

Akciğerin Küçük Hücreli Dışı Karsinomlarında Sitomorfolojik ve Klinikopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Mine G. Güllüoğlu¹, Zeki Kılıçaslan², Göksel Kalaycı³, Alper Toker³, Dilek Yılmazbayhan¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Sitopatoloji Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Günümüzde en sık rastlanan ve en ölümcül kanser türleri arasında yer alan akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör, tümörün tanı konduğu sıradaki evresidir. Bu çalışmada, küçük hücreli dışı akciğer tümörlerinde, transtorasik ince iğne aspirasyon materyalindeki sitomorfolojik özellikler ile klinikopatolojik parametreler karşılaştırıldı ve bu özelliklerin prognostik anlamı olup olmadığı araştırıldı. Çalışmaya, tanısı transtorasik ince iğne aspirasyonu ile konan ve opere edilerek tam tümör rezeksiyonu yapılan 51 hasta dahil edildi. Bunlardan 17'si skuamöz hücreli, 24'ü adeno-, 7'si büyük hücreli ve üçü adenoskuamöz karsinomdu. İzlem süresi medyan 32 aydı. Hastalara ait ince iğne aspirasyon materyallerinden hazırlanan yaymalar arşivden çıkarılarak yeniden incelendi ve yayma hücreliliği, tümör hücrelerinin gruplaşma ve dağılıma eğilimleri (diskohezyon özelliği), hücresel pleomorfizm yeniden değerlendirildi ve derecelendirildi. Daha hiposellüler olan yaymaların izlendiği tümörlerde sağkalım süresinin daha kısa olduğu görüldü. Ancak, bu özellik diğer klinikopatolojik özelliklerle korelasyon göstermediğinden, ileri yoruma gidilemedi. Daha diskohefiz özellikler taşıyan aspiratların daha büyük çaplı tümörlerden elde edildiği gözlemlendi. Bu tümörlerin aspiratlarındaki hücrelilik ve hücresel pleomorfizm derecesi daha yüksekti. Erken evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında sitomorfolojik özelliklerin güvenilir birer prognostik parametre olmadığı sonucuna varıldı. Ancak, bu çalışma, inoperabl olan ileri evre tümörler de dahil olmak üzere, daha geniş bir hasta serisi üzerinde tekrarlanarak bu sonucun evreden ve operabiliteden bağımsız olup olmadığı araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: akciğer kanseri, sitoloji, transtorasik ince iğne aspirasyonu, sitomorfoloji, tanı, prognoz

Toraks Dergisi, 2005;6(3):181-188

ABSTRACT

Association Between Cytomorphological and Clinicopathological Features of Nonsmall Cell Lung Carcinoma

The most important prognostic factor for lung carcinoma which is one of the most common cancer types, is the stage of the tumor. In this study, we assessed the prognostic importance of cytomorphological features of lung carcinoma in transthoracic fine needle aspiration biopsies with their clinicopathologic correlation.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Mine G. Güllüoğlu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
Sitopatoloji Bilim Dalı, Millet Cad. Çapa 34390 Topkapı, İstanbul
Tel : (0212) 414 23 99
Faks : (0212) 631 13 67
E-posta : gulluoglu.mg@lycos.com
mggullu@istanbul.edu.tr

Bu çalışmanın bir bölümü XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda (Gaziantep, 1-6 Ekim 2004) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Fifty-one patients with lung carcinoma (17 squamous cell, 24 adeno-, 7 large cell and three adenosquamous carcinomas) were diagnosed cytologically by transthoracic fine needle aspiration. All tumors were resected completely. Median follow-up period was 32 months. The slides of the aspirates were retrieved from the archive and reviewed. The cellularity, cellular pleomorphism and cellular dyscohesion capacity of the malignant cells were assessed and scored. Although the overall survival of the patients with tumors revealing hypocellular aspirates were found to be dismal, this cytomorphological feature did not correlate with other clinicopathological parameters. The larger tumors tended to yield aspirates with more dyscohesive features, and cellular pleomorphism and cellularity scores were higher in these tumors. As a result, the cytomorphological features of early stage non-small cell lung carcinomas were not found to be reliable parameters regarding prognosis. However, further studies with large series including patients with advanced stage tumors should be awaited to clarify this issue.

Keywords: lung carcinoma, cytology, transthoracic fine needle aspiration, cytomorphology, diagnosis, prognosis

Toraks Dergisi, 2005;6(3):181-188

Geliş tarihi: 02.01.2005

Kabul tarihi: 17.04.2005

GİRİŞ

Primer akciğer kanseri, 1930'lara kadar sık rastlanmayan bir kanser türüydü. 1920'de 956 akciğer kanseri vakası bildirilmişken, durum 1950'de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmeye başlanmıştır [1]. Son yıllarda tüm dünyada en sık tanı konulan ve hem kadınlarda hem erkeklerde en sık mortaliteye neden olan kanser tipidir [1,2]. Bu özelliğiyle, erkeklerde gastrik karsinomun, kadınlarda meme karsinomunun önüne geçmiştir [1,3]. Ne yazık ki, 1960'lardaki tüm hastaların 5 yıllık sağkalım oranı olan %8, geliştirilen yeni tedavi yöntemlerine karşın, günümüzde sadece %15'e kadar yükseltilebilmiştir [4]. Lenf gangliyoni invazyonu olmayan hastalarda bile 5 yıllık sağkalım oranı %50 ile %70 arasındadır [5]. En önemli prognostik faktör, tümörün tanı konulduğu sıradaki evresidir [6]. Tümör genelde ileri evrede fark edildiğinden, hastaların %15'inden daha azı cerrahi şansını elde edebilmektedir [7]. Prognozu belirlemede, ayrıntılı histopatolojik incelemelerin ve klinik prognostik faktörlerin yararı sınırlıdır [8]. Kesin tanı koymaya yönelik yöntemler arasında sitopatolojik yöntemler başta gelmektedir. Bu amaçla kullanılan sitopatolojik materyaller balgam, bronş lavajı, bronş fırçalama, bronkoalveoler lavaj, transbronşiyal ve transtorasik ince iğne aspirasyon materyalleridir [9].

Akciğer malignitelerinin tanısında gerek eksfoliyatif, gerekse ince iğne aspirasyon sitolojisinin yeri tartışmalıdır. Özellikle, cerrahi şans olmayan hastalarda malign tümörün sadece sitolojik özellikleri gözlemlenebilmektedir. Ancak, şimdiye kadar sitolojik materyaldeki hücre morfolojik özelliklerin prognostik belirleyici olarak po-

tansiyeli üzerinde durulmamıştır. Sadece sitolojik materyalin incelenemediği ileri evre tümörlerde bu özelliklerin, varsa prognostik değerinin ortaya konulması yararlı olacaktır.

Bu çalışmanın amacı, akciğer tümörlerinde, özellikle periferik yerleşimli kitlelerin tanısında en etkin yöntem olan transtorasik ince iğne aspirasyon materyalindeki sitomorfolojik özellikleri, klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırmak ve bu özelliklerin prognostik anlamı olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, 1991-2001 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda rezeksiyonu yapılan akciğer karsinomlu hastalar arasından sitolojik tanısı Patoloji Anabilim Dalı, Sitopatoloji Bilim Dalı tarafından transtorasik ince iğne aspirasyonu ile konulan 51 hasta dahil edildi. Merkezimizde, sözü edilen yıllar arasında, transtorasik iğne aspirasyonu ile yaklaşık 900 adet küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı konulmuştur. Bu hasta grubunun seçilmesinin nedeni, bu hastalarda patolojik evrenin kesin olarak biliniyor olması ve tümörlerin sitomorfolojik ve histomorfolojik özelliklerini de karşılaştırma amacını taşımamızdır.

Klinikopatolojik özellikleri Tablo I'de gösterilen 51 hastanın transtorasik ince iğne aspirasyon materyallerine ait yayma preparatları arşivden çıkarılarak sitolojik ve histolojik tanıları dikkate alınmadan yeniden gözden geçirildi. Arşiv preparatlarının incelenmesi sırasında, değerlendirmede homojenizasyonu sağlamak amacıyla sadece Papanicolaou boyalı yaymalar değerlendirilmeye alındı.

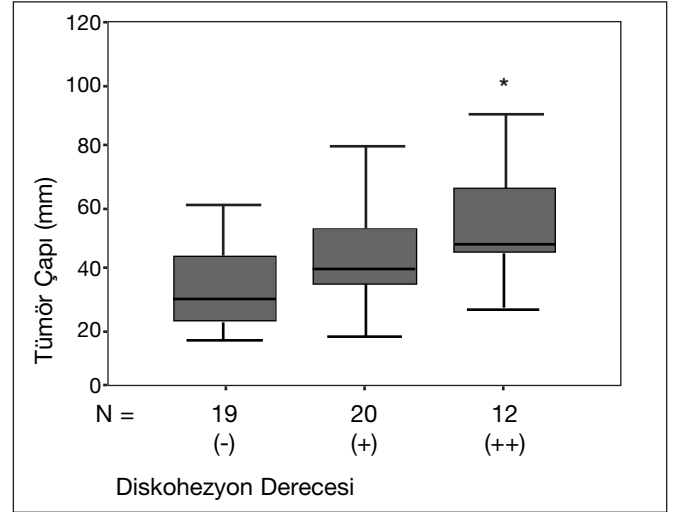
Tablo I. Hastaların klinikopatolojik özellikleri

| | n | (%) |
|---------------------------|----|--------|
| Toplam | 51 | (100) |
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 5 | (9.8) |
| Erkek | 46 | (90.2) |
| Yaş (ortalama 60.2±10.03) | | |
| Ortalamanın altında | 26 | (51) |
| Ortalamanın üstünde | 25 | (49) |
| Tümör lokalizasyonu | | |
| Periferik | 31 | (60.8) |
| Santral | 20 | (39.2) |
| Sağ akciğer | 34 | (66.7) |
| Sol akciğer | 17 | (33.3) |
| Üst lob | 32 | (62.7) |
| Orta lob | 1 | (2.0) |
| Alt lob | 15 | (29.4) |
| Üst-alt lob | 2 | (3.9) |
| Yaygın | 1 | (2.0) |
| Tümör çapı | | |
| ≤ 3 cm | 17 | (33.3) |
| > 3 cm | 34 | (66.7) |
| Histolojik tanı | | |
| Skvamöz hücreli karsinom | 17 | (33.3) |
| Adenokarsinom | 24 | (47.1) |
| Büyük hücreli karsinom | 7 | (13.7) |
| Adenoskvamöz karsinom | 3 | (5.9) |
| Stromal dezmozoplazi | | |
| Dezmozoplazi (-) | 17 | (33.3) |
| Dezmozoplazi (+) | 18 | (35.3) |
| Dezmozoplazi (++) | 16 | (31.4) |
| Nekroz | | |
| Nekroz (-) | 12 | (23.5) |
| Nekroz (+) | 21 | (41.2) |
| Nekroz (++) | 18 | (35.3) |
| Lenf gangliyonu tutulumu | | |
| N0 | 35 | (68.6) |
| N1 | 11 | (21.6) |
| N2 | 5 | (9.8) |
| Patolojik evre | | |
| IA | 9 | (17.6) |
| IB | 22 | (43.1) |
| IIA | 1 | (2.0) |
| IIB | 9 | (17.6) |
| IIIA | 7 | (13.7) |
| IIIB | 1 | (2.0) |
| IV | 2 | (3.9) |

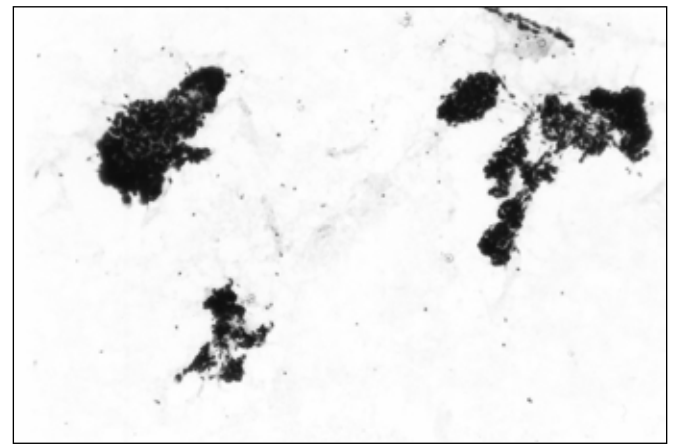
Mikroskopik Değerlendirme

Vakalara ait ortalama 5 adet Papanicolaou boyalı yayma preparatı (en az 1, en fazla 10 adet yayma) yeniden incelendi. Yaymaların hücreliliği, hücrelerin diskohezyon derecesi (tek tek dağılımı ve topluluk oluşturma özellikleri) ve hücresel pleomorfizm değerlendirildi ve derecelendirildi (Şekil 2a, b, c; 3a, b).

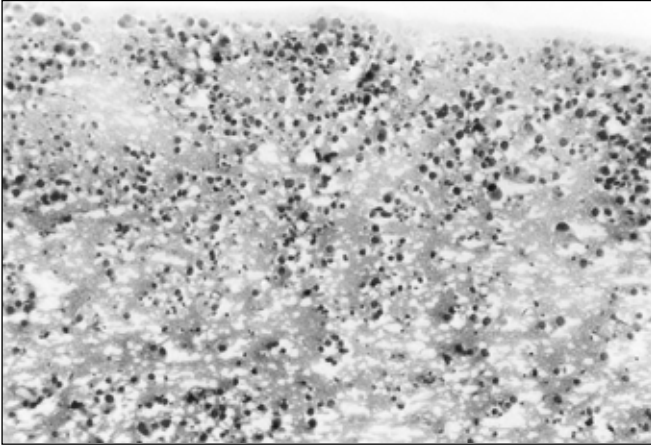
Tümörler, yaymaların hücrelilik derecesine göre iki kategoriye ayrıldı. En az iki yaymada üç küçük büyütme alanı başına beşten fazla büyük hücre topluluğu ya da 20'den fazla tek ya da ikili-üçlü hücre toplulukları görülen aspirasyon materyalleri hipersellüler kabul edildi.



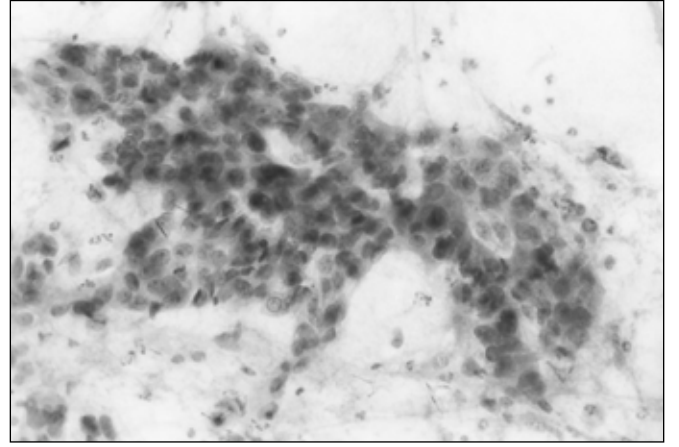
Şekil 1. Tümör çapı ile tümör hücrelerinin diskohezyon derecesi arasındaki ilişki.



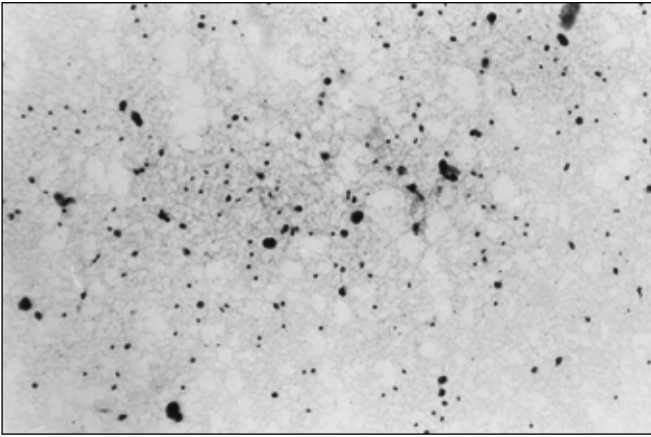
Şekil 2a. Hipersellüler grupta yer alan ve diskohezyon özelliği (-) olarak değerlendirilen bu vakada hücrelerin oluşturduğu sıkı gruplanmalar izleniyor (PAP, 125X).



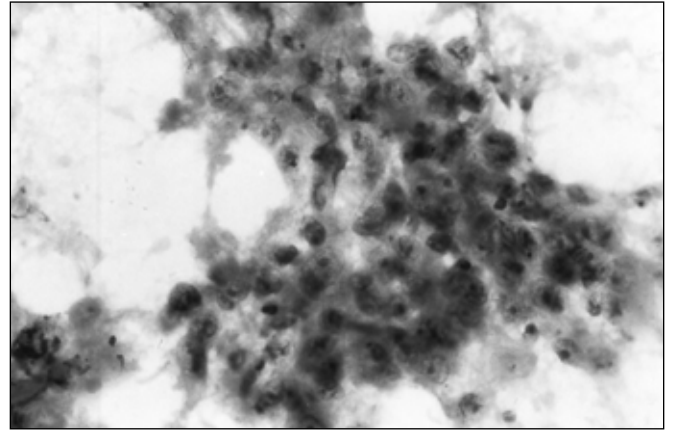
Şekil 2b. Hipersellüler olarak değerlendirilen ve (++) diskohezyon kategorisinde yer alan bir aspirat. Hücresel pleomorfizm derecesi (+) (PAP, 125X).



Şekil 3a. Yer yer asiner yapılar içeren gruplanmaların gözleendiği bu vakada hücresel pleomorfizmin derecesi (+) olarak değerlendirildi (PAP, 310X).



Şekil 2c. Hiposellüler aspiratta (++) diskohezif özellikler izlenen bu vakada hücresel pleomorfizm (++) olarak değerlendirildi (PAP, 125X).



Şekil 3b. Oldukça iri eozinofilik nükleollere, düzensiz kromatine ve nükleer membrana sahip hücrelerin oluşturduğu gruplar içeren bu vakada hücresel pleomorfizm derecesi (++) olarak değerlendirildi (PAP, 500X).

Hücrelerin diskohezyon (tek tek dağılma) ve pleomorfizm özellikleri değerlendirilirken, sadece morfolojik yapısı sağlam görünümde olan, dejenerasyon bulguları içermeyen hücreler değerlendirmeye alındı. Hücrelerde diskohezyon ve pleomorfizm değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo II'de gösterilmektedir.

İstatistiksel Değerlendirme

Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve sitomorfolojik özellikler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 9.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak incelendi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı.

Kategorik değişkenler χ^2 testi kullanılarak kendi aralarında karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ile devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi kullanıldı. 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 51 hastadan 4'ü (%7.8) izlem dışı kaldığından, sağkalım analizi geri kalan 47 (%92.2) hastada yapıldı. Hastalar ortalama 23 ay (minimum 1 ay, maksimum 71 ay, medyan 32 ay) izlendi. İzlem sonunda evreden bağımsız ortalama sağkalım süresi 41 ay olup, hastaların 28'i (%59.6) hayattaydı.

Tablo II. Diskohezyonun ve hücresele pleomorfizmin değerlendirilmesinde kullanılan kriterler

Diskohezyonun değerlendirilmesi:

- (-) Tümör hücreleri genelde üç boyutlu topluluklar ve/veya tabakalar halinde, yayma zemininde hücrelerin %10'undan azı tek tek izleniyor.
(+) Hücrelerin %10-75'i tek tek dağılmış halde; zeminde yer yer küçük topluluklar ya da gevşek tabakalanmalar mevcut.
(++) Tümör hücrelerinin %75-100'ü zeminde tek tek dağılmış halde izlenmekte.

Hücresele pleomorfizmin değerlendirilmesi:

- (+) Tümör hücreleri genelde üniform, yuvarlak büyük nükleuslara sahip, küçük nükleollü ya da nükleolsüz hücreler.
(++) Büyük, belirgin nükleer membran düzensizlikleri içeren, düzensiz kromatin dağılımı gösteren, bir ya da birden fazla büyük nükleole sahip dar ya da düzensiz sitoplazmalı hücreler.

Tablo III. Preoperatif sitolojik tanı ile histolojik tanıların karşılaştırılması

| Histolojik tanı | Preoperatif Sitolojik Tanı | | | | | Toplam |
|--------------------------------|----------------------------|---------|------|-------|-----|--------|
| | SCC | Adenoca | LCLC | NSCLC | MTH | |
| Skuamöz hücreli karsinom (SCC) | 13 | 1 | | 3 | | 17 |
| Adenokarsinom | | 21 | | 3 | | 24 |
| Büyük hücreli karsinom (LCLC) | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 7 |
| Adenoskuamöz karsinom | 1 | 2 | | | | 3 |
| Toplam | 15 | 26 | 2 | 7 | 1 | 51 |

NSCLC: küçük hücreli dışı akciğer karsinomu; MTH: malign tümör hücreleri.

Hastaların preoperatif sitolojik tanıları ile postoperatif histolojik tanıların karşılaştırılması Tablo III'te görülmektedir. Buna göre, küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının alttıplemesinde sitoloji %70 oranında başarılı bulunmuştur.

Hüresellik ile hastaların yaşları, tümörlerin lokalizasyonları, çapları, histolojik tanıları, dezmoplazi dereceleri, nekroz dereceleri, lenf gangliyonu tutulumları ve patolojik evreleri arasında ilişki olmadığı saptandı.

Tümörlerin sitomorfolojik özellikleri kendi aralarında karşılaştırıldığında, hipersellüler aspirat elde edilen tümörlerde diskohezif özellikler daha ön planda izlenirken ($p=0.002$), tümör hücrelerinde kromatinin genelde kaba granüler yapıda olduğu ($p=0.006$) dikkati çekti.

Hüresellik ve dezmoplazi tüm tümörler ele alınarak incelendiğinde, aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamış olmakla birlikte, adenokarsinomlarda dezmoplazi derecesi arttıkça aspiratın hüreselliğinin azaldığı dikkati çekti ($p=0.019$).

Diskohezif özellikler ile klinikopatolojik ve sitomorfolojik özellikler karşılaştırıldığında, büyük çaplı 3 cm'nin üzerinde olan tümörlerin (pT2) yaymalarında diskohezif özelliklerin daha sık gözlemlendiği dikkati çekti ($p=0.016$).

Tümör çapı ile aspirattaki hücresele diskohezyon derecesi arasındaki bu ilişki, özellikle lenf gangliyonu tutulumu olmayan (N0) hastalarda dikkati çekti ($p=0.013$).

Diskohezyon derecesiyle tümör çapı doğrudan karşılaştırıldığında, aradaki ilişki daha belirgin şekilde görüldü ($p=0.007$) (Şekil 1).

Ayrıca diskohezif özellikleri olan tümörlerde hücresele pleomorfizmin derecesi de daha yüksek olarak izlendi ($p=0.018$). Bu ilişki hiposellüler ve hipersellüler aspirata sahip tümörlerde ayrı ayrı araştırıldığında, hipersellüler grupta pleomorfizm derecesi yüksek olan grupta diskohezif özelliklerin daha ön planda olduğu dikkati çekti ($p=0.037$).

Hüreselle pleomorfizm derecesi ile klinikopatolojik ve sitomorfolojik özellikler karşılaştırıldığında, hücresele pleomorfizmin periferik tümörlerde, santral lokalizasyonlu olan tümörlerdekinden daha fazla görüldüğü dikkati çekti ($p=0.03$). Bu ilişkinin tümörlerin histolojik altgruplarından bağımsız olduğu saptandı. Diskohezyon dışındaki diğer parametreler ile hücresele pleomorfizm arasında bir korelasyon izlenmedi.

Klinikopatolojik ve sitomorfolojik parametreler ile hastaların sağkalımları arasındaki ilişki araştırıldı. Kaplan-Meier yöntemiyle yapılan istatistiksel analizde, sağ-

kalımda en etkin parametrenin lenf gangliyonu metastazı olduğu saptandı ($p=0.0006$). İzlem süresi sonunda N0 grubundaki 31 hastadan 24'ü (%77.4) hayattayken, N1 grubundaki 11 hastadan 3'ü (%27.2), N2 grubundaki 5 hastadan 1'i (%20) hayattaydı ($p=0.002$).

Tüm evre grupları birlikte değerlendirildiğinde, sitomorfolojik parametrelerden hücrelilik ile sağkalım arasında ilişki saptandı. Daha hücresel aspirata sahip olan tümörlerde sağkalım oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.024$). Evre IB grubundaki hastalar üzerinde yapılan sağkalım değerlendirmesindeyse, sitomorfolojik kriterlerden hiçbiri sağkalımla ilişkili bulunmadı.

TARTIŞMA

Akciğer karsinomlarında prognozun belirleyicisi olarak pek çok klinik, histolojik ve moleküler özellik ortaya konulmuş olmasına rağmen, bu özelliklerden patolojik evre dışında hiçbiri anlamlı bir üstünlük sağlamamıştır [6]. Sitolojik materyaldeki morfolojik özelliklerin prognostik belirleyici olarak değeriyse şimdiye kadar araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada, temel sitomorfolojik özellikler ile tümörün biyolojik davranışı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Evre en önemli prognostik faktör olduğundan, tam rezeke edilerek patolojik evrelemesi yapılmış, sitolojik ve histolojik özellikleri karşılaştırılma olanağı elde edilebilen akciğer küçük hücreli dışı tümörleri arasından, tanısı transtorasik ince iğne aspirasyonu ile konulmuş bir grubu seçtik. Sitomorfolojik özelliklerin klinikopatolojik özelliklerle ne derece ilişkili olduğunu ve bu temel sitomorfolojik özelliklerin tümörün biyolojik davranışını tanı sırasında ve ek yöntemlere gerek duyulmaksızın belirlemede yararlı olup olmayacağını araştırdık.

İncelemelerimizde hücresel diskohezyon derecesi ve pleomorfizm ile prognoz arasında ilişki saptayamadık. Buna karşılık, bu özellik ile tümör çapı, yayma hücreliliği ve pleomorfizm derecesi arasında doğru orantılı bir ilişki gözledik. Tümör çapının, yayma hücreliliğinin ve hücresel pleomorfizm derecesinin, diskohezyon derecesiyle birlikte arttığını ortaya koyduk.

Sitolojik yaymalarda hücresel diskohezyon, meme karsinomlarında araştırılmış ve prognostik anlamı ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda, diskohezif özellikler taşıyan aspirat elde edilen tümörlerin lenf gangliyonu metastazı ve uzak metastaz yapma şansının daha yüksek olduğu saptanmıştır [10,11]. Ancak, Schiller ve arkadaşları, meme karsinomlarının ince iğne aspirasyonları üzerinde yaptıkları çalışmada, diskohezyon derecesiyle lenf gangliyonu metastazı arasında ilişki saptayamamışlardır [12]. Yu ve

arkadaşları, meme karsinomlarının imprint sitolojisini inceleyerek, daha yoğun diskohezif özellikler gösteren tümörlerin, daha az oranda intersellüler adezyon molekülü ekspresyonu ettiğini immünohistokimyasal olarak göstermişlerdir [13].

Sitolojik materyalde morfolojik olarak değerlendirilen diskohezif özellikler ile intersellüler adezyon molekülleri arasındaki ilişki, akciğer ve meme karsinomlarında ortaya konmuştur [13,14]. Tsuji ve arkadaşları, akciğer adenokarsinomlarının aspirasyon ve fırçalama materyallerinde yaptıkları incelemede, diskohezif özellikler içeren tümörlerin düşük E-cadherin ekspresyonu gösterdiğini saptamışlardır [14]. Akciğer kanserlerindeyse, azalmış E-cadherin ekspresyonunun, kanser hücrelerindeki diferensiyasyon kaybı, yüksek invazyon ve metastaz kapasitesi ve kısa sağkalım süresiyle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiş [15,16] olduğundan, bu sitolojik özellik de agresif biyolojik davranışın ve kötü prognoz işaretini olarak kabul edilebilir. Ancak, çalışmamızda diskohezyon derecesiyle sağkalım arasında bir ilişkiye rastlamadık. Yaymalarındaki diskohezyon derecesine göre oluşturduğumuz tümör grupları arasında prognostik açıdan fark yoktu.

Bu aşamada diskohezyonu, dolayısıyla intersellüler adezyonu değerlendirme konusundaki bazı sorunlara dikkat çekmekte yarar vardır. Intersellüler adezyonu değerlendirmenin altın standardının, hücrelerin fiziksel bir stres altında nasıl bir dağılım gösterdiklerine bakmak olduğu belirtilmektedir [11]. Hücreler arası bağlantılar, yayma hazırlanırken uygulanan basınçla kopartılabilir. Bu nedenle, tek tek dağılım gösteren hücrelerin miktarı, yayma hazırlanışı sırasında uygulanan mekanik basıncın derecesine göre değişkenlik gösterebilir. Bu açıdan, yaymaların aynı ekip/aynı kişiler tarafından yapılması önem taşımaktadır [12].

Bu konudaki diğer bir sorun da, nekrotik ya da nekroza giden tümör bölgelerinden gelen aspiratlardaki tümör hücrelerinin dejenerasyonu sonucu, hücreler arası bağlantıların zayıflayarak bu hücrelerin diskohezif özellik kazanmasıdır. Tümör çapı arttıkça histolojik incelemede saptanan nekroz derecesinin de artması, ulaştığımız yan sonuçlardan biriydi. Bu sonuç ve diskohezyon derecesiyle tümör çapı arasında saptadığımız doğru orantı, bize, tümör büyüdükçe hücreler arasındaki bağlantıların dejenerasyon nedeniyle zayıfladığını düşündürdü. Yaymaların incelenmesi sırasında, dejenerasyon/nekrotik görünümü hücrelerin bulunduğu alanlar değerlendirme dışı bırakılsa da, dejenerasyon etkilerinin sitomorfolojiye yansımadağı erken dejenerasyon dönemindeki hücrelerin de değerlendirildiğini unutmamak gerekir. Bu nedenle, özellikle büyük çaplı tümörlerde

ince iğne aspirasyon materyalinde sitomorfolojik değerlendirme yapılırken, bu durum önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Yine büyük çaplı tümörlerde karşı karşıya kalınan diğer bir durum da, aspire edilen materyalin tümörün nekroz derecesini her zaman yansıtmamasıdır. Bunun en önemli nedeni, aspirasyon sırasında, nekrotik olma olasılığı en yüksek olan santral tümör bölgelerinden özellikle kaçınılmasıdır.

Sulzer ve arkadaşları, yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada, akciğer tümörlerinin E-cadherin ekspresyonunun da histolojik özellikler gibi heterojen yapıda olduğunu göstermişlerdir [17]. Bu bulgu temel alınarak, diskohefiz özelliklerin de heterojen olabileceği sonucuna varılabilir. Tümörün heterojenliği söz konusu olduğunda, sitolojik materyalin de, biyopsiden üstün olmakla birlikte, bu konuda sınırlı bir rolü olduğu düşünülebilir. Çünkü, aspirasyon işlemiyle tanı için yeterli miktarda hücre elde edildikten sonra, komplikasyon riski nedeniyle tümörün farklı alanlarından aspirasyon tekrar edilmemektedir. Yaymalarda saptadığımız diskohezyon derecesiyle hastaların sağ kalımı arasında ilişki saptayamamamız, tümör içerisindeki heterojenliğe bağlı da olabilir.

Hücrelerdeki pleomorfizm derecesi, diskohezyon derecesiyle ilişkilidir. Tümörler diferensiyasyon kaybettikçe, tümör hücreleri pleomorfizm kazanır [18-20]. Diferensiyasyon kaybı, aynı zamanda hücre adezyon moleküllerinin de kaybı anlamına gelmektedir [8,15,16,21]. Buna göre, pleomorfizm derecesiyle diskohezyon derecesinin doğru orantılı olması beklenen bir sonuçtur. Nükleer grad, meme karsinomlarında histolojik ve sitolojik standart prognostik faktörler arasında yer alırken [22-25], akciğer karsinomlarında sitolojik materyalde tümör hücrelerinin nükleer morfolojisinin prognostik değeri şimdiye kadar araştırılmamıştır. Çalışmamızda, hücresel pleomorfizm derecesine göre oluşturduğumuz tümör grupları arasında prognostik açıdan belirgin bir fark saptayamadık.

Pleomorfizm derecesiyle ilişkili bulduğumuz diğer bir parametre de tümör lokalizasyonuydu. Periferik yerleşimli tümörlerde hücresel pleomorfizmin derecesinin santral yerleşimli tümörlerdeki oranla daha ileri olduğunu saptadık. Periferik yerleşimli tümörler daha çok adenokarsinomlar olmakla birlikte [3], bu bulgumuz histolojik tipten bağımsızdı.

Daha hiposellüler olan tümörlerde sağ kalımın daha kısa olduğu yönündeki sonucumuz, tümörlerin dezmoplastik stromaya sahip olup olmamasıyla ilişkili olabilir. Hücresellüğün tümör stromasındaki dezmoplaziyale ilişkili olduğunu sadece adenokarsinomlarda saptadık. Daha dezmop-

lastik stromaya sahip olan adenokarsinomlardan elde edilen aspiratların daha hiposellüler olduğu belirlendi. Ancak, bu özelliğin sağ kalıma olan etkisi konusunda güvenilir bir sonuca varılamadı.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta grubunu, sitomorfolojik-histomorfolojik korelasyon analizi de yapabilmek amacıyla, operabl evrede olanlarla sınırlı tuttuk ve sitomorfolojik özelliklerin erken evre tümörlerde prognostik açıdan anlam taşımadığı sonucunu elde ettik. Bu şekilde, sitomorfolojik düzeyde herhangi bir parametrenin prognostik bir kriter oluşturmadığını saptadık. Ancak, bu çalışma, ileri evre tümör gruplarının da dahil edildiği daha geniş bir hasta serisi üzerinde, daha uzun bir izlem süresiyle yapılmalıdır. Bu açıdan yaptığımız çalışma bir ön çalışma niteliğindedir.

KAYNAKLAR

1. Nesbit JC, Lee JS, Komaki R, Roth JA. Cancer of the lung. In: Holland J, Bast RC Jr, Morton D, Frei E III, Kufe DW, Weichselbaum RR; eds. Cancer Medicine. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997:1723-803.
2. Parkin M, Tyczynski JE, Boffetta P et al. Lung cancer epidemiology and etiology. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK; eds. Pathology and Genetics of the Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004:12-5.
3. Mooi WJ. Common lung cancers. In: Hasleton PS; ed. Spencer's Pathology of the Lung. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1996:1009-64.
4. Alberts WM. Lung cancer guidelines: introduction. Chest 2003;123(1 Suppl):1S-2S.
5. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111:1710-7.
6. Junker K. Prognostic factors in stage I/II non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2001;(Suppl 1):17-24.
7. Singhal S, Kaiser R. Multimodality therapy for nonsmall cell lung cancer. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB; eds. General Thoracic Surgery. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2000:1415-42.
8. Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR, Franklin WA. The E-cadherin cell-cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis and progression. Lung Cancer 2002;36:115-24.
9. Sterrett G, Frost F, Whithaker D. Tumors of the lung and mediastinum. In: Gray W, McKee GT; eds. Diagnostic Cytopathology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2003:71-131.
10. Layfield LJ, Robert ME, Cramer H, Giuliano A. Aspiration biopsy smear pattern as a predictor of behavior in adenocarcinoma of the breast. Acta Cytol 1992;36:208-14.
11. Yu GH, Cajulis RS, De Frias DVS. Tumor cell (dys)cohesion as a prognostic factor in aspirate smears of breast carcinoma. Am J Clin Pathol 1998; 109:315-9.
12. Schiller AB, Tadros TS, Birdsong GG, Grossl NA. Cellular dyscohesion n fine-needle aspiration of breast carcinoma. Am J Clin Pathol 2001; 115:219-23.
13. Yu GH, Lawton TJ, Pasha TL, Reynolds C. Intercellular adhesion molecule expression in ductal carcinoma of the breast: correlation of immunohistochemical staining with cytologic smear pattern. Diagn Cytopathol 2000;23:73-6.
14. Tsuji K, Hirano T, Shibamura H et al. Cytologic features based on the expression of E-cadherin and catenins in lung adenocarcinoma. Acta Cytol 1999;43:381-9.
15. Kase S, Sugio K, Yamazaki K et al. Expression of E-cadherin and b-catenin in human non-small cell lung cancer and the clinical significance. Clin Cancer Res 2000;6:4789-96.

16. Shibamura H, Hirano T, Tsuji K et al. Influence of E-cadherin dysfunction upon local invasion and metastasis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;22:85-95.
17. Sulzer MA, Leers MP, van Noord JA et al. Reduced E-cadherin expression is associated with increased lymph node metastasis and unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157:1319-23.
18. Johnston WW, Elson CE. Respiratory tract. In: Bibbo M; ed. *Comprehensive Cytopathology*. Philadelphia: WB Saunders; 1991:320-98.
19. Kline TS. *Handbook of fine needle aspiration biopsy cytology*. 2nd ed. NewYork: Churchill Livingstone; 1988.
20. Atkinson BF, Silverman JF. Respiratory cytology. In: Atkinson BF; ed. *Atlas of Diagnostic Cytopathology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992:137-93.
21. Liu D, Huang C, Kameyama K et al. E-cadherin expression associated with differentiation and prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:949-54.
22. Masood S. Assessment of prognostic factors in breast fine-needle aspirates. *Am J Clin Pathol* 2000;(5 Suppl 1):584-96.
23. Dabbs DJ. Prognostic information from fine-needle aspiration biopsy of breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;113(5 Suppl 1):576-83.
24. Dabbs DJ, Silverman JF. Prognostic factors from fine needle aspiration: breast carcinoma nuclear grade. *Diagn Cytopathol* 1994;10:203-8.
25. Masood S. Prognostic factors in breast cancer: use of cytologic preparations. *Diagn Cytopathol* 1995;13:388-95.