

BRONŞİOLOALVEOLAR KARSİNOMANIN AYIRICI TANISINDA SİTOMORFOLOJİK KRİTERLER

Dr. Dilaver DEMİREL (*)

ÖZET: On iki hastada bronşioalveolar karsinomanın (BAK) sitomorfolojik özellikleri analiz edildi ve bulgular benign reaktif olayların ve diğer malignitelerin sitolojik bulgularıyla karşılaştırıldı. BAK larda sıklıkla rastlanan özelliklerin; smearlerin hücreden zengin olması, hem tek katlı hem de üç boyutlu hücre gruplarının varlığı, nükleus/sitoplazma oranının orta derecede olması, hafif hiperkromazi, belirgin nükleer membran, nükleer katlanmalar, nükleer pseudoinklüzyonlar, ince granüler kromatin patterninin ve belirgin nükleolusların varlığı ile pleomorfizm ve nükleer molding in bulunması olduğu görülmüştür. Sonuçlar bu kriterlerin BAK nın sitolojik tanısında ve bu lezyonun benign olaylardan ve diğer malign tümörlerden ayırımında kullanılabilir olduğunu göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELE: Bronşioalveolar akciğer karsinoma, pulmoner adenokarsinoma.

SUMMARY: Cytomorphologic criteria in the differential diagnosis of bronchioloalveolar carcinoma. Cytomorphologic features of bronchioloalveolar carcinoma (BAC) from twelve patients were analysed and correlated with the ones in benign reactive processes and other malignancies. The features which most commonly associated with BAC were, cellular smears, the presence of both monolayered and three dimensional clusters, moderately increased nuclear/cytoplasmic ratio, slight hyperchromasia, distinct nuclear membrane, nuclear pseudoinclusions, finely granular chromatin pattern, prominent nucleoli and absence of pleomorphism and nuclear molding. Results revealed the application of these criteria was useful in the cytologic diagnosis of BAC and in distinguishing it from reactive processes and from other malignant tumors.

KEY WORDS: Bronchioloalveolar lung carcinoma, plmonary adenocarcinoma

GİRİŞ

Bronşioalveolar karsinoma (BAK) küboidal veya kolumnar tümör hücrelerinin alveolar veya fibrovasküler septalar boyunca gelişmesi olarak tanımlanır. Bu tümörün iki tipi bulunmaktadır (1). Tip 1 BAK uzun, kolumnar, müsin içeren hücrelerden oluşur ve genellikle multiple veya diffüz olma eğilimindedir. Daha sık görülen tip 2 BAK çoğunlukla tip 2 (granüler) pnömositlerden gelişir ve genellikle periferik ve soliter bir lezyon oluşturur. Tao ve grubu (2) BAK yı sekretuar, non-sekretuar ve az diferansiye olmak üzere üç tipe ayırmışlardır. Histolojik ve sitolojik özelliklerine bakıldığında bu tiplerden sekretuar olanın tip 1, non-sekretuar olanının da tip 2 BAK nın sinonimi olduğu görülmektedir. Az diferansiye formu ise daha düşük farklılaşma gösteren tip 1 ve tip 2 BAK yı içermektedir. Genellikle periferik ve soliter oluşu nedeniyle tip 2 BAK tip 1 BAK dan da, bronkojenik adenokarsinomadan daha iyi bir prognoza sahiptir (1). Tip 2 BAK nın erken sitolojik tanısı lezyonun cerrahi olarak tam tedavi edilme potansiyeli oluşu nedeniyle çok önemlidir.

MATERYAL VE METOD

Baylor College of Medicine, Methodist Hastanesi, Sitolo-

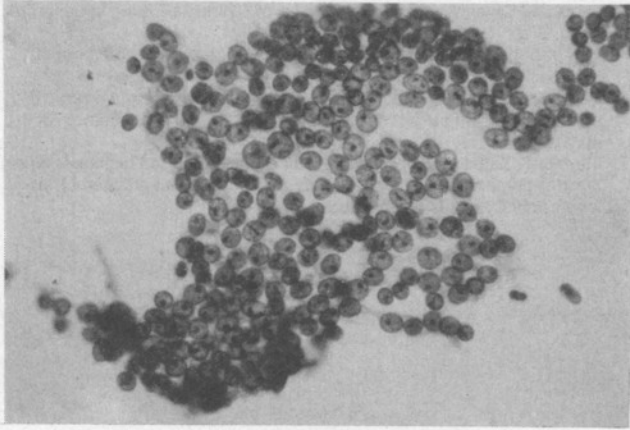
ji ve Patoloji Laboratuvarlarından tanı alan 12 tip 2 BAK, 10 bronkojenik adenokarsinoma, 6 küçük hücreli karsinoma, 1 adenoid kistik karsinoma, 1 karsinoid tümör, 4 tip 2 pnömosit hiperplazisi ve 3 diğer benign reaktif olaylar (rezerv hücre hiperplazisi, hamartoma ve tüberküloz) a ait akciğer ince iğne aspirasyon biopsisi sitolojik materyali yeniden değerlendirilmiş ve BAK nın ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek olan sitolojik özellikler belirlenmeye çalışılmıştır.

BAK lı olgularda kadın/erkek oranı eşitti. Hastaların genellikle ileri yaşlarda olduğu dikkati çekmekteydi (59-74, ortalama 67.6). Tümör 11 olguda sağ akciğerde, 1 olguda ise sol akciğerdeydi. Sitolojik tanıları tüm olgularda ince iğne aspirasyon biopsisi ile kondu. Smearler Diff- Quik ve Papanicolaou teknikleriyle boyandı. Çalışmada sitopatolojik bulgular histopatolojik bulgularla da karşılaştırıldı.

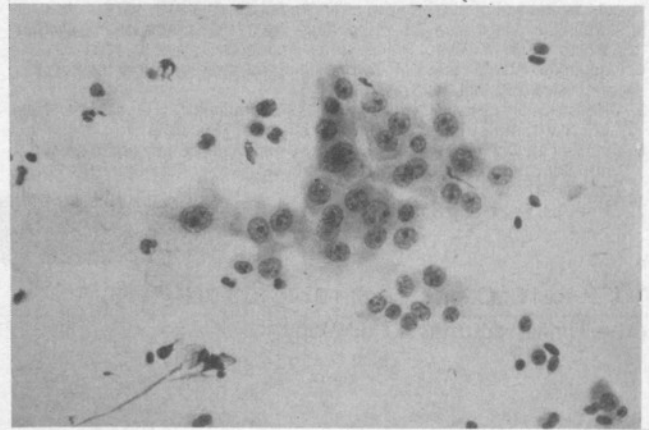
BULGULAR

Analiz edilen sitolojik kriterler ve bunların malign ve benign lezyonlarda görülme oranları tablo 1 de sunulmuştur. BAK da sıklıkla rastlanan özelliklerin başlıca; smearlerin hücreden zengin olması, hem tek katlı, hem de üç boyutlu hücre gruplarının varlığı, nükleus/sitoplazma oranının orta derecede olması, hücrelerin genellikle üniform olması, hafif derecede hiperkromazinin varlığı, nükleer membran belirginliği, nükleer katlanmalarının varlığı, nükleer pseudoinklüz-

* İzmir Mevkii Asker Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Hatay, İZMİR



Şekil 1 : BAK. Belirgin nükleoluslar, ince kromatin patterni, belirgin nükleer membran, intranükleer inklüzyon izleniyor. Hücreler molding oluşturmuyor (PAP, X 400).



Şekil 2 : Tip 2 pnömosit hiperplazisi. Hücrelerin BAK hücrelerine olan benzerliği dikkati çekmektedir (PAP, X400).

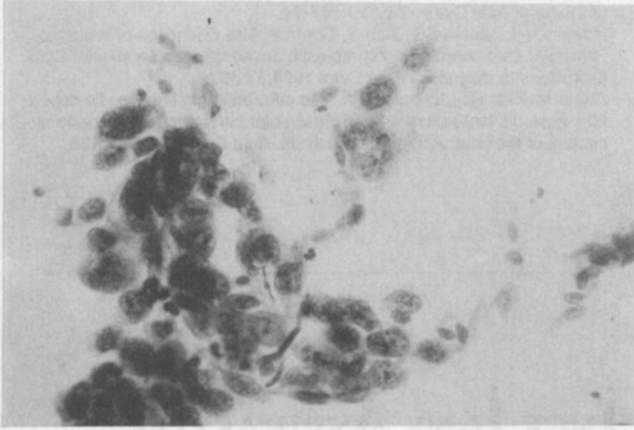
TABLO 1 : BRONŞİOLOALVEOLAR KARSİNOMA (BAK) VE AYIRICI TANISINDAKİ LEZYONLARDA BAZI SİTOLOJİK ÖZELLİKLERİN GÖRÜLME ORANI

Sitolojik özellikler	BAK 12 olgu	Tip 2 pnömosit hiperplazisi, 4 olgu	Diğer reaktif olaylar 3 olgu	Adeno karsinoma 10 olgu	Küçük hücreli karsinoma 6 olgu	Adenoid kistik karsinoma 1 olgu	Karsinoid tümör 1 olgu
Tek hücreler	83	100	100	100	100	+	+
Hücre grupları;							
Tek katlı	33	100	100	-	-	-	+
Üç boyutlu	100	-	33	80	10	+	-
Belirgin nükleer membran	100	100	-	20	-	-	-
Nükleus/sitoplazma oran;							
düşük	-	75	67	-	-	-	-
orta	83	25	-	20	-	-	+
yüksek	17	-	33 (rezerv hücre)	80	100	+	-
Hiperkromazi;							
yok	-	100	67	-	-	-	-
hafif	100	-	33	20	-	-	-
belirgin	-	-	-	80	100	+	+
Kromatin patterni;							
İnce granüler	100	100	100	-	-	+	-
kaba	-	-	-	100	100	-	+
Belirgin							
pleomorfizm	17	-	-	100	67	-	-
Nükleoluslar;							
görünmeyen	-	-	33	-	-	+	+
güçlükle seçilebilen	17	-	67	-	100	-	+
belirgin	83	100	-	100	-	-	-
Nükleer katlanma	100	25	-	60	100	-	-
Nükleer yank	-	-	-	-	-	-	-
N. pseudoinklüzyon	67	-	-	-	-	-	-
Hücreden zengin smear	100	-	-	100	100	+	+
Sitoplazma;							
granüler	100	100	100	80	100	+	+
vakuollü	-	-	-	20	-	-	-
Psmmoma cisimcikleri	-	-	-	-	-	-	-
Multinükleer dev hücre	-	-	33	-	-	-	-
Sitoplazmik silya	-	-	33	-	-	-	-
Nükleer molding	-	50	67	20	100	-	-
Nekroz	17	-	33	60	100	-	-
Mitoz	-	-	-	20	-	-	-

yonların bulunması, nükleer molding'in bulunmaması, ince granüler kromatin patterninin varlığı ve nükleolusların belirginliği olduğu görülmüştür (Şekil 1). Bu sitolojik bulguların histopatolojik bulgularla da uyum gösterdiği izlenmiştir.

Tip 2 BAK'nın sitolojik olarak ayırıcı tanısında en çok zorlanılan lezyon tip 2 pnömosit hiperplazisidir. Her iki lezyon da birçok ortak sitolojik özelliklere sahiptirler (Şekil 2).

Bu çalışmada smearlerin hücreden zengin oluşu, tek katlı hücre gruplarının azlığı, üç boyutlu hücre gruplarının, hafif derecede hiperkromazinin, nükleer katlanmaların ve nükleer pseudoinklüzyonların bulunması, nükleus/sitoplazma oranının daha yüksek olması, ve nükleer molding'in bulunmasının tip 2 BAK lehine olan ve onu tip 2 pnömosit hiperplazisinden ayıran özellikler olduğu saptanmıştır. Nükleer



Şekil 3 : Bronkojenik adenokarsinoma. Üç boyutlu hücre grubunda kaba kromatinli, pleomorfik hücreler ve çevrede normal görünümlü bronşial hücreler görülmektedir (PAP, X400).

membran ve nükleolusların belirginliği hem tip 2 BAK da, hem de tip 2 pnömosit hiperplazisinde sık rastlanan özellikler olmasına karşın diğer reaktif olaylardan rezerv hücre hiperplazisi ve hamartomada bu özelliklere rastlanmamıştır. Bir tüberküloz olgusu dışında çalışmaya alınan lezyonların hiçbirinde multinükleer dev hücre görülmemiştir.

BAK nın tip 2 patterninin bronkojenik adenokarsinomadan sitolojik olarak gösterdiği farklılıkların; tek katlı hücre gruplarının varlığı (% 33 olguda), nükleer membran belirginliği, nükleus/sitoplazma oranının daha az olması hiperkromazinin daha hafif oluşu, ince granüler kromatin patterninin varlığı, pleomorfizmin hafif derecede oluşu veya yokluğu, nükleer pseudoinklüzyonların bulunması ve nekrozun azlığı olduğu görülmüştür (Şekil 3). BAK nın küçük hücreli karsinomadan ayırımında güçlük çekilmemiştir. Bu ayırimda bronkojenik adenokarsinoma ile BAK arasındaki ayırıcı tanıda anılan kriterlerin yanısıra küçük hücreli karsinomada sık görülen nükleer molding'in BAK da bulunmamasının da değerli bir ipucu olduğu görülmüştür. Ayrıca küçük hücreli karsinomada nükleoluslar genellikle belirsiz olduğu halde BAK da belirgin nükleolusların varlığı da ayırıcı tanıya yardım edebilmektedir. Adenoid kistik karsinomada nükleer membranı belirgin olmayan, hiperkromatik nükleuslu, nükleus/sitoplazma oranı yüksek epitelyal hücrelerin ve sferik globüllerle stromal hücrelerin bulunması onu BAK dan kolaylıkla ayırmaktadır. BAK nın ayırıcı tanısında akla gelebilecek olan diğer bir lezyon karsinoid tümördür. Karsinoid tümörün üç boyutlu hücre grubu oluşturmaması ve kaba kromatinli, hiperkromatik nöroendokrin hücrelerin smearlerde izole olarak, bol miktarda bulunması nedeniyle bu ayırimda da güçlük çekilmemiştir.

TARTIŞMA

Tip 1 BAK müsin sekrete eden hücrelerden oluşmakta olup, bu tümörün bronkojenik adenokarsinomadan sitolojik olarak ayırımı oldukça güçtür. Bu iki lezyon arasında belirgin bir prognoz farkı olmadığından böyle bir sitolojik ayırım esasen gerekli de değildir. Daha iyi prognoza sahip olan tip 2 BAK nın sitolojik materyalinin değerlendirilmesi sırasında öncelikle lezyonun tip 2 pnömosit hiperplazisi ve bronkojenik adenokarsinoma ile karıştırılmasına dikkat edilmelidir. BAK daki sitomorfolojik değişikliklerin tip 2 pnömosit hi-

perplazisi ile bronkojenik adenokarsinoma arasında kurulabilecek bir spektrumun içinde olduğunu söylemek mümkündür. Son zamanlarda bu konuda artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Silverman ve grubu (3) benign hiperplazi lehine olan sitolojik bulguların; hiperkromazinin bulunmaması, nükleer molding'in varlığı, hücre sınırlarının belirgin oluşu, silya, terminal bar ve goblet hücrelerinin bulunması, nükleer detayların kaybı, intrastoplazmik nötrofiller ve rejenerasyon bulgularının varlığı olduğunu bildirmişlerdir. Son çalışmalardan birinde Hoeven ve grubu (4) BAK nın hiperplastik akciğer proliferasyonlarından ayırımında en önemli kriterlerin; iki ve üç boyutlu doku fragmentelerinin, hücreler arasında köprüleşmeler oluşturan sitoplazmik uzantıların ve intranükleer inklüzyonların varlığı ve multinükleer hücrelerin azlığı olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada BAK olgularında hücrelerarası sitoplazmik uzantılar ve multinükleer dev hücreler görülmemiştir. Diğer iki özelliğin BAK yı reaktif olaylardan ayırdığı bu çalışmada da saptanmıştır. Hafif derecede hiperkromazinin ve nükleer katlanmaların varlığının, smearlerin hücreden zengin oluşunun ve nükleer molding'in bulunmamasının da BAK yı reaktif olaylardan (özellikle tip 2 pnömosit hiperplazisinden) ayırdığı görülmüştür. Ayrıca tip 2 pnömosit hiperplazisi dışındaki reaktif olaylarda (rezerv hücre hiperplazisi ve hamartoma) nükleer membranların ve nukleolusların belirgin olmaması da bu lezyonları tip 2 BAK dan ayırmaktadır.

BAK ile bronkojenik adenokarsinomanın sitolojik özellikleri arasındaki ayırım son zamanlarda dikkatleri üzerine çeken bir konu haline gelmiştir. Tip 2 BAK nın daha iyi prognoza sahip oluşu ve erken sitolojik tanı ile yapılabilecek olan cerrahi rezeksiyonun tam tedaviyi sağlama potansiyeli nedeniyle bu ayırım büyük önem taşımaktadır. Auger ve grubu (5) tek katlı tümör hücre gruplarının hakimiyeti, nükleer yarıkların varlığı, ince kromatinin patterninin, bol miktarda hücrelerarası müsin ve hafif hücresele pleomorfizmin bulunmasının BAK ile anlamlı olarak ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada tek katlı hücre grupları adenokarsinomada görülmediği halde BAK olgularının % 33 ünde görülmüştür. İnce kromatin patterni ve hafif hücresele pleomorfizm gösteren BAK hücrelerini bronkojenik adenokarsinomadaki kaba kromatinli, pleomorfik hücrelerden belirgin farklılık gösterdiği dikkati çekmektedir. Ancak bu çalışmada BAK olgularına ait sitolojik materyalde nükleer yarıklar veya hücrelerarası müsin saptanmamıştır. Hücrelerarası müsinin bulunmamasının olgularımızın tümünde tümörün tip 2 patterni göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Silverman ve grubu (3) papiller hücre gruplarının BAK da bronkojenik adenokarsinomaya oranla üç kez daha sık olduğunu ve bu gruplarda fokus derinliğinin fazla oluşunun BAK lehine kuvvetli bir bulgu olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmadaki bulgular da bu görüşü destekler niteliktedir. BAK nın sitolojik yaymalarında psammoma cisimciklerinin de bulunabileceği literatürde bildirilmiştir (2, 3). Ancak bu serideki olguların hiçbirinde psammoma cisimciği saptanmamıştır. Bu çalışmada küçük hücreli karsinoma, adenoid kistik karsinoma ve karsinoid tümörün BAK dan sitolojik olarak ayırımının kolaylıkla yapılabileceği görülmüştür.

Sonuç olarak; transtorasik ince iğne aspirasyon biopsisinin özellikle konvansiyonel yöntemlerle (balgam, bronşial yıkama ve fırçalama) ulaşılması güç olan ve genellikle küçük soliter, periferik ve cerrahi olarak tam tedavi edilme potansiyeli olan tip 2 BAK nın sitolojik tanısında özel bir öneme sahip olduğu inancındayım. Bu çalışmada Tip 2 BAK nın sitolojik özelliklerinin bir kombinasyon halinde değerlendirilmesi ile lezyonun gerek diğer malignitelerden gerekse benign reaktif olaylardan ayırdedilebileceği görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Manning JT, Spjut HJ, Tschen JA. Bronchioloalveolar carcinoma: The significance of two histopathologic types. *Cancer* 1984; 54:525-34.
2. Tao LC, Weisbrod GL, Pearson FG; Sanders DE, Donat EE, Filipetto L. Cytologic diagnosis of bronchioloalveolar carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 1986; 57: 1565-70.
3. Silverman JF, Finley JL, Prk HK, Strausbauch P, Unverferth M, Carney M. Fine needle aspiration cytology of bronchioloalveolar- cell carcinoma of the lung. *Acta Cytol* 1985; 29:887-94.
4. Hoeven KH, Zaman SS, Slott S, Gupta P. The distinction of bronchioloalveolar carcinoma from hyperplastic pulmonary proliferations : Cytologic clues to diagnosis. *Acta Cytol* 1993;37:833.
5. Auger M, Katz RL, Johnston DA. The differentiating fine needle aspiration cytologic features of bronchioloalveolar carcinoma from adenocarcinoma of the lung: A statistical analysis. *Acta Cytol* 1993; 37:825.