

## BİR VAN KEDİSİNDE BRONŞİYOLOALVEOLER KARSİNOM

Zabid Yener @<sup>1</sup> Mehmet Tütüncü<sup>2</sup> Hayati Yüksel<sup>1</sup> Hasan Akkan<sup>2</sup>

### Bronchioloalveolar Carcinoma in a Van Cat

**Özet:** Bu raporda; dört yaşlı, dişi bir Van kedisinde belirlenen bronşiyoloalveolar karsinom tanımlandı. Makroskopik olarak, bütün akciğer loblarında, 1-3 mm çapında ve gri renkte çok sayıda tümör odakları gözlemlendi. Diyaframada ve pariyetal plörada 1-5 mm çapında tümörün implantasyon odaklarına rastlandı. Bronşiyal ve mediastinal lenf düğümlerinde metastatik tümöral odaklar belirlendi. Mikroskopik olarak, neoplastik hücreler papiller ve glandular yapılar oluşturmuştu. Sitokeratin, vimentin, karsinoembriyonik antijen, alfa-1-antitripsin ve proliferatif cell nuclear antigen (PCNA) gibi bazı tümör markerleri immunohistokimyasal olarak araştırıldı. Bunlardan, sitokeratin ve PCNA pozitif bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Bronşiyoloalveolar karsinom, immunohistokimya, kedi

**Summary:** In this report, a case of bronchioloalveolar carcinoma was described in a 4-years-old female Van cat. Grossly, multiple 1-3 mm greyish-nodules were found throughout all the lung lobes. The tumor implantations were also observed as numerous firm greyish-white nodules of 1-5 mm in size in diaphragm and parietal pleura. Metastases were found in the bronchial and mediastinal lymph nodes. Microscopically, the tumor cells were arranged as papillary and glandular structure. Immunohistochemically, some tumor markers, such as cytokeratin, vimentin, carcinoembryonic antigen (CEA), alfa-1-antitripsin, and proliferative cell nuclear antigen (PCNA) was investigated. From these, cytokeratin and PCNA were found to be positive.

**Key Words:** Bronchioloalveolar carcinoma, immunohistochemistry, cat

### Giriş

Akciğerin primer epitelyal tümörlerine evcil hayvanlarda seyrek rastlanır (Melhaff ve Mooney, 1985; Hahn ve McEntee, 1997). Bu tümörler en çok köpeklerde, daha az olarak da kedilerde görülmekte, sığırlarda ise genellikle mezbahada rastlantısal bir bulgu olarak kaydedilmektedir (Moulton, 1990). Primer akciğer tümörlerinin insidensi köpeklerde 0.9%, kedilerde 0.5% (Stünzi ve ark., 1974) ve sığırlarda milyonda 1.2 (Monlux ve ark., 1956) olarak bildirilmiştir.

Akciğerin malign epitelyal tümörleri bronkojenik karsinom, bronşiyoloalveolar karsinom, epidermoid karsinom, bronşiyal bez karsinomu ve anaplastik karsinom olarak sınıflandırılmaktadır (Moulton, 1990).

Bu tümörlerin klinik özellikleri sadece köpeklerde iyi tanımlanmış olup, diğer evcil hayvanlar için çok az bilgi vardır (Moulton, 1990). Akciğer karsinomlu köpek ve kedilerde öksürük, kilo kaybı, solunum güçlüğü, kalp yetmezliği, iştahsızlık, kusma ve durgunluk gibi spesifik olmayan klinik semp-

tomların saptandığı bildirilmektedir (Barr ve ark., 1986; Hahn ve McEntee, 1997). Akciğer kanserinin ortalama görülme yaşı köpek ve kedilerde 12 (Stünzi ve ark., 1974), sığırlarda 5 olarak kaydedilmiştir (Moulton, 1990), cinsiyet ve ırk predileksiyonunun ise bulunmadığı rapor edilmiştir (Stünzi ve ark., 1974; Moulton, 1990).

İnsanlarda akciğer kanserinin etiyolojisinde en önemli etkenin sigara tüketimi olduğu,ütünün karsinojenik etkisinde hava kirliliği ve asbestozisin önemli rol oynadığı (sinerjik etki), ayrıca değişik sebeplerle oluşan akciğer fibrozisinin de akciğer karsinomunda önemli predispoze faktör olduğu belirtilmektedir (Barwick, 1996). Hayvanlarda da, trakeostomi yoluyla köpeklere yaklaşık 2.5 yıl filtresiz sigara içirilmesinden sonra 36 köpekte akciğer kanserinin oluştuğu bildirilmiştir (Auerback ve ark., 1970). Hayvanlarda ayrıca, nikel karbonil, asbest, benzopiren ve diğer aromatik amin grubu atmosfer kirleticisi kimyasal maddelerin inhalasyonu, iyonize radyasyon, viruslar ile de deneysel olarak akciğer karsinomunun oluşturulduğu kaydedilmektedir (Moulton, 1990).

Akciğer kanserinde intratorasik metastatik yayılma sıklıkla gözlenmesine karşın, ekstratorasik metastazların çok seyrek gözlendiği, özellikle deri, karaciğer ve dalakta, nadir olarak da böbrek, kemik ve beyinde metastaza rastlandığı belirtilmektedir (Hahn ve McEntee, 1997).

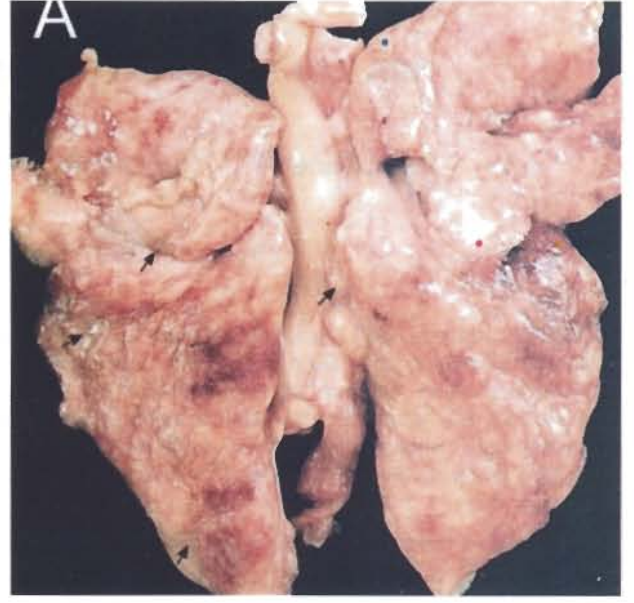
Ülkemizde, deneysel çalışmada kullanılan bir tavşanda rastlanan bronşiyoloalveolar adenokarsinom (zer, 1982) olgusu dışında, kedi tümörlerinin araştırıldığı bir çalışmada (Pamukçu, 1954) ve daha sonraki raporlarda kedilerde primer akciğer tümörlerine ilişkin bir kayda rastlanamamıştır. Bir Van kedisinde saptanan bronşiyoloalveolar karsinom olgusunun, ülkemiz kedilerinde ilk olgu olması nedeniyle tanınlanması amaçlanmıştır.

### Olgunun Tanımı

Olgunun materyali, kronik öksürük, hırıltılı solunum, iştahsızlık, durgunluk ve kilo kaybı Őikayetleri ile Y. Y. niversitesine bağlı Van kedi evine getirilen 4 yaşlı dişi Van kedisi oluşturdu. Kedinin kısa sürede ölümü nedeni ile radyolojik muayene yapılamadı. Hematolojik ve biyokimyasal incelemeler için kan alındı. Hematolojik incelemede; lkositozis (22.800/mm<sup>3</sup>) saptandı ve hematokrit değer %43 olarak belirlendi. Biyokimyasal incelemede ise serum laktat dehidrojenaz (LDH); 320 IU. olarak belirlendi, diğer parametreler (Total protein, alanin amino transferaz ve aspartat anino transferaz) ise normal değerlerinde bulundu.

Yapılan sistemik nekropside akciğer, diyaframa ve plöra kostalisde tümöral odaklar ile pariyetal ve viseral plöra arasında kimi bölgelerde adezyonlar saptandı. Özellikle sol akciğerin kaudal lobunda belirgin olmak üzere, bütün akciğer loblarında, dıştan sınırları tam belirgin olmayan, 1-3 mm çapında ve açık grimtirak renkte çok sayıda tümör odakları gözlendi (Şekil 1A).

Yapılan seri kesitlerde, akciğerin kesit yüzünde doku içinde gömülü olarak da aynı renk ve boyutlarda tümöral kitleler belirlendi. Mediastinal ve bronşiyal lenf düğümlerinde tümörün metastatik odaklarına rastlandı. Ayrıca akciğer loblarında yer yer amfizem ve genel olarak kıvamında hafif sertlik dikkati çekti. Diyaframa ile plöra kostalis üzerinde de grimtirak-beyaz renkte ve sert kıvamda, 1-5 mm çapında, bir kısmı hiperemik ve kanamalı olan nodüler tümör odakları görüldü (Şekil 1B). Göğüs boşluğunda 200 ml kadar açık pembe renkli transudat toplanmıştı. Karaciğer gevrek kıvamlı olup, çok sayıda 1-2 mm büyüklüğünde grimtirak renkte odaklar vardı. Kalpte sol ventrikül kaslarında belirgin hipertrofi ve lümeninde daralma saptandı.



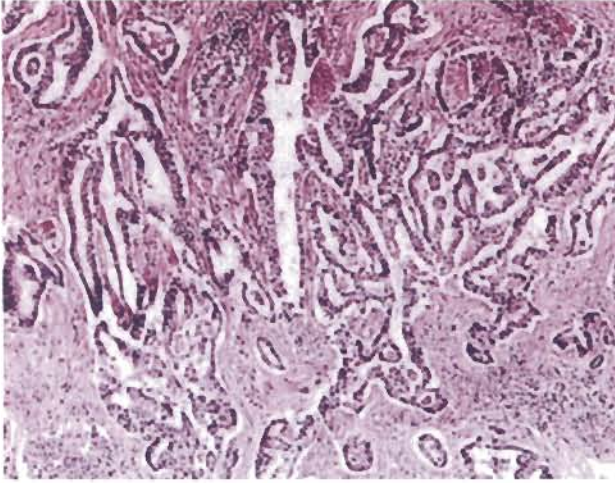
Şekil 1. A. Akciğerde tümöral odaklar.

Akciğer, diyaframa ve göğüs duvarında bulunan tümör odaklarından ve i organlardan alınan doku örnekleri % 10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklardan 5  $\mu$  kalınlığında kesitler alınarak HE, Kongo red ve PAS boyama yöntemleriyle boyandı (Luna, 1968). Ayrıca immunoperoksidaz boyama metodu (Hsu ve ark., 1981) ile tümör hücrelerinde sitokeratin, vimentin, karsinoembryonik antijen (CEA), alfa-1-antitripsin ve proliferative cell nuclear antigen (PCNA) markerleri araştırıldı.



Şekil 1. B. Plöra kostalisde tümöral odaklar.

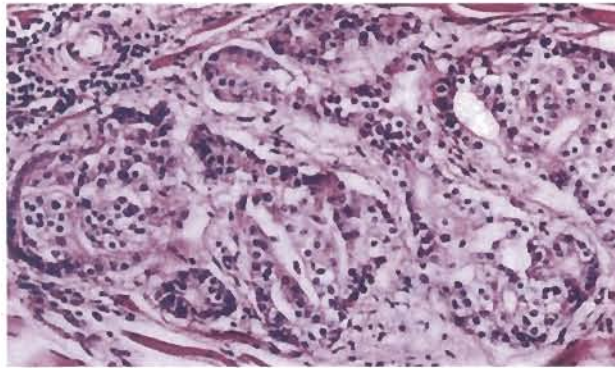
Akciğerden alınan tümöral kitlelerin mikroskopik incelemesinde; parankime serpilmif olarak değişik



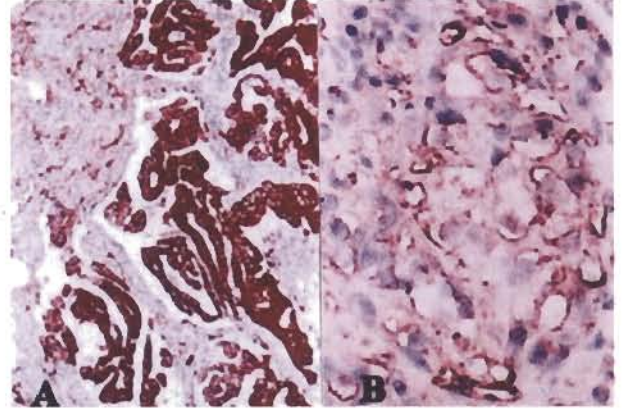
Şekil 2. Alveol ve bronşiyol epitellerin de papiller üremeler ile stromal fibrozis. H.E.x80.

büyükliklerde tümöral alanlar görüldü. Neoplastik doku, alveol ve bronşiyol görünümündeki yapılar ile tek veya düzensiz çok katlı papiller ve glandüler yapılardan oluşmuştu (Şekil 2).

Papiller oluşumlar subplöral olarak daha belirgindi. Bu yapılar arasındaki stromada bazen sklerotik veya hiyalinize bağ doku artışı belirlendi. Ayrıca alveol ve bronşiyollerin lümenlerinde solid tümör hücre kitleleri vardı. Alveol ve bronşiyol benzeri yapıların lümenlerinde bazen nekrotik kitlelere de rastlandı. Tümör hücreleri, genellikle kübik, bazen de kolumnar, poligonal veya fusiform şekilli olup, sınırları belirgin, açık veya koyu eozinofilik bol sitoplazmaları vardı. Hücre çekirdekleri veziküler veya hiperkromatik olup bazısı belirgin bir nükleolusa sahipti. Kolumnar şekilli hücrelerin çekirdeği tipik olarak bazalda yerleşti. Neoplastik hücrelerde anizositozis ve anisonükleozis ile 10x büyütmede 1-2 mitotik figür belirlendi. Kimi bölgelerde tümör hücrelerinin stromaya invazyon yap-



Şekil 3. Pariyetal plörada tümör hücrelerinin oluşturduğu solid tubulo-alveolar yapılar. H.Ex200.



Şekil 4. Sitokeratin (A) ve PCNA (B) pozitif tümör nücleleri H.E.x 80 (A), H.E.x 400 (B).

tığı, özellikle bu bölgelerdeki tümör hücrelerinde pleomorfizimin daha belirgin ve mitotik figürlerin daha çok sayıda olduğu dikkati çekti. Plöra kostalis ve diyaframadaki odaklar ile metastatik tümör odaklarında; neoplastik hücreler daha çok solid tubulo-alveolar, bazen de papiller yapılar oluşturmuştu (Şekil 3).

Ayrıca, bu tümör hücrelerinde daha belirgin pleomorfizm ve çok sayıda mitotik figürler vardı. Özellikle plöra kostalis ve diyaframadaki tümör nodüllerinde stromada belirgin fibrozis, bazen nekroz ve kanama odakları ile tümör çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonları dikkati çekti. Çoğu kez interalveolar septumlarda mononükleer hücre infiltrasyonu sonucu kalınlaşma, bazen de fibrozis, arterlerin adventisyasında hiyalinize bağ doku artışı ve mediyal hiperplazi gözlemlendi. Yapılan PAS boyamada tümör hücrelerinde ve glandüler yapıların lümenlerinde PAS pozitif materyal saptanmadı. Kalpte fokal hiyalin dejenerasyonu, karaciğerde portal ve periasiner bölgelerde bağ doku artışı belirlendi. Amiloid için yapılan Kongo red boyama negatifti.

İmmunohistokimyasal olarak araştırılan markerlerden sitokeratin ve PCNA pozitif bulundu. Sitokeratin için bütün tümör hücrelerinde diffuz pozitif reaksiyon oluşmuştu (Şekil 4a). PCNA için ise kimi tümör hücrelerinin çekirdeklerinde belirgin boyanma gözlemlendi (Şekil 4b).

### Tartışma ve Sonuç

Köpek ve kedilerde akciğer kanserinin insidensinde son 20 yılda büyük artış olduğu kaydedilmiştir (Moulton, 1990). Ancak ülkemizde kedi (Pamukçu, 1954) ve köpek (Pamukçu ve Ertürk, 1962; Ertürk ve ark., 1971; Erer ve Kıran, 1993; Sönmez ve Özmen, 1996) tümörlerinin incelendiği

çalışmalarda bu tümöre ilişkin bir kayıda rastlanamamıştır. Kopek ve kedilerde akciğer kanseri insidensinin artışı; bu hayvanların daha uzun yaşam süresine kavuşmaları, daha çok sayıda nekropsi materyalinin incelenme olanağının sağlanması, ayrıca bu hayvanların insanlar gibi aynı kirli havayı soluması, aynı radyasyona maruz kalması, ve bazı katkı maddelerini içeren aynı gıdaları tüketmesi gibi bir çok faktörlere bağlı olabileceği belirtilmiştir (Barr ve ark., 1986; Moulton, 1990).

Sunulan olguda klinik olarak, literatürlerde (Barr ve ark., 1987; Hessman, 1988; Hahn ve McEntee, 1997) kaydedilen ve spesifik olmayan semptomlar belirlendi. Ayrıca biyokimyasal incelemede LDH değeri, Hessman (1988)'nın da ifade ettiği gibi, yüksek bulundu. Coles (1986) LDH'nın akciğer, karaciğer, böbrek, kalp, kas ve lenforetiküler dokularda hücresele yıkımdan sonra ortaya çıkan intrasellüler bir enzim olduğunu kaydetmiştir.

Bronşiyoloalveolar karsinomun multisentrik orijinli olduğu düşünölmekle birlikte, akciğer kanserinin lenf veya kan damarlarıyla, özellikle de solunum yolları ile intrapulmoner yayılması sonucu akciğerde multiple tümör odaklarının oluşabileceği bildirilmektedir (Ashley, 1990). Ayrıca, tümörün kan damarlarıyla yayıldığında ancak ekstrapulmoner metastazların oluşabileceği belirtilmektedir (Moulton, 1990). Bu tümörün, akciğerin hilar bölgesine ve mediastinuma invaze olmasına rağmen, genellikle göğüs duvarına adezyon yapmadığı, ancak nadir olarak plöral yüzeyde implantasyon görölebildiği bildirilmiştir (Moulton, 1990). Sunulan olguda, tümörün akciğerde multifokal odakları, pariyetal plörada ve diyaframada implantasyonu ile mediastinal ve bronşiyal lenf düğümünde de metastazının bulunduğu saptanmıştır.

Hahn ve McEntee (1997), primer akciğer tümörlerinin kedilerde daha çok sağ ve sol kaudal loblarda saptandığını, Barr ve ark. (1986) da inceledikleri 17 kediden 10'unda bütün loblarda, 7'sinde de çoğunlukla sol akciğerde belirlendiğini bildirmişlerdir. Kopeklerde (Moulton, 1990) ise sağ akciğerde, muhtemelen daha büyük olması nedeni ile, bu tümörlere daha sık rastlandığı rapor edilmiştir. Sunulan olguda, sol akciğerin kaudal loblarında daha belirgin olmakla birlikte, bütün loblarda tümör odaklarına rastlanmıştır.

Kedilerde primer akciğer tümörlerinin histolojik klasifikasyonu; bronşiyal adenom, bronşiyal adenokarsinom, adenosquamous karsinom, bronşiyoloalveolar karsinom, epidermoid karsinom ve

bronşiyal bez karsinomu olarak yapılmıştır (Hahn ve McEntee, 1997). Bronşiyoloalveolar karsinomun kolumnar ve kübik hücrelerden oluştuğu ve evcil hayvanlarda en sık rastlanan primer akciğer tümörü olduğu belirtilmiştir (Moulton, 1990). Bronşiyoloalveolar karsinomun yassı hücreli karsinom'dan ayırımında tümör hücreleri arasında intersellüler köprülerin ve/veya keratinizasyonun bulunmaması ile glandüler yapının görölmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır (Stünzi ve ark., 1974). Sunulan olguda makroskopik olarak tümörün subplöral ve periferel lokalizasyonu dikkati çekmiş, mikroskopik olarak da bronşlarda tümöral bir gelişme saptanmamış, tümöral gelişmenin alveol ve bronşiyol yapıları taklit ettiği, ayrıca papiller ve glandüler yapılar da oluşturduğu gözlenmiştir. Tümör hücrelerinde keratinizasyon ve intersellüler köprülere rastlanmamıştır.

Mikroskopik olarak bronşiyoloalveolar karsinom; musinöz ve musinöz olmayan tipe ayrılmıştır (Barwick, 1996; Moulton, 1990). Musinöz tipin mikroskopik olarak parlak bir görünümde olduğu ve mikroskopik incelemede stromal invazyon göstermeyen, iyi diferensiyel, müsün üreten ve içeren kolumnar hücrelerden oluştuğu, neoplastik ve normal hücreler arasında keskin bir sınırın bulunduğu belirtilmiştir (Barwick, 1996). Musinöz olmayan tipin makroskopik olarak parenkimal konsolidasyon oluşturan gri-beyaz odaklar şeklinde göröldüğü ve vakaların %60-75'ini oluşturduğu belirtilmiştir (Barwick, 1996). Mikroskopik olarak da neoplastik hücrelerin kübik ve parlak eozinofilik sitoplazmalı olduğu, musinöz tipten farklı olarak intersitisyel fibrozis ve kronik yangisel hücre infiltrasyonlarının oluştuğu vurgulanmıştır (Barwick, 1996). Sunulan olgunun makroskopik ve mikroskopik özelliklerinin musinöz olmayan tipten uyumlu olduğu dikkati çekmiştir.

Bronşiyoloalveolar karsinomda orijin hücrelerin küçük bronşiyollerin epitelleri ve alveol duvarının pnömositleri olduğu kaydedilmiş ve bu görüşün tümör hücrelerinde PAS pozitif eozinofilik intranükleer ve lamellar intrasitoplazmik inklüzyonların saptanmasıyla desteklendiği, ancak bu oluşumların vakaların çok az bir kısmında görölebildiği vurgulanmıştır (Ashley, 1990). Bu olguda yapılan PAS boyamada bu inklüzyonlara rastlanmamıştır.

Bronşiyoloalveolar karsinomun metastatik adenokarsinomlardan ayırt edilmesi gerektiği, bu iki tümör arasındaki esas farkın bronşiyoloalveolar karsinomda daha yüksek oranda multiple odakların bulunması olduğu vurgulanmıştır (Barwick, 1996). Sunulan olgunun nekropsisinde tümöral odakların

sadece akciğer, diyaframa ve göğüs duvarında saptanması, ayrıca akciğerde bütün loblarda multiple tümör odaklarının bulunması metastatik tümörlerden ayırımını kolaylaştırmıştır. Ancak bu olguda diferensiyel diagnozda daha çok plöral mezotelyom dikkate alınmıştır.

Immunohistokimyasal olarak plöral mezotelyom ile bronşiyoloalveolar karsinomun diferensiyel diagnozunda epitelyal ilişkili antijen (MOC-31) ile vimentin araştırılmasının önemli olduğu belirtilmiş ve akciğer adenokarsinomlarının vimentin negatif, plöral mezotelyomun ise tipik olarak vimentin (Mooi, 1997) pozitif, MOC-31'in ise (Sosolik ve ark., 1997) negatif olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca CEA'nın akciğer kanserlerinin 3/4'ün de belirlenebildiği, mezotelyomlarda ise çoğunlukla ortaya konamadığı rapor edilmiştir (Mooi, 1997). Sitokeratinin ise her iki tümörde de saptandığı bildirilmiştir (Wick ve ark., 1990). Sunulan olguda MOC-31 araştırılmamış, sitokeratin pozitif, vimentin ve CEA negatif bulunmuştur.

Immunohistokimyasal olarak, bronşiyoloalveolar karsinomun tanısında en güvenilir markerin thyroid transcription factor-1 (TTF-1) olduğu, surfaktan proteinleri A ve B' nin ise daha az duyarlı olduğu kaydedilmiştir (Kaufmann ve Diel, 2000). Musinöz olmayan bronşiyoloalveolar karsinomlar immunohistokimyasal olarak Clara ve/veya pnömosit tip 2 hücrelerine diferensiyasyon gösterdiği ve alfa-1-antitripsin Clara hücreleri, surfaktan apoprotein ise pnömosit tip 2 hücrelerinin immunohistokimyasal markerleri olduğu bildirilmiştir (Barwick, 1996). Bu olguda, bu markerlerden sadece alfa-1-antitripsin araştırılabilmiş, ancak negatif olduğu saptanmıştır.

İnsanlarda sinir sistemi tümörlerinde PCNA immunohistokimyasal olarak araştırılmış ve mitotik indeksle ilişkili olduğu (Allegranza ve ark., 1991), bunun değişik tümörlerde prognostik bir değeri olabileceği belirtilmiştir (Allegranza ve ark., 1991; Oue ve ark., 1995). Sunulan olguda da PCNA'nın kimi tümör hücre odaklarında hücre çekirdeklerinde pozitif olduğu saptanmıştır.

Solunum güçlüğü vakalarının bir çoğunda torasik sıvı birikiminin bu olaya önemli katkısının bulunduğu belirtilmiştir (Gruffydd-Jones ve Flecknell, 1978). Melhaff ve Mooney (1985), primer akciğer tümürlü kedi ve köpeklerde plöral efüzyonu sıklıkla gözlemlediklerini ve bunun, tümörün plöraya yayılmasından çok dekompanze kardiyomyopati den ileri gelebileceğini ifade etmişlerdir. Barr ve ark. (1986) ise plöral sıvı akümülyasyonu olan 11 kediten sadece 1'inde myokardiyal fibrozis ve hi-

pertrifi saptandığını, diğer 8 kedide tümörün pariyetal plöra, mediastinum, diyaframa veya perikarda invazyonunun belirlendiğini ve plöral sıvı akümülyasyonunun kalp bozukluğundan çok, tümörün intratorasik metastazlarından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sunulan olguda da hayvanın göğüs boşluğunda 200 ml'ye yakın transudat belirlenmiş, bunun Barr ve ark. (1986)'nın belirttiği gibi tümörün intratorasik metastazlarından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak; makroskobik, mikroskobik ve immunohistokimyasal özelliklerine göre bronşiyoloalveolar karsinom tanısı konulan bu olgu, ülkemizdeki kedilerde primer akciğer tümörlerinin ilki olması bakımından önemli bulunmuştur.

### Kaynaklar

- Allegranza, A., Girlando, S., Arrigoni, G. L., Veronese, S., Mauri, F. A., Gambacorta, M., Pollo, B., Dalla Palma, P., Barbareschi M (1991). Proliferating cell nuclear antigen expression in central nervous system neoplasms. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.*, 419, 5, 417-23.
- Ashley, J. B. (1990). Epithelial tumours of the lower respiratory tract. In: "Evan's Histological Appearances of Tumours". Fourth. Ed., pp. 367-380. Churchill Livingstone, Edinburgh, London.
- Auerback, O., Hammond, E. C., Kirman, D., Garfinkel, L. (1970). Effect of cigarette smoking on dogs. II. Pulmonary neoplasms. *Arch. Environ. Health*, 21, 754-768.
- Barr, F. J., Gibbs, C., Brown, P. J. (1986). The radiological features of primary lung tumours in the dog: a review of thirty-six cases. *J. Small Anim. Pract.*, 27, 493-505.
- Barr, F. J., Gruffydd-Jones, T. J., Brown, P. Gibbs, C. J. (1987). The primary lung tumours in the cat. *J. Small Anim. Pract.*, 28, 1115-1125.
- Barwick, K. W. (1996). Respiratory tract. In: "Ackerman's Surgical Pathology". Ed. J. Rosai, 8th ed, Vol. 1, pp. 372-412. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Missouri, CA.
- Coles, E. H. (1986). Liver function. In: "Veterinary Clinical Pathology". 4th ed., pp. 147. W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA 1906, USA.
- Erer, H., Kiran, M. M. (1993). Konya'da 1985-1992 yılları arasında köpeklerde görülen tümörler. *S. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 9, 2, 87-89.
- Ertürk, E., Tanzer, F., Bulucu, M. (1971). Patolojik anatomi kürsüsünde 1964-1970 yılları arasında incelenen köpek ve kedi tümörleri. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 18, 3-4, 383-386.
- Gruffydd-Jones, T. J., Flecknell, P. (1978). The prognosis and treatment related to the gross appearance and laboratory characteristics of pathological thoracic fluids in the cat. *J. Small Anim. Pract.*, 19, 315-28.
- Hahn, K. A., McEntee, M. F. (1997). Primary lung tumors

- in cats: 86 cases (1979-1994). *JAVMA.*, 211, 1257-1261.
- Hessman, B. J. (1988). Diagnosing primary pulmonary alveolar bronchiogenic carcinoma. *Vet. Med.*, 83, 3, 274-278.
- Hsu, S. M., Raine, L., Fanger, H. (1981). Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabelled antibody (PAP) procedures. *J. Histochemistry and Cytochemistry*, 29, 577-580.
- Kaufmann, O., Dietel, M. (2000). Thyroid transcription factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B. *Histopathology*, 36, 8-16.
- Luna, L.G. (1968). *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3rd ed, Mc Graw-Hill Book Company, New York.
- Melhaff, C. J., Mooney, S. (1985). Primary pulmonary neoplasia in the dog and cat. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, 15, 1061-1068.
- Mooi, N. J. (1997). Common lung cancers. In: "Spencer's Pathology of the Lung". Ed: P. S. Hasleton, Fifth ed., pp. 1009-1109, McGraw-Hill, Health Professions Division, New York.
- Monlux, A. W., Anderson, W. A., Davis, C. L. (1956). A survey of tumours occurring in cattle, sheep, and swine. *Am. J. Vet. Res.*, 17, 646-677.
- Moulton, J. E. (1990). Respiratory system. In: "Tumors of Domestic Animals", Ed. Moulton JE, 3rd ed, pp. 319-336. University of California Press, Berkeley, USA.
- Oue, T., Fukuzawa, M., Kamata, S., Okada, A. (1995). Immunohistochemical analysis of proliferating cell nuclear antigen expression in human neuroblastoma. *J. Pediatr Surg.*, 30, 528-32.
- Özer, H. (1982). Bir tavşanda bronchio-alveolar adenocarcinoma olayı. *F. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 7, 77-80.
- Pamukçu, A. M. (1954). 16 sene zarfında Ankara'da kedilerde rastlanan tümör vakalarına toplu bir bakış. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 1, 1-19.
- Pamukçu, A. M., Ertürk, E. (1962). Ankara'da köpeklerde görülen tümör çeşitleri. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 9, 1, 1-9.
- Sosolik, R. C., McGaughy, V. R., De Young, B. R., (1997). Anti-MOC-31: a potential addition to the pulmonary adenocarcinoma versus mesothelioma immunohistochemistry panel. *Mod. Pathol.*, 10, 716-9.
- Sönmez, G., Özmen, Ö. (1996). Bursa'da 1988-1996 yılları arasında incelenen köpek tümörleri U. Ü. Vet. Fak. Derg., 15, 69-76.
- Stünzi, H., Head, K. W., Nielsen, S. W. (1974). Tumours of the lung. In: "International Histological Classification of Tumour of Domestic Animals" *Bull. Wld. Hlth., Org.*, 50, 9-19.
- Wick, M. R., Loy, T., Mills, S. E., Legier, J. F., Manivel, J. C. (1990). Malignant epithelioid pleural mesothelioma versus peripheral pulmonary adenocarcinoma: a histochemical, ultrastructural, and immunohistologic study of 103 cases. *Hum. Pathol.*, 21, 759-66.