

# BRONŞİAL KARSİNOİD TÜMÖRLER (4 OLGUNUN İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE ELEKTRON MİKROSKOPİK ÖZELLİKLERİ)

## BRONCHIAL CARCINOID TUMORS (LIGHT MICROSCOPIC, IMMUNOHISTOCHEMICAL AND ELECTRON MICROSCOPIC FEATURES OF 4 CASES)

Cemal GÜNDOĞDU, Handan ZEREN, Azman ATEŞ, Muharrem BİTİREN  
Nesrin NALBANTOĞLU, Ahmet BAŞOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji (CG, MB, NN) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji (HZ),  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi GKDC (AA, AB)Anabilim Dalı, Erzurum

### Özet

Akciğerlerin nöroendokrin tümörlerinden biri olan bronşial karsinoid tümörler düşük potansiyelli malign neoplazmlardır. Genellikle lokal invazyon yolu ile yayılsalarda bazen uzak organ metastazı yapabilirler. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1989-1994 yılları arasında tanı almış 4 karsinoid tümör tesbit edildi. Mevcut preparatlar ışık mikroskopu seviyesinde yeniden değerlendirildikten sonra bloklarına immünohistokimyasal olarak chromogranin A, synaptophysin uygulandı ve elektronmikroskopi yapıldı. Olgularımızın hepsi santral yerleşimli tipik karsinoid tümör olup hiçbirinde karsinoid sendromun klinik ve labaratuvar bullguları tesbit edilmedi.

**Anahtar kelimeler:** *Akciğer Tümörü, Nöroendokrin tümörler, Karsinoid Tümör, İmmunohistokimya, Elektron Mikroskopi*

### Summary

Bronchial carcinoid tumors being one of lung neuroendocrine tumors are the low gradient malignant neoplasms. Although they are local in general but distinct metastase can be seen. Only 4 bronchial carcinoid tumors diagnosed in our clinic between the years of 1989 and 1994 were obtained. After present materials were reexamined light microscope, blocks were performed Chromagranin A, Synaptophysin and ultrastructure. All of the cases were santral typical carcinoid tumor. None of the cases showed clinical and labaratory sings of carcinoid sendrom.

**Key words:** *Lung Cancer, Neuroendocrine Tumors, Carcinoid Tumors, Immunohistochemistry, Ultrastructure.*

AÜTD 1996, 28:228-231

MJAU 1996, 28:228-231

### Giriş

Amine procursores uptake and decarboxylation (APUD) sisteme ait kultschitzsky veya enterokromaffin hücrelerinden kaynak alan karsinoid tümörler bazen serotonin, bradikinin, prostoglandin, histamin, substans P ve dopamin gibi vazoaktif maddeler salgılayarak karsinoid sendroma yol açarlar (1-3). Morfolojik olarak bronşial karsinoid tümörler diğer bronş neoplazmlarından ilk defa 1937'de Harmpel tarafından ayırt edilmiştir. Bu lezyonların karsinoid yapısı argentaffin ve argyrofil boyaların belirlenmesiyle teyit edilmiştir. Bronşial karsinoid tümörlerle ilişkili karsinoid sendrom ilk defa 1958'de bildirilmiştir (4). Pulmoner endokrin tümörler son yıllara kadar karsinoid tümör ve küçük hücreli akciğer karsinomu olarak iki gruba ayrılırdı (3,5,6). Arrigoni ve arkadaşları 1972'de bronşial karsinoidleri malign histolojik karakter ve klinik davranışına bağlı olarak tipik ve atipik olarak iki gruba ayırdı (3,6,7). Daha sonra akciğer nöroendokrin tümörleri tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom,

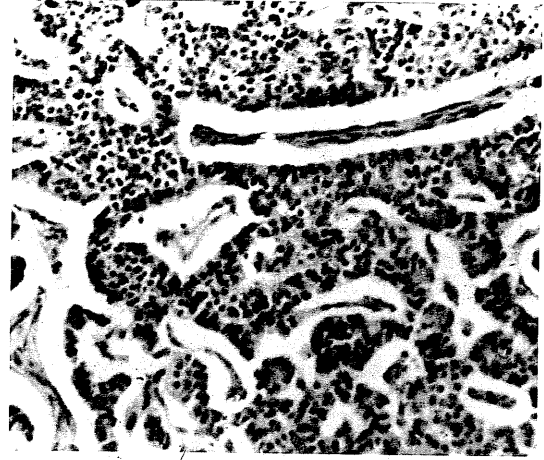
küçük hücreli karsinom ve ayrıca elektronmikroskopide nöroendokrin granül içeren ve pozitif immünohistokimyasal özellik gösteren squamoz hücreli karsinom, adenokarsinoma ayrılmıştır (3). Bronşial karsinoid tümörler relatif olarak nadir tümörler olup, bütün akciğer tümörlerinin %2-3'ünü oluştururlar (3,5,8,9). Tümör hücreleri APUD hücrelerin sitokimyasal özelliklerine sahiptir (3,7,10). Hücreler stoplazmalarında nörosekretuar granül ihtiva ederler (8,11,12) ve nadiren karsinoid sendroma yol açar (3,12). Bazı yazarlar karsinoid tümörleri santral ve periferik tümörler olarak iki gruba ayırmaktadır (13,14). Bu tümörlerin %16-40'ı bronşlardan uzak periferik akciğer parankimine yerleşirler (3,12). Santral karsinoidler düzgün yüzeysel pembe görünümde endobronşial kitleler şeklindedir (8,12,15) ve periferik tümörlerden daha büyük olma eğilimindedirler (3). Hastalığın yaygınlığı ve prognozu idrarda 5 hidroksi indol asetik asit (5HIAA) ile koreledir (1,12,16-18). Karsinoid tümörlerin yaklaşık %75'inde artış görülür (8,12)

**Şekil 1. Endobronşial Gelişim Gösteren Yüzeyi Düzgün Tümöral Kitle**

Bronkoskopi tanıda en etkili yöntemlerden biridir. Bununla birlikte kesin tanı patolojik inceleme ile konur (3,5,8,9,12,13,15). Histolojik olarak uniform sitolojik özellik gösterir. Eozinofilik ince granüler sitoplazmalı, ince granüler kromatin yapılı nükleusa sahip tümör hücreleri trabeküler, palizatlar, glandüler, folliküler ve düffüz infiltratif ve melanotik özellik gösterebilirler (3-5,8,9,12,14,15). Stromada amiloid birikimi, kalsifikasyon hatta kemikleşme izlenebilir (3). Tipik karsinoid tümörlerde nekroz görülmez, mitoz az ya da yoktur (3,13,14). Tipik karsinoid tümörler genellikle grimelius ile pozitif boyanır. İmmunohistokimyasal olarak chromağranin, synaptophysin, Leu 7 ile pozitif boyanır (7,10,14,16). Elektron mikroskopik çok sayıda yoğun granüller görülür (3,7,10). Tipik karsinoid tümörler iyi prognozlidir (12). Nadiren hastalar tümörden ölürlür. Bölgesel lenf noduna metastaz %5-10 oranındadır (3,12). Uzak metastaz nadirdir. Ancak ilk teşhisten yıllar sonra rapor edilen uzak metastazlarda vardır (12). Bronşial karsinoid tümörlerde kesin tedavi cerrahidir (3,4,12,14,15). Temel prensip tümörün malignite potansiyeli göz önünde tutularak ve olabildiğince akciğeri koruyarak kitlenin çıkarılmasıdır (12). Lezyonun distalinde nonfonksiyone akciğer dokusunda varsa çıkarılmalıdır. Metastazlarda ayrıca kemoterapi uygulanmaktadır (15).

#### Materyal ve Metod

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1989-1994 yılları arasında tanı almış 4 bronşial karsinoid tümör olgusu değerlendirmeye alındı. Hastalarımız 54, 39, 35 yaşlarında 3 bayan, 65 yaşında bir erkek hastadan oluşmakta idi. Bir olguya trans torasik iğne aspirasyonu yapıldı. Şüpheli karsinoid tümör teşhisi kondu. Olguların tamamına cerrahi operasyon uygulandı.

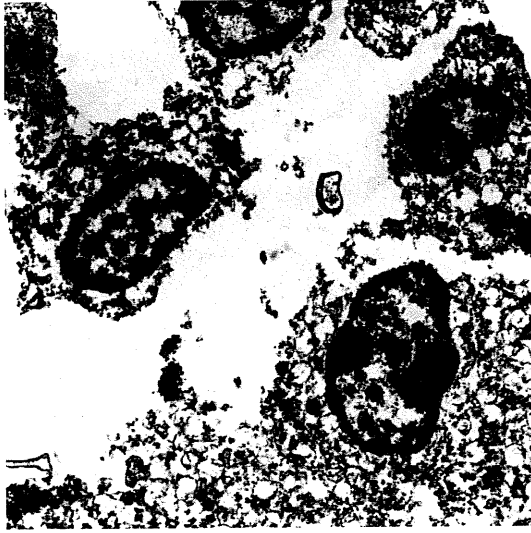
**Şekil 2. İnce Granüler Sitoplazmalı Uniform Hücrelerin İnce Fibröz Stroma İçinde Oluşturdukları Asinus Yapıları (H&E x 100).**

Hematoksilen-Eozin ile boyalı preparatları yeniden incelendi. Parafin bloklardan elde edilen kesitlere immunohistokimyasal olarak ABC immunperoksidaz yöntemi ile Cromogranin A (Polyklonal, Zymed 1:50 dilüsyon) ve Synaptophysin (Polyklonal, Zymed, kullanıma hazır) antikorları uygulandı: Elektron mikroskopu için parafin bloklardan ayrılan doku örnekleri ksilol, ksilol: etanol, etanolden geçirilerek Karnousky fiksatifinde 1 gece tesbit edildi. Araldahite gömülerek bloklandı. Ultramikrotom ile kesitler hazırlandı. Toluidin blue ile boyanarak incelendi ve ince kesit alınarak işaretlendi. Daha sonra aynı mikrotom ile 500 A kalınlığında kesitler bakır gridlere alınarak uranil asetat ve lead sitrat boyasıyla boyandı. İnceleme ve fotoğraflama Zeiss EM 900 elektron mikroskopu ile yapıldı.

#### Bulgular

Olgularımızda tümör sol ana bronşta, sağ ana bronşta (Resim 1), sağ alt lob bronşunda ve sağ orta lob bronşuna lokalize olup tamamı bronş lümenine doğru kitle oluşturmuşlardı. Olgulardan birinde çevre dokularda destrüksiyon vardı. Ultrason ve bilgisayarlı tomografide metastaz tesbit edilemedi. Operasyon öncesi 2 olguda idrarla atılan 5 HİAA yüksekti. Operasyon sonrasında olgularda laboratuvar bulguları normal idi. Işık mikroskopik olarak uniform ince eozinofilik granüler sitoplazmalı, granüler nükleuslu hücrelerin solit hücre toplulukları ve asinus yapıları meydana getirdikleri izlendi ( Resim 2 ). Mitoz ve nekroz tesbit edilemedi. ABC peroksidaz yöntemi ile olgulara uygulanan chromogranin A ve Synaptophysin tüm olgularda hücre sitoplazmasında pozitif immun reaksiyon verdi. Uygulanan

**Şekil 3.** Tipik Karsinoid Tümör Olgusunda Tümör Hücrelerinin İnce Yapı Düzeyinde Görünümleri (Uranil Asetat - lead Sitrat x 8800)



**Şekil 4.** Tümör Hücreleri Kollojen Doku ile Çevrili ve Lümen İçeren Bir Grup Oluşturmakta (k: Kollojen I: Lümen) x 1400



parafinden geri dönüştürme yöntemiyle incelenen dokularda ince yapının geniş alanlarda harap olduğu izlendi. Olguların yalnız birinin incelenebilir özellikte olduğuna karar verildi. İncelemede tümör hücrelerinin oldukça uniform görünümde olduğu bir veya iki nukleolus ve çok sayıda mitokondriyum içerdiği dikkati çekti (Resim 3). Tümör hücreleri kollagen bir matris içinde yerleşim gösteren gruplar ve adalar oluşturmaktaydı (Resim 4). Daha büyük büyütmede incelendiğinde hücre sitoplazmasında özellikle nukleus çevresinde yerleşim gösteren multipl, yuvarlak, pleomorfik, elektron dens, nörosekretuar granüller saptandı (Resim 5).

### Tartışma

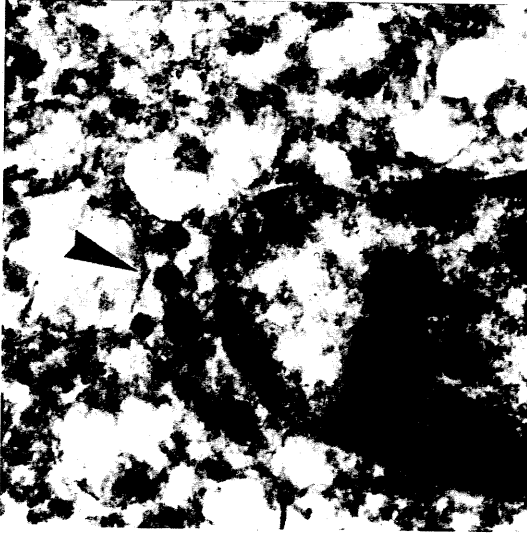
Bronşial karsinoid tümörler genellikle ana bronşlar ve lob bronşlarına lokalize olurlar (3,12,15). Bizim olgularımız tamamen bronşial yerleşimli olup ikisi ana bronşta ikisinde lob bronşlarında idi. Olgularımızın sağ akciğerde daha fazla görülmesi Yüksel ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uygunluk göstermektedir (12). Olgularımızda kadın/erkek oranı 3/1, literatürde ise bu oran 2/1 veya 4/3 şeklinde idi (3,12). Araştırmalarda %90 oranında olguların 50 yaşında olduğu bildirilmiştir (3,12,19,20.). Bizim olgularımızda ortalama yaş 48,3 olup bir olgumuz 65 yaşında idi. Bu olgu sosyoekonomik nedenlere bağlı geç gelmiş bir hasta olarak değerlendirildi. Karsinoid sendrom genellikle karaciğer metastazı olan olgularda görülmektedir (3,5,9,18). Olgularımızın hiçbirinde karaciğer veya diğer organ metastazlarına ve karsinoid sendroma rastlamadık. Hormon yapan karsinoid tümörlerde biyokimyasal olarak kanda ACTH, gastrin, histamin,

kortizol, growth hormon,  $\beta$ HCG bakılabilir (1-3,16,17,19). Ayrıca tümörün yaygınlığına bağlı olarak CEA gibi bazı tümör markerlarına bakılabilir (19). Bizim bütün olgularımızda olduğu gibi nonfonksiyone tümörlerde bu parametreler genelde normaldir (3,5,9). Karsinoid tümörlerin bazılarında, karsinoid sendrom olsun veya olmasın kanda yüksek düzeyde serotonin bulunduğu ve serotonin metabolitlerinin idrarda saptanmasının tanıya yardımcı olabileceği belirtilmektedir (12). Bir hastamızda bu bulgu operasyon öncesi 12,6 mg/24h iken operasyon sonrası 4,8 mg/24h düzeylerine düştüğü gözlemlendi. Bunun haricinde bütün hastalarda laboratuvar bulguları normal düzeyde idi. Olgularımızın yalnız birisine transtorasik iğne aspirasyonu yapılmış bronşial karsinoid lehine epikriz konularak rapor edilmiştir.

Aspirasyonda zeminin temiz olması, uniform hücreden zengin olması, asini ve pseudorozet oluşturması karsinoid tümör lehine bulgulardır. Tipik karsinoid tümörlerde hücrelerin nukleus/sitoplazma oranı düşüktür (9). Karsinoid tümörlerde kesin tanı histopatolojik olarak konulmaktadır (3,5,8,12,15).

Işık mikroskopik özellikler yanı sıra tanı histokimyasal olarak grimelius ile pozitif boyanma, Chromogranin, Synaptophysin, Leu 7 gibi immunohistokimyasal teknikler ve elektronmikroskopide yoğun granüllerin görülmesiyle tanı desteklenmektedir (3,5-7,10,13,14,16). Işık mikroskopik olarak atipi, mitoz ve nekrozun az ya da olmaması, chromogranin ve synaptophysin ile belirgin boyanma tipik

**Şekil 5. Özellikle Nukleusa Yakın Olarak İzlenen Nörosekretuar Granüller (ok) x 40000**



karsinoidlerin atipiklerden ayrılmasında yararlıdır (6,10,13). Olgularımız tipik karsinoid tümör olup bu özellikleri literatürle paralellik göstermektedir. Ayırıcı tanıda leiomyom ve leiomyosarkom gibi düz kas tümörleri, schwannoma, fibröz mezotelyoma, spindle hücreli karsinom ve malign melanom düşünülmelidir (3,15). Bunun için immünohistokimyasal teknikler ve elektronmikroskopi oldukça yararlıdır (3). Tüm araştırmaların belirttiği gibi karsinoid tümörlerde tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavide esas olan tümörün tam olarak çıkarılması ve sağlam akciğer dokusunun korunmasıdır (12). Bizim olgularımızın hepsinde tümör distalinde bronşiektazi saptandığı için lobektomi uygulandı. Hepatik metastazlarla birlikte olan karsinoid sendromlarda kemoterapi önerilmektedir (12). Karsinoid sendromlarda cerrahi tedaviden sonra 5 yıllık sağkalım oranı %100'dür. Eğer bölgesel lenf nodu metastazı varsa bu oran %70'e kadar düşer. Takip edebildiğimiz 2 hastamızda nüks görülmedi.

#### Kaynaklar

1. Feldman J.M.: Urinary seeotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. Clin Chem 1986; 32: 840- 844
2. Gropp C., Havemann K., Schever A: Ectopic hormones in lung cancer patients at diagnosis and during therapy. Cancer 1980; 46: 347- 354
3. Travis W.D.:Pulmoner and Other Neuroendocrine Tumors. In: Pathology of Pulmonary Disease. Ed. by

Saldana M.J. J.B. Lippincott Company Philadelphia, 1994: 581-596.

4. Salyer D.C., Salyer W.R. Eggleston J.C.: Bronchial Carcinoid tumors Cancer 1975; 36:1522-1537
5. Shimazo Y.:Pulmoner neoplasm in:Diagnostic Surgical Pathology. ed by Stenberg S.S. second Edition, Raven Press, New York, 1994:1045-94.
6. Travis W.D., Linnoila R.I.,Tsolos M.G., et al:Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrasutstructural, immunohistochemical and flow cytometric study of 35 cases. Am J Surg Pathol 1991; 15:529-531
7. Yang K, Ulich T, Taylor I, Cheng L,Lewin KJ: Pulmonary carcinoids immunohistochemical demonstration of brain gut peptides. Cancer 1983; 52: 819-23
8. Hacıhanefioğlu U.: Akciğer Patolojisi. Celiker Matbaacılık, İstanbul, 1994; 340-354.
9. Suen K.C.:Atlas and Text of Aspiration Biopsy Cytology. Wiliams &Wilkins, Baltimore, 1990;137-145.
10. Gal A.A., Koss M.N., Hochholze L., et al: Pigmented pulmonary carcinoid tumor. An immunohistochemical and ultrasutstructural study. Arch Pathol Lab Med 1993; 11:832-836,
11. Mark E.J., Quay S.C., Dickersin GR. Papillary carcinoid tumor of the lung. Cancer 1981; 48: 316-324
12. Yüksel M., Çelik M., Uysal A., Sili N.M., Arman B.: Bronşial karsinoid tümörler. Türk Patoloji Dergisi 1990; 6:39-42
13. El-Naggar A.K., Ballance W., Karim F.W., et al: Typical and atypical broncopulmonary carcinoids. A clinicopathologic and flow cytometric study. Am J Clin Pathol 1991; 95:828-835
14. Rosai J.: Ackerman's Surgical Pathology. Seventh Edition, The CV Mosby Company, St Louis, 1989:312-317.
15. Mc Caughan B.C., Martini N., Bains M.S.: Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. J Thorac Cardiovasc Surg.1985; 89: 8-17
16. Barbereschi M., Girlando S., Mauri F.A., et al: Tumour supressor gene products, proliferation and differentiation markers in lung neuroendocrine neoplazms. J Pathol 1992; 166:343-350,
17. Dick T.T., Webb T.A.: A statistical search for a routine laboratory tumor marker for lung cancer. Clin Chem 1986; 32: (2), 391
18. Wilkins E.W.,Grillo H.C., Moncure A.C., Scunnell J.G.:Changing times in surgical management of bronchopulmonary carcinoid tumor. Ann. Thora. Surg 1984; 38: 339-44,
19. Bishopric G.A., Ordenez N.G.: Carcinoembriyonic antigen in primary carcinoid tumors of the lung. Cancer 1986; 58:1316- 1320,
20. Brandt B., Heintz S.E., Rose E.F., Ehrenhaft J.L.: Bronchial carcinoid tumors. Ann Tho Surg 1984; 38: 63- 65