

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİ TANISINDA BALGAM
SİTOPATOLOJİSİ : YAYMA VE HÜCRE BLOĞU
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd.Doç.Dr. Coşkun ÖZSARAÇ
Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Dr.Suna ERKİLİÇ
UZMANLIK TEZİ
GAZİANTEP/1994

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
1.AKCIĞERLERİN NORMAL ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
2.PATOLOJİ.....	11
3.TANI VE TANI YÖNTEMLERİ.....	24
4.SİTOLOJİ.....	27
III. GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
IV. BULGULAR.....	44
V. TARTIŞMA.....	64
VI. SONUÇ.....	76
VII. ÖZET.....	78
VIII. KAYNAKLAR.....	80

ŞEKİL ve TABLOLARIN LİSTESİ

	Sayfa
1. Bronkopulmoner segmentler (Şekil I).....	5
2. Asinüs (Şekil II).....	6
3. Alveolün şematik yapısı (Şekil III).....	6
4. Akciğer tümörlerinin Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından yeniden düzenlenmiş histolojik sınıflandırılması (Tablo I).....	12
5. Primer akciğer karsinomları ve ilgili tümörler (Tablo II).....	31
6. Pulmoner karsinomların tanısında hataya neden olabilecek başlıca kaynaklar (Tablo III).....	38
7. 246 olgunun yıllara göre dağılımı (Tablo IV).....	44
8. 246 olgunun yaş gruplarına göre dağılımı ve şematik görünümü (Tablo V).....	44
9. Balgam materyallerinin sitolojik tanılarının yayma, hücre bloğu ve yayma+hücre bloğu gruplarına göre dağılımı (Tablo VI).....	46
10. Balgam materyallerinde sitolojik olarak tanımlanan tüm hücrelerin yayma, hücre bloğu, yayma+hücre bloğu gruplarına göre dağılımı (Tablo VII).....	46
11. Balgam sitolojisi yöntemlerinin sensitivite ve spesifite değerleri ve şematik görünümü (Tablo VIII).....	48

12.Tümör tiplerinin balgam sitolojisi yöntemlerine göre dağılımı ve şematik görünümü (Tablo IX).....	50
13.Bronkojenik karsinom saptanan olguların yaş gruplarına göre dağılımı ve şematik görünümü (Tablo X).....	51
14.Bronkojenik karsinom saptanan olgularda tümör tiplerinin cinslere göre dağılımı ve şematik görünümü (Tablo XI).....	52

RESİMLERİN LİSTESİ

	Sayfa
1.Balgam yaymasında epidermoid karsinom.....	54
2.Balgam hücre bloğunda epidermoid karsinom.....	54
3.Balgam yaymasında epidermoid karsinom.....	55
4.Balgam hücre bloğunda epidermoid karsinom.....	55
5.Bronşial biopside epidermoid karsinom.....	56
6.Bronşial biopside adenokarsinom.....	56
7.Balgam yaymasında adenokarsinom.....	57
8.Balgam hücre bloğunda adenokarsinom.....	57
9.Balgam yaymasında az diferansiye adenokarsinom....	58
10.Balgam hücre bloğunda az diferansiye adenokarsinom.....	58
11.Balgam yaymasında küçük hücreli karsinom.....	59
12.Balgam yaymasında küçük hücreli karsinom.....	59
13.Balgam hücre bloğunda küçük hücreli karsinom.....	60
14.Bronşial biopside küçük hücreli karsinom.....	60
15.Balgam yaymasında büyük hücreli karsinom.....	61
16.Balgam hücre bloğunda büyük hücreli karsinom.....	61
17.Bronşial biopside büyük hücreli karsinom.....	62
18.Akciğer cerrahi spesmeninde metastatik karsinom (Renal hücreli karsinom).....	62
19.Balgam yaymasında metastatik karsinom (Renal hücreli karsinom).....	63
20.Balgam hücre bloğunda metastatik karsinom (Renal hücreli karsinom).....	63

TEŞEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde en iyi şekilde yetişmemi sağlayan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Coşkun Özaraç' a, ayrıca tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanserli hastalarda, beş yıllık yaşam oranı hem cerrahi hem de konservatif olarak tedavi edilenlerde yalnızca %5-8 iken (1,2), hiç tedavi edilmeyenlerde doğal 5 yıllık yaşam oranı % 4-7 (3,4) olarak bulunmuştur. Bu kötü prognozun asıl nedeni % 65-80 olguda küratif tedavinin uygulanamadığı, yalnızca palyatif tedavinin uygulanabildiği, klinik olarak II. ve III. evrelerde tanı konulabilmesindendir (5). Bugünkü araştırmaların ışığında, bu geç dönemdeki hastalar için terapötik yöntemlerde gelişme beklenmemektedir.

Tüm akciğer kanserlerinin % 73-80' ini oluşturan küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri, erken dönemlerde tanı alabilirse, büyük oranda tedavi edilebilmektedir (6). Bazı çalışmalarda, tümör rezeksiyonu sonrası, I. evre hastalarda 5 yıllık yaşam oranları % 76-80 bulunmuştur (7,8). Bu sonuçlar akciğer kanserlerinin erken tanı ve cerrahi rezeksiyonu sonucunda ölüm oranlarının ne kadar azalabileceğini göstermektedir.

Özellikle, I. evre tümörleri saptamak amacıyla, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip yöntemlerin kullanılması gerekir ve yüksek risk grubunda bulunan kişilerde düzenli incelemeler yapılmalıdır (5).

GENEL BİLGİLER

1. AKCİĞERLERİN NORMAL ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

A. GELİŞİM (EMBRİYOLOJİ)

Embriyonun yaklaşık 26. gününde laringo-trakeal oluktan anteriora doğru bir evajinasyon olur; bu akciğer tomurcuğudur. Seri bölünmeler sonucu 6. haftada segmental bronşlar oluşur. Bundan sonraki fetal akciğer gelişimi şu şekildedir:

1. Psödoglandüler Faz (7-17. haftalar): Hava yollarının dallanması terminal bronşial seviyeye kadar devam eder. Hava yolları glandüler görünümde olup, kolumnar epitelle örtülüdür.

2. Kanaliküler Faz (17-24. haftalar): Hava yolları genişler ve epiteli küboidal şekil alır. Sakküllerin gelişimi ile asiner bir şebeke oluşur. Vasküler sistemde gelişerek, bu yapıları saran kapiller bir ağ oluşturur.

3. Terminal Sak Fazı (24. hafta-Doğum): Gaz değişiminin sağlandığı yüzey ve akciğer hacmi oldukça artar(12).

Alveoller 32. haftada, döşeyici epitelin tip I ve tip II pnömosite diferansiyasyonu ile tanınacak hale gelir. Elastik liflerden oluşan bir ağ tüm hava yollarını sarar ve alveoler septumların içine kadar girer. Doğumda alveol sayısı yaklaşık 50×10^6 dır. İki yıl içerisinde buna % 85 daha eklenir (12,13).

B. ANATOMİ

Akciğerler çift, asimetrik organlardır; sağ akciğer 400-450 gm., sol akciğer 350-400 gm. kadardır (14). Akciğerler seröz bir membranla sarılmışlardır (visseral plevra). Bu membran hiluslardan atlıyarak, mediasten, göğüs duvarı ve diafragmayı örten parietal plevra haline gelir. Normal kişilerde, parietal ile visseral plevra tamamen birbirleriyle temas halindedir.

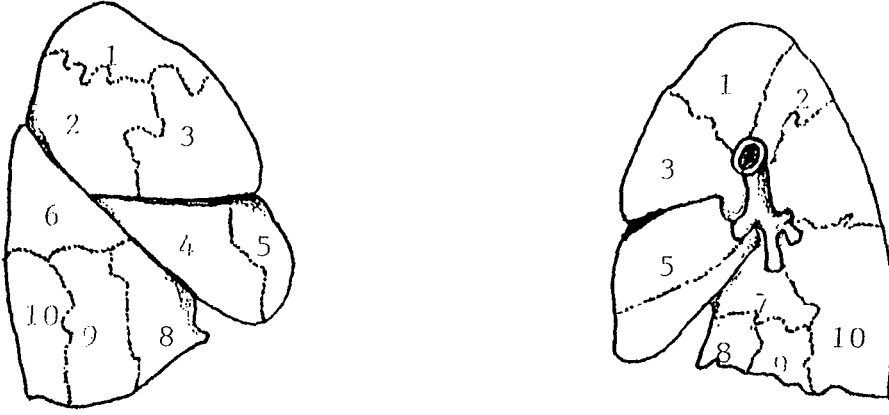
Her bir akciğer kendi içinde, visseral plevra ile döşeli fissürlerin ayırdığı loblara ayrılır. Sağ akciğer üst, orta ve alt lob olmak üzere üç loba ayrılırken, sol akciğer ön tarafta *lingula* adı verilen uzantısıyla üst ve birde alt lob olmak üzere iki loba ayrılır. (Şekil I).

Trakea 4-5. torakal vertebralar seviyesinde sağ ve sol ana bronşlara ayrılır. Sol ana bronşun çapı ve ayrılış açısı, sağ ana bronşa göre daha dardır. Bronşlar kendi aralarında, asimetrik bir şekilde, sürekli ikiye ayrılarak ve çapları daralarak asinüslere kadar ulaşırlar (Şekil II).

HAVA YOLLARI

BRONŞLAR: 1 mm'den daha büyük çaplı, kıkırdakla desteklenmiş hava yollarıdır. Epitel örtüsü, bazal membran üzerinde uzanan, psödostratifiye, silialı kolumnar epiteldir. Alttaki lamina propria, gevşek bağ dokusu ve bantlar şeklinde düzenlenmiş elastik liflerden oluşur. Bronşlar, bantlar şeklinde düz kaslara sahiptirler ve bunlar spiral tarzda gevşek sarmallar oluştururlar.

ŞEKİL I: BRONKOPULMONER SEGMENTLER

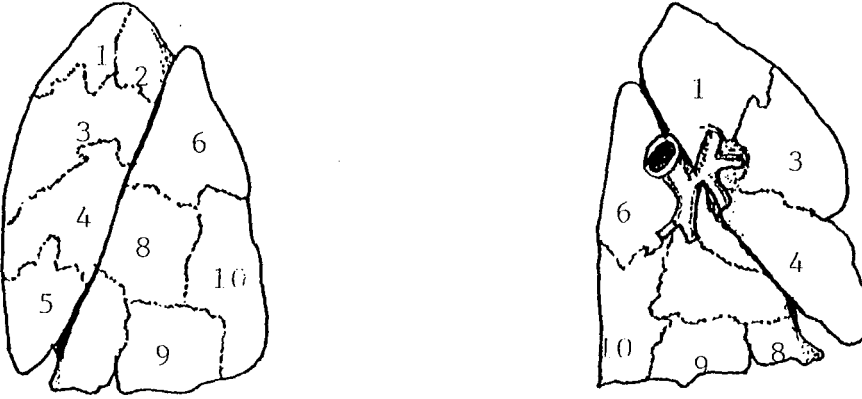


SAĞ AKCİĞER

ÜST LOB : 1.Apikal, 2.Posterior, 3.Anterior.

ORTA LOB : 4.Lateral, 5.Medial.

ALT LOB : 6.Superior, 7.Medial Bazal, 8.Anterior Bazal, 9.Lateral Bazal, 10.Posterior Bazal.



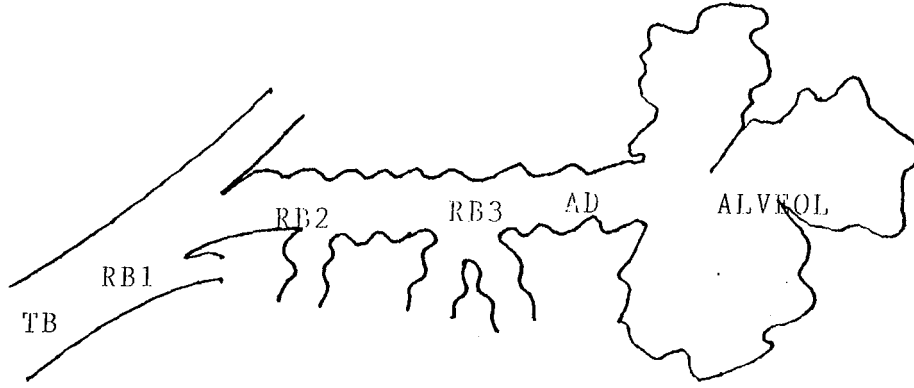
SOL AKCİĞER

ÜST LOB: 1-2.Apiko-Posterior, 3.Anterior

Lingula : 4.Superior, 5.Inferior.

ALT LOB: 6.Superior, 8.Anterior Bazal, 9.Lateral Bazal, 10.Posterior Bazal

Oxford Textbook of Pathology' den,1992(12).

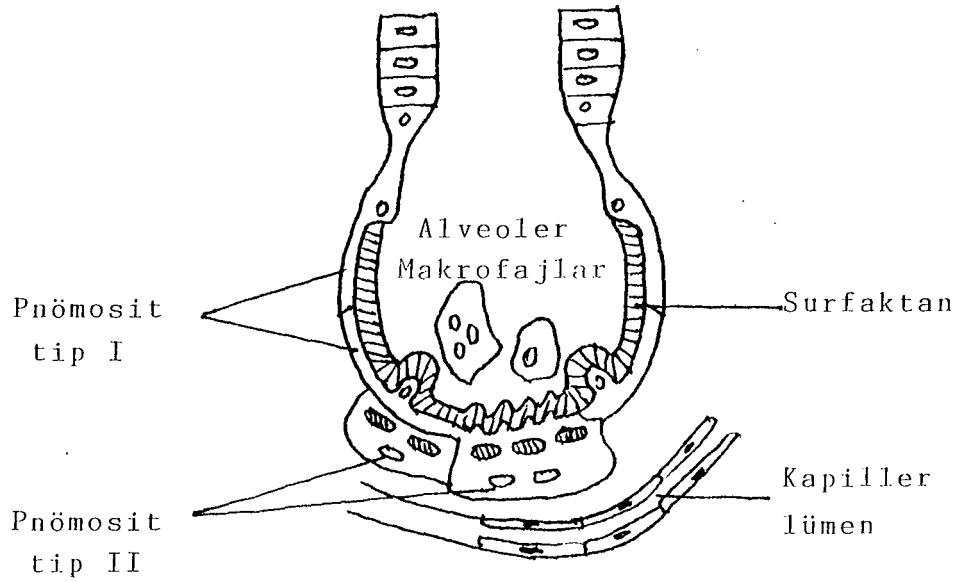


ŞEKİL II: ASİNÜS

TB:Terminal Bronşiol, RB:Respiratuvar Bronşiol

AD:Alveoler Duktus

Oxford Textbook of Pathology' den,1992(12).



ŞEKİL III: ALVEOLÜN ŞEMATİK YAPISI

Oxford Textbook of Pathology' den,1992(12).

Bronşial glandlar, kas tabakası ile dış tabaka arasındaki gevşek bağ dokusu içinde yer alırlar. Kıkırdak, trakea ve ekstrapulmoner bronşlarda arkası açık "U" şeklinde iken, intrapulmoner bronşlarda irregüler adacıklar oluşturmaktadır.

Bronşial epitel, hem balgam yapımından, hem de balgamın dışarı atılmasından sorumludur. Epitel örtüsü iki kat mukus ile kaplıdır: *jel* tabakası, yüzeyel visko-elastik bariyer oluştururken, *sol* tabakası daha altta siliaların üzerinde bulunur. Bronşial mukus, antibakteriyel proteinler, immünoglobülinler ve proteinaz inhibitörleri içerir (12).

Epitel, bazal, silialı ve mukus sekrete edici olmak üzere üç ana hücre tipi içermektedir. Bazal hücreler, bazal membran üzerine yerleşmiş rezerv hücrelerdir. Bunlar, bronşial mukozanın anaç hücreleridir. Bronşial epitelin zedelenmesinden sonra ilk rejenerasyon basit stratifiye epitel şeklinde olur, sonra diferansiyasyonla yaklaşık üç haftada kolumnar epitele dönüşür. Silialı hücreler, kolumnar hücreler olup, silia, hücre apeksinde membranla örtülü çıkıntılar şeklindedir. Her hücrede ikiyüzden fazla silia vardır (15).

Mukus salgılayan hücreler *goblet* hücrelerinden oluşur ve mukusun *jel* tabakasının yapımından kısmen sorumludur. Bronşial mukusun esas bölümü ise submukozal glandlarca üretilir. Bu glandlar, müköz, seröz ve myoepitelial hücrelerin oluşturduğu tübül ve asiniler şeklindedir. Mukus lümene yaklaşık mm² de bir sıklığında yerleşim gösteren toplayıcı kanallar yoluyla boşalır.

Nöroendokrin hücreler de bronşial epitelde identifiye edilebilirler. Bunlar *Feyrter-Kulschitsky* veya *APUD* (Amine Precursors Uptake and Decarboxylation) hücreleri olarak adlandırılırlar. Tek tek veya yığınlar halinde bulunabilirler. Bu yığınlara *nöroendotelyal cisimcikler* denir (12).

BRONŞİOLLER VE ALVEOLLER: Bronşioller, çapı 1mm'den daha küçük, kıkırdak ve submukozal glandları olmayan hava yollarıdır ve ince bir bağ dokusu ile çevrelenmiş düz kastan oluşur. Epitel örtüsü basit kolumnar olup, hem silialı hemde siliyasız (*Clara*) kolumnar hücreler içerir. *Clara* hücreleri, bronşial epitelin anaç hücreleridir ve zedelenmeye yanıt olarak proliferasyon gösterip, diferansiyasyonla silialı hücrelere dönüşürler.

Alveoller, alveoler duktusların evajinasyonu ile oluşurlar. Üç alveolar duvar birleşerek ortak bir yapı oluştururlar. Bu duvarlar bağ dokusu, mezanşimal fibroblastlara benzer hücreler, ince bir epitel örtüsü ve endotelle döşeli kapiller ağından oluşur. Epitelyal döşeyici hücreler, tip I ve tip II pnömosit olmak üzere ikiye ayrılırlar. Tip I (membranöz) pnömosit, basit skuamoid hücreler olup, geniş ince sitoplazmaları ile alveoler duvarların büyük bir kısmını kaplarlar. Tip II (glandüler) pnömosit, küboidal şekilli, mikrovilluslar içeren hücrelerdir; alveoler boşluğa doğru sarkarlar ve alveoler duvarın çok az bir kısmını örterler (12),(Şekil III). Tip II pnömositler, *lameller cisimcikler* adı verilen sekretuar granüller içerirler ve surfaktan sekresyonundan sorumludurlar. Bu salgı, protein ve lipid karışımından

oluşmaktadır. Surfaktan tabakası tüm boşlukların yüzeyini örter ve yüzey gerilimini düşürerek alveoler kollapsı önler (16). Tip II pnömositler zedelenmeye yanıt olarak proliferasyon gösterir ve sonuçta tip I pnömositlere diferansiye olurlar.

Alveoler duvarlar yuvarlak veya oval deliklerle kesintiye uğrarlar (*Kohn porları*). Bunların önemi halen bilinmemektedir. Hatta anatomik mi, yoksa patolojik mi olduğu bile anlaşılamamıştır. İnsanlarda yaşla sayısı arttığından, bazı otörler bunun amfizemin en erken formu olduğunu ileri sürmektedirler (17).

PULMONER DOLAŞIM

Akciğerler, bronşial ve pulmoner arterler yoluyla ikili bir kanlanıma sahiptir. Bronşial arterler direkt aortadan çıkarlar ve sistemik basınçla bronşial duvar boyunca uzanan bir yapı oluştururlar. Pulmoner arter ise kalbin sağ ventrikülünden çıkan pulmoner turunkusun dalları olup, sistemik basıncın yaklaşık 1/6 sıyla elastik ve müköler arterlere ayrılırlar. Elastik pulmoner arterler, pulmoner turunkustan itibaren 500-1000µm veya daha büyük çapta arterleri içerirler. Musköler pulmoner arterler, 100-500µm çapındadırlar. Bronşial yapıya göre dallanırlar ve bronşiolle, respiratuvar bronşiolle ve alveoler duktuslara eşlik ederler. Çapı yaklaşık 70 µm'a düştüğünde, müköler kılıfını kaybederek pulmoner arteriollerini oluştururlar. Pulmoner arteriollerde daha distale indikçe yalnızca endotelden ibaret basit bir elastik laminaya dönüşür ve alveol duvarlarında kompleks bir kapiller ağı oluştururlar.

Pulmoner venüller, genellikle arteriollerden ayırt edile-

mezler. Pulmoner venler, müsküler damarlardır ve lobllerini ayıran septalardaki konnektif dokü içinde uzanırlar (12).

Lenfatik Sistem: Pulmoner lenfatikler, yüzeyel ve derin olarak ikiye ayrılırlar. Yüzeyel lenfatikler, plevraya bitişik olarak ilerlerken, derin lenfatikler interlobüler septada, damarlara ve bunların eşlik ettiği hava yollarına paralel seyrederler. Alveol duvarında hiçbir lenfatik yapı bulunmaz. Lenfoid hücrelerin oluşturduğu küçük topluluklar, küçük bronşiol ve respiratuvar bronşiollelerin bifurkasyonlarında bulunabilir. Lenf drenajı hiler lenf nodlarıdır.

Innervasyon: Akciğerlerin esas motor ve duyu innervasyonu *nervus vagus* ile sağlanır.

C. FİZYYOLOJİ

Akciğerler,  fonksiyonel zona ayrılırlar. İletim zonu, geçiş zonu ve gaz değişim zonu. İletim zonu, bronş ve bronşiolleleri, geçiş zonu, respiratuvar bronşiolleleri, respiratuvar veya gaz değişim zonu ise,  adet alveoler duktus ve alveol içerir. Alveollerin sayısı 200×10^6 ile 600×10^6 arasında değişir ve buna bağlı olarak alveoler toplam yüzey alanı 70-80 m² yi bulur (18).

Pulmoner Defans: Ventilasyon ve gaz değişimi, akciğerlerin esas fonksiyonu olmasına rağmen, pulmoner savunma mekanizmaları da oldukça önemlidir.

1. Temizleme Mekanizmaları: Nazal temizleme, inhale edilen partiküllerin tutulup, dışarı atılmasıyla olur. Trakea ve bronşial ağaçta mukosilier temizlik önemlidir ve mukusun yukarı atılması şeklindeyir. Bu hem mukusun varlığına, hem de silia hareketlerine bağlıdır.

Alveoler temizlik, esas olarak alveoler makrofajlarca sağlanır. Bu makrofajlar kemik iliği orijinli dolaşan monositlerdir. Bunlar akciğerlerde interstisiyel göllenme oluştururlar ve alveol boşluklarına geçerek proliferer olurlar. Fagositoz aktivitelerine ek olarak, antijen sunucu fonksiyonları, ayrıca enzim, kompleman, interferon, hemostatik faktörler ve mitojenler gibi sekretuar ürünlerin yapımı fonksiyonları vardır.

2. Kan ve Lenf Drenajı.

3. İnflamatuar Yanıt (Immunoglobulinler): Bronşial mukus immunoglobulinler içerir. Özellikle, bronşial glandlardaki müköz ve seröz hücrelerden IgA sekrete edilir.

Hücre aracılı yanıt, sensitize T-lenfositlerle olur (Tip IV reaksiyon).

II. PATOLOJİ

Bronşları tutan lezyonlar dört ana türdedir: iltihap (örneğin, bronşit), tıkanma (örneğin, bronşial astım), genişlemeler (örneğin, bronşektazi) ve tümörler (örneğin, bronş karsinomu). Ancak kabaca, akciğer hastalıkları, non-neoplastik ve neoplastik olmak üzere ikiye ayrılabilir (19). Neoplastik akciğer hastalıkları, geniş bir spektruma sahiptirler. Dünya Sağlık Teşkilatı, 1967'de akciğer neoplazmalarını klasifiye etmiş, 1982'de ise bunu güncelleştirerek bugün kullanılan sınıflandırmayı ortaya koymuştur (Tablo I). Bu detaylı sınıflandırmada kırktan fazla neoplazma vardır ve bunun onyedisi malign epitelyal tümörlerdir (12).

Tablo I: Akciğer Tümörlerinin Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) Tarafından Yeniden Düzenlenmiş Histolojik Sınıflandırılması -1982 (12).

- I. Epitelyal Tümörler
 - A. Benign
 - 1. Papillomlar
 - a. Skuamöz hücreli papillom
 - b. 'Transizyonel' papillom
 - 2. Adenomlar
 - a. Pleomorfik adenom (Mikst tümör)
 - b. Monomorfik adenom
 - c. Diğerleri
 - B. Displaziler
 - Karsinoma in situ
 - C. Malign
 - 1. Skuamöz hücreli karsinom (Epidermoid karsinom)
Varyant : a. Spindle hücreli (skuamöz) karsinom
 - 2. Small cell karsinom
 - a. Oat cell karsinom
 - b. İntermediyer hücre tipi
 - c. Kombine oat cell karsinom
 - 3. Adenokarsinom
 - a. Asiner adenokarsinom
 - b. Papiller adenokarsinom
 - c. Bronşiol-alveoler karsinom
 - 4. Large cell karsinom
Varyantları : a. Dev hücreli karsinom
b. Clear cell karsinom
 - 5. Adenoskuamöz karsinom
 - 6. Karsinoid tümör
 - 7. Bronşiol gland karsinomları
 - a. Adenoid kistik karsinom
 - b. Mukoepidermoid karsinom
 - c. Diğerleri
- II. Yumuşak doku Tümörleri
- III. Mezotelyal tümörler
 - A. Benign mezotelyoma
 - B. Malign mezotelyoma
 - 1. Epitelyal
 - 2. Fibroz (spindle hücreli)
 - 3. Bifazik
- IV. Çeşitli tümörler
 - a. Benign
 - b. Malign
 - 1. Karsinosarkom
 - 2. Pulmoner blastoma
 - 3. Malign melanoma
 - 4. Diğerleri
- V. Sekonder tümörler
- VI. Sınıflandırılmamış tümörler
- VII. Tümöre benzer lezyonlar
 - A. Hamartoma
 - B. Lenfoproliferatif lezyonlar
 - C. Tümörlet
 - D. Eozinofilik granüloma
 - E. Sklerozan hemanjiom
 - F. İnflamatuar psödötümör
 - G. Diğerleri

Tablo I' de görüldüğü gibi, akciğerlerin çok sayıda tümörleri olmasına rağmen, en büyük çoğunluğunu (%90-95) bronkojenik karsinomlar oluşturur. Yaklaşık % 5'i bronşial karsinoidler, % 2-5'i ise mezanşimal ve diğer neoplazmalardır. Bronkojenik karsinom terimi, akciğer kanserlerinin çoğunda kullanılmasına rağmen, tüm kanserler bronşial kökenli değildir.Örneğin adenokarsinomlar, özellikle periferik lokalizasyonlular, aslında bronşioler kaynaklıdır.

BRONKOJENİK KARSİNOMLAR

Endüstri toplumlarında, kanserler arasında bir numaralı toplum düşmanı, bronkojenik karsinomlardır. Erkeklerde en çok görülen visseral kanser olup, tüm kanserlerden ölümlerin 1/3' ünü, iki cins göz önüne alındığında ise tüm ölümlerin 1/20'sini oluşturmaktadır. Kadınlarda daha az görülmesine rağmen, dramatik olarak artmaktadır ve ölüm nedeni olarak meme kanserlerinin önüne geçmiş durumdadır (20).

İNSİDANS: Amerika Birleşik Devletlerinde, yıllık akciğer kanserinden ölüm sayısı, 1950'de 18.000 iken, 1988'de 125.000'e çıkmıştır. 1950'de akciğer kanserlerinden ölümler, erkeklerde 100.000'de 19.9 iken, 1988'de 74'e; kadınlarda ise 100.000 de 4,5 ten 25'e çıkmıştır. Tüm kanserler arasında, akciğer kanserinden ölüm oranı erkeklerde % 20 iken, kadınlarda %11'dir (20).

Akciğer kanseri en çok 40 ile 70 yaşları arasında görülür. 60-70 yaşlarda pik yapar. Yalnızca % 2'si 40 yaşın altında görülmektedir. Erkek / kadın oranı, 1960'ta 7/1 iken, 1988'de 2/1'e düşmüştür. Bu da kadınlar arasında sigara içiminin artması ile izah edilebilmektedir (19).

ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

Sigara İçilmesi: Sigara içimi ile akciğer kanseri gelişimi arasındaki pozitif ilişki tartışılmaz bir biçimde ortaya konmuştur. Bu kanıtlar üç grupta toplanabilir:

1. İstatiksel Kanıtlar, en çarpıcı olanıdır. Günlük içilen sigara sayısı, inhalasyonun derecesi ve alışkanlığın süresi ile ilgili değişik istatiksel bağlantılar saptanabilir. Akciğer kanseri, % 80 sigara içenlerde saptanmıştır. Ayrıca sigara içenlerde dudak, dil, ağız içi, farinks, larinks, özefagus, pankreas ve mesane kanserlerine, içmeyenlere oranla daha fazla rastlanmaktadır (21).

2. Klinik Kanıtlar, sigara içenlerin respiratuvar kanallarından alınan örtücü epiteldeki histolojik değişikliklerle ortaya konur. Sigara içenlerin % 96.7'sinde çeşitli derecelerde atipi saptanırken, içmeyenlerde ise bu % 0.9'dur (22).

3. Deneysel Çalışmaların odaklandığı nokta, sigaradan elde edilen ürünlerle, deney hayvanlarında kanser oluşturmaktır. Sigara dumanında 1200'den fazla potent karsinojen saptanmıştır. Sigara ürünlerinin sürekli teması ile farelerde cilt kanseri oluşturulmuştur. Ancak tüm çabalara rağmen bronkojenik karsinom oluşturulamamıştır (19).

Endüstriyel Tehlikeler: Tüm radyasyon türleri karsinojen olabilir. Uranyum düşük radyoaktiviteye sahiptir, buna rağmen uranyum madenlerinde çalışan ve sigara içmeyenlerde akciğer kanseri gelişme riski, normal popülasyona göre dört kat, sigara içenlerde ise on kat fazla bulunmuştur (23).

Asbestos Őimdi evrensel olarak bilinen bir karsinogen haline gelmiŐtir. Sigara ićimiyle risk katlanmaktadır. AkciĐer kanseri geliŐimi ićin latent peryot 10-30 yıldır. Asbestos iŐćileri arasında, beŐ kiŐiden biri akciĐer kanserinden, on kiŐiden biri plevral veya peritoneal mezotelyomadan, yine on kiŐiden biri gastrointestinal karsinomdan ölmektedir. Ayrıca nikel,krom, kömür, hardal gazı, arsenik, berilyum ve demir madeni iŐćileri ile gazete basım iŐćilerinde akciĐer kanseri insidansı, normal popülasyona oranla yüksek bulunmuŐtur (21).

Hava KirliliĐi: Hić kuŐkusuz ki, bugün hepimiz karsinojenden oluŐan bir denizde y zmekteyiz. Atmosferik kirliliĐinde brokojenik karsinom riskini artırdıĐı kesindir. Kırsal kesimlere oranla, yerleŐim merkezlerinde kirlilik doĐal olarak çok daha fazladır ve burdaki popülasyon sigara ićmeselerde, ićenlerin riskine sahiptirler.

Genetik Faktörler: AkciĐer kanser yönünden, genetik predispozisyona sahip ailelerin bir araya gelmesi, sigara ićiminden bile daha fazla risk doĐurur. Bununla birlikte, predispozisyona sahip kiŐilerin tespiti bugün ićin baŐarısızdır.

Skarlar: Akciğer kanserlerinin bir çoğu pulmoner skarlardan orijin alır ki, bunlara "*skar kanserleri*" adı verilir. Histolojik olarak bu kanserler daha çok adenokarsinomlardır. Skar oluŐumundan sorumlu olaylar arasında, eski infarktlar, metalik yabancı cisimler ve tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklar gelir. Bununla birlikte, farkedilen skarların çoğu kansere sekonderdir.

HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA

Bugün için en popüler olan sınıflama Tablo I'de verilmiştir. Buna göre malign akciğer tümörleri dört ana kategoriye ayrılır: Skuamöz hücreli karsinom (%35-50), Adenokarsinom (%15-35), Küçük hücreli karsinom (%20-25) ve Büyük hücreli karsinom (%10-15) (24). Ayrıca histolojik örnekler arasında bir karışımda olabilir.

MORFOLOJİ

Bronkojenik karsinomlar, en sık akciğerlerin hilus çevresinden çıkarlar (santral tümörler). Lezyonların dörtte üçü , birinci, ikinci ve üçüncü düzey bronşlardan orijin alırlar. Ancak küçük bir yüzdesi periferden çıkar ki, bunlar daha çok alveoler septal hücrelerden veya terminal bronşiollerden orijin alan bronşiolalveoler tip adenokarsinomlardır.

Akciğer karsinomu, gelişimi sırasında, *in situ* sitolojik atipi bölgesi olarak başlar, bilinmeyen bir peryottan sonra, bronşial mukoza kalınlaşma veya kabartı haline gelir. Bu küçük fokus gelişerek, genellikle 1 cm'den küçük, irregüler, siğil görünümünde, üzerindeki epitel kabarmış veya erozyone olmuş şekilde bir lezyon halini alır. Bundan sonra tümör değişik gelişim örnekleri izler. Bronşial lümene mantar şeklinde büyümeye devam eder ve intralüminal kitle oluşturur. Bazen bronş duvarına penetre olarak, peribronşial doku boyunca, karina bölgesine ve mediastene infiltre olur. Bir başka durumda, karnabahar şeklinde gelişerek intraparankimal kitle oluşturur. Bütün durumlarda, tümör gri-beyaz renkli ve serttir. Özellikle tümör kitle oluşturuyorsa, kanama ve nekroz alanları, sarı-beyaz

beneklenmeler ve yumuşamalar gösterir. Bazen bu nekrotik alanlar kavite oluşturur.

Plevral kaviteye kadar ilerleyerek, plevral kavite veya perikardiuma geçebilir. Vakaların çoğunda, trakeal, bronşial ve mediastinal lenf nodlarına yayılım görülür. Bu nodal tutulum sıklığı, histolojik tipe bağlı olmasına rağmen % 50'nin üzerindedir.

Uzak yayılım, kan ve lenf yoluyla olur. Erken dönemlerde vücudun herhangi bir yerine yayılım gösterebilir. Metastaz hastalığın ilk bulgusu olabilir. Hiçbir organ veya doku yayılımdan muaf olamaz, ancak adrenaller bilinmeyen nedenlerle, olguların yarısından fazlasında tutulum göstermektedir. Karaciğerde % 30-50, beyinde %20, kemiklerde % 20 oranında metastaz görülebilir (19).

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

(EPİDERMOİD KARSİNOM)

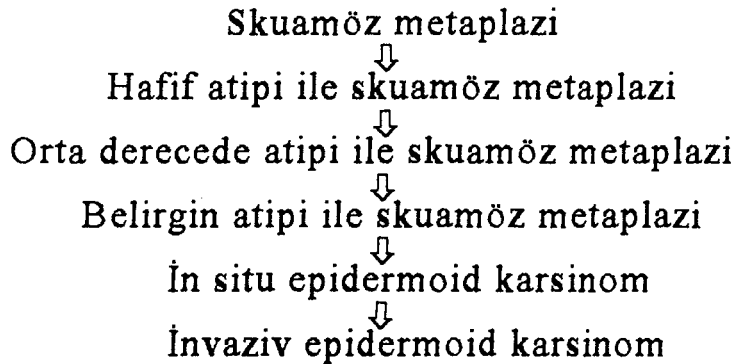
Keratinize iyi diferansiye epidermoid veya skuamöz hücreli karsinom, pulmoner tümörlerin en sık görülen formudur. Primer olarak 50 yaş üzerindeki erkekleri etkiler. % 80'den fazla erkeklerde görülür ve sigara içimiyle çok sıkı ilişkilidir. Tümör genç yaş grubunda ve kadınlarda da görülebilir. Tümör sekonder veya tersiyer bronş duvarından orijin alır ve onların tıkanmasına neden olur. Hemoptizili veya hemoptizisiz öksürük en sık görülen klinik semptomdur (25).

Mikroskopik görünüm: iyi diferansiye formlarda, keratin yapımı ve intersellüler köprüler belirleyicidir. Epidermoid hücrelerin oluşturduğu konsantrik tabakaların merkezinde keratin adacıkları yer alır, bunlara " *keratin incisi* "

adı verilir. Santral nekrozis bu tümör tipinde karakteristiktir. Nekroz genişliği bazen önemli derecede olabilir ve tümör içinde gerçek kavite oluşumu ile sonuçlanır. Daha az diferansiye formlara doğru, keratin yapımı azalır ve sonunda indifferansiye büyük hücreli örneklerle gidiş farkedilir.

Bu tip tümörler, diğerlerine oranla daha geç metastaz ve lokal yayılım gösterirken, orijinal yerlerindeki büyüme hızları daha fazladır. Skuamöz metaplazi, epitelyal displazi ve belirgin karsinoma *in situ* odakları tümör kitlesinin yakınlarındaki bronşial epitelde görülebilir.

Saccomanno ve arkadaşları, bronkojenik epidermoid karsinom gelişmesinde ard arda gelen epitelyal olayları aşağıdaki şekilde özetlemişlerdir (23) ve 1977'de yaptıkları çalışmada, orta derecede atipiden invaziv karsinoma geçiş 9.4 yıl, *in situ* karsinomdan invaziv karsinoma geçiş 3.2 yıl olarak belirtilmiştir(25).



ADENOKARSİNOM

Anatomik yerine göre iki formu vardır.

1. Bronşioalveoler veya terminal bronşioles karsinom
 2. Santral bronşial orijinli adenokarsinom (Asiner karsinom)
- Bronşioalveoler adenokarsinomların çıkış yerleri terminal

bronşiolle ve alveoler duvardaki hücrelerdir. Pnömosit tipli ve Clara hücrelerinin bu tümör oluşumuna katıldığı doğrulanmıştır.

Manning ve arkadaşları, bronşiolalveoler karsinomu iki tipe ayırmışlardır (26).

Tip I: Tümör septalarını kaplayan, bazal nükleuslu, mukus üreten, uzun hücrelerle karakterizedir.

Tip II: Septalar, daha çok santrale lokalize nükleuslu, küçük küboidal hücrelerle kaplıdır.

Santral bronşial orijinli adenokarsinomun çıkış yeri kesin saptanamamıştır. Bronşial ve sekonder bronş epitelinden köken alabilir. Bu tümörlerden bazıları müköz gland orijinlidir. Smith ve Frable, bu tümörleri " *papiller ve asiner* " olmak üzere iki subgruba ayırmışlardır (27). Sitolojik görünümünde ayırt edici özellik yoktur.

Bronşial adenokarsinomlar, erkek ve kadınlarda eşit olarak görülür. Lezyonlar sıklıkla periferik yerleşimli olup, küçük kalma eğilimindedir. Değişik histolojik formlar gösterirler. Belirgin glandüler yapılarla, papiller karsinomu anımsatacak şekilde papiller yapılar oluşturan iyi diferansiye formda olabileceği gibi, sadece seyrek müsin salgılayan gland ve hücreler içeren solid kitlelerden oluşabilirler. Bunların % 80'i müsin içerir. Adenokarsinom, epidermoid karsinomdan daha hızlı büyür. Periferik adenokarsinomlar bazan skar alanları ile ilgilidir (skar karsinomu). Ancak olguların çoğunda, skar tümöre desmoplastik bir cevaptır. Bu tümör tipi, sigara içimine bağlı olmamasına rağmen, sigara içenlerde tümör sıklığında artış oluştuğuna dair kanıtlar vardır.

KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM

(SMALL CELL CARCINOMA)

Bu oldukça agresif malign tümör grubu, klasik yulaf hücreli karsinom(oat cell carcinoma) ve intermediyer(ara) tip küçük hücreli karsinom olarak ikiye ayrılır. Bu ayrım hücrelerin boyutlarına ve diğer morfolojik karakteristiklerine göre yapılır. Epitelyal hücreler genel olarak küçük, sitoplazması az, yuvarlak veya oval, bazende lenfosit benzer hücrelerdir (Ancak lenfositlerin iki katı büyüklüktedir). Bu klasik yulaf hücre görünümüdür. Diğer küçük hücreli karsinomlarda hücreler iğ (spindle) veya poligonal şekilli olabilir ve buna göre isimlendirilir (spindle-cell, poligonal cell küçük hücreli karsinom). Bu hücreler kümeler şeklinde büyürler, glandüler veya skuamöz organizasyon göstermezler(19). Ancak dikkatli ve hızlı fikse edilen tümör dokusunda, gland, tübül ve rozet formasyonu gibi epitelyal diziler farkedilebilir (25).

Küçük hücreli karsinomda sıklıkla 3. kromozom kısa kolunun kaybı şeklinde genetik anomali gözlenebilir. Bu anomali nadiren küçük hücreli olmayan karsinomlarda da görülebilir(28).

Elektron mikroskopik çalışmalar, bu tümör hücrelerinin bazılarında yoğun nöroendokrin granül odaklarını göstermektedir (19). Bu granüller özellikle, fetus ve yeni doğanların bronşial epitelleri boyunca yer alan argentaffin (Kulschitsky) hücrelerin benzerleridir. Nörosekretuar granüllerin bulunması, polipeptid hormon salgılaması ve immünohistokimyasal boyalarla, nöron spesifik enolaz, parathormon benzeri ve diğer bazı hormon olarak etkili ürünler gibi nöroendokrin belirleyicilerin

bulunması, bu tümör formlarının örtücü bronş epitelinin nöroendokrin programlı hücrelerinden çıktığını göstermektedir.

Küçük hücreli karsinom ile sigara içimi arasında çok sıkı bir ilişki vardır. Yerleşim hemen daima hiler veya santraldir ve en agresif akciğer tümörleridir. Yaygın metastaz yaparlar ve cerrahi olarak inkürablıdır. En yaygın formlar ektojik hormon üreten örnekleridir.

BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM

(LARGE CELL CARCINOMA)

Bu anaplastik karsinomlar, büyük poligonal hücreler ve veziküler nükleuslara sahiptir. Bunlar muhtemelen, skuamöz ve adenokarsinomların ayırt edilemeyecek kadar indifferansiye olmuş formlarıdır. Bazen büyük hücreli karsinomlar, intrasellüler müsin, bazıları ise çok sayıda multinükleer hücreler içerirler (giant-cell karsinom), bazıları berrak hücrelerden (clear-cell karsinom), bazılarıda iğ şeklinde hücrelerden (spindle-cell karsinom) oluşan bir histolojik görünüme sahiptir.

SEKONDER PATOLOJİLER

Bronkojenik karsinomlar, bronşial tutulum yerlerinin distalindeki akciğer alanında bazı anatomik değişikliklere sebep olurlar. Parsiyel obstrüksiyon, belirgin fokal amfizeme neden olurken, total obstrüksiyon atelektaziye götürür. Hava yollarının drenajının bozulması, ciddi süpüratif veya ülseratif bronşit veya bronşektaziye neden olur. Pulmoner abseler, bazan sessiz bir karsinomun habercisidir. Vena cava superiorun sıkışması veya invazyonu vena cava superior sendromuna, plevral veya perikardial tutulum, ciddi efüzyon ile perikardit veya plöriteyol açabilir.

AKCİĞER KANSERLERİNİN EVRELENDİRİLMESİ
(American Joint Committee on Cancer Staging, 1973)

TANIMLAMALAR

- TO: Primer tümöre ait kanıt yok
- TX: Bronkopulmoner sekresyonda tümör hücresi bulunmasına karşın, radyolojik ve bronkoskopik olarak tümörün hiçbir şekilde gösterilememesi.
- TIS: Karsinoma in situ.
- T1: Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, kitle akciğer dokusu veya plevra ile çevrili, bronkoskopide lobar bronşun proksimalinde invazyon yok.
- T2: Tümörün en büyük çapı 3cm' den büyük veya tümör herhangi bir çapta olduğu halde, visseral plevranın tutulması yada hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olması. Bronkoskopide karinadan 2cm distaldeki lobar bronşa kadar yayılım vardır. Atelektazi ve obstrüktif pnömoni tüm akciğeri tutmamış olmalı ve plevral efüzyon bulunmamalıdır.
- T3: Tümör herhangi bir büyüklükte olabilir, ancak parietal plevra, göğüs duvarı, diafragma, mediasten ve içindeki yapılara invazyon söz konusudur, veya tümör bronkoskopik olarak karinaya 2cm' den daha yakındır yada tüm akciğeri tutan atelektazi veya obstrüktif pnömoni söz konusudur ve plevral efüzyon vardır.
- NO: Rejyonel lenf nodlarına görünür metastaz yok.
- N1: Peribronşial veya ipsilateral hiler bölgeye lenf nodu metastazı veya direkt invazyon yok.
- N2: Mediastinal lenf nodlarına metastaz mevcut.
- MO: Uzak metastaz yok veya bilinmiyor.
- M1: Skalen servikal veya kontrlateral hiler nodlara, beyin, kemikler, karaciğer veya kontrlateral akciğere uzak metastaz mevcut.

EVRELENDİRMENİN ÖZETİ

EVRE I	T0	N0	M0
(operabl)	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE II	T2	N1	M0
(operabl)			
EVRE III	T3 herhangi N veya M		
(inoperabl)	N2 herhangi T veya M		
	M1 herhangi T veya N		

Spiro S.G.,Goldstraw P.dan, 1984 (29).

KLİNİK SEYİR

Akciğer kanserleri, onkolojinin en sinsi ve agresif neoplazmalarıdır. Sıklıkla 60 yaşın üzerinde, yaklaşık 7 aydır semptomları olan hastalar şeklinde saptanırlar. En yaygın yakınma öksürüktür (%75), bunu kilo kaybı (%40), göğüs ağrısı(%40) ve dispne (%20) takip eder. Sekonder yayılım bulgularıyla saptanan olgularda ender değildir(19).

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, yaşam oranları yüz. güldürücü değildir. Epidermoid ve adenokarsinomda 5 yıllık yaşam oranı %10 iken, indifferansiye tiplerde ancak % 3'tür. Küçük hücreli karsinomlarda, tanıdan sonra tedavi edilmezse, yaşam süresi 6-17 haftadır. Ancak bu tip radyoterapi ve kemoterapiye iyi yanıt verir (30).

Bronşial karsinomlar çok sayıda paraneoplastik sendromla birlikte olabilir. Birçok hormon veya hormona benzer faktörler salgınır. Bunlar: 1) ADH, buna bağlı hiponatremi, 2)ACTH, Cushing sendromu oluşturur, 3) Parathormon veya prostaglandin E, hiperkalsemi oluşturur, 4) Kalsitonin, hipokalsemiye neden olur, 5) Gonadotropinler, jinekomastiye neden olur, 6) Serotonin, karsinoid sendromla ilgilidir (31).

Apikal akciğer kanserleri, trakea çevresindeki servikal sempatik pleksus gibi nöral yapılara invaze olma eğilimindedir. Bu durumda aynı tarafta ulnar sinir bölgesinde şiddetli ağrı ve *Horner sendromu* (enoftalmus,pitosis,myosis ve anhidrosis) ortaya çıkar. Bu tümörler *Pancoast tümörleri* olarak adlandırılırlar.

TANI ve TANI YÖNTEMLERİ

Akciğer kanserlerinin tanısı iki yolla olur:

1. Radyolojik, 2. Klinik.

Klinik tanı, şüpheli dokunun histopatolojik olarak incelenerek, tümörün varlığını ve tipini ortaya koymak demektir (25). Bu amaçla çok sayıda tanı yöntemi mevcut olup, tanı materyallerinin elde edilmesinde çeşitli yollar vardır.

Tanı İçin Materyaller

1. SİTOLOJİ.MATERYALLERİ:

A. BALGAM : Spontan olarak çıkarılan veya yapay olarak indüklenerek elde edilen balgam, tümör araştırmasında en yararlı materyallerden biridir. Hastaya hiçbir sıkıntı vermeden uygulanan, benign ve malign akciğer hastalıklarının tanısında mükemmel bir araçtır. Çok sayıda örnek alınabilir ve istenildiği kadar tekrar edilebilir. Tek dezavantajı oldukça karışık hücreler göstermesidir. Bu nedenle dikkat ve tecrübeyi gerektirir (25).

B. BRONŞİAL ASPIRATLAR VE YIKAMA: Fiber-optik bronkoskoplara, seçilen bronşa steril salin solüsyonu verilmesi ve reaspirasyonu şeklinde uygulanır.

C. BRONŞİAL FIRÇALAMA: Fiberoptik bronkoskoplara, direkt görüş altında, küçük fırçalarla örnekler alma şeklinde uygulanır.

D. BRONKOALVEOLER LAVAJ: Fiberoptik bronkoskop ile akciğerin distal segmentlerine steril salin solüsyonu infüzyonu ve reaspirasyonu şeklinde uygulanır. Önceleri gaz değişimini engelleyen materyali temizlemek için kullanılan bu teknik, bazı durumlarda iyi bir tanı yöntemidir.

E. ASPIRASYON BİOPSİSİ: Transkütan veya transbronşial olarak uygulanabilir. Transbronşial aspirasyonda, fiberoptik bronkoskoptan yararlanılır. Transkütan aspirasyon ise çeşitli yollarla uygulanır. 1) İnce iğne aspirasyonu (iğne çapı 0.6mm). 2) Kalın çaplı iğne aspirasyonu (iğne çapı 1 mm), 3) Vida biopsisi (25).

2. BİOPSİ MATERYALLERİ:

Fiberoptik bronkoskop ile lezyona ulaşarak, küçük parçalar halinde biopsi alınması şeklindedir. Ayrıca radyoloji eşliğinde perkütan iğne biopsisi uygulanabilir (32).

3. CERRAHİ MATERYALLER:

Lobektomi ve pnömonektomi ile elde edilen spesmenlerin incelenmesi şeklindedir. Cerrahi rezeksiyon sınırlarının, peribronşial ve perivasküler yumuşak dokunun ve çevre dokuların dikkatli incelenmesini gerektirir (32).

4. FROZEN-SECTION MATERYALLERİ:

Cerrahi sırasında alınan materyalin frozen-section yöntemi ile incelenmesidir. Displazi ve karsinoma *in situ* ya dikkat edilmelidir (32).

BALGAM

Balgamdan sitolojik preparatlar çeşitli şekilde hazırlanabilir.

TAZE VE FİKSE EDİLMEMİŞ BALGAM: En basit balgam materyali, derin bir öksürükle, erken sabah balgamının, taze olarak toplanarak, hiçbir fiksasyon yapılmadan laboratuara getirilmesi şeklindedir. Mikroskopik olarak, doku fragmanları ve kan içeren alanlar araştırılır. Bu alanlardan ve gelişigüzel olarak

çeşitli bölgelerden alınan örnekler, yayma yapılarak % 95 etil alkolde hemen fikse edilir ve geleneksel Papanicolaou boya yöntemi ile boyanır (33,34).

PREFİKSE BALGAM: Eğer balgamın laboratuara kısa sürede ulaştırılması mümkün değilse, içi yarısına kadar % 70 etil alkolle dolu bir kaba ekspektorasyon yaptırılır. Bu yöntemle mukus içindeki hücrelerin korunması ve iyi bir yayma yapılması güçtür.

BALGAMIN ALKOL VE CARBOWAX İLE PREFİKSE EDİLMESİ (SACCOMANNO): Balgamın % 50 etil alkol ve % 2 polyethylene glycol (Carbowax) karışımı içinde toplanması şeklindedir. Laboratuara gelen materyal, blender ile parçalanır ve elde edilen karışım santrifüj edildikten sonra yayma uygulanır. Avantajı, balgamın uzun süre korunabilmesi ve bol hücre elde edilebilmesidir (35). Ancak sellüler fragmantasyona neden olduğundan karışıklıklara yol açabilir (36).

HÜCRE BLOĞU: Balgamın parafine gömülmesi ve histolojik materyal haline getirilmesidir (25,37). Balgam rifampisin katılmış, %50 etil alkol ve carbowax solüsyonu ile fikse edildikten sonra, doku takibine alınır ve parafin blok haline getirilir. Seri kesitler yapılarak, hematoksilen-eozin ile boyanır(5).

İNDÜKLENMİŞ BALGAM: Derin öksürükle balgam elde edilemeyen kişilerde, bazı aerosollerin inhalasyonu ile balgam elde edilebilir. Popüler bir yöntem, 37°C kadar ısıtılmış, % 15 NaCl ve % 20 propylene glycol karışımının inhalasyonudur (38,39).

SİTOLOJİ

Hazırlanan preparatlarda çok sayıda normal veya anormal hücre ile cisimcikler görülür. Bunların iyi bilinmesi tanısal başarıyı artırır.

Epitelyal Hücreler:

Skuamöz epitel: Daha çok tükrükle ağız mukozasından gelir. Süperfisyel ve intermediyer hücrelerdir. Bazende küçük skuamöz hücreler görülürler ki, bunlar daha çok inflamatuvar olaylarda ortaya çıkarlar.

Respiratuvar epitel: Kolumnar, silialı hücrelerdir. Siliasız uçları gittikçe incelen bir şekil gösterir. Homojen ve bazofilik bir sitoplazma içinde, yuvarlak veya oval bir nükleusa sahiptir. Bazen birçok hücre bir arada "bal peteği" manzarası verirler.

Mukus sekrete eden goblet hücreleri daha az görülürler. Kolumnar, ancak daha geniş boyutlu, ince vakuollü ve hafif bazofilik sitoplazmalı ve periferik yerleşimli nükleus içeren siliasız hücrelerdir.

Non-epitelyal hücreler:

Pulmoner makrofajlar: Hava yollarının en distalinden yani alveollerden gelirler ve balgamın spesmen olarak yeterli olduğu konusunda en önemli kriterdir. 10-25µm çapında, yuvarlak veya oval hücrelerdir. Asidofilik veya bazofilik sitoplazmalıdırlar ve genellikle gri, kahverengi veya siyah granüler materyal veya toz içerirler. Bu nedenle bunlara "toz hücreleri" adıda verilir.

Lökositler: Dağılmış polimorfonükleer lökositler, özellikle sigara içenlerde çok yaygın görülür. Nekrotik materyal varlığında, çok sayıda polimorfonükleer lökosit görülmesi

pnömoni gibi önemli bir inflamatuvar olayı düşündürür. Eozinofil veya eozinofilden köken alan *Charcot-Leyden kristalleri* allerjik bir durumu gösterir. Lenfositler tek veya kümeler halinde akciğer kanserlerine eşlik ederler, fakat foliküler bronşit, lenfoma ve lösemi ile daha az sayılarda inflamatuvar durumlarda görülebilir. Monositler, pulmoner histiyositlerden daha küçüktür ve seyrek olarak balgamda bulunur. Plazma hücreleri, ağız içindeki inflamatuvar hücrelerin sık rastlanan bir komponentidir ve bazen balgamda görülür.

Diğer non-epitelyal hücreler: Wegener granülomatosisinde bronşial ülserasyon nedeniyle düz kas hücrelerine rastlanabilir.

Mukus ve Diğer Non-Sellüler Materyaller:

Curschmann spiralleri, kangal şeklinde, içi koyu, dışı translüsent spirallerdir. Kronik bronşit ve astım için karakteristiktir. Katılaşmış amorf mukus olup, küçük koyu yapılardır ve nükleusa benzedikleri için karışıklıklara neden olabilirler. ***Corpora amylacea***, protein yoğunlaşması sonucudur ve geçirilmiş pulmoner ödemin göstergesi olarak otopsilerde, bazende balgamda saptanır. ***Polenler*** de aynı yapıyı gösterir. ***Küçük kalsifik konsantrasyonlar***, kronik akciğer hastalığında, özellikle tüberkülozda balgamda görülebilir.

Balgamda Yabancı Cisim:

Ferruginous cisimcikler (Asbestos cisimcikleri): Normalde görülmeyen asbestos zerrelere, demir-protein pigmenti ile kaplanınca karakteristik görüntüler verirler. 5-200µm uzunluğunda sarı, altın rengi veya siyah yapılardır.

Sindirilmemiş gıda maddeleri oral kaynaklıdır. Bitki orijinli materyal, sellüloz membranları olmazsa, malign hücrelerle karışabilir. Diğer kontaminantlar ise, küçük nematodlar ve mantarları içerir.

Respiratuvar Sistemin Benign Hastalıklarında Sellüler Değişiklikler:Hücrelerde silia kaybı, respiratuvar epitelin akut injuriye karşı yaygın cevabıdır. Ayrıca kuru anestezi gazların 3 saatlik inhalasyonundan sonra, respiratuvar epitel hücrelerinin %40'ında hücre dizilimi ve boyanmada değişiklik ile nükleer piknozis saptanmıştır (40). Bronkoskopi ve radyoterapi gibi travmalardan sonra, 48-72 saat içinde bronşial hücrelerde multinükleasyon görülebilir. Ayrıca malign tümörlü hastalarda, multinükleer bronşial hücrelerin iki kat fazla olduğu belirtilmiştir(41). Kronik inflamatuvar hastalıklarda, özellikle bronşektazide goblet hücreleri sayısı artar ve bu balgamda farkedilir.

Respiratuvar epitelin papiller hiperplazisi (*Creola cisimcikleri*) bronşektazi ile birlikte çok yaygındır, fakat diğer kronik akciğer hastalıklarında da görülebilir. Alveoler epitelin papiller hiperplazisi, kronik pnömoni, kronik akciğer fibrozisi ile skar veya eski infarkt sahalarına bitişik bulunabilir. Bazal hücreli hiperplazi, bazal hücrelerin anormal çoğalması sonucudur. Özellikle kronik bakteriyel enfeksiyona karşı, respiratuvar epitelin non-spesifik cevabıdır.

Skuamöz metaplazi, respiratuvar mukozanın skuamöz epitel tarafından yerine konmasıdır. Sınırlı veya diffüz olabilir. Respiratuvar traktın kronik irritasyonunu düşündürür. Skuamöz

metaplazi, karsinoma *in situ* ve invaziv kansere kadar atlama taşı oluşturabilir (23).

İnflamatuvar olaylarda ortaya çıkan hücre değişikliklerine bir örnek "*pap*" hücreleridir. Özellikle soğuk havalarda görülür. Koyu, yuvarlak veya oval, tek nükleus içeren küçük skuamöz hücrelerdir.

Pulmoner makrofajlarda çeşitli olaylarda, çeşitli değişiklikler gösterebilirler. Örneğin, tüberkülozda, multinükleasyonla *Langhans hücrelerine* dönüşürler. Yine kalp yetmezliğinde, makroskopik veya aşikar kanama nedeniyle, makrofajlar koyu kahverengi granüller içerirler, bunlara "*kalp yetmezliği hücreleri*" adı verilir.

Herpes simplex, Cytomegalovirus ve Respiratory syncytial virus gibi birçok virus, balgamda kendine özgü değişikliklere neden olur. Cryptococcus neoformans, Coccidioidomycosis, Blastomycosis gibi primer patojen mantar türleri ile Candida albicans, Aspergillosis, Actinomycosis gibi fırsatçı mantar türleri balgamda saptanabilir. Ayrıca bazı parazit veya larvaları balgamda görülebilir.

Radyasyon tedavisi, hücrelerde, balgamda saptanabilen bazı değişikliklere neden olmaktadır. Respiratuvar epitelde nonspesifik multinükleasyon, tüm hücresel komponentlerde büyüme, nükleusun ve kromatin granüllerinin belirginleşmesi görülür. Kronik radyasyon hasarlarında, hücrelerin şekli bozulur, eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu olur ve epidermoid karsinomu andırır. Kemoterapi de, kullanılan ilacın cinsi ve dozuna göre sitolojik değişikliklere neden olur.

BRONKOJENİK KANSERLERİN SİTOLOJİK TANISI

Balgamın sitolojik incelenmesi, ikili amaca yöneliktir.

1. Tümörün varlığının tespit edilmesi,

2. Tümörün histolojik tipinin tespiti (Bu tedavi yönünden önemlidir).

Sitolojiye daha uygun olduğundan, Koss ve arkadaşlarının düzenlemesine göre, primer akciğer tümörleri ve ilgili diğer tümörler şu şekilde sınıflandırılırlar (25) (Tablo II).

Tablo II: Primer Akciğer Karsinomları ve İlgili Tümörler.

1. Epidermoid karsinom

Keratinize (İyi diferansiye)

Az diferansiye

2. Büyük hücreli indifferansiye karsinom

3. Küçük hücreli indifferansiye karsinom

A. Yulaf hücreli karsinom

B. İntermediyer hücre tipi

4. Adenokarsinom

A. Bronşioalveoler karsinom

B. Santral bronşial orijinli adenokarsinom (Asiner karsinom)

5. Adenoskuamöz karsinom

6. Mukoepidermoid karsinom

7. Spindle ve Giant cell karsinom

8. Nöroendokrin tümörler

A. Karsinoid

B. Atipik karsinoid (İyi diferansiye nöroendokrin karsinom)

9. Çok nadir karsinomlar

TÜMÖRLERİN BALGAMDAKİ SİTOLOJİK GÖRÜNÜMLERİ:

EPİDERMOİD KARSİNOM: Skuamöz kanser hücreleri, normal skuamöz hücreleri anımsatır, ancak bazı önemli görünüm farklarıyla onlardan ayrılır.

Sitoplazmik Değişiklikler: Sitoplazma, Papanicolaou boyasıyla parlak turuncu veya sarı renk veren keratin üretir. Keratin bu hücrelere kesin bir sınır kazandırır. Ayrıca, keratin üretimi çok fazla olduğunda, nükleus bunun içinde boğulur ve sonuçta nükleussuz veya hafif nükleus sınırları seçilebilen, turuncu veya sarı renkli "*Hayalet hücreler*" (*Ghost cell*) ortaya çıkar. Bunlar skuamöz hücreli karsinomlar için karakteristiktir.

Şekil ve Büyüklük Değişiklikleri: Hücreler çok değişik şekillerde olabileceği gibi, oldukça acayip görünüşlerde de olabilir. İğ (spindle) şeklinde hücreler oldukça sık görülür ve bu neoplazmaların karakteristiğidir. Dev skuamöz hücreler, küçük hücrelerin çevresinde bulunabilirler.

Nükleer Değişiklikler: Hiperkromazi yanında, önemli derecede şekil bozuklukları sıklıkla görülür. Düzgün, "*Hint mürekkebi*"ne benzer nükleuslar karakteristiktir. Bu görünüm, nükleusların piknozisine bağlıdır. Bazen, kromatin demetleri, nadiren de nükleolus görülebilir.

Kanser Hücrelerinin, Kanser Hücrelerini Fagositozu: Bazen küçük karsinom hücreleri, büyük hücrelerin sitoplazmaları içinde bulunabilir. Bu bulgu bir fagositoz fenomenine bağlı olabileceği gibi, anormal mitotik aktivite nedeniyle, yavru hücrelerin sitoplazma içinde kalması sonucunda olabilir.

Mitotik Aktivite: Sitolojik materyalde nadiren mitotik figürler görülebilir. Anormal mitozlar oldukça nadirdir. Materyalde görülen mitozlar kesin kanser tanısı koydurmaz ama yinede malignensinin ekarte edilmesi gereklidir.

Kopmuş Kümeler: Skuamöz kanserde tek hücrelerin eksfoliasyonuna belirgin eğilim olmasına rağmen, bazen hücre kümelerine rastlanabilir. Ancak tek kanser hücreleri saptanmadıkça, tümör tanısı konulmamalıdır.

Ayırıcı Tanı: Ağız, larinks ve trakeal orijinli skuamöz hücrelerin atipi göstermesi, tanısal güçlüğü neden olabilir. Bugüçlük nükleer ayrıntılara dikkat edilerek aşılır. Hastanın öyküsünde radyasyon tedavisi ve geçirilmiş larinjektomi araştırılmalıdır.

BÜYÜK HÜCRELİ İNDİFERANSİYE KARSİNOM:

Tümör hücreleri sıklıkla tek tek olmasına rağmen, büyüklükleri farklı hücreler birleşerek, küçük kümeler oluşturma eğilimindedir. Kümedeki hücreler birbirleri üzerine binmiş durumdadır. Tümör hücreleri, epidermoid karsinom hücreleri ile yaklaşık aynı büyüklüktedir. Küçük hücrelerde bulunur, ancak bunlar yulaf hücreli karsinomdan daha büyüktür ve daha iyi korunmuştur. Sitoplazma, homojen, soluk, eozinofilik veya bazofiliktir. Hücre sınırları belirsiz olabileceği gibi, kesin sınırlıda olabilir. Nadiren, keratinize hücrelerin görülmesi, tümörün skuamöz komponente ait olduğunu gösterir. Bazende papiller hücre kümeleri ve hücrelerdeki sitoplazmik vakuoller adenokarsinomu düşündürür. Sitoplazma değişik büyüklüktedir, bazende az olabilir. Nükleositoplazmik oran nükleus lehinedir.

Nükleuslar geniş, irregüler kontürlü ve belirgin sınırlıdır.

Nadiren piknotik olur. Büyük, belirgin, tek veya çok sayıda nükleoluslarla karakterizedir.

Ayırıcı Tanı: Radyasyon ve bazı ilaçların etkisi dışında, hiçbir benign hücre değişikliği indifferansiye karsinoma benzemez.

KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM:

Yulaf Hücreli Karsinom: Sitolojik tanımı, karakteristik görünüm nedeniyle kolaydır. Ufacık tümör hücreleri çeşitli büyüklüklerde olabilir. Relatif olarak büyük ve hiperkromatik nükleuslar içerirler. Sitoplazma ya hiç görülmez, yada çok dar çerçeve olarak görülebilir. Sitoplazma sıklıkla bazofiliktir, nadiren eozinofilik olur ki, bu da keratin formasyonu eğilimini gösterir. Bazen hücre içinde hücre (cell in cell) imajları görülebilir.

Yulaf hücreli karsinomda iki tip hücre görülür. Koyu, piknotik nükleuslu küçük hücreler ve veziküler nükleuslu daha büyük hücreler. Piknotik olanlar, iyi diferansiye epidermoid karsinomun nekrotik hücrelerinin hint mürekkebi damlasını anımsatır. Bununla birlikte nükleusların bir çoğu veziküler ve opaktır veya ince kromatin granülleri gösterir. Nükleoluslar nadiren görülür. Diğer nükleer karakteristikler, belirgin kontür düzensizliği ve anizo-nükleozistir. Piknotik nükleuslu hücreler tümörün nekrotik kısmını, veziküler nükleuslu hücreler ise tümörün canlı kısmını yansıtır. Küçük hücreli karsinomda *psammoma cisimcikleri* saptanabilir (25).

İntermediyer Tip Küçük Hücreli Karsinom: Daha büyük ve relatif olarak daha az piknotik yapı gösteren nükleusları ile klasik yulaf hücreli karsinomdan ayrılabilirler.

Fakat tümörün nekrotik kısmından dökülen hücreler, yulaf hücreli karsinom hücrelerinden ayrılamazlar. Bazı hücrelerin sitoplazmaları eozinofiliktir ve bu epidermoid karsinomla ilişkisini göstermektedir.

ADENOKARSİNOM:

Bronşiolalveoler Karsinom (Terminal Bronşioler karsinom): Bu tür tümörlerin tanısında, en iyi tanısal materyal balgamdır. Tip II tümörlerinde, bazen çok fazla sayılara ulaşabilen, küçük, iyi sınırlı, yuvarlak veya oval, superpoze kanser hücre kümeleri görülür. Bu kümeler tümör papillalarını temsil eder ve genelde bir veya iki düzine küçük kanser hücresi içerir. Az, berrak bir sitoplazma ve orta derecede hiperkromatik, bazende opak olan nükleuslar içerir. Nükleusların herbiri bir veya iki adet, görülebilen nükleolus içerir. Tek tek olduklarında tanı zordur, küçük makrofajlara çok benzerler. Tanı kesin olarak, hücre kümelerinin varlığına bağlıdır.

Tip I bronşiolalveoler karsinomlar, uzun, kolumnar, mukus sekrete eden hücrelerle karakterlidir. Balgam, kümeler halinde veya tek tek hücreler içerebilir. Kümelerdeki hücreler, tip II'dekinden daha büyüktür. Kümeler, mukus sekrete eden, berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Nükleusların şekli ve büyüklükleri farklı olmasına rağmen, genellikle hiperkromatiktir. Nükleolus mevcuttur ama görmek zordur. Silia görülmez. Tek hücreler ise, büyük, berrak veya vakuollü sitoplazmalı, bir veya iki düzensiz şekilli nükleus içeren hücrelerdir. Bazen bu hücreler alveoler makrofajlarla karıştırılabilir. Kalsifik yoğunlaşmalar görülebilir, ancak bu tümör için spesifik değildir.

Santral Bronşial Orijinli Adenokarsinom (Asiner Karsinom): Bu grup tümörler, büyük, yuvarlak, poligonal veya daha az kolumnar kanser hücrelerinin oluşturduğu kümeler halindedir. Kümelerdeki hücre sayısı, bronşiolalveoler karsinoma göre daha azdır. Kümeler papiller yapıda olup, hücreler süperpozedir. Kanser hücrelerinin sitoplazmaları oldukça geniş ve bazofiliktir, ancak soluk boyanır. Kötü korunmuş ve dejenere tümör hücrelerinin sitoplazmaları eozinofilik olabilir. Tümör hücreleri fagositik aktiviteye sahiptir ve sitoplazmalarında polimorfonükleer lökositler görülebilir.

Nükleuslar, tek hücrelerde daha iyi gözlenebilir. Hücreye göre büyüktür ve katlanmalar gösterir. Nükleus ince granüler yapıdadır, hafif hiperkromazi görülür. Oldukça belirgin, büyük, tek veya çok sayıda nükleolus içerir.

ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM:

Bu terim, epidermoid karsinom ile adenokarsinomun kombine görünümü için kullanılır. Bu tümörlerin özel bir sitolojik görünümü yoktur. Epidermoid karsinom, büyük hücreli karsinom, adenokarsinom ve nadiren küçük hücreli karsinoma ait görünümüleri kombine olarak verirler.

MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM:

Gerçek mukoepidermoid karsinom, bronşial müköz gland orijinlidir. Bu tümörlerde epidermoid ve glandüler özellikler birlikte bulunur. Sitolojik tanısı genellikle zordur.

DEV HÜCRELİ KARSİNOM (Spindle ve Giant-cell Carcinoma): Bu tümörler, tüm akciğer kanserlerinin % 2'sini oluştururlar. Balgam sitolojisinde, oldukça büyük, sıklıkla

multinükleer tümör hücreleri görülür. Dev nükleuslar bu tümör için karakteristiktir. Nükleuslar belirgin hiperkromatiktir ve büyük nükleolus içerirler. Nadiren iğ şeklinde hücreler görülür. Adenokarsinomu düşündüren kümeler görülmesine rağmen epidermoid orijinlidir (45).

KARSİNOİD TÜMÖR:

Oldukça düzenli, küçük, polihedral hücrelerin sıkışık kümelerinin oluşturduğu, yuva, rozet veya şerit yapılarından meydana gelir. Tümör sağlam bronş mukozası tarafından korunursa, balgamda sitolojik tanısı olanaksızdır. Ancak bronkoskopi sonrası balgamında, 15-20 mikron çapında, küçük histiyositleri andıran hücreler görülebilir.

METASTATİK TÜMÖRLER:

Balgam materyalinde en çok saptanan gerçek metastatik neoplazmalar adenokarsinomlardır. Meme, böbrek ve kolon kaynaklı olanlar en sıktır ve balgam sitolojisi ile orijin saptanabilir.

Memeden gelen duktal karsinom hücreli tek tek veya küçük kümeler halindedir. Hücreler büyük ve poligonal olup, makronükleusludur. Kolon karsinomu metastazlarında kolumnar diferansiyasyonlu, palisat şeklinde, uzamış nükleuslu hücreler görülür. Nükleuslar çok hiperkromatik ve makronükleolusludur. Aşırı tümör nekrozu karakteristiktir. Renal hücreli karsinomda tek veya düz doku fragmanları görülür. Tümörün diferansiyasyonuna bağlı olarak nükleuslar büyük olabilir. Sitoplazma karakteristik olarak granüler veya berraktır. Müsin boyası negatif olabilir.

**Tablo III. Pulmoner Karsinomların Tanısında Hataya
Neden Olabilecek Başlıca Kaynaklar.**

Primer Kanserin Tipi	Hatanın Kaynağı	Benign Lezyonların Yardımcı Tanısal Özellikleri
Epidermoid karsinom	Skvamöz hücre- lerin radyasyonu	Hiperkromatik "hint mürekkebi" nükleusların yokluğu
	Mycetoma	Mantarların varlığı
Büyük hücreli indiferansiye karsinom	Busulfan (Myleran) etkisi	Öyküde kronik myeloid lösemi veya diğer bir tedavi edilmiş kanser varlığı
	Atipik skuamöz metaplazi	Tek kanser hücrelerinin yokluğu
Adenokarsinom	Bronşial örtünün papiller proliferas- yonu (Creola cisimcikleri)	Silia varlığı ve kümelerin yüzeyinde goblet hücreleri
	Viral pnömoni	Ateşli hastalık öyküsü
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Silia veya terminal plate varlığı
	Aspirasyon biopsisi	Küçük bronşial hücrelerin monoton düz kümeleri
Küçük hücreli karsinom	Rezerv hücre hiperplazisi	Monoton kümeler, hücreler sıklıkla kompakt kümeler içinde
	Mycetoma	Tek kanser hücrelerinin yokluğu

Koss ve Ark. 1992 (25)

GEREÇ ve YÖNTEM

1 Mart 1992 ile 31 Mayıs 1994 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ile Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dallarınca, klinik ve radyolojik olarak akciğer kanseri şüphesi ile yatırılan veya ayaktan incelenen 246 olguya ait 798 balgam materyali incelemeye alınmıştır.

A. MATERYALİN ALINIŞI:

Olguların üç gün üst üste, sabah aç karnına, kuvvetli öksürük ile çıkardıkları üç ayrı balgam materyali, petri kutusu veya özel plastik kaplara alındıktan sonra bekletilmeden laboratuvarımıza ulaştırılmıştır. İlk iki günlük balgam sitolojisi şüpheli görülen olgulardan, üç gün daha balgam materyali istenmiştir. Böylece bu olgulardan beş gün üst üste, beş ayrı balgam materyali alınmıştır.

B. MATERYALİN HAZIRLANIŞI:

Her bir balgam materyali, yayma ve hücre bloğu yöntemi ile ayrı ayrı hazırlanmıştır.

Yayma Hazırlanışı: Taze fikse edilmemiş balgam, bekletilmeden, yoğun kısımlarından gelişigüzel örnekler alınarak, dört adet lam üzerine yayılmıştır. Lamalar % 95'lik etil alkolde fikse edildikten sonra, lamaların ikisi hemotoksilen-eozin boyası(H+E), diğer ikisi ise Papanicolaou boya yöntemi(Pap) ile boyanmıştır.

Hücre Bloğu Hazırlanışı: Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, balgam, rifampisin katılmış % 50 etil alkol ve Carbowax solüsyonu ile fikse edilmiş ve doku takibine alınmış, parafin blok haline getirilerek kesite hazırlanmıştır (5,37).

Biz bu yöntemi daha basitleştirerek uyguladık. Yayma hazırlandıktan sonra geri kalan her bir balgam materyali %95'lik etil alkolle fikse edilmiştir. Fikse edilen balgam partikülleri, etil alkol içinden penset ile alınarak, kurutma kağıdı içine konulmuş ve doku takibine (dehidrate ve parafinize) alınarak, parafin blok haline getirilmiştir. Her bir bloktan, rotary mikrotomda 4-5 mikron kalınlığında 9 seri kesit yapılarak, üç lam hazırlanmış ve lamalar hematoksilin-eozin boyasıyla boyanmıştır.

Hazırlanan yayma ve hücre bloğu preparatları ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Şüpheli vakalarda ve hücre bloğu preparatlarında tümör hücresi saptanan durumlarda, tümör tipinin kesin tespiti için, gerekli olduğunda kesit sayısı artırılmıştır. Tümör tipinin kesin tespiti için, hücre bloğu preparatlarına Periodic acid-Schiff (PAS), Alcian blue (pH 2.5), Mayer'in mucicarmine boya yöntemleri uygulanmıştır.

C. PREPARATLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Balgam materyalinden hazırlanan yayma ve hücre bloğu preparatları, ayrı ayrı ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

Preparatları değerlendirmede iki sistem birleştirilerek kullanılmıştır.

1. Sistem : Papanicolaou'nun *Class* sistemi (43):

Class I-II : İltihap hücreleri.

Class III : Malignite yönünden şüpheli hücreler.

Class IV-V : Kesin malign hücreler.

2. Sistem: Genel sitoloji kriterlerine göre (5):

Negatif : Normal, inflamatuvar veya hafif displazi gösteren veya göstermeyen skuamöz metaplazi.

Şüpheli : Ağır displazi gösteren skuamöz hücre veya çok az anormal hücre.

Pozitif : Malign hücre.

Ayrıca, her iki sistemde, alveoler makrofaj veya bronşial epitel içermeyen materyaller yetersiz kabul edilmiştir (5,25).

İki sistem birleştirildiğinde, preparatlar:

Class I-II : Negatif

Class III : Şüpheli

Class IV-V : Pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Ayrıca preparatlarda görülen tüm hücreler, yayma ve hücre bloğu için ayrı ayrı değerlendirilerek, χ^2 testine göre istatistiksel olarak yorumlanmıştır.

Olgularımıza ait, bronkoskopi eşliğinde alınan bronşial biopsi, radyoloji eşliğinde alınan akciğer perkütan iğne biopsisi ve cerrahi olarak rezeke edilen akciğer spesmenlerinden elde edilen materyaller doku takibine alınarak, parafin blok haline

getirilmiştir. Rotary mikrotomda 4-5 mikron kalınlığında kesitler yapılarak, hematoksilin-eozin boyasıyla boyanmış ve ışık mikroskopu altında histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Olguların radyolojik bulguları da karşılaştırma yapmak amacıyla değerlendirmeye alınmıştır.

Yayma ve hücre bloğu preparatlarının değerlendirilmesinden elde edilen sitolojik sonuçlar, radyolojik ve histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılarak, olguların gerçek pozitif ve gerçek negatifliğini ortaya konmuştur.

Pozitif balgam sitolojisi, biopsi veya cerrahi spesmenlerin histopatolojik tanısıyla doğrulandığında veya radyolojik tanı bronşial karsinomu kesin bir şekilde ortaya çıkarıyorsa, gerçek pozitif kabul edilir.

Balgamın sitolojik tanısı pozitif olmasına rağmen, akciğer karsinomuna ait radyolojik veya histolojik kanıt olmazsa, preparatlar yeniden değerlendirilir. Eğer negatif tanı ortaya çıkmışsa, yanlış pozitif, ilk tanı sitolojik olarak doğrulanırsa okült karsinom kabul edilir (5).

Negatif balgam sitolojisi, olgu radyolojik ve histopatolojik olarak negatif tanı alırsa, gerçek negatif kabul edilir. Olgunun takibinde, radyolojik veya histopatolojik olarak bronşial karsinom tanısı konmuşsa, negatif değerlendirilmiş olan preparatlar yanlış negatif kabul edilir (5).

Bu bilgilerin ışığında, balgam materyalinden hazırlanan, yayma ve hücre bloğu preparatlarının tanısal değerleri, sensitivite ve spesifite yönünden değerlendirilerek karşılaştırılmıştır.

Sensitivite, hastalıklı popölasyonda, hastalığı ortaya koyacak klinik bir testin yeteneğinin matematiksel ifadesidir. **Spesifite** ise, hastalık olmayan bir popölasyonda, yanlış olarak hastalık tanısı konmasından sakınan bir klinik testin yeteneğinin matematiksel ifadesidir. Diğer bir deyişle sensitivite, hasta olarak değerlendirilen tüm olguların arasında pozitif test sonuçları ile hasta olarak bilinen olguların yüzdesinin ölçümüdür. Spesifite, hastalık olmadığı kabul edilen tüm olgular arasında negatif test sonucu alan olguların yüzdesinin ölçümüdür(36).

Matematiksel ifadeyle;

$$\text{SENSİTİVİTE} = \frac{\text{Gerçek Pozitif}}{\text{Gerçek pozitif} + \text{Yanlış negatif}}$$

$$\text{SPESİFİTE} = \frac{\text{Gerçek negatif}}{\text{Gerçek negatif} + \text{Yanlış pozitif}}$$

BULGULAR

Çalışmaya alınan 246 olgunun, 185'i (%75.2) erkek, 61'i (%24.8) kadındır. Olguların yıllara göre dağılımı *Tablo IV*'te verilmiştir.

Tablo IV: 246 Olgunun Yıllara Göre Dağılımı.

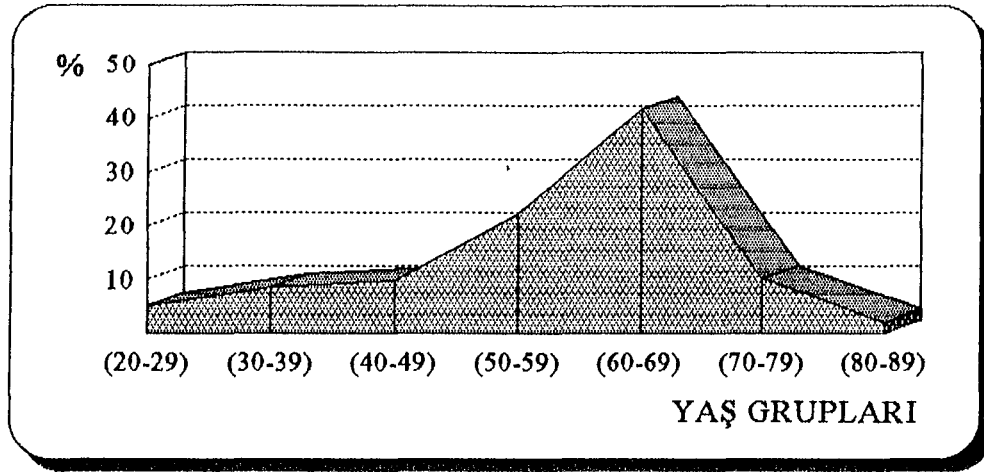
YIL	KADIN	ERKEK	TOPLAM
1992(1 Mart-31 Aralık)	28	61	89(%36.2)
1993	22	96	118(%47.9)
1994(1 Ocak-31 Mayıs)	11	28	39(%15.9)
TOPLAM	61(%24.8)	185(%75.2)	246(%100)

246 olgunun en genci 21, ve en yaşlısı 86 yaşında olup, yaş ortalaması 57.1'dir.

Olguların yaş gruplarına göre dağılımı *Tablo V*'te verilmiştir.

Tablo V: 246 Olgunun Yaş Gruplarına Göre Dağılımı ve Şematik Görünümü.

YAŞ GRUPLARI	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	TOPLAM
OLGU SAYISI	13	21	24	55	103	25	5	246
%	5.2	8.5	9.8	22.3	41.9	10.2	2	100



246 olgudan elde edilen balgam materyalinin sitolojik tanılarının, genel sitoloji kriterlerine göre değerlendirildiğinde, yayma, hücre bloğu ve yayma+hücre bloğu gruplarına göre dağılımı ve yüzdeleri *Tablo VI* da toplu olarak verilmiştir. Bu tabloda izlendiği gibi;

Yayma preparatlarında; 51 balgam materyali yetersiz, 64 balgam materyali pozitif, 60 balgam materyali şüpheli ve 623 balgam materyali negatif,

Hücre bloğu preparatlarında; 39 balgam materyali yetersiz, 82 balgam materyali pozitif, 66 balgam materyali şüpheli ve 611 balgam materyali negatif,

Yayma ve hücre bloğu preparatları birlikte değerlendirildiğinde; 39 balgam materyali yetersiz, 86 balgam materyali pozitif, 67 balgam materyali şüpheli ve 606 balgam materyali negatif olarak saptanmıştır.

798 balgam materyalinde sitolojik olarak tanımlanan tüm hücreler, yayma, hücre bloğu ve yayma+hücre bloğu gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar *Tablo VII* de verilmiştir.

Tablo VI : Balgam Materyallerinin Sitolojik Tanılarının Yayma, Hücre Bloğu ve Yayma+Hücre Bloğu Gruplarına Göre Dağılımı.

SİTOLOJİK TANI	YAYMA		HÜCRE BLOĞU		YAYMA+HÜCRE BLOĞU	
	Materyal sayısı	%	Materyal sayısı	%	Materyal sayısı	%
POZİTİF	64	8	82	10.3	86	10.8
ŞÜPHELİ	60	7.5	66	8.3	67	8.4
NEGATİF	623	78.1	611	76.5	606	75.9
YETERLİ	747	93.6	759	95.1	759	95.1
YETERSİZ	51	6.4	39	4.9	39	4.9
TOPLAM	798	100	798	100	798	100

Tablo VII : Balgam Materyallerinde Sitolojik Olarak Tanımlanan Tüm Hücrelerin Yayma, Hücre Bloğu ve Yayma + Hücre Bloğu Gruplarına Göre Dağılımı.

HÜCRELER	YAYMA		HÜCRE BLOĞU		YAYMA + HÜCRE BLOĞU	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Skvamöz epitel	798	100	798	100	798	100
Respiratuvar epitel	521	65.3	514	64.4	528	66.1
Bazal (rezerv) hücre	22	2.7	18	2.2	23	2.9
Alveoler makrofaj	747	93.6	760	95.2	760	95.2
Hemosiderin yüklü makrofaj	432	54.1	454	56.9	467	58.5
Lipid yüklü makrofaj	31	3.9	35	4.4	38	4.8
Multinükleer makrofaj	38	4.8	29	3.6	41	5.1
Nötrofil lökosit	793	99.4	796	99.7	796	99.7
Eozinofil lökosit	60	7.5	56	7	62	7.8
Lenfosit	757	94.4	732	91.7	757	94.4
Plazmosit	13	1.6	16	2	18	2.2
Candida albicans	192	24	211	26.4	217	27.2
Aspergillus	1	0.1	2	0.2	2	0.2

Tüm hücreler yönünden değerlendirildiğinde, *Tablo VII* de görüldüğü gibi, skuamöz epitelin yayma ve hücre bloğu preparatlarında aynı oranda, alveoler makrofaj, hemosiderin yüklü makrofaj, lipid yüklü makrofaj, nötrofil lökosit, plazmosit, *Candida albicans* hif ve sporları ile *Aspergillus* hiflerinin hücre bloğu preparatlarında yayma preparatlarına oranla daha fazla, respiratuvar epitel, multinükleer makrofaj, lenfosit, eozinofil lökosit ve bazal (rezerv) hücrelerin yayma preparatlarında hücre bloğu preparatlarına oranla daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Ancak bu iki yöntem arasında, hücrelerin görülme sıklığı bakımından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (χ^2 testi, $p>0.05$).

Olgulara Göre Sonuçların Değerlendirilmesi :

246 olgunun 32' sine (%13) histopatolojik veya radyolojik olarak bronkojenik karsinom tanısı konmuştur.

Sitolojik olarak yayma yöntemi ile 23, hücre bloğu yöntemi ile 27, yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde 29 olgu pozitif bulunmuştur. Sitolojik olarak bronkojenik karsinom saptanan 29 olgunun 28' inde (%11.4) tanı histopatolojik veya radyolojik olarak doğrulanmıştır. Preparatlar tekrar incelendiğinde yayma yöntemi ile bronkojenik karsinom tanısı konan bir olgunun yayma preparatlarında displastik değişikliklerin epidermoid karsinomla karıştırıldığı anlaşılmış ve bu olgu yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Sitolojik olarak yayma yöntemi ile 201, hücre bloğu yöntemi ile 197, yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde 195 olgu negatif bulundu. Negatif balgam

sitolojisi olan 4 olgunun takibi esnasında, histopatolojik veya radyolojik olarak bronkojenik karsinom tanısı konmuş ve bu 4 olgu yanlış negatif kabul edilmiştir. Yayma yöntemi ile değerlendirmede, olguların 22' si gerçek pozitif, 1' i yanlış pozitif, 191' i gerçek negatif, 10' u yanlış negatif bulunmuştur.

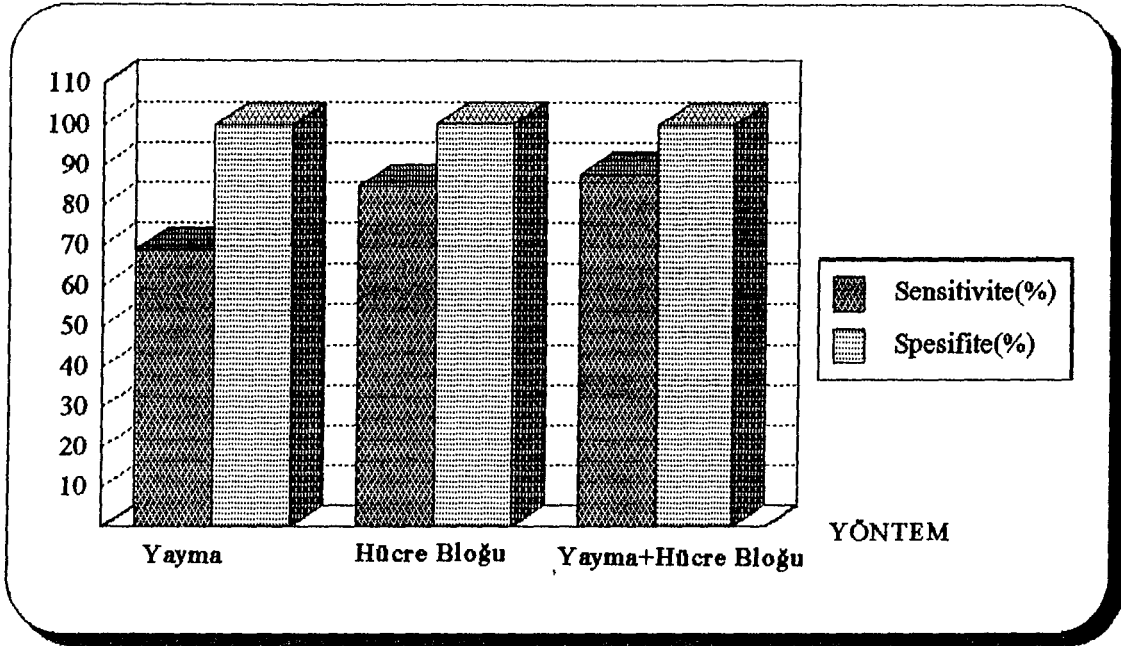
Hücre bloğu yöntemi ile değerlendirmede, olguların 27' si gerçek pozitif, 192' si gerçek negatif, 5'i yanlış negatif bulunmuştur. Yanlış pozitif olgu bulunmamıştır.

Yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde, olguların 28'i gerçek pozitif, 1' yanlış pozitif, 191'i gerçek negatif, 4'ü yanlış negatif bulunmuştur.

Bu bulgulara göre balgam sitolojisinde yayma yönteminin sensitivite değeri % 68.7, spesifite değeri % 99.5, hücre bloğu yönteminin sensitivite değeri % 84.4, spesifite değeri % 100, yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde sensitivite değeri % 87.5, spesifite değeri % 99.5 olarak saptanmış ve bu bulgular *Tablo VIII* ' de gösterilmiştir.

Tablo VIII : Balgam Sitolojisi Yöntemlerinin Sensitivite ve Spesifite Değerleri ve Şematik Görünümü.

YÖNTEM	SENSİTİVİTE (%)	SPESİFİTE (%)
Yayma	68.7	99.5
Hücre Bloğu	84.4	100
Yayma + Hücre Bloğu	87.5	99.5



Sitolojik olarak bronkojenik karsinom saptanan pozitif olgularda tümör tiplerinin yayma, hücre bloğu ve yayma + hücre bloğu gruplarına göre dağılımları ve yüzdeleri **Tablo IX'** da gösterilmiştir. Bu tabloda izlendiği gibi;

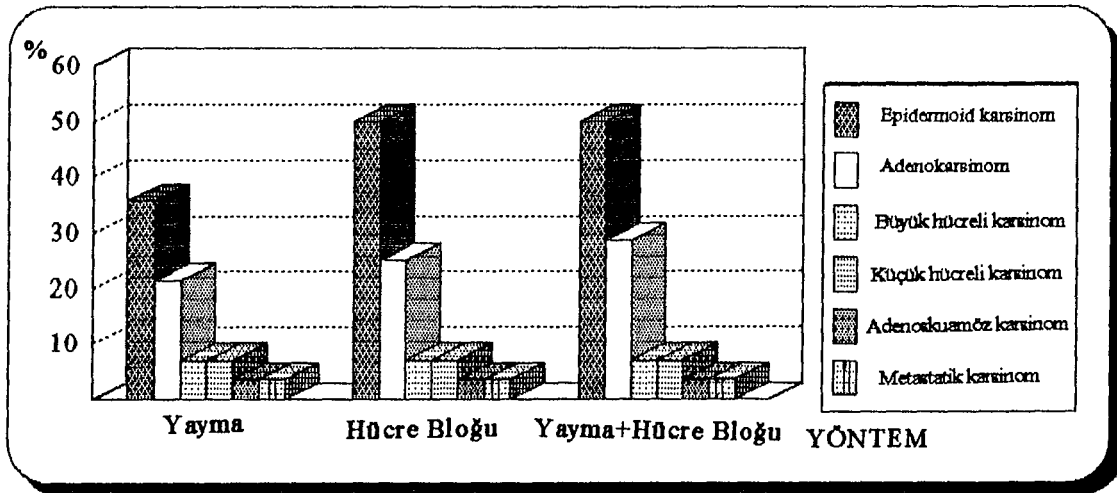
Yayma yöntemi ile değerlendirmede, 10 olguda epidermoid karsinom, 6 olguda adenokarsinom, 2 olguda büyük hücreli indifferansiye karsinom, 2 olguda küçük hücreli karsinom, 1 olguda adenoskuamöz karsinom, 1 olguda metastatik karsinom saptanmıştır.

Hücre bloğu yöntemi ile değerlendirmede, 14 olguda epidermoid karsinom, 7 olguda adenokarsinom, 2 olguda büyük hücreli indifferansiye karsinom, 2 olguda küçük hücreli karsinom, 1 olguda adenoskuamöz karsinom, 1 olguda metastatik karsinom saptanmıştır.

Yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde, 14 olguda epidermoid karsinom, 8 olguda adenokarsinom, 2 olguda büyük hücreli karsinom, 1 olguda adenoskuamöz karsinom, 1 olguda metastatik karsinom saptanmıştır.

Tablo IX : Tümör Tiplerinin Balgam Sitolojisi Yöntemlerine Göre Dağılımı ve Şematik Görünümü.

YAŞ GRUPLARI	YAYMA		HÜCRE BLOĞU		YAYMA + HÜCRE BLOĞU	
	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%
Epidermoid karsinom	10	35.7	14	50	14	50
Adenokarsinom	6	21.4	7	25	8	28.6
Büyük hücreli karsinom	2	7.1	2	7.1	2	7.1
Küçük hücreli karsinom	2	7.1	2	7.1	2	7.1
Adenoskuamöz karsinom	1	3.6	1	3.6	1	3.6
Metastatik karsinom	1	3.6	1	3.6	1	3.6
TOPLAM	22	78.5	27	96.4	28	100

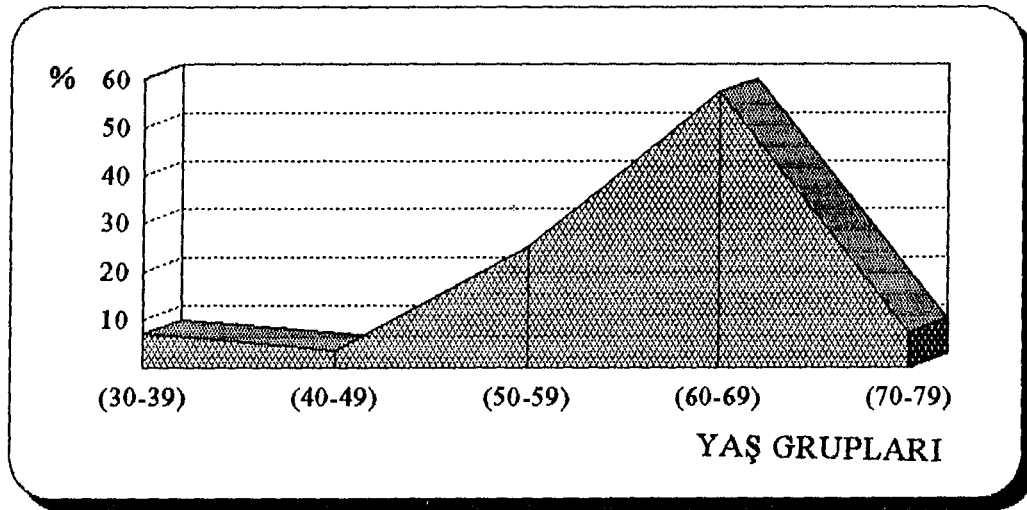


Bronkojenik karsinom saptanan olguların en genci 34, en yaşlısı 76 yaşında olup, yaş ortalaması 58 olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması epidermoid karsinomlu olgularda 57.7, adenokarsinomlu olgularda 60.3, büyük hücreli indiferansiye karsinomlu olgularda 65, küçük hücreli karsinomlu olgularda 42.5, adenoskuamöz karsinomlu olguda 64, metastatik karsinomlu olguda 50' dir.

Bronkojenik karsinom saptanan olguların yaş gruplarına göre dağılımı *Tablo X*'da gösterilmiştir. Bronkojenik karsinomun en sık %57.2 oranla 60-69 yaş grubunda görüldüğü belirlenmiştir. Sıklık sırasına göre 50-59 yaş grubunda %25, 70-79 yaş grubunda %7.1, 30-39 yaş grubunda %7.1, 40-49 yaş grubunda %3.6 olarak bulunmuştur.

Tablo X: Bronkojenik Karsinom Saptanan Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı ve Şematik Görünümü.

YAŞ GRUPLARI	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Toplam
OLGU SAYISI	2	1	7	16	2	28
%	7.1	3.6	25	57.2	7.1	100

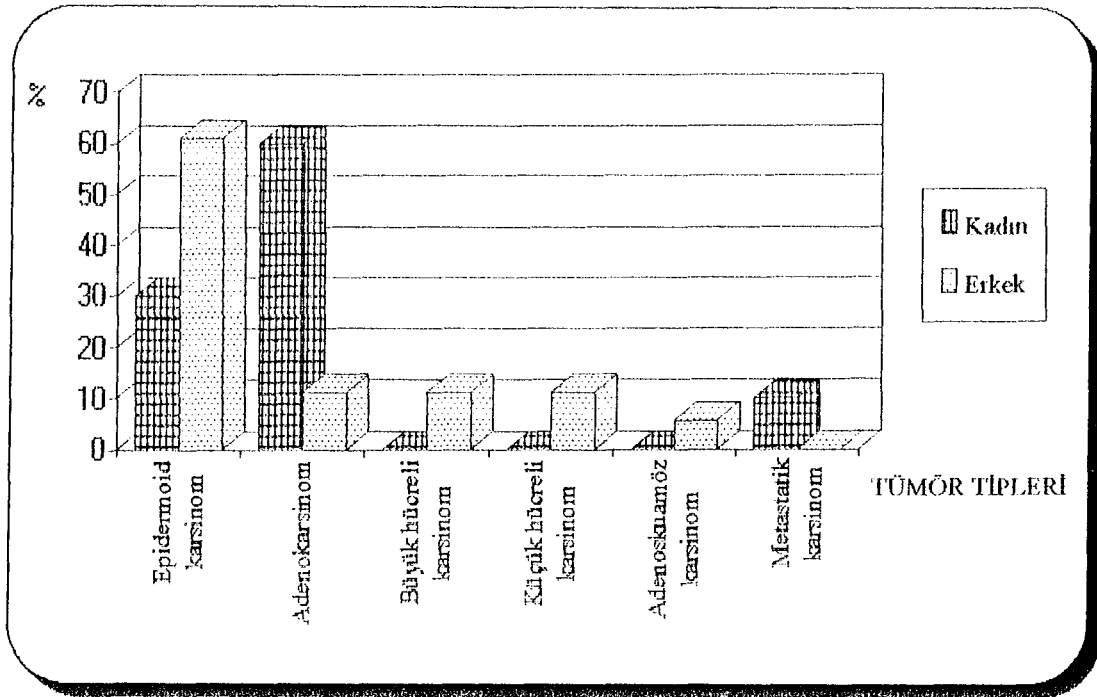


Bronkojenik karsinom saptanan 28 olgunun 10' u (%35.7) kadın, 18' i (%64.3) erkektir.Bu bulgulara göre kadın/erkek oranı 0.55 (10/18) olarak bulunmuştur.

Bronkojenik karsinom saptanan olgularda tümör tiplerinin cinslere göre dağılımı, *Tablo XI'* da gösterilmiştir. Bu tabloda izlendiği gibi; kadınlarda en sık adenokarsinom (%60), daha sonra sırayla epidermoid karsinom (%30) ve metastatik karsinom (%10) bulunurken, erkeklerde en sık epidermoid karsinom (%61.1), daha sonra sırayla adenokarsinom (%11.1), büyük hücreli indiferansiye karsinom (%11.1), küçük hücreli karsinom (%11.1) ve adenoskuamöz karsinom (%5.6) saptanmıştır.

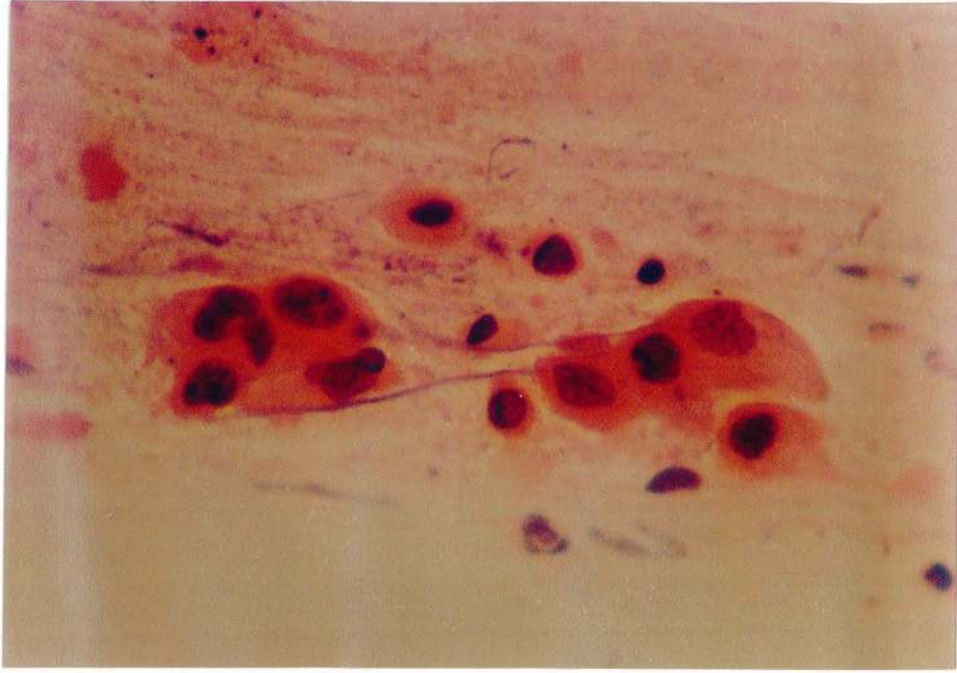
Tablo XI :Bronkojenik Karsinom Saptanan Olgularda Tümör Tiplerinin Cinslere Göre Dağılımı ve Şematik Görünümü.

TÜMÖR TİPLERİ	KADIN		ERKEK	
	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%
Epidermoid karsinom	3	30	11	61.1
Adenokarsinom	6	60	2	11.1
Büyük hücreli karsinom	-	-	2	11.1
Küçük hücreli karsinom	-	-	2	11.1
Adenoskuamöz karsinom	-	-	1	5.6
Metastatik karsinom	1	10	-	-
TOPLAM	10	100	18	100

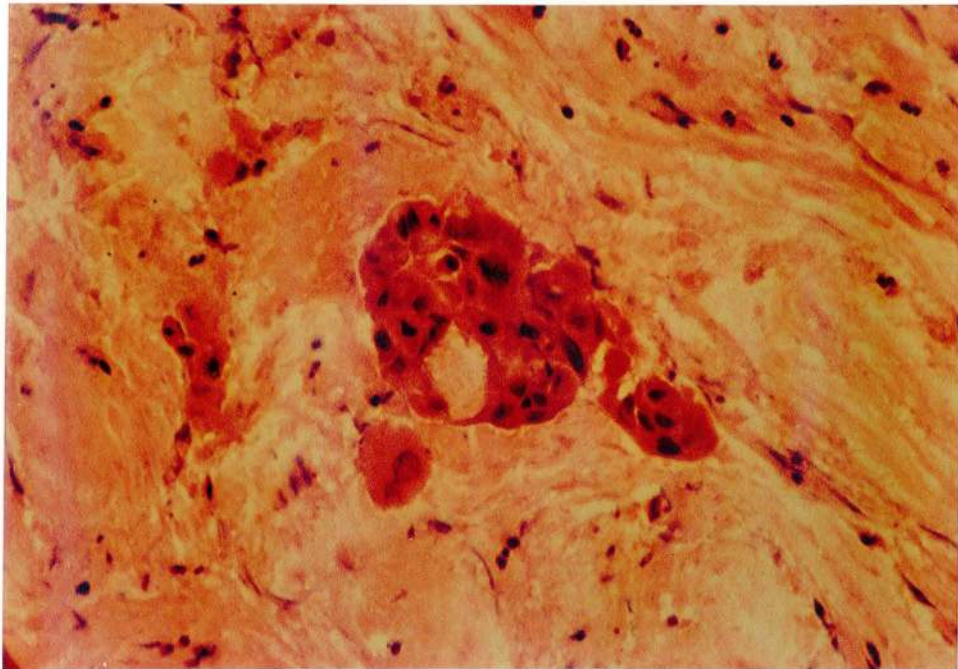


Sitolojik olarak metastatik karsinom saptanan olgunun balgam yayma ve hücre bloğu preparatlarında renal hücreli karsinom ile uyumlu hücreler saptanmıştır. Hastanın hikayesinde renal hücreli karsinom nedeniyle geçirilmiş nefrektomi olduğu öğrenilmiştir. Cerrahi olarak rezeke edilen akciğer dokusunda renal hücreli karsinom odakları bulunmuştur.

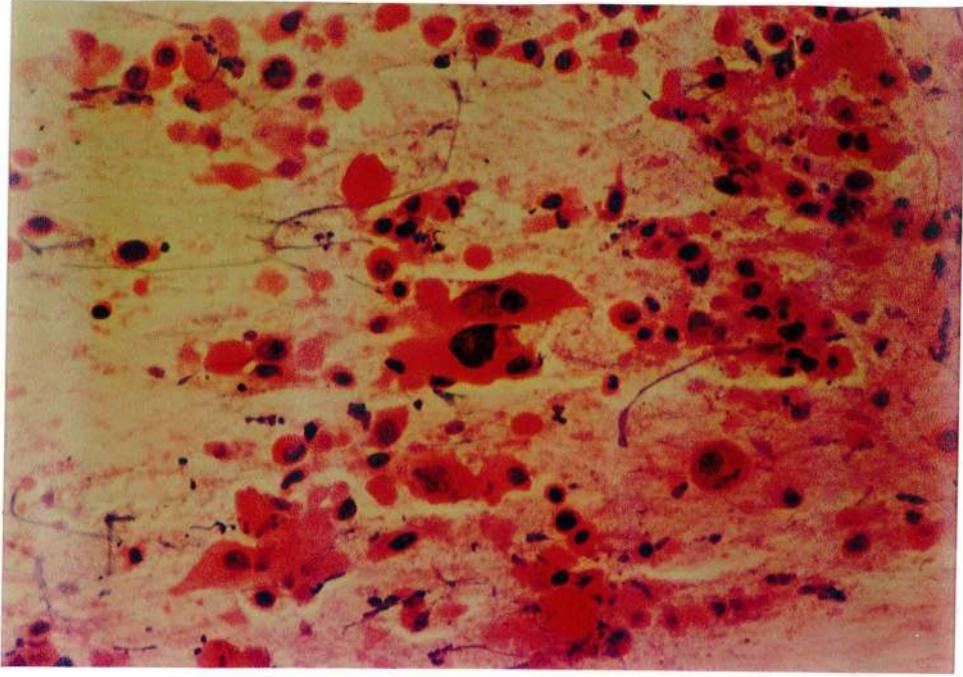
Adenokarsinom saptanan 7 olguya, büyük hücreli indifferansiye karsinom saptanan 2 olguya, adenoskuamöz karsinom saptanan 1 olguya, metastatik karsinom saptanan 1 olguya Perio-
dic asid-Schiff (PAS), Alcian blue ve Mayer' in mucicarmine boya yöntemi uygulanmıştır. Sadece 1 adenokarsinom olgusunda mucicarmine boya yöntemi ile müsin pozitif bulunmuş ve bu olgu müsinöz adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra hastanın cerrahi spesmeninde de müsinöz adenokarsinom tanısı konmuştur.



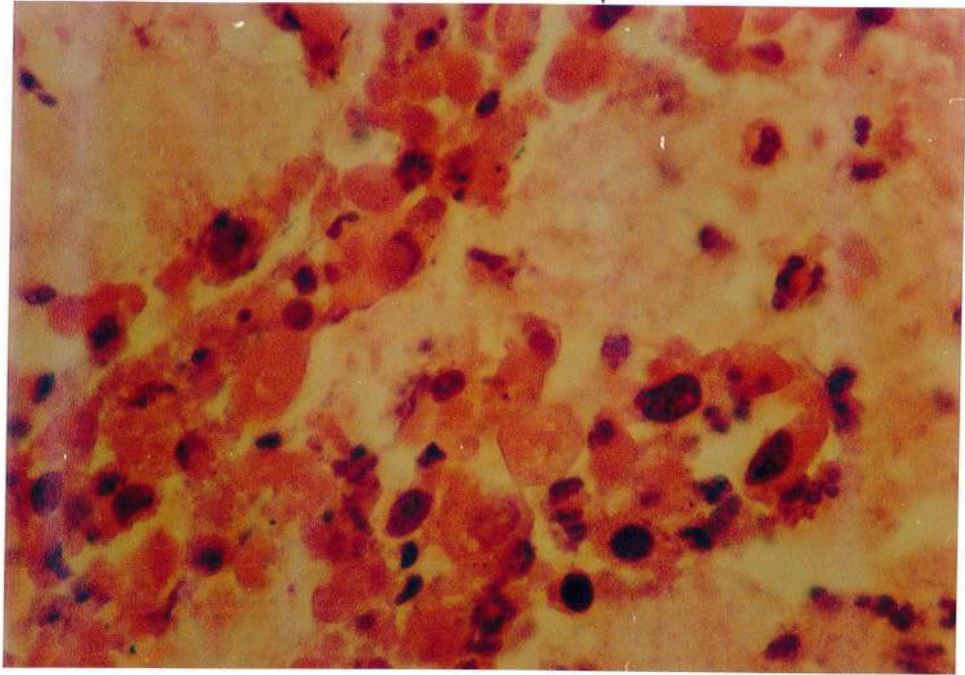
Resim 1. Balgam yaymasında *epidermoid karsinom*. Belirgin pleomorfizm gösteren, hiperkromatik iri nükleuslu, bazısı dar eozinofilik sitoplazmalı malign skuamöz epitel hücreleri(H+E x400).



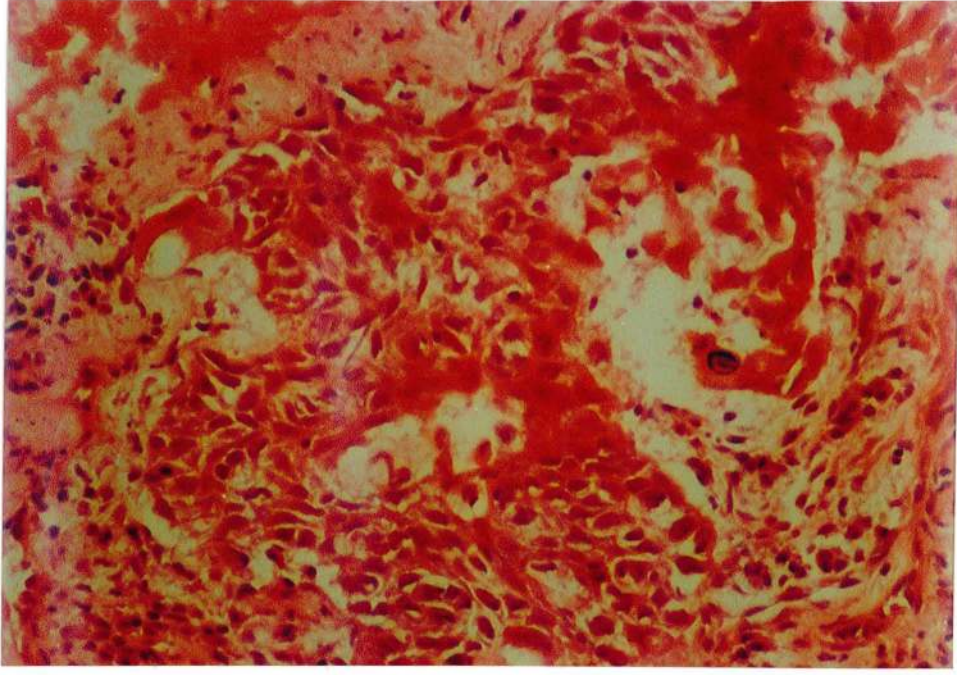
Resim 2. Balgam hücre bloğunda *epidermoid karsinom*. Resim 1'deki tümör hücrelerinin hücre bloğundaki görünümü(H+E x200).



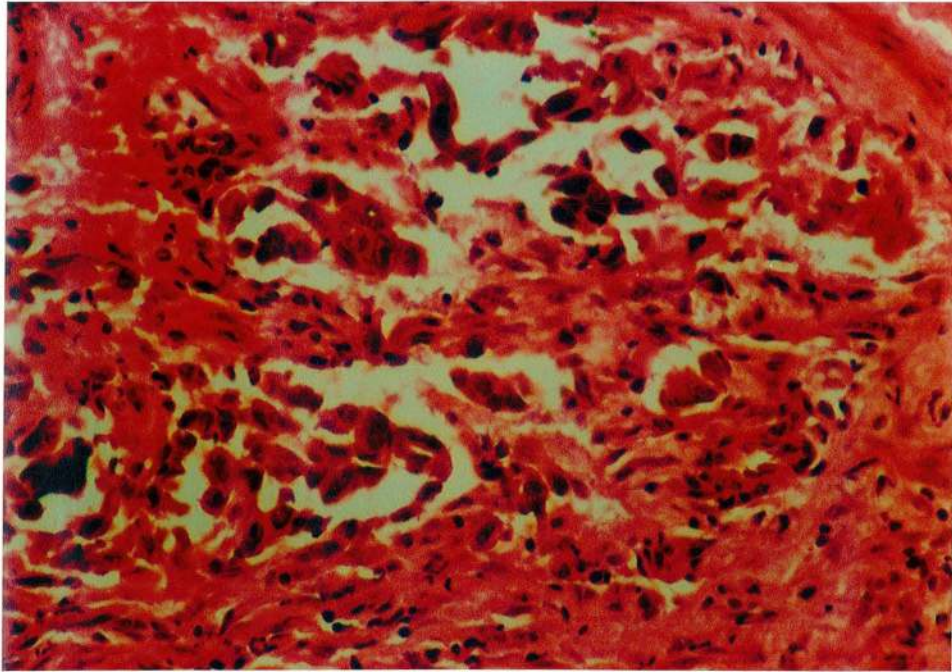
Resim 3.Balgam yaymasında *epidermoid karsinom*. Malign skvamöz epitel hücreleri ile nükleussuz ve çok hafif nükleus sınırları seçilen hayalet hücreleri(Ghost cell)(H+E x200).



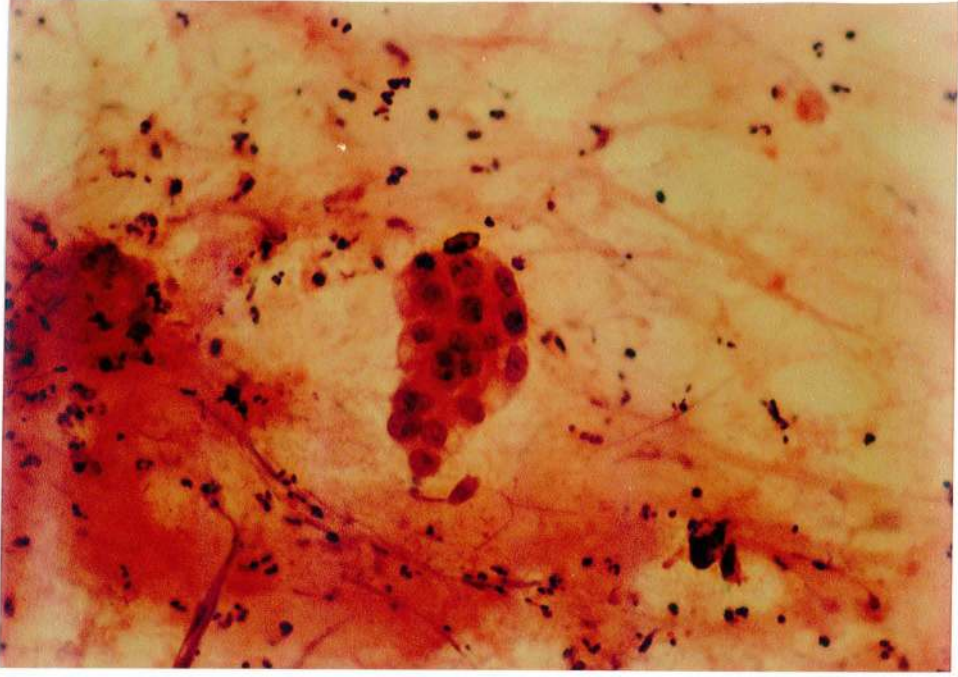
Resim 4.Balgam hücre bloğunda *epidermoid karsinom*. Resim 3'teki tümör hücrelerinin hücre bloğunda görünümü(H+E x400).



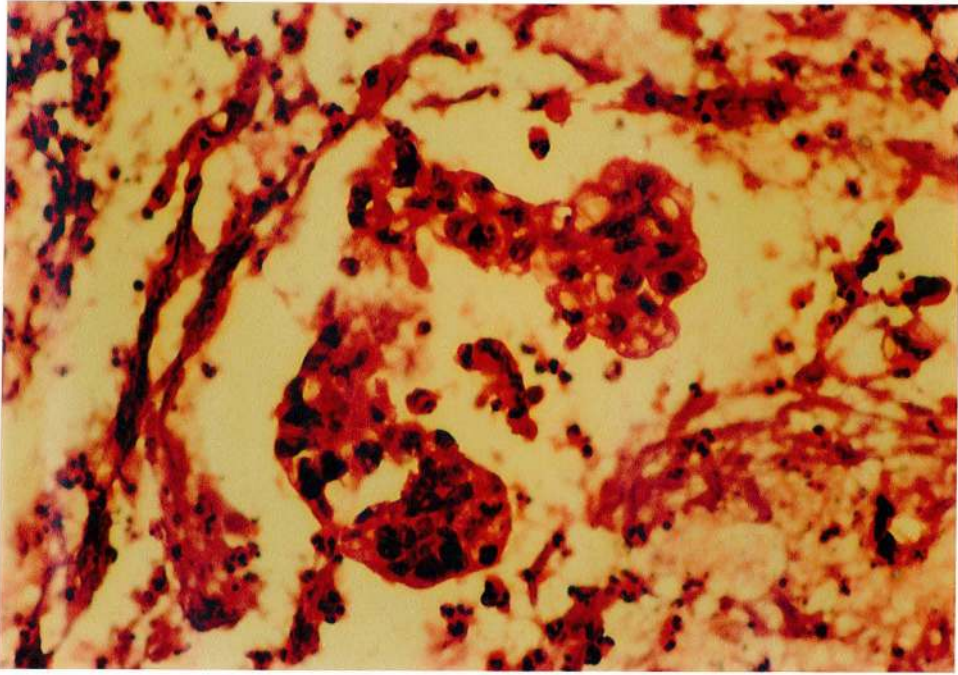
Resim 5.Bronşial biopside *epidermoid karsinom*. Tek hücre keratinizasyonları içeren atipik spinal hücrelerin oluşturduğu düzensiz kitle yapısı (H+E x200).



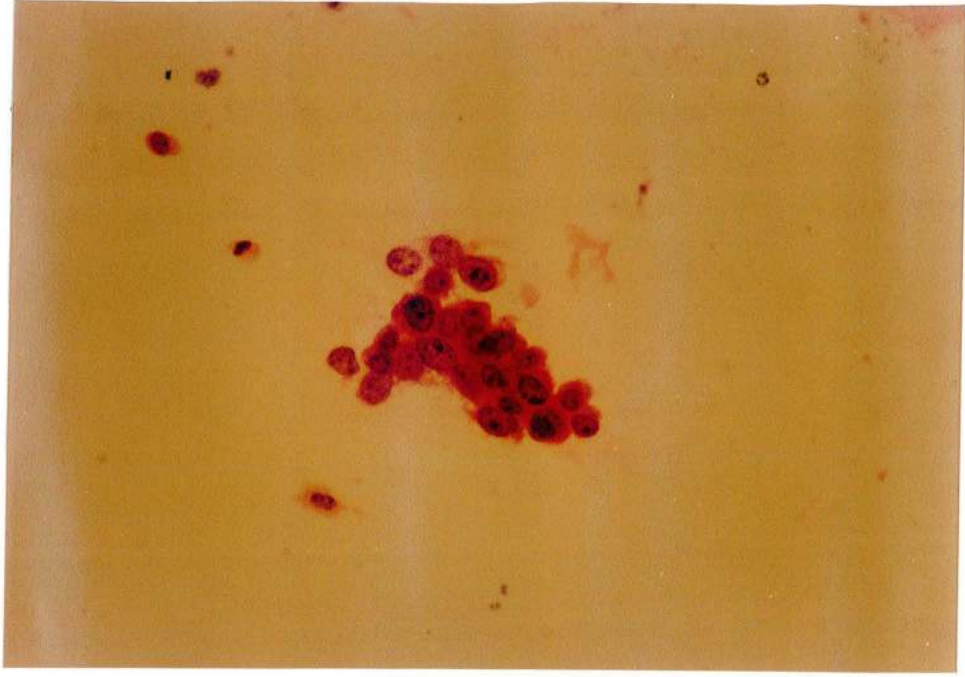
Resim 6.Bronşial biopside *adenokarsinom*.Gevşek bağ dokusu stroması içinde atipik silindirik epitel hücrelerinin oluşturduğu düzensiz halka yapıları(H+E x200).



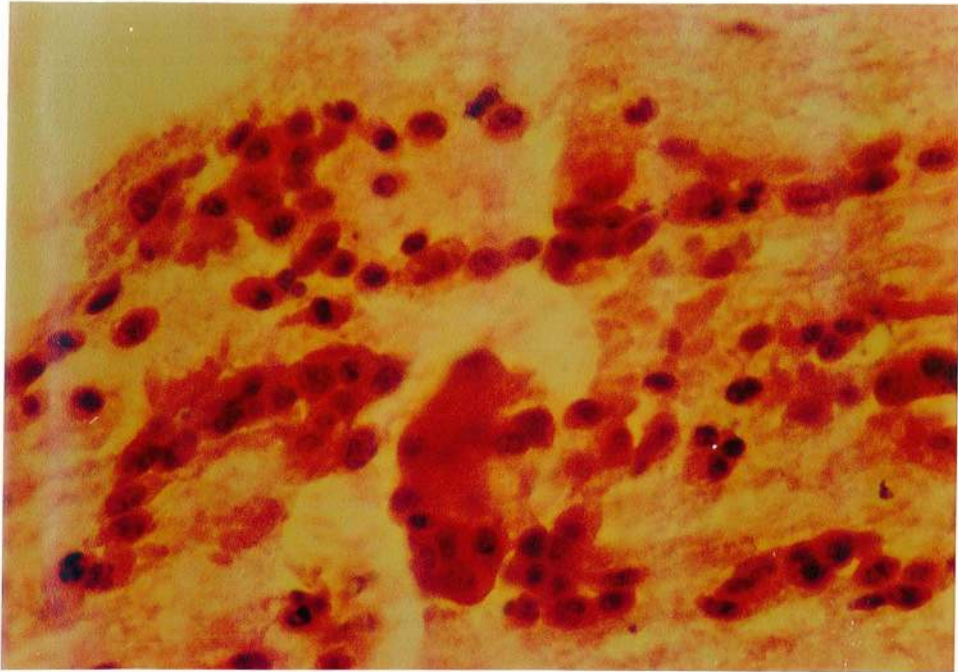
Resim 7.Balgam yaymasında *adenokarsinom*. Bir-iki nükleolus içeren,iri,ortokromatik nükleuslu,pembe sitoplazmalı atipik silindirik epitel hücre kümesi(H+E x200).



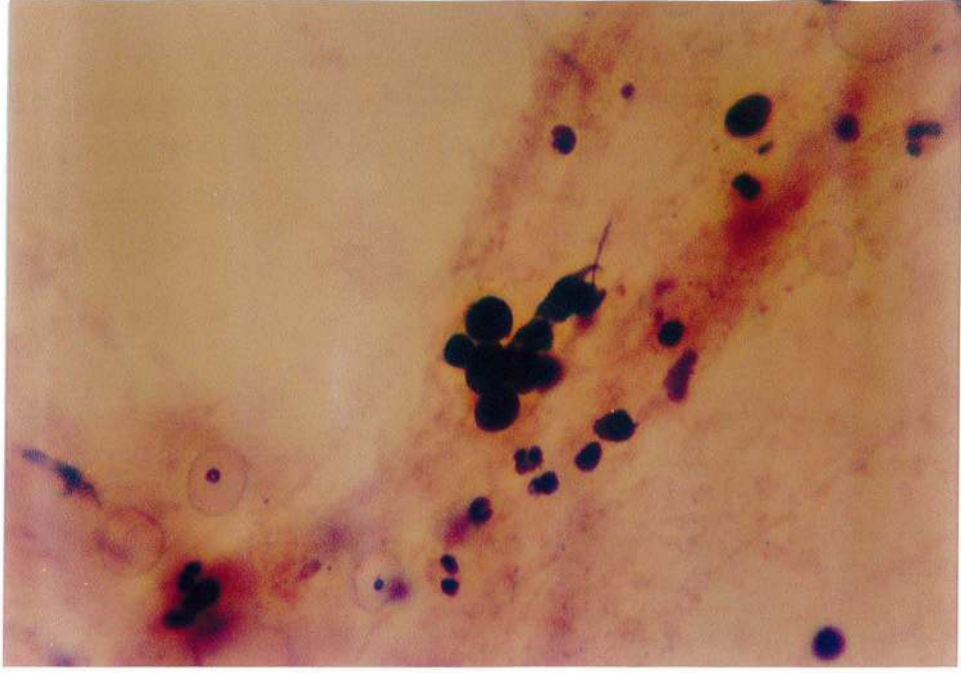
Resim 8.Balgam hücre bloğunda *adenokarsinom*. Resim 7'deki tümör hücrelerinin hücre bloğundaki görünümü(H+E x200).



Resim 9. Balgam yaymasında *az diferansiye adenokarsinom*. İki-üç nükleolus içeren, iri, orto ve hiperkromatik nükleuslu, bazıları dar sitoplazmalı, bazısının sitoplazmaları seçilemeyen atipik epitelyal hücre kümesi (H+E x200).



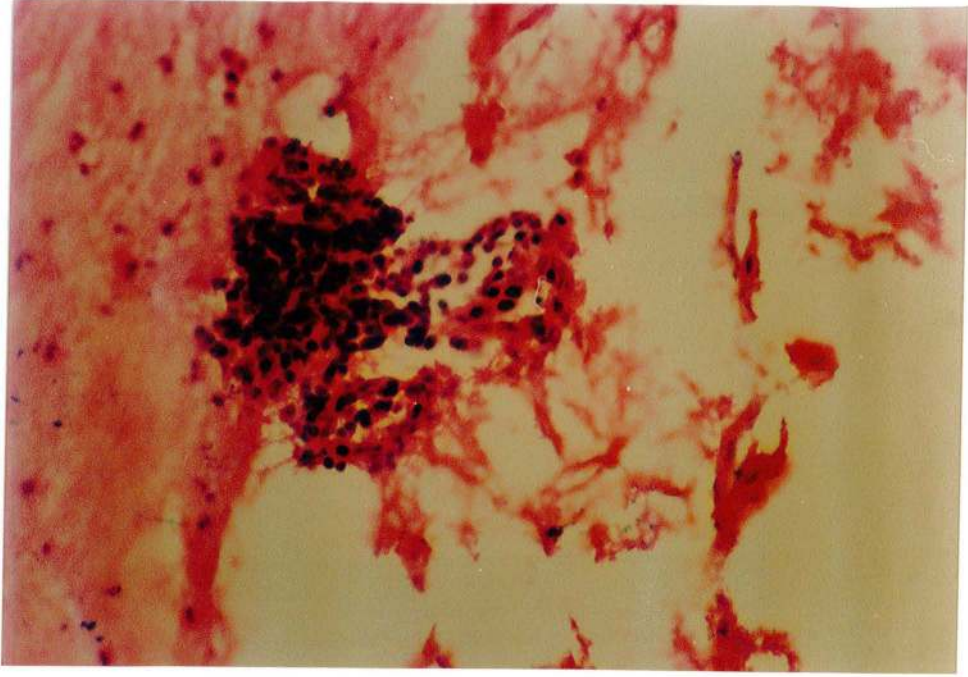
Resim 10. Balgam hücre bloğunda *az diferansiye adenokarsinom*. Resim 9'daki tümör hücrelerinin küme ve diziler halinde daha yoğun olarak hücre bloğundaki görünümü (H+E x400).



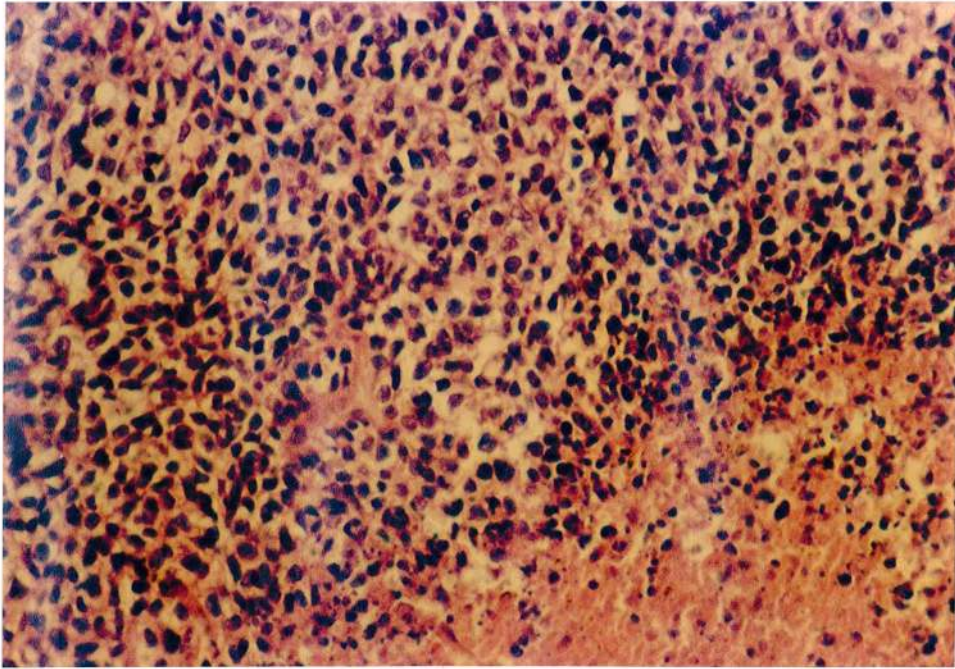
Resim 11. Balgam yaymasında *küçük hücreli karsinom*. Hiperkromatik, piknotik nükleuslu, sitoplazmaları seçilemeyen atipik indifferansiye küçük hücre grubu(Pap x400).



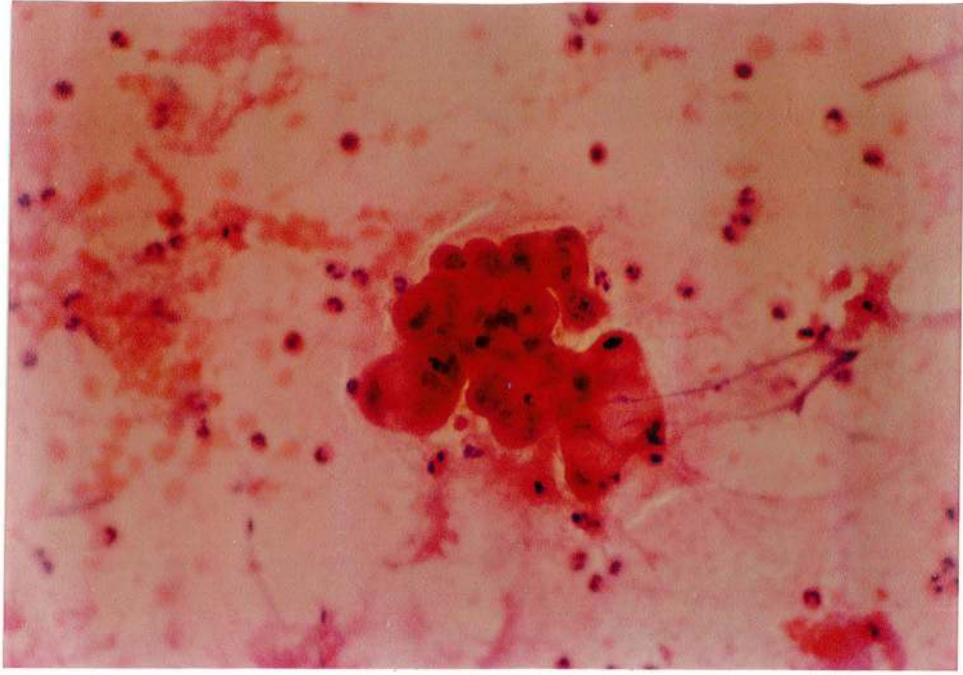
Resim 12. Balgam yaymasında *küçük hücreli karsinom*. Resim 11'deki hücrelere göre daha iri ve ince kromatin granülleri seçilen nükleuslu atipik indifferansiye küçük hücre grubu ve hücre içinde hücre(cell in cell) görünümü(H+E x400).



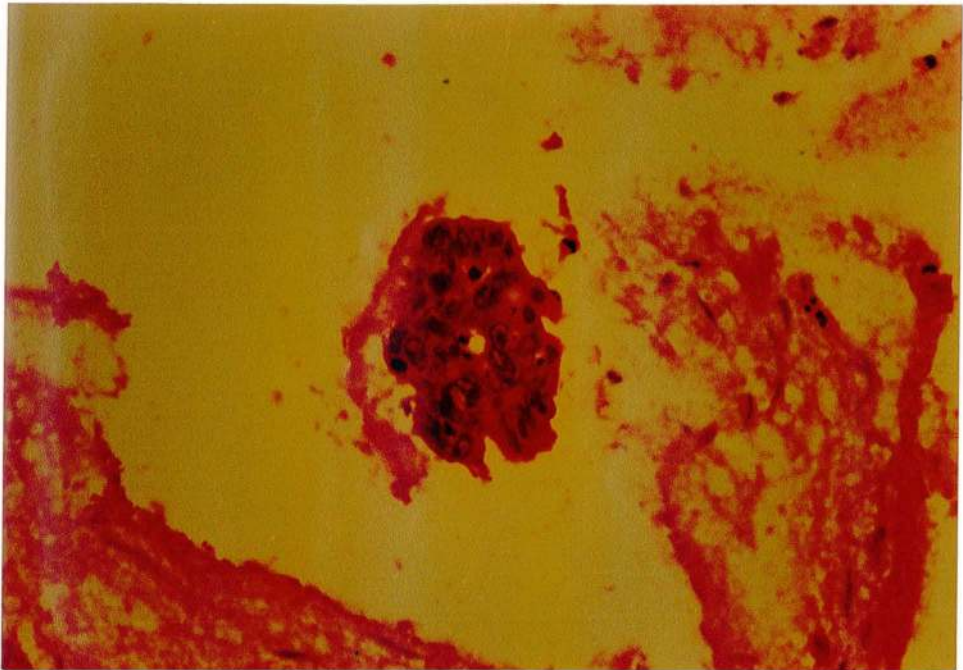
Resim 13. Balgam hücre bloğunda *küçük hücreli karsinom*. Resim 11 ve 12'deki tümör hücrelerinin birarada ve daha yoğun olarak hücre bloğundaki görünümü(H+E x200).



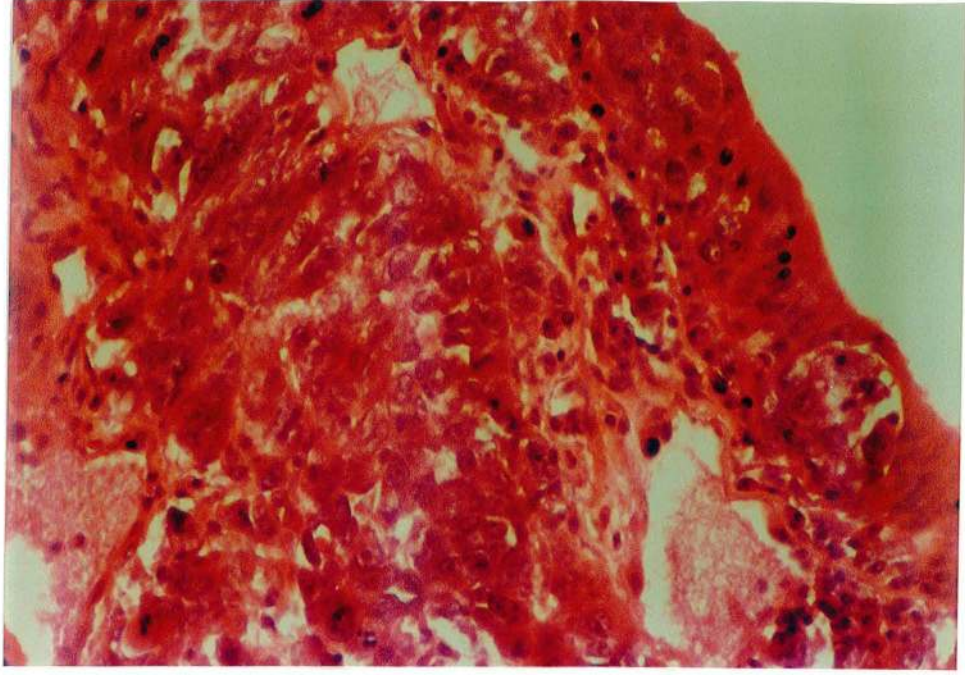
Resim 14. Bronşial biopside *küçük hücreli karsinom*. Çoğu piknotik, hiperkromatik, bir kısmı daha iri ve veziküler nüveli hücrelerin oluşturduğu diffüz üreyiş halinde, bir tarafı nekrotik tümör dokusu(H+E x200).



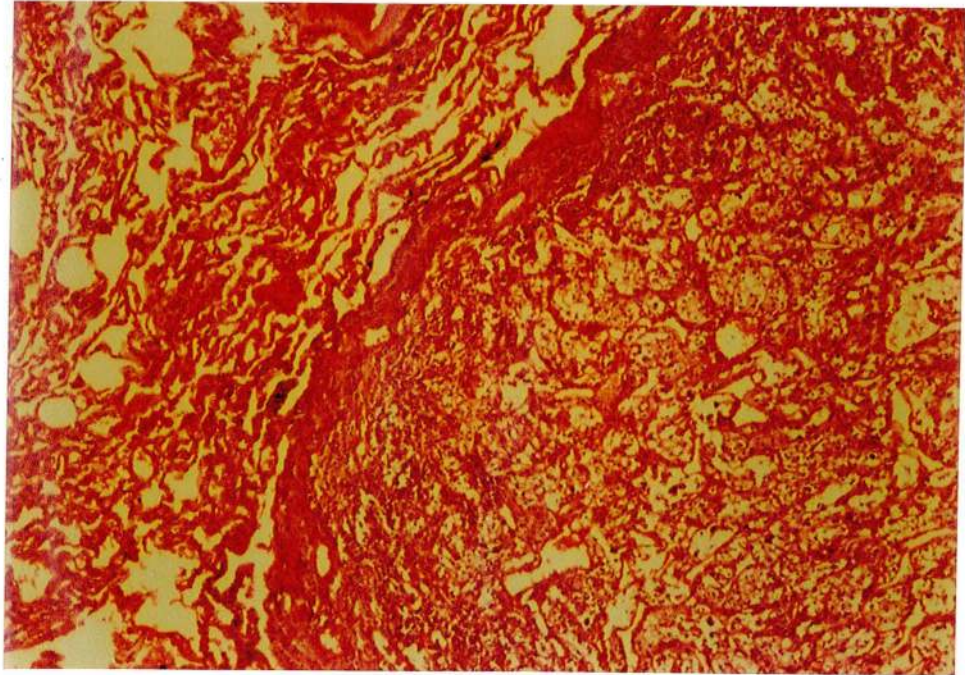
Resim 15. Balgam yaymasında *büyük hücreli karsinom*. Kromatin dağılımı düzensiz,irregüler konturlu,iri nükleuslu,nükleolusları belirgin, eozinofilik sitoplazmalı ve bir kısmının sitoplazmasında vakuoler degenerasyon bulunan,kısmen üstüste binmiş indiferansiye hücre kümesi(H+E x200).



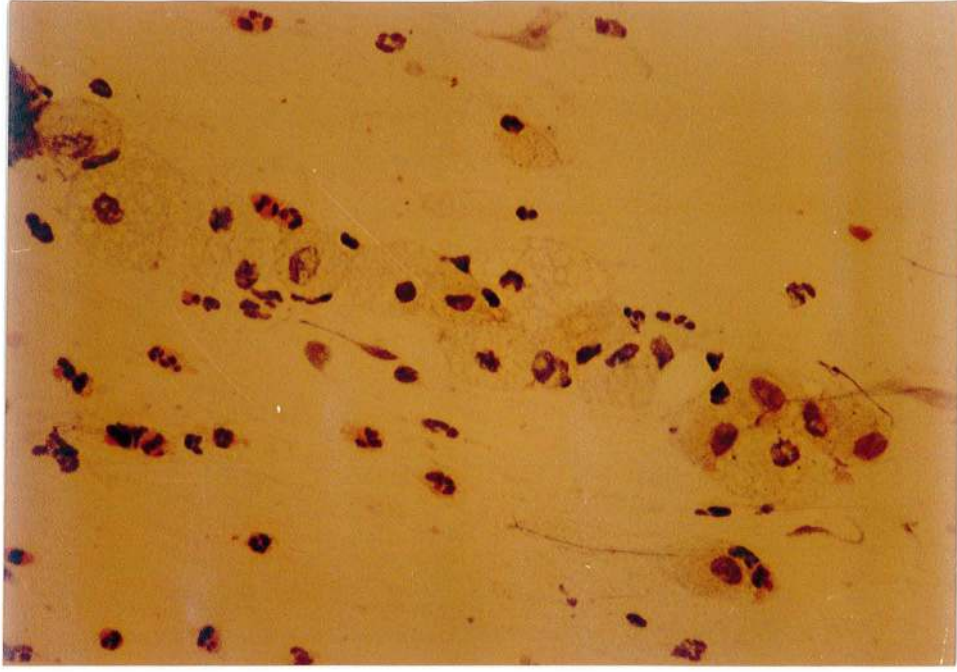
Resim 16. Balgam hücre bloğunda *büyük hücreli karsinom*. Resim 15'teki tümör hücrelerinin hücre bloğundaki görünümü(H+E x200).



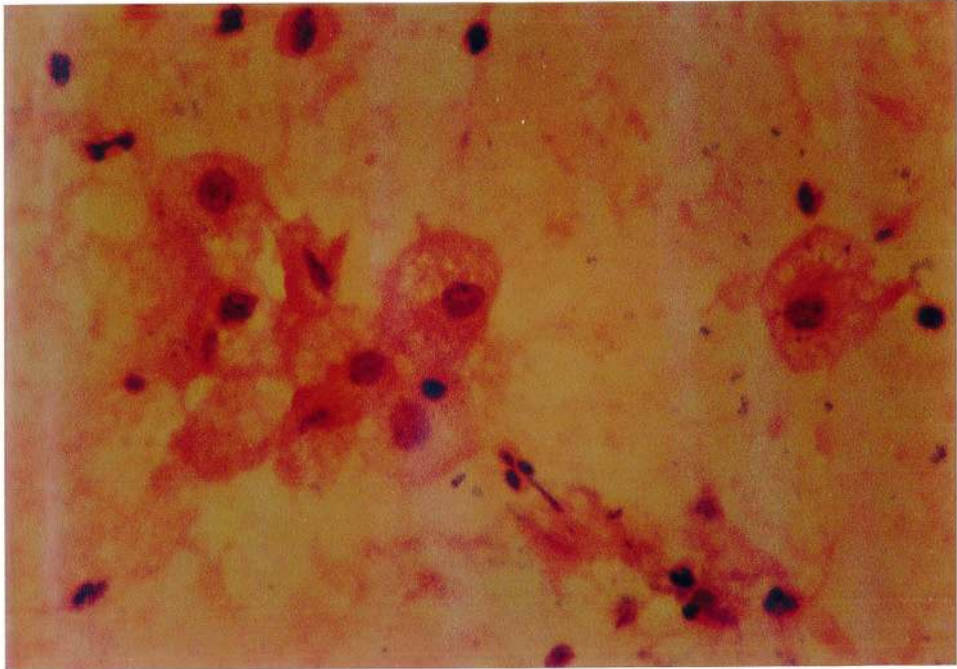
Resim 17. Bronşial biopside *büyük hücreli karsinom*. Belirgin pleomorfizm gösteren, iri, veziküler nükleuslu, bazısı dar, bazısı geniş eozinofilik sitoplazmalı indifferansiye hücrelerin oluşturduğu, bronşial epitel içinde ve subepitelyal geniş kitle halinde tümör dokusu(H+E x200).



Resim 18. Akciğer cerrahi spesmeninde *metastatik karsinom(Renal hücreli karsinom)*. Akciğer dokusundan nispeten düzgün sınırla ayrılmış, atipik berrak epitelyal hücrelerin oluşturduğu, adenoid ve papiller halka yapıları halinde metastatik tümöral nodül(H+E x200).



Resim 19. Balgam yaymasında *metastatik karsinom* (*Renal hücreli karsinom*). Bazısı iri ,diskromatik, bazısı hiperkromatik, orta derecede pleomorfizm gösteren nükleuslu, geniş, köpüklü sitoplazmalı atipik epitelyal hücre grubu (Pap x200).



Resim 20. Balgam hücre bloğunda *metastatik karsinom* (*Renal hücreli karsinom*). İri, ortokromatik nükleuslu, nükleolusları belirgin , geniş, köpüklü sitoplazmalı atipik epitelyal hücre grubu (H+E x400)

TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde, kanser nedeniyle ölüm, kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırada gelmektedir. Birçok organ ve sistem kanserlerinde azalma olurken, akciğer kanserlerinde son 40 yıldır dikkati çekecek bir artış saptanmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde erkeklerde 1950' de 100.000' de 19.9 olan akciğer kanserinden ölüm oranı, 1988' de 100.000' de 74'e çıkmıştır. Kadınlardaki artış daha çarpıcıdır; 1950' de 100.000' de 4.5 iken, 1988' de 100.000' de 25 bulunmuştur. Yine, tüm kanserler arasında, akciğer kanserinden ölüm oranı, erkeklerde %20, kadınlarda %11' dir (20). Akciğer kanserlerinin Türkiye'de de giderek artmakta olduğu kaydedilmiştir(44).

Etyolojide suçlanan, sigara içme alışkanlığının kadınlarda artması 1950' de 1/7 olan kadın erkek oranını, 1988' de 1/2' ye düşürmüştür. Ayrıca çevre ve hava kirliliği tüm popülasyonu eşit olarak etkilemekte ve genel insidansın artmasından sorumlu olmaktadır(19). Yoğunluğu bu denli artmış ve hala da artmakta olan bir karsinogen havuzu içinde yaşamaktayız. Bu nedenle akciğer kanseri insidansının bundan sonrada artması beklenebilir.

Bugünkü modern tedavi yöntem ve teknikleri, ilerlemiş bir kanserin tedavisinde çaresiz kalmakta ve yaşamı biraz uzatmak dışında bir yarar sağlamamaktadır. Ancak erken dönemlerde saptanan kanserlerde tedaviden hatta kürden bahsetmek mümkün olmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı hastalığın erken tanısı hayati önem taşımaktadır.

Akciğer kanserlerinin erken tanısında iki yöntem vardır;

Radyoloji ve sitoloji. Radyolojik olarak, akciğer kanserleri çoğu kez ancak 2cm çapında bir kitle haline geldikleri zaman saptanırlar.Esasen 1cm'den küçük lezyonları standart filmlerde ayırt etmek zordur. Bu nedenle tanı değeri sınırlıdır (45).

Kanser hücresi ortalama 25 mikron büyüklüğündedir. Bu hücrenin 2cm çapında radyolojik bir görüntü verebilmesi için 29 kez bölünmesi gerekmektedir. Hücrenin bir kez bölünmesi ile hacmi 8 kat artar.Bu büyüme tümörün histopatolojik tipine de bağlıdır. Örneğin epidermoid karsinomda, bir bölünme süresi yaklaşık 3 ayken, adenokarsinomda ortalama 10 aydır.Buna göre bir epidermoid karsinomun 2cm çapa ulaşması için 9 yıl geçmesi gerekir.Yani tümör radyolojik olarak saptandığında en az 9 yaşındadır (45). Bu da tümörün tanıdan çok önce başlayıp vücuda yayıldığını göstermektedir.Bu nedenle tümörü radyolojik olarak görülmeden çok önce ortaya koyacak bir tanı yöntemi gerekmektedir.

Zaman kazandıran bir yöntem olan balgam sitolojisi, 1930'larda pratiğe girmiş ancak uzun süre hakettiği yeri bulamamıştır.Son yıllarda ise tekrar önem kazanmıştır.Gelişen teknolojinin yardımıyla, akciğer kanserlerinin operabilite sınırlarında yakalanmasını sağlayabilen bir yöntem haline gelmiştir.Bazı araştırmalara göre, tümör 1cm çapa gelmeden hatta in situ evresinde eksfoliye olmakta ve balgamda malign hücreler saptanabilmektedir (46).

Erken kanser teşhisinde tanısal bir yöntemin kabul edilebilmesi için şu koşullara uyması gerekir: Premalign lezyonların ve erken evredeki tümörlerin tanısında etkili olması;

gösterilebilir bir tanı yöntemi ile teyid edilebilirliği; yüksek tanısal sensitivitesi,spesifitesi ve ileriye yönelik değeri; hasta için pratikliği ve uygulanabilirliği. Değişik yöntemlerle uygulanan balgam sitolojisi bu dört koşulu yerine getirmektedir (5).

Sitolojik tarama için, en kolay,invaziv olmayan ve ucuz yöntem balgam materyalinin incelenmesidir. Balgamın sitolojik incelenmesinde rutin olarak taze balgamdan hazırlanmış yayma kullanılır. Başka bir yöntem olan Saccomanno tekniği ile tanısal başarı, özellikle küçük hücreli karsinomlarda taze hazırlanmış yaymanın gerisinde kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada, sensitivitenin Saccomanno yönteminde, alkolde fikse edilmiş balgam yaymalarından daha düşük olduğu gösterilmiştir. Saccomanno yöntemi kullanıldığında bronşial karsinom saptanma oranı %67 iken, alkolle fikse yaymalarda bu oran %96.1 olarak bulunmuştur. Sensitivite oranları histolojik tiplere uygulandığında Saccomanno yönteminde epidermoid karsinom %86, adenokarsinom %52, küçük hücreli karsinom %24 gibi oranlarda saptanırken, alkolle fikse yaymalarda sırasıyla %95, %96 ve %100 bulunmuştur (47). Diğer bir yöntem olan hücre bloğu tekniği ile yapılan çalışmalar, akciğer kanseri tanısında balgam sitolojisinin sensitivite ve spesifite değerlerini artırdığını göstermiştir (5,37). Bu düşüncelerin ışığı altında, yayma ve hücre bloğu yöntemini aynı balgam materyaline uygulayarak, iki yöntemin sensitivite ve spesifite değerlerini karşılaştırmak ve hücre bloğu yönteminin olumlu ve olumsuz yönlerini araştırmayı amaçladık. Bunun için hücre bloğu yöntemini basitleştirerek daha kolay uygulanabilir hale getirdik. Her iki yöntemi 246

olgudan alınan 798 balgam materyaline uygulayarak, sonuçlarını inceledik.

Balgam incelenmesinde başta gelen en önemli konu yeterli balgam materyalinin alınmasıdır. Yetersiz materyaller negatif olarak sınıflandırıldığında tanı metodunun sensitivitesini düşürmektedir. Literatürde yetersiz materyal oranı % 1.5 (7) ile % 29.7 (48) arasında değişmekte, ortalama değer ise %13.8 (5) olarak verilmektedir. Biz olguların her birine sabahın erken saatlerinde kuvvetli öksürük ile derinden gelen balgam materyali vermesini özellikle belirttik. Böylelikle yayma ve hücre bloğu preparatları birlikte değerlendirildiğinde yetersiz materyal oranını %4.9 olarak bulduk. Bu literatür ortalama değerinin altında bir değerdir. Yetersiz materyal oranı yalnız yayma preparatları incelendiğinde % 6.4 iken, hücre bloğu preparatları incelendiğinde % 4.9 bulunmuştur. Yayma balgam materyalinin sadece bir kısmından yapılırken, hücre bloğu balgam materyalinin tümünü içerdiğinden yeterli materyal sayısını artırmaktadır.

Balgam sitolojisinde en az üç materyal sensitivitenin yakalanmasında yeterli olmaktadır. 5 veya daha fazla materyaller sensitivite oranını hafifçe yükseltmektedir (37, 49, 50). 1992' de Böcking ve arkadaşlarının yaptığı bir hücre bloğu çalışmasında, 3 materyal kullandıklarında 187 pozitif tanı koyarken, 5 materyal kullandıklarında 188 olguda pozitif tanı koymuşlardır (5). Biz olgulardan genellikle ard arda 3 gün balgam alarak, 3 ayrı balgam materyalinde çalıştık. Sadece ilk iki günde şüpheli kabul ettiğimiz olgulardan ard arda 5 gün balgam alarak, 5 ayrı materyalde çalıştık. Pozitif tanı alan

olgularımızdan yalnızca biri beşinci gün saptanmıştır. Diğer olgularda pozitif tanı üç günde konmuştur.

Her hasta için 9 lama 27 seri kesit yapılmasının yeterli olduğu kabul edilmektedir(5,51). Çalışmamızda her bir hücre bloğundan 3 lama 9 seri kesit yapılmıştır. Böylece her olgudan en az 3 balgam materyali almış olduğumuzdan 9 lama 27 kesit yapılmıştır.

Bronşial mukus Papanicolaou boya yönteminden daha az yoğunlukta boyandığı için hücre bloğunda hematoksilen-eozin boyası tercih edilmektedir(5). Biz çalışmamızda hücre bloğu preparatları için hematoksilen-eozin boyası kullandık. Bu nedenle yayma preparatlarını hücre bloğu preparatları ile daha iyi karşılaştırabilmek için, yayma preparatlarına Papanicolaou boya yöntemi ile birlikte hematoksilen-eozin boyası uyguladık. Sonuçta yayma preparatlarında hücreleri hematoksilen-eozin boyası ile Papanicolaou boya yöntemine göre daha rahat ve kolay değerlendirdik.

246 olgudan 32' sine (%13) histopatolojik veya radyolojik olarak, 28'ine (%11.4) sitolojik olarak bronkojenik karsinom tanısı konmuştur. Sitolojik olarak pozitif tanı alan olguların, gerçek pozitif olarak değerlendirilmesi için, histopatolojik veya radyolojik olarak tanılarının doğrulanması gerekir. Doğrulanmadığında preparatlar tekrar değerlendirilir. İnflamatuvar veya displastik değişikliklerin epidermoid karsinom, adenokarsinom, küçük hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom veya diğer karsinom türleri ile karıştırıldığı ortaya çıkarsa yanlış pozitif tanı alır(5,36). Bizim çalışmamızda yalnız yayma

yöntemi ile balgam incelendiğinde 23 olgu pozitif bulunmuştur. Bu olgulardan birinin tanısı histopatolojik veya radyolojik olarak doğrulanmamıştır. Yayma preparatları tekrar değerlendirildiğinde displastik değişikliklerin epidermoid karsinomla karıştırıldığı anlaşılmış ve bu olgu yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. 22 olgu gerçek pozitif tanı almıştır. 10 olgu ise yanlış negatif kabul edilmiştir. Yayma preparatlarında negatif tanı alan 6 olgu ise hücre bloğu preparatlarında pozitif tanı almıştır. Çalışmalarımıza göre; yayma preparatlarında hücreler hücre bloğu preparatlarına göre daha az yoğunluktaki bir zeminde izlenmekte ve hücrelerin nükleus ve sitoplazma ayrıntıları daha iyi değerlendirilmektedir. Buna rağmen 6 olgunun smearde yanlış negatif tanı almasında en önemli etken, materyalin yayma için alınan örneklerinde malign hücrelerin bulunmamasıdır. Çünkü yayma preparatları hazırlanırken balgam materyalinin sadece birkaç yerinden örnek alınmakta ve bu alınan yerdeki hücreler görülebilmektedir. Oysa hücre bloğu balgam materyalinin tümünü içerdiğinden, seri kesit yapılarak materyalin her tarafındaki hücreler değerlendirilebilmektedir. Ayrıca hücre bloğu hazırlama yöntemi kullanıldığında hücre ve hücre agregatları doğal ortamlarında kalmaktadır. Böylece benzer hücreler birarada bulunmakta (örneğin; makrofajlar, granülositler, metaplastik skuamöz hücreler gibi) ve hücrelerin birbirleriyle ilişkisi daha rahat değerlendirilmektedir. Fakat hücrelerin yoğun olarak bir arada bulunması daha dikkatli bir incelemeyi gerektirmektedir.

Yalnız hücre bloğu yöntemi ile balgam materyali incelendiğinde 27 olgu pozitif tanı almıştır. Yanlış pozitif olgu saptanmamıştır. 5 olgu yanlış negatif kabul edilmiştir. Yanlış negatif tanı alan bir olgu yayma preparatlarında pozitif tanı almıştır. Bu bir olgunun hücre bloğu preparatlarında yanlış negatif tanı almasının nedeni; hücre yoğunluğu, kesit yetersizliği veya balgamdaki malign hücre azlığı olabilir. Eğer malign hücre az sayıda ise, bu hücreler yayma preparatı hazırlamak için alınacağından, hücre bloğu materyaline kalmayabilir. Çalışmamızda, kesit yetersizliği nedeni seri kesit yapılarak ortadan kaldırılmıştır.

Balgam sitolojisinin yanlış negatif tanı almasının nedenleri şu şekilde sınıflandırılabilir (44, 52) ;

1. Balgam materyalinin kalitesi kötüdür. Balgamdan çok tükrük karakterindedir. Malign hücreler çok az veya inflamatuvar hücreler arasında maskelenmiş olabilir.

2. Malign hücreler, materyalin hatalı teknikle hazırlanmasına bağlı olarak kaybolabilir.

3. Malign tümör vardır,fakat tümörün çıkmış olduğu bronşun tümörle tıkanmış olmasından dolayı o bölge solunuma kapalıdır.

4. Malign tümör,çıkmış olduğu bronşta tam tıkanma yapmadığı halde, tümör düzeyinin gerisinde ağır bir enfeksiyon (abse, pnömoni v.s.) gelişmiş olabilir. Enfeksiyon bölgesi solunuma katılamaz veya bu bölgeden atılan bol iltihap hücreleri, malign hücrelerin relatif sıklığını ileri derece azaltır ve sitolojik tanıyı zorlaştırır.

5. Malign tümör akciğerin periferik bölgesinden çıkmış olabilir. Periferik akciğer kanserlerinde sitolojik tanı oranı oldukça düşüktür.

6. Tümör radyolojik imajda görülenden daha küçük ve hatta intraepitelyal bir gelişme halindedir. Bu durumda balgamla atılan hücre sayısı azdır ve kısa süreler içinde tekrarlanan incelemelere rağmen kesin tanıya varılamaz.

Yayma ve hücre bloğu preparatları birlikte değerlendirildiğinde 28 olgu gerçek pozitif, 1 olgu yanlış pozitif, 4 olgu yanlış negatif tanı almıştır. Yanlış negatif tanı alan olguların birinde yayma ve hücre bloğu preparatlarında çok yoğun iltihabi hücre elemanı olması nedeniyle, malign hücreler iltihap hücreleri arasında saptanamamıştır. 2 olguda tümörün periferik yerleşim göstermesi, 1 olguda ise tümörün atake ettiği bronşu tamamen tıkamasından dolayı balgam materyaline malign hücre gelmemiştir.

Literatürde balgam sitolojisi için ortalama sensitivite oranı %64.5, spesifite oranı %97.9 olarak rapor edilmiştir (5).

Allen ve arkadaşları 1960 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %90.3, spesifite oranını %100 olarak rapor etmişlerdir (53).

Russel ve arkadaşları 1963 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %51.4, spesifite oranını %99.8 olarak rapor etmişlerdir (54).

Lilienfeld 1966 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %33.3, spesifite oranını %96 olarak rapor etmiştir (55).

Dahlgren ve arkadaşları 1972 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %41.6, spesifite oranını %95 olarak rapor etmişlerdir(56).

Lukeman 1973 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %98.1 olarak rapor etmiştir (57).

Wagner Rosa ve arkadaşları 1973 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %71.1, spesifite oranını %99.5 olarak rapor etmişlerdir(58).

Gagnetten ve arkadaşları 1976 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %57.4, spesifite oranını %99.2 olarak rapor etmişlerdir(59).

Jay ve arkadaşları 1980 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %50, spesifite oranını %99.2 olarak rapor etmişlerdir(60).

Fontana ve arkadaşları 1984 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %22 olarak rapor etmişlerdir(61).

Bender ve arkadaşları 1985 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %33.8 olarak rapor etmişlerdir(62).

Risse ve arkadaşları 1985 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %60.1, spesifite oranını %98.4 olarak rapor etmişlerdir(50).

Truong ve arkadaşları 1985 yılında balgam sitolojisi için sensitivite oranını %64.3 olarak rapor etmişlerdir (63).

Görüldüğü gibi raporlarda sensitivite oranları %22 (61) ile %98.1 (57), spesifite oranları ise %89.7 (60) ile %100 (53) arasında değişmektedir. Sensitivite oranlarında bu kadar geniş bir aralık için esas rolü materyalin hazırlanması ve

sitolojik değerlendirmenin oynaması gerekir. Balgam materyalinin hücre bloğu yapılarak değerlendirildiği bir çalışmada sensitivite oranı %85.8, spesifite oranı %99.5 olarak bildirilmiştir(5). Bizim alışmamızda balgam materyali yalnız yayma yöntemi ile değerlendirildiğinde sensitivite oranı %68.7, spesifite oranı %99.5, yalnız hücre bloğu yöntemi ile değerlendirildiğinde sensitivite oranı %84.5, spesifite oranı %100, yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde sensitivite oranı %87.5, spesifite oranı %99.5 olarak bulunmuştur. Hücre bloğu yöntemi ile elde ettiğimiz sensitivite oranı büyük olasılıkla kullandığımız hazırlama tekniğine bağlıdır. En yüksek sensitivite oranı ise yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde bulunmuştur.

Taze hazırlanmış yayma yönteminde, preparatlar hemen incelenmeye hazır hale getirilmektedir. Ancak balgam materyali yayma hazırlandıktan sonra atılmakta veya bekletilmektedir. Bekletildiğinde hücrelerde bozulma meydana gelmekte, tekrar yayma hazırlansa bile iyi sonuç vermemektedir. Hücre bloğu yönteminde ise balgam materyalinin incelemeye hazır hale gelmesi daha fazla zaman almaktadır. Ancak balgam materyali saklanabilmekte ve tekrar incelenmesi gerektiğinde kesit yapılarak hücreleri her zaman aynı natürde izlemek mümkün olmaktadır. Pozitif saptanan olguların tümör tipinin belirlenmesinde önemli yeri olan konvansiyonel histokimya ve immünohistokimya çalışması yapılmak istendiğinde balgam materyali hücre bloğu halinde elimizde hazır bulunmaktadır. Biz alışmamızda adenokarsinom, büyük hücreli indiferansiye

karsinom, adenoskuamöz karsinom ve metastatik karsinom saptadığımız olgularda, subgrupları belirleyebilmek için hücre bloğu preparatlarından tekrar kesit yaparak konvansiyonel histokimya uyguladık ve bir adenokarsinom olgusu Mayer' in musicarmine boya yönteminde müsin pozitif bulunarak müsinöz adenokarsinom olarak tanımlandı.

Akciğer kanseri en çok 40 ile 70 yaşları arasında görülür. 60 ile 70 yaşlar arasında pik yapar (19,44). Bizim çalışmaya aldığımız olguların yaş ortalaması 57.1 ve olguların %41.5' i 60-69 yaş grubundadır. Bronkojenik karsinom saptanan olgularda ise yaş ortalaması 58 ve %57.2' si 60-69 yaş grubundadır. Bu bulgular çalışmaya alınan olguların literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranı 0.5 (1/2) olarak bulunmuştur (19). Kadınlarda adenokarsinom, erkeklerde ise sigara içimi ile ilgili kanserler özellikle epidermoid karsinom en sık görülmektedir (64,65). Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı 0.55 (10/18) olarak bulunurken, kadınlarda adenokarsinom, erkeklerde epidermoid karsinom en sık saptanmıştır.

Malign akciğer kanserlerini 4 ana kategoride incelediğimizde; epidermoid karsinom %35-50, adenokarsinom %15-35, küçük hücreli karsinom %20-25, büyük hücreli indifferansiye karsinom % 10-15 oranında görülmektedir (24,37,47,59,63,65,66,67,68). Çalışmamızda bronkojenik karsinom saptanan olguların %50' sinde epidermoid karsinom, %28.5' inde adenokarsinom, %7.1' inde küçük hücreli karsinom,

%7.1' inde büyük hücreli indiferansiye karsinom saptanmıştır. Adenoskuamöz karsinom daha nadir görülen primer akciğer tümörü olup, çalışmamızda 1 olgu saptanmıştır. Ayrıca metastatik karsinom olarak saptanan 1 olgunun balgam yayma ve hücre bloğu preparatlarında görülen hücreler renal hücreli karsinom ile uyumluydu ve hastanın hikayesinde renal hücreli karsinom nedeniyle geçirilmiş nefrektomi olduğu öğrenilmiştir. Cerrahi spesmeninde ise akciğerde renal hücreli karsinoma ait multipl metastatik odaklar saptanmıştır.

Bütün bu çalışmalarımızın sonucunda; hücre bloğu, tanısal değerinin yüksekliği ve balgam materyalini saklamak, istenildiğinde seri kesit yapmak, konvansiyonel histokimya ve immünohistokimya uygulamak ve materyalin tümünü değerlendirebilmek avantajlarına sahiptir ve balgam materyali çok basit bir yöntemle (%95' lik etil alkol) hücre bloğu haline getirilmektedir. Fakat yayma ve hücre bloğu preparatları birlikte değerlendirildiğinde tanısal değer artmakta, yayma preparatlarında hücrelerin nükleus ve sitoplazma ayrıntıları daha iyi seçilebilmektedir. Bu nedenle balgam materyalinden, önce yayma preparatları hazırlanması, geri kalan balgam materyalinin hücre bloğu haline getirilmesi ve yayma ve hücre bloğu preparatlarının birlikte değerlendirilerek sitolojik tanı konulması daha yararlı görülmektedir.

SONUÇ

1 Mart 1992 - 31 Mayıs 1994 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ile Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dallarından gönderilen 246 olguya ait 798 balgam materyali incelemeye alınmıştır. Olguların en genci 21, en yaşlısı 86 yaşında olup, yaş ortalaması 57.1' dir. 246 olgunun 103' ü (%41.5) 60-69 yaş grubunda ve 185' i (%75.2) erkek, 61' i (%24.8) kadındır.

246 olgudan elde edilen 798 balgam materyalinden yayma ve hücre bloğu preparatları hazırlanarak ayrı ayrı ve birlikte sitolojik olarak değerlendirilmiştir. Yayma preparatlarında 51 balgam materyali, hücre bloğu preparatlarında ise 39 balgam materyali yetersiz bulunmuştur. Yeterli materyallere pozitif, şüpheli ve negatif olarak sitolojik tanı konmuştur.

246 olgunun 32'sine(%13) histopatolojik veya radyolojik, 28'ine(%11.4) sitolojik olarak bronkojenik karsinom tanısı konmuştur. Sitolojik değerlendirmeye göre yayma, hücre bloğu ve yayma+hücre bloğu preparatlarında konan pozitif tanılar radyolojik ve histopatolojik tanımlarla karşılaştırılarak sensitivite ve spesifite değerleri hesaplanmıştır. Yayma yönteminde sensitivite oranı %68.7, spesifite oranı %99.5, hücre bloğu yönteminde sensitivite oranı %84.4, spesifite oranı %100, yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde sensitivite oranı %87.5, spesifite oranı %99.5 bulunmuştur.

Yayma ve hücre bloğu preparatları birlikte değerlendirildiğinde, 28 pozitif olgunun, 14'ünde (%50) epidermoid karsinom, 8'inde (%28.5) adenokarsinom, 2'sinde (%7.1) büyük hücreli indifferansiye karsinom, 2'sinde (%7.1) küçük hücreli karsinom, 1'inde (%3.6) adenoskuamöz karsinom, 1'inde (%3.6) metastatik karsinom saptanmıştır. Metastatik karsinom saptanan olgu renal hücreli karsinom metastazı olarak değerlendirilmiştir. Bir adenokarsinom olgusu Mayer' in musicarmine boya yönteminde müsin pozitif bulunarak müsinöz adenokarsinom tanısı almıştır.

Pozitif olguların en genci 34, en yaşlısı 76 yaşında olup, yaş ortalaması 58' dir. 28 olgunun 15' i (%57.2) 60-69 yaş grubunda ve 10' u (%35.7) kadın, 18' i (%64.3) erkektir. Kadın/erkek oranı 0.55 (10/18) bulunmuştur. Kadınlarda adenokarsinom (%60), erkeklerde epidermoid karsinom (%61.1) en sık saptanmıştır.

Bu bulgulara göre hücre bloğu yönteminin, rutin kullanılan yayma yöntemine göre balgam sitolojisinin sensitivite ve spesifite değerlerini arttırdığını ortaya koyduk. Fakat en yüksek sensitivite değerini yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde bulduk. Bu nedenle sitolojik inceleme için balgam materyalinden taze iken yayma preparatları hazırlanması, geri kalan balgam materyalinin hücre bloğu haline getirilmesi ve sitolojik tanı için yayma ve hücre bloğu preparatlarının birlikte değerlendirilmesi daha yararlı görülmektedir.

ÖZET

1 Mart 1992 - 31 Mayıs 1994 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ile Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dallarından gönderilen 246 olguya ait 798 balgam materyalinden sitolojik inceleme için yayma ve hücre bloğu preparatları hazırlanmıştır. Yayma ve hücre bloğu preparatları ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiğinde ortaya çıkan sonuçlar, radyolojik ve histopatolojik tanımlarla karşılaştırılmıştır. Buna göre balgam materyalinde, yayma yönteminde sensitivite oranı % 68.7, spesifite oranı %99.5, hücre bloğu yönteminde sensitivite oranı % 84.4, spesifite oranı %100, yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde sensitivite oranı % 87.5, spesifite oranı % 99.5 bulunmuştur.

Bu bulgular hücre bloğu yönteminin balgam sitolojisinin sensitivite ve spesifitesini arttırdığını göstermekle birlikte, yayma ve hücre bloğu yöntemi birlikte değerlendirildiğinde sensitivitenin en yüksek değerine ulaştığını ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle akciğer kanserinin erken tanısında önemli bir tanı yöntemi olan balgam sitolojisinde yayma ve hücre bloğu yönteminin birlikte kullanılması daha yararlı görülmektedir.

SUMMARY

From March 1,1992 to May 31,1994, 798 sputum specimens from 246 patients which sent by Departments of Chest Disease and Tüberculosis with Chest,Heart and Vascular Surgery of the Gaziantep University,School of Medicine, were prepared as smear and cell-block for the cytologic examination.The smear and cell-block preparates were evaluated separately and together, and results were compared with radiologic and histopathologic diagnoses. As a result, sensitivity rate of the smear technique was found 68,75 %, spesifity rate was 99,47 %; sensitivity rate of the cell-block technique was found 84,37 %, spesifity rate was 100 %, and sensitivity of the smear plus cell-block techniques was found 82,50 %, spesifity was 99,47 %.

Although, these findings show that cell-block technique increases sensitivity and spesifity rates of the sputum cytology, when smear and cell-block specimens were evaluated together, sensitivity rate arrives to the highest values. For this reason, the using smear and cell-block techniques together for early diagnosis of the lung cancers seems more useful.

KAYNAKLAR

1. Filderman AE, Shaw C, Matthay RA: Lung cancer: Part II. Staging and therapy. Invest Radiol 21:80-90,1986.
2. Waterhouse JAH,: Cancer Handbook of Epidemiology and prognosis. Edinburg, Churchill Livingstone, 1974.
3. Huhti E, Sutinen S, Saloheimo M: Survival among patients with lung cancer. An epidemiological study. Am Rev Respir Dis 124: 13-16,1981.
4. Nau E: The natural five-year course in bronchial carcinoma. Cancer 53: 2211-2216,1984.
5. Böcking A, Biesterfeld S, Chatelain R, Gien-Garlach G, Esser E : Diagnosis of bronchial carcinoma on sections of paraffin-embedded sputum . Sensitivity and spesifity of an alternative to routine cytology. Acta Cytol 36: 37-47, 1992.
6. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N: Screening for early lung cancer: Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest 86: 44-53, 1984.
7. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, PerchickWB, Martini H: Early lung cancer detection: Results on the initial (prevalance) radiological and cytological screening in Memorial-Kettering study. Am Rev Respir Dis 130: 555-560, 1984.

8. Frost JK, Ball WC, Levin ML, Tockman MS, Baker BB, Carter D, Egglestone JC, Erozan YS, Gupta PK, Khouri NF, Marsh BR, Stitik FP: Early lung cancer detection : Results on the initial (prevalance) radiologic and cytologic screening in the John Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 130: 549-554, 1984.
9. Clarke S: Radiografically occult lung cancer. In bronchial carcinoma an integrated approach to diagnosis and management . Edited by M Bates. Berlin, Springer-Verlag, pp.225-229, 1984.
10. Nash FA, Morgan JM, Tomkins JG: South London lung cancer study. *Br Med J* 2: 715-721, 1968.
11. Saccomanno G, Ruth GC, Auerbach O, Kaschner M: Relationship of radioactive radon doughters and cigarette smoking in the genesis of lung cancer in uranium miners. *Cancer* 62: 1402-1408, 1988.
12. McGee JO'D, Isaacson PG, Wright NA: Oxford Textbook of Pathology. Oxford University Press, vol 2a, pp.943-1042, 1992.
13. Sadler TW: Langman's Medical Embriology. 6 th Ed. Williams and Wilkins. pp. 228-236, 1990.
14. Whimster WF, McFarlan AJ: Normal lung weights in a white population. *Am Rev Respir Dis* 110:478-483, 1974.
15. Gibbons IR: Cilia and flagella of eacaryotes. *Jurnal of cell biology* 91: 1075-1245, 1981.
16. Ashin FB, Kuhn C: The cellular origin of pulmonary surfactant. *Laboratory Investigation* 25: 260-268, 1971.
17. Pump KK: Emphysema and its relation to age. *Am Rev Respir Dis* 44: 5-13, 1976.

18. Angus GE, Thurlbeck N: Number of alveoli in the human lung. *Jurnal of Applied Physiology* 32: 483-485, 1971.
19. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins Pathologic Basis of Disease. 4 th Ed. WB Saunders Co. pp.755-810, 1989.
20. Silverberg E, Lubera UJ: Cancer statistics. *CA* 38: 2, 1988.
21. Frank AL: The epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 3: 219, 1982.
22. Auerbach O: Changes in bronchial epithelium in relationship to cigarette smoking, 1955-1960 vs. 1970-1977. *N Eng J Med* 300:295, 1979.
23. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, Brennen LM: Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliative cells. *Cancer* 33: 256-270, 1974.
24. Yesner R, Carter D: Pathology of carcinoma of the lung: Changing patterns. *Clin Chest Med* 3: 257, 1982.
25. Koss LG: Diagnostic cytology and its histologic bases. 4 th Ed. JB Lippincott Co. Vol 1, pp. 773, 1992.
26. Manning JT, Spjut HJ, Tschen JA: Bronchoalveolar carcinoma: The significance of two histologic types. *Cancer* 54: 525-534, 1984.
27. Smith JH, Frable FJ: Adenocarcinoma of the lung. Cytologic correlation with histologic types . *Acta Cytol* 18: 316-320,1974.

28. Brauch H, Johnson B, Hovis J, Yano T, Gazdar A, Pettengill OS, Graziano S, Sorenson GD, Poiesz BJ, Minna J, Linehan M, Zbar B: Molecular analysis of the short arm of 3 in small-cell and non-small cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 317: 1109-1113, 1987.
29. Spiro SG, Goldstrow : The staging of the lung cancer. *Thorax* 39: 401-407, 1984.
30. Jett JR: Lung cancer: Current concepts. *CA* 33: 74, 1983.
31. Carney DN, Minna JD: Small-cell cancer of the lung. *Clin Chest Med* 3: 389, 1982.
32. Stenberg SS: Diagnostic surgical pathology. Second Ed. Vol 1, pp. 1045-1093, Raven Press-New York, 1994.
33. Risse EKJ, Van't Hof MA, Vooijs GP: Relationship between patients characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 31: 159-165, 1987.
34. Risse EKJ, Vooijs GP, Van't Hof MA: Relationship between the cellular composition of sputum and the cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 31: 170-176, 1987.
35. Saccomanno G, Saunders RP, Ellis H, Archer VE, Wood BG, Beckler PA : Concentration of carcinoma or atypical cells in sputum. *Acta Cytol* 7: 305-310, 1963.
36. Bibbo M: Comprehensive cytopathology. pp. 320-398 WB Saunders Co. 1991.
37. Pilotti S, Rilke F, Gribaudi G, Ravasi GL: Sputum cytology for the diagnosis of carcinoma of the lung. *Acta Cytol* 26: 649-654, 1982.

38. Olson RG, Froeb HF, Palmer LA: Sputum cytology after inhalation of heated propylene glycol. JAMA 178: 668-670, 1961.
39. Pedersen B, Brons M, Holm K, Pedersen D, Lund C: The value of provoked expectoration in obtaining sputum sample for cytologic investigation. A prospective, consecutive and controlled investigation of 134 patients. Acta Cytol 29: 750-752, 1985.
40. Chalan J, Tayyab MA, Ramathan Z: Cytology of respiratory epithelium as a predictor of respiratory complications after operation. Chest 67: 32-35, 1975.
41. Chalan J, Katz JS, Gorstein F, Tundary H: Malignant disease and trachiobronchial epithelial multinucleation. Cancer 37: 1874-1881, 1976.
42. Broderick PA, Corvese NL, La Chance T, Allord J: Giant cell carcinoma of lung. A cytological evaluation. Acta Cytol 19: 225-230, 1975.
43. Papanicalaou GN: Atlas of exfoliative cytology. Harward University Press. 1954.
44. Hacıhanefioğlu U: Akciğer hastalıkları patolojisi. Nobel Tıp Kitapevi Yayınları, İstanbul, Birinci baskı, 1993.
45. Akkaynak S: Klinik onkoloji. Türk kanser araştırma ve savaş kurumu yayınları. Ankara, 1970.
46. Mehta AC, Marty JJ, Lee YWL: Sputum cytology. Clin Chest Med 14: 69-84, 1993.

47. Perlman EJ, Erozan YS, Howdon AH: The role of the Saccomanno technique in sputum cytopathologic diagnosis of lung cancer. *Am J Clin Pathol* 91: 57-60, 1989.
48. Ng AB, Horak GC: Factors significant in the diagnostic accuracy of lung cytology in bronchial washing and sputum samples: II. Sputum samples. *Acta Cytol* 27: 397-402, 1983.
49. Kanhouwa SB, Matthew MJ: Reliability of cytologic typing of lung cancer. *Acta Cytol* 20: 229-232, 1976.
50. Risse EK, van't Hof MA, Laurini RN, Vooijs GP: Sputum cytology by the Saccomanno method in diagnosis lung malignancy. *Diagn Cytopathol* 1: 286-291, 1985.
51. Kahlau G: Über cytologische Untersuchungen von Expectoraten und Punktionsflüssigkeiten mittels der Methode von L. Silverstolpe. *Klin Wochenschr* 28: 574-577, 1950.
52. Zuher M. Naib: *Exfoliative Cytopathology*. 3rd Ed. Little, Brown and Co. Boston/Toronto, 1985.
53. Allen WB, Whittlesey P: The results of the experimental use of sulfur dioxide in the production of material of cell studies in lung cancer. *Ann Intern Med* 52: 326-329, 1960.
54. Russel WO, Neidhardt HW, Mountain CF, Griffith KM, Chang JP: Cytodiagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 7 1-44, 1963.

55. Lilienfeld A: An evaluation of radiologic and cytologic screening for early detection of lung cancer: A cooperative pilot study of the American Cancer Society and the Veterans Administration . *Cancer Res* 26: 2083-2121, 1966.
56. Dahlgren SE, Lind B: Comparison between diagnostic results obtained by transthoracic needle biopsy and by sputum cytology. *Acta Cytol* 16: 53-58, 1972.
57. Lukeman JM: Reliability of cytologic diagnosis in cancer of the lung. *Cancer Chemother Rep* 4:79-93, 1973.
58. Wagner Rosa U, Prolla JC, da Silva Gastal E: Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung. *Chest* 63: 82-90, 1973.
59. Gagneten CB, Geller GE, Saenz MC: Diagnosis of bronchogenic carcinoma through the cytologic examination of sputum, with special reference to tumor typing. *Acta Cytol* 20: 530-536, 1976.
60. Jay SJ, Wehr K, Nicholson DP, Smith AL: Diagnostic sensitivity and spesifity of pulmonary cytology: Comparison of techniques used in conjunction with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Acta Cytol* 24: 304-312, 1980.
61. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, Uhlenhopp MA: Early lung cancer detection: Results on the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic Study. *Am Rev Respir Dis* 130: 561-565, 1984.

62. Bender BL, Cherock MA, Sotos SN: Effective use of bronchoscopy and sputa in the diagnosis of lung cancer. *Diagn Cytopathol* 1: 183-187, 1985.
63. Truong LD, Underwood RD, Greenberg SD; McLarty JW: Diagnosis and typing of lung carcinomas by cytopathologic methods. A review of 108 cases. *Acta Cytol* 29: 379-384, 1985.
64. Kissane JM: Anderson's Pathology. 9 th Ed. The C.V.Mosby Co.Vol I, pp. 920-1046, 1990.
65. Müller KM: Histological classification and histogenesis of lung cancer. *Eur J Respir Dis* 65: 4-19, 1984.
66. Oswald NC, Hinson KFW, Canti G, Miller AB:The diagnosis of lung cancer with special reference to sputum cytology. *Thorax* 26: 623-631, 1971.
67. Kern WH, Markovits BA, Lindesmith GG: The prognostic significance of sputum cytology. *Acta Cytol* 12:430-432, 1968.
68. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR: Screening for lung cancer. *Cancer* 72: 1573-1580, 1993.