsett JA, Yassin R. Thyroid transcription factor-1 and cytokeratins 7 and 20 in pulmonary and breast carcinoma. *Acta Cytol* 1998;42(6): 1382-8.
- 21-Ng WK, Chow JC, Ng PK. Thyroid transcription factor-1 is highly sensitive and specific in differentiating metastatic pulmonary from extrapulmonary adenocarcinoma in effusion fluid cytology specimens. *Cancer*, 2002;96(1):43-8.
- 22-Myong NH. Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) Expression in Human Lung Carcinomas: Its Prognostic Implication and Relationship with Expressions of p53 and Ki-67 Proteins. *JKorean Med Sci* 2003;18:494-500.

