

AKCİĞER KANSERİ HÜCRELERİNDE KEMOTERAPİ VE RADYOTERAPİYE BAĞLI SİTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER (ÖN ÇALIŞMA)

Doç. Dr. İbrahim ÖZTEK (*) • Uzm. Dr. Zafer KARTALOĞLU (*) • Yrd. Doç.Dr. Ergün UÇMAKLI (*) • Prof. Dr. Recep AYDİLEK (**) • Prof. Dr. Necdet ÜSKENT (***) • Yrd. Doç.Dr. Osman DORKİP (**) • Uzm. Öğr. Dr. Hüseyin BALOĞLU

ÖZET: Balgam ve Bronşial lavaj ile tanımlanmış, klinik ve radyolojik olarak inoperabl kabul edilmiş 50 akciğer kanserine kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulandı. Tedaviden önceki sitolojik bulgular, tedaviyi takip eden ilk günler ile 1'inci, 3'üncü, 6'ıncı, 8'inci ve 12'nci aylarda alınan balgamin sitolojik bulguları ile karşılaştırıldı. Işık mikroskobu düzeyinde yapılan incelemede, tedavi süresi ile paralel olarak giden değişikliklerin önemli bölümünün nükleuslarda meydana geldiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Akciğer neoplazmlarında tedavi, Balgam sitolojisi, Bronşial lavaj sitolojisi, Kemoterapi ve radyoterapide sitoloji.

SUMMARY: Chemotherapy and Radiotherapy Induced Cytologic Alterations in Lung Cancer Cells (Preliminary Study). 50 Cases of lung cancer with variable histology Which were considered inoperable by broncoscopic and radiologic evaluation have been treated with chemotherapy and/or radiotherapy. Diagnosis were proven in each case by sputum cytology and bronchial washing during bronchoscopy. Pretreatment cytologic findings were compared with posttherapeutic evaluations in the first week and 1st, 3rd, 6th, 8th and 12th months thereafter respectively. Light microscopic studies revealed that the majority of therapy induced changes were in the nucleus in variable intensity, directly related to the time of exposure to the therapy.

Key Words: Lung neoplasms therapy, Cytology of sputum, cytology of bronchial washing, Cytology in chemotherapy and radiotherapy.

GİRİŞ

Akciğer kanseri, insanlarda en çok ölüme neden olan

XVIII. Solunum Hastalıkları Kongresinde (Ankara-1990) tebliğ edilmiştir.

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı

** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hast. Anabilim Dalı

*** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Onkoloji Anabilim Dalı

kanser türüdür. Kanserın Evre-I ve Evre-II döneminde yakalanması prognozın daha iyi olmasını sağlamaktadır. Balgamin sitolojik incelemesi akciğer kanserinin erken tanısında çok büyük önem taşımaktadır. Primer akciğer kanserinde % 80 veya daha fazla, metastatik kanserlerinde ise % 50 oranda balgam sitolojisi ile sonuç alınmaktadır (2,9).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1981 yılında yaptığı akciğer tümörleri sınıflamasına göre, malign epitelyal tümörler sekize

Tablo 1: Kemoterapi Protokolü

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri				
CEP	Cyclophosphamide	300-500	mg/m2	I.V. 1. gün
	Etoposide (VP-16)	120	mg/m2	I.V. 1.3. günler
	Cisplatin	60-80	mg/m2	I.V. 1. gün

(21gün ara ile tekrarlanır)

Küçük hücreli akciğer kanseri				
CAV/P+VP-16	Cyclophosphamide	700-1000	mg/m2	I.V. 1. gün
1.3.5. KÜR	Doxarubicin	30-50	mg/m2	I.V. 1. gün
	Vincristine	2	mg/m2	I.V. 1. gün
2.4.6. KÜR	Etoposide (VP-16)	120	mg/m2	I.V. 1. 3. günler
	Cisplatin	60-100	mg/m2	I.V. 1. gün

(21 gün ara ile alterne olarak tekrarlanır)

ayrılmaktadır (1,2,8).

1. Squamous hücreli kanser
2. Adenokanser
3. Küçük hücreli kanser
4. Büyük hücreli kanser
5. Adeno-squamous kanser
6. Karsinoid tümör
7. Bronşial gland kanseri
8. Diğerleri

Akcığer kanseri tedavisinde, bugün kullanılan başlıca 3 yöntem vardır. Bunlar cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapidir. Ayrıca bunlarla kombine olarak immünoterapi de kullanılmaktadır (11). Hastaların pek az bir bölümü operasyon şansına sahiptir (8). Çoğunluğuna kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır. Her iki tedavide de amaç, sağlam dokulara en az zararı vererek tümörü ortadan kaldırmaya yönelmektir. Bu tedaviden en çok hücrenin nükleusu etkilenmektedir (4,11). Hayvan deneyleri ve hücre kültürlerinde bu tedavi yöntemlerinin etkileri incelenmiştir (5,7).



Resim 1: Malign squamous epitelyumda sitoplazmanın koyulaşması ve nükleer kromatinin dağılışı, aynı değişikliklerin fagosit hücrede de izlenmesi (Pap.X600).

GEREÇ VE YÖNTEM

1989 ve 1990 yıllarında hastane-mizde balgam ve bronşial lavaj tetkikleri ile akciğer kanseri tanısı konan 50 olgu çalışmaya alındı. Hastaların ortalamaya yaşları 61,7 olup, 8'i kadındı. 25 olgu squamous hücreli, 15 olgu adenokanser, 10 olgu da küçük hücreli kanser idi. Olguların inoperabl olmaları nedeni ile tedavi olarak kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Uyguladığımız kemoterapi protokolü Tablo-1'de görülmektedir.

Radyoterapinin başlangıcından 7-10 gün sonra, kemoterapinin 1'inci küründen sonra 1, 3, 6, 8 ile 12'nci aylarda hastalardan alınan balgamlar geniş ağızlı sıg plastik kaplarda toplandı.

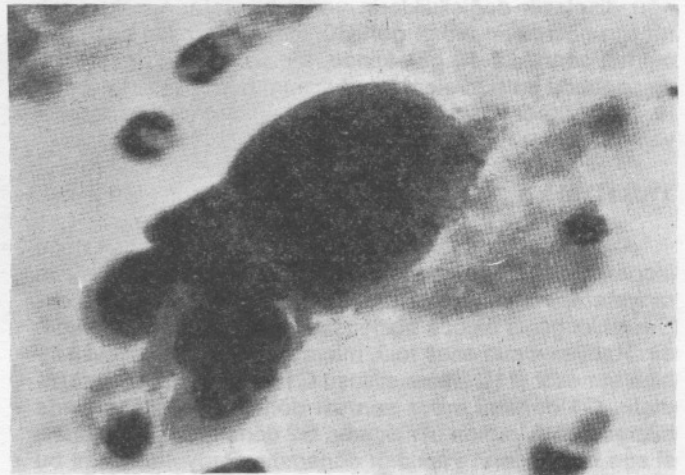
Dörder lama yayıldı. Derhal eşit oranda % 95'lik alkol + eter karışımında 30 dakika tesbit edildi ve Papanicolaou boyası ile EA-65 kullanılarak boyandı. İncelemeler ışık mikroskobunda yapıldı.

BULGULAR

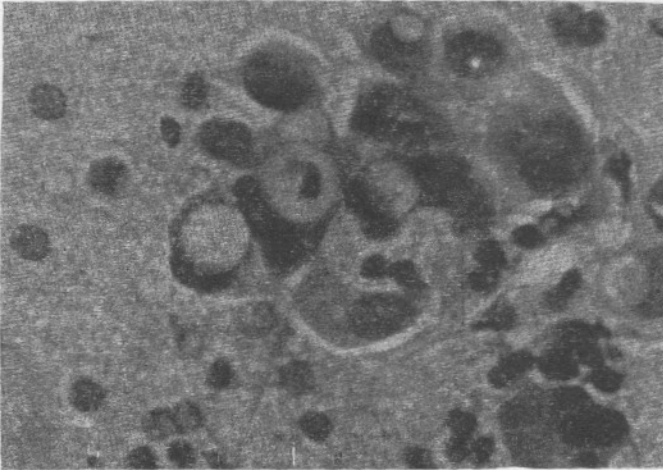
Hücrelerde; kür sayısı, doz ve süre ile paralel olarak artan nükleus ve stoplazma değişiklikleri saptandı (Resim 1, 2, 3).

NUKLEUSLARDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER:

1. Çeper düzensizliği
2. Boyunun büyümesi ve küçülmesi
3. Dansite artması ve azalması
4. Erime, parçalanma
5. Vezikülasyon, vakuolizasyon
6. Sayıca artma
7. Lobülasyon
8. Kromatinde soluk granüller halinde dağılıma
9. Nukleollerde belirginlik



Resim 2: Adenokarsinomada epitel sitoplazmalarındaki erime yanı sıra multinükleer değişiklikler (Pap.X600).



Resim 3: Small cell karsinoma epitelyumlarında sitoplazmik vakuolizasyon ve nukleuslarda soluklaşma (Pap.X 400).

SİTOPLAZMADA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER:

1. Çeper düzensizliği
2. Şekil bozukluğu
3. Daha koyu veya soluk boyanma
4. Vazikülasyon, vakuolizasyon
5. Erime, dağılma

Malign epitelyumlarda olduğu gibi bronşial silindrik epitelyumların sitoplazmalarında genişleme, vakuolizasyon, nukleer irileşme, polimorf nüveli lökositlerin nukleuslarında parçalanmanın artması ve bilhassa radyoterapiden sonra metaplazik squamous epitelyumların ve eozinofillerin çoğalması gibi değişiklikler de izlendi.

Kemoterapinin 1'inci ve 3'üncü aylarında belirgin olan değişiklikler, 3'üncü ve 6'ncı aylarda yerini diskariozi ve diskeratoz gibi değişikliklere bıraktı. 6'ncı aydan sonra bazı olgularda hücreler tamamen normal bir görünüm kazandı. Bunlardan 6, 8 ve 12'nci aylarda az miktar displazik hücrelere rastlandı. Bazı olgularda ise 6'ncı ayda da devam eden ağır displazik değişikliklerin yerini bu sefer karakteristik malign hücrelerin aldığı görüldü. Radyoterapinin başlangıcından sonraki 7-10 gün içinde, tedavi süresinde ve 1'inci ay sonunda da hücrelerde maksimum değişiklikler mevcuttu. Her iki tedavi şeklinde de hücresel değişiklikler benzer yapıda idi.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri tanısı konan olguların yarısından çoğu inoperabildir (8). Bu nedenle tedavide ağırlık kemoterapi ve radyoterapi üzerinedir. Her iki tedavide de hedef DNA'dır. Duyarlılık geniş ölçüde nukleuslardaki DNA içeriğine bağlıdır. Radyasyonun esas rolü, hücre çoğalma kapasitesini inhibe etmektir (11). Hücre siklusu G1-S-G2-Mitoz-G1 şeklindedir. G1 dönemi mitoz sonrası dönemdir. S döneminde hücrede DNA yapımı olmaktadır. G2 dönemi ise mitoz öncesi son hazırlıkların yapıldığı dönemdir. Radyoterapinin, bu sıklusta en fazla G2 ve mitoz fazında etkili olduğu bildirilmektedir (3,4,11).

Yapılan çalışmalarda radyoterapinin, hücre sitoplazma-

larında daha çok vakuolizasyona, nukleuslarda karyolizis ve piknoza neden olduğu, ayrıca radyoterapi sonrası balgamda eozinofillerin de arttığı gösterilmiştir (3,6,11).

Yine kanser hücrelerinde hücre siklusu hızlandığından, kemoterapötik ilaçlara, normal hücrelerden daha dayanıklı olduğu belirtilmektedir (4). Myleran, Bleomycin ve BCNU gibi genellikle alkileyici ajanların dev hücreler, nukleer hi-parkromazi, piknoz, multinukleer makrofaj formasyonu ve sitoplazmik keratinizasyon gibi değişiklikler oluşturduğu bildirilmiştir (5,6,7).

Literatür bilgileri ile benzer bulgularımızda radyoterapinin başlangıcından 1 hafta ve 10 gün sonra hücrelerde radyasyon etkisi görülmeye başladı. Kemoterapide ise 1'inci kürden sonra hücre morfolojilerinin değişmediği veya değişikliğin minimal düzeyde olduğu gözlemlendi. Yine radyoterapiden 1 ay sonra hiç malign hücre görülmediği durumlar olurken, kemoterapinin 1'inci ve 3'üncü aylarında terapötik bulgular belirginleşti. Tedaviden sonra birkaç yıl veya yaşam boyu süreceği belirtilen terapötik displazinin (6,11). olgularımızın çoğunda malign hücrelerle birlikte seyrettiği izlendi. Bu durum 6-8 ay gibi uzun süreler devam etti. Aşırı hipoksik olan rekürrent hücrelerin tedaviye az cevap vermelerine bağlı olarak da (11), bazı olgularda kemoterapi ve radyoterapiden sonra 6, 8 ve 12'nci aylarda malign hücrelerin tekrar sahneye hakim oldukları görüldü.

Sonuç olarak, akciğer kanserinde kemoterapi ve radyoterapinin hücrelerde meydana getirdiği değişikliklerin, sitolojik inceleme ile takip edilebileceği ve bu değişikliklerin tedaviyi izlemede yardımcı olabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Aisner S.C. and Matthews M.J.: Pathology of Lung cancer. In: Lung Cancer. Aisner J. (ed). New York, Edinburgh, London, Churchill Livingstone, p: 1-20 (1985).
2. Cohen M.H.: Natural history and clinical picture of carcinoma of the lung. In: Pulmonary Diseases and Disorders. Fishman A.P. (Ed). New York, Paris, Tokyo. Mc Graw Hill, p: 1931-1944 (1988).
3. Coia L.R., Moylan D.J. and Kraner S.: Therapeutic Radiology. Baltimore, Williams and Wilkins, p: 17-22 (1984).
4. Hellman S.: Principles of radiation therapy. In: cancer Principles and Practice of Oncology. De Vita V.T., Hellman S. and Rosenberg S.A. (Eds). Philadelphia, Pennsylvania, J.B. Lippincott Comp., p: 217 (1985).
5. Holoye P.Y., Jenkins D.E. and Greenberg S.D.: Pulmonary toxicity in long-term administration of BCNU. Cancer Treatment Reports, 60: 1691-1694 (1976).
6. Koss L.G.: Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. Vol 2, 3rd Edn. Philadelphia, London, New York, J.B. Lippincott Comp., p: 590-606 (1979).
7. Min K.W. and Gyorkey F.: Interstitial pulmonary fibrosis, atypical epithelial changes and bronchiolar cell carcinoma following busulfan therapy. Cancer, 22: 1027-1032 (1968).
8. Rosai J.: Ackerman's Surgical Pathology. Vol 1. 7th Edn. St. Louis, Toronto, Washington, D.C. The C.V. Mosby Comp. p: 295-344 (1989).
9. Seaton A., Seaton D. and Leitch A.G.: Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. 4th Edn. Oxford, Blackwell, p: 912-970 (1989).
10. Yenel F., Sözer K. and Erk M.: Akciğer Hastalıkları Ders Kitabı. İstanbul, Kırıl Mat., p: 71-86 (1987).
11. von Haam E.: Radiation cell changes. In: Compendium on Diagnostic Cytology. Wied G.L., Keebler C.M., Koss L.G. and Reagan J.W. (Ed). 6th Edn. Chicago, Illinois, Tutorials of Cytology, p: 239-353 (1990).