

Opere Edilen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında bcl-2, p53, Ki-67 ve Bazal Membran Birikintisinin Prognostik Önemi

Prognostic Significance of bcl-2, p53, Ki-67 Expressions and Basement Membrane Accumulation in Non-Small Cell Lung Carcinomas Treated by Surgically

Deniz Yamaç¹, Ayşe Dursun², Aylar Poyraz², Can Öztürk³, Belgin Samurkaşoğlu⁴, Gülnur Önde⁴

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

⁴ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Ankara

Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) cerrahi tedavi esastır. Erken evrede opere edilmiş hastaların bile nüks ile başvurması yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesini gerektirir. Hastaların prognozunun saptanmasında klinikopatolojik parametrelerin yanısıra bazı moleküler belirleyicilerin kullanılması gündemdedir. Bu çalışmanın amacı, KHDAK'li hastalarda p53, bcl-2 ekspresyonu, Ki-67 proliferasyon aktivitesi ve bazal membran (BM) patterninin klinikopatolojik bulgular ve prognoz ile ilişkisini araştırmaktır. Opere edilmiş 40 hastada histopatolojik özellikler değerlendirilip immünohistokimyasal olarak p53, bcl-2, Ki-67 ve kollajen tip IV çalışıldı. Olguların 9'u adeno Ca, 2'si adenoskuamoz Ca, 3'ü büyük hücreli Ca, 26'sı skuamoz hücreli karsinomdu. Histopatolojik parametrelerden tümör diferansiyasyonu ve vasküler invazyonun sağkalımla ilişkisi bulundu (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,03$). p53, bcl-2, Ki-67 immünreaktivitesi ve BM boyanma patterni ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi yoktu. Yalnız Ki-67 immünreaktivitesi sağ kalım ile ilişkili bulundu ($p=0,02$). Sonuç olarak, bazı klinikopatolojik parametrelerin yanısıra proliferatif aktivitenin de prognozu belirlemede yardımcı olabileceği düşünüldü. Ancak p53, bcl-2 ve bazal membran boyanma patterninin prognozu belirlemedeki rolleri tartışmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, p53, bcl-2, Ki-67, kollajen tip IV, prognoz.

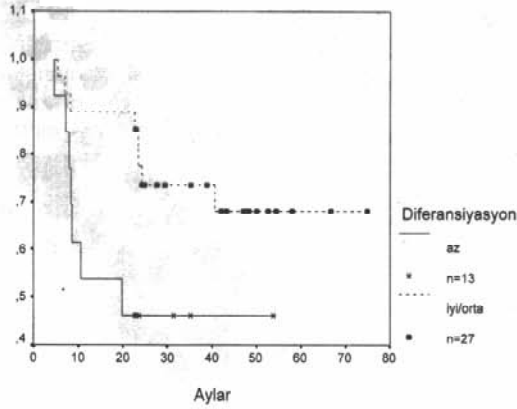
Surgical treatment is essential for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). It is necessary to elucidate high risk patients in lung cancer because even patients operated in early stages admit with recurrences. In order to determine the prognosis besides clinicopathologic parameters some molecular markers are currently used. The aim of this study is to evaluate the relation between p53, bcl-2 expressions, proliferation activity, basal membrane pattern and clinicopathological findings and prognosis. Histopathological properties of operated 40 patients were evaluated and immunohistochemical studies

were done with p53, bcl-2, Ki-67 and collagen type IV. There were 9 adeno Ca, 2 adenosquamous Ca, 3 large cell Ca and 26 squamous cell carcinoma. The was a significant correlation between tumour differentiation, vascular invasion and survival ($P=0,03$, $P=0,03$). No relation was found between histopathological parameters and p53, bcl-2, Ki-67 immunoreactivity and basement membrane staining pattern. There was only correlation between Ki-67 immunoreactivity and survival ($P=0,02$). As a result besides some clinicopathological parameters proliferation activity was also found as a prognostic criterion. Prognostic significance of p53, bcl-2 basal membrane staining pattern are controversial.

Key Words: Non-small cell lung carcinoma, p53, bcl-2, Ki-67, collagen type IV, prognosis

Akciğer kanseri kanser ölümlerinde başta gelmektedir. Lokalize akciğer kanserlerinde cerrahi rezeksiyon esas tedavidir; ancak, küratif cerrahi uygulanan hastalarda bile hastaliksız yaşam ve sağkalım süresi kısadır. Rekürrens riski yüksek hastalara adjuvan tedavi verilmesi gündemdedir. Bu nedenle tedavi planlanırken prognozun bilinmesi önemlidir. Klinik, anatomik, histopatolojik faktörler ve tümör belirleyicileri prognozu saptamamızda yardımcıdır. Bu konuda en kapsamlı çalışmalardan biri Harpole ve ark'nın çalışmasıdır⁽¹⁾. Çalışmada opere edilmiş 289 evre I KHDAK hastasında her biri tek başına kötü prognoz belirleyicisi olarak semptomatik hastalık, vasküler invazyon, 3 cm'den büyük tümör, plavra invazyonu ve yüksek mitotik indeks gösterilmektedir. Prognostik faktörlerin belirlenmesi için günümüzde birçok moleküler belirleyici ile çalışmalar yapılmaktadır.

Akciğer kanserinde tümörün klinik olarak ortaya çıkmasına kadar 10-20 genetik mutasyon oluştuğu varsayılmaktadır⁽²⁾. p53 tümör süpresör gen mutasyonları sıklıkla rastlanan genetik değişikliklerdendir^(3,4). Hücreleri apoptozdan koruyan bcl-2 onkoproteininin akciğer kanseri gibi birçok epitelyal tümörde de eksprese edildiği bildirilmektedir^(5,6). Bütün tümörlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de proliferasyon aktivitesinin (Ki-67



P=0.03

Grafik 1: Histopatolojik diferansiyasyon ile sağkalım arasındaki ilişki

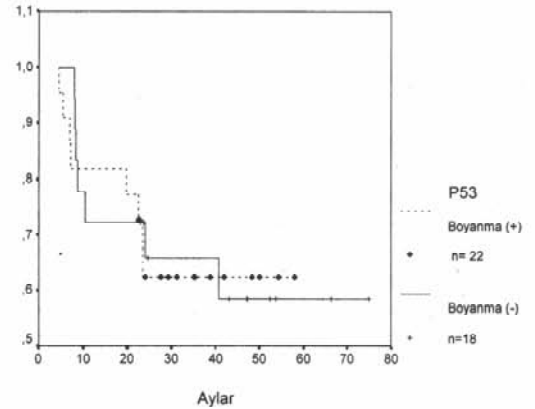
indeksi üzerinde durulmaktadır (7). Son yıllarda tümör hücrelerinin çevresindeki bazal membran (BM) varlığının tümörün invaziv özelliğini ve metastatik potansiyelini gösterdiği bildirilmektedir (8).

Bu çalışmanın amacı, p53, ve bcl-2 ekspresyonu, proliferasyon aktivitesi (Ki-67) ve bazal membran boyanma patterninin (kollajen tip IV) opere edilmiş KHDAK'lı hastalardaki klinikopatolojik bulgularla ve hastalık prognozu ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

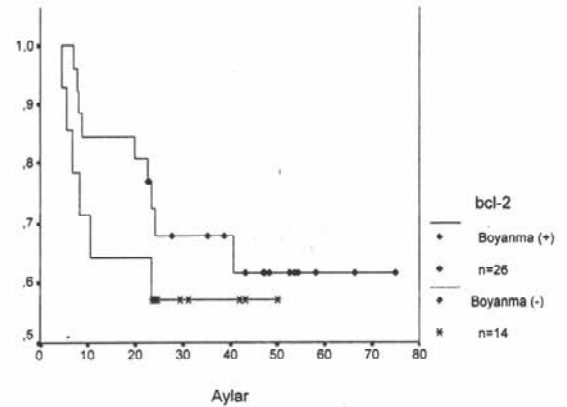
Çalışmaya, 1994-1997 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Merkezine başvuran, opere edilmiş, küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 40 hasta alınmıştır. Hastaların 38'i erkek, 2'si kadındır. Median yaş 59,5'tur (aralık 39-75). Hastaların 9'u adeno Ca, 2'si skuamoz Ca, 3'ü büyük hücreli Ca ve 26'si adenoz küçük hücreli karsinomdur. 23 hastaya lobektomi + pulmoner hiler ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu, 17 hastaya pnömonektomi + lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Ameliyat sonrası dönemde bir hasta radyoterapi, bir hasta kemoterapi almıştır. Operasyon sonrası patolojik evreleme TNM sisteminde, AJCC tarafından önerildiği şekilde yapılmıştır (9).

Operasyonda elde edilen ve formalinle fiks edilerek parafine gömülmüş olan dokulardan yeni kesitler alınarak hematoksilin ve eosinle boyanarak iki ayrı patolog tarafından incelenmiştir. Kesitler ayrıca immünohistokimyasal olarak anti bcl-2 (124 (DAKO), anti p53 (DO-7, DAKO), anti Ki-67 (7B11, Zymed) ve anti kollajen IV (CIV 94, Zymed) monoklonal antikorları ile boyanmıştır. Bcl-2 için sitoplazmik boyanma, p53 ve Ki-67 için nükleer boyanmaya bakılmıştır (10). Bcl-2 için negatif (% 0-10), + (% 11-30), ++ (% 31-50), +++ (% 51-100) olarak derecelendirilmiş ve istatistiksel değerlendirme için + ve üstü boyanma (+) olarak alınmıştır. p53 için + (51-10),



P=0.9

Grafik 2: p53 protein ekspresyonu ile sağkalım arasındaki ilişki

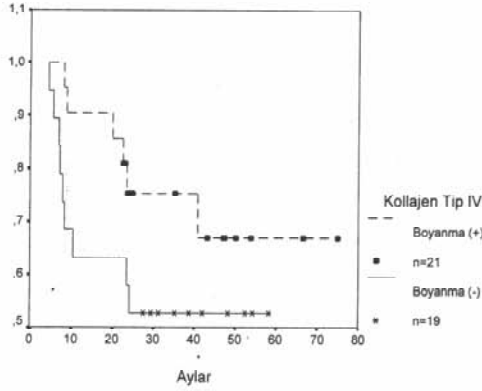


P=0.9

Grafik 3: bcl-2 ekspresyonu ile sağkalım arasındaki ilişki

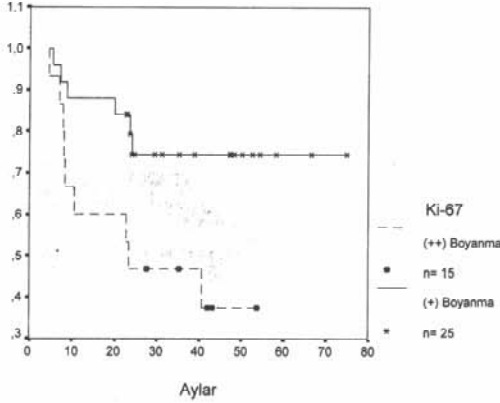
++ (% 11-50), +++ (% 51-100) olarak derecelendirilip, nükleer boyanma gösteren tüm olgular (+) olarak yorumlanmıştır. Ki-67 için olgular boyanma yoğunluğuna göre derecelendirilmiş + (% 1-33), ++ (% 34-66), +++ (% 67-100), istatistiksel olarak değerlendirilirken % 66 ve altı boyanma oranı az boyanma (+), % 67 ve üstü ise yoğun boyanma (++) olarak yorumlanmıştır. Kollajen tip IV için tümör hücre gruplarının çevresindeki bazal membran (BM) boyanması değerlendirilmiştir % 75'ten fazla boyanma yaygın BM birikintisi (+++), % 25-75 arası boyanma orta derecede BM birikintisi (++) ve % 25 altında boyanma sınırlı (+) BM birikintisi olarak yorumlanmıştır (8).

Değerlendirmede yaygın ve orta derecedeki boyanma anlamlı kabul edilmiş ve % 25'in altındaki boyanma ve negatif boyanma anlamsız olarak yorumlanmıştır. İstatistik değerlendirmeler SPSS 7.5 versiyonu ile yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi



P=0.17

Grafik 4 : Kollajen tip IV boyanması ile sağkalım ilişkisi.



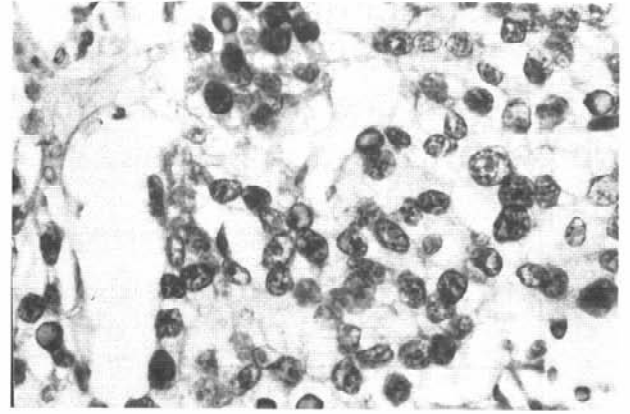
P=0.02

Grafik 5 : Ki-67 ekspresyonu ile sağkalım ilişkisi

mi ile çizdirilmiş ve istatistiksel anlamlılık Wilcoxonrank sum testi ile araştırılmıştır. Ayrıca bağımsız prognostik faktörlerin belirlenmesi ve relativ riskin hesaplanması için Cox proportional hazards modeli kullanılmıştır.

BULGULAR

Tüm hasta grubu için median yaşam süresi 32 aydır (aralık 4.5-75 ay). Takip sırasında hastaların 15'i ölmüştür. Klinikopatolojik parametreler olarak tümör diferansiyasyon derecesi, vasküler invazyon, tümör boyutları, lenf nodu tutulumu ve hastalık evresinin sağkalım süreleri analizleri yapılmıştır. Buna göre tümör diferansiyasyonu az olarak değerlendirilen 13 hastanın sağkalım oranı % 45 iken iyi/orta diferansiyasyon gösteren 27 hastalık grupta % 70'e yakındır ve iki grup arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0,03$) (Grafik 1) Hastalık evreleri, lenf nodu tutulumunun sağkalım ile anlamlı farkı yoktur (sırasıyla $p=0,36$ ve $p=0,66$). Tümör boyutu küçük olan (3 cm ve altı) 7 hastanın tamamı takip



Resim 1: Skuamöz karsinom olgusunda yaygın nükleer p53 boyanması izleniyor. (SAB-peroksidaz-DAB, x200)

süresinde yaşamaktadır. 3 cm'nin üzerinde tümörü olan 33 hastanın % 50'si ölmüştür. İki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı çıkmamıştır ($p=0,056$). Vasküler invazyon olan ve olmayan iki grubun sağkalım oranlarında ise anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,03$). p53 protein ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki Tablo I'de özetlenmiştir. Analizlerde bu prognostik parametrelerle p53 protein ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. 40 olgunun 22'sinde (% 55) p53 ekspresyonu vardır (Resim 1). Sağkalım analizlerinde anlamlı fark yoktur ($p=0,9$, Grafik 2). Klinikopatolojik parametrelerin bcl-2, Ki-67 ve kollajen Tip IV ile yapılan korelasyon analizlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır (Tablo II, Tablo III, Tablo IV). 26 olguda (% 65) bel-2 ekspresyonu saptanmıştır (Resim 2). bcl-2 ekspresyonunun sağkalım analizinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,45$, Grafik 3.). Kollajen Tip IV'ün boyanmayan grubunda sağkalım oranı % 52 iken boyanan hasta grubunda (Resim 3) % 68 sağkalım oranı vardır. Ancak iki grup arasında fark yoktur ($p=0,17$, Grafik 4). Ki-67'nin az boyandığı grupta sağkalım oranı % 75 iken yoğun boyanan grupta % 35'tir. Bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,02$, Grafik 5).

Cox proportional hazard modeli uygulanarak yapılan çok yönlü analizlerle p53, bcl-2, kollajen tip IV ve Ki-67 ile diğer prognostik faktörler tekrar karşılaştırılmış ve yalnızca histolojik diferansiyasyon bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir ($p=0,03$).

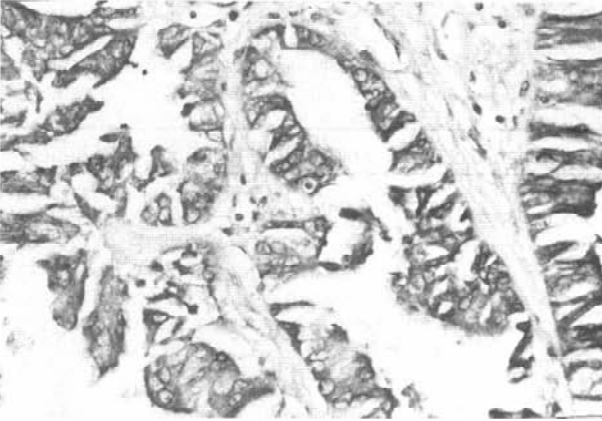
TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin biyolojik davranışı çok değişkendir. Bunun nedeni büyük bir olasılıkla tümörün klinik olarak ortaya çıkışına kadar oluşan fazla sayıda genetik mutasyondur. Bugüne kadar yapılan birçok klinik çalışmaya karşın değişen biyolojik davranış nedeniyle belirli hasta grupları için tedavi planları oluşturulmaktadır. Bu nedenle son yıllarda prognostik faktör arayışı içinde birçok onkogen, antionkogen ve

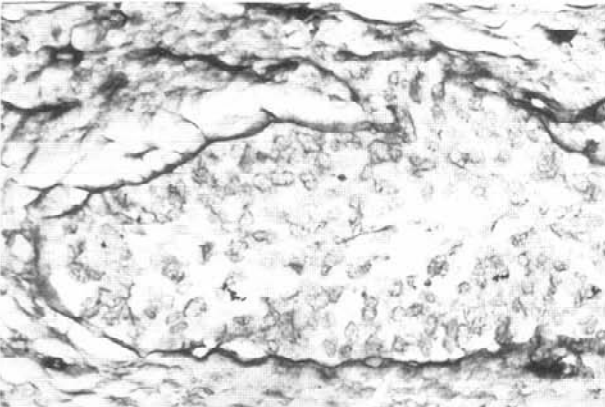
immünohistokimyasal belirleyicilerle çalışmalar sürmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların klinik ve histopatolojik bulgularının değerlendirilmesinde literatürle aynı şekilde vasküler invazyonun, tümör diferansiyasyonunun az olmasının ve yüksek proliferatif aktivitenin prognozu kötü yönde etkilediği saptanmıştır⁽¹⁾. Yoğun Ki-67 immünreaktivitesinin olduğu grupta yaşam süresi anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Pence ve ark. proliferatif aktivitenin tümör boyutları, bölgesel lenf nodu metastazi, hastalık evresi ve diferansiyasyon derecesi artışı ile korele olduğunu bildirmişlerdi⁽⁷⁾. Ancak çalışmamızda bu parametrelerle anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durumun hasta takip süresi ve hasta sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

p53 tümör süpresör geni KHDAK'de en fazla araştırılmış belirleyicidir. Mutasyon sonucunda ekspres edilen inaktif p53 proteinin immünohistokimyasal olarak gösterilmesiyle yapılan çalışmalarda prognozu iyi yönde etkilediği^(11,12) veya kötü yönde etkilediğini bildiren^(13,14) çelişkili sonuçlar vardır. Çalışmamızda p53 ekspresyonu



Resim 2: Adenokarsinomda bcl-2 ile tümör hücrelerinde pozitif sitoplazmik boyanma. (SAB-peroksidaz-DAB x200)



Resim 3: Skuamöz karsinom olgusunda Tip IV kollajen ile bazal membran boyanması. (SAB-peroksidaz-DAB x200)

ile klinikopatolojik bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gibi sağkalım üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Bu sonucu destekleyen ve p53 ile prognoz arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır^(15,16,17). Bu farklı sonuçların immünohistokimyasal boyanın değerlendirilmesi sırasında farklı araştırmacılar tarafından değişik cut-off değerlerinin kullanılması sonucunda ortaya çıktığı düşünülebilir. Aynı zamanda immünohistokimyasal olarak saptanan p53'ün mutasyona bağlı ortaya çıkan inaktif p53 mü, yoksa devam etmekte olan DNA hasarı nedeniyle over eksprese olan wild tip p53 mü olduğu mutasyon analizleri yapılmadan saptanamamaktadır. p53 gibi bcl-2 ekspresyonunun da birçok kanser tipinde prognostik önemi bildirilmiştir. Ishida ve arkadaşları bcl-2 ve p53'ün ekspresyonları arasında ters bir ilişki olduğunu, p53 varlığının kötü, bcl-2 ekspresyonunun ise iyi prognostik kriter olduğunu bildirmişlerdir⁽¹⁰⁾. Ancak bcl-2 için de çelişkili sonuçlar vardır. İyi prognoz göstergesi olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi^(18,19) bunun tersini savunan yayınlar da bulunmaktadır⁽¹⁹⁾. bcl-2 protein ailesinin apoptoz üzerine etkisinin kompleks bir yapısı olduğu ve bu nedenle hastalığın gidişi üzerinde doğrudan etkilerinin beklenmemesi gerektiği de savunulmaktadır⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda boyanma olan grupta sağkalım oranı boyanmayan gruba göre daha iyi olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık yoktur. bcl-2 ekspresyonu daha çok skuamöz hücreli karsinomlarda bildirilmektedir⁽²⁰⁾. Çalışmamızda da skuamöz hücreli karsinom olgularında bcl-2 ekspresyonu skuamöz hücre dışındaki olgulara göre daha yüksek oranda gözlenmiştir (sırasıyla 28 olgunun % 67,8'ine karşı 12 olgunun % 58'i). Ancak iki grup arasında literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Ten Velde ve ark'nın 68 akciğer skuamöz hücreli karsinomun da yaptıkları çalışmada yoğun bazal membran birikim patterninin iyi prognozu gösterdiği bildirilmiştir⁽⁷⁾. Çalışmamızda yoğun boyanan hastalarda daha yüksek sağkalım oranı saptanmakla birlikte anlamlı değildir. 26 skuamöz hücreli karsinom olgusunun ayrıca yapılan analizinde de % 27 oranında yoğun boyanma saptanmış ve hastaların sağkalım oranları % 70'e yakın bulunmuştur. Ancak diğer hasta grubu ile aralarında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bosman ve ark. infiltratif pattern gösteren bir tümörde tümör hücre gruplarının çevresinde bazal membran görülmesini daha önceden varolan BM'nin kısmen varlığını sürdürdüğünü veya yeni bir BM geliştiğini destekleyen bir bulgu olarak bildirmişlerdir⁽²¹⁾. Literatürde skuamöz hücreli karsinom dışındaki KHDAK'da (adenokarsinom) BM patterni ile ilgili bir çalışmaya raslanmamıştır. Ancak kolon invaziv adenokarsinomlarında BM patterninin prognozla ilişkisi vurgulanmaktadır⁽²²⁾. Çalışmamızda KHDAK'inde BM boyanma patterninin prognozla ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisiz olduğu görülmüş ancak geniş serilerde ve özellikle adenokarsinomlu olgularda yapılacak çalışmalarda bu konunun açıklık kazanacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak vasküler invazyon ve tümör diferan-

siyasunu prognozun belirlenmesinde yardımcı olabilecek histopatolojik parametrelerdir. Ki-67 proliferasyon aktivitesinin de prognostik kriter olarak kullanılabileceği görülmüştür. Ancak p53, bcl-2 ekspresyonu ve BM boyanma patterninin prognoz belirlemede rolü literatürde olduğu gibi tartışmalıdır. Bu prognostik belirleyicilerin daha geniş hasta gruplarında ve uzun süreli takiplerle değerlendirilmesi ile elde edilecek veriler tedavinin planlamasında yeni yaklaşımlar getirebilecektir.

Klinikopatolojik Özellik	p53 (+)	p53 (-)	p değeri
Hasta sayısı	22	18	
Yaş (mean±SD)	56±8	59±8	p>0.05
Evre			
I	11(27.5)	8(20)	
II	4(10)	5(12.5)	p=0.03
III	7 (17.5)	5 (12.5)	
Tümör boyutu			
≥ 3 cm	6 (15)	1 (2.5)	
< 3 cm	16 (40)	17 (42.5)	p=0.67
Node tutulumu			
Yok	11 (27.5)	9 (22.5)	
Var	11 (27.5)	9 (22.5)	p=1
Histolojik diferansiyasyon			
İyi / orta	16 (40)	11 (27.5)	
Az	6 (15)	7 (17.5)	p=0.4
Vasküler invazyon			
Yok	4 (10)	3 (7.5)	
Var	19 (47.5)	14 (35)	p=0.68

SD: Standart deviasyon

*Parantez içindekiler yüzde oranlarını göstermektedir.

Tablo 1: p53 protein ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki.

Klinikopatolojik özellik	bcl-2 (+)	bcl-2 (-)	p değeri
Hasta sayısı	26	14	
Yaş (man± SD)	57.6±9	59.5±7	p>0.05
Evre			
I	14(35)	5 (12.5)	
II	5 (12.5)	4(10)	
III	4 (10)	8 (20)	p=0.03
Tümör boyuta			
≥ 3 cm	4 (10)	3 (7.5)	
< 3 cm	22(55)	11 (27.5)	p=0.67
Node tutulumu			
Yok	15 (37.5)	5 (12.5)	
Var	11 (27.5)	9 (22.5)	p=0.18
Histolojik diferansiyasyon			
İyi / orta	18 (45)	9 (22.5)	
Az	8 (20)	5 (12.5)	p=1
Vasküler invazyon			
Yok	3 (7.5)	4 (10)	
Var	23 (57.5)	10 (25)	p=0.02

SD: Standart deviasyon

* Parantez içinde rakamlar yüzde oranlarını göstermektedir.

Tablo 2: bcl-2 protein ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki

Klinikopatolojik Özellik	Ki-67 (+)	Ki-67 (++)	p değeri
Hasta sayısı	25	15	
Yaş (mean±SD)	58.3±9	58.2±6	p>0.05
Evre			
I	10 (25)	9 (22.5)	
II	7 (17.5)	2 (5)	
III	8 (20)	4 (10)	p=0.4
Tümör boyutu			
≥ 3 cm	5 (12.5)	2 (5)	
< 3 cm	20 (50)	13 (32.5)	p=0.69
Node tutulumu			
Yok	11 (42.5)	9 (22.5)	
Var	14 (35)	6 (15)	p=0.3
Histolojik diferansiyasyon			
İyi / orta	18 (45)	9 (22.5)	
Az	7 (17.5)	6 (15)	p=0.04
Vasküler invazyon			
Yok	20 (50)	13 (32.5)	
Var	5 (12.5)	2 (5)	p=0.69

SD : Standart deviasyon

* Parantez içindeki rakamlar yüzde oranlarını göstermektedir

Tablo 3: Ki-67 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki.

Klinikopatolojik Özellik	Koll Tip IV(-)	Koll Tip IV (+)	p değeri
Hasta sayısı	19	21	
Yaş (mean±SD)	59.9±8	56.8±8	p>0.05
Evre			
I	7 (17.5)	8 (20)	
II	5 (12.5)	7 (17.5)	
III	7 (17.5)	6 (15)	p=0.8
Tümör boyutu			
≥ 3 cm	3 (7.5)	4 (10)	
< 3 cm	16 (40)	17 (42.5)	p=1
Node tutulumu			
Yok	12 (30)	8 (20)	
Var	7 (17.5)	13 (32.5)	p=0.1
Histolojik diferansiyasyon			
İyi / orta	12 (30)	15 (37.5)	
Az	7 (17.5)	6 (15)	p=0.57
Vasküler invazyon			
Yok	15 (37.5)	18 (45)	
Var	4 (10)	3 (7.5)	p=0.68

SD : Standart deviasyon

* Parantez içindeki rakamlar yüzde oranlarını göstermektedir

Tablo 4: Kollajen tip IV boyanması ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki.

KAYNAKLAR

1. Harpole DH, Herndon JE, Young WG, et al: Stage I non-small cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995; 76: 787-796.
2. Salgia R, Skarin AT. Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1207.
3. Fujino M, Dosaka-Akita H, Harada M, Hiroumi H, Kinoshita I, Akie K. Prognostic significance of p53 and ras p-21 expression in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 76: 2457-2463.
4. Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, Caron de Fromental C, Gouyer V, Jacrot M. Immunohistochemical study of p53 in human lung carcinomas. *Am J Pathol* 1993; 143: 199-210.
5. Pezzella F, Turley H, Kuzu I, Tungekar MF, Dunhill MS, Pierce CB, Harris A, Gatter K, Mason DY. bcl-2 protein in non-small cell lung carcinoma. *NEJM* 1993; 329: 690-694.
6. Fontanini G, Vignati S, Bigini D, et al: Bcl-2 protein: A prognostic factor inversely correlated to p53 in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 1003-1007.
7. Pence JC, Kens BJ, Dodge RK, Iglehart JD. Prognostic significance of the proliferation index in surgically resected non-small cell lung cancer. *Arch Surg* 1995; 123:1382-1390.
8. Ten Velde GP, Havenith MG, Volovics A, et al. Prognostic significance of basement membrane deposition in operable squamous cell carcinomas of the lung *Cancer* 1991; 67: 3001- 3005.
9. Beahrs OH, Hensin DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Lung, In: Manual for staging of cancer. 4 th edition. Chicago, American Joint Committee on Cancer 1992; 115-122
10. Ishida H, Irei K, Itoh T, et al. The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction. *Cancer* 1997; 80:1034-1045.
11. Morkve O, Halversen OJ, Skjaerven R, et al. Prognostic significance of p53 protein expression and DNA ploidy in surgically treated non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1993; 13: 571-578.
12. Lee JS, YoonA, Kalapurakal SK et al. Expression of p53 oncoprotein in non-small cell lung cancer: a favourable prognostic factor. *J Clin Oncol* 1995, 13 (8): 1893-903.
13. Carbone DP, Mitsudomi T, Chiba H. et al. p53 immunostaining positivity is associated with reduced survival and is imperfectly correlated with gene mutation in resected non small cell lung cancer. *Chest* 1994; 106 (6): 377-381.
14. Horio Y, Takanashi T, Kuroish T, et al. Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletion in primary resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1-4.
15. McLaren R, Kuzu T, Dunnill M, et al. The relation of p53 immunostaining to survival in carcinoma of lung. *Br j Cancer* 1992; 66:735-738.
16. Top B, Mooi W, Klaver SG, et al. Comparative analysis of gene mutations and protein accumulation in human non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 1995; 64 (2): 83-91.
17. Dursun AB, Memis L, Dursun A, Bayız H, Özkul M. Clinical importance of correlations between p53 immunoreactivity and clinicopathological parameters in lung carcinoma. *Pathol Oncol Res* 1999; 5:4, 285-290.
18. Kim YC, Park KO; Kern JA, Park CS, Lim SC, Jang AS, Yang JB. The interactive effect of RAS, HER2, p53 and bcl-2 expression in predicting the survival of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 1998; 22: 3, 181-90.
19. Borner MMK, Brousset P, Pfanner Meyer B, Macchi M, Vonlanthen S, Hotz MA, Altermatt HJ, Schlaifer D, Reed JC, Betticher DC. Expression of apoptosis regulatory proteins of the bcl-2 family and p53 in primary resected non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 1999; 79:5-6,952-958.
20. Dosaka Akita H, Katabami M, Hommura H, Fujioka Y, KatohH, Kawakami Y. bcl-2 expression in non-small cell lung cancers: higher frequency of expression in squamous cell carcinomas with earlier pT status. *Oncology*, 1999; 56:3, 259-264.
21. Bosman FT. Havenith M, Cleutjens JPM. Basement membranes in cancer. *Ultrastruct Pathol* 1985; 8: 291-304.
22. Havenith MG, Arends JW, Simon REM, Volovics A, Wiggers T, Bosman FT. Type IV collagen immunoreactivity in colorectal cancer: Prognostic values of basement membrane deposition. *Cancer* 1988; 62: 2207-2211.