

AKCİĞER KARSİNOMLARINDA YENİ GÖRÜŞLER VE TANI SORUNLARI

Prof. Dr. Uğur HACIHANEFİOĞLU (*)

Akciğer karsinomlarının ülkemizde ve diğer ülkelerde giderek artan önemine karşılık bu konunun yaklaşık 10 sene-den bu yana Patoloji kongre ve sempozyumlarında yeterince ele alınıp işlenilmediği kanısındayım.

Akciğer kanserlerine ilişkin olarak bu panelde yeni bilgilerin ve bazı birikim ve düşüncelerin aktarılacağını ummaktayım. Bu bakımdan bize bu imkanı veren Türk Patoloji Derneğine, sayın başkanına ve kongre düzenleme kuruluna huzurunuzda teşekkür ediyorum.

Bilindiği gibi, akciğer karsinomları birbirlerine bağımlı veya bağımsız gibi görülen pek çok tümör tiplerini ve bunların birçok alt gruplarını içermektedir. Salt Morfolojik açıdan bile bakılsa pek çok sınıflandırmaları yapılmış ve farklı terminoloji ve tanımlamalar kullanılmıştır. Bize tanınmış olan bu panel süresi içerisinde bu tümörlerin tamamını ayrıntıları ile sizlere aktarmamız mümkün görülmemektedir. Bundan sonraki kongre ve sempozyumlar da bu konunun tekrar ele alınarak işlenmesini temenni ediyoruz. Burada sadece bu tümörlerin bazı ilginç yönlerini ve özellikle tanı sorunlarını sizlere aktarmaya çalışacağız.

Bu toplantıda sayın Prof. Dr. Tuğrul ÇAVDAR akciğer karsinomlarının klinik sorunlarını, tanı yöntemlerini anlatacak ve bizlere önerilerini getirecektir.

Tarafımdan bronş karsinomlarının genel çizgileriyle gelişme biçimleri anlatılacak, yassı epitel karsinomu grubuna sokulan ve farklı özellikler gösteren bazı tümör tipleri üzerinde bazı görüşler dile getirilecek ve tartışmaya sunulacaktır.

Sayın Doç.Dr. Dilek YILMAZBAYHAN akciğer karsinomlarının genetik ve immünohistokimyasal özellikleri üzerinde duracak, bu sahada atılmış yeni adımları, yenilikleri ve uygulama sahalarını aktaracaktır.

Sayın Doç.Dr. Leyla MEMİŞ akciğer karsinomlarının erken tanısında büyük önem taşıyan prekanseröz lezyonlarının üzerinde duracaktır.

Son olarak Sayın Prof. Dr. Özden GÜNEL akciğer karsinomlarında sitopatolojik ve histopatolojik tanı sorunlarını anlatacaktır.

BRONŞ KANSERLERİNİN HİSTOGENEZİ VE GELİŞMESİ

Bronşiyal mukoza epitel örtüsü normalde özel bir farklılaşma göstermeyen bazal tabaka hücrelerinden, mukus salgılayan hücrelerden, silya taşıyan hücrelerden ve nörosekretuar granüller içeren bazı spesifik hücrelerden oluşur. Ayrıca distal hava yollarında Clara hücreleri ile alveol epitel hücreleri gibi bazı spesifik hücreler de yer alır. Tüm bu hücreler fonksiyonel bir beraberlik ve morfolojik bir bütünlük içinde bulunurlar.

Akciğer karsinomları çok çeşitli tümör türlerini kapsamaktadır. Bu bir bakıma bronşiyal mukozadaki epitel hücrelerinin çeşitliliğinden ileri gelmektedir.

Burada bazal epitel hücreleri multipotent olup, çeşitli etkenlerin altında değişik yönlerde diferansiyasyon gösterme özelliklerine sahip bulunmaktadır.

Geleneksel teoriye göre yassı epitel hücreli karsinom spesifik olmayan bazal epitel hücreleri çeşitli etkenlerle çoğalarak daha sonra metaplazik yassı epitel hücrelerine veya doğrudan neoplazik yassı epitel hücrelerine değişebilmektedir. Küçük hücreli indifferansiye karsinomlar ise nöral crest'den göç etmiş nörosekretuar granül içeren hücrelerden, adenokarsinomlar gland epitelinden veya bronş mukozasındaki goblet hücrelerinden çıkarlar.

Bu görüşün dışında, diferansiye bir mukus salgı hücresinin bronş karsinomuna kaynaklık ettiği ileri sürülmüştür. Küçük mukus granül hücresi diye isimlendirilen bu hücrelerin yassı epitel hücrelerine metaplazisi ve bunu da izleyen bir seri displazik değişiklikler sonunda bronş karsinomunu meydana getirdiği ileri sürülmüştür (MC Dowel ve arkadaşları, Barret ve arkadaşları, Becci ve arkadaşları vs.). Buna delil olarak yassı epitel metaplazisi gösteren bazı hücrelerde mukus granüllerinin bulunması gösterilmiştir. Buna karşın, bu maddenin hücre yüzeyinde bir tabaka oluşturan bir glycocalyx olduğu ve bunun yüzeyel invaginasyonları ile mukus granüllerini ortaya çıkarttığı görüşü mevcuttur (Churg, Thulbeck).

Bize göre küçük mukus granül hücreleri, özellik taşıyan bazı yassı epitel hücreleri gibi kabul edilebilir. Burada önemli olan bronş karsinomlarının bir prekürsör hücreden köken aldığı ve bu hücrelerin bir çok kombine hücre şekillerine diferansiye olabildiği görüşünü getirmektedir.

Bronş kanserlerinin tümü histolojik özelliklerine bakmaksızın endodermal ve nöral crest kökenli olduklarını kabul edebiliriz. Nitekim buna bağlı olarak bazı spesifik antijenler taşıdıkları gösterilmiştir.

Bronş mukozasında hiperplastik, displazik ve atipik olmak üzere çeşitli epitel değişikliklerine bilhassa sigara içenlerde çevre kirliliğine maruz kalan kimselerde oldukça sık ve ciddi boyutlarda rastlanmaktadır. Bu değişikliklerin çoğu neoplastik olmaktan ziyade reaktiftir. Ancak birtakım displazik yassı epitel metaplazisi gösteren hücrelerin atipik yassı epitel değişikliklerini ve daha sonraki bir dönemde invaziv karsinomu oluşturdıkları sitolojik düzeyde gösterilmiştir.

Küçük hücreli indifferansiye karsinomların prekürsör lezyonları henüz kesin olarak bilinmemektedir. Fakat bunların da yassı epitel karsinomunda olduğu gibi bazı proliferatif epitel değişikliklerinden çıkmış oldukları düşünülebilir. Çok hızlı gelişme gösteren bu tip karsinomda in situ karsinom odaklarının kısa sürede tümör tarafından ortadan kaldırıldığı varsayılabilir. Alveoler karsinomların kanser öncesi erken lezyonları hakkında da bazı varsayımların dışında, kesin bir bilgimiz yoktur. Bunun başlıca nedeni olarak bu tümörün akciğerin periferik bölgelerinde yer alması ve bronkoskopik olarak biopsi alınmasının zor olduğu gösterilebilir. Fakat dikkatler giderek adenokarsinom sahasının çevresinde yer alan ve bazen de bağımsız olarak görülen atipik alveol epitel proliferasyonları üzerinde toplanmaktadır. Atipik adenomatöz hiperplazi diye isimlendirilen bu epitel çoğulmasının bazı belirsizliklere rağmen kanser öncesi değişiklik olduğu söylenebilir. Ancak iyi diferansiye bir alveoler karsinom ile atipik alveoler hiperplazinin ayırıcı tanısının çok zor olduğu

ve her iki olgu arasında çok ince bir çizginin bulunduğu görüşü hakimdir.

Bundan sonraki konuşma sürem içerisinde yassı epitel hücreli karsinomlar üzerinde kısaca durmak istiyorum.

Yassı epitel veya skuamöz karsinom terimi herhangi bir organdan çıkan spesifik olmayan yassılmış hücrelerden ibaret infiltratif (invaziv) bir tümör anlamını taşımaktadır. Epidermoid karsinom terimi ise bir tümörün epidermal kökenli olduğunu veya epidermal yönde farklılaşma gösterdiğini ifade etmektedir. Bu gruba giren bir tümörün tanısında esas histolojik kriter, (a) keratin formasyonu ve hücreler arası bağlantılardır (prickles). Nitekim bronş mukozasından yerli hücrel diferansiyasyon ve invazyon özellikleri gösterdikleri için gerçek anlamda yassı epitel hücreli karsinomlarında çıktıkları görülmektedir. Hiç bir organ özelliği göstermeyen bu tümörler, örneğin epidermisten çıkan bir yassı epitel hücreli karsinoma büyük benzerlik gösterirler. Fakat bronşiyal mukozadan çıkmış ve genellikle epidermoid karsinom grubuna sokulan bazı kanser vakalarında solunum mukozasına ait bir çok özelliğin korunmuş olduklarını da görmekteyiz. Burada sadece bir stratifikasyonun veya keratinizasyonun bulunması, bu tümörlerin yassı epitel hücreli karsinom grubuna sokulmalarını gerektirmemektedir.

Yassı epitel hücreli kanser grubuna bir çok farklı karsinom türleri sokulmaktadır. Bunların başında yüzey epitelinin kısmen verrüköz özellik gösteren papiller tümörleri, mesanenin değişici epitel karsinomlarına benzeyen (metaplazi gösterebilir veya göstermez) karsinomları, bronşun bazal hücreli karsinomu olarak tanımlanan türleri, nihayet küçük hücreli skuamöz karsinomlar ve füziform hücreli karsinomlar sokulmaktadır.

Görülüyorki yassı epitel hücreli karsinom terimi bu gruba sokulan tüm tümörleri tanımlamakta yetersiz kalmaktadır.

Aşağıda bu tümörlerden bir kaçına kısaca değinmek istiyorum.

Literatürde küçük hücreli skuamöz karsinomla bazal veya bazaloid yassı epitel karsinom kavramlarının birbirleriyle karıştığını görmekteyiz. Bu terimleri aynı tümör tipi için kullananlar bulunduğu gibi farklı tümör tipleri için de kullananlar vardır. Hatta bu terimlerle tanımlanan bazı tümörlerin küçük hücreli indifferansiye karsinomlara olan yakın benzerliklerinden söz edenler veya küçük hücreli indifferansiye karsinomla karıştıranlar veya karıştırılabileceğini düşünenler bulunmaktadır.

Brambilla ve ark. 1992 senesi yayınlarında az diferansiye ve indifferansiye akciğer karsinomlarına ilişkin 115 vakalık bir seride, vakaların 38 ini bazaloid karsinom tipinde olduğunu ve bunların da 19 unda (% 50) keratinize yassı epitel karsinomu, büyük hücreli karsinom veya adenokanser beraberliğini kaydetmişlerdir. Bunların bir kısmında nöroendokrin markerler pozitif bulunmuştur. Bu yazarlar bu tümörlerin pluripotent reserve stem hücrelerinden çıktıklarını ileri sürmektedirler.

Füziform hücre özellikleri taşıyan yassı epitel karsinomu ile küçük hücreli yassı epitel karsinomuna gelince bu tümör tiplerinin yassı epitel karsinom grubuna sokulmalarının başlıca nedeni, tümör hücrelerinde az da olsa keratin maddesinin, stratifikasyonun ve elektron mikroskopunda desmozomlar ile tonofilamentlerin az çok bulunması gösterilmiştir. Oysa bu oluşumlara metaplazi göstermeyen birçok epitel hücresinde, hatta adenokanser hücrelerinde bile rastlanabilmektedir. Oysa, prognostik açıdan ele alındığı taktirde bile bu tümörlerin yassı epitel hücreli karsinomlardan ziyade küçük hücreli indifferansiye karsinomlara daha yakın olduk-

ları ifade edilebilir. Şu halde, yukarıdaki özellikleri taşıyan ayrı bir grup olarak ele alınması, bazı yanılgılara neden olmaması bakımından önem taşımaktadır.

Diğer taraftan, yassı epitel hücreli karsinom grubu içine sokulan ve bronşiyal mukozanın bir çok özelliklerini koruyan, bir bakıma bronş mukozasına çok benzeyen bazı tümör vakaları da yassı epitel hücreli karsinom grubunda yer almaktadır.

Bronşiyal mukozanın hücrel içeriğini, tabakalanma ve sıralanış özelliklerini gösteren bu tümörler az çok yassı epitel metaplazisi ve stratifikasyon da gösterilebilirler. Bunun yanı sıra halkasal formasyonlar, goblet hücrelerine benzeyen atipik berrak hücre toplulukları ve belirgin bir bazal hücre sıralanışı dikkati çeker. Özellikle küçük biopsi materyallerindeki tümör tanısında histolojik ve sitolojik tanımlar arasındaki çelişkilerin açıklanmasında bu tümör türünü iyi tanımlamamız gerekmektedir.

Yassı epitel hücreli karsinom grubundan oldukça farklı görülen bu tümör tipini a) yassı epitel hücreli karsinomun bir alt tipi veya b) yassı epitel hücreli karsinomun tamamen dışında, solunum mukozası karsinomu veya bronşiyal mukozal karsinomu olarak isimlendirmeyi uygun bulmaktayız.

Literatürde bazaloid veya bazal hücreli karsinom olarak tanımlanan vakaların çoğu kısmen bizim burada bronşiyal mukozal karsinomu olarak tanımlamaya çalıştığımız tümör tipine uygunluk göstermektedir. Bu tümörlerin prognostik açıdan izlenmelerinde fayda bulmaktayız.

Bronşiyal veya solunum mukozal karsinomu kavramının tanı ve diferansiyasyon derecesinin tayininde bize getireceği bazı çözümlemeleri kısaca özetlemek istiyorum: a) Bronşiyal mukozal karsinomu kavramı ince iğne aspirasyonu, balgam sitolojisi veya bazı küçük biopsi materyalindeki bazı tanı çelişkilerine ışık tutmakta ve bunlara bir açıklık getirebilmektedir. Örneğin, kışadede epidermoid malign tümör tanısı almış bir vakanın çoğu kez iğne aspirasyonunda gudeşel malign tümör olarak değerlendirildiğine tanık olmaktadır. Ayrıca bronş biopsisinde yassı epitel karsinom tanısı alan bir hastaya lenf ganglion biopsisinde adenokarsinom tanısı konmuş olabilir. Bronşiyal mukozal karsinom kavramı, bronşiyal mukozal epitel hücrelerinin değişkenliği ve multipotent özellikleri dikkate alındığı zaman bu gibi durumlar için bir çözüm getirebilir.

b) Küçük biopsi materyalinde herhangi bir epidermizasyonun görülmemesi tümör hücrelerindeki gevşek bağlantıların bulunması ve berrak hücreli alanların yer alması, malign tümörü düşündürse bile epidermoid karsinom için veya bir adenokarsinom tanısı için yeterli bulunmayabilir. Bu gibi vakalarda bronşiyal mukozal karsinom terimi tümörün hücrel kökenine ışık tutmasından ve oldukça deskriptif bir tanı değeri taşımasından dolayı önem taşımaktadır.

c) Yassı epitel hücreli kanserlerde keratinizasyon ve hücreler arası bağlantıların kantitatif ve kalitatif olmalarına bağlı olarak diferansiyasyon tayini yapılmaktadır. Oysa silyalı, psödostratif ve kısmen müsinoz epitel özellikleri taşıyan bronş mukozasından çıkan bir karsinomda keratin yapımı doğal olarak az ve yetersiz bulunmaktadır. Herşeyden önce bu gruba giren tümörlerin diferansiyasyon tayininde hücrel atipizm, hücrelerdeki farklılaşma kaybı gibi kriterlerin yanı sıra, tümörün çıkmış olduğu mukozanın bütünlüğüne benzerlik gösterme derecesi (koordinatif patens gibi) ile önemli bir boyut kazanmaktadır. Burada bronşiyal mukozal karsinom kavramı, daha gerçekçi bir diferansiyasyon belirleme imkânı getirmektedir.

d) Lenf ganglion metastazlarında solunum mukozası özellikleri taşıyan bu tümörler, primer tümörün bronşiyal kö-

kenli olduğunu gösterebilir.

e) Sitolojik olarak da atipik çekirdek özellikleri gösterdikleri halde silendirik bronşiyal epitel özelliklerini koruyan bazı hücrelerin görülmesi ve bunların bu kavram içerisinde tanımlanması, önemli bir tanı boşluğunu doldurmaktadır.

Bronşiyal mukoza karsinom tiplerinde, bu kavram içinde yer alan tümör özellikleri 5 ana çizgide özetleyebiliriz:

A- Tümörün endodermal kökenine ilişkin özellikleri: Tabakalar veya örtüler yapması, döşeyici tubuler şekiller içermesi, endodermal antijenler taşıması;

B- Tümör örtülerinin veya tubuler yapıların veya kitlelerin etrafında belirgin bir bazal hücre tabakasının bulunması;

C- Farklı hücrelerin kaynak dokuya benzer şekilde beraberliği;

D- Yer yer yassı epitel, guddesel, berrak hücreli veya bazaloid hücre farklılaşma gösteren alanların bir arada bulunması.

E- Keratinizasyonun çok az veya hiç bulunmaması (epidermoid komponent bulunsa bile).

Görülüyorki, sonuç olarak akciğer karsinomlarının henüz oturmuş bir sınıflandırması yoktur. Mevcut sınıflandırmalar salt morfolojik açıdan bile, örneğin sınıflandırılama karsinomları tanımlamakta da yetersiz kalmaktadır.

Yassı epitel hücreli karsinom grubu, epidermizasyonun ve az veya çok keratinizasyonun görülmesi nedeniyle farklı birçok tümörü içine alan geniş bir havuzu oluşturmaktadır. Bu terim, bronş mukozasından çıkan ve mukoza epitel örtüsüne ait birçok özellikleri koruyan ve değişkenliği yansıtan tümörleri de kapsamakta ve deskriptif olarak dahi bu grubu tanımlamakta yetersiz bulunmaktadır.

Bronş mukozasında metaplazik değişikliklere bronşiyal karsinomlarda (atipik yassı epitel hücreleri şeklinde) daha da sık karşılaşılmaktadır. Doğal olmayan koşullarda ortaya çıkan bu değişikliklerin tümör patogenezesinde (oluşum ve gelişmede) yön verici önemde olduğunu düşünmemekteyim.

Diğer taraftan bronş karsinomlarında prognostik faktörlerin daha iyi saptanması bakımından aralarında farklılıklar gözlenen bu tümörlerin ayrı ayrı ele alınmasını ve irdelenmeleri gereğini uygun görmekteyim. Nitekim son iki seneden beri, bronşiyal mukoza epitel örtüsüne ait bazı özellikleri içeren kanser vakalarını "bronşiyal mukoza karsinomu" adı altında ayrı bir grub olarak toplamaktayız. Anabilim dalımızda şimdiden bu vakalar, biyolojik davranışları ve tedaviye cevap verme durumları bakımından klinik olarak izlenmeye alınmış bulunmaktadır.