

PREKANSERÖZ LEZYONLAR, İNSİTU KARSİNOM KAVRAMI ERKEN KANSER TANISI VE SORUNLARI

Doç. Dr. Leyla MEMİŞ (*)

Akciğer karsinomlarının erken evresini veya prekanse-röz değişikliklerini saptamak ve tanı koymak oldukça zordur (1). Çünkü semptom verdiğinde lezyon, ilerlemiş karsinom niteliğindedir. Ancak akciğer karsinomunun erken tanımlan-masına yönelik çalışmalar sonucu saptanabilen displazi ve insitu karsinom sayısında artış olmuştur (2). 1970'li yıllar-dan beri çeşitli tarama programları uygulanarak erken lez-yonlar tanımlanmaya çalışılmaktadır (3, 4, 5). Bu program-lara 45 yaş üzeri, günde bir paket veya daha fazla sigara içen yüksek risk grubu kişiler alınmaktadır. Tarama, 4-6 ay-da bir tekrarlanan radyografi ve balgam sitolojisi olmak üze-re iki kısımdan oluşur. Radyografi periferik parankim lez-yonlarının, balgam sitolojisi ise santral lezyonların tanımlan-masında daha değerlidir (4). Tarama sonrası radyografi (-), balgam (+) ise okkült akciğer karsinomu söz konusudur ve bundan sonraki aşama, bronkoskopi ile lezyonu lokalize edip, doku örneğini elde etmeyi amaçlar (1).

Akciğerin prekanse-röz lezyonları bu bağlamda, santral ve periferik olmak üzere iki başlık altında incelenir.

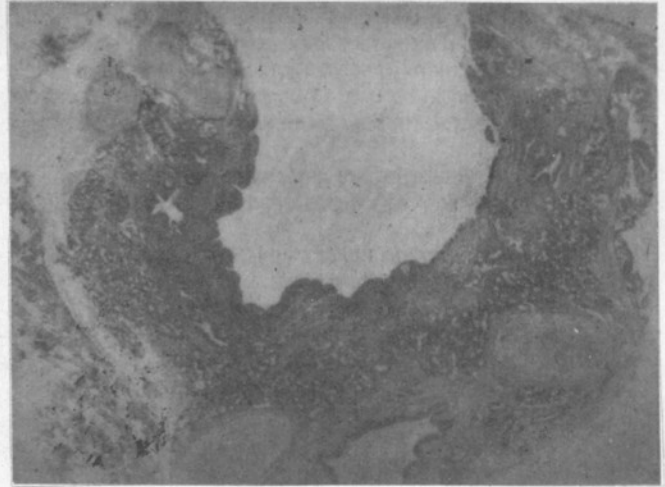
Santral lezyonlar özellikle skuamöz hücreli karsinom için sözü edilen öncü lezyonlardır. Deneysel çalışmalarda ve özellikle lezyon çevresinin detaylı incelenmesinde bu de-ğişiklikler iki grupta toplanmaktadır (6).

Akut faz değişiklikleri şeklinde isimlendirilen ilk grup lez-yonlar goblet hücre ve bazal hücre hiperplazisi ile başlar. Bu lezyonlar gerçekte kronik inflamatuvar süreçlerin klasik tablosudur (7). Ancak olayın prekanse-röz olması gerektiğini de iddia edenler vardır (6, 8). Bazal hücre hiperplazilerinde epitel 10-15 katlı olup, yüzey hala silyalıdır. Az diferansiye skuamöz karsinomlarda hücrelerin bazal hücre karakteri ta-şıdığı gözlemlendiğinden, orijininin bu hücre olduğu düşünül-müştür (7, 9).

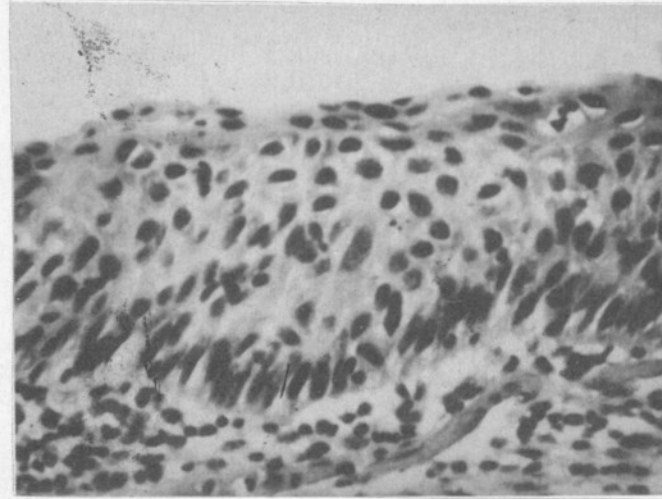
Transisyonel metaplazi ise skuamöz metaplazi öncesi izlenen geçici bir devredir. Kronik faz değişiklikleri ise regü-ler skuamöz metaplazi, atipik metaplazi ve karsinoma insitu fazını içerir. Bir rejeneratif fenomen olarak ortaya çıkan sku-amöz metaplazinin, displazinin ortaya çıkışı ile biyolojik davranışı değişir.

Displazi, serviks ve larenkste olduğu kadar iyi tariflene-memiştir (2, 7, 9). Semptomsuz hastada biyopsi elde etme-nin zorluğu yanı sıra, histolojik olarak lezyonlar da identik değildir. Displazinin hafif, orta, ağır olarak tanımlanması ise ileri deneyimi gerektirir. Displazi kriterleri bilinen nükleus ve sitoplazmik değişikliklerden oluşur (1, 10). Ağır displazi ile insitu karsinom ayırımında solunum mukozasında da tanımlama zorlukları vardır.

İnsitu karsinom, bronş ağacının herhangi bir yerinden gelişebilir. Bu antite endoskopiste de patolog kadar zorluk çıkarır. Mukozanın makroskopik görünümü çeşitlilik göste-rir. Polipoid çıkıntı, granüler yapı, mikronodüler şişme veya normal görünüm izlenebilir (5, 9). Papillom tarzında örnek-ler de mevcuttur (11).



Resim 1 : Mukoza ve çevre dokuları içeren tüm bronş duvarı kesiti. HEX40

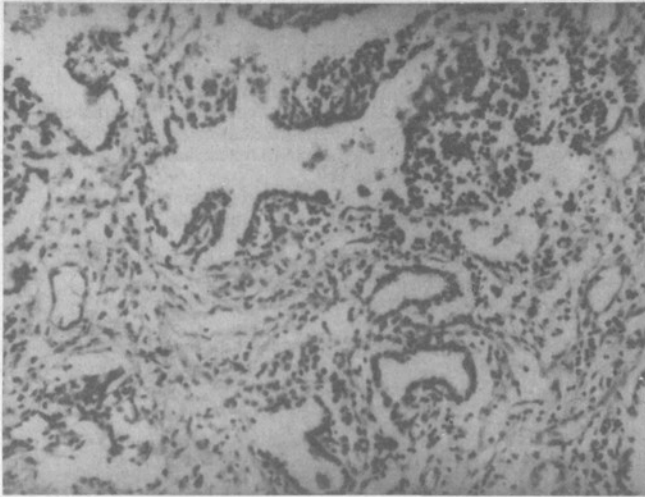


Resim 2 : İnsitu karsinomda yüzeyde ince keratinize tabaka altında tüm epitelde neoplastik transformasyon. HEX400

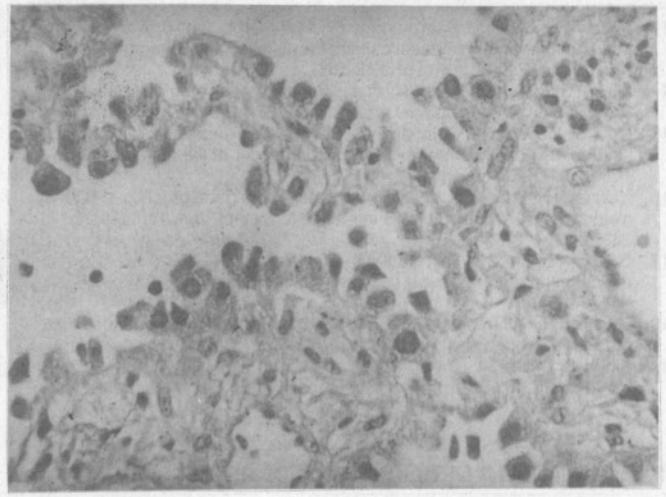
Cerrahi parçanın patolojide hazırlığı da çok önemlidir. Bütün bronş-ki genelde ortalama uzunluk rezeke spesmen için 0.9 cm dir- 2 mm'lik kalınlıkta kesilir. Çevre yumuşak dokuların mümkün olduğunca kesit yüzeyine girmesi gere-kir (Resim 1) (5, 10). Mukozanın haritasının çıkarılması lez-yonun yerini doğru işaretlemeye yardımcı olur.

İnsitu karsinomda histolojik olarak, yüzey epitelindeki karsinomatöz transformasyon iyi diferansiye veya anaplas-tik formda olabilir (Resim 2). Mukus gland duktusları ve asi-ner yapılar sıklıkla direkt ekstansiyon ile tutulur (1, 3, 12). Bu olay stromal invazyon ile karıştırılmamalıdır. Lezyona komşu epitel, normal, hiperplazik, metaplazik veya atipik ola-bilir. İnsitu karsinom senkron veya metakron multifokal olabilir (12).

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



Resim 3 : İnflame, fibrotik akciğer parankiminde alveoler epitelizasyon (adenomatozis) alanları. HEX100



Resim 4 : Alveoler çatıyı döşeyen rejenerere epitelde (adenomatozis alanları) ağır atipi. HEX400

Tedavi genelde lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu şeklindedir. Yakın zamanlarda endoskopik fotodinamik terapi'de erken lezyonların tedavisinde giderek daha çok yer bulmaktadır (5).

Periferik prekanseröz lezyonlar ise ya değişik süreçlerde ortaya çıkan preoperatif amaçlı diffüz epitel değişiklikleri tarzındadır. Ya da tek veya multipl nodüler gelişimler adenomlar tarzındadır (13, 14).

Kronik interstisyel fibrozis karakterli hastalıklarda aktif bronşiol ve alveol epitel hiperplazisi saptanır. Bu hiperplazi atipi kazanarak kanseröz transformasyon gösterebilir. 19. yüzyılın sonlarında ilk kez tariflenen atipik rejeneratif hiperplaziler birçok çalışmaya, skar karsinomlarının patogenezi için konu oluşturmuştur (13, 15, 6).

Periferdeki rejeneratif epitel hiperplazilerinde çoğalan hücre tipleri; terminal bronşiole hücre ile tip II alveol epitel hücreleridir. Ancak deneysel çalışmalar tip II epitel hücrelerinin iyileşme sürecindeki yerinin sanıldığından daha sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır (16, 18, 19). Terminal bronşiole hücre ise hiperplazi, metaplazi, displazi ve neoplazi oluşturmak üzere intra ve ekstrasbronşiole çoğalabilir ve perifer parankimde çok değişik morfolojide tümörlerle karşımıza çıkar (20). Deneysel bronkioloalveoler karsinomlarda bronşiole epitelde progenitor olarak davranan hücrenin Clara hücreleri olduğu saptanmıştır (16, 20, 21). Hiperplastik Clara hücreleri displazi kazanarak, migrasyonla alveoler bazal membran boyunca yayılmakta ve alveoler bronkiolizasyon veya adenomatozis olarak adlandırılan fenomeni gerçekleştirir.

Bronkioloalveoler hücre hiperplazilerinde atipi değişik derecelere olabilir. Minimal atipili lezyonlarda, üniform nükleuslu küboidal hücrelerin, alveoler döşeyici epitelin yerini aldığı izlenir (Resim 3). Atipi ağır ise, iyi diferansiye adenokarsinomdan ayırımı zorluk çıkarır (Resim 4) (2, 13, 22).

Periferik değişikliklerde ikinci prekanseröz lezyon adenomlarıdır. Gerçekten adenokarsinomların displastik veya in-situ karsinom devreleri yeterince iyi tariflenmemiştir. Bununla beraber, primer adenokarsinom için rezeksiyon yapılan akciğerlerde insidental olarak atipik bronkioloalveoler hücrelerin oluşturduğu 1-2 mm.'lik nodüller bulunmuştur (14). Çevrede inflamasyonun bulunmaması bu proliferasyonların reaktif hiperplazi olduğunu reddetmektedir. Tam tersine lezyonların multisentrik bronkioloalveoler karsinomlardaki

atipik hücre hiperplazileriyle benzerlik göstermesi dikkat çekicidir. Bu nedenle tariflenen nodüllerin benign histolojik görünümü, ancak belirsiz malign potansiyeli olan neoplazi örnekleri olduğu akla gelmektedir. Ayrıca papiller adenokarsinom veya sklerozan bronkioloalveoler karsinomlarda periferde hafif, santralde ise artmış atipi izlenmesi de adenoma-karsinoma ilişkisini akla getirmektedir (2, 22).

Akciğerde nadir örnekler tarzında adenomlar tariflenmiştir (23, 24, 25). Bronkioloalveoler hücreli adenom ismini ortaya atan araştırmacılar ise lezyonun inflamasyonsuz zeminde, lepidik gelişim patternine sahip (alveoler çatı boyunca gelişme) hafif atipili hücrelerden oluşmasını öngörmektedir (13, 14, 25).

Olayı kolondaki tubuler adenomdan karsinoma gelişme örneği ile analog tutan aynı araştırmacılar, bu görüşün ışığı altında multipl adenom-multipl primer karsinom teorisine de destek bulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wobner LB: Lung. In Henson DE, Albers-Saavedra J, editors. Pathology of incipient neoplasia, Sec. Ed. Philadelphia. Saunders 1993:191-221.
2. Shimosato Y.: Pulmonary neoplasms. In Sternberg SS. editor, Diagnostic surgical pathology. Vol. I. Sec. ed. New York Raven Press 1994:1049-1074.
3. Woolner LB, David E, Fontana RS, et al: In situ and early invasive bronchogenic carcinoma. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1970;2:275-290.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Miller E, et al: The Mayo Lung Project. Preliminary report of "Early Cancer Detection" phase. Cancer. 1972;30:1373-1380.
5. Nagamoto N, Saito Y, Sato M, et al: Clinicopathological analysis of 19 cases of isolated carcinoma in situ of the bronchus. The Am. Journal of Surg. Pathol. 1993;17:1234-1243.
6. Nettesheim P, Machok A.: Neoplastic development in airway epithelium. Advances in cancer research. 1983;39:1-70.
7. Dunnill MS.: Pulmonary Pathology. Sec. Ed. London, Churchill Livingstone. 1987:344-348.
8. Spencer H: Carcinoma of the lung. In Pathology of the lung. Fourth ed. Oxford, Pergamon press. 1985:855-866.
9. Harubumi K, Horai T: A color atlas of endoscopic diagnosis in early stage lung cancer. First ed. London, Wolfe Pub. Ltd. 1992:1-36.
10. Fontana RS, Ball WC: Case presentations. In, Atlas of early lung cancer. First ed. Tokyo, Igaku-Shoin, 1983:271-351.
11. Spencer H, Dail DH, Arneaud J: Non invasive bronchial epithelial papillary tumors. Cancer 1980;45:1486-1497.
12. Carter D, Marsh BR, Baker R, et al: Relationship of morphology to clinical presentation in ten cases of early squamous cell carcinoma of the lung. Cancer. 1976;37:1389-1396.

13. Kodama T, biyajima S, Watanabe S, et al: Morphometric study of adenocarcinomas and hyperplastic epithelial lesions in the peripheral lung. *Am. J. Clin. Pathol.* 1986; 85:146-151.
14. Miller R, Nelems B, Evans K, et al: Glandular neoplasia of the lung. A proposed analogy to colonic tumors. *Cancer.* 1988;61:1009-1014.
15. Myer E, Liebow AA: Relationship of interstitial pneumonia, honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer,* 1965; 18:322-351.
16. Kawamoto M, Fukuda Y: Cell proliferation during the process of Bleomycininduced pulmonary fibrosis in rats. *Acta Pathol. Jpn.* 1990;40:227-238.
17. Gazdar AF, Linnoila RH, Kurita Y, et al: Peripheral airway cell differentiation in human lung cancer cell lines. *Cancer Research.* 1990;50:5481-5487.
18. Dekmezian R, Ordonz NG, Mackay B: bronchioloalveolar adenocarcinoma with myoepithelial cells. *Cncer:* 1991;67:2356-2360.
19. Singh G, Katyal SL, Ordonez NG, et al: Type II pneumocytes in pulmonary tumors. Implications for histogenesis. *Arch. Pathol. Lab.Med.* 1984;108-44-48.
20. Rehm S, Kellof GJ: Histologic characterisation of mouse bronhiolar cell hyperplasia, metaplasia and neoplasia induced intratracheally by 3-Methylchlanthrene. *Exp. Lung. Research.* 1991;17:229-244.
21. Rehm S, Lijinsky W, Thomas BJ, et al: Clara cell antigen in normal and migratory dysplastic Clara cells, and bronchioloalveolar carcinoma of Syrian hamsters induced by N-nitrosomethyl-n-heptylamine. *Virchows Archiv B CellPathol.* 1993;64:181-190.
22. Kurkowa T, Matsuno Y, Noguchi M, et al: Surgically curable "Early" adenocarcinoma inthe periphery of the lung. *Am. J. Srg. Pathol.* 1994;18:431-438.
23. Noguchi M, Kodama T, Shimosato Y, et al: Papillary adenoma of type 2 pneumocytes. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986;10:134-139.
24. Yousem S, Hochholzer L: Alveolar adenoma. *Hum Pathol.* 1986;17:1066-1071.
25. Miller R.: Bronchioloalveolar cell adenomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990;14:904-912.