

FETAL AKCİĞER TİPİ PULMONER ADENOKARSİNOMA (OLGU SUNUMU)

**Dr. Mehmet GAMSIZKAN (*), Dr. Bülent KURT (*),
Dr. M. Salih DEVECİ (*), Dr. Ömer GÜNHAN (*)**

Gülhane Tıp Dergisi 46 (4) : 347 - 350 (2004)

ÖZET

Fetal akciğere histolojik olarak benzerlik gösteren pulmoner adenokarsinoma, akciğerin seyrek görülen malign epitelyal bir tümördür. Sağ akciğer üst lobunda soliter nodül saptanan 62 yaşında erkek hastaya ince iğne aspirasyonu, intraoperatif frozen inceleme ve sonrasında pnömonektomi uygulanmıştır. Histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemler ile olguya fetal akciğer tipi pulmoner adenokarsinoma tanısı konulmuştur. Pulmoner blastoma ve plöropulmoner blastoma ile ayırıcı tanıda güçlüğe yol açabilen bu tümörün, tedavisi ve prognozu farklılık gösterir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, Adenokarsinoma, Fetal Tip.

SUMMARY

Fetal Lung Type Pulmonary Adenocarcinoma (Case Report)

Pulmonary adenocarcinoma that histologically resembles fetal lung is a rare malignant epithelial tumor. A solitary pulmonary nodule was determined in right lung upper lobe of a 62-year-old man, and fine needle aspiration, intraoperative frozen examination, and pneumonectomy were applied respectively. After the histopathologic and immunohistochemical investigations, the case was diagnosed as fetal lung type pulmonary adenocarcinoma. The management and prognosis of this tumor are different from that of pulmonary blastoma and pleuropulmonary blastoma and may also cause difficulties in differential diagnosis.

Key Words: Lung, Adenocarcinoma, Fetal Type.

(*) GATA Patoloji AD.

Reprint Request: Dr. Salih DEVECİ, GATA Patoloji Anabilim Dalı, 06018, Etlik/ANKARA

Kabul Tarihi: 04.10.2004

GİRİŞ

Fetal akciğer tipi pulmoner adenokarsinoma, akciğerin seyrek görülen bir tümörü olup histolojik olarak fetal akciğere benzerlik gösterir. Bu yüzden fetal akciğere benzeyen pulmoner endodermal tümör olarak da bilinir. Tümör gestasyonun 10-16. haftalarındaki fetal akciğere benzeyen, silyasız tübül benzeri yapılardan meydana gelmektedir (1). Tümörün iyi ve az diferansiye formları bulunur ve bunların prognozları farklılık gösterdiğinden subtiplendirmenin yapılması önemlidir.

Bu makalede; fetal akciğer tipi pulmoner adenokarsinomalı olgu tartışılmış ve bu tümörle ilgili daha önce yayınlanmış literatürler gözden geçirilmiştir.

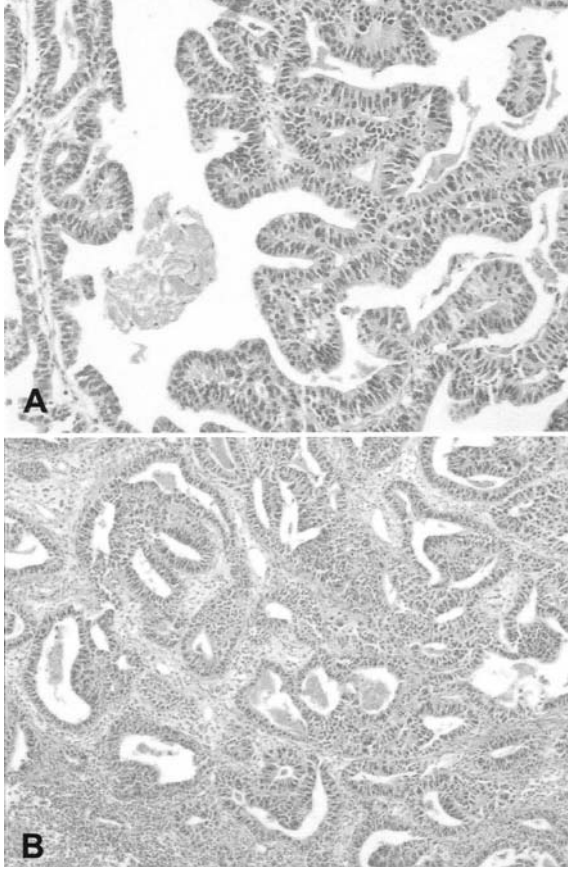
OLGU SUNUMU

Son iki üç aydır devam eden iştahsızlık, kilo kaybı, öksürük ve göğüs ağrısı şikayeti olan 62 yaşındaki erkek hastanın anamnezinde, 1 paket/gün sigara kullandığı öğrenilmiştir. Direkt akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi incelemesinde, sağ akciğer üst lobda soliter nodül tespit edilmiştir. Transtorasik iğne aspirasyonunda, natürü tam olarak anlaşılma-mayan atipik epitelyal hücreler görülmesi üzerine, histopatolojik inceleme ve intraoperatif konsültasyon, önerilmiştir. İntraoperatif konsültasyonda "frozen" kesit ile küçük hücreli olmayan karsinom tanısı konulan hastaya sağ pnömonektomi, mediastinal lenf nodu diseksiyonu ve pariyetal plevra rezeksiyonu uygulanmıştır. İntraoperatif konsültasyon için gönderilen 3.5x2x1 cm boyutlarındaki örneğin kesit yüzlerinde, en geniş olduğu yerde 2 cm çapında, çevre doku ile düzgün sınırlı, gri-beyaz renkli solid kitle izlenmiştir. Pnömonektomi materyalinde farklı bir odak görülmemiştir.

Rutin histolojik inceleme için hazırlanan kesitlerde; tübülopapiller yapılar ile çoğunluğu endometrioid bir tümöre benzer görünümde; yer yer kribriiform yapılar içeren kalın epitel katmanlı psödostratifye glandlardan oluşan tümör izlenmiştir (Resim 1a ve 1b).

Arada, kompleks papiller yapılar ile glandlarda santral morul tarzında yapılar dikkati çekmiştir (Resim

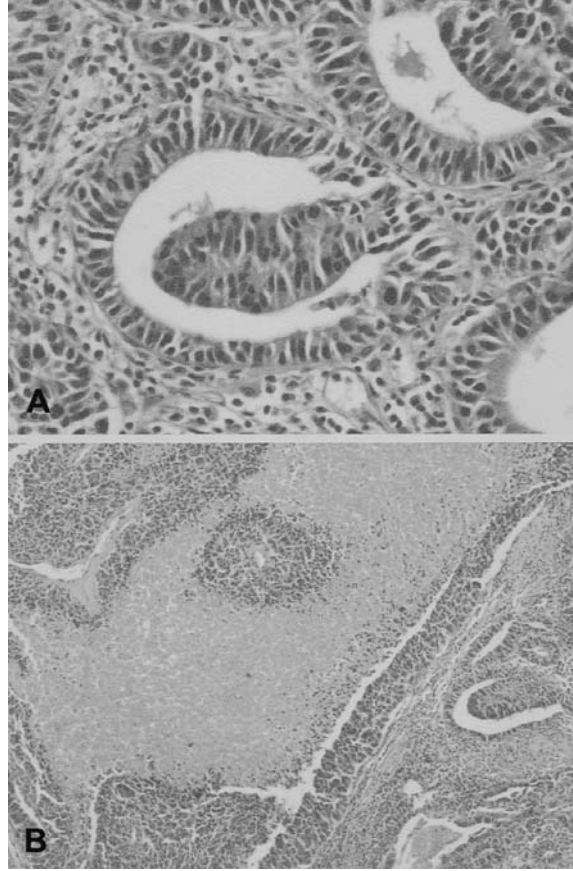
2a). Tümörde, klasik bir adenokarsinomada sıklıkla görülen desmoplastik stromal reaksiyonun bulunmaması dikkat çekici bir bulgu olmuştur. Neoplastik epitelyal hücrelerde dar sitoplazma, hiperkromatik nükleus ve yüksek mitotik aktivite gözlenmiştir. Tümörün solid kısımlarında yaygın nekroz izlenmiştir (Resim 2b).



Resim 1. a) Fetal akciğer tipi pulmoner adenokarsinomada tübülopapiller patern. (Hemotoksilen-Eozin x25)
b) Endometrioid tümöre benzeyen gland yapıları izlenmektedir. (Hemotoksilen-Eozin x50)

Histokimyasal incelemede lüminal mürin birikimi ile sitoplazmik ve lüminal PAS pozitifliği gözlenmiştir.

İmmünohistokimyasal inceleme için formalinde tespit olmuş, dokuların parafin kesitlerine avidin-biotin yöntemi kullanılmıştır. Neoplastik hücrelerin kromogranin-A (Resim 3), pansitokeratin, EMA (epitelyal membran antijen), CEA (karsinoembriyonik antijen), p53 (mutant tümör süpressör gen) proteini ve Ki67 (MIB-1) (Resim 4 ve 5) ile belirgin ekspresyon gösterdiği saptanmıştır. Hiler bölgeden ayıklanan 4 lenf nodunun üç tanesinde metastaz izlenmiştir. Mediastinal lenf nodlarında ise reaktif hiperplazi gözlenmiştir.



Resim 2. a) Tümörde morul yapıları (Hemotoksilen-Eozin x200) b) Geniş nekroz alanları görülmektedir. (Hemotoksilen-Eozin x100)

Tüm bu klinik, morfolojik ve immünohistokimyasal incelemelerin sonucunda, olguya "fetal akciğer tipi adenokarsinoma, yüksek dereceli" tanısı konulmuştur. Hastaya pnömonektomi operasyonu sonrasında 6 kür kemoterapi ve göğüs bölgesine radyoterapi uygulanmıştır.

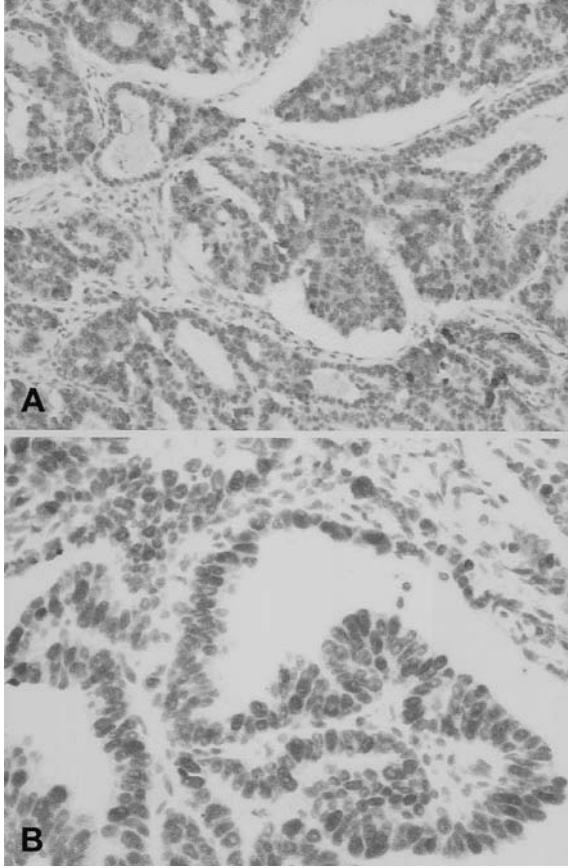
TARTIŞMA

Fetal akciğere benzeyen pulmoner endodermal tümör tanımını, ilk defa Kradin (1982) kullanmıştır (2). Bu tümör, erkek ve kadınlarda eşit oranda izlenir. Embriyonik histolojik görünümüne rağmen pediatrik, grupta seyrek olarak bulunur (3). Genellikle, 4. dekatta ve % 80 oranında sigara içenlerde görülür. Hastaların %57'si asemptomatiktir. Ateş, öksürük, göğüs ağrısı ve hemoptizi sık görülen semptomlardır (4). Genellikle soliterdir. Sıklıkla subpleval yerleşimli (%85) olup intrabronşiyal komponentin bulunması seyrekdir.

Makroskopik olarak soliter, iyi sınırlı ve 1-10 cm (ortalama 4-5 cm) çaplı, kesitlerde kistik ve hemora-

Fetal Akciğer Tipi Adenokarsinoma

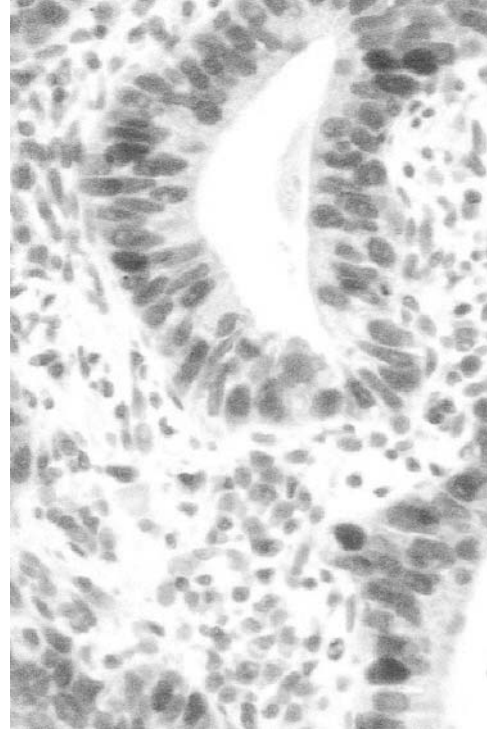
jik alanlar içerebilen gri-kahverenkli lezyonlardır (4). Mikroskopik olarak; iyi diferansiye formunda, fetal dönemin 10-16 haftalık akciğerine benzeyen, silyası olmayan glikojenden zengin epitel hücreleri ile döşeli neoplastik glandların bulunmasının karakteristiktir. Bu tümör, pulmoner adenokarsinomanın varyantları içinde yer alır (5).



Resim 3.a) Neoplastik hücrelerde sitoplazmik granüler kromogranin-A ekspresyonu (X200).
b). Neoplastik hücrelerde artmış görünümde MIB-1 ekspresyonu (X100).

Küçük büyütmede, lezyonun iyi sınırlı olması ve dallanan tübüler yapılar içermesi ilk göze çarpan bulgudur. Bazen kribriform yapılar ve santral morullar belirgindir. Tübüller psödostratifiye, silyasız, kolumnar, berrak veya hafif eozinofilik sitoplazmalı hücreler ile döşelidir. Nükleuslar oval veya yuvarlaktır. İyi diferansiye olan tümörler, sıklıkla subnükleer ve supranükleer vakuoller içerir. Bu görünümü ile tümör glandları endometriyal glandlara benzetilebilir. Nakatani ve arkadaşlarının (6), serilerinde düşük dereceli tümörlerde %92 oranında morul izlemişlerdir. Yüksek dereceli tümörlerde ise morul seyrekdir. Bizim olgumuzda, iyi diferansiye komponent yanında az diferansiye form ile uyumlu histopatolojik bulgular saptanmıştır.

Morulların oluşumunda β -kateninin rolü olduğu düşünülmektedir.



Resim 4. Neoplastik hücrelerde artmış P53 ekspresyonu (X200)

β -katenin; embriyonik gelişimde rol alan bir sinyal setinin sitoplazmik komponentidir. Meydana gelen mutasyonlar sonucu bu protein; hücrede nükleus/sitoplazma oranını bozarak tomurcuklanmış gland yapıları ile morulların oluşumuna yol açtığı bildirilmektedir (7). İmmünohistokimyasal boyamada; TTF-1, GATA-6, kromogranin-A, NSE, EMA, sitokeratin pozitifliği tanıyı destekleyici olarak kullanılmaktadır (6,8). Yüksek dereceli tümörlerde, Ki-67 ve p53 geninin sık görülmesi tümörün agresifliğini açıklayabilir (6,9). Olgumuzda, Ki-67, p53 proteininin yüksek ekspresyonu gözlenmiştir. Ayrıca yüksek dereceli tümörlerde mitoz ve nekroz sık olarak mevcuttur.

Ayırıcı tanıda, bifazik blastoma ve plöropulmoner blastoma göz önünde tutulmalıdır. Bu antitelerden, klinik veya morfolojik olarak ayrılabilir. Fetal akciğer tipi adenokarsinoma 10 yaşın altında görülmez, oysa bifazik blastoma vakalarının yaklaşık %10'u ve plöropulmoner blastoma'nın %90'ı 10 yaşın altında görülür. Fetal akciğer tipi adenokarsinoma ve bifazik blastoma sigara ile çok sık birliktelik gösterir. Plöropulmoner blastoma çoğunlukla çocuklarda görülür. Fetal akciğer tipi adenokarsinoma ve bifazik blastoma akciğer parankimine yerleşirken, plöropul-

moner blastoma ayrıca, plevra ve mediastinumda da görülebilir. Bizim vakamızda da, tümör akciğer parakiminden kaynaklanmıştır. İyi diferansiye fetal akciğer tipi adenokarsinoma, diğerlerine göre daha iyi prognoludur (4). Morfolojik olarak, iyi diferansiye bir fetal akciğer tipi adenokarsinomada %86, bifazik blastomada %43 oranında morul formasyonu görülür. Plöropulmoner blastomada ise, morul izlenmemesi histolojik ayırimda önemlidir. Aynı şekilde plöropulmoner blastoma dışındaki her iki tümörde kromogranin-A pozitifdir.

Tümörde, rekürrens genellikle aynı tarafta olmaktadır (4). İleri evrelerde, göğüs duvarına invazyon, hiler, periaortik ve mediastinal lenf nodlarına ve beyine metastaz görülebilmektedir. Nadir olarak da deriye metastaz bildirilmiştir (10). Bizim vakamızda 22 aylık izlemede lokal nüks veya uzak metastaz saptanmamıştır. Prognoz, geniş bir seri üzerinde yapılan çalışmada, iyi diferansiye formda 8 yıllık klinik izlemede, tümöre bağlı ölüm %10 ile 14 (ortalama takip 97 ay) arasında değişmektedir (4). Az diferansiye tümörlerde ise, prognoz daha kötü olduğundan fetal akciğer tipi pulmoner adenokarsinomanın histopatolojik tanısı yanı sıra, diferansiyasyon derecesinin de yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Colby, T.V., Koss, M.N., Travis, W.D.: *Well-differentiated fetal adenocarcinoma (pulmonary endodermal tumor)*, Eds.: Rosai J, *Tumors of the lower respiratory tract*, 3rd edition, Washington, AFIP, 1995, p.395-403.
2. Kradin, R.L., Young, R.H., Dickersin, G.R., Kirkham, S.E., Mark, E.J.: *Pulmoner blastoma with argyrophil cells lacking sarcomatous features (pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung)*. *Am J Surg Pathol* 1982;6:165-172.
3. DiFurio, M.J., Auerbach, A., Kaplan, K.J., *Well-differentiated fetal adenocarcinoma: rare tumor in the pediatric population*, *Pediatr Dev Pathol* 2003 6(6):564-7.
4. Koss, M.N., Hochholzer, L., O'Leary, T.: *Pulmonary blastomas*. *Cancer* 1991; 67: 2368-2381.
5. Travis, W.D., Colby, T.V., Corrin, B., Shimosato, Y., Brambilla, E., editors.: *Histological typing of lung and pleural tumours with contributions by pathologists from 14 countries*. *World health organization international histological classification of tumors*, XIII, 3rd ed. Berlin/Heidelberg (Germany): Springer-Verlag; 1999.
6. Nakatani, Y., Kitamura, H., Inayama, Y., et al.: *Pulmonary adenocarcinoma of the fetal lung type: a chilinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade and high-grade forms*. *Am J Surg Pathol* 1998;22:399-411.
7. Nakatani, Y., Masudo, K., Miyagi, Y., et al.: *Aberrant Nuclear localization and gene mutation of B-catenin in low-grade adenocarcinoma of fetal lung type: up-regulation of the wnt signaling pathway maybe a common denomiator for the development of tumors that from morules*. *Mod Pathol* 2002; 15(6):617-624.
8. Yamazaki, K.: *Pulmonary well-differentiated fetal adenocarcinoma expressing lineage-specific factors (TTF-1 and GATA-6) to respiratory epithelial differentiation: an immunohistochemical and ultrastructural study*. *Virchows Arch* 2003 442:393-399.
9. Hsu, L.H., Mao, T.L., Shih, C.S., et al.: *Case report, Well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung*. *J Formos Med Assoc* 2000, 99; 425-427.
10. S-C., Chao, J.Y-Y., Lee.: *Well-differentiated fetal adenocarcinoma presenting with cutaneous metastases*. *Br J Dermatol* 2004; 150(4): 778 - 780.