

BALGAMDA RADYOTERAPİYE BAĞLI HÜCRESEL DEĞİŞİKLİKLER (TEDAVİNİN İZLENMESİNDE YARARLI OLABİLİR Mİ?)

Doç. Dr. Dilek YILMAZBAYHAN (*), Uzm. Dr. Ahmet KİZİR (**), Uzm. Dr. Bilge BAVBEK (*), Uzm. Dr. Adnan YÖNEY (**)

ÖZET: Radyoterapinin hücreler üzerindeki etkisi ve oluşturduğu morfolojik değişiklikler iyi bilinmektedir. Bu çalışma balgamda bu bulguların saptanması ve tedavinin izlenmesinde kullanılabilirliğini araştırmak üzere planlanmıştır. Bir yıllık bir zaman dilimi içerisinde inoperabl akciğer karsinomlu, balgamda tümör hücreleri bulunan ve düzenli olarak izlenebilen 23 vakada tedavi öncesi, tedavi sırasında ve sonrasında balgamin sitolojik incelemesi yapılmıştır. Hücrelerde görülen değişiklikler ve prognoza etkisi kaynak veriler ışığında tartışılmış, hastaları izlemede yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY: Radiation Cell Changes In Sputum (Is it useful for following up the therapy?) Radiation cell changes are well known. In this study, we have examined the radiation cell changes in sputum, and its importance in observing the effects of therapy. In 23 cases of inoperabl lung cancer, which have had tumor cells in their sputum before and after radiotherapy were examined. The cytological changes and its relation to prognosis are discussed. We have found that it is reliable method for following-up the therapy.

GİRİŞ

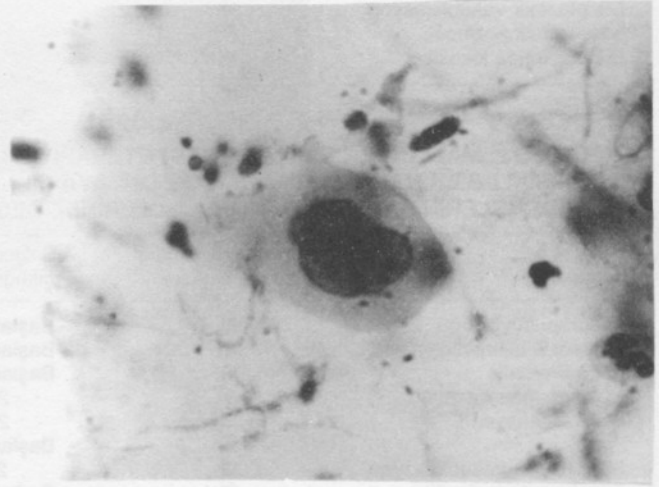
Akciğer karsinomlarının tanısında balgamin sitolojik incelenmesi ve hücre tipinin belirlenmesi yaygın olarak kullanılan, etkin bir yöntemdir (2,5,18). Birçok akciğer karsinomu tanı konulduğunda, inoperabl safhada olup, tedavisinde Radyoterapi (RT) ve Kemoterapi (KT) önemli yer tutmaktadır (19). Radyoterapinin benign ve malign hücreler üzerinde oldukça iyi araştırılmış etkileri vardır (3,4,10,15,16,18,21). Ancak prognoz takibinde sitolojik yöntemin etkinliğinin araştırılması daha çok kadın genital sisteminde yapılmıştır (3,4,7,13,14,16,17,21).

Bu çalışmada balgamin sitolojik incelemesi ile akciğer karsinomlu hastaların RT cevabının izlenmesi ve hücresel değişikliklerin prognoz üzerinde etkisi olup olmadığının saptanması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

1989-1990 Mart ayları arasını kapsayan bir yıllık dönemde İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na bronş karsinomu tanısı ile başvuran ve inoperabl bulunarak, RT uygulanması planlanan hastalar çalışma kapsamına alındı. Bu hastalar içerisinde balgamda tümör hücresi görülen 56 hasta seçildi. Radyoterapi öncesi; tedavi sırasında 20 Gy, 40 Gy ve 60 Gy ışınlanmadan sonra;

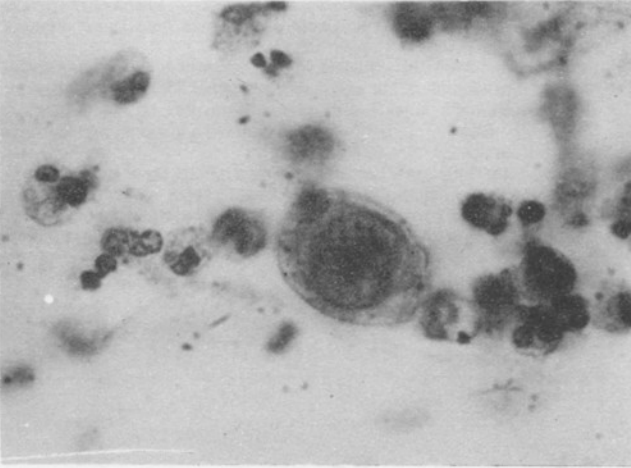
Tedaviyi izleyen 3 ay, 6 ay, 1 yıl ve 2 yıllık sürelerde balgamin sitolojik incelemesi yapıldı. Bu şekilde izlenebilen 22 vaka yassı epitel hücreli karsinom, 1 vaka adenokarsinom tanısı almıştı. Hastalardan spontan olarak elde edilen balgam, 4 lama yayılarak, % 95 etil alkolde fikse edildi, modifiye Papanicolaou yöntemi ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Yaymalarda zemin özellikleri, benign ve malign hücrelerde görülen değişiklikler belirlendi.



Resim 1: Radyoterapiye bağlı nükleolus belirginleşmesi ve multi-nükleasyon gösteren epitel hücresi (PAP x 1250).

* İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü



Resim 2: N/C oranının büyük olduğu, dejeneratif değişiklikler gösteren malign tümör hücresi (PAP x 1250).

BULGULAR

Balgamdan hazırlanan yayma preparatlarda zemin özellikleri, benign ve malign hücrelerde görülen morfolojik değişiklikler incelendi. Zeminde görülen özellikler değerlendirilken mukus (kalın ya da ince), Polimorf nüveli lökosit yoğunluğu (+, ++, +++), histiyositler, eritrositler, nekrozun varlığı gözönüne alındı. Mukusun kalın ya da ince iplikler halinde olmasının RT ile etkilenmediği görüldü. Lökosit yoğunluğunun 20-40 Gy'de arttığı belirlendi ve radyasyon pnömonisi

gelişen vakalarda belirgin olduğu saptandı. Histiyositler ve eritrositlerle ilişki bulunamadı. Nekrotik nekrobiotik hücre artıkları birçok vakada ilk sputumda da mevcut olup, RT için özellik göstermemekte idi (Resim 1,2,3,4).

Benign ve malign hücrelerde, nükleus ve sitoplazmada görülen değişiklikler belirlendi. Nukleusta N/C oranı, nukleolus, kromatin yapısı, vakuolizasyon, multinükleasyon, piknoz; sitoplazmada vakuolizasyon, boyanma değişikliği (eozinofil artışı), lökosit invazyonu değerlendirildi.

Benign ve malign hücrelerde RT'ye bağlı hücresel değişikliklerin görülme oranı ve ortaya çıkma dozu Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Vakalar izlendiğinde; balgamda tümör hücrelerinin kaybolduğu 3 vaka tedavi sırasında, 1 vaka tedavi bitiminde, 1 vaka 1 ve 1 vaka 1.5 yıl sonra eksitus oldu. Bu vakalarda nüks saptanamadı. 1 vakada ise 6. ayda nüks oldu ancak balgamda tümör hücresi görülmedi.

Sürekli tümör hücresi saptanan 6 vaka tümör nedeni ile, tedavi sırasında ya da takiben; balgamda ve radyolojik olarak tümör görülmeyen 1 vaka uzak metastas ile eksitus oldu. Balgamda atipik hücreler saptanan 5 vakada, 2-6 ay arasında tümör nüksü görüldü. 40 Gy'de atipik hücre görülen 1 vaka 6 ay sonra incelenmeden; 60 Gy'de atipik hücreler görülen 1 vaka ise 2.5 yıl sonra eksitus oldu.

TARTIŞMA

Sitolojik materyalde, radyoterapinin hücreler üzerinde oluşturduğu etki ve morfolojik değişiklikler birçok araştırmacı tarafından ayrıntılı olarak incelenmiştir (1,5,6,9,11,14). Tanımlanan özellikleri hem benign hem de malign hücrelerde belirlemek oldukça kolaydır. Bu değişiklikler hücrenin kalıtsal materyalini etkilediği takdirde tüm yaşam boyu sürebilir (10,21).

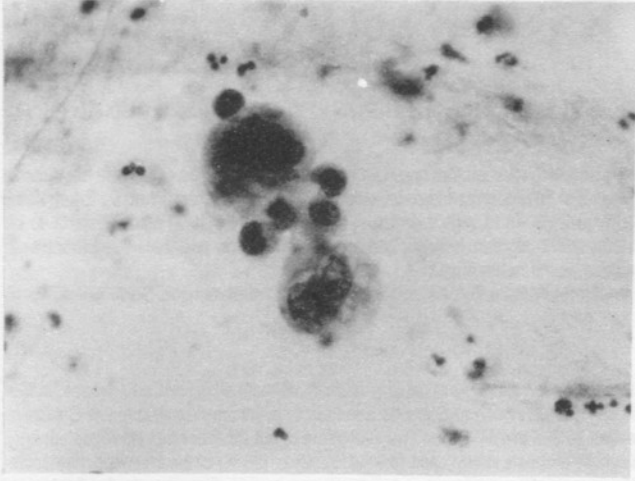
Ancak morfolojik olarak değişiklik gösteren tümör hücrelerinin proliferasyon ve transplantasyon yeteneği şüphelidir (10,21). Burada üzerinde önemle durulması gereken bir konu Patten (16) tarafından tanımlanan ve kapsamlı olarak araştırılan "post-radyasyon displazisi" kavramıdır. Bu konuda farklı yazarların farklı yorumları dikkati çekmektedir. Boschmann (3) bunu nüks tümörün öncüsü, Ceelen (4) ve Graham (8) iyi prognostik faktör. Patten (16) ise "malignite asosiyasyon değişikliği" olarak yorumlamaktadır. Kqss (13) ise yorum yapmamayı yeğlemektedir. Bu hücrelerin morfolojik özelliklerini değerlendirmek ve tümör hücrelerinden ayırmak da oldukça zordur (10,12,20). Yorum yapılmadığında hastayı izlemek gerekmektedir (3,12,16). Burada en önemli kriter N/C oranı olarak dikkati çekmektedir (10,16). Materyalizimizde bu oranın sabit kalması ve kromatin yapısı önemli bir ayırıcı bulgu olarak dikkati çekmiştir. "Atipi" saptanan 5 vakada 2-6 ay arasında nüks görülmesi, vaka sayımız az olmakla birlikte, görülen hücresel değişikliklerin nüks bir tümörün öncüsü gibi yorumlanması

TABLO 1: BENİGN HÜCRELERDE RADYOTERAPİYE BAĞLI HÜCRESEL DEĞİŞİKLİKLERİN GÖRÜLME ORANI VE ORTAYA ÇIKMA DOZU

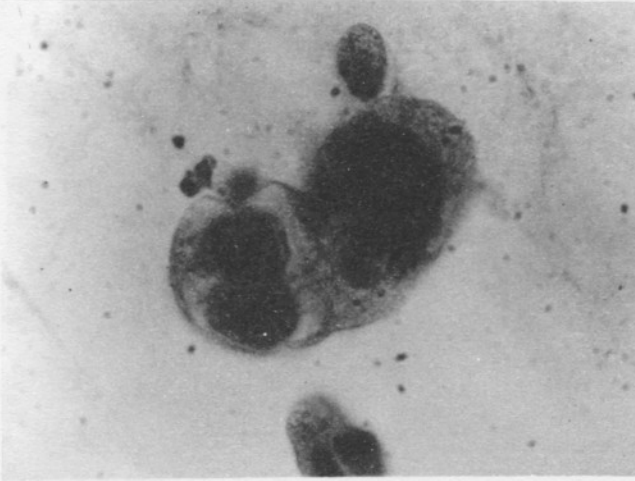
Bulgular	Bulgunun saptandığı vaka sayısı	Bulgunun ortaya çıktığı ışın dozu (Gy)	%
N/C oranında artma	22	20	95.6
Nukleolus belirginleşmesi	6	40	26.1
İnce kromatin	23	-	100
Nukleer vakuolizasyon	8	40	34.7
Multinükleasyon	19	20	82.6
Piknoz	19	20	82.6
Sitoplazmik vakuolizasyon	21	20	91.3
Sitoplazmik eozinofili	21	20	91.3
Sitoplazmada lökosit	17	20	73.9

TABLO 2: MALİGN HÜCRELERDE RADYOTERAPİYE BAĞLI HÜCRESEL DEĞİŞİKLİKLERİN GÖRÜLME ORANI VE ORTAYA ÇIKMA DOZU (MALİGN HÜCRELERİN SAPTANDIĞI 18 VAKA ÜZERİNDE DEĞERLENDİRME)

Bulgular	Bulgunun saptandığı vaka sayısı	Bulgunun ortaya çıktığı ışın dozu	%
NC/oranı büyüklüğü	18	Başlangıçta var	100
Nukleolus belirginleşmesi	6	Başlangıçta var	33.3
Kaba Kromatin	18	Başlangıçta var	100
Nukleer vakuolizasyon	9	20 Gy	50
Multinükleasyon	15	20 Gy	83.3
Piknoz	15	Başlangıçta var	83.3
Sitoplazmik vakuolizasyon	15	20Gy	83.3
Sitoplazmik eozinofili	17	Başlangıçta var	94.4
Sitoplazmada lökosit	14	20 Gy	77.8



Resim 3: Radyasyon atipisi gösteren hücreler (PAP x 1250)



Resim 4: Radyasyona bağlı değişiklikler gösteren malign tümör hücreleri (PAP x 1250).

na yol açmıştır. Buna karşın 1 vaka nüks olmaksızın 2.5 yıl yaşamıştır. Balgamda sürekli tümör hücreleri görülen vakalar ise tedavi sırasında ya da bitiminde eksitus olmuştur. Benign hücrelerde nukleus değişiklikleri 20-40 Gy'de, sitoplazmik değişiklikler 20 Gy'de ortaya çıkmıştır. Malign hücrelerde piknoz ve sitoplazmik eozinofili artışı, nekrotik bir tümör olan yassı epitel hücreli karsinomun sitolojik tablosunda tedavi öncesi de yer aldığı için, izlemede önemli bir bulgu oluşturmamaktadır. Balgamda tedavi başladıktan sonra tümör hücrelerinin görülmediği 6 vakada ise radyasyon fibrozisi gelişmiş ve hastalar eksitus olmuştur. Bu vakalardan birinde nüks olmasına karşın balgama hücre dökülmemiştir.

Sonuç olarak, radyoterapiye bağlı hücresel değişikliklerin iyi bilinmesi ve dikkatle yorumlanması gerekmektedir. Bu değişikliklerin tedavinin izlenmesinde etkin olabileceği de söylenebilir. Ancak balgamın düzenli olarak örneklenmesinde, radyasyon fibrozisi gibi çeşitli nedenlerle direkt smear yöntemlerine göre dezavantaj olduğu da unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bender, M.A.: Somatic chromosomal aberrations. Use in the evaluation of human radiation exposures. Arch Environ Health 16: 556 (1986).
2. Bibbo, M.: Comprehensive Cytopathology. WB Saunders Company. Philadelphia (1991).
3. Boschann, H.W.: Radiation changes in benign cells of the female reproductive tract. In Compendium on Diagnostic Cytology. Seventh Edition. Edited by GL Wied, CM Keebler, LG Koss, SF Patten, DL Rosenthal. Chicago, Tutorials of Cytology 1992: 182-190.
4. Ceelen, G.H.: Persistent radiation changes in vaginal smears and their meaning in the prognosis of squamous cell carcinoma of the cervix. Acta Cytol 10: 350(1962).
5. Evans, H.J.: Chromosome aberrations induced ionizing radiations. Intern Rev. Cytol. 13: 221 (1962).
6. Fogg, L.C., Warren, S.: A comparison of the cytoplasmic changes induced in the Walker rat carcinoma 256 by different types and dosages of radiation. I. The Golgi apparatus. Am J Cancer 31: 1 (1937).
7. Graham, R.M., Graham, J.B.: A cellular index of sensitivity to ionizing radiation. The sensitization response. Cancer 6: 215 (1953).
8. Graham, R.M.: The Cytologic Diagnosis of Cancer. Second ed. W.B. Saunders, Philadelphia, (1963).
9. Gray, L.H.: In Ciba Foundation Symposium, "Ionizing Radiations and Cell Metabolism" Ed. GEW. Wolstenholme and CM O'Connor, : 255 J & A Churchill, London (1956).
10. Haam, E.: Radiation cell changes. In Compendium on Diagnostic Cytology. Seventh Edition Ed.b By GL Wied, CM. Keebler, LG, Koss, SF, Patten, DL Rosenthal. Chicago, Tutorials of Cytology (1992): 171.
11. Howard, A.: In Ionizing Radiations and Cell Metabolism. A Ciba Foundation Symposium. Ed By GEW. Wolstenholme and CM, O'Connor, J & A Churchill Ltd, London (1956).
12. Kennedy, S., erino, M.J., Swain, S.M., Lippman, M.E.: The effects of hormonal and chemotherapy on tumoral and nonneoplastic breast tissue. Hum Pathol 21: 192 (1990).
13. Koss, L.G.: Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. Third Ed. JB Lippincott Company. Philadelphia (1979).
14. Masabuchi, K., Kubo, H., Tenjin, Y., Ono, M., Yamazaki, M.: Follow-up studies by cytology on cancer of the cervix uteri after treatment. Acta Cytol 13: 323 (1969).
15. Öztekin, İ., Kartaloğlu, Z., Uçmaklı, E., Aydılek, R., Üskent, N., Dorkip, O., Baloğlu, H.: Akciğer kanseri hücrelerinde kemoterapi ve radyoterapiye bağlı sitolojik değişiklikler. Türk Patoloji Dergisi 8-1: 20 (1992).
16. Patten, S.F.: Postradiation dysplasia of the uterine cervix: Cytopathology and clinical significance. In Compendium on Diagnostic Cytology. Third Edition. Ed By GL, Wied, LG, Koss, JW, Reagan. Chicago, Tutorials of Cytology (1974): 340-346.
17. Seydel, H.G.: Radiation induced changes in the cytoplasmic acridine orange staining of exfoliated cells. Cancer 18: 937 (1965).
18. Takahashi, M.: Color Atlas of Cancer Cytology. Igaku Shoin Ltd. Tokyo: 57 (1993).
19. Thurlbeck, W.M.: Pathology of the lung. Thieme Medical Publishers. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York: 311-360 (1988).
20. Wachtel, M.S., Thaler, H.T., Gangi, M.D., Hajdu, S.I.: Immunoperoxidase staining of cervicovaginal smears after radiotherapy. Acta Cytol 36-3: 305 (1992).
21. Walloch, J.L., Hong, H.Y., Bibb, L.M.: Effects of therapy on all body sites. In Comprehensive Cytopathology. Edited by M.Bibbo. WB Saunders Company. Philadelphia: 860 (1992).