# Akciğer Adenokarsinomları

**Dr. Leyla Memiş**[1],

Akciğer tümörleri içinde adenokarsinom, gelişmiş ülkelerde, %40'lık oran ile skuamöz hücreli karsinomun önünde ilk sıradaki karsinom haline gelmiştir [1,2]. Diğer bronkojenik karsinom tiplerine oranla kadın cins ve genç yaş grupta daha sık izlenir [3,4]. Sigara ile ilişkisi skuamöz hücreli ve küçük hücreli karsinomlarda olduğu gibi kuvvetli değildir. Gene de büyük hücreli andiferansiye karsinoma oranla daha iyi bilinen bir ilişki söz konusudur. Hiç sigara içmeyenlerle, sigarayı bıraktıktan uzun seneler sonra akciğer kanseri gelişenlerde de en sık görülen karsinom tipi olarak bilinmektedir [5,6].

Sigara içmeyenlerde görülen en sık karsinom tipi olması, sigara dışındaki, ailesel hikaye, genetik, mesleksel-çevresel karsinojenler ve pasif içiciliği gündeme getirmektedir[7].

İnce iğne aspirasyon biyopsilerinin pratikte sık kullanılır hale gelmesi de özellikle periferde yerleşen adenokarsinomların, önceki yıllara oranla daha kolay tanı almasına yardımcı olmaktadır [7].

Akciğer adenokarsinomunun sitolojik ve histolojik heterojenite göstermesi en özgün karakteristiğidir. Ancak bu heterojenik sellüler orijin ve diferansiasyon patolojik ve biyolojik davranışı komplike hale getirir [8].

Akciğer tümörlerinin sınıflamasında uzun yıllar boyunca WHO klasifikasyonu temel oluşturmuştur [9]. Buna göre adenokarsinomlar asiner, papiller, bronkioloalveoler ve mukus yapan solid karsinom olmak üzere dört tipe ayrılmaktadır. Ancak 1981'den bu yana klasifikasyonun güncel hale getirilmemesi, bu sahanın uzmanlarını yeni klasifikasyon oluşturmaya yöneltmiştir. Bu çalışmada M.J. Saldana 'nın 1990 yılında önerdiği adenokarsinom sınıflaması dikkate alınacaktır [2]).

Saldana, adenokarsinomları dört alt gruba ayırır (Tablo 1). Periferal bronkojenik adenokarsinom, sentral bronkojenik adenokarsinom, bronkioloalveoler tümörler ve diffüz interstisyel fibrozis zemininde gelişen adenokarsinomlar. Periferal adenokarsinomlar %70-80 oran ile en büyük grubu oluşturur. Bu grup içinde asiner, papiller, mukus yapan solid karsinom ve adeno skuamöz karsinom yer alır. Ender görülen subtipler ise ancak literatürde olgu sunumları şeklinde yer almaktadır. Santral bronkojenik adenokarsinomlar, nadir de olsa büyük ve orta çap bronşlardan köken alarak gelişebilir [2]. Bu olgularda metastaz olasılığı her zaman göz önünde tutulmalıdır.

Bronkioloalveoler tümörler, müsinöz veya nonmüsinöz lepidik, papiller veya solid gelişim patternlerinde %20-30 oranlarla, adenokarsinomların ikinci büyük grubunu oluşturur. Lepidik pattern, alveoler çatı boyunca ilerleyerek gelişen tümörü tarifler. Eğer periferik yerleşimli bir tömür en azından periferde lepidik pattern içeriyor veya ağırlıklı olarak papiller yapılardan oluşuyorsa bronkioloalveoler karsinom olarak dikkate alınmalıdır [10]. Karsinomların dışında bronkioloalveoler tümörler grubuna dahil edilen ve bir kısmı öncü lezyonlar olarak kabul gören benign örnekler de vardır. histolojide gözlenen bu çeşitlilik, adenokarsinomların sitolojik tiplerinde de izlenir [3]). Tablo II'de görüldüğü gibi beş ayrı tip hücre orijin oluşturabilir. Bronşial yüzey epiteli, goblet hücresi, bronşial gland hücresi, Clara hücresi ve Tip II alveol epitel hücresi ile bu hücrelerin mikst formu tümörlerde saptanır. Adenokarsinomların ışık mikroskobik ve sitolojik özellikleri bu köken hücreler hakkında biraz fikir verebilmekle birlikte, el-

**A- PERİFERAL BRONKOJENİK ADENOKARSİNOM (%70-80)**

**Sık görülen tipler:**
- Asiner
- Papiller
- Mukus yapan solid karsinom
- Adenoskuamöz karsinom

**Nadir görülen tipler**
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Kolloid karsinom
- Kolonik tip karsinom
- İntestinal tip karsinom
- Hepatoid karsinom
- Fetal akciğer tipi adenokarsinom
- Mezotelyoma tipi adenokarsinom

**B- SANTRAL BRONKOJENİK ADENOKARSİNOM (Nadir)**

**C- BRONKİOLOALVEOLER TÜMÖRLER (%20-30)**
- Bronkioloalveoler karsinom
  - Müsinöz ve nonmüsinöz, Lepidik Tip
  - Papiller
  - Solid
- Papiller Adenom
- Alveoler Adenom
- Pulmoner müsinöz kistik tümör
- BAK'ya benzeyen papiller nodüller

**D- DİFFÜZ İNTERSTİSYEL FİBROZİS-SKAR-ADENOKARSİNOMU (Nadir)**

**Tablo 1** : Akciğer Adenokarsinomlarının Histolojik Sınıflaması

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

| |
|---|
| 1- BRONŞİAL YÜZEY EPİTEL TİPİ |
| (Mukus yapımı yok, ya da çok az) |
| 2- Goblet Hücre Tipi |
| 3- Bronşial Gland Hücre Tipi |
| 4- Clara Hücre Tipi |
| (%50'nin üzerinde orijin hücredir) |
| 5- Tip II Alveoler Epitelyal Hücre Tipi |
| 6 Mikst Hücreli Tip |

**Tablo 2 :** Akciğer Adenokarsinomu Sitolojik Tipleri

betteki en kesin tanı koydurucu bulgular özellikle elektron mikroskobik inceleme ile mümkün olmaktadır. Tarif edilen bu hücrelerden Clara hücresi, goblet hücresi ve tip II pnömosit bronkioloalveoler karsinomun sitolojik tiplerini oluşturur. [11-13].

Sitolojik tiplendirmede immünohistokimyasal tekniklerde yararlıdır. Goblet hücresi lizozim,bronşial gland epitel hücresi laktoferrin,tip II pnömosit ise Sürfaktan Apoprotein ile pozitif reaksiyon verir. Sürfaktan Apoprotein diğer köken hücre tiplerinde de pozitif sonuçlar verebildiği için, akciğer adenokarsinomlarının tanısı, özellikle metastatik lezyonlardan ayırımında oldukça yararlıdır [2,3]. Solid tipteki adenorkarsinomlarda, büyük hücreli andiferansiye karsinomlardan ayırım zor olabilir. Bu vakalarda müsin boyaları ile pozitiflik saptanması, veya seyrek bile olsa asiner yapıların gözlenmesi adenokarsinom tanısı koydurur [2]. Adenoskuamöz karsinom WHO klasifikasyonu dahil birçok klasifikasyonda kombine tümör olarak kabul görmesine karşın Saldana klasifikasyonunda adenokarsinom varyantı olarak dikkate alınmaktadır.

Adenokarsinomların öncü lezyonlarının gelişiminde skar dokusunun yeri uzun yıllardan beri tartışılmakta ve adenokarsinomlarda etyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. Ancak detaylı çalışmalar skar dokusunun karsinomlarda neden değil, sonuç olduğunu ortaya koymaktadır [14]. Pulmoner arterlerin neoplastik invazyon ve oklüzyonu, neoplastik doku ile dolan akciğer dokusunda tekrarlayan iskemik nekrozlara yol açmakta, nekrotik materyalin absorbsiyonu sonrasında akciğer çatısında kollaps, sentral elastik lif ve antrakotik pigmentten zengin skar dokusu ile sonlanmaktadır [14]. Dolayısıyla karsinomlara eşlik eden lokalize fibrotik reaksiyonların etyolojik faktör olması uzak olasılık haline gelmektedir. Buna karşılık, skleroderma akciğeri, asbestozis gibi diffüz interstisyel fibrozis olgularında fibrotik zemin üzerinde alveol epitel hiperplazileri gelişmekte ve gerçek skar karsinomları ortaya çıkabilmektedir [15].

Öncü lezyonlar içinde fibrotik reaksiyon olmadan ortaya çıkan alveol epitel proliferasyonları önem taşır [16]. Bunlar içinde atipik adenomatöz hiperplazi ile eş anlamlı kabul edilen bronkioloalveoler hücreli adenomlar tariflenmiştir [17-19]. Bu lezyonların biyolojik davranışlarının belirlenmesi morfometrik yöntemler ve hücre proliferasyon kapasitesini ortaya koyan immünhistokimyasal yöntemlerle mümkün olur [20,21]. Bronkioloalveoler hücreli adenomlar, çapları birkaç milimetrik nodüller şeklindedir. Minimal atipi ve lepidik pattern gösterirler. Bu öncü lezyonlardan karsinom gelişimi kolon polipozisindeki adenoma-karsinoma, gelişimi ile analog olarak düşünülmektedir [18].

Alveoler pnömositler ve septal mezankim hücrelerinin kombine proliferasyonundan oluşan Alveoler Adenom'un öncü lezyonlarla ilişkisinin olmadığının hatırlanması gerekir [22].

Adenokarsinomların prognozunun belirlenmesinde TNM sistemi yeterli olmayabilir. Çünkü çapı 15 mm'nin altında olmasına karşın %20'ye varan oranda lenf nodülü metastazı saptanabilir [3].

Bu yüzden lezyonu erken saptama ve mediastinal lenf nodu diseksiyonunu içeren cerrahi müdahaleler küçük çaplı adenokarsinomlarda da gerekli olabilir. 2 cm çapın altında, vasküler invazyonu olmayan, düşük mitotik indeks ve minimal fibröz skarlaşma içerenler Erken Evre adenokarsinom olarak kabul edilir [8,23,24]. Bu lezyonlarda pattern eğer sadece lepidik bronkioalveoler karsinom veya bu tabloya eşlik eden fibrotik odaktan oluşuyorsa lenf nodu diseksiyonun gerekli olmadığı öne sürülmektedir [8]. Buna karşılık aktif fibroblastik odak, az diferansiye adenokarsinom, tübüler adenokarsinom veya kompressiv büyüme patterni gösteren papiller adenokarsinomlar, lenf nodu diseksiyonun gerekliliğini düşündüren ileri evre adenokarsinomlar olarak görülmektedir.

Adenokarsinomlarda prognozu belirlemede genel olarak diferansiyasyonun önemli olduğu ve nükleer DNA içeriğinin az diferansiye ve ileri evre karsinomlarda arttığı saptanmaktadır [25]. Anormal DNA içeriği nükleer atipi ile karakterize olmaktadır. Tüm tariflenen histopatolojik tipler içinde bronkioloalveoler karsinoma ortalama yaşam süresi açısından en iyi prognoza sahip tümör olarak belirlenmektedir [26].

## KAYNAKLAR


1. Travis, WD, Travis, LB, Devesa, SS: Lung Cancer. Cancer, 1995, 75 (1 supp 1) : 191-202.
2. Saldana, MJ : Pathology of pulmonary disease. J.B. Lippincott Comp. Philadel. s: 532, 1994.
3. Nonomura, A., Mizukami Y., Shimizu et all: Clinikopathological study of primary malignant tumors of the lung: An analysis of 993 tumors resected at the Kanazawa University Hospital between 1979-1993. J. Surg. Oncol. 1995, 58: 5-11.
4. Rocha MP., Fraire AE., Guntupalli KK., Greenberg SD: Lung cancer in the young. Cancer-Detect - Prev. 1994, 18: 349-355.

5. Muscat JE., Wynder EL: Lung cancer pathology in smoker, ex-smokers and never smoker. Cancer - Lett. 1995, 6: 1-5.
6. Brownson RC., Loy TS., Ingram et all: Lung cancer in nonsmoking women. Histology and survival patterns. Cancer. 1995, 75: 29-33.
7. Sternberg SS: Diagnostic surgical pathology. Raven Press. New York. Vol 1. s: 1064, 1994.
8. Noguchi M., Morikawa A., Kawasaki M et al: Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. Cancer. 1995, 75: 2844-2852.
9. The World Health Organization. Histological typing of lung tumors. Sec. ed. Geneva, 1981.
10. Singh G., Katyal SI., Torikata C: Carcinoma of type II pneumocytes. Am. J. Pathol. 1981, 102: 195-208.
11. Clayton, F: Bronchioloalveolar carcinomas. Cell types, patterns of growth and prognostic correlates. Cancer, 1986, 57: 1555-1564.
12. Elson EC., Moore SP., Johnston WW: Morphologic and immunocytochemical studies of bronchioloalveolar carcinoma at Duke university Medical center. Analytical and Quantitative cytology and histology. 1989, 11 (4): 261-274.
13. Dekmezian R., Ordonez N., Mackay B: Bronchioloalveolar adenocarcinoma with myoepithelial cells. Cancer, 1991, 67: 2356-2360.
14. Kolin A., Koutoulakis T: Role of arterial occlusion in pulmonary scar cancers. Hum. Pathol 1988, 19: 1161-1167.
15. Meyer E.C, Liebow A.A.: Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. Cancer 1965, 18: 322.
16. Kerr KM., Carey FA., King G., Lamb D: Atypical alveolar hyperplasia : Relationship with pulmonary adenocarcinoma, p53, and c-erbB-2 expression. J. Pathol. 1994, 174; 249-256.
17. Kodama T., Biyawjima S., Watanabe S., Shmosato, Y: Morphometric study of adenocarcinomas and hyperplastic epithelial lesions in the peripheral lung. Am. J. Clin. Pathol. 1986, 85: 146-151.
18. Miller, R., Nelems, B., Evans, KG et all: Glandular neoplasia of the lung. a proposed analogy to colonic tumors. Cancer 1988, 61: 1009-1014.
19. Singh G., Katyal S.L., ordonez et all.: Type II pneumocytes in pulmonary tumors. Implications for histogenesis. Arch. Pathol. Lab. Med. 1984, 108: 44-48.
20. Mori, M., Chiba R., Takahashi T: Atypical adenomatous hlperplasia of the lung and its differentiation from adenocarcinoma. Characterization of atypical cells by morphometry and multivariate cluster analysis. Cancer, 1993, 72(8): 2331 - 2340.
21. Kitamura H., Kameda Y., Nakamura N et all: Proliferative potential and p53 overexpresion in precursor and early stage lesions of bronchioloalveolar lung carcinoma. Am. J. of Pathol. 1995, 146: 876-887
22. Yousem SA., Hochholzer L: Alveolar adenoma Human Pathology, 1986, 17: 1066-1071.
23. Takise A., Kodama T., Shimosato Y et all: Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung lesions less than 2 cm ın diameter. Cancer, 1988, 61: 2083-2088
24. Kurokawa T., Matsuna Y., Noguchi M., et all: Surgically curable "early" adenocarcinoma in the periphery of the lung. Am. J. Surg. Pathol. 1994, 18: 431-438.
25. Asamura H., Hakajima, T., Mukai et all: DNA cytofluorometric and nuclear morphometric analysis of lung adenocarcinoma. Cancer 1989, 64: 1657-1664
26. Sorensen JB., Hirsch FR., olsen J: The prognostic implication of histopatholoic subtyping of pulmonary adenocarcinoma according to the classification of the World Health Organization. Cancer 1988, 62: 361-367