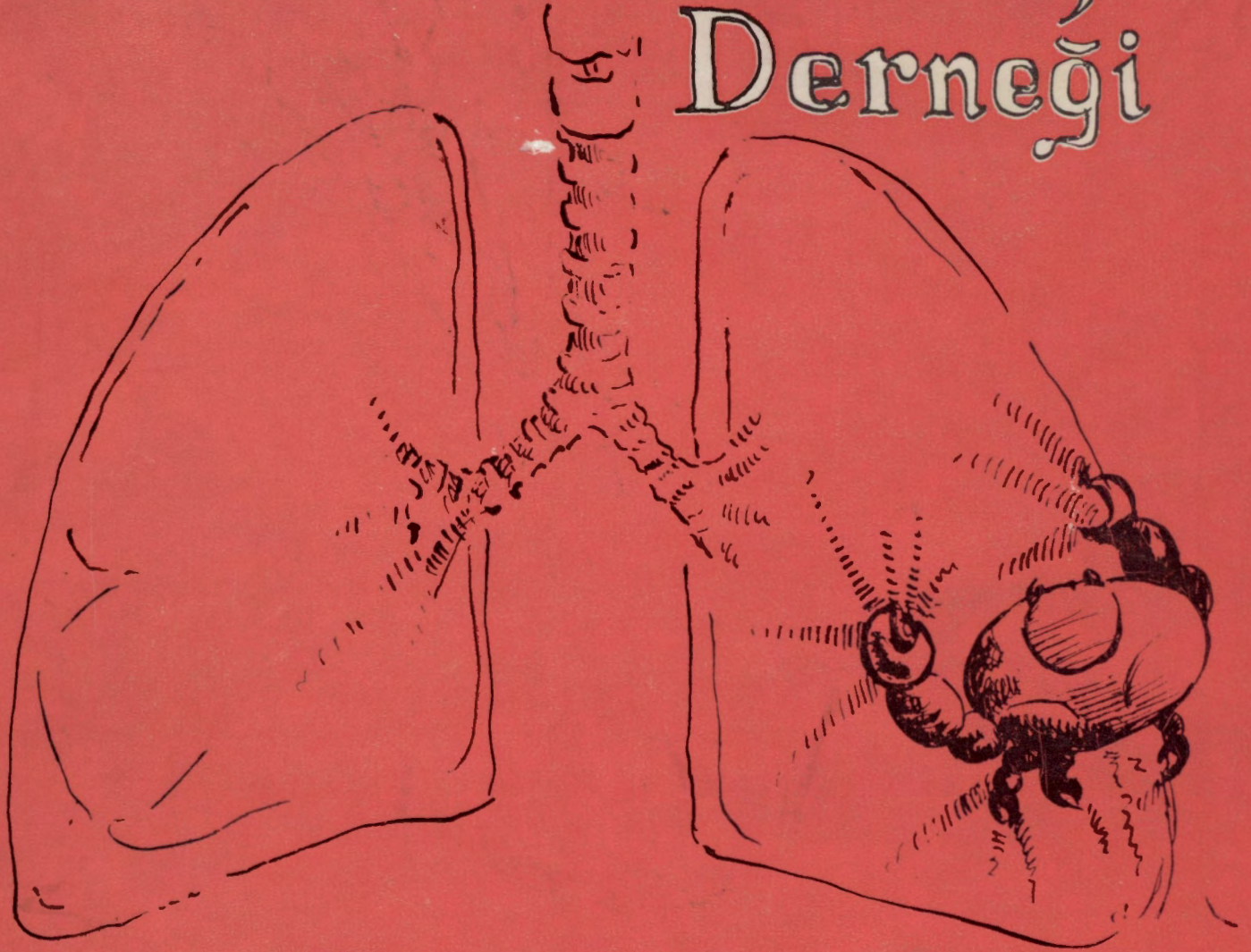


Ankara Patoloji
Derneği



II. Simpozyum
Akciğer Tömörleri

17~18 Aralık 1971

Ankara Patoloji Derneği

II. SİMPOZYUM
AKCİĞER TÜMÖRLERİ

17 - 18 Aralık 1971

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz	V
S.S.Y.B. Müsteşarı Dr. Osman Yaşar'ın konuşması	VI
Açış konuşması (Dr. Orhan M. Bulay)	VIII

I. BÖLÜM

Akciğer tümörlerinin tarihi ve sınıflandırılması (Dr. Necati Eranıl)	1
Akciğer tümörleri kliniği (Dr. Selâhattin Akkaynak)	24
Akciğer tümörlerinde endoskopi (Dr. Orhan Öger)	42
Akciğer tümörlerinin radyolojisi (Dr. Erdoğan Köker)	55
Akciğer tümörlerinde sitolojik tanı (Dr. Osman Nuri Aker)	66
Tartışma	82
I. Bölümde yapılan tebliğlerle ilgili olarak kontributionlar	86

II. BÖLÜM

Epidermoid karsinom patolojisi (Dr. Emek Özen)	90
Akciğerin adeno karsinomaları ve bunların indifferansiye formları hakkında düşünceler (Dr. Recai İlçayto)	99
Bronşun karsinoid tümörleri (Dr. Özden Günel)	106
Akciğerin mikst tümörü (Dr. Yıldız Erhan)	126
Plevra mezotelyomaları (Dr. A. Ulvi Özkan)	141
Deneysel akciğer tümörleri (Dr. İlhan İmamoğlu)	154
Koyunların akciğer adenomatozu (Adenomatosis Pulmonum veya Jaagsiekte) (Dr. Satı Baran)	161
Akciğer kanserlerinde etyoloji (Dr. Orhan M. Bulay)	170
Akciğer tümörlerinde histogenez (Dr. Muharrem Köksal)	180
Bronş kanserinin cerrahî tedavisi (Dr. Galip Uruk)	192
Akciğer karsinomalarının ışın tedavisi (Dr. Tefvik Berkman)	200
Akciğer kanserlerinde kemoterapi (Dr. Hilmi Gürses)	221
Tartışma	235
II. Bölümde yapılan tebliğlerle ilgili olarak kontribution ...	238

Ö N S Ö Z

Ankara Patoloji Derneği "Akciğer Tömörleri Simpozyumu" kitabını sizlere biraz geç de olsa sunmanın bahtiyarlığı içindedir. Kitap, akciğer tümörleri konusunda, özellikle teşhis, tedavi ve morfolojik ayrıntıları bir bütün olarak kapsamaktadır. Böylelikle, bir soruna toptan bakmak olanağını, yarım bilgiden ziyade tüm bilginin sağlamlığına inanarak, bulmuş olacaksınız.

Derneğimizin II. Simpozyumunun amacının akciğer tümörleri konusunda patologlarla klinikçilerin iş birliğini sağlamak olduğu hatırlanırsa, Derneğimiz bu işbirliğini gerçekleştirmenin de mutluluğu içindedir.

Akciğer Tömörleri kitabı, son söylenenlerle, o güne kadar söylenmiş olanları kapsamaktadır.

Memleketimiz koşullarında, bir konuda toplantı yapmak ve bunu gerçekleştirmenin zorluğu herkesçe bilinmektedir. Ancak bu zorlukları yenmemizde Derneğimize destek olan ve kıymetli yardımlarını esirgemeyen Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığına, Yılmaz Özyürek, Avni İncekara, Schering, Atabay firmalarına ve Kanslerle Savaş Kurumuna sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Haziran 1973, Ankara
Dr. Orhan M. BULAY

Sayın konuklar, kıymetli meslekdaşlarım,

Ankara Patoloji Derneği'nin Akciğer Tümörleri konusunda tertiplediği Simpozyum'u açmakla büyük bir memnuniyet ve bahtiyarlık duymaktayım.

Patoloji Derneği'nin Lenformalar konusunda 1 inci Simpozyumu 1969 yılı Aralık ayında Ankara'da yapılmıştı. Bu Simpozyuma da kıymetli bilim adamlarımız ve tıp otoritelerimizle yurdun dört bucağından bu dalla ilgili meslekdaşlarımız katılmış, muhtelif oturumlarda Lenfomalar bütün yönleriyle ele alınmıştı. Bakanlığımızla işbirliği yapılmak suretiyle bu Simpozyuma ait kitap yayınlanarak ilgililerin istifadesine sunulmuştur. Bu Simpozyumun da aynı ilgi ile takip edileceğini ve başarılı çalışmalarda bulunacağına inanmaktayım.

Arkeolojik bilgilere göre insanların yaratılışı ile yaşıt olduğu tahmin edilen tümörler, insan hayatını devamlı ve gittikçe artan bir hızla tehdit etmektedir.

Kanser dünyada kalp ve damar hastalıklarından sonra en fazla ölüme sebep olan bir hastalıktır. Bu nedenle bütün kanserlerin olduğu gibi halk sağlığı yönünden akciğer tümörlerinin de etiyolojisi, kliniği, tedavi ve rehabilitasyonu büyük önem kazanmıştır.

Kanseri ilk başladığı hücrelerde yakalamak mümkün olduğu takdirde, büyük oranda başarılı olmaktadır. Bütün dünya hekimliğinin bu konudaki çalışmaları büyük bir hızla devam etmektedir.

Her yıl dünyada yirmi milyon kanser şüphelisinden 2 milyon kanserli tespit edilmekte ve dünyadaki ölümlerin %18'ini kanserden ölümler teşkil etmektedir.

Dünya Sağlık Teşkilâtı'nın 1967 istatistiklerinde, genel kanser ölüm sayısına göre trakea, bronş ve akciğer kanserinden ölenlerin % oranından bir kaç örnek vermek isterim:

Bu nisbet Amerika Birleşik Devletleri'nde %17.5, İngiltere'de %25.7, Fransa'da %10.5, Yugoslavya'da %15.3, Yunanistan'da %18.9, Yurdumuzda il ve ilçe merkezlerinde ise %19.2 dir.

Yine 1965 Dünya Sağlık Teşkilâtı istatistiklerine göre akciğer kanserinden ölenlerin yüzbin nüfustaki oranları kadın ve erkeklerde değişik olmak üzere:

	<u>Erkek</u>	<u>Kadın</u>
Birleşik Amerika	24.5	4.9
İngiltere	29.1	5.4
Belçika	35.9	4.9
Fransa	28.4	5.6
İsveç	6.7	4.1 dir.

Solunum sistemi kanserlerinde ölüm nisbeti, sindirim sistemi kanserlerinden sonra ikinci sırayı teşkil etmektedir. Dünya istatistiklerinden alınan bu örnekler solunum, özellikle akciğer kanserlerinin önemini ortaya koymaktadır.

Bir taraftan sigara, diğer taraftan gelişen teknoloji ve endüstrinin meydana getirdiği etkenler ve hava kirlenmesinin sağlık yönünden bir sorun haline geldiği dünyamızda, akciğer tümörlerinin bu koşullarla ve etkenlerle ilgisi göz önüne alırsa, bu konunun seçilmesindeki yararlılık meydana çıkar.

Bu önemli konunun morfoloğlar ve kilinikciler tarafından ele alınarak tartışılması, bütün ayrıntılarıyla tetkike tâbi tutulması, bu alanda meydana gelmiş bulunan gelişmelerin gözden geçirilmesi ve bu bilgilerin muhtelif araçlardan faydalanarak yayınlanması gerek tıp mensupları, gerekse Halk Sağlığı Eğitimi yönünden büyük faydalar sağlıyacaktır.

Bu Simpozyumları büyük emeklerle hazırlayan Ankara Patoloji Derneği'ne, çalışmalara katılan bütün kurum, kuruluş ve kıymetli meslekdaşlarıma teşekkürlerimi sunmak isterim.

Simpozyum çalışmalarının başarılı geçmesini diler, hepinizi saygı ile selâmlarım.

Dr. Osman YAŞAR
Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
Müsteşarı

Sayın müsteşar, sayın rektör, sayın dekan, hocalarım ve meslekdaşlarım,

Derneğimiz, başarılı geçen 1969 yılındaki I. Lymphomalar Simpozyumundan sonra, II. Simpozyumun "Akciğer Tümörleri" konusunda yapılmasına karar vermişti. Akciğer tümörlerinin değişik yönlerinin ele alınacağı bu simpozyumun da tebliğ ve tartışmaları ile birlikte kitap haline getirilerek size sunulacağını bildirmekte bahtıyarım.

Gelişmiş ülkelerin istatistikleri, akciğer tümörlerinin, özellikle akciğer kanserlerinin, kanser ölümlerinin en başta geleni olduğunu göstermektedir. Bu artışın devam etmekte olduğu da saptanmıştır. Ülkemizde de şehirleşme ve sanayileşme arttıkça akciğer kanserlerinin de artışı beklemek doğaldır. Tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştiği çağımızda, konunun önemi araştırmacıları daha etkin yöntemlerin bulunmasına itmiş ve böylelikle yapılanları öğrenmek ve tatbik etmek için geniş zamana ihtiyaç doğmuştur. İşte bu simpozyumun tertiplenmesinin nedeni son yılların gelişmelerini bütünü ile ele almaktır. Değerli konuşmacıların, kendilerine ayrılan kısa süre içinde, sizlere, son gelişmeleri ve gelecekteki olanakları verebileceğinden emin bulunuyoruz.

Sayın davetliler ve meslekdaşlarımız,

Akciğer tümörleri gibi önemli bir konuda bilgilerimize katkıda bulunmak, hastamıza daha yararlı olmak ve böylelikle memleketimize de ufak bir hizmette bulunmak için, bu gün, aynı çatı altındayız. Programda morfolojik konulara olduğu kadar klinik konulara da ağırlık verilmiştir. Simpozyumun gayelerinden biri de morfolojide çalışanlarla klinikte çalışanları bir araya getirmek ve akciğer tümörleri gibi önemli bir konuda, her iki tarafın duydukları karşılıklı eksikleri tamamlayarak bütüne doğru yönelmektir. Günlük meslek hayatımızda, çeşitli konularda karşılaştığımız sorunları bu tür toplantılarda ortaya koyarak çözümlenebileceğimiz kanısındayız.

Akciğer tümörleri simpozyumunu açarken, bir kısmı uzaklardan gelen değerli konuşmacı ve meslekdaşlarımıza, ilgilerini esirgemeyen sayın davetlilere, derneğimiz ve kendi adıma hoş geldiniz der simpozyumun başarılı olmasını dilerim.

Dr. Orhan M. BULAY
Ankara Patoloji Derneği
Başkanı

AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN TARİHİ VE SINIFLANDIRILMASI

Prof. Dr. Necati ERANIL

Akciğer tümörlerinden ancak 15. yüzyılda söz edilmeye başlanmıştır. Bunun nedeni büyük bir ihtimalle W. Pepper'in dediği gibi o zamanlar az görüldüğü için akciğer kanserlerinin önemsenmemesi, yahut da teşhis edilememesidir.

Akciğer tümörlerine dikkati çeken ilk olay 1410 da Saksonya'daki Schneeberger maden ocaklarında çalışan işçiler arasında çıkan ve sonra kanser olduğu anlaşılan andemik, öldürücü bir akciğer hastalığıdır⁵. Akciğer tümörleri hakkında ilk yayın da Padoa'lı İtalyan patoloğu Giovanni Battista Morgagni'ye aittir⁶.

Morgagni 1760 da mektuplar halinde yazdığı altı ciltlik kitabının ikinci cildindeki yirminci mektupta 66 yaşında bir erkeğin sağ akciğerindeki plevraya yapışık bir tümörden (ulkus kankrozum) diye; 60 yaşında bir kadının yine sağ akciğerindeki tümöral lezyondan (kavernöz harabiyet) diye bahsetmiş; yirmi ikinci mektubunda da sol akciğerde rastladığı bir oluşumu metastatik bir tümör diye belirtmiştir⁶.

Yine bu tarihlerde Leyden'li kimya profesörü Hermann Börhaave'nin aforizmasının eski Viyana tıp mektebini kuran Gerhard Van Swieten tarafından yapılan tefsirinde sağ akciğer üst lobunda bulunan sikirroz bir tümörden söz edilmektedir⁶.

Akciğer tümörleri üzerinde bunlardan sonra yapılan ve daha çok insidansı, teşhisi, tedaviyi ve etyolojiyi ilgilendiren çalışmalar günümüzden aşağı yukarı 160-170 yıl evvel başlamıştır. Korunma ile ilgili çalışmalar ise daha çok yenidir⁶.

Maligni akciğer hastalıklarına karşı ilgi ilk önce 1800 yıllarında Fransa'da uyanmış, sonra hızla İngiltere ve Almanya'ya, 20. Yüzyılda da diğer Avrupa ülkelerine ve Amerika'ya yayılmıştır^{6 17}.

1810 da Beylen (Recherches sur la phthisie pulmonaire) adlı eserinde kanser olması muhtemel bir tümörden ve metastazlarından (phthisie cancreuse) terimini kullanarak bahsetmiştir.

Bu tarihlerde klinik muayene metod ve araçlarının yeteri kadar gelişmemiş olması yüzünden tüberküloz, mantar hastalıkları gibi granulomatöz akciğer lezyonları ve tümörler birbirinden tamamiyle ayırt edilemiyor ve bu durum akciğer tümörlerinin tanınmasını güçleştiriyordu.

1817 de Laennec'in stetoskopu keşfetmesi, 1834 de (Traité de L'auscultation) adlı kitabının yayınlanması, 1838 de W. Stokes'in yazdığı Göğüs Hastalıkları kitabında akciğer tümörlerindeki klinik belirtilerin bildirilmesi ile bu güçlük biraz olsun ortadan kalktı, oskültasyon ile bir kısım akciğer kanserlerinin tanınabileceği ileri sürülmeye başlandı^{6 7 17}.

1842 de W. Stokes, onun arkasından da Corrigan pnömoniye benzeyen fakat antiflojistik tedaviye cevap vermeyen akciğer hastalıklarından; Green de akciğer kanserlerinin ekstrapulmoner, serebral belirtilerinden söz ettiler¹⁷.

1848 de Blakiston'da tedaviye cevap vermeyen, trakea ve özofagus üzerine baskı yaparak dispne ve disfajiye sebep olan bir akciğer lezyonu yayınladı. Yazar bu vak'asında kanserden şüphe ediyordu, fakat o zamanlar akciğer kanserleri çok seyrek görüldüğü için bu teşhisine güvenemiyordu¹⁷.

Bütün bu yayınlara rağmen 1846'dan beri Addison akciğer tümörlerinin tanınması için oskültasyon ve perküsyon'un yetersiz olduğunu söylüyor; klinikçilerin bir çoğu da akciğer tümörlerinin teşhisinin çok güç olduğunda birleşiyorlardı. W. Pepper'in 1850 de yaptığı yayın da bu düşünceleri kuvvetlendirmişti.

1851 de Storer Amerika'da ilk olarak otopsi ile verifiye edilmiş bir akciğer kanseri vak'ası yayınladı. Storer bu yazısında tümörün ensefaloid karakterinden söz ediyordu^{6 17}.

19. Yüzyılın ikinci yarısında Virchow'un sellüler patolojiyi kurması büyük bir aşama oldu. Tümörler üzerinde histolojik çalışmalara başlandı.

1857 de İngiltere'de Quain, Cockle, Mayne, Pitman yayınladıkları vak'alarda mikroskopik bulguları değerlendirdiler¹⁷.

Fakat bütün bu çalışmaların klinik teşhiste bir yardımı olmuyor; bunlardan edinilen bilgilerden, hattâ ta 1821 de Andral tara-

findan öne sürülen balgam muayenelerinden bile faydalanılmıyor; akciğer kanserlerinin ancak otopsi ile tanınabileceği kabul ediliyordu. Bu telâkki 1860'lara kadar sürdü¹⁷.

1864 de Sanders vücut sıvılarında, 1866 da Filing balgamda kanser hücrelerinin tanınabileceğini söylediler. 1875 de Klinchke, 1876 da Hampeln balgamda kanser hücrelerini idantifiye ettiler ise de yine Papanicolaou'nun 22 Haziran 1945 de başlayan çalışmalarına kadar tümörlerin tanımında büyük bir kıymeti olan bu metoddan yeteri kadar yararlanılamadı¹⁷.

Bu arada 1869 da Horner, 1838 den beri tanınan superior pulmonal sulkus tümöründeki klinik sendromu kendi ismiyle yayınladı^{6 7 17}.

1878 de Reinhasel ilk olarak toplu bir halde 25 primer akciğer kanseri vak'ası bildirdi¹⁷.

1879 da Haerting ve Hesse, Schneeberger maden ocaklarındaki işçilerde görülen akciğer kanserlerinin morfolojik belirtilerinden geniş olarak bahsettiler ve bunları lenfosarkom olarak belirttiler. Sonra 1926 da Schmorl, 1933 de Hüeck bunların epitelyal natürde olduğunu ispatladılar^{6 17}.

Haerting ve Hesse'den sonra 1895 de Wolf, Dresden'den 31; 1896 da Passler, Breslav'dan 70 akciğer kanseri vak'ası daha yayınladı. 1912 de Adler o zamana kadar nesredilen bütün akciğer kanserlerini bir monografi halinde topladı¹⁷.

Birinci Dünya Harbi'nden sonra akciğer kanserleri hakkındaki yayınlar birdenbire arttı. 1925 de M. Letulle, 1928 de Huguenin, 1930 da Davidson, 1931 de Kaufmann akciğer tümörleri hakkında istatistiklere dayanan geniş bilgiler verdiler^{8 9 10 12}.

1918 de Riccaldoni'nin tekrar gözden geçirdiği superior pulmonal sulkus tümörü, 1924 de ve 1932 de Philadelphia'lı röntgenci Pancoast tarafından yeniden incelendi ve bu tümöre Pancoast tümörü adı verildi¹⁷.

19. Yüzyılın ikinci yarısından sonra teşhis vasıtalarının yetersizliği ve gittikçe artan kanser vak'aları karşısında daha kesin teşhis araçları aranmasına başlandı.

19. Yüzyıl sonlarında keşfedilen röntgen ışınları ile; 1895 de Kirstein tarafından uygulanan direkt larengoskopi ile; 1898 de Killian tarafından tatbik edilen direkt bronkoskopi ile; bunların arkasından röntgen ile tesbit edilen akciğer lezyonlarından yapılan aspi-

rasyon biopsileri ile; 1912 de torakoskopi, 1922 de Lipiodol'li bronkoskopi ile akciğer kanserlerinin tanınmasında bir hayli kolaylıklar sağlandı¹⁷.

1825 den sonraki istatistikler akciğer kanserlerinin büyük bir hızla arttığını gösteriyor fakat tedavi imkânı bulunamıyordu. 1889 da ilk olarak akciğer kanserlerinin tedavisi için torakotomi tavsiye edildi^{6 9 17}.

1895 de William Macewen tekrarlanan koterizasyonlarla göğüs duvarını ve akciğerlerin bir kısmını ortadan kaldırarak bir hastayı tedavi etti. Hasta uzun müddet yaşadı ve işine devam etti. 1911 de Kummel akciğer kanserlerinin total pnömektomi ile tedavi edilebileceğini ileri sürdü fakat ameliyat ettiği hasta septik süpürasyondan öldü. 1933 de Amerika'da ilk olarak Graham tarafından total rezeksiyon yapıldı, bu hasta da uzun süre yaşadı¹⁷.

Bütün bunlarla beraber cerrahi müdahalelerde görülen mortalite yüksekliği cerrahları ürkütüyor, hastalar da ameliyattan çekiniyorlardı. Bu yüzden bir süre cerrahi müdahaleler yapılamadı ve bunun yerini ışın tedavisi almaya başladı.

1928 de radyum kullanıldı. 1930 da röntgen tedavilerine başlandı. 1938 den sonra yüksek enerjili ışınlardan, izotoplardan, radon implantasyonlarından, linear akselleratorlerden, betatron ve kobalt 60 cihazlarından faydalanıldı¹.

Bu arada bir çok kemoterapötiklere başvuruldu, kanser immünojenliği üzerinde de çalışmalara başlandı^{1 2 5 11 17}.

Son yıllarda tedaviden büyük bir sonuç alınmadığını gören araştırmacılar şimdi akciğer kanserlerinde rol oynayan etyolojik faktörlerle uğraşmakta ve bunlar ortadan kaldırıldığı takdirde akciğer kanserlerinden korunma ve kurtulmanın mümkün olacağına inanmaktadır^{1 2 5 7 10 11 17}.

Temenni edelim ki bu yoğun çalışmalar insan sağlığı üzerine çöreklenen bu korkunç afeti yeryüzünden silsin ve akciğer kanserlerinin tarihi de artık burada bitsin.

AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Akciğer tümörlerinin sınıflandırılmasına 18. Yüzyıl ortalarında ve 19. Yüzyıl başlarında makroskopik görünüşlerine göre bunlara verilen isimlerle başlanmış ve bu suretle basit bir sınıflandırmaya

gidilmiştir. Ulkus kankrozum, Phthisie cancreuse, ensefaloid gibi^{6 7 17}.

Bugünkü anlayışımıza göre ve histolojik tipler göz önüne alınarak yapılan ilk sınıflandırma örneği Ribbert'in 1902 de yaptığı sınıflandırma şeklidir^{13 14 15 16}. Ribert'ten sonra akciğer tümörlerinin sınıflandırılmaları gittikçe genişletilmiş, Fischer'in dediği gibi Dünya Sağlık Teşkilâtı komisyonları üyelerine varıncaya kadar her yazar zevkine göre akciğer tümörlerini sınıflandırmış ve bugün yirmiden fazla sınıflandırma şekli ortaya çıkmıştır⁷.

1902 de Ribbert akciğer tümörlerini mezotelyal ve epitelyal olarak ikiye ayırdıktan sonra lipom, chondrom, osteomları iyi huylu mezotelyal tümörler arasında; lenfosarkomları kötü huylu mezotelyal tümörler arasında; adenomları, polimorf hücreli, silindirik hücreli, kübik hücreli, yassı hücreli kanserleri de epitelyal tümörler arasında sıralamıştır (Cetvel 1)¹³.

Kaufmann 1904 de akciğer tümörlerini iyi huylu ve kötü huylu olmak üzere ikiye ayırmış ve bunları da kökenlerine ve makroskopik Görünüşlerine göre tekrar sınıflandırmıştır (Cetvel 2)⁸.

Ribbert 1920 de yaptığı ikinci bir sınıflandırmada 1902 dekinden farklı olarak iyi huylu mezotelyal tümörler arasına fibrom'u; kötü huylu mezotelyal tümörler arasına küçük yuvarlak hücreli ve füziiform hücreli sarkomları; iyi huylu epitelyal tümörler arasına adenorabdomiyom'u; kötü huylu olanlar arasına da alveoler hücreli kanserleri, mukoid adeno kanserleri koymuş, buna mukabil polimorf hücreli kanserleri çıkarmıştır (Cetvel 3)¹⁴.

Brandt 1926 da yaptığı sınıflandırmada mezotelyal tümörler üzerinde durmamış; kanserleri diferansiye, indiferansiye ve küçük hücreli sarkoma benzeyenler diye üç gruba ayırmıştır (Cetvel 4)⁷.

Prost da 1927 de yaptığı sınıflandırmada mezotelyal tümörlerle ilgilenmemiş kanserleri mikroskopik görünüşlerine göre 11 gruba ayırmıştır (Cetvel 5)⁷.

Huguenin 1928 de maligni epitelyal tümörleri 5 grupta toplamıştır (Cetvel 6)⁷.

Kaufmann 1931 de yaptığı sınıflandırmada Lipom, chondrom, osteom, sarkom, karsino sarkomları mezotelyal tümörler arasında; adenom, papillom, papiller fibro-adenom ve çeşitli tipte kanserleri epitelyal tümörler arasında sıralamıştır (Cetvel 7)⁹.

1931 de Letulle de akciğer tümörlerini mezotelyal ve epitelyal olarak ayırmış; fibrom, chondrom, osteom, leyomiyomları iyi huylu mezotelyal tümörler olarak; çeşitli sarkomlar, lenfositom, atipik lenfadenom, endotelyomları kötü huylu mezotelyal tümörler olarak belirtmiş; epitelyal olanları da primer bronko-pulmoner kanserler başlığı altında toplamıştır (Cetvel 8)¹².

Walther Fischer daha ziyade kanserle ilgilenmiş ve 1931 de kanserleri indiferansiye ve diferansiye diye iki gruba ayırmış; birinci gruba küçük hücreli ve polimorf hücreli kanserleri, ikinci gruba da adeno karsinom ve yassı hücreli kanserleri koymuştur (Cetvel 9)⁷.

1935 de Lindberg, Walther Fischer'in sınıflandırmasına benzeyen bir taksim şekli kabul etmiş yalnız diferansiye hücreli kanserlerin değişik tipte hücrelerle karışık olduklarını ileri sürerek büyük bir kısmı yassı hücreli olanlar ve büyük bir kısmı silindirik hücreli olanlar diye bunları iki gruba ayırmıştır (Cetvel 10)⁷.

1942 de Wegelin'in, 1945 de Koch'un, 1954 de Kahlaw'ın, 1955 de Siegenthaler'in yaptıkları sınıflandırmalar da Lindberg'in taksimini andırırlar⁷.

Abrikossov'un 1947 de yaptığı sınıflandırma da bazı farklarla bunlara benzemektedir (Cetvel 11)⁷.

Walter 1955 de akciğer kanserlerini yassı hücreli ve silindirik hücreli olmak üzere ayırmış; birinci grubu epidermoid ve anepidermoid küçük hücreli kanserler; ikinci grubu da adenomatozum ve adenomatozum-multilokülare diye tekrar ikiye bölmüştür (Cetvel 12)⁷.

Balo'da 1957 de akciğer kanserlerini hiç bir gruplandırma yapmadan bazı değişik terimler kullanarak dokuza ayırmıştır (Cetvel 13)⁷.

1957 de Albertini ise Walter'in 1955 de yaptığı sınıflandırmadan da faydalanarak akciğer kanserlerini 3 grupta toplamıştır (Cetvel 14)⁷.

1958 de Dünya Sağlık Teşkilâtı tarafından oldukça geniş bir sınıflandırma şekli teklif edilmiş ise de beğenilmemiştir (Cetvel 15)⁷.

M. Staemmler 1960 da akciğer tümörlerini disgenetik, mezansimal ve epitelyal tümörler diye 3 gruba ayırmış; birinci grupta teratomları, kistik adenomları, dermoid kistleri, hamartomları; ikinci grupta chondrom, osteom, lipom, fibrom, nörofibrom, plazmositom,

miyom, glomus tümörü, lenfom'u ve çeşitli sarkomları; üçüncü grupta bronşiyal adenomlar, mukoepidermoid tümörler, karsinoid, silindrom, küçük hücreli kanserleri, polimorf hücreli kanserleri, yassı hücreli kanserleri, adeno karsinom ve atipik kanserleri, karsino sarkomları toplamış ve buna akciğer kanserlerinin makroskopik görünüşlerine ve lokalizasyonlarına göre yapılan bir taksimi eklemiştir (Cetvel 16)¹⁰.

1967 de Willis mezotelyal tümörlerin sınıflandırılmalarında bariz bir değişiklik yapmamış; kanserleri cetvelde görüldüğü şekilde basit fakat realiteye daha uygun bir sınıflandırmaya tabi tutmuştur (Cetvel 17)¹⁸.

Dünya Sağlık Teşkilâtı tarafından kabul edilen ve 1967 de yayınlanan Kreyberg'in sınıflandırmasında akciğer tümörleri 13 gruba ayrılmıştır (Cetvel 18).

Zollinger 1968 de akciğer tümörlerinin Staemmler'in taksimine yakın bir şekilde sınıflandırılmasını uygun görmüştür (Cetvel 19)^{19 20}.

Eck, Haupt, Rothe de O. Lubarsch und F. Henke serisinin üçüncü cildinin 1969 da yayınlanan dördüncü fasikülünde akciğer tümörlerini benigne, semimaligne ve maligne olmak üzere 3 gruba ayırmışlar; lokal, destrüktif, infiltratif olan, yüksek residiv eğilimi gösteren tümörleri semimaligne tümörler grubunda toplamıştır (Cetvel 20)⁷.

L I T E R A T Ü R

1. Ackerman, V. Lauren - Regato, Juan A. Del: CANCER; Diagnosis, treatment and Prognosis. Fourth Ed. St. Louis, The C.V. Mosby Company 1970.
2. Büchner, F.: Handbuch der Allgemeinen Pathologie. Geschwülste Sechster band, Dritter Teil. Berlin. Göttingen. Heidelberg, Springer - Verlag, 1956.
3. Doerr, W.: Spezielle Pathologische Anatomie I. Heidelberg. Spr. - Verlag, 1970.
4. Haeser: Geschichte der Medicin Verlag, H. Duft 1875 Jena.
5. Hamperl, Herwig: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Berlin. Heidelberg. Newyork Springer-Verlag, 1966.
6. Henke, F. - Lubarsch, O.: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Atmungswege und Lungen Dritter band, Dritter Teil Berlin, Verlag Von Julius Springer, 1931.

7. Henke, F. - Lubarsch, O.: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. **Atmungswege und Lungen** Dritter band, Vierter Teil Berlin, Heidelberg. Newyork Springer-Verlag, 1969.
8. Kaufmann, Eduard: Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie. Berlin, Druck und Verlag Von Georg Reimer, 1904.
9. Kaufmann, Eduard: Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie. Erster band Berlin und Leipzig, Walter de Gruyter Co., 1931.
10. Kaufmann, Eduard - Staemmler, Martin: Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie II Band, 3. Teil Berlin, Walter de Gruyter Co. 1960.
11. Köksal, Muharrem: Genel Onkoloji. Ankara, Ayyıldız Matbaası, 1963.
12. Letulle, Maurice: Anatomie Pathologique. Tome-II Boulevard. Paris, Masson et Cie Editeurs, 1931.
13. Ribert, Hugo: Lehrbuch der Speziellen Pathologie und der Speziellen Pathologischen Anatomie. Leipzig, Verlag Von F.C.W. Vogel, 1902.
14. Ribbert, Hugo: Beiträge zur Entstehung der Geschwülste. Bonn, Verlag Von Friedrich Cohen, 1906.
15. Ribbert, Hugo: Beiträge zur Entstehung der Geshwülste. Bonn, Verlag Von Friedrich Cohen, 1907.
16. Ribbert, Hugo: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Leipzig. Verlag Von F.C.W. Vogel, 1920.
17. Watton, William L.: Lung Cancer. Saint Louis, The C. V. Mosby Company, 1968.
18. Willis, R.A.: Pathology of Tumours. Fourth Ed. London, Butterworths, 1967.
19. Zollinger, Hans Ulrich: Pathologische Anatomie Band II. Spezielle Pathologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1968.
20. Zollinger, Hans Ulrich: Pathologische Anatomie Band I. Allgemeine Pathologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1969.

Cetvel : 1

H. RİBBERTE GÖRE AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1902)

Mezotelyal Tümörler

İyi huylu olanlar:

Lipom
Chondrom
Osteom

Kötü huylu olanlar:

Lenfo sarkom

Epitelyal Tümörler

İyi huylu olanlar:

Adenom

Kötü huylu olanlar:

Polimorf hücreli kanserler
Silindirik hücreli kanserler
Kübik hücreli kanserler
Yassı hücreli kanserler

Cetvel : 2

**E. KAUFMANN'A GÖRE AKCIĞER TÜMÖRLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1904)**

I — İyi huylu olanlar:

Adenom

Papillom

Lipom

Chondrom

Osteom

II — Kötü huylu olanlar:

1 — Sarkomlar

2 — Karsinom

a — Bronş mukozası epitelinden çıkanlar

b — Bronş mukozası güddelerinden çıkanlar

c — Alveol epitelinden çıkanlar

Makroskopik olarak:

a — İnfiltrate gekil

b — Nodüler veya diffüz gekil

c — Her iki şeklin kombinasyonu

Cetvel : 3

H. RİBBERT'E GÖRE AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1920)

Mezotelyal Tümörler	Epitelyal Tümörler
İyi huylu olanlar:	İyi huylu olanlar:
Fibrom	Adenom
Lipom	Adenorabdomiyom
Chondrom	
Osteom	Kötü huylu olanlar:
Kötü huylu olanlar:	Yassı hücreli kanserler
Küçük yuvarlak hücreli sarkom	Silindirik hücreli kanserler
Füziform hücreli sarkom	Alveoler hücreli kanserler
Lenfo sarkom	Mukoid adeno kanserler

Cetvel : 4

BRANDT'A GÖRE AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1926)

Akcığer kanserleri

1 — Diferansiye kanserler:

Silindirik hücreli kanserler
Yassı hücreli kanserler

2 — İndiferansiye kanserler:

Bazal hücrelerden gelişenler
Değişik hücrelerden gelişenler

3 — Küçük hücreli sarkoma benzeyen kanserler

Cetvel : 5

PROSTA GÖRE AKCIĞER KANSERLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1927)

Karsinoma simpleks
Karsinoma solidum medüllare
Karsinoma skirrozum
Silindirik hücreli kanser
Adeno karsinom
Yassı hücreli kanser
Kankroid
Polimorf hücreli kanser
Küçük hücreli kanser
Primer akciğer parankimi kanseri
Büyük hücreli kanser

Cetvel : 6

HUGUENİN'E GÖRE AKCIĞER KANSERLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1928)

Epithélioma malpighiën
Epithélioma paramalpighiën
Epithélioma cylindrique
Epithélioma glandulaire
Epithélioma atypique
Küçük hücreli tümörler

Cetvel : 7

E. KAUFMANN'A GÖRE AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1931)

Mezotelyal Tümörler	Epitelyal Tümörler
İyi huylu olanlar:	İyi huylu olanlar:
Lipom	Adenom
Chondrom	Papillom
Osteom	Papiller fibro epiteljom
Kötü huylu olanlar:	Kötü huylu olanlar:
Sarkom	Mikroskopik olarak:
Karsino sarkom	Yassı hücreli kanserler
	Adeno kanserler
	Alveoler hücreli kanserler
	Makroskopik olarak:
	Diffüz tip
	Nodüler tip
	İnfiltratif tip
	Her iki tipin kombinasyonu

Cetvel : 8

M. LETULLE'E GÖRE AKCIĞER TÜMÖRLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1931)

Mezotelyal Tümörler

İyi huylu olanlar:

Fibrom

Chondrom

Osteom

Leyomyom

Kötü huylu olanlar:

Füzyiform hücreli sarkom

Lenfositom

a — Tipik lenphadenom

b — Küçük atipik hücreli
sarkom

Endotelyom

Primer bronko-pulmoner kanserler

Mikroskopik olarak:

Silindirik hücreli kanserler

Atipik hücreli kanserler

Keratinizasyon gösteren yassı hücreli kanserler

Makroskopik olarak:

1 — Hilusta ilk bronş terminal kısmında yer alanlar

a — Vejetan

b — Delici ülser halinde

2 — Massif kanserler

a — Ansefaloid tümör (Laennec)

b — Skirröz kanser

c — Pakiplörit altında meydana gelen kanserler

3 — Ektazik bronşlar ve Kavernler içinde gelişen kanserler

4 — Nodüler kanserler

Cetvel : 9

**WALTHER FISCHER'E GÖRE AKCIĞER KANSERLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1931)**

Küçük hücreli kanserler

Polimorf hücreli kanserler :

Diferansiye kanserler:

Adeno karsinom

Yassı hücreli kanser

Cetvel : 10

**LINDBERG'E GÖRE AKCIĞER KANSERLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1935)**

İndiferansiye hücreli kanserler

Diferansiye hücreli kanserler

a — Hücrelerin büyük bir kısmı yassı epitel olanlar

b — Hücrelerin büyük bir kısmı silindirik epitel olanlar

c — Adeno-kankroid tip kanserler

Cetvel : 11

ABRIKOSSOW'A GÖRE AKCIĞER KANSERLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1947)

- 1 — İndiferansiye kanserler
 - a — Küçük hücreli kanserler
 - b — Polimorf hücreli kanserler
- 2 — Diferansiye kanserler
 - a — Yassı hücreli kanserler
 - b — Adeno karsinom
 - c — Solid kanser
 - d — Adeno-kankroid

Cetvel : 12

WALTER'E GÖRE AKCIĞER KANSERLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1955)

- 1 — Yassı hücreli kanserler
 - a — Küçük hücreli epidermoid
 - b — Küçük hücreli anepidermoid
- 2 — Silindirik hücreli kanserler
 - a — Adenomatozum
 - b — Adenomatozum multilokülare

Cetvel : 13

BALO'A GÖRE AKCİĞER KANSERLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1957)

Yassı hücreli kanser
Küçük hücreli kanser
Büyük hücreli kanser
Adeno kanser
Alveoler hücreli kanser
Mukoid kanser
Psammo karsinom
Adenoakantom
Malign papillom

Cetvel : 14

ALBERTİN'E GÖRE AKCİĞER KANSERLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1957)

- 1 — Diferansiye olmamış küçük hücreli anaplazik kanserler
- 2 — Yassı epitel kanseri
 - a — Epidermoid
 - b — Anepidermoid
- 3 — Adenomatöz kanserler
 - a — Silindirik hücreli jelatinöz
 - b — Silindirik hücreli papiller
 - c — Alveoler hücreli kanserler

Cetvel : 15

DÜNYA SAĞLIK TEŞKİLÂTI TARAFINDAN KANSER KONGRESİNE
TEKLİF EDİLEN SINIFLANDIRMA (1958)

- I — Epidermoid kanserler
 - a — İyi diferansiye olanlar
 - b — Farklı diferansiyasyon gösterenler
 - c — Az diferansiye olanlar
- II — Küçük hücreli anaplastik kanserler
 - a — Oat cell kanserler
 - b — Poligonal hücreli kanserler
 - c — Bunların birbirlerine geçiş şekilleri
- III — Adeno karsinom
 - a — Asiner
 - b — Papiller
 - c — Büyük hücreli gümde şekilleri gösterenler
(Mukus yapanlar veya yapmayanlar)
- IV — İndiferansiye büyük hücreli kanserler
- V — Epidermoid kanser ve adeno karsinom karışığı
- VI — Bronjiolo-alveolar hücreli kanserler
 - a — Lokalize olanlar
 - b — Lokalize olmayanlar
- VII — Karsinoid
- VIII — Mukus güddeleri tümörleri
 - a — Silindriomatöz
 - b — Mukoepidermoid
 - c — Diğerleri
- IX — Yüzeyel epitel papillomları
 - a — Epidermoid
 - b — Epidermoid ve goblet hücreli

MARTIN STAEMMLER'E GÖRE AKCIĞER TÜMÖRLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1960)

Mezangiyal Tümörler

İyi huylu olanlar:

Chondrom
Osteom
Lipom
Fibrom
Nörofibrom
Plasmositom
Miyom
Glomus tümörü
Lenfom

Kötü huylu olanlar:

Sarkomlar
Füzyiform hücreli sarkom
Polimorf hücreli sarkom
Büyük hücreli alveoler sarkom
Chondro sarkom
Lenfo sarkom
Retikulo sarkom
Leyomiyo sarkom

Dışgenetik Tümörler :

Teratomlar
Kistik adenomlar
Dermoid kistler
Hamartomlar

Epitelyal Tümörler:

Bronchial adenomlar
Mukoepidermoid tümörler
Karsinoid
Silindrom

Akciğer Kanseri :

Histolojik Tiplerine göre:

Küçük hücreli kanserler
Polimorf hücreli kanserler
Yassı hücreli kanserler
Adeno kanserler

Alveol hücreli, papiller
Silindirik hücreli olanlar

Atipik kanserler
Karsino sarkom

Biçim ve lokalizasyonlarına göre:

Hilusa yakın bronş kanserleri
Nodüller, periferik akciğer kanserleri (Pancoast T.)
Diffüz infiltratif kanserler (Pnömonik K.)

Cetvel : 17

WILLIS'E GÖRE AKCİĞER KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI (1967)

Adeno karsinom

a — Mukoid

b — Asiner

c — Papiller

Yassı hücreli kanser

Yassı hücreli ve adenokarsinom kombinasyonu

Anaplastik kanser

a — Oatcell

b — Yuvarlak hücreli

c — Füziform hücreli

d — Pleomorfik hücreli

Anaplastik hücreli ve adeno karsinom kombinasyonu

Anaplastik ve yassı hücre kombinasyonu

Anaplastik, yassı hücre ve adenokarsinom kombinasyonu

DÜNYA SAĞLIK TEŞKİLÂTI TARAFINDAN KABUL EDİLEN
KREYBERG'İN SINIFLANDIRMASI (1967)

- I — Epidermoid kanserler
- II — Küçük hücreli (anaplastik) kanserler
 - a — Füziform hücreli
 - b — Poligonal hücreli
 - c — Lenfosit benzer hücreli (Oatcell)
 - d — Bunların dışında kalanlar
- III — Adeno karsinom
 - a — Bronkojen kanserler
 - 1 — Asiner
 - 2 — Papiller (mukus salgılayan ve salgılamayanlar)
 - b — Bronkiyolo-alveoler kanserler
- IV — Büyük hücreli kanserler
 - a — Solid, müsin ihtiva edenler
 - b — Solid, müsin ihtiva etmeyenler
 - c — Dev hücreli kanserler
 - d — Şeffaf hücreli kanserler
- V — Epidermoid kanser ve adeno kanser kombinasyonları
- VI — Karsinoid
- VII — Bronkial mukus hücreli tümörler
 - a — Silindrom
 - b — Muko epidermoid tümörler
 - c — Diğerleri
- VIII — Yüzeysel epitelin papiller tümörleri
 - a — Epidermoid tümörler
 - b — Becher hücreli epidermoid tümörler
 - c — Diğerleri
- IX — Miks tümörler, karsino sarkom
 - a — Karışık hücreli tümörler (füziform hücreler, yassı epitel)
 - b — Embriyonal tip karsino sarkomlar
 - c — Diğer karsino sarkomlar
- X — Sarkomlar
- XI — Sınıflandırılmayan tümörler
- XII — Mezotelyom
 - a — Lokalize olanlar
 - b — Diffüz olanlar
- XIII — Melanom

Cetvel : 19

**ZOLLINGER'E GÖRE AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1968)**

İyi huylu tümörler:

Epitelyal:

Bronş adenomları:

- a — Trabeküler
- b — Alveoler
- c — Karsinoid tip
- d — Silindrom

Mezangiyal:

Dizontogenetik mikst tümörler (M. Staemmler gibi)

Kötü huylu tümörler:

Bronş kanserleri:

- a — Yassı hücreli
 - 1 — Keratinizasyon gösterenler
 - 2 — Keratinizasyon göstermeyenler
- b — Küçük hücreli
- c — Adeno karsinom

Sarkomlar.

Cetvel : 20

ECK, HAUPT VE ROTHE'E GÖRE AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI (1969)

- | Benigne Tümörler: | Semimaligne Tümörler: |
|--|--|
| I — Mezansimal tümörler | I — Bronkial adenom |
| a — Retikülositom | a — Silindrom tipi |
| b — Plasmositom | b — Karsinoid tip |
| c — Lenforetikülom | II — Mukus yapan kistik bronş adenomları |
| d — Histiositom, angiom | III — Mukoepidermoid tümörler |
| e — Fibrom | |
| f — Lipom | |
| II — Hamartochondrom | |
| III — Nörogen tümörler | |
| IV — Fibro epitelyal tümörler
(polip, papillom) | |
| Maligne Tümörler: | |
| I — Bronş kanserleri | |
| a — Parankimi indiferansiye hücrelerden meydana gelenler | |
| 1 — Küçük hücreli kanserler | |
| 2 — Polimorf hücreli kanserler | |
| b — Parankimi diferansiye hücrelerden meydana gelenler | |
| 1 — Yassı hücreli kanserler | |
| Keratinizasyon gösterenler | |
| Keratinizasyon göstermeyenler (Şeffaf hücreli) | |
| 2 — Adeno kanseri andıranlar | |
| 3 — Alveoler hücreli kanserler | |
| II — Mikst Tümörler: | |
| Karsinom - sarkom | |
| III — Sarkomlar | |
| a — Lenfosarkom | |
| b — Diğer tip sarkomlar | |

AKCİĞER TÜMÖRLERİ KLİNİĞİ

Prof. Dr. Selâhattin AKKAYNAK(*)

Tebliğim, Ankara Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde son 35 ay (1.1.1969 - 1.12.1971) içinde akciğer tümörü teşhisi almış bulunan vak'aların klinik yönden analiz ve değerlendirilmesine dayanmaktadır.

35 aylık bir süre içinde kliniğe yatarak teşhis almış 508 Konsekütif akciğer tümörü vak'ası bulunmaktadır.

Göğüs tümörlrei sınıflandırılması: (Tablo: I)

Sınıflandırma, Dünya Sağlık Teşkilâtı Eksperler Komitesi tarafından teklif edilen sınıflandırma ile, New York Kanser ve Benzeri Hastalıklar Hastanesi'nde uygulanan ve J. Crifton - A. Douglas'ın yaptıkları sınıflandırmadan esinlenerek düzenlenmiştir. Kanaatimizce bu sınıflandırma, özellikle sitoloji ve biyopsi materyeline dayanılarak yapılan teşhisleri klinik açıdan daha belirli bir şekilde yansıtmaktadır.

508 vak'anın 337'sinde teşhis ve sınıflandırma mümkün olmuş, 171'inde kesin bir teşhise varılamamıştır. Bu, 171 vak'anın 27'sinde balgam, bronş lavaji veya plevra sıvısında atipik hücre bulunmuş ve fakat tümörün cinsi veya tipi tayin edilememiştir. 45 vak'a klinik radyolojik ve bronkoskopik görünümüne göre, 99 vak'a klinik ve radyolojik görünümüne göre tümör olarak nitelenmiştir. Ancak bunlarda çeşitli nedenlerle sitolojik veya histopatolojik teşhise varılamamıştır.

Sınıflandırılan 337 vak'anın 257'sini tip tayini yapılmış bronş kanserleri, diğerlerini de çeşitli diğer akciğer tümörleri —primer veya sekonder— teşkil etmektedirler. Bunların cinsleri ve sayıları tabloda belirtilmiştir.

(*) A.Ü. T. Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Kürsüsü öğretim üyesi.

Bronş Kanserleri: (Tablo: II)

Kliniğimizde rastladığımız akciğer tümörlerinin klinik yönünden genel görünümünü böylece belirttikten sonra "bronş kanserleri" adı altında toplanan ve asıl konumuz olan tümörlerin klinik yönden analiz ve değerlendirilmesini yapmak istiyorum. Yurdumuzda bugüne kadar yapılan yayınlarda verifiye edilen ve edilmeyen veya tipi tayin edilen veya edilmeyen vak'alar birlikte değerlendirilmiştir. Ben bu tebliğde bu tutumun dışına çıkarak sadece tipi tayin edilen tümörleri inceleyeceğim.

Tabloda görüldüğü gibi yassı hücreli kanser oranı %75,5, anaplastik kanser %14,4, adeno kanser oranı ise %10,1'dir. Burada göze çarpan husus, anaplastik kanser tipi oranının düşüklüğü, buna karşılık yassı hücreli kanser tipi oranının yüksekliğidir. Adeno kanser oranı, Literatür verilerine uygundur.

Başta da belirttiğim gibi vak'alarımızın hemen çoğunda teşhis, sitolojiye ve çeşitli biyopsi materyeline dayanmaktadır. Torakotomi yapılan vak'a sayısı çok azdır. Otopsi ise hemen hemen yoktur. Torakotominin az olmasının nedeni, vak'aların yaşlı, hastalıklarının çok ilerlemiş olması ile torakotomiden fazla bir yarar beklenmemesi yanında hastaların müdahaleyi kabul etmemesidir.

Otopsinin yapılamamasının nedeni ise, Türk toplumunun gelenek ve düşünüş tarzı yanında mevzuat yetersizliğidir.

Başta belirttiğim 171 vak'a verifiye edilse ve tipi tayin edilebilse idi belki bu oran değişebilirdi.

Bronş Kanserlerinin cinsiyete göre dağılımı: (Tablo: III)

257 vaka'nın 227'si erkek, 30'u kadındır. Buna göre genel olarak erkeklerde kadınlara nazaran ortalama 7,5 defa daha fazladır.

Bu oran çeşitli yönlerden tartışılabilir:

- a) Klinikte kadın yatağının daha az olması,
- b) Hastaların ekseriyetini köylülerin ve işçilerin teşkil etmesi,
- c) Kadınların hastaneye yatırılışına özellikle köylerde, erkeklerle nazaran daha az önem verilmesi.... gibi.

Bununla beraber vak'aların tiplere göre dağılımı incelendiğinde yassı hücreli kanserlerin erkeklerde %93,8, anaplastik tip kanserlerin %89,2 oranlarında erkeklerde bulunduğu ve böylece bu tip kan-

serlerin erkeklerde kadınlara nazaran ortalama 10 defa daha fazla bulunduğu gör÷lür.

Buna karşılık 26 adeno kanser vak'asının 14'ü kadınlarda, 12'si erkeklerde bulunmuştur. Demek oluyor ki bu tip kanserler cinsiyet yönünden bir özellik taşımamaktadır.

Bu bulgular, yukarıda tartıştığımız kadın erkek oranı ile ilgili hususları da cevaplandırarak niteliktedir. Hakikaten eğer o ihtimaler varit olsa idi adeno-kanserlere ait bu sonucun bu kadar belirgin olmaması gerekirdi.

Bronş kanserlerinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı: (Tablo: IV)

Yassı hücreli ve anaplastik kanserler, genellikle 40 ve daha yukarı yaş guruplarında toplanmaktadırlar .Yassı hücreli tipte, 30'dan küçük üç vak'a bulunmaktadır. Bunlardan ikisi kadın (%1), biri erkek (%0,5)'dir. Anaplastik kanserlerde 30 yaşından küçük üç vak'a vardır. Üçü de erkektir (Oranı %8,1).

Yassı hücreli kanserlerde erkeklerde yaş ile orantılı olarak kanser oranı artmakta, vak'aların %49'u 60 ve daha yukarı yaş gurubunda yer almaktadırlar. Buna karşılık, kadınlarda yaşlara göre oran hemen hiç değışmemektedir.

Anaplastik kanserlerde, yaşa göre en yüksek oran 50-59 yaş gurubundadır ve enteresan olan tarafı bu hususun hem erkek ve kadınlarda bulunmasıdır. Buna karşılık yine her iki gurupta erkeklerde daha belirgin olarak 60 ve daha yukarı yaş gurubunda oranın düşmesidir. Adeno kanserlerde, yaş ve cinsiyet açısından belirli bir ilişki kurulamamaktadır. Ancak erkeklerde vak'a sayısının yaşla orantılı olarak arttığı gör÷lmektedir.

Bronş kanserlerinin hastaların oturduğu yere göre dağılımı:

Tıp Fak÷ltesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, bir referans kliniği olduğundan Ankara ve yakın çevresi yanında Anadolu'nun geniş bir sahasından gönderilen hastalar ileri tetkik için yatmaktadırlar. Bu sebepten vak'aların oturdukları yerlere göre değerlendirilmesinin büyük bir değer taşıyacağı âşikârdır. Nitekim 257 vak'anın 183'ü şehirlerden, 74'ü köylerden gelmektedir. Bu arada Ankara'da oturan vak'a sayısı 64 yassı hücreli, 15 anaplâstik ve 9 adenokanser olmak üzere toplam 88'dir.

Bronş kanserlerinin mesleğe göre dağılımı:

Yukarıda belirtilen duruma göre vak'aların meslekler açısından dağılımı da belirli bir hususiyet göstermemektedir. Klinikte ekseriyetle köylüler ve işçiler yattığından bu guruplarda da hasta sayısı yüksektir. Nitekim 257 vak'anın 110'u çiftçi, 26'sı işçidir.

Bu bulgular, istatistik ve epidemiyoloji yönünden büyük bir değer taşımamakla beraber köylüler arasında da akciğer kanserinin küçümsenmeyecek bir oranda olduğuna dikkat çekicidir.

Bronş kanserlerinde sigara alışkanlığı:

Bronş kanserlerinde sigara alışkanlığı etiyolojik bir faktör olduğu kadar klinik açısından da önemli bir yardımcı teşhis vasıtasıdır.

Adeno-kanser grubunda 26 vak'anın 16'sı sigara kullanmamaktadır. 16 kadın hastadan sigara kullanan, sadece iki tanedir.

Yassı hücreli ve anaplâstik kanser gurubunda ise sigara alışkanlığı olmayanların oranı %18,2'dir. Geri kalan %81,8'i ise sigara içmektedirler. Bu iki tip kanserde sigara alışkanlığının süreye ve günlük miktarlara göre dağılımı Tablo: V de gösterilmiştir.

10 yıldan az sürede sigara içenlerde kanser oranı toplamın %3,6 sıdır. 10 ilâ 20 yıl süre ile ortalama günde bir paket sigara içenlerin oranı %10,9'dur.

Diğer taraftan 20 yıldan fazla sigara içenlerde oran %84,9'dur. 20 yıldan fazla ve günde bir paket veya daha fazla sigara içenlerin oranı %77,7'dir.

Bronş kanserlerinde semptomlar: (Tablo: VI)

Semptomlar, tabloda sıklık derecelerine göre sıralanmıştır. Tablo, hastaların hastaneye yattıkları zamanki şikâyetlerini yansıtmaktadır. Genellikle başlangıç semptomları, öksürük ve göğüs ağrısı olarak belirmektedir. Hastalığın başlangıcı ile hastaların hastaneye yattığı zaman arasında ortalama 6-12 aylık ve hattâ daha uzun bir süre geçmektedir. Bu süre içinde hastaların, hastalık belirtilerine önem vermediği ve böylece hekime müracaat etmediği yanında büyük çoğunluğu genellikle tüberküloz, kronik bronşit ve amfizem gibi teşhislerle tedavi görmektedirler. İleri teşhis metodlarının zamanında uygulanamaması, uygulanma olanaklarının bulunmaması, tüberküloz

tedavisi altında tüberküloz kültür sonuçlarının beklenmesi, vak'aların teşhis merkezlerine gönderilmesini geciktirmektedir.

Gerek bu tablo, gerek bundan sonra söz konusu edeceğimiz fizik ve radyolojik bulgular bölümü vak'aların çok ilerlemiş, komplikasyonlu safhada kliniğe müracaat ettiklerini açıkça göstermektedir. Böylece, vak'aların %80'den fazlası teşhis sırasında radikal bir tedavi şansını kaybetmiş bulunmaktadırlar.

Kanserli hastaların erkenden teşhis ve tedavisi için, meslekî eğitim ve halk eğitimi yanında, teşhis olanaklarından büyük merkezlerin dışında da yapılması zorunludur.

Bronş kanserlerinde fizik bulgular: (Tablo: VII)

Vak'aların %6,6'sı fizik muayenede normal bulunmuştur. Geri kalan %93,4 vak'ada ise çeşitli bulgular bir arada bulunmaktadır.

Fizik bulguların yakından incelenmesi, vak'aların büyük ekseriyetinin çok ilerlemiş, komplikasyonlu vak'alar olduğu görülür. En başta bulunan ve takriben %30 oranını işgal eden rallerin mevcudiyeti, tümörün bronş içi komplikasyonu veya vak'aların kronik bronşitli olmaları ile ilgilidir.

Karaciğer büyümesi bölümünde karaciğerin, orta klaviküla çizgisi üzerinde kaburga kenarını 2 cm. den fazla geçen vak'alar dahil edilmiştir. Bunların oranı %27,6'dır. Bu bulguda, vak'aların çok ilerlemiş, amfizem, cor pulmonale gibi komplikasyonlu olmaları yanında tümörün karaciğere metastaz yapması da söz konusu olabilir. Bu hususa aşağıda işaret edilecektir.

Parmaklarda çomaklaşma oranı %23,3'tür. Semptomlar bölümünde belirttiğimiz etraf ağrıları, genellikle bu vak'alarda görüldüğü gibi, bunlardan 6 tanesinde pülmoner kemik - eklem belirtisi tesbit edilmiştir.

Boyun bezlerinde büyüme %21,0, V.C.S.S. %66, bacaklarda ödem teşekkülü %3,8 oranlarında bulunmuştur.

Fizik bulguların tiplere göre dağılımı: (Tablo: VIII)

Bu tablonun belirttiği ilginç husus, parmaklarda çomaklaşma, ral, ronküs, V.C.S.S. gibi bulguların yassı hücreli kanserler grubunda daha sıklıkla görülmesidir. Buna karşılık, karaciğerde büyüme

oranı anaplastik (%32,4) ve adeno-kanserlerde (%46) daha yüksektir. Bu bulgu karaciğer büyümelerinin bir kısım vak'alarda kanser metastazlarına bağlı olması olanağını telkin etmektedir. Otopsi yapılamaması, bu görüşlerin teyidini mümkün kılmamaktadır.

Lenf bezi büyümesi, ses teli felci, siyanoz gibi komplikasyonlar, her iki grupta da hemen hemen eşit orandadırlar.

Bronş kanserlerinde radyolojik bulgular: (Tablo: IX)

Obstrüktif pnömonitis, sınırsız infiltrasyon, kaviteli lezyonlar ve nadir görülen konsolidasyon... gibi görünüşler, pnömonik lezyon başlığı altında toplanmıştır. Bunların oranı %64,8 olarak başta gelmektedir. Diğer taraftan hacim küçülmesi ile birlikte tipik atelektazi görünümünü veren vak'a oranı %6,6'dır. Obstrüktif pnömonitis ve atelektazi lezyonları bir arada mütalâa edilirse, en sık görülen lezyonlar bunlardır.

Periferik yuvarlak gölge —çapı 4 cm.'den küçük ve büyük olanlar— oranı %27,9'dur.

Plevrada sıvı toplanması %19,0, tek taraflı hilüs büyümesi %15,5, mediyasten genişlemesi %12, diyafragma felci %5,8, kaburga kemiklerinde harabiyet %1,1 oranlarında bulunmuştur.

Önceden işaret ettiğimiz gibi bütün bu bulgular hastaların ilerlemiş komplikasyonlu vak'alar olduğunu göstermektedir.

Radyolojik bulguların tiplere göre dağılımı: (Tablo: X)

Pnömonik lezyon, yuvarlak gölge, diyafragma felci bütün gruplarda hemen aynı orandadırlar. Buna karşılık, bronş obstrüksiyonu, tek taraflı hilüs büyümesi yassı hücreli kanserlerde, mediyasten genişlemesi adeno-kanserlerde (%30,7) ve anaplastik kanserlerde (%16,2) daha yüksek orandadırlar.

Plevrada sıvı toplanması, anaplastik ve adeno-kanserlerde hemen hemen eşit oranlarda (%34,6, %37,8) olmak üzere yassı hücreli kanserlere nazaran daha fazladır.

Anatomik lokalizasyon:

Radyolojik lezyonların anatomik lokalizasyonlarına göre yapılan incelemede, lezyonların %56 oranında sağ ve %44 oranında sol akciğerde lokalize oldukları görülmüştür.

Genellikle üst loblarda diğer loblara nazaran daha fazladır. Üst loblarda da anteriyör segmentlerde daha sık yerleşmektedir.

Bronş kanserlerinde lökosit sayısı ve sedimentasyon hızı:
(Tablo: XI)

% 60 oranında lökosit sayısı normalin üstündedir. Bunun nedeni, muhtemelen vak'aların infeksiyonla komplike olmalarıdır. Bir saatlik sedimentasyon hızı, %90 oranında 15 mm.'nin, %38 30 mm. nin ve %10 60 mm.'nin üstündedir.

Ö z e t :

Tip tayini yapılabilmiş 257 primer bronş kanserinin analizinde:

1 — Yassı hücreli kanserler %75,5 gibi yüksek bir oran göstermektedir. Bu yükseklik anaplastik tip kanserin aleyhinedir.

Adeno-kanser oranı, literatür verilerine uymaktadır.

2 — Erkeklerde kadınlara nazaran kanser oranı 7,5 defa daha fazladır.

Adeno-kanserlerde iki cinsiyette oran birbirine eşittir. Buna karşılık, epidermoid ve anaplastik tiplerde hemen hemen 9 defa daha fazladır.

3 — Epidermoid tip kanserler, erkeklerde 40'dan sonra yaşla orantılı olarak artmaktadır. Vak'aların %49'u 60'dan yukarı yaşlardadır. Kadınlarda yaş gruplarında oran hemen hemen aynıdır.

Anaplastik tip kanser, hem erkek ve hem kadında 50-60 yaş grubunda en yüksek seviyesini bulmaktadır.

4 — Sigara içenler arasında kanserin %84,9'u 20 yıldan fazla sigara içenler grubunda bulunmaktadır.

5 — Semptomlar, fizik bulgular kliniğimize intikal eden hastaların çok ilerlemiş vak'alar olduklarının birer canlı belirtisidir.

Ayrıca, parmaklarda çomaklaşma oranı da literatür verilerinin aksine epidermoid kanserlerde daha fazla bulunmuştur.

6 — Radyolojik bulgular arasında pnömonik lezyon başlığı altında topladığım, obstrüktif pnömonitis, infiltrasyon, abse ve kon-salidasyon lezyonların sıklıkla görülmüş olmasıdır.

Ayrıca, radyolojik görünüm, vak'aların çok ilerlemiş, komplike olduklarının birer delilidir.

Mediasten genişlemesinin adeno-kanserler ve anaplastik kanserlerde sıklıkla görülmesi bu tümörün kan ve lenf bezleri ile yayılmasının bir diğer belirtisidir.

Teşekkür:

508 vak'anın dosyalarının incelenmesinde yardım ve gayretlerinden dolayı Dr. Efsin Pınar ile Dr. Türkân Tatlıcıoğlu'na teşekkür ederim.

Tablo: I

1.1.1969 - 1.12.1971 ARASI A.Ü. TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE YATMIŞ OLAN
GÖĞÜS TÜMÖRLERİ

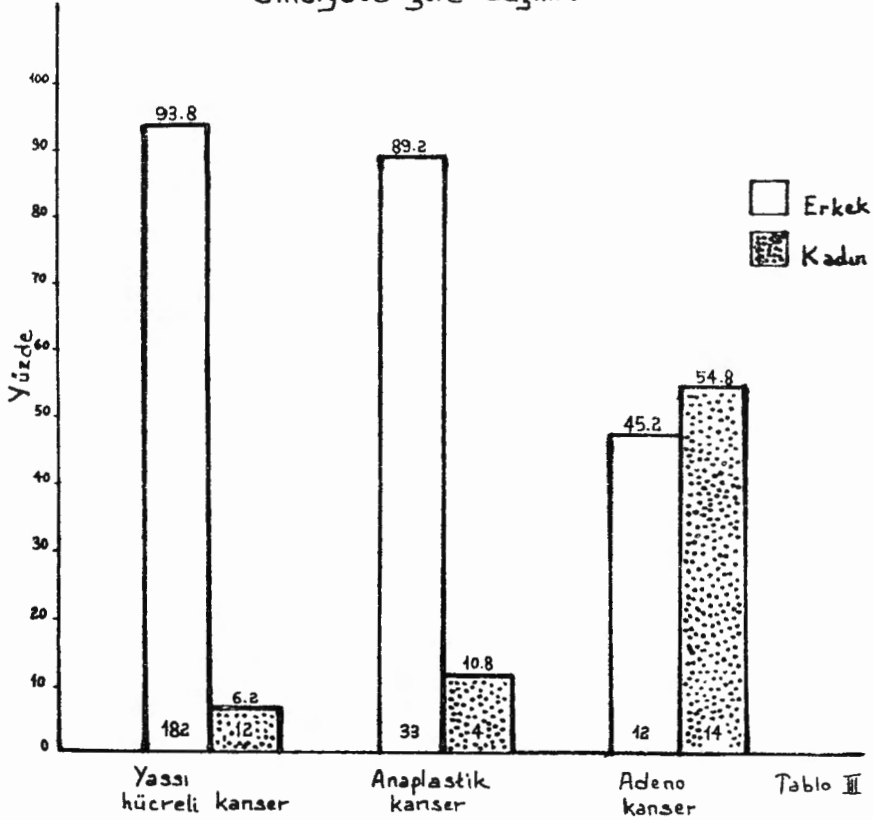
1. BRONŞ KANSERLERİ			
Yassı hücreli kanser	194		
Anaplastik kanser	37		
Adeno kanser	26		
	Toplam	257	
2. ALVEOLAR HÜCRELİ KANSER (Bronşiyolar)		1	
3. BRONŞ ADENOMASI (Karsinoid tümör, Silendroma, Müköepidermoid ve Mikst tümörler)		3	
4. RETİKÜLOZLAR			
Hodgkin H.	12		
Lenfosarkom	14		
Retikülüm hücreli sarkom	8	34	
5. PRİMER SARKOMLAR		—	
6. TERATOMLAR		2	
7. GENELLİKLE SELİM BRONKOPULMONER TÜMÖRLER		2	
8. PLEVRA MEZOTELYOMALARI		11	
9. METASTATİK TÜMÖRLERİ		27	
	Toplam	337	
10. SINIFLANDIRILAMAYANLAR			
Tipi tayin edilemeyenler	27		
Klinik-radyolojik-bronkoskopik	45		
Klinik-radyolojik	99		
	Toplam	171	
	Toplam Toplam:	508	

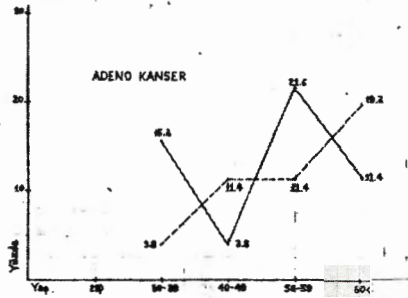
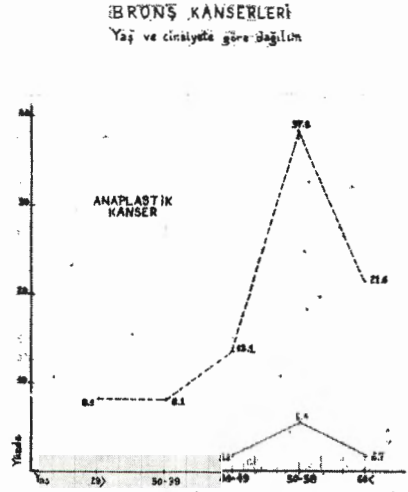
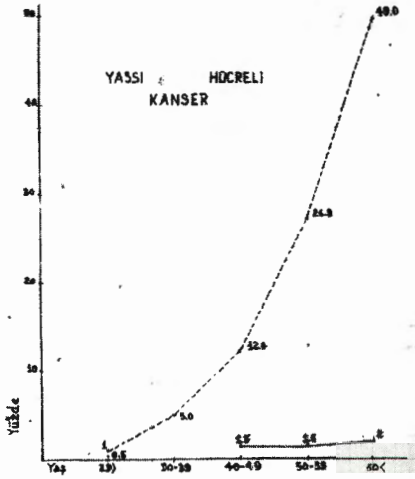
Tablo: II

BRONŞ KANSERLERİ

	Sayı	Oran	Literatür
Yassı Hücreli Kanser	194	%75.5	%40—70
Anaplastik Kanser (Küçük, büyük ve dev hücreli)	37	%14.4	%30
Adeno-Kanser	26	%10.1	% 4—15
TOPLAM	257		

BRONŞ KANSERLERİ Cinsiyete göre dağılım



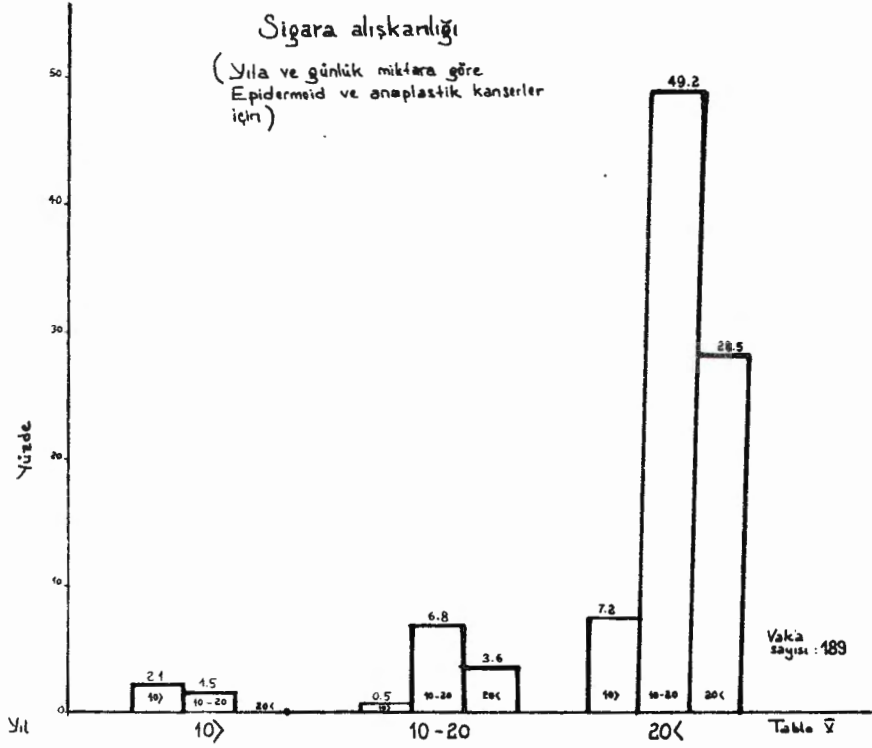


Tablo IV

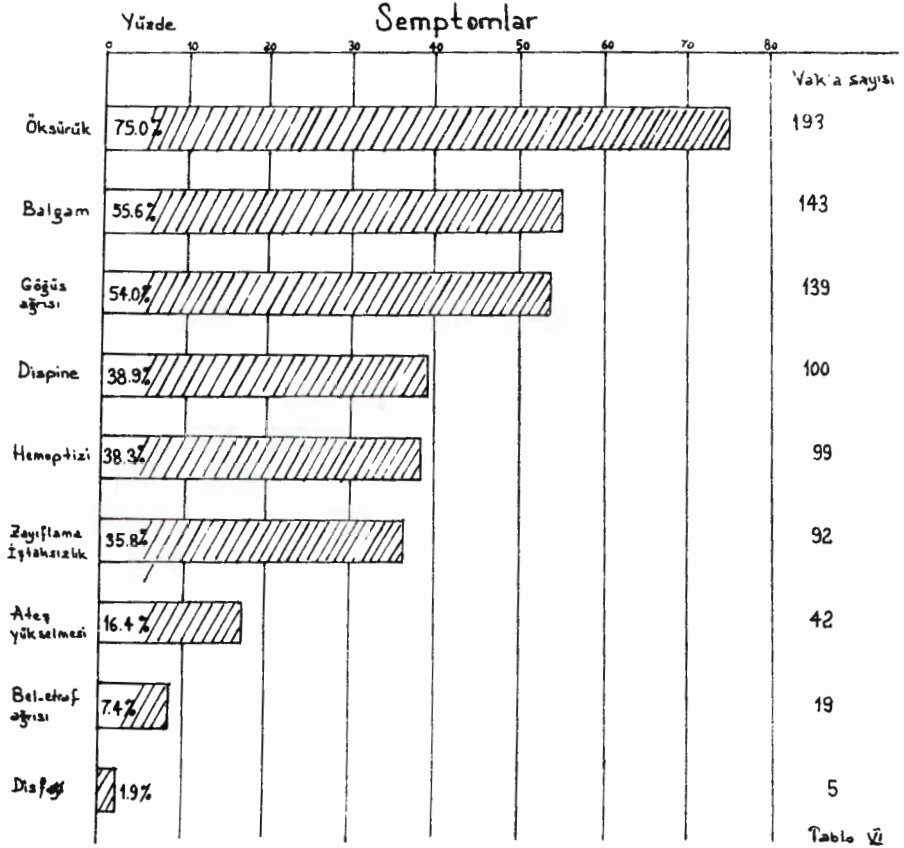
BRONŞ KANSERLERİ

Sigara alışkanlığı

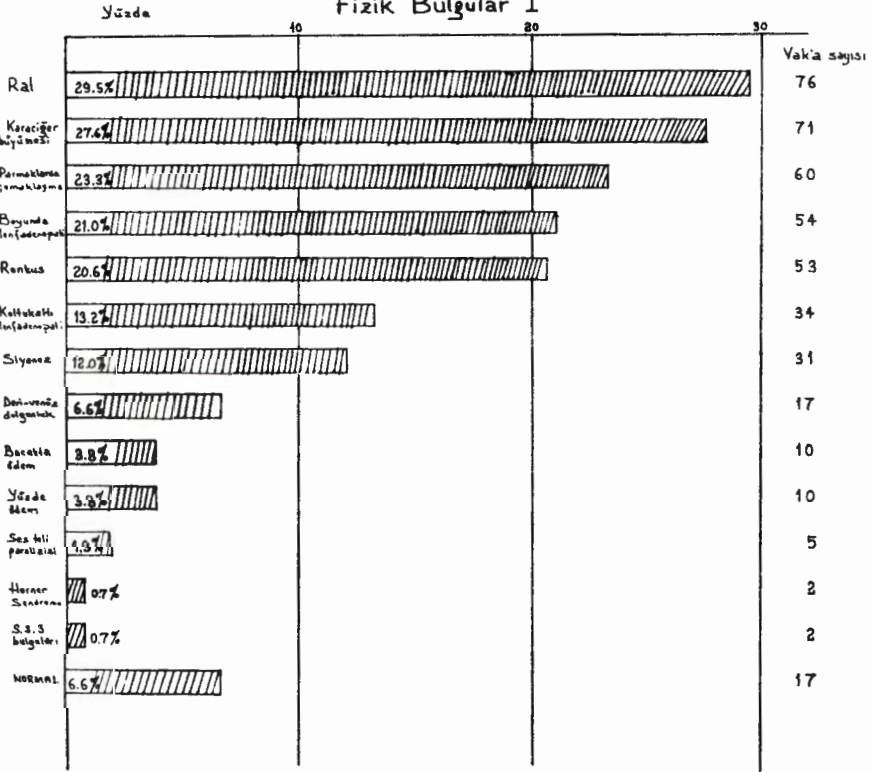
(Yıla ve günlük miktara göre
Epidermoid ve anaplastik kanserler
için)



BRONŞ KANSERLERİ



BRONŞ KANSERLERİ Fizik Bulgular I

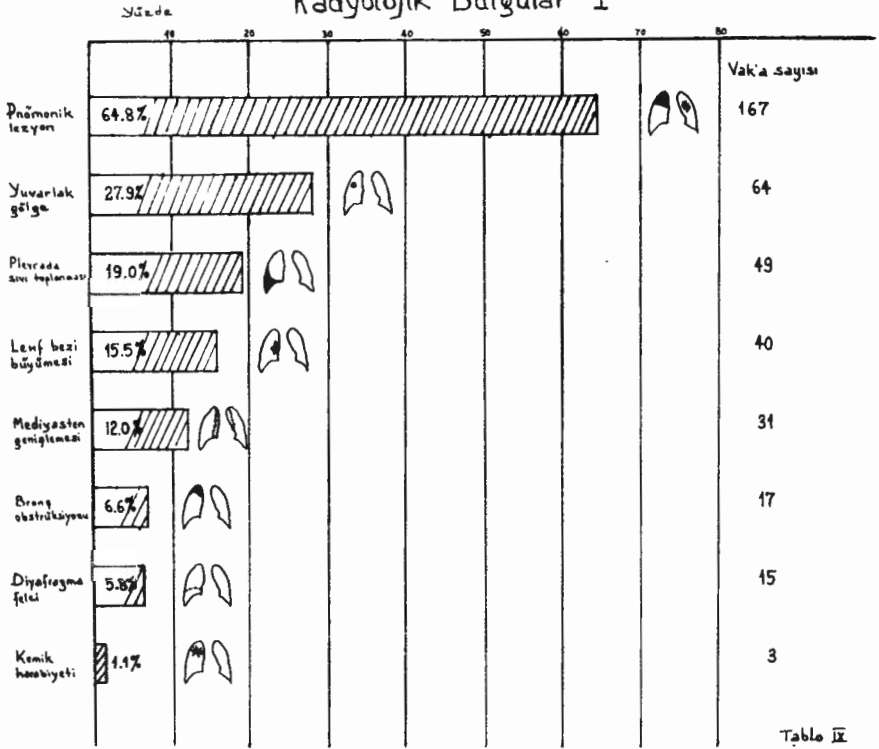


Tablo VII

Tablo: VIII
BRONŞ KANSERLERİ
Fizik Bulgular II
(Tiplere Göre Dağılım)

		Deri-venöz dolgunluk	Siyanoz	Yüzde ödem	Bacakda ödem	Parmaklarda çomaklaşma	Horner sendromu	Ronküs	Ral	Lenfadenopati					NORMAL
										Boyun	Koltuk altı	Karaciğer büyümesi	Ses telli felci	S.S.S. bulguları	
YASSI HÜCRELİ KANSER 194	Sayı	13	23	8	8	51	2	42	63	41	25	47	4	2	13
	Yüzde	6,7	11,8	4,1	4,1	29,3	1,0	21,6	32,4	21,1	12,8	24,2	2,0	1,0	6,7
ANAPLASTİK KANSER 37	Sayı	1	5	1	—	5	—	5	6	8	5	12	1	—	2
	Yüzde	2,7	13,5	2,7	—	13,5	—	13,5	16,2	21,6	13,5	32,4	2,7	—	5,4
ADENO KANSER 26	Sayı	3	3	1	2	4	—	6	7	5	4	12	—	—	2
	Yüzde	11,5	11,5	3,8	7,6	15,3	—	23,0	26,9	19,2	15,3	46,1	—	—	7,6

BRONŞ KANSERLERİ Radyolojik Bulgular I

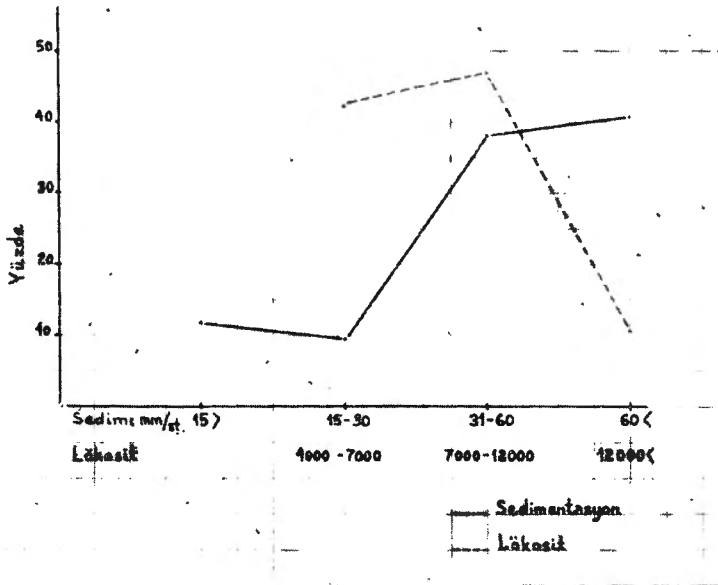


Tablo: X
BRONŞ KANSERLERİ
Radyolojik Bulgular II

		Bronş Obstrüksiyonu	Pnömonik lezyon	Yuvarlak gölge	Lenf bezi büyümesi	Medyasten genişlemesi	Plevrada sıvı toplanması	Diyafragma felci	Kemik harabiyeti
YASSI HÜCRELİ KANSER 194	Sayı	15	132	50	34	17	26	12	3
	Yüzde	7,7	68,0	25,7	17,5	8,7	13,8	6,1	1,5
ANAPLASTİK KANSER 37	Sayı	1	22	9	4	6	14	2	—
	Yüzde	2,7	54,9	24,3	10,8	16,2	37,8	5,4	—
ADENO KANSER 26	Sayı	1	13	5	2	8	9	1	—
	Yüzde	3,8	50	19,2	7,6	30,7	34,6	3,8	—

BRONŞ KANSERLERİ

Sedimentasyon ve lökosit



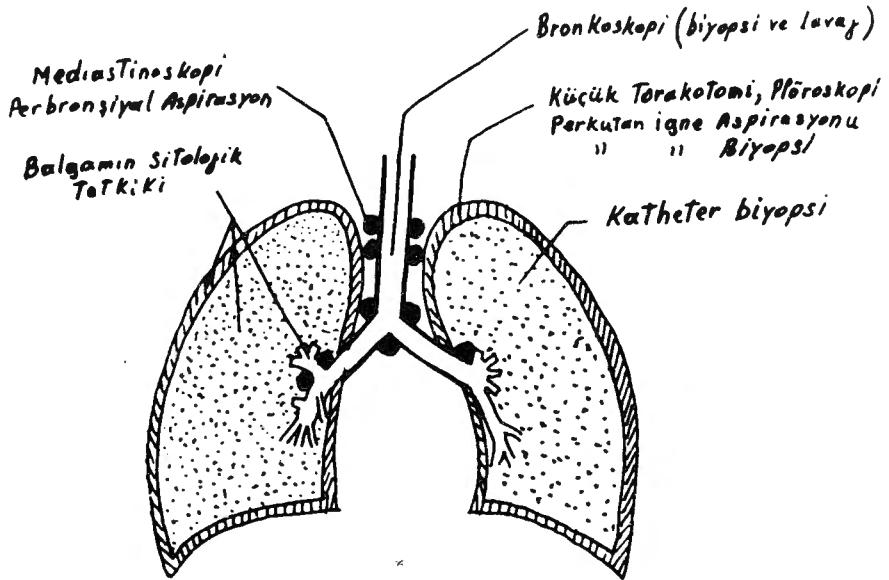
Tablo XI

AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE ENDOSKOPI

Orhan ÖGER*

Akciğerler bronşlar ile dışa açık bir organ olduğundan, tümöral hastalıkların teşhis imkânları diğer organlara oranla daha kolaydır. Hava ihtiva eden bir organımız olması nedeni ile dahi röntgenolojik tetkikte tümörler ve lokalizasyonları diğer organlara oranla daha kolay teşhis edilirler. Bütün bu avantajlara rağmen bir kısım vak'alarda tümör hücresi muhtelif nedenler ile gösterilememektedir.

Kliniğimizde akciğer tümörlerinde histolojik teşhis %86,5 oranında yapılabilmektedir.



(*) A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Profesörü.

1. numaralı resimde akciğer tümörlerinde histolojik teşhis için muayene imkânları şematik olarak gösterilmiştir.

Bu simpozyum da son iki sene içerisinde kliniğimizde yatarak tetkik edilen 319 bronş kanserli, 43 diğer habis tümör ve 3 adet selim tümör hastasında muhtelif diagnostik metodlar ile elde edilen sonuçlar arz edilecektir. Histolojik muayeneler Prof. Dr. Osman Nuri Aker ve Prof. Dr. Hilmi Gürses tarafından değerlendirilmiştir. I. numaralı tabloda kliniğimizde son 2 senede teşhis edilen tümörler toplu halde gösterilmiştir.

Tablo: 1

**KLİNİĞİMİZDE SON 2 SENELİK SÜREDE AKCİĞERLERDE
TEŞHİS EDİLEN TÜMÖRLER**

1. Histolojik olarak verifiye edilmiş bronş Ca.	260
Klinik ve radyolojik verifiye edilmiş bronş Ca.	37
Klinik, bronkoskopik ve radyolojik verifiye bronş Ca.	22
Toplam bronş Ca.	319
2. Diğer habis tümörler:	
Hodgkin	11
Mezotelyoma	11
Sarkom	
Reticulum Hücreli	5
Lenfoblastik Lenfosarkom	8
Meme kanseri metastazı	3
Monositer lösemi	1
Seminom metastazı	1
Myeloma	1
Tiroid kanseri metastazı	1
Toplam diğer habis tümörler	42
3. İyi tabiatlı tümörler:	
Bronş adenoması	2
Hemartoma	1

Balgamın sitolojik tetkiki:

319 bronş kanserli hastanın 209 tanesinde endoskopik olarak direkt veya optik ile görülebilen veya radyolojik olarak hilus bölgesinde lokalize santral lezyonlar, 91 tanesinde periferik lezyonlar bulunuyordu. 19 hastada lezyonun santral veya periferik olduğu kat'i olarak ayırd edilememiştir. Bu durumda %69 lezyon santral ve %31 ise periferik olarak kabul edilebilir.

319 bronş kanserli hastanın bir kısmında diğer metodlar ile teşhis konması nedeni ile 282 hastada 1-6 defa balgam sitolojik olarak tetkik edilebilmiştir.

3 numaralı tabloda görüldüğü gibi balgamda sitolojik olarak tümör hücresinin gösterilebilme imkânı %50,7 bulunmuştur. Lezyonun periferik veya santral oluşu önemli bir fark göstermemiştir.

282 hastada umumiyetle 1-2 balgam muayenesi ile teşhisin konması veya ölüm ani taburculuk gibi diğer nedenler ile muntazaman 6 defa muayene yapılamamıştır. Literatürde bildirildiğine göre Neinhart ve arkadaşları 100 adet operatif olarak teşhis edilmiş hastada preoperatif olarak 1 defalık balgam tetkikinde %55 oranında¹, Lang ise yine ameliyat ile verifiye edilmiş 110 hastada² preoperatif olarak %40 oranında kanser hücresi tesbit etmiş. Berlin'de Heckeshorn Hastahanesi'nde³ 1 defalık balgam tetkikinde %48,9, iki defalık tetkikde %59,9, üç defalık tetkikde %65,9, dört defalık tetkikde %70,7, beş defalık tetkikde %73,4 ve 6 defalık tetkikde %74,8 oranında bronş kanseri tesbit edilebilmektedir. Yine Berlin Üniversitesi Hastahanesi'nde³ 45,6-59, 6-67, 2-70, 5-72,3 ve 6 defalık tetkikde %76 oranında bronş kanseri teşhis edilebilmekle benzer sonuçlar alınmıştır.

Bronkolojik tetkik:

1897 senesinde ilk defa Killian sathi bir mukoza anestezisi ile hassasiyeti yok ederek boru şeklinde bir enstrümanı alt hava yollarını tetkik etmek için kullandı. Kokain'in mukoza anestezisi olarak kullanılması ile müteakiben birçok hekimler tarafından Bronkoskopi tatbik edildi. Daha az toksik Pantocain ve Xylocain'in kullanılması ve aletlerin daha mükemmel hale getirilmesi ile Bronkoskopi rutin halde tatbik edilmeye başlandı. 1952 senesinde Barth ilk defa narkoz altında tamamen relaks hale getirilmiş hastada bronkoskopiye ilk defa tatbik etti, böylece müdahale gerek hasta ve gerek hekim tarafından çok kolay hale getirilmiş oldu⁴.

Son iki senede 118 bronş kanserli hastaya genel anestezi ile ve 39 kanserli hastaya lokal anestezi ile toplam 157 hastaya Bronkoskopik muayene tatbik edilmiştir. 2 numaralı tabloda bronkolojik muayene ile makroskopik ve histolojik olarak tümör teşhis imkânları arz edilmiştir.

Tablo: 2

BRONKOSKOPIK TETKİK SONUÇLARI

	Tümör Pozitif	Endirekt		Toplam
		Tümör Belirtisi	Tümör Negatif	
Makroskopik tetkik	96 (%61,1)	21	40	157
Histolojik tetkik (direkt biyopsi, kateter biyopsi, transbronşiyal biyopsi ve bronş lavajı)	105 (%67)		52 (%33)	157

Tabloda görüldüğü gibi çeşitli bronkolojik uygulamalarda %67 oranında histolojik olarak bronş kanseri teşhis edilebilmiştir. Berlin Üniversite kliniğinde %41,92 oranında, bilhassa bronkolojik uygulamaların yapıldığı Hackeshorn kliniğinde ise %72,65 oranında bronkolojik olarak teşhis konabilmiştir. Kliniğimizde periferik akciğer lezyonlarında daha çok katheter biyopsi tatbik edebildiğimiz ve per-bronşiyal biyopsi tatbik ettiğimiz zaman bronkolojik teşhis imkânımızın daha da yükseleceğine eminim.

3 numaralı tabloda ise balgam muayenesi yanında çeşitli bronkolojik tetkikler ve perkutan iğne biyopsisi ile histolojik olarak bronş kanseri teşhisi koyma imkânları gösterilmiştir.

a) Endobronşiyal olarak görülen tümör eğer biyopsi imkânları dışında ise veya çok kanamakda ise sadece bronş lavajı almakla iktifa edilmiştir, periferik lezyonlarda ise katheter biyopsi yapılmayan vak'alarda sadece lavaj alınmıştır. Tabloda görüldüğü gibi bronş lavajı ile santral lezyonlarda sitolojik teşhis imkânı %51,3, periferik lezyonlarda ise %30,9 oranındadır.

b) Bronkoskopide santral kanser iki şekilde görülür: 1) umumiyetle intramural gelişen lezyon, 2) umumiyetle endobronşiyal gelişen lezyon. Kirsch'e göre⁷ endiferansiye tümör şekillerinde daha ziyade duvar içerisinde gelişme görülür, buna mukabil yassı epitel kanserler ise endobronşiyal granülasyon teşekkülleri ile kendini gösterir.

Endobronşiyal biyopsi yapabildiğimiz 57 hastada %93 oranında histolojik olarak tümör dokusu verifiye edilebilmiştir. Meyer ve arkadaşlarına göre⁸, Doğu Berlin kliniklerinde Bronkoskopik olarak

Tablo: 3
 ÇEŞİTLİ MUAYENE METODLARI İLE HİSTOLOJİK TEŞHİS İMKANLARI

	Lezyon	Yassı epitel	Adeno Ca.	İndiferan-siyeye Ca.	Klas IV-V	Klas I-II	Tümör Teşhisi	Toplam muayene
Balgamın sitolojik muayenesi	Santral	72	3	5	23	99 (%49)	103 (%51)	202
	Perifer	22	1	1	16	40 (%50)	40 (%50)	80
Toplam		94	4	6	39	139 (%49,3)	143 (%50,7)	282
Bronkoskopik lavaaj	Santral	25	1	2	12	38 (%48,7)	40 (%51,3)	78
	Perifer	4	1	1	3	24 (%69,1)	9 (%30,9)	33
Toplam		29	2	3	15	62 (%55,9)	49 (%44,1)	111
Bronkoskopik biyopsi	Santral	37	3	9	4	4 (% 7)	53 (%93)	57
Katheter Biyopsi	Perifer	17	1	2	2	4 (%15,4)	22 (%86,6)	26
Perbrong Aspirasyon biyopsi	Santral	2			1	3 (%50)	3 (%50)	6
Perkutan, Aspirasyon ve İğne biyopsi	Perifer	3	2	3	2	3 (%23)	10 (%77)	13

1041 santral tümör vak'asından 929 tanesi (%89,2) histolojik olarak verifiye edilebilmiş. Kutschera¹³ muhtelif göğüs hastalıkları santrallarına 300 adet anket fişi gönderiyor 30 tanesinden kıymetlendirilebilecek cevap alıyor. Bu ankete göre bronkoskopik olarak akciğer kanserlerinden elde edilen biyopsi sonuçları şöyledir:

Optik ile tümörün görülebilmesi	752 (%66)	1145 hastada
Biyopsi yapılabilen hasta adedi	253 (%49)	518 hastada
Biyopsi ile tümörün tesbiti	230 (%44)	518 hastada

Bronkoskopik olarak tümörün görülmesine rağmen biyopsiden yüzde yüz tümör dokusu elde edilememesi nedeni, kanser intramural olarak gelişmiş ise iltihabi değişikliğe uğramış mukozayı önüne katarak bronş lumenine doğru iter ve alınan biyopside iltihabi doku görülür veya yanlışlık ile tümörün hemen yanındaki sağlam mukozadan biyopsi yapılmıştır.

Bronkoskopik biyopsi ile 2 adet bronş adenoması ve 1 adet hamartoma olmak üzere 2 sene içerisinde 3 hastamızda selim tümör tesbit edilmiştir.

c) Katheter biyopsi: Röntgen masası üzerinde yapılan bronkoskopide bir sevk borusu yardımı ile skopik kontrol altında bir kalp katheteri, periferik akciğer lezyonuna sevk edilir ve kuvvetli aspirasyon ile tümör parçaları elde edilir. İlk defa 1959 senesinde Friedel tarafından tatbik edilmiştir⁸. Bugün hayal kuvvetlendirici Röntgen-televizyon cihazları ile loş bir ışılda asgari röntgen şuası ile katheter periferik akciğer lezyonuna ve hemen plevra altı sahalara kadar sevk edilebilir ve doku parçaları alınabilir. Katheter biyopsi birçok memleketlerde gittikçe yaygın bir şekilde tatbik edilen kıymetli bir teşhis metodudur. Biz 26 periferik bronş kanseri hastasında tatbik ettik ve 22 tanesinde tümör dokusu elde edebildik (%86,6). Friedel %90 oranında⁹, Jelke Kuzey Almanya'da Tönshiede Hastahanesinde 47 periferik bronş kanserinin 43 tanesinde (%90,1) oranında tümör dokusu elde edebilmiştir¹⁰. Jelke'nin bildirdiğine göre bu 47 periferik bronş kanserinden ancak 6 tanesinde balgamda tümör hücresi (%10,6) tesbit edilebilmiş. Maassen'in bildirdiğine göre periferik tümörlerde %50'nin üzerinde¹¹, Kirsch ve Mucke ise¹² 7 senede 3700 bronş kanserinde tatbik ediyorlar ve periferik akciğer yuvarlak mihraklarında %81, segment bronşu kanserlerinde ise %97 oranında histolojik tetkike varabilmiş. Görüldüğü gibi katheter biyopsi periferik akciğer kanserleri teşhisinde çok kıymetli bir teşhis metodudur.

d) Perbronş aspirasyon: Bronkoskop yardımı ile trakeanın sağ tarafından, bifurkasyondan veya sağ üst lob karinasından uzun bir kanül ile mediastinal lenf ganglionlarına ponksiyon yapıp kuvvetli bir aspirasyon ile tümör hücresi elde edilebilir. Paratrakeal ve bifurkasyon ganglionlarında büyüme tesbit edilip endobronşiyal lezyon tesbit edemediğimiz 6 bronş kanserli hastada tatbik ettik ve 3 tanesinde (%50) tümör hücrelerini tesbit edebildik. Otto¹⁴ muhtelif araştırmacıların yaptığı 607 vak'ayı toplamış. Bildirdiğine göre %30 oranında tümör hücresi tesbit edilebiliyormuş. Komplikasyonları pek önemli değil. Otto kendi yaptığı 382 perbronş aspirasyonda 7 hastada %2,1 oranında komplikasyon husule gelmiş. 2 adet fışırma şeklinde kanama, 3 hastada pnömomediastinum, 1 hastada glottis ödemi ve 1 hastada kapalı pnömotorax.

e) Trans-bronşiyal biyopsi: Bronkoskop yardımı ile hollinger tipi fleksibil bir forseps radyoskopik kontrol altında periferik lezyona sevk edilir ve biyopsi yapılır. Elde edilen biyopsi parçaları patoloğları pek tatmin edemeyecek kadar küçük ise de yine teşhise yardımcı olabilir. Andersen ve arkadaşları¹⁵ onüç hastada tatbik etmişler ve çeşitli akciğer lezyonlarından 11 tanesinde doku elde edebilmişler. Diğer bir transbronşiyal biyopsi şekli bronkoskopi yardımı olmadan direkt olarak radyoskopik kontrolü altında yapılır. Bronkografide olduğu gibi lokal anestezi yapılır. Daha evvel sıcak su içinde yumuşatılarak sevk edilecek bronş durumuna göre bir şekil verilen Kifa kateteri burundan içeri itilerek trakeaya ve radyoskopik kontrolü ile istenilen bronşa sevk edilir. Bu kateterin içinden sevk edilen fırça veya biyopsi sondaları yine skopi kontrolünde lezyona kadar sevk edilir ve parçalar elde edilir. Bu kateter ile bronş lavaşı ve hatta selektif bronkografi dahi yapılabilir. Fennesy primer akciğer kanserinde bu metod ile %62 ve metastatik kanserlerde %33 oranında tümör dokusu elde edebilmiş¹⁶. Katheter biyopsi ile daha bol miktarda tümör dokusu elde edilebildiği gibi, kateterin lezyona sevk edilmesi daha kolay olup teşhis oranı daha yüksek olduğu için biz kliniğimizde transbronşiyal biyopsi tatbik etmedik.

f) Perkutan iğne ve Perkutan aspirasyon biyopsi: Kliniğimizde Wim-Silwermann iğnesi ile perkutan akciğer biyopsisi ve Mengini iğnesi ile perkutan akciğer aspirasyon biyopsi 13 periferik akciğer kanserinde tatbik edildi. 10 hastada (%77) tümör teşhisi için yeterli materyel elde edilebilmiştir. 3 vak'ada az miktarda pnömotorax husule geldi ve kısa zamanda kendiliğinden rezorbe oldu. Bir hastada

daha sonra iğne sevk kanalında tümör dokusu gelişti. Hemoptizi husule gelmedi. Perkutan biyopsiyi ilk defa 1883 senesinde Leyden akciğer enfeksiyöz lezyonlarının teşhisi için tatbik etti. Uzun zaman unutuldu ve 1965 yılında tekrar Lauby tarafından diagnostik metod olarak kullanılmaya başlandı. Jamplis ve arkadaşları¹⁷. Stanford Üniversitesi cerrahi kliniğinde 192 vak'ada tatbik etti (Ponksiyon hayal kuvvetlendirici televizyon-radyoskopi cihazı yardımı ile yapıyor). Malein lezyonlarda %84 müsbet sonuç elde edilmiş. Yanlış negatif %16 ve yanlış pozitif %2 oranında bulunmuş. Hemorajik diyatezlielerde, kor pulmonalede, kist-hidatik şüphesinde ve akciğerin vasküler lezyonlarında yapılmamalıdır. Komplikasyon olarak %31 oranında pnömotoraks husule gelmiş. Bunlardan 9 hastada bariz semptomlar olmamasına rağmen kapalı enterkostal drenaj tatbik ediyorlar. 6 hastada hemopteik kraşa görülmüyor. 1 hastada Hemo-Pnömotoraks husule geliyor.

MEDIASTİNO SKOPİ

Brong kanseri en yakın metastaz yerleri olan hiler veya mediastinal ganglionlara sirayet etmiş ise en kat'i olarak mediastinoskopi ile meydana çıkarılır. İlk defa 1959 senesinde Carlens tarafından tatbik edilmiştir.

Operasyon tekniği: İntratrakeal narkoz ile adale relaksanları verilerek yapılır.

1 — Median Mediastinoskopi: Fossa jugularisde ortalama 3 cm eninde bir kesit yapılarak trakeaya kadar inilir. Parmak ile trakea ile sternum arasındaki gözele doku diseke edilerek bifurkasyona kadar inilir. Meydana getirilmiş bulunan kanala mediastinoskop ismi verilen bir boru şeklinde alet sokulur ve şüpheli lenf ganglionları veya lezyonlardan biyopsiler alınır.

2 — Lateral Mediastinoskopi: Hiler bölgeye daha kolay inildiği için boynun sağ tarafından yapılan mediastinoskopiye verilen addır.

3 — Parasternal Mediastinoskopi: Göğsün sağ tarafında sternum yanından kıkırdak kaburgalardan 1-2 tanesi kesilip çıkarılarak yapılır. Bu şekilde sağ paratrakeal veya hiler bölgeye daha kolay

inilir. Bu usul ile mediasten ile komşu akciğerden dahi biyopsiler alınabilir.

Rink ve Knoche¹⁸ 117 adet soliter yuvarlak akciğer lezyonlarında yaptığı mediastinoskopide 32 tanesinde mediastende metastazlar bulunduğunu tesbit etmişler. Genel olarak 576 bronş kanserli hastanın 163 tanesinde lenf ganglion metastazı ve 38 tanesinde tümör dokusu teşhis etmişler. Rossi ve Flynn¹⁹ bronkoskopi, balgam sitolojisi ve scalen biyopsi negatif sonuç veren bronş kanserlerinin %25'inde mediastinoskopi ile tümör teşhisi koyabilmişler. Yine Rossi ve Flynn'e göre Renynders santral oturan tümörlerde %50 oranında ve periferik tümörlerde ise %10 oranında mediastinoskopi ile tümör teşhis edebilmişler. Coin lezyonlarda ise mediasten lenf düğümlerinde %7 oranında metastaz tesbit edilmiş.

Mediastinoskopi ile bronş kanserleri, ösofagus kanserleri, tüberküloz, sarkoidoz, lenfoma veya diğer habis mediastinal tümörler, mediastinal veya parakardial kistler, vaskuler anomaliler ile mediastinal tiroid teşhisinde çok faydalanırlar. Komplikasyonlar: Rink ve Knoche'nin bildirdiğine göre muhtelif kliniklerde yapılan 6986 mediastinoskopide şu şekilde bulunmuştur:

Ağır kanama	Recurrens felci	Pnömotoraks	İmplantasyon metastazı	Ösofagus yaralanması	Diğerleri	Ölüm
8	22	25	9	3	22	5

Görüldüğü gibi komplikasyon oranı azdır. Kliniğimizde cerrahi servis olmadığı için mediastinoskopi ameliyatı yapılamamış ve diğer metodlar ile teşhis konmaya gayret edilmiştir. Birkaç vak'aya ise göğüs cerrahisi kliniğinde mediastinoskopi yaptırılmıştır.

Lenf ganglionları (boyun, scalen, koltukaltı vs.), plevra biyopsileri ve plevra sıvısı muayeneleri:

Son iki sene içerisinde kliniğimizde 80 habis tümörlü hastada Lenf ganglionu ve 76 hastada plevra biyopsisi muayeneleri ile 68 hastada plevra sıvısı muayenesi yapılmıştır elde edilen sonuçlar 4 numaralı tabloda arz edilmiştir.

Tablo: 4

LENF GANGLİONLARI VE PLEVRA BİYOPSİLERİ İLE PLEVRA SIVI MUAYENESİ

	Yassı Epitel Ca.	Adeno Ca.	İndif. Ca.	Sarkom	Mezotel-yoma	Seminom, Melanom, Tiroid Ca.	Klas V	Normal	Tümör teşhisi	Toplam
Lenf b. Biyopsi	6	9	6	12	—	3	8	26 (%32,5)	54 (%67,5)	80
Plevra Biyopsi	3	17	9	2	11	—	16	18 (%23,7)	58 (%76,3)	76
Plevra Sıvısı	2	5	2	1	1	—	22	34 (%50)	34 (%50)	68

Habis tümör nedeni ile husule gelen plevra sıvılarında, plevra biyopsisinin sıvı muayenesine oranla daha iyi sonuç verdiği görülüyor.

Küçük Torakotomi:

Yukarıda arz edilen teşhis usullerinin sonuç vermediği hallerde torakotomi ile bilhassa periferik akciğer lezyonlarında histolojik teşhise varılır. İntratrakeal narkoz tekniği ile yapılan küçük torakotomide hemen hemen hiç bir komplikasyon yoktur. Torakotomi sonucu tümör meydana çıkarsa aynı seansda normal torakotomiye geçilip yapılacak radikal ameliyat ile hasta aynı zamanda tedavi edilmiş olur.

Anatomo-Patolojik tetkikte yanlış negatif ve yanlış pozitif oranı:

5 numaralı tabloda yanlış negatif ve yanlış pozitif oranları arz edilmiştir.

En çok yanlış pozitif balgam muayenesinde görülmektedir. Daha sonra sıra ile bronş lavajı, plevra sıvısı ile plevra biyopsisinde olmaktadır. Oldukça büyük tümör parçası biyopsisi imkânını veren bronş biyopsisi, katheter biyopsi, perkutan aspirasyon ve biyopsisinde yanlış pozitif teşhis olmamaktadır.

Tablo: 5

**ÇEŞİTLİ MUAYENELERDE HİSTOLOJİK YANLIŞ NEGATİF VE
YANLIŞ POZİTİF ORANI**

	Habis Tümör	Yanlış Negatif	Yanlış Pozitif	Toplam
Balgam muayenesi	143	139	20 (%6,6)	302
Bronş Lavajı (Bronkoskopik)	49	62	4 (%3,5)	115
Bronkoskopik Biyopsi	53	4	—	57
Katheter Biyopsi	22	4	—	26
Perkutan İğne Aspiras- yon ve Biyopsi	10	3	—	13
Perbronş aspirasyon	3	3	—	6
Plevra Biyopsi	58	18	1 (%1,35)	77
Plevra Sıvısı	34	34	2 (%3)	70

Literatürde yanlış pozitif teşhis oranları çok farklı neticeler vermektedir. Heckeshorn kliniğinde³ bronş kanserli 530 hastada balgam tetkikinde 2 vak'ada (%0,38) oranında, Berlin Üniversite kliniğinde 264 hastada %0,8 oranında bulunmuştur. Jamplis ve arkadaşları¹⁷ 100 hastada yaptıkları perkutan iğne biyopsisinde 2 adet (%2) yanlış pozitif teşhis neticesi elde etmişler. Davies'in bildirdiğine göre²⁰ yanlış pozitif teşhis oranı balgam sitolojik muayenesinde umumiyetle %0-5 arasında değişmektedir. Bununla beraber %13 ve hatta %24'e kadar pozitif sonuçlar bildirmiş olanlar vardır.

Diskusyon:

3 numaralı tablonun tetkiki santral bronş kanserlerinde en emin teşhis metodunun bronkoskopik biyopsi olduğunu göstermiştir. Periferik tümörlerde ise en emin sonuç katheter biyopsidir. Akciğer periferindeki inoperabil tümörlerde radyoterapi tatbikine ve tümörün cinsini tayin için veya cerrahi müdahaleyi kabul etmeyen hastalarda perkutan iğne aspirasyonu veya biyopsisi yapılabilir. Komplikasyonları biraz yüksektir. Bir vak'amızda görüldüğü gibi iğne sokma kanalında metastazlar da husule gelebilir. Mediastinoskopi mediastinal lezyonlarda en iyi teşhis imkânını verir. Bazen sağ taraf veya bifur-

kasyon lenf ganglionları büyümelerinde perbronşiyal aspirasyon biyopsisi de teşhise götürür. Lenf bezleri, plevral, mediastinal biyopsi muayeneleri ile tümör teşhisi hastalığın inoperabil olduğunu gösterir.

Balgam muayeneleri usulüne göre ve 5-6 defa yapılırsa %70 üzerinde sitolojik teşhise yardım eder. Tehlikesiz bir muayenedir. Çok ağır olan hastalarda ve inoperabil olan vak'alarda tek başına kifâyet eder. Yanlış pozitif oranı oldukça yüksek olduğu için kati teşhis ve operabilite tayini için bronkolojik ve diğer klinik muayeneler de yapılmalıdır.

Ö Z E T

A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde son 2 sene içerisinde teşhis edilen akciğer habis tümörleri ve bilhassa bronş kanserleri teşhis imkânları arz edilmiştir. 2 senelik sürede 319 bronş kanseri, 42 adet diğer habis tümörler ve 3 adet selim tümör teşhis edilmiştir. 282 bronş kanserli hastada balgamın 1-6 defa muayenesi yapılabilmiş olup, balgam muayenesi ile bronş kanseri 143 hastada (%50,7) mümkün olmuştur. Bu sürede başka hastalıkları bulunan 20 hastada yanlış pozitif sonuç alınmıştır (%6,6). Bronş lavaji muayenesi 111 hastadan 49 tanesinde (%44,1) teşhis imkânını vermiş ise de bu arada 4 diğer akciğer hastalığında (%3,5) yanlış pozitif sonuç vermiştir. 70 adet tümöral plevra sıvısı sitolojik tetkiki ile 34 hastada (%50) habis tümör teşhisi konabilmiştir. 72 adet plevra biyopsisi ile 58 tanesinde (%75,3) tümör teşhisi konabilmiştir. Plevra sıvısı muayenesinde yanlış pozitif oranı %3 ve plevra biyopsisi muayenesinde ise %1,35'dir.

Bronkoskopik biyopsi 57 hastada yapılmış 53 tanesinde (%93) tümör dokusu histolojik olarak gösterilmiştir. 26 kateter biyopsi ile 22 hastada (%86,6), 13 perkutan iğne ve aspirasyon biyopsisi ile 10 hastada (%77), yine 6 hastada yapılan perbronş aspirasyon biyopsisi ile 3 hastada (%50) tümör dokusu gösterilebilmiştir. Bronkoskopik biyopsi, kateter biyopsi, perkutan ve perbronşiyal biyopside yanlış teşhis olmamıştır.

L İ T E R A T Ü R

1. Neinhard H. W., H. Manzen., K. M. Griffith., W. G. Russel: Acta cytologica. 5:177 (1961).
2. Lang N.L.: Acta cytologica. 7:85 (1963).
3. Atay Z., H. Grunze, A. Schagen: Med. Klin. 48:65 (1970).

4. Dietzel K.: VEB. Verlag. Volk und Gesundheit. Berlin, 1 (1962).
5. Barth L.: VEB. Verlag Volk und Gesundheit. Berlin 8:15 (1962).
6. Meyer M., L. Barth., M. Lüder., I. Padlesch., G. Stephan: VEB. Verlag Volk und Gesundheit. Berlin (1962).
7. Kirsch M.: VEB. Verlag Volk und Gesundheit. Berlin 172 (1962).
8. Friedel H.: 1.tgg. Wiss. Tbc. Ges. d. DDR. Weimar (1959).
9. Friedel H.: VEB. Verlag Volk und Gesundheit. Berlin 189 (1962).
10. Jelke G.: Doktora Arbeit (1963) Krankenhaus Tönsheide 2356 Holstein - Deutschland.
11. Maassen W.: Praxis der Pneumologie. 5:20 (1966)
12. Kirsch M. und H. Mucke: Wien med. Wschr. 16:127 (1966).
13. Kutschera W.: Praxis der Pneumologie. 6:18 (1964).
14. Otte W.: Beitr. Klin. Tuberk. 140:254 (1969).
15. Andersen H.A., R. S. Fontano and E. G. Harrison: Dis. chest 2:48 (1965).
16. Fennessy J. J.: Radiology. 88:878 (1967).
17. Jamplis R. W., G. M. Stereus and C. A. Lillington: Amer. J. Surg. 116:243 (1968).
18. Rink H., E. Knoche: Der Chirurg. 41:1 (1970).
19. Rossi N. P. and J. R. Flynn: Geriatrics 24:132 (1969).
20. Davies D.F.: J. chron. dis. 19:819 (1966).

AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN RADYOLOJİSİ

Doç. Dr. Erdoğan KÖKER

Bu günün modern tıp anlayışına göre erken tanı yapılabilen akciğer kanserlerinde tedavi edilebilme şansı oldukça ümitli görülmektedir. Erken tanı bakımından radyolojiye fazlaca sorumluluk ve pay düşmektedir.

Akciğer tümörlerinin radyolojisini gözden geçirmeye başlarken klasik olarak akciğer tümörlerini fazla teferrüata girmeden iyi huylu ve kötü huylu olarak ayırıp incelenmesi adet halini almıştır.

İyi huylu akciğer tümörleri:

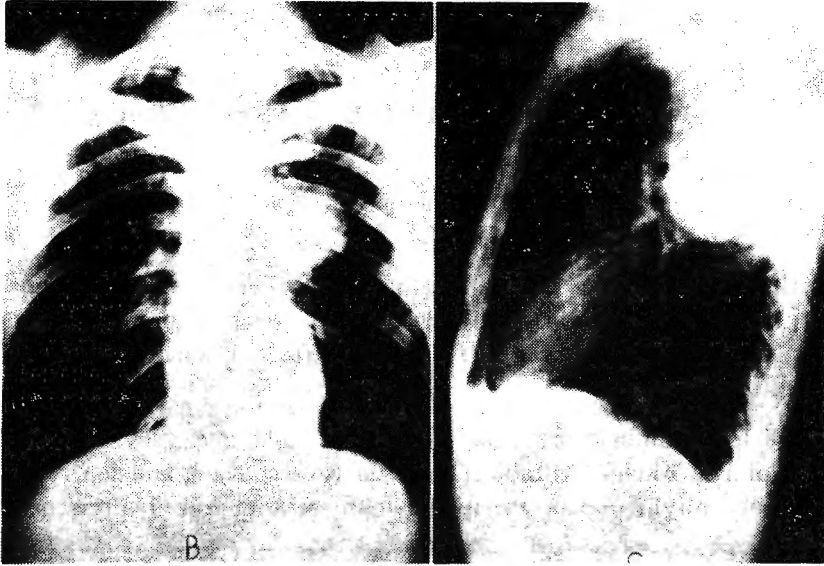
Bu guruba giren tümörler oldukça seyreklerdir. En fazla görülenler bronşiyal adenomlar, kondromlar, osteomlar, fibromlar, miyomlar ve anjiyomlardır.

Bronşiyal adenomları: SCHINZ bu tümörleri düşük dereceli kötü huylu tümörler arasında incelemektedir. Diğer otörler ise iyi huylular arasında anlatmaktadırlar. Radyolojik olarak endobronşiyal ve ekstrasbronşiyal büyümelerine göre değişik görünüşler verirler. Bronşta tıkanma olmadan evvel hiler bölgede yuvarlak ve lobüllü gölge görünüşü olur. Bronş tıkanması olduktan sonra atelektazi, kronik pnömoni ve bronşektazi teşekkül eder ve buna bağlı görünüşlerde ortaya çıkar.

Karsinoit tip, gastrointestinal sistemin her hangi bir tarafında bulunan tümörlere benzer. Çok damarlı olduklarından sık kanamalar yapar. Bu tümörle beraber bazen karsinoit sendrom görülür. Metastazlar oldukça sıktır.

Kondromlar: Ana bronş yakınlarında görülürler. Büyüklükleri mercimek ile nohut büyüklüğü arasındadır. Biçimleri yuvarlak, kenarları düzgün ve keskin hatlıdır.

Fibromlar: Düzgün kenarlı yuvarlak gölge verirler. Bazen kist hidatiğe benzerler, fakat gölge koyuluğu değişiktir.



Şekil: 1 — İyi huylu bir tümörün görünüşü (Hamartoma)

Osteomlar: Kemik kesafetinde gölgeler verirler. Kronik lezyonların fibröz dokularının dönüşümlerinden oluşurlar.

Miyomlar: Yumuşak doku kesafetinde yuvarlak gölgeler verirler. Soliter olup kenarları düzgündür.

Anjiyomlar: Daha çok orta ve alt loblarda görülür. Radyolojik olarak keskin hudutlu yuvarlak gölgeler meydana getirirler. Daha büyük olanlarda polisiklik yuvarlak kümeler halinde gölgeler verirler. Anjiyografi ve radyoskopi ile kolaylıkla tanınırlar.

Nörinomlar: İnterkostal sinirlerden oluşurlar. Çeşitli büyüklükte yuvarlak gölgeler verirler. Gölge koyuluğu yumuşak doku kesifliğindedir. Plevra tümörlerinden tefrik etmek için pnömotoraks tavsiye edilebilir.

İyi huylu tümörleri kötü huylulardan ayırt etmek için:

1. Kenarların daima keskin kalıp kalmadığına,
2. Süratle büyüyüp büyümediğine,

3. Metastaz ve plevral iştirak olup olmadığına dikkat etmelidir.

Kötü huylu akciğer tümörleri:

Pirimer ve segonder olurlar.

Pirimer olanlar sarkomlar ve kanserlerdir.

Akciğer sarkomları: En çok görülenler kondrosarkomlar ve lenfosarkomlardır. Pirimer sarkom çok nadirdir. LENK'e göre 100 pirimer akciğer kanserine karşılık 1 sarkom görülebilir. Üst lobları tercih eder. Önce yuvarlak, keskin ve düzgün kenarlı olmasına rağmen, lobu işgal ettiği zaman kanserlerden ayırt etmek imkânsızdır. Ayırıcı tanıda tecrübe ışınlanması yapılabilir. Sarkomlar daha hassas olduklarından ışınlanma ile küçülebilir.

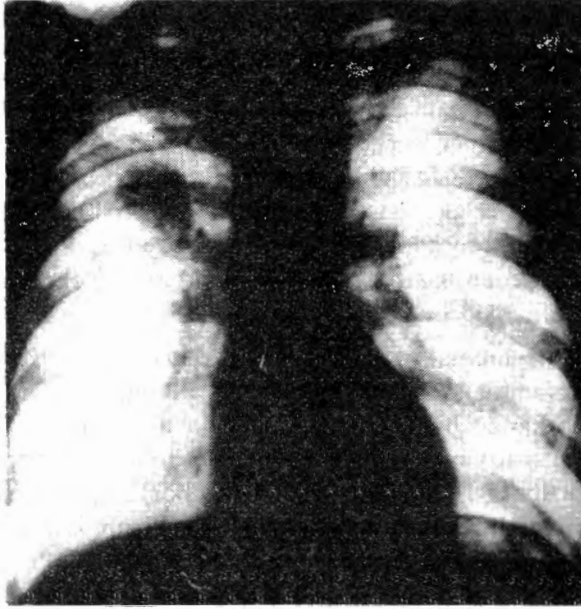
Akciğer karsinomaları: Histolojik olarak ayrı tipleri bulunan akciğer karsinomalarının bu tiplerini radyolojik görünüşlerinden ayırt etmek imkânsızdır. Bazen kötü huylu bulunan bir tümör, senele evvel alınan radyogramlar gözden geçirilince, görülebilen bir lezyonun varlığı dikkati çekebilir. Bu tip tümörler ekseri skuamoz tip olurlar. Akciğer tümörlerinde düşük dereceli maligniteden yüksek dereceli bir tipe dönüş sıktır.

Karsinoma bronş ağacının her hangi bir yerinden teşekkül edebilir. Tüberkülozda olduğu gibi her hangi bir lob veya segmenti daha fazla işgal etmezler. WALTER ve PRYCE yaptıkları seri çalışma-

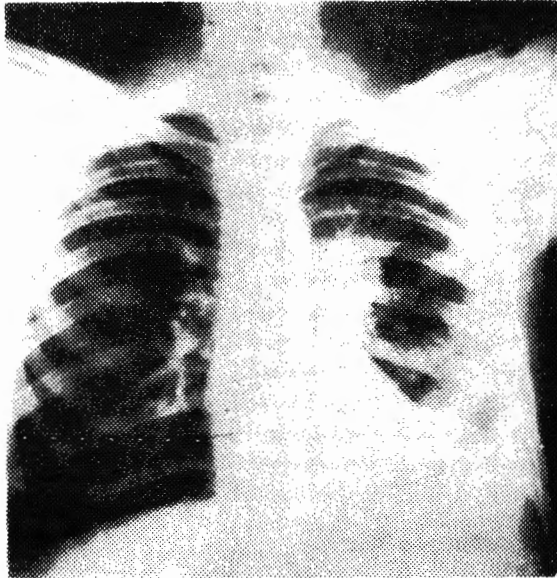


Şekil: 2 — Sağ hilüste santral tip karsinoma

larda, %47,1 santral, %49,6 periferik ve geri kalanları ara kısımlarda bulmuşlardır. Bazen otopsi ile teyit edilen bilateral lezyonlarda mevcuttur.

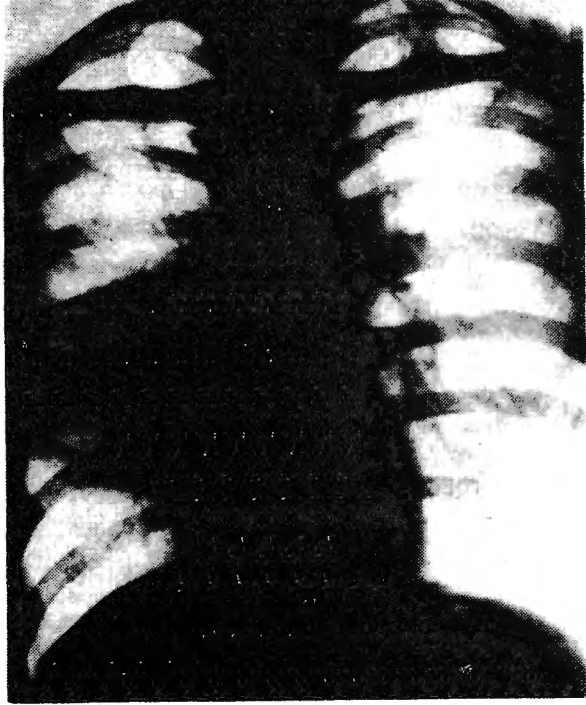


Şekil: 3 — Sağ üst lobta periferik tip karsinoma



Şekil: 4 — Plevraya yayılmış santral tip bronkogenik karsinoma

Akciğer karsinomaları akciğerin içine doğru lenfatik, bronkogenik veya hematogenöz yolla yayılabilir. Bazen primer lezyon görülmeden evvel hastada semptomlar belirebilir, bazen de hiç semptom yokken radyolojik rutin muayeneler yapılırken primer lezyon yakalanabilir. RİGLER'e göre akciğer kanserlerinin %50'sinde iki sene evvel alınan radyogramlarda lezyon gözden kaçmıştır. Buna mukabil bir çok minimal lezyonlu vak'alar rutin röntgen filmlerinin tetkiki ile yakalandığı mevcuttur. RİGLER periferik lezyonların 3 cm büyüklüğünde olduğu zaman görülebildiğini ifade etmiştir. PETER KER-



Şekil: 6 — Santral tip karsinoma ve lenfatik yayılma

LEY ise 1 cm kadar lezyonların görüldüğünü bildirmektedir. Primer Lezyonun kabil olduğu kadar erken tanınması arzu edilir. Bu bakımdan 50-65 yaşlardaki erkeklerin radyogramlarında dikkatli olmalıdır.

Tüberküloz ekseri akciğer kanseri ile beraber bulunur. Bunun esas sebebi bilinmemektedir. Belki de kanserin sessiz kalmış olan tüberküloz odaklarını istila ederek tüberküloz basilini serbest bırakması ile yayılmasına sebep olabilir.

Esas patolojik lezyon, plevranın iştiraki nedeni ile maskelenebilir. Fakat radyolojik olarak karsinomalar kabaca şu tiplere ayrılabilir.

Esas patolojik lezyon, plevranın iştiraki nedeni ile maskelenebilir. Fakat radyolojik olarak karsinomalar kabaca şu tiplere ayrılabilir.

1. Santral tip periferinde amfizem ile
2. Santral tip perifere lenfatik yayılma ile
3. Santral tip periferinde atelektazi ile
4. Periferik tip soliter
5. Periferik kaviteli tip
6. Periferik pnömonik tip
7. Periferde pancoast tipi
8. Diffüz lenfatik tip
9. Alveolar veya bronşiyal tip

Pancoast tümörü, daha çok anatomik mevkii dolayısıyla tefrik edilmektedir.

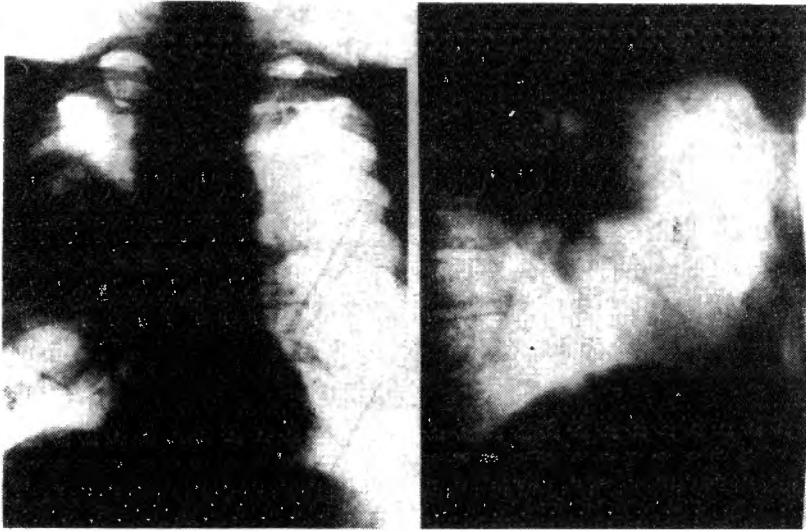
Radyolojik olarak en sık merkezi tip'e raslanmaktadır. Bronş duvarından meydana gelen karsinoma bronş lümenini tam tıkamazsa, bronş lümeninden hava içeri doğru girer nefes verme anında lümen daha fazla tıkanıyorsa dışarı çıkması güçleşir. Böyle durumlarda lezyonun periferinde amfizem meydana gelir. Radyolojik olarakta bu saha radyolüsent görülür. Şayet bronş lümenindeki kitle bronş lümenini tamamen kapıyorsa, lezyonun periferinde hava gidemediğinden atelektazi meydana gelecektir. Böyle durumlarda radyogramlarda atelektazik görünüm olur. Kot aralıkları daralır, gölge radioopaklaşır ve orta gölge lezyon tarafına kayabilir.

Periferik tip de, solit veya kaviteli olabilir. Hiler tipten daha az raslanır. Periferde solit bir kitle olduğu zaman kitlenin kenarları ekseriya belirsiz ve gayrımuntazamdır. Hilüse doğru lenfatik uzantılar görülebilir. Bronşektazik kavitasyon, geniş bir bronşun bronkostenozisini takiben görülür. Bu sebepten bu kaviteler, daima atelektazi üzerine infeksiyon binmesiyle görülür. Kaviteler mutak olarak atelektazi tarafından gizlenebilir. Pnömonik tipte, apeksten hilüse uzanan kama şeklinde bir kitle görülür ve pnömonik bir konsolidas-

yonu benzer görünüm verir, bu da kısmen neoplazmın kendisinden kısmen de atelektazi nedeniyledir. Genel bir kaide olarak böyle bir pnömonik görünüş üç ay veya daha fazla kalırsa şüphe ile karşılanır.

Miliyer karsinosis, lenfanjitik tipte müteaddit küçük nodüller, her iki akciğer sahalarına hematojen diffüz yayılma, veya bronşiyal yayılmada 1 mm veya daha küçük kitlelerdir. Bu tip miliyer yayılma miliyer tüberkülozdan kolaylıkla tefrik edilemez.

Apikal posteriyor sulkus tipi (Pancoast tümörü) umumiyetle apekte mediyal ve posteriyor yerleşir. Radyolojik olarak, apekte mediyal ve posteriyor olarak bulunan kitlenin çabuk büyümesinden başka arkadan ilk üç kotun lokal destürüksiyonu görülebilir. Sıklıkla vertebral erezyon bulunabilir. Bu görünüşü veren ekseri pirimer karsinomalardır. Bununla beraber metastatik tümörlerde bu görünüşü meydana getirebilir.



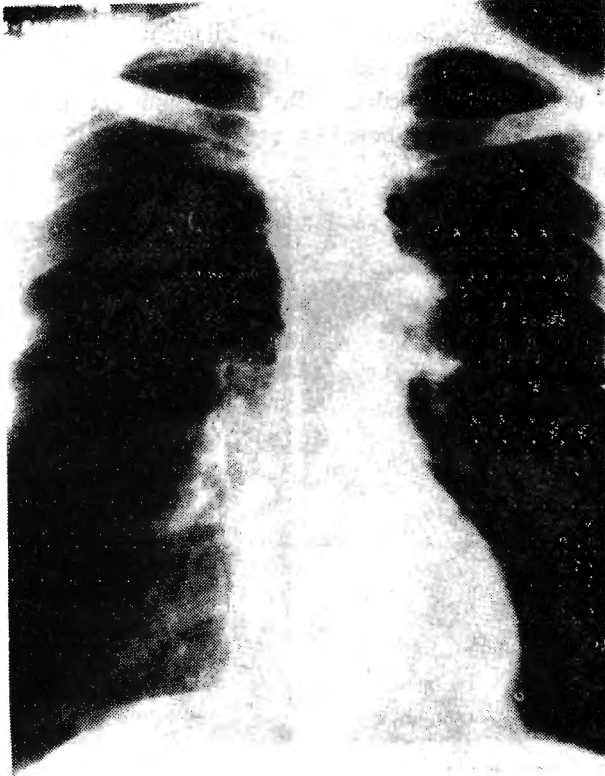
Şekil: 6 — Kaviteli pnömonik tip

Radyolojik olarak pirimer akciğer tümörlerinin tanısında bazı özel görünüşler dikkati çekebilir.

Sağ hilüsün yükselmesi: Arka görünüşte, sol pulmoner arter daima sağ pulmoner arterden yukardadır. Sağ hilüste nodüler bir

gölge sol pulmoner arterden yukardaysa, anormal bir kitle düşünürmelidir.

Özofagus ile trakeabronşiyal dallar arası boşluk artması: Yan görünüşte özofagusa kontrast ilaç vererek bakılırsa, trakeabronşiyal dallar ile özofagus arası kapalıdır. Bu bilhassa bifürkasyon seviyesinde olup önemlidir. Bu mesafe 5 mm den büyük olursa, bu bölgede solit bir kitleden şüphelenmelidir. Keza özofagusun aortik topuzu, trakeayı geçmişse veya kardiyak silüeti geçmişse şüphe ile karşılanmalıdır.



Şekil: 7 — Sol hilüsün yükselmesi

Aort topuzunun çift kontür görünüşü: Bu bölgedeki çift kontür gölgesi bir kitle lezyonu işareti olabilir.

Interlober fissürün belirginliği: Bir santral kitle lezyonundan



Şekil: 8 — Özofagus ile trakeabronşiyal yol arasındaki mesafe genişlemiş

retrograt yayılma olduğu zaman interlober fissürün belirginleşmesine sebep olur.

Kerley'in septat çizgileri (Kerleyin B çizgileri): Bu çizgiler normal olarak lenfatik yol belirginliği delilidir ve intertisiyel yayılma ve pulmoner neoplazm yayılması ile alâkadardır.

Morto'un S eğrisi: Sağ üst lobta, periferik atelektazi ile beraber olan santral tip kitle lezyonlarında, sağ üst lob kenarı S şeklini alır.

İnatçı bronkopnömoni: Kanser yaşlarında bulunanlarda, 6-8 haftada resolusyon göstermeyen bronkopnömonilerde karsinoma mevcudiyeti hatırlanmalıdır.

Rigler'in çentik işareti: 1955 de RİGLER sayısız vak'alarında, soliter pulmoner nodül kenarında bir çentik görüldüğünü tarif etti. Her seferinde mikroskopik tetkik yapılmış ve pirimer veya metastatik malign tümör bulunmuş. Bu çentik malign lezyonun kan damarlarının girdiği yerle alâkalıdır. Çentik görülmezse tomografi yapılmalıdır.

Kronik akciğer hastalıkları ile müştereklik sık olarak görülür.

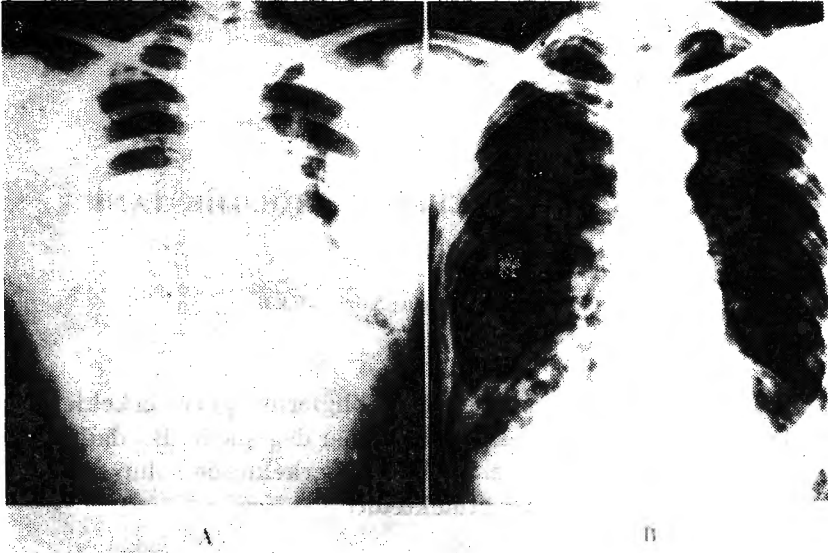


Şekil: 9 — Kronik akciğer hastalıklarında görülen osteoartropati

Segonder kötü huylu akciğer tümörleri:

1. Yakın organlardan direkt
2. Lenf yolları ile
3. Hematogen yollarla

uzak veya yakın organların kötü huylu tümörlerinin akciğerlerde yaptıkları metastatik teşekküllerdir.



**Şekil: 10 — A, Golf topu tip metastaz (osteogenik sarkomdan)
B, Kaba nodüler metastaz**

AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE SİTOLOJİK TANI

Prof. Dr. Osman Nuri AKER

Amerikan Kanser cemiyetinin tebliğlerine göre, erkeklerde ve kadınlarda sistemlere göre kanser dağılışı değişiktir. Bu dağılışı aşağıdaki istatistikde görebiliriz. Buna göre erkeklerde solunum sistemi kanserleri ilk sıraları teşkil etmektedir.

ERKEKLERDE ve KADINLARDA SİSTEMLERE GÖRE KANSER ORANLARI

	Erkeklerde	Kadınlarda
Sindirim Sistemi Kanseri	29 %	23 %
Solunum Sistemi Kanseri	18 %	3 %
Deri Kanseri	14 %	10 %
Leukemia ve Lymphoma	8 %	5 %
Üriner Sistem Kanseri	6 %	3 %
Oral Kavite Kanseri	4 %	1 %
Genital Sistem Kanseri	14 %	23 %
Meme Kanseri		25 %
Nadir Görülen Kanseri	7 %	7 %

Amerika'da senede (280.000) kişi kanserden ölmektedir (1963), yani ayda (800), yaklaşık olarak her iki dakikada bir kişi kanserden ölmektedir.

Avrupa'da kanserden ölenlerin oranı ise dünyada başta gelmektedir. Meselâ, yalnız Batı Almanya'da bir senede kanserden ölenlerin miktarı (120.000)'dir. Akciğer ölüm nisbeti (20.6%)'dir.

Memleketimizde, Gülhane Askerî Tıp Akademisi Patolojik Anatomi Enstitüsünde 1953-1970 seneleri arasında tetkik edilen 9814 vak'ada (7503 balgam, 1008 bronş lâvaju, 1303 plevra sıvısı) 658 vak'ada kanser teşhis edilmiştir ki yüzde nisbeti olarak (6.7%)'dir.

**GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİNDE PATOLOJİK ANATOMİ
ENSTİTÜSÜNDE İNCELENEN BALGAM, BRONŞ SEKRESYONU VE
PLEVRA SIVISI
(1953-1970)**

	Class: I-II	Class: III	Class: IV-V	Toplam
Balgam	6635	384 %5.7	484 % 6.5	7503
Bronş Lv.	864	36 %3.57	108 %10.71	1008
Plevra sıvısı	1202	35 %2.7	66 % 5.06	1303
	8701	455	658	9814

Bütün bu rakamlar bize akciğer kanseri ile savaşmak zorunluğunu ortaya çıkarmaktadır. Bu savaşta tedavi müesseselerinden ziyade kanser arama, tarama merkezlerinin tesis edilmesile erken teşhisin sağlanması kişi sağlığı ve korunması bakımından ön planda gelmektedir. Buna paralel olarak genel sağlık sigorta müesseselerinin kurulması, buralarda aylık, yıllık rutin taramaların yapılması icabeder. Bu merkezlerin en önemli ve verimli ünitelerini hiç şüphe yokki sitolojik araştırma metodları üzerinde bilgili doktorlar ve teknisyenler teşkil edecektir.

Bu santrler kurulur, ciddi bir organizasyon içerisinde görev yaptığı zaman, normal klinik semptomlarını vermeden aylar, seneler öncesinde akciğer kanserlerinin erken teşhisleri sağlanmış olacaktır. Bu konuda hiç şüphe yoktur ki sitolojik teşhis metodları ön planda bir rol oynamaktadır.

Evvelce bir vak'ada akciğer kanseri şüphe edildiği zaman eksploratuvar torakotomi lüzumu evvelâ öne sürülürdü. Bugün radyolojik metodlar ile birlikte gelişen endoskopik biyopsi metodları, bronkoskopi, medianoskopi, bronş sekresyon ve lâvajlarının, balgamın, plevra sıvısının sitolojik tetkikleri, son zamanlarda Berlin Üniversitesi Radyoloji Enstitüsü'nde Dr. Helmut Ernest'in geliştirdiği Akciğer Zintigraphy tekniği ile akciğer kanserleri teşhis edilebilmekte, son çare olarak eksploratuvar torakotomi tatbik edilmektedir.

Akciğer kanseri teşhisinde sitolojinin tarihçesi:

Akciğer tümörlerinin balgamın sitolojik tetkiki ile teşhis edilebileceğini 1834 de Walshe göstermiştir. 1876 da Hampeln, 1886 da Ménétrier aynı şekilde bronkojenik kanserlerde balgamda tümör hücrelerini gösterdiler. 1875-1882 de Quincke tarafından eksüda ve transüdalarda aynı esaslara göre kanser hücreleri araştırılmağa başlan-

dı. 1895 de Bahrenberg, sedimentlerin kesitlerinde kanser hücrelerini inceledi. 1935 de Wrigley ve Dudgeon, Schaudinn solusyonunda tesbit ettikleri preparatları Meyer'in Hemalun ve Eosin ile boyayarak incelediler. Danimarka'da Wandall, 1944 de balgamdan yaptığı smear'leri Eosin ve Hematoxylin ile boyayarak kanser hücrelerini tesbit etti. Aynı tarihlerde George N. Papanicolaou'nun Vaginal smear metodu ile cyclusun muhtelif devrelerinde hormonal durumu tesbit eden metodunda smear'lerde jenital kanserlerin de teşhisinin mümkün olacağını Traut ile birlikte yaptıkları incelemeler ile ortaya koymalarından sonra, aynı teknik ve boyama metodunu 1946 da Herbut ve Clerf bronş lâvajları ve balgam smear'lerine tatbik ederek tümör hücrelerini daha esaslı bir şekilde ortaya koymuş oldular. Bundan sonra bu metod yaygın bir şekilde akciğer kanserlerinin teşhisinde rutin olarak tatbik edilmeğe başlanmıştır. Aynı metod, memleketimizde de yirmi yıla yakın bir zamandanberi kullanılmaktadır.

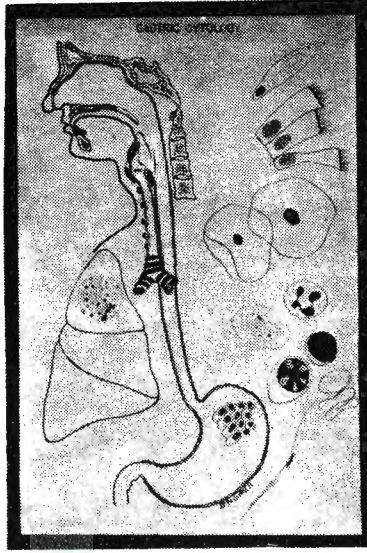
Solunum yolları sitolojisi:

Solunum yolları lezyonları, döküntü hücreleri ile kıymetlendirilir. Bu hücreler Epithelial ve non Epithelial orijinlidirler. Bunlar dışında hücrelerin bizzat kendilerine mahsus olan mahsulleri veya yıkıntı maddeleri vardır.

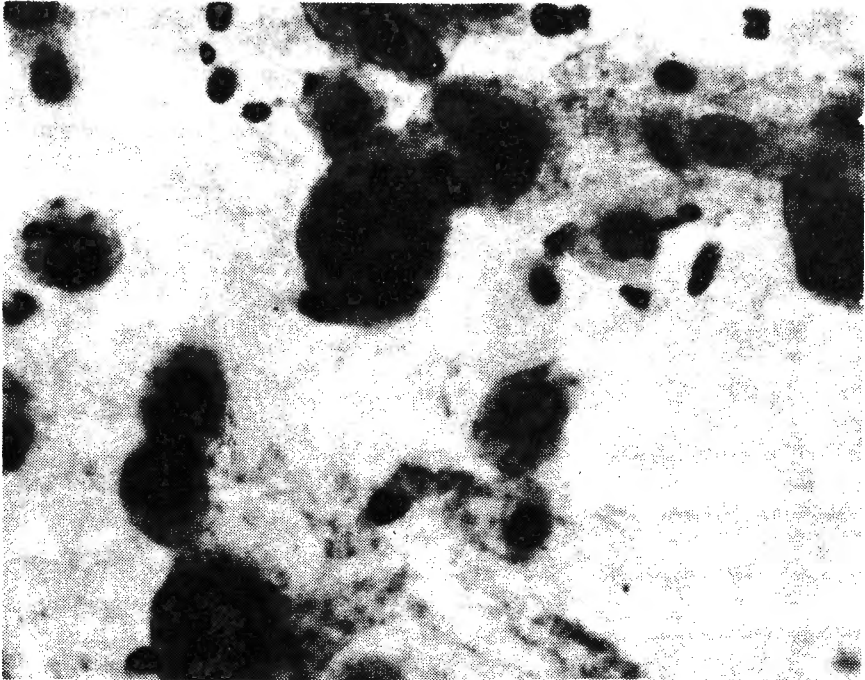
Epithelial elemanlar: 1) Çeşitli alanlardan dökülen (Ağız boşluğundan, Larynx'den, Oro ve Nasopharynx'den) yassı epitheliumlar, 2) Basal, intermediat tip hücreler, 3) Deep cell'ler. 4) Cylindric titrek tüylü bronchial epitheliumlar. 5) Goblet cell'ler. Bu hücreleri gerek balgam smear'lerinde gerekse bronş lâvaj veya sekresyonları smear'lerinde görmek mümkündür.

Balgam, trakeobronşiyal yollardan, ağız boşluğundan, burun ve nasopharynx'den dökülen epitheliumların rezervuarını teşkil eder. Bazı balgam smear'leri Saliva karakterindedir. Bu gibi smear'lerde ağız boşluğunun çok katlı yassı epitheliumları bulunduğu gibi diğer alanlardan gelen nasal ve nasopharynx'in yassı epitheliumları da bulunur (Şekil: 1). Salivada, çeşitli bölgelerden gelen yassı epitheliumları birbirinden ayırt etmeğe imkân yoktur. Bu yassı epitheliumlar vaginal smear'lerdeki süperfisiyel yassı epitheliumlarda olduğu gibi geniş, yaygın, şeffaf basophilic veya acidophilic olup nucleusları da piknotik veya vezikülerdir.

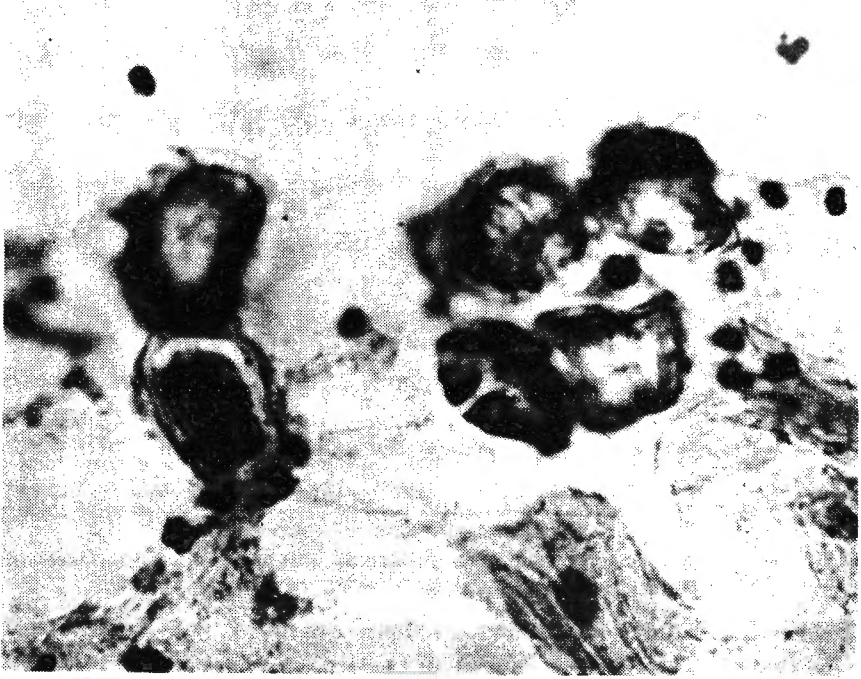
Solunum yollarında çok katlı yassı epitheliumların derin tabaka hücreleri jenital yollarinki gibi fazla deskuvamasyon göstermezler.



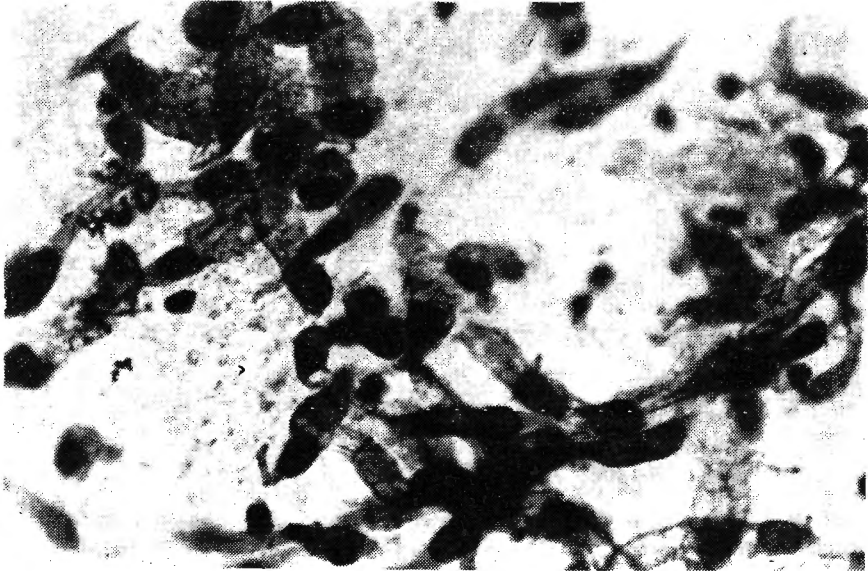
Şekil: 1 — Yukarı ve aşağı solunum yolları ile sindirim yolları. Müşterek döküntü hücreleri şematik olarak gösterilmiştir.



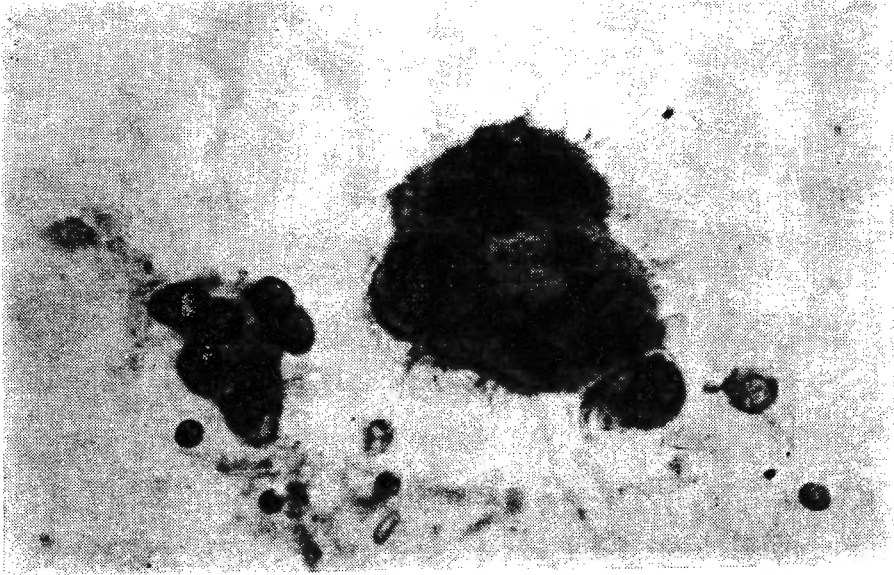
Şekil: 2 — Bronş lüvaju: Normal hücreler. Dağınık bir halde Histiocyte'ler. Bunlardan bir kısmında, cytoplasmaları içinde, carbon partikülleri teslit edilmektedir, Dust cell'ler.



Şekil: 3 — Bronş l vaju: Yabancı cisimler. Nebati gıda bakiyelerine ait, nebati hücreler. Bunlar, umumiyetle enstrumantasyon esnasında yukarı hazım yollarından, bronş lavajına karışirlar. Sağda aşağıda, yukarı hazım veya teneffüs yollarına ait yassı epitheliumlar.



Şekil: 4 — Bronş l vaju: Normal hücreler. Bronş l vajında, titrete tüylü cylindric hücrelerin ve Goblet cell'lerin bir arada toplu bir halde görünüşleri.



Şekil: 5 — Bronş lāvajı: Akciğer tüberkülozu. Akciğer tüberkülozlu bir vak'anın bronş lāvajı. Sağda bir dev hücre hissini veren toplulukta, bilhassa periferiye dikkat edilirse, burada cylindric titrek tüylü epitheliumlara ait titrek tüylerin mevcudiyeti tesbit edilir. Titrek tüylü epitheliumlar boylarını gaip etmişler, konglomerat teşkil etmişlerdir. Tüberküloz vak'alarında bu tip hücre konglomeratlarına rastlanmaktadır. (32/55).

Intermediat tip hücrelerin sitoplasmaları süperfisiyel yassı hücrelerin sitoplasmalarına nisbetle daha koyu boyanırlar, nucleusları da daha geniş, yuvarlak veya oval şekildedir. Sitoplasma sınırları da daha belirlidir.

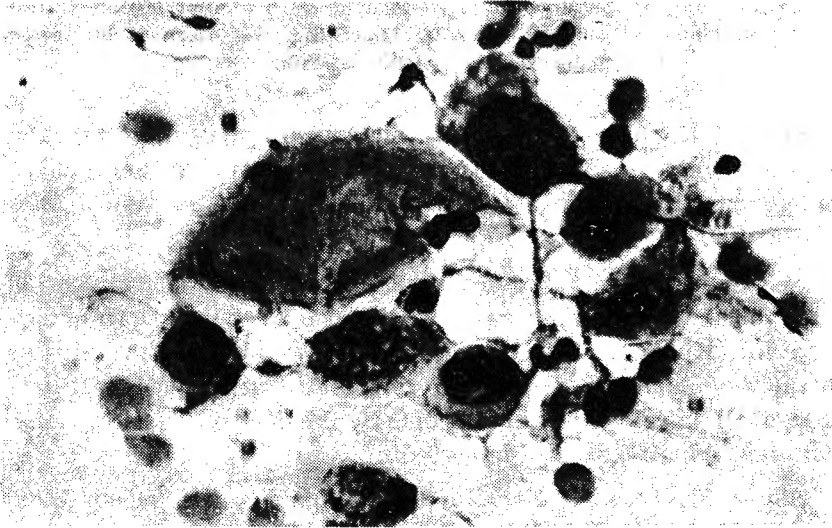
Solunum yollarından gelen, balgamda tesbit edilen bir de küçük çapta yassı epitheliumlar vardır. Bunlara Deep cell-Derin hücreler adı verilir. Kübik şekle benzeyen hücrelerdir, nucleusları hücrelerin santral kısımlarını işgal ederler, chromatin şebekeleri kesifdir, oldukça aktif karakterde hücrelerdir. Bunların metaplastic yassı epitheliumlar olduğu kabul edilmektedir.

Süperfisiyel yassı epitheliumlara balgam smear'lerinde oldukça fazla miktarda tesadüf edilir. Buna mukabil bronş sekresyonlarında pek az veya ekseriya da hiç görülmezler.

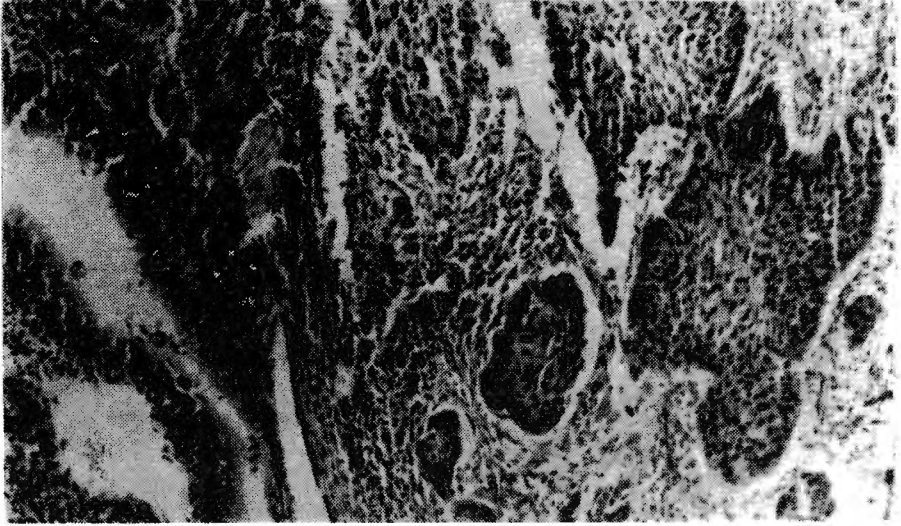
Deep cell'lere çoğunlukla balgam smear'lerinde, carcinoma hücrelerinin görüldüğü vak'alarda rastlanılır. Fakat carcinoma vak'ala-



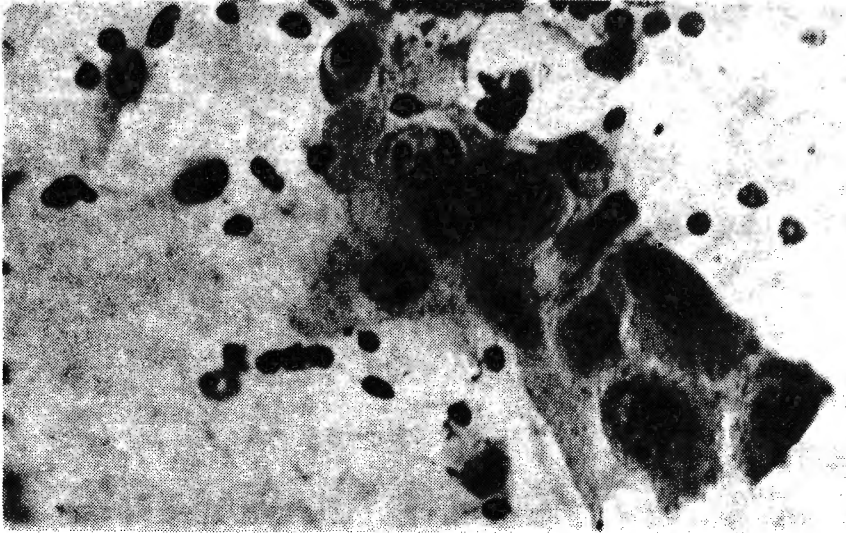
Şekil: 6 — Smear'de glob teşekkülünü hatırlatan kuş gözü tipi hücreler.



Şekil: 7 — Balgam: Bronchial yassı epitel carcinoma. Balgam smear'indeki atipik, malignant yassı epiteliumlar. Bilhassa nucleuslarda chromatin şebekesinin gayrimuntazam dağılımı ve macro ve multi-nucleolusları görmek mümkündür. Primer teşhis balgam ile.



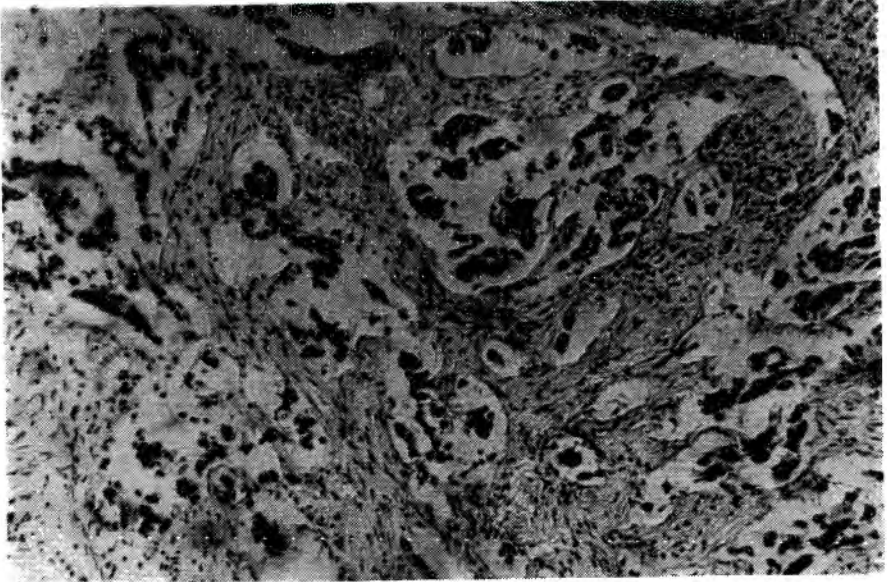
Şekil: 8 — Aynı vak'anın, ameliyattan sonra, çıkarılan akciğerinden histolojik kesit. Bronchial yassı epithel carcinoma. Primer teşhis balgam ile.



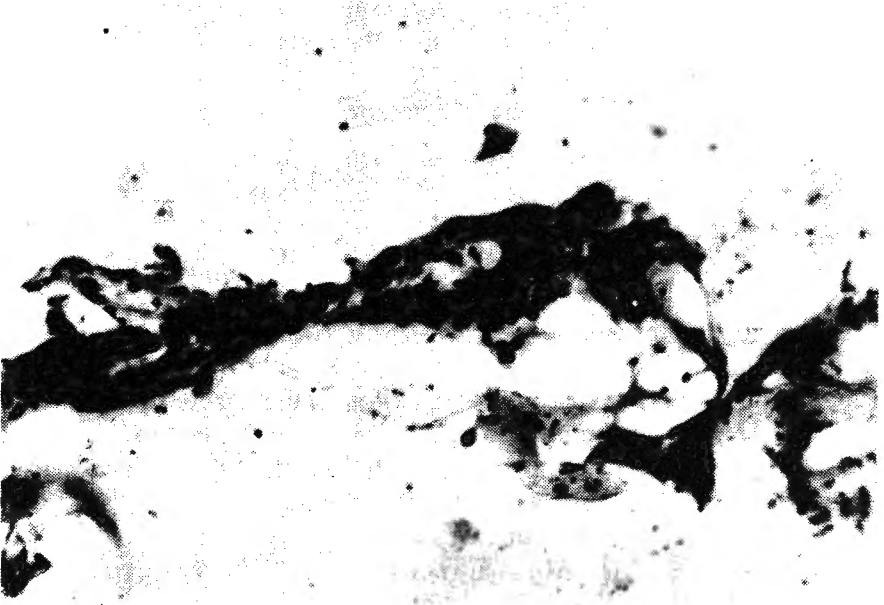
Şekil: 9 — Balgam: Bronchial yassı epithel carcinoma. Balgam smear'inde geniş acidophilic cytoplasmalı, müteaddit nucleoluslu, atipik nucleuslu malignant yassı epitheliumlar. Primer teşhis balgam ile.



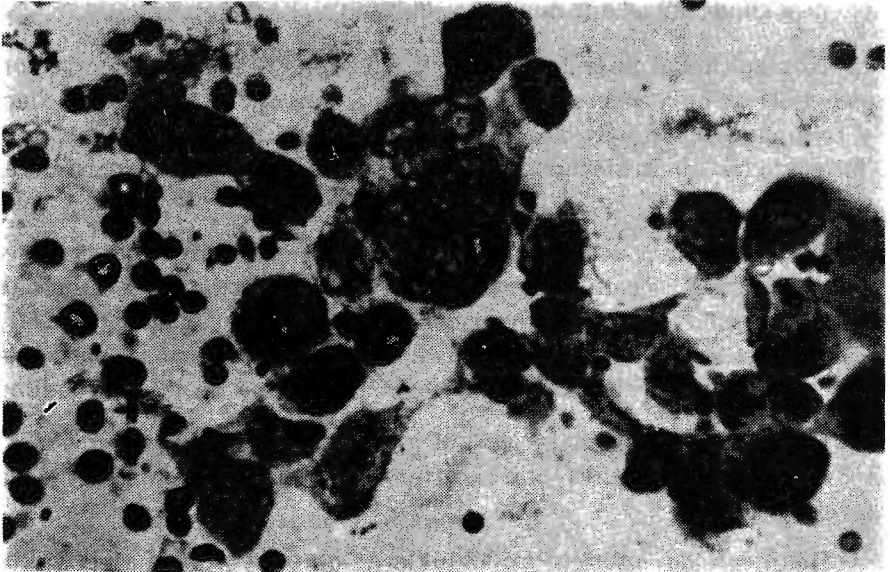
Şekil: 10 — Aynı vak'ann ameliyatla çıkarılan akciğerinden yapılan histolojik kesit. Bronchial yassı epithel carcinoma. Primer teşhis balgam ile.



Şekil: 11 — Akciğerde adeno-carcinoma. Histolojik kesitte atipik glandular yapılar fibröz bir stroma içerisinde tesbit edilmektedir. —Primer teşhis bronş lüvaju ile—



Şekil: 12 — Şekil 11'deki vak'anın bronş l vaji. Atipik hücrelerde cytoplasma dar, vacuollu, bazılarında leucocyte invasyonları g r ll yor.



Şekil: 13 — Oat cell carcinomada tipik hücrelerin tipik gruplaşmaları.

rı dışında bu hücrelerin mevcudiyeti maligniteye bir işaret olarak kabul edilmemelidir. Yukarı solunum yolları kronik infeksiyonlarında derin hücrelere tesadüf edilir. Bu bakımdan kanser vak'aları dışında bu derin hücrelerin kıymetlendirilmesi önemlidir.

Aşağı solunum yolları, büyük ve küçük bronşlar yüksek cylindric titrete tüylü epitheliumlar ile döşelidirler. Bu epitheliümlara balgama daha az nisbette rastlanılır. Buna mukabil bronchial aspiratlarda bu cylindric titrete tüylü hücreler bol miktarda, gruplar halinde bulunurlar. Bu hücrelerde, üst kenarda koyu bir hat şeklinde kütikülâ tabakası ve bunun da üzerinde, iyi tesbit edilmiş smear'lerde, titrete tüyler bulunur. Nucleuslar hücrelerin dip kısımlarında, eksenrik pozisyondadır, tanınmaları kolaydır. Dejenere hücrelerde, cytolysis gösteren smear'lerde, çıplak nucleusların normale nazaran daha geniş oldukları tesbit edilir, gevşek bir chromatin şebekesi gösterirler. Bazan bu hücrelerin gruplar halinde, yumakçıklar teşkil ettikleri, cytoplasmalarının pek az olduğu, çevrede yer yer hücreler titrete tüyler gösterirler. Bu gibi grupların mevcudiyeti Tüberküloz vak'alarının da görülmektedir, fakat patognomonik değildir.

Diğer cylindric hücre tipi de Goblet cell'lerdir. Bunlarda titrete tüyler mevcut değildir. Cytoplasma cylindric, oval şekilde olup vaküollüdür. Hücrenin dip kısmı ince ve uzun olup bu kısımda adeta üçgen şeklinde hücrenin nucleus'u bulunur.

Non epithelial hücreler: Balgam ve bronş sekresyonlarında non epithelial orijinli hücreler; 1) Polymorphonuclear leucocyte'ler, 2) Lymphocyte'ler, 3) Plasma hücreleri, 4) Erythrocyte'ler, 5) Histiocyte'ler, makrofajlar, yabancı cisim ve besin maddeleri hücreleridir.

Polymorphonuclear leucocyte'lerin her çeşidi gerek balgam gerekse bronchial secretion smear'lerinde bol miktarda, tipik morfolojileri ile görülürler. Plasma hücreleri daha az nisbette mevcuttur. Erythrocyte'lerin bulunduğu smear'lerde hemosiderine pigmenti yüklü histiocyte'ler ve bu arada fibrin kitlelerine de tesadüf edilir.

Histiocyte, macrophage'lar bütün smear'lerde az veya çok miktarda mevcuttur. Saliva karakterindeki smear'lerde histiocyte'ler mevcut değildir.

Histiocyte'ler muhtelif büyüklüklerde olup, cytoplasmaları vaküollüdür. Cytoplasma sınırları belirli değildir. Nucleuslar genellikle

eksantrik olup bir veya müteaddit nucleusludurlar, nucleus şekilleri çentikli, oval şekildedir. Balgam smear'lerindeki histiocyte'lerde karbon partikülleri ve hemosiderine pigmenti fagositosisi aşıkârdır (Dust cell'ler). Küçük histiocyte'lerde genellikle fagositosis mevcut değildir.

Balgam muayeneleri için, sabah alınan ve derinden gelen balgamlardan iyi sonuçlar alınmaktadır.

Bilhassa protezli hastalarda, balgamın cytologic incelenmelerinde hayvansal ve bitkisel gıda bakiyelerine ait yabancı hücrelere de rastlanılmaktadır.

Hücre sel elemnlardan başka balgamda birde mucus mevcuttur. Mucus'un fazla miktarda bulunması hücre boya reaksiyonları üzerinde de bir etki yapmaktadır.

Solunum yolları kanser sitolojisi:

Burada genel olarak malignite kriterialarının nelerden ibaret olduğunu önceden bilinmesi icabeder. Bu kriterialar hücrenin yapı ünitelerine göre değişiktir. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz:

I. Hücre ve nucleuslarının yapı değişiklikleri, direkt kriterialar:

A — Nucleusdeki değişiklikler:

- 1) Nucleo-cytoplasmic nisbetin cytoplasma aleyhine değişmesi.
- 2) Chromatin muhtevanın artması, Hyperchromasia.
- 3) Nucleuslardaki yapı anomalileri:
 - Nucleuslarda batone şekillerin görülmesi.
 - Nucleus membranının düzensiz bir şekilde olması, kalınlaşması.
 - Nucleuslarda loblaşmalar, tomurcuklaşmalar.
- 4) Birden fazla veya dev nucleoluslar.
- 5) Anisokaryosis ve müteaddit nucleuslar.
- 6) Atipik, mültipolar mitose şekilleri.
- 7) Anormal vacuolisationlar.

B — Cytoplasmalardaki değişiklikler:

- 1) Cytoplazmanın boya reaksiyonlarındaki değişiklikler, Basophilia, acidophilia gibi.

- 2) Sytoplasmada inclusionların (Pigment granülleri, leucocyte ve hücre yıkıntıları gibi) bulunması.
- 3) Atipik vacuollerin görülmesi,

C — Tüm olarak, hücredeki değişiklikler:

- 1) Genellikle hücrenin normal hacimlerinden büyük olması ve şekillerindeki değişiklikler, anisocytosis.
- 2) Degenerative ve necrotic değişiklikler.
- 3) Hücre sınırlarının gaip oluşu.
- 4) Bir hücrenin diğer bir hücre içerisine gömülmesi (Kuş gözü hücrelerinde olduğu gibi).

II. İndirekt Kriterialar:

- 1) Kan mevcudiyeti.
- 2) Lymphocyte'lerde artma.
- 3) Bol histiocyte.
- 4) Polymorphonuclear leucocyte'lerin mevcudiyeti.

Smear'lerde tesbit edilen malign hücrelerde, yukarıda belirtilen malignite kriterialarından bir veya bir kaçının bir arada bulunması daima görülür. Diğer taraftan, malignite arzeden dokuların yüzeylerinden hücre exfoliationu normal dokulardan çok fazladır. Onun içindirki bu gibi smear'ler hücreden oldukça zengindirler.

Normal bir hücrenin kanser hücresi haline oluşumundaki İnitiation, development ve Progression safhalarında teşhis, bilhassa İnitiation safhasında önemlidir. Çünkü bu devredeki anormal, latent bir tümör hücresini genellikle mikroskop altında normal bir hücreden ayırt etmek çok defa imkânsız kalır. Bu zaman hücre cytoplasmadaki boya reactionu değişiklikleri, kavun içi rengi boya reactionu, nucleuslardaki dyskaryosis, bize bir şüphe uyandırmalıdır.

Akciğer kanserlerinin sitolojik şekilleri: Histopatolojik klasifikasyondaki şekillerine uygundur.

Histopatolojik olarak akciğer kanserleri genellikle:

- 1) Yassı epitel Carcinoma'lar.
- 2) Adeno-Carcinomalar.
- 3) Pleomorphic cell carcinomalar.

4) İndiferansiye, anaplastic tip carcinoma'lar. diye taksim edilirler. Burada akciğer kanserlerinin Fried'in pluripotansiyel primitif, reserve hücrelerinin muhtelif yönlere doğru diferansiyasyonları sonucu meydana geldiklerini de ilâve etmek yerinde olur.

Lokalizasyonlarına göre akciğer kanserleri:

- I) Santral: Çoğunlukla yassı epitel carcinoma'lar olup 65% nisbetindedirler.
- II) Segmental: Çoğunlukla anaplastic tipte carcinoma'lar olup 23% nisbetindedirler.
- III) Çoğunlukla Adenocarcinoma'lardır. 12% nisbetindedirler.
- IV) Multipl: Burada tümör, yukarıdaki tiplerden biri olup difuz bir karakter arzeder.

Akciğer Carcinomalarında Cyto-Morphology:

1) Yassı epitel carcinomalar: Diğer tiplere nazaran yassı epitel carcinomaların sitomorfolojik olarak teşhisleri daha kolaydır. Bunların nucleocytoplasmic nisbetlerinde büyük değişiklikler mevcuttur. Cytoplasmic boya reactionları acidophilic veya basophilic olabilir. Nucleuslarında bariz anisokaryosis, hyperchromasia ve multinucleation veya batone şekiller görülür. Bazan picnotic nucleuslu, portakal renkli cytoplasma gösteren atipik hücreler halinde kendilerini gösterirler.

2) Adeno-carcinoma'lar: Adeno-carcinomalarda hücreler küçüktürler. Cytoplasmaları dardır ve vacuollu'durlar. Bu vacuollerde leucocyte invasionları da görülebilir. Nucleuslar geniştir, malignite kriterialarını gösterirler ve genellikle eksantrik pozisyondadırlar. Bu atipik hücrelerde gruplaşmağa bir meyil vardır.

3) Pleomorphic cell carcinoma'lar: Hücre şekil ve hacimleri büyük değişiklik gösterir. Nucleuslarda anisokaryosis, belirli chromatin ağı mevcuttur. Cytoplasma hudutları pek aşikâr değildir. Hücreler smear'de kümecikler yaparlar.

4) Anaplastic, Oat cell, carcinoma'lar: Sitolojide teşhisi oldukça güç tipi teşkil eden bu tip kanserlerde hücreler küçük çaptadırlar. Sitoplasmaları çok dardır, nucleusları oval veya yuvarlak, hyperchromatic olup genellikle gruplaşmalar teşkil ederler, bu za-

man teşhisleri kolaydır. Fakat münferit halde oldukları zaman, hücrelerin lymphocyte'lere benzerliklerinden, güçtür.

5) Özle tipi teşkil eden Bronchiolar veya Alveolar tip kanserlerde hücre sitoplazmaları ve nucleusları geniştir. Glandular dizilişler gösterebilirler, bilhassa nucleuslar vesicular manzarada görülürler.

Sitolojide hata menbaları:

Sitolojik teşhiste hata menbaları çeşitlidir. Bunlar genellikle:

I) Teknik hatalar,

II) Sitolojik bilgi yetersizliği sonucu meydana gelirler.

Teknik yönden yapılan hatalardan birincisi, başlangıçta, materyelin alınması, tesbitindeki hatalardır. Bronş lâvaj veya aspiratları alınır alınmaz hemen sitoloji laboratuvarına süratla gönderilmelidir, Santrifüjden sonra ince yaymalar yapılmalı ve eşit oranda 90% alkol+Eter solusyonunda hemen tesbit edilmelidir. Tesbiti yapılmamış veya geciktirilmiş yaymalarda hücrelerde, bilhassa nucleuslarda değişiklikler, şişme gibi, husule gelir ve bu hücrelerin tefsirlerinde hatalara düşülür. Bronş biyopsileri, mutlak surette, bronş aspiratlarından sonra yapılmalıdır. Aksi halde bronş aspiratları çok kanlı olacağından neticeler yine hatalı olur.

Balgam muayenelerinde, bilhassa sabah taze balgamları daha verimlidir. Balgam muayeneleri mutlak surette bir kaç gün seri halinde yapılmalıdır. Hastaya, kendisini biraz zorlayarak derinden gelecek şekilde balgam çıkarması tavsiye edilmelidir. Saliva karakterindeki balgamlardan bir netice alınmaz.

Teknik yönden önemli bir nokta da, aynı tesbit solusyonunda ayrı ayrı smear'lerin bir arada bulundurulmamasıdır, bu gibi hallerde smear'lerde birbirlerine bulaşmalar yanlış sonuçlara sebep olur.

Daha evelcede bildirildiği gibi hazırlanmış smear'lerin okunmasında, mevcut hücrelerin tefsirinde, bu konuda yetişmiş, tecrübeli teknisiyen ve sitologlara ihtiyaç vardır. Bilhassa en az bir hata oranı, stilogun vak'a kliniği hakkında da bir bilgiye sahip olması ile temin edilir.

L İ T E R A T Ü R

1. Ernest Baumler: Cancer, A Review of International research. The Queen Anne Press Limited, 1968.
2. Vincent Memorial Hospital: The Cytologic Diagnosis of Cancer. W. B. Saunders Co. 1950.
3. Averill A. Libow: Tumor of the Lower Respiratory Tract. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C. 1952
4. Ciffort F. Strey Kenneth Kunttson and Benjamin J. Laverance: Bronchiolar (Alveolar cell) Carcinoma of the Lung. J. Thorac. Surg. 26, 331, 1953.
5. Seymur M. Farber, Milton Rosenthal, Edwin F. Alston, Mortimer A. Benioff, Allen K. McGrath Jr.: Cytologic Diagnosis of Lung Cancer, 1950.
6. George N. Papanicolaou: Atlas of Exfoliative Cytology. Harvart University Pres. Cambridge Mass. 1954.
7. Aker, Osman Nuri: Akciğer Kanserleri ve Sitolojik Teşhisin Önemi. Tüberküloz ve Toraks, Vol. 2, No: 2, 296-310, Kasım-Aralık. 1954.
8. Aker, Osman Nuri: Kanserlerin Erken Teşhisinde Exfoliative Cytology'nin Önemi. Medica, II, 13-14, 33:39 Ocak-Şubat 1954.
9. Aker, Osman Nuri: Kanser Sitolojisi, A.Ü. Tıp Fakültesi Onkoloji Enst. Yayınları, Kanser konferansları. Yenidesen Tic. Ltd. Şti. Ankara, 1966.
10. Aker, Osma nNuri: Collum Uteri Kanserlerinin Sitolojik Metod ile Teşhisi (Papanicolaou metodu), Kısım: I. Gülhane Tıp Bülteni 6, 1-2, 75: 96, 1961. Kısım: II Gülhane Tıp Bülteni, 6, 3-4, 213:226, 1961.

TARTIŞMA I. BÖLÜM

SORU — Dr. Erdoğan Çınar Onkoloji Hastanesi, Etimesgut. Sayın Prof. Dr. S. Akkaynak'dan aşağıdaki hususlarda beni aydınlatmasını rica ediyorum.

1. Akciğer carcinomları semptomlarından bahsederlerken nervus recurrens paralizilerinden bahsetmediler. Biz henüz direkt radiogramda belirli bir tümör arazi göstermeyen iki vak'ada nervus recurrens paralizisi tesbit ettik. Fakat bunlar nadir vak'alardır.

2. Akciğer carcinomaları için, tümörler içinde yüzde nisbetlerini kliniklerinde tesbit etmişler midir?

3. Memleketimizde akciğer carcinoması son yıllarda artmış mıdır? Köylülerde mi? yoksa şehirlilerde mi fazla görmüşlerdir?

4. Tüberküloz ve pneumokonioz üzerine inzimam etmiş akciğer carcinomu vak'aları tesbit etmişler midir?

Bu vesileyle Etimesgut Onkoloji Hastanesi'nde rasladığımız akciğer carcinomlarından biraz bahsetmeyi faydalı görmekteyim.

Biz 1964-1968 yılları arasında bütün hastalarımız arasında akciğer carcinomlarının %6,7'yi teşkil ettiğini, 1969-1970 yılları arasında ise bu nisbetin %8,72 olduğunu görüyoruz. Bu da bize son yıllarda bu tip carcinomaların arttığını gösteriyor. Bu nisbeti bazı faktörlerin etkileyebileceğini de nazarı itibare aldık. 1968'de şehir ve kazalarda ölen 7318 kişinin 1499'u bronchus carcinomasından ölmüştür. Ve ölümlerde birinci sırayı işgal etmektedir. 100 000'de 20,48 kişi bronchus carcinomasından ölmüş oluyor. Hastanemizde 1969 senesinde 1752 hasta ilk defa müracaat etmiş, bunlarda 109 kişisinde akciğer carcinomu tesbit edilmiştir. Bunların 96'sı erkek 13'ü kadındı. Gene bu hastaların 53 kişisi şehirli, 56 kişisi köylüydü. 1970 senesinde ilk müracaat eden hastalar 1735'dir. Bunların 143'ü akciğer carcinomudur. Bu hasta adedinde 78 kişi şehirli, 65 kişi köylüdür. Teşekkür ederim.

SORU — Dr. Salâh Tüzün, Atatürk Sanatoryumu.

Sayın Prof. Dr. Akkaynak'tan aşağıdaki hususları aydınlatmasını rica ediyorum.

I — Kliniklerindeki akciğer kanseri materyelinde para-neoplazik hangi sendromları düşünmüşlerdir?

II — Bu sendromlardan memleketimizde hâkim olarak hangilerinin olduğuna dair bir kanatları var mıdır?

III — Klinikteki müşahedelerine göre tümör immünolojisine dair bir sezgileri var mıdır?

Tertip heyetinden aşağıdaki hususların basılacak kitaba alınmasını rica ediyorum.

1 — Akciğer kanserlerinde para-neoplazik sendromlar.

2 — Akciğer kanserlerinde immünoloji.

CEVAP — Prof. Dr. Akkaynak — Önce Sayın Çınar'ın sorusunu sonra da Sayın Tüzün'ün sorularını cevaplamaya çalışacağım.

● Ses teli felci bizim tipi tayin edilmiş vak'alarımız arasında 5 vak'a da (%1,9 oranında) bulunmuştur.

Bilindiği gibi, akciğer tümörlerinde ses teli felci, rekürens sinirinin, göğüs içinde tümör kitlesi veya tümörün lenf bezi metastazına bağlı olarak, felci sonucu meydana gelir. Anatomik seyri dolayısıyla bu olarak solda daha fazladır.

Radyolojik belirti olmadan rekürens felci olabilir mi? mümkündür ki bu gibi vak'alarda tümör veya metastazı henüz radyolojik gölge vermiyecek derecededir. Bu gibi hallerde müteakip çekilecek filmler aydınlatıcı nitelikte olurlar. Ayrıca, mediyastinoskopi bu gibi vak'alarda endikedir.

● Bronş kanserlerinin diğer kanserler arasındaki oranı nedir?

Bugün, ileri Batı memleketlerinin çoğunda bronş kanserleri mortalitesi, kanser ölümleri arasında en az baştan ikinci sırayı işgal etmektedir. Diğer sistem veya organlara ait kanserlerin bir kısmında azalma, bir kısmında duraklama, bir kısmında ise hafif bir artma yanında son 30 yıl içinde sür'atli bir artış gösteren yegâne kanser tipi akciğer kanserleridir. Bu artışın bir dış görüntü olmadığı, hakiki anlamda bir artma olduğunda bütün araştırmacılar birleşmişlerdir.

Tüberküloz yönünden yapılan kitle taramalarında da ileri Batı memleketlerinde 45 yaştan sonra kanser insidansı tüberküloz insidansını geçmiş bulunmaktadır.

Memleketimizde, kanserli hastaların arşiv ve istatistiklenmesi yapılmadığından kanser durumunu kesin olarak belirtmek mümkün değildir. Bir kaç yıl önce İstanbul Kanser Enstitüsü'nden yapılan bir

tebliğde akciğer kanserlerinin yurdumuzda %23 oranı ile mide ve barsak kanserlerinden sonra geldiği bildirilmiştir.

Memleketimizde kanser insidansının artıp artmadığı hakkında aynı mülâhazalarla kesin bir durum belirtmek mümkün değildir. Kliniğimizin son 10 yıllık istatistiğinde kanser sayısı 1300'ün üstündedir. Bilindiği gibi bizde hastalar gayet hassastırlar. Hangi tip vak'aların hangi hastahanelerde bakıldığı görülürse hastalar o tarafa doğru akarlar. Ayrıca başta da belirttiğim gibi bizim kliniğimiz bir referans kliniğidir ve bu sebeple belki Marmara ve Ege Bölgeleri hariç yurdun her tarafından bize hasta gelmektedir.

Vak'a sayısında artma olup olmadığı hakkında kesin bir şey söylemek mümkün olmamakla beraber vak'a sayısının çok olduğunda hiç şüphe yoktur.

Tüberküloz taramalarımız şimdiye kadar 4 ve yukarı yaş gruplarında uygulandığından bu taramalarda tesbit edilen vak'a sayısı düşüktür. İleride tüberküloz taramaları 40 ve daha yukarı yaş gruplarında toplanacak olursa kitle taramalarında daha çok vak'a tesbit edileceği şüphesizdir. Nitekim Batı'da yapılan taramalarda 40 yaşından sonra 1000-3000 de 1 nisbetinde kanser vak'ası bulunmuştur. Halbuki kitle taramalarında oran, 10000'de birdir.

Vak'alarımızda, köylü-şehirli durumuna işaret edilmişti. Tekrar etmek isterim ki, vak'alarımızın büyük kısmı köylerden veya küçük şehirlerden gelmiştirler ve mesleğe göre ekseriyeti çiftçidir. Muka-yese olarak bu durum hiç bir şey ifade etmez, ancak bizim köylük bölgelerimizde de kanserin yüksek olduğuna bir işaretir.

Pnömokonyoz vak'alarında akciğer kanseri oranı düşüktür. Bizde de böyledir. Tüberkülozla birlikte kanser vak'aları görüyoruz fakat kanaatimce burada herhangi bir etiyojik ilişki yoktur; Sadece bir tesadüftür.

Mezotelyomalar asbest ocaklarında ve asbest sanayiinde çalışanlarda sıklıkla görülmektedir. Bu nedenledir ki İngiltere gibi memleketlerde mezotelyomalar bir meslek hastalığı olarak kabul edilmiştir.

● Bronş kanserlerinde sistemik veya paraneoplazik belirtiler, son senelerde üzerinde sıklıkla durulan bir konudur. Literatür verilerine göre bunların oranı değişiktir ve çok defa erkenden yâni biz-zat kanserin veya metastazlarının yaptığı solunum sistemi ve ilgili organların belirtilerinden önce görülmektedir. Bunlardan bir kısmını bizde müşahade ettik. Ancak istatistik bir değer taşıyacak nitelikte olmadığından burada söz konusu edemedim. Pülmoner kemik-eklem

belirtileri bunlardan bir kısmını teşkil etmektedir. Bir kaç vak'amızda cerrahi müdahaleden sonra bu bulgularda aşıkâr gerileme oldu. Hele artraljiler ameliyattan sonra tamamen kesildiler.

Paraneoplazik belirtiler, başlıca 4 grup altında toplanmaktadır.

1 — Nöropatik ve miyopatik belirtiler:

Nöropatik olanlar sinir sistemi hücrelerinde dejeneratif değişmelere bağlıdır. Bunlar a) serebellar dejenerans, b) hissi nöropati, c) motör nöropati, d) polinevrit, e) mental patoloji gösterenlerdir. Polinevrit tipinde belirti iki vak'amızda müşahade edilmiştir.

Miyopatik belirti, a) atrofik parazi ve b) dermatomyositis'dir.

2 — Endokrin ve metabolik belirtiler:

Bunlar tümör hücrelerinin endokrini aktivitesine bağlı olarak meydana gelmektedirler ve genellikle anaplastik tümörlerde, özellikle Oat Cell tiplerde görülmektedir.

Bu belirtiler şunlardır: a) Cushing sendromu, b) hiperkalsemi, c) hiponatremi, d) karsinoid sendrom, e) hipertiroidizm, f) hipoglisemi, g) Jinekomasti. İki vak'amızda jinekomasti görüldü.

3 — Konnektif doku ve kemik belirtileri:

a) pulmoner kemik-eklem belirtileri ve b) Acanthosis nigricans, c) skleroderma bu grupta bulunmaktadır.

Bizim bunlardan sıklıkla gördüğümüz kemik-eklem belirtileridir. Bunlara konuşmamızda temas etmiştik.

4 — Vasküler ve hematolojik belirtiler:

a) gezici trombofilebitler, b) purpura ve c) anemi bu grupta bulunmaktadır. Trombofilebit iki vak'amızda kol damarlarında görüldü.

● Bronş kanserinde immünolojik durumdan kastedilen kanserin spontan şifası ise bu husus bazı yazarlar tarafından ileri sürülmüş olmakla beraber özellikle bronş kanserlerinde teyid edilmemiştir.

Son zamanlarda immün-elektroforez çalışmalarında bronş kanserli vak'alarda albümine benzer bir fraksiyon gösterilmiştir. Aynı fraksiyon hastaların balgamında da bulunmuştur. Bu bulgunun de-

ğeri henüz tartışma konusudur. Çünkü başka akciğer hastalıklarında da bulunmaktadır.

Teşekkür ederim.

CEVAP — Prof. Dr. Bulay - Sayın Tüzün, tertip heyetinden akciğer kanserlerinde paraneoplazik sendromlarla akciğer kanserlerinin immünolojisinin basılacak kitaba alınmasını rica etmektedirler. Kendilerine hemen şunu hatırlatayım ki, burada konuşulan konular önceki idare heyeti tarafından haklı olarak dondurulmuştur. Kendilerine, bu gün oldukça ileri bir düzeye ulaşmış kanser immünolojisi konusunda hak vermemek elden gelmemektedir. Kendilerinin arzularını bundan sonra yapılacak bu tip simpozyumlarda dikkate alacağımızı söylemekle yetinmek istiyorum.

Sayın Tüzün'ün akciğer kanserlerinde paraneoplazik sendromlar konusunda sordukları soruyu Sayın Akkaynak aydınlatmışlardır. Bu konuda başka ilâve yapmak istemiyorum.

I. BÖLÜMDE YAPILAN TEBLİĞLERLE İLGİLİ OLARAK KONTRİBÜTİONLAR

Prof. Dr. A. Tefvik BERKMAN

I — Akciğer kanserleri çeşitli Broncho-pulmoner hastalıklar arasında büyük bir sosyal problem olduğu kadar, teşhis ve tedavileri bakımından da çok güç problemler arz etmektedir. (OMS)'ın raporlarında belirtildiği veçhile, akciğer karsinomasından ölenlerin sayısı (1930)'dan beri 500% artmış bulunmaktadır (MILTON - ROSENBLATT).

Primer akciğer kanserlerinin artmış olduğu kategorik olarak kabul edilmese bile, görünüşte bir artışın bulunduğu ve bugün, dünya nazarında daha çok akciğer kanseri vak'aları ile karşılaşmakta olduğumuz bir gerçektir.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fak. Radyoterapi Enstitüsü ve Kliniğine 1936-1946 periodunda (10) yılda müracaat etmiş bulunan genel tümör vak'aları (6671)'dir. Bunların (178)'i Bronchus karsinomudur. Yâni oran 2,6%'dir.

1946 - 1951 periodunda ise genel tümör vak'alarının sayısı (5753)'dir. Bunların (241)'i Bronchogenik karsinomadır. Yâni 4,1% dir (BERKMAN).

1951 - 1957 periodunda (7438) maligne tümör vak'asının (298+56)'sı akciğer karsinomasıdır. Yâni oran yine 4,1%'dir.

1957-1964 yılları arasında yine yedi yıllık periyodda (680) ve 1964-1970 arasında (5) yıllık periyodda (578) bronchogenik carcinoma vak'ası görülmüştür; oran yine 4,1%'dir.

Görülüyor ki total kanser vak'aları ile kıyaslanmış incidence oranı 4,1% olarak değişmemekle beraber, her bir periyodda müracaat eden akciğer kanserlerinin sayısı gittikçe artmaktadır, ve her bir yeni yılda daha çok sayıda akciğer kanseri vak'asıyla karşılaşılmaktadır.

II — Akciğer karsinomalarında ikinci tıbbî problemi (kesin teşhis, tedavi kararı, tedavi planlanması, vak'aların izlenmesi ve değerlendirilmesi) olmak üzere (5) phase de incelemek gerekir.

Birinci phase, yâni akciğer karsinomalarında kesin teşhis anlamı ile yalnız malignite'nin meydana çıkarılması değil, akciğer karsinomalarının, histolojik klassifikasyonunda yerinin belirtilmesi anlaşılır,

Histolojik klassifikasyon için, Dünya Sağlık Teşkilâtı'nın (1962) de kabul ettiği tipleri kabul etmek doğrudur.

1965 de Y E S N E R tarafından mezkûr klassifikasyonda yapılan modifikasyon üzerinde de durmak gerekir.

Bu klassifikasyonun II ve IV. üncü gurupları; Yâni küçük hücreli Oat-cell ve polygonal cell ile, büyük hücreli anaplastik tiplerdeki karsinomalarda, cerrahî tedavi sonuçları ümit verici değildir. Burada giant-cell akciğer karsinomaları ayrı bir histopatolojik grup teşkil eder.

I ve III üncü gurupları ise epidermoid tip karsinomalar ve ade-no karsinomalar olup resektable buldukları takdirde reseksiyon'u uygun olduğundan, bunların tanınması gereklidir.

Bu her iki tipde de irradiation ile daha iyi cevap alınabileceği, ve bunlarda daha uzun bir survie sağlanabileceği kabul edilir (BERNARD — ROSVİT).

İkinci phase, yâni tedavi kararı için de lezyonun, histolojik tipinden başka, klinik klassifikasyonda yeri, ve topoğrafik lokalizasyonu belirtilmelidir.

Ancak akciğer karsinomalarında klinik klassifikasyonun, yâni klinik stade'nin belirtilmesi, diğer tümörlerde olduğu kadar kolay değildir. Stade belirtilmesinde tomografi çok mühimdir. Bronchografi ve Bronchoskopi'den daha çok bilgi verebilir. Ancak Bronchoskopi Biopsiyi de imkân verdiği için, ayrı bir değer taşır.

Klinik klassifikasyonda mühim olan ve akciğerlere özel olan bir durumda, tümörün akciğerlerde topoğrafik lokalizasyonudur.

Topoğrafik lokalizasyonuna göre histolojik tiplerde de fark görülür. Belirli klinik tabloların meydana gelmesinde ve dolayısıyla tedavi kararlarında da topoğrafik lokalizasyonun etkisi vardır.

Topoğrafi bakımından akciğer karsinomaları, hiler yâni central, ve orta yani parahiler ve periferik tümörler olarak meydana çıktığı Radyodiyagnostik raporunda kayıt edilmiştir.

Hiler, orta bölge, ve periferik lokalizasyonların her birinde, tümör gelişmesi birbirlerinden farklıdır. Zira her birinde histolojik tipde ayrılır.

Central bölgede daha ziyade indifferencie, para-hiler bölgede her bir histolojik tipin husule gelebildiği, ve periferik tiplerde ise daha ziyade adeno- karsinoma ve epidermoid karsinoma husule geldiği görülmektedir.

Bunlardan apikal olan periferik akciğer tümörlerinin karakteristik klinik tablosu olduğu "pancoast tipi" bilindiği gibi, periferik olan giant-cell (giant-karsinomaların) da ayrı karakteristik bir klinik tablosu vardır.

Prof. Mutlu — Mesothelioma'lar için Hamdi Suat'ın "Coelothelioma" adını teklif ettiği ve kullanımının literatürde tutunmamış ya da benimsenmemiş olduğu görülüyor. Ancak, konuyu bugün de ele alacak olursak, Hamdi Suat'ın haklı olduğu görülür. Şöyleki; günümüzde kullanılan "Mesotheliom" deyimini tümörün, araya bir mezanşim dönemi girmeden, mezodermden doğruca differansiye olmuş dokulardan orijinini alan tümörleri açıklar ki, o zaman ürogenital sistemin, nephron bölümü dışındaki epithelial tümörleri de aynı kategoriye girmek ve öylece adlandırılmak gerekir. "Coelothelioma" deyimini ise seröz zarların mezodermal coeloma epitelinde orijinini alan bir tümörü açıklar. Kuşkusuz mesodermal'dir, mesothelial'dir ve "Mesotheliom"dur. Ancak "Coelotheliom" deyiminin "Mesotheliom"lar arasında seröz zarlarla ilişkisi ve onlarda lokalizasyonunu gösteren önemli bir değeri vardır.

Dr. Mustafa Kemal Gavuzoğlu:

Sayın konuşmacıları dinledik. Akciğer tümörlerinin tarihçesi, kliniği, endoskopisi, radyolojik tanısı, sitolojik yönü gözden geçirildi. Yararlandık. Sayın Prof. Aker bu hastalık için arama taramadan bahsettiler. Bu konuda bende birkaç cümle ile düşüncelerimi arz etmek isterim.

Akciğer kanserleri için, 1965 yılında İzmir'de Türk Tüberküloz Kongresi nedeniyle, bir panel düzenlenmiş idi. Bende panelde üye idim. O panelde "Bronş Kanserinin Erken Teşhisinde Sitolojik Muayenenin Önemi" nden bahsetmiştim. Bu yazım kongre kitabında çıkmıştır. Kanslerle mücadelede "Sitoloji Merkezleri" kurulmasında ısrar etmiş ve "Verem Taramasında Kanseri Araması" yapılmasını tavsiye etmiştim. Ayrıca, sitolog yetiştirilmesini ve her türlü kanserle mücadele için Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'na bağlı bir "Genel Müdürlük" kurulmasını teklif etmiştim. Sonradan bu hususta ilgilileri ikaz etmiştim. Bakanlıkta bir şube müdürlüğü kurulduğunu öğrendim. Fakat, bu yeterli olmamıştır. Bu konuda yıllardan beri çalışan bir cerrah olarak üzüntü duymaktayım.

Sayın arkadaşlar, günde ortalama 4-5 akciğer kanseri görmekteyim. Vak'aların 71%'i klinik olarak inoperabldır. Müdahale endikasyonu olanlardan da iyi cerrahi sonuçlar alınamamaktadır. Radyolojik imaj veren akciğer kanserleri ekseriyetle ilerlemiş kanserlerdir. Kanserin erken teşhisi için eğitime çok önem vermelidir. Sitolog yetiştirmelidir. Radyolojik imaj vermeden akciğer kanserlerini meydana çıkarmağa çalışılmalıdır. Benim radyolojik imaj vermeyen akciğer kanserli ameliyat olmuş vak'alarım vardır. Belki takdim imkânım olur.

Bana konuşma fırsatı veren sayın Başkana teşekkür eder, hepimize saygılar sunarım.

EPİDERMOİD KARSİNOM PATOLOJİSİ

Dr. Emek ÖZEN

Son 50 sene zarfında akciğer kanseri insidansı birçok memlekette artış göstermiştir. Bu artışın hızı memleketten memlekete değişmektedir. Birçok akciğer tümörleri az diferansiye olduğundan tümörlerin tiplendirilmesinde güçlük ortaya çıkmaktadır. Bu bakımdan bu problemi çözmek üzere WHO 1958'de bu konuya eğilmiş. Akciğer tümörleri konusunda eksper olan Prof. Kreyberg, Liebow, Uehlinger, Hamperl bir orgainzasyon meydana getirerek 1965'de nihayet bulan bir çalışma yapmışlar ve akciğer tümörlerinin tiplendirilmesinde umumi prensiplere varmışlardır. İlk sınıflamayı 1926'da Marchesani 26 vak'a üzerinde yaparak 4 tip tarif etmiştir. Bu sınıflama 25 sene değişmeden tatbik edilmiştir. Bu tipler şunlardır:

- a. Bazal cell (Oat cell karsinomaya tekabül ediyor.)
- b. Polimorfosellüler karsinom
- c. Keratinize epidermoid karsinom
- d. Silindirik cell adenokarsinom

Son sınıflamada esas alınan noktalar ise:

- 1 — Orijin dokusu tanınabilen komponentlerden meydana gelmiş tümörler (adenokarsinom, epidermoid karsinom),
- 2 — Karakteristik regüler bir dizilme gösteren tümörler (karsinoid),
- 3 — Gudde yapısı olmaksızın müsine benzer maddelerle birlikte olan tümörler,
- 4 — Hücrelerin şekil, hacim ve gelişim paternlerine göre tanımlanabilen tümörler (ufak hücreli anaplastik karsinom),
- 5 — Sellüler form ve hacim bakımından tamamiyle irregüler olan tümörler son senelerde görülen akciğer kanseri artışı epidermoid karsinom ve ufak hücreli anaplastik karsinom tipinde görül-

mektedir. Bu iki tip kanser etyolojik faktörler yönünden benzeşirlerse de klinik, gelişim hızı, metastaz yolları ve tedaviye cevap yönünden farklı durum gösterirler.

Kreyberg isimli müellif ise akciğer kanserini iki guruba ayırmış:

- 1 — Epidermoid ve ufak hücreli karsinom,
- 2 — Adenokanser ve alveolar hücreli karsinom.

Birinci guruptaki kanserler erkeklerde ve şehirde oturanlarda görülür. Bazı raporlar epidermoid kanseri prognoz yönünden iyi, bazı raporlar ise adenokanseri iyi göstermektedir. Bazı yazarlar ise ikisi arasında fark olmadığını, birinin çabucak gelişmesine mukabil, diğerinin hızlı metastaz yapması, her ikisinin de prognozunu aynı neticeye vardırđını belirtirler.

WHO'nun histolojik klasifikasyonunda ilk plânda yer alan epidermoid karsinom ise spinosellüler karsinom veya yassı hücreli karsinom olarak da anılır. Bu tümör daha ziyade üst loblarda sıktır ve %53 nisbetinde sağda meydana gelir. Tümörün bronşda yerleşmesi şöyledir⁶:

- 1 — Santral olanlar: Esas ana bronşda veya ilk dallanma sahasında %65 olur.
- 2 — Segmental olanlar: Segmental bronşlarda %23 olarak yerleşir.
- 3 — Periferel olanlar: Küçük periferik bronşlarda %12 oranında gelişir.
- 4 — Multiple olanlar: Yukarıda bahsi geçen sahaların karışımı veya bronşda multiple tümörler halinde olur.

Erken safhada tümörün gelişimi şöyle olur: Narin olan bronşial mukoza hafifce kalınlaşır, hiperemiktir, ince granüler bir yapısı vardır. Bu durum birkaç cm²'lik sahada olabilir, fakat lümeninde göze çarpan bir daralma olmayabilir. Tümör geliştikçe bronş duvarında asimetrik bir gelişim olur. Bu gelişim ya parankim içine doğru veya bronş lümenine doğru olabilir. Bu durum nadir olmakla beraber ekzofitik endobronşial karsinoma diye adlandırılır. Karsinom polipoid veya papillomatö tipte olup bronşial duvarda invazyon olabilir. Bu şekilde endoskoplâ biyopsi tarzında alınarak tedavi edilmiş vak'alar rapor edilmiştir. Daha sık rastlanan tümör gelişimi bronşda progresif bir daralma ve bronkusun gelişen tümör nedeniyle daralmasıdır. Lümen parsiyel tıkanınca obstrüktif anfizem yapar. Tam tıkan-

ma olduğu takdirde kollabe olan sahada iltihap, organize pnömoni, abse, bronşektazi veya gangren olur. Pnömoni veya abse bir kanserin ilk belirtisi olabilir. Epidermoid tümörün kesit yüzü soluk gri veya beyaz renkte olup, tümör sert ve çevreye infiltredir. Tümörün periferik kısmında antrakozisle beneklenme görülür. Sarı opak benekler bilhassa epidermoid kanserlerde olur. Tümör büyüdükçe santral kısmında iskemik nekroz olur, yumuşar, bu sahada bronşla atılabilir. Böylece balgam tümör hücrelerinden zengin olur. Epidermoid tümörlerde (10-30% nisbetinde) santral kaviteasyon olur. Radyolojik tanıda bu karışıklığa yol açabilir. Akciğer absesi veya enfekte akciğer kistini andırabilir. Bu tümörlere sekonder olarak fungus da eklenebilir. Anaplastik karsinomlarda kaviteasyon az olur. Adenokanserlerde ise kaviteasyon vasat derecede olur⁴.

Gene hızla gelişen neoplazmlar oksijenli kana fazla ihtiyaç gösterir. Akciğerlerde bu kan bronşial arterlerden temin edilir, dolayısıyla bu damarlar genişler ve neoplastik doku içinde zengin bir şebeke yaparlar. Bu nedenle 1/3 vaka'da fatal hemorajiler meydana gelir³.

Epidermoid karsinom direkt ekstansiyonla ve lenfatiklerle yayılır. Toraks duvarını tutan tümörler daha ziyade epidermoid vasıftadır. Adenokanserler ise kan ve lenf yoluyla yayılır. Anaplastik kanserler ise akciğer içinde ve dışında başlıca lenfatiklerle yayılır. Epidermoid karsinom bronş yoluyla da yayılır ve kanseröz pnömoni olur. Lenfatikler yoluyla metastaz önce hiler bölgeye, sonra medias-tinal ve supraklaviküler lenf nodlarına olur. Kan yoluyla yayılım uzak bölgelere olur. Bu bölgeler karaciğer, kemik, sürrenal, böbrek, beyin, kalb, perikard pankreasdır. Koletskinin otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz insidansı en az squamöz tümörlerdedir (35%). Adenokanserlerde daha yüksek 86%, anaplastik olanlarda 89%'dur.

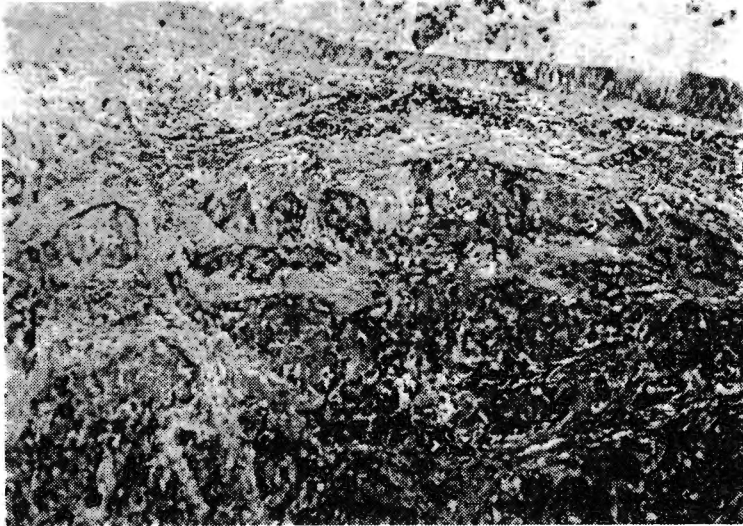
Ekstansiyonla yayılan epidermoid kanserler pulmoner arter veya vena basınç yapar veya superior vena kava etrafında bulunur. Bu bilhassa tümör sağ bronkusda olursa meydana gelir. Baş, boyun, üst ekstremitede venöz distansiyon, ödem ve siyanoz görülür. Büyük damarların duvarında meydana gelen erozyonlarla fatal kanamalar olabilir. Hiler gelişen tümör, trakea yanında seyreden reküran, larengeal ve frenik sinirleri tahrib edebilir. Perikardiyuma uzanabilir. Eğer tümör plevraya ulaşırsa seröz veya sanginö bir efüzyon olur. Kaviteli tümör plevraya açılırsa ampiyeme sebep olur. Plevraya tümör ekilmesiyle kalın bir tabaka teşkil eder, bütün ak-

ciğeri bir mezotel gibi örtebilir. Bir apikal tümör komşu kaburgaları, vertebraları, brakial pleksusu tahrib edebilir. Servikal sempatik trunkusa invazyon neticesinde Horner sendromu (Üst göz kapağında ptosis, pupilde myozis ve yüzün o tarafında terlemede azalma) olur.

Pankoast sendromu (Superior Sulkus tümörü) da meydana gelebilir. Yalnız bu sendromu apikal fibrozis ve tüberküloz da meydana getirebilir.

Hartman isimli müellif akciğer kanserli vak'alarda bronşial kartilajda proliferatif değişiklik olmaktadır der⁴.

Mikroskopi: Epidermoid karsinomlar bronkojenik karsinomların %45-60'ını teşkil eder. Adenokanserler %9-12 kadardır. Geri kalanı anaplastik karsinomadır. Çok fazla kesit incelendiğinde yukarıda belirtilen histolojik tiplerin karışımına rastlanır, bunun nisbeti hakikaten yüksektir. Hâkim olan dokuya göre sınıflamada hastanın yaşı, cinsi, klinik arasında ilişkiler kurulur. İyi diferansiye epidermoid kanserler deridekine benzer şekilde keratinizasyon gösterirler (Şekil: 1). Bu tip tümörler azınlıkta olup geri kalan epidermoid

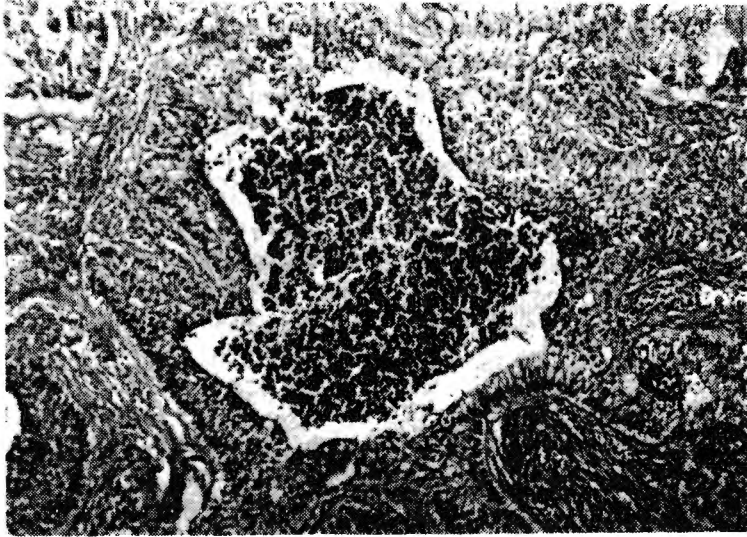


Şekil: 1 — Glob korneleri havi iyi diferansiye epidermoid karsinom, akciğer
H.E x 75

kanserler az keratinizasyon gösterirler. Az diferansiye epidermoid kanserler ve anaplastik karsinomlar arasında ayırım keyfidir, biraz da güçtür. Primer pulmoner kanser, metastazlarına nazaran az ve-

ya çok diferansiye olabilir. Bazı epidermoid kanserler son derece pleomorfizme meyyaldır. Bazan sarkomayı hatırlatacak derecede iğ şeklinde hücreler ve mültinükleuslu tümör dev hücreleri bulunabilir. Bazı lezyonlar karsino sarkom olarak düşünülebilir³.

İyi diferansiye olan karsinomlarda epitelyal pearl formasyonu, intersellüler köprücükler, hücre büklümleri vardır (Şekil: 1). Bazan sadece prekeratine bağlı koyu eozinofilik münferit olarak keratinize hücreler vardır. Hücreler kordonlar, demetler teşkil ederek vasküler konnektif dokuyla ayrılırlar. Sellüler pleomorfizm umumiyetle barizdir, fakat mitozlar çok olmayabilir. Tümör adasının dış hücre tabakası palizad tarzındadır (Şekil: 2) ve bu muayyen bir açıda ke-

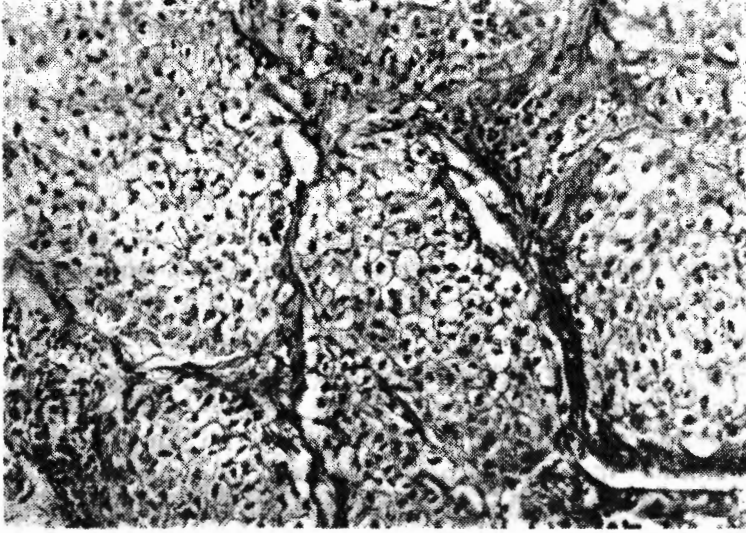


Şekil: 2 — Epidermoid karsinomda tümör adasının dışında palizad tarzındaki hücreler ve ortada nekroz görülmektedir. H.E x 75

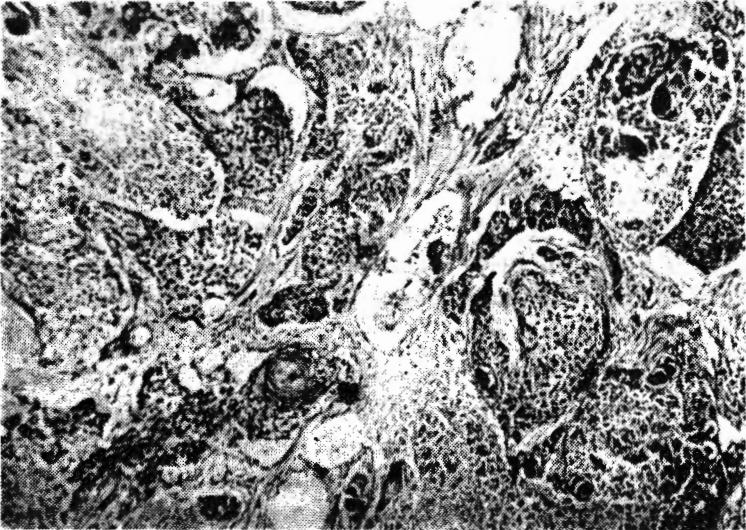
sildiğinde pseudoglandüler görünüm verebilir. Bazı tümör hücreleri de taşlı yüzük manzarasındadır, fakat müsin boyası negatif olabilir (Şekil: 3).

Epidermoid karsinomlar orijinlerini bronşun yüzey epitelinde almaktadır (Şekil: 4). Bunun delili olarak da Ca in situ sahalarının yalnız invaziv tümör sahalarına bitişik olmayıp mukozanın diğer sahalarında da bulunduğu görülür. Çok kuvvetle muhtemeldir ki karsinom nadiren mutad metaplastik epitelden gelişir, halbuki çeşitli nedenlerle metaplazi olayı çok sıktır, karsinom ise nadirdir. Bron-

kusun epidermoid kanseri squamöz metaplazi ile birlikte ve sık olarak da epidermoid Ca insitu ile birlikte bulunur. Ca insitu invaziv tümörün periferinde veya aynı akciğerde multiple sahalarda veya



Şekil: 3 — Sitoplazmaları vaktülizasyon gösteren atipik spinal T. hücreleri.
H.E x 190



Şekil: 4 — Bronş epiteli altında indiferan görünümde epidermoid tümör odakları. H.E. x 75

trakeobronşial ağacın diğer kısımlarında mevcut olabilir. Epidermoid kanserler umumiyetle az diferansiyedir, fakat bariz keratinizasyon gösteren ve yavaş gelişimli vak'alar rapor edilmiştir⁵.

Etyopatogenez: Akciğer kanseri etyolojisinde yer alan tüberküloz, asfalt katranı, influenxa, antrakozis, antrakosilikozis, kromat ve nikele maruz kalma, asbestoz, maden ocaklarında radyoaktiviteye maruz kalma, familyal tandans gibi faktörler bu kanserin artışında küçük bir fraksiyonu teşkil eder⁶.

Sigara içme ile akciğer kanserinin bilhasas epidermoid tipin bağıntısı fazla görülmektedir. Epidermoid karsinom ve oat cell karsinom vak'alarında erkek hastalar 100% sigara çok içmektedirler. Epidermoid kanserli kadın hastaların 1/3'ü sigara içmemektedir. Sigara içen ve şehirlerde oturan hastalar, köyde oturup sigara içenlere nazaran daha fazla akciğer kanseri olmaktadır⁵. Bu şunu telkin eder: Şehirlerdeki hava kirliliği hassas olan erkek şahıslarda tütünün karsinojenik tesirini artırır. Ancak Dr. Öktem'in⁷ serisinde akciğer kanserli vak'aları daha çok köylüler teşkil etmektedir. Otör de bu durumu köylülerin erken yaşta sigaraya başlamaları, sigara kalitelerinin düşük olması, toz ve dumana daha çok maruz kalmalarına bağlamaktadır. Dr. Saatçi'nin⁸ 127 vak'alık serisinde de hastaların ekserisi köylüdür. Yaş, cins, histolojik tip olarak literatüre uymaktadır. Auerbach⁹ ve arkadaşları nekropsi olarak inceledikleri 117 vak'anın trakeobronşial ağacı üzerindeki izlenimleri bronş kanseri ve çok sigara içmenin arasındaki bağlantıyı gösterdi. Epitelde bazal hücre hiperplazisi, stratifikasyon, squamöz metaplazi ve Ca. in situ tesbit edildi. Bu olay istaistik olarak önemli görülmektedir. 60 epidermoid kanserde %35 bulundu. Ca in situ invaziv tümörün periferinde olduğu gibi diğer sahalarda da bulunabilir.

Wolf'un¹⁰ incelediği 298 Kanadalı kadında (25-54 yaşları arasında) çok sigara içen ve az sigara içenlerden ibaret guruplar vardı. Sigarayı çok içenlerde makrofajlarda karbon partikülleri daha fazlaydı. Vasat derecedeki squamöz cell metaplazi ve diskaryozis de fazlaydı.

Deaner'in¹¹ serisinde kadın hastalar mevcut olup son senelerde akciğer kanserlerinde bu cinste bir artım görülmüştür. Bu incelemede de epidermoid ve indiferan karsinomlar fazla sigara içim ile paralel gitmektedir. Epidermoid ve indiferan lezyonlar 50 yaş civarında, adenokanserler ise 40 yaş civarında görülmektedir. Prognoz kadınlarda daha kötü sevretilmektedir.

97 köpekle yapılan bir eksperimental^{12 13} çalışmada günde 12 sigara köpeklere özel bir şekilde içirilerek 876 gün izlenim yapıldı. Neticede pulmoner anfizem, fibrozis, bronşdaki hiperplastik gaddelerde genişlemiş goblet hücreleri, bronş epitelinde atipik nükleuslar bulundu. Filtreli sigara içen köpeklerde bu değişiklik azdı, filtersiz 6210 sigara içen köpekte epidermoid karsinom gelişti, diğer gelişen tümörler bronkioloalveolardı.

Kessler¹⁴ diabet ve kanser arasında muhtemel genetik bir ilişki üzerinde durdu. 26 yıl zarfında 21447 diabetli arasında kanser gelişimi tetkik edildi. Erkek diabetikler arasında akciğer kanseri bilhassa seyrekti. Ama kadınlar arasında durum öyle değişti.

John Cottrell¹⁵ akciğer kanserlerinin çeşitli hormonal disfonksiyon yaratmaya sebep olan polipeptidleri çıkardığı konusunu incelemektedir. Akciğer tümörlerinin karakteristiği muayyen endokrin sendromla birlikte oluşudur. Kemiklerde metastaz olmaksızın hiperkalseminin mevcudiyeti epidermoid kanserlerde rastlanan bir bulgudur¹⁶. Bu tümörler aynı zamanda gonadotropin sekresyonu yapmaktadır. Gonadotropin sekresyonu yapan bronkojenik kanserlerde östrojen seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda jinekomasti vardır. Dokuda PAS pozitif maddenin bulunuşu gonadotropin için bir anahtar olup immünofluoresan ile gonadotropin sekresyonu belirtilebilir.

Milton¹⁷ ayırıcı tanıda mide, böbrek, sürrenal, rektum, pankreas gibi organlardan akciğere olan tek nodül metastazların yaratabileceğini belirtir. Duktal veya glandüler karsinomların metastazları epidermoid karsinom şeklinde görülebilir. Ekstratorasik epidermoid karsinom primer epidermoid karsinoma nazaran daha fazla keratinizasyon ihtiva eder. Küçük arterlerde embolilerin bulunuşu metastatik olanları ayırdettirebilir.

Greenberg'in¹⁸ yazısında gastroentestinal sistem, üriner sistemin primer tümörlerinin %25 metastaz yaptığı, oral kavite tümörlerinin %10 yaptığı belirtilir. Böbrek kanserinde bu oran %75'dir.

Prognoz: Epidermoid kanser en iyi prognoza sahiptir. Kan damarları invazyonu ve lenf nodu metastazı eşit derecede prognostik ehemmiyeti haizdir. Erken eksploratris torakotomi rezeksiyon için uygun olan vak'a adedini artırmaktadır. Pnömetomi veya lobektomi geçiren hastalar 5 yıl yaşama süresini 22% olarak gösterdiler. İlk muvaffakiyetli akciğer rezeksiyonu epidermoid kanser için 1933 de Dr. Evarts A. Graham tarafından yapıldı. Bu hasta 30 yıl sonra bununla ilgili olmyan bir hastalık nedeniyle öldü.

L İ T E R A T Ü R

1. Leiv Kreyberg, A. A. Liebow, E. A. Uehlinger: Histological typing of lung tumors. International histological classification of tumors No. 1, World Health Organization, Geneva, 1967.
2. William Weiss et al (Katherine R. Boucot, David A. Cooper): The histopathology of bronchogenic carcinoma and its relation to growth rate, metastasis and prognosis, *Cancer* 26, 1970 p. 965-970.
3. Averill A. Liebow: Tumors of the lower respiratory tract, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1952, p. 63.
4. William L. Watson: Lung Cancer, A study of five thousand Memorial Hospital cases, the C.V. Mosby Company, 1968, p. 35.
5. L. A. Ackerman: Surgical Pathology, 1968, p. 224.
6. David G. Ashbaugh, William R. Waddell: Silicoma and Carcinoma of the lung, the journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Vol. 59, No. 3, March 1970, p. 352.
7. Dr. Kemal Öktem : Bronş kanserlerinin etyopatogenezi hakkında araştırma, *Tüberküloz ve Toraks* 18, 5, 1970, 333.
8. Haydar Saatçı, İhsan Adalı: 127 vak'a münasebetiyle akciğer kanserleri, *Sağlık Dergisi*, Cilt 39, 1965, sayfa 8-A.
9. Oscar Auerbach et al.: Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung, *The New England Journal of Medicine* ,Vol 256, January 17, 1957, No. 3, p. 97.
10. Woolf C.R. and J. T. Suere: The respiratory effects of regular cigarette smoking in women. *Amer. Rev. Resp. dis.* 103 (1): 26-37, 1971.
11. R. M. Deaner, M. J. Trummer: Carcinoma of the lung in women, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 59, 1970, p. 551.
12. E. Cuyler Hammond, Oscar Auerbach, David Kirman, Lawrence Garfinkel: Effects of cigarette smoking on dogs. *Arch. Environ. Health*, Vol 21, dec 1970, p. 740.
13. Oscar Auerbach et al.: Pulmonary neoplasms, *Arch. Environ. Health* - vol 21, dec 1970 p. 754.
14. Kessler, I. I.: A genetic relationship between diabetes and cancer, *Lancet*, 1 (7640): 218-220, 1970.
15. John C. Cottrell, Kenneth L. Becker, Mary J. Matthews, Charles Moore: The histology of gonadotropin-secreting bronchogenic carcinoma, *The American Journal of Clinical Pathology* Vol. 52, No. 6, 1969, p. 720.
16. Cragg, J.: Endocrine and metabolic disorders in bronchial carcinoma, *British Medical Journal* 2:110-1, 10 April, 1971.
17. M. B. Rosenblatt, J. R. Lisa and F. Collier: Criteria for the histologic diagnosis of Bronchogenic Carcinoma, *Diseases of the chest* 51, 1967, p. 587.
18. B. E. Greenberg and J. M. Young: Pulmonary metastasis from occult primary sites resembling bronchogenic carcinomas, *Dis. Chest*, 33:496, 1958.

AKCİĞERİN ADENO KARSİNOMALARI VE BUNLARIN İNDİFERANSİYE FORMLARI HAKKINDA DÜŞÜNCELER

Dr. Recai İLÇAYTO

Akciğer adenokarsinomaları orijinlerini bronş glandlarından alarak gelişir. Diğer taraftan malignite potansiyeli çok düşük olan bronşial adenomalarda orijinlerini aynı yerden alırlar. Bundan başka bronkogenik epidermoid indifferansiye karsinomaların rezerv hücrelerden geliştiği gösterilmiştir¹⁶. Bilindiği gibi rezerv hücreler multipotansiyel karektore sahiptirler. Yani rezerv hücreler hem yüzeysel mukoza yapma gücüne hem de gland formasyonları teşkiline muktedirdir. Böyle bir kesimden orijinini alacak yeterli diferansasyon göstermeyen tümörlerin teşhisindeki güçlük aşıkârdır. Takdim ettiğim vak'alar bu noktanın önemini belirtmekte faydalı olacaktır. Çok defa bronkogenik orijinli indifferansiye anaplastik (küçük hücreli kanserler: spindle, oat, yuvarlak hücreli v.s. tip) hatta pleomorfik giant cell tümörler muhtelif kesitlerde ve muhtelif alanlarda dikkatle incelendiğinde gland veya asini yapma potansiyellerini koruduklarının gösterilmesi mümkündür^{1 4 6 8 10 14 17}.

Bazı araştırmacılar akciğer adenokarsinoma ve bronşiyoler karsinoma etiyojüsünde, geçirilmiş iltihapların bıraktığı nedbe dokusunun tümörün başlamasına sebep olduğunu bildirmişlerdir^{4 6 14 17}.

Bennett' adenokarsinoma vak'alarının yarısının skar ile birlikte bazılarının da atipikal metaplazilerden geliştiğine değinmiş, atipikal metaplazileri skar dokusunun husule getirdiği etkenin irritasyonuna bağlamıştır.

Son senelerde bronkogenik kanserlerin indifferansiye anaplastik formlarının artışı yanında indifferansiye adenokarsinomalarının da artması muhtemel görülmektedir.

Akciğerin adenokarsinomaları erkeklerde kadınlara nazaran 2/3 oranında fazla görülmektedir! Bronşiyoler karsinomalar ise bazı araş-

tırcılara göre iki cinste de eşit veya kadınlarda biraz daha fazla görülmektedir^{2 4 17}.

Akciğer kanserlerinin %9-12'sini adenokanserler teşkil eder.

İndiferansiye bronkogenik karsinomaların sigara ile ilişkisi ve son yıllarda artması yanında adenokarsinomalarda bariz bir beraberlik gösterilememiştir.

Bazı yayınlarda bronşiyoler karsinomaların ayrı bir tümör tipinden çok adenokarsinomaların bir varyetesi olduğu belirtilmektedir^{7 10 15}. Bu yayınlarda hepsine birden adenokanser deyimi kullanılmaktadır.

Adenokarsinomaların multisantrik orijinli olması da birçok yazar tarafından reddedilmektedir. Örneğin Hawkin⁵, Liebow¹⁷ soliter kanserli hastalarda fasılalı radyolojik tetkikleri ile sonradan multisantrik foküslerin yayıldığını tesbit etmişler, böylece multisantrik orijinden gelişmesinden ziyade intra pulmoner lenfatik bir yayılma veya aspirasyon metastazı fikrini teyit etmişlerdir.

Bizim vak'alarımızın bazılarında müşahade ettiğimiz gibi bazı araştırmacılar geniş vak'alar üzerinde taramalar yaparak adenokarsinomaların değişik kesitlerinde değişik tümör türleri (sarkomatö, bronşiyoler karsinoma, yassıepitel karsinoma adacıkları ve anaplastik kanser formları) tesbit ettiklerini bildirmişlerdir^{1 8 10}.

Bazı yayınlarda da bronkogenik karsinomaların indiferansiye formlarının adenokarsinomaların iyi diferansiye olmamış tipleriyle birbirinden ayırt edilmesinin güçlüğüne işaret edilmiştir^{7 9 10}. Diğer bir problem olarak bronşiyoler ve akciğer adenokarsinomalarının metastatik adenokarsinomalardan yalnız mikroskobik görüntüleri ile ayırt edilmesinin mümkün olmadığı gösterilmiştir.

Akciğer karsinomalarının histolojik tiplerinin ayırt edilmesinin güçlüğü evvelce de işaret edildiği gibi bu tümörün muhtelif kesitlerinde ayrı tip histolojik yapıda görünümünün meydana çıkmasındandır. Willis'in¹⁹ bu nedenle akciğerin yalnız bir kanseri vardır o da akciğer kanseridir ifadesi akciğer tümörlerinin klasifikasyonundaki güçlüğüne izah eden bir espridir.

MATERYAL—METOD

Enstitümüz arşivinin son beş yıllık (1966-1971) tetkikinde onyedibin biopsi ve otopsi materyali içerisinde görülen iki yüz kırk iki akciğer lezyonu arasında otuzüç akciğer neoplazisi mevcut olduğu

tespit edilmiştir (Şama 1). Diagnoza göre bunların klasifikasyonu yapılmış (Şama 2) bunların içerisinde konumuzla ilgili beş adenokarsinoma vak'ası tespit edilmiştir. Enstitümüzden verdiğimiz bu rakamlar elbetteki bir istatistik mahiyetinde değil yalnızca bir bilgi vermek içindir. Bunlardan biri oldukça differansiye diğer dördü ise indifferansiye formdadır. Arşivi daha eski yıllara dayanan ve göğüs cerrahi servisi ile organize müesseselerde vak'a çokluğu dolayısıyla daha fazla örnekler verilmesi mümkündür.

Vaka' 1: K.A. Erkek, 28 yaşında, skalen biopsi tetkiki: 577/1967. Patolojik diağnoz: İndifferansiye bronkogenik karsinoma metastazı.

Aynı şahsın otopsi 17/67 tetkikinde sol akciğer hilusunu içerisine alan ve lobların periferilerine yaklaşık tümör infiltrasyonu, pankreasta 3-4 cm. çapında globüler demarke tümör.

Teşhis: Bronkogenik orijinli indifferansiye adenokarsinoma ve pankreasta metastaz.

Vak'a 2: M.T. Erkek, 65 yaşında, öksürmekle ağzından gelen parça, tetkiki: 926/1969, Patolojik diağnoz: Bronkogenik indiferansiye adenokarsinoma.

Vak'a 4: A.Ö. Erkek, 55 yaşında sol pnömektomi materyali 1969. Patolojik diağnoz: Yer yer adenokarsinomaya diferansiye büyük hücreli bronkogenik karsinoma.

Vak'a 4: A.Ö. Erkek, 55 yaşında sol pnömektomi materyali 173/1971. Patolojik Diağnoz: İndiferansiye adenokarsinoma.

Vak'a 5: R.B. kadın, otopsi 88/1968. Patolojik diağnoz: Genellikle diferansiye akciğer adenokarsinoması ve pankreasta, karaciğerde fibröz kapsüllü metastaz.

T A R T I Ş M A

Başta belirttiğimiz gibi vak'alarla ilgili olarak akciğer adenokarsinomalarının müşterek orijininin dolaylı bilhassa az diferansiye olmuş vak'aların bronkogenik (indiferansiye, anaplastik, spindle, oat, yuvarlak hücreli kanser) formlarıyla ayırt edilmesi güçlüğü yanında glandüler formatif potansiyelini kısmen muhafaza etmesi ile bir dereceye kadar teşhise gitmeye imkân vermektedir.

Vak'a 1: Slayt 1 — Skalen biopsi, hücreden fakir, hiyalini stroma içerisinde lenfositleri hatırlatan alveoler hücre gruplarını göstermektedir.

Vak'a 1: Slayt 2 — Aynı alanın daha büyütülmesi ile dar sitoplazmalı lenfositlerin rozet formasyonları seçilebilmektedir.

Vak'a 1: Slayt 3 — Otopside akciğerden yapılan kesitte hiyalini vasıfta stromanın alveoler yapısı içerisinde pnömoniye hatırlatan massif hücre yığınlarında asiner yapı belirli şekilde izlenilememektedir. Bu manzara küçük hücreli bronkogenik karsinoma intibasını vermektedir.

Vak'a 1: Slayt 4 — Halbuki akciğerden yapılan diğer kesitlerde küçük epitelyal vasıftaki hücreler asiner formasyonlara yaklaşık diziler göstermektedir.

Vak'a 1: Slayt 5 — Aynı vak'anın pankreas metastazında yer yer papiller ve yer yer de asiner yapı daha bariz şekilde diferansiye olmaktadır. Bu nedenle bu vak'a adenokarsinomanın indiferansiye formu olarak teşhis edilmiştir.

Vak'a 2: Slayt 6 — Garip bir tesadüf eseri evvelden de bildirdiğimiz gibi bu kesitler hastanın öksürmesi ile ağızdan gelen parçadan hazırlanmıştır. Görüldüğü gibi çok ufak indiferansiye hücreler burada da asiner yapılar yapmaktadır. Bu vak'ada teşhisimiz indiferansiye bronkogenik adeno karsinomadır.

Vak'a 3: Slayt 7 — Kısmen trabeküler kısmen duktal ve asiner manzarada oldukça büyük, sitoplazma hudutları aşikâr olmayan, nukleuslar hiperkromatik irregüler manzarada olan bu tümörde gland formasyonları göstermektedir. Çok yerde atipik mitoz aşikârdır. Vak'a oldukça diferansiye adenokarsinoma olarak diagnoze edilmiştir.

Vak'a 4: Slayt 8 — İndiferansiye bronkogenik spindle sel karsinoma intibasını veren bu slayte dikkatle bakılınca bilhassa orta kısımlarda ve çevrelerde asiner yapı tefrik edilmektedir.

Vak'a 4: Slayt 9 — Aynı kesitlerin çevresinde odaklar halinde sarkom intibasını veren bir alan tespit edilmiştir.

Vak'a 4: Slayt 10 — Aynı vak'anın biraz daha büyütülmesinde striasyon aranmış görülmemiştir.

Vak'a 4: Slayt 11 — Aynı alanlarda çok büyütmelelerde adenoid yapı intibası alınmıştır. Bu transformasyon olayı dışında vak'a indiferansiye adenokarsinoma olarak kabul edilmiştir.

Vak'a 5: Slayt 12 — Akciğerde diferansiye muhtelif çaplarda glandüler yapı orta büyütme ile bile tefrik edilmektedir.

Vak'a 5: Slayt 13, 14, 15 — Aynı alanlardan muhtelif büyütmelelerde glandüler yapı daha belirli şekilde tanınmaktadır.

Vak'a 5: Slayt 16 — Halbuki bu kadar bariz diferansiye bir adenokarsinomada, bitişik alanlarda indiferansiye küçük hücreli kanserleri hatırlatan sahalara görülmektedir.

Vak'a 5: Slayt 17 — Aynı tümörün pankreasta görülen metastazı bariz şekilde fibröz kapsülle çevrelenmektedir.

Vak'a 5: Slayt 18 — Pankreastaki adenokarsinoma metastazı diferansiye formundan ziyade indiferansiye formu göstermektedir.

S O N U Ç

Demonstre ettiğimiz slaytlerde görüldüğü gibi diferansiye form adenokarsinomalar indiferansiye metastaz yapabildiği gibi çevresinde de indiferansiye alanlar meydana getirebilmektedir. Diğer taraftan indiferansiye bronkogenik (bronkogenik, anaplastik, küçük hücreli) karsinomalar dikkatle incelendiği takdirde bunların indiferansiye adenokarsinomalar olduğu kanısını uyandırmaktadır. Vak'a 5 de izlendiği gibi gastro intestinal sistemde metastaz tesbit edilseydi bu vak'anın primer akciğer adenokarsinoması olduğunu söylemek ileri derecede güç olacaktı. Fakat otopsinin dikkatle yapılmış olmasına rağmen gastro intestinal sistemde tümöre rastlanmamıştır. Bilindiği gibi akciğer primer tümörlerinin her türlü diağnozunda metastatik olup olmama keyfiyeti çok defa problem olmaktadır.

T a b l o : I

ARŞİVİMİZDE 1966-1971 YILLARINDAKİ AKCİĞER LEZYONLARI

(Genel biyopsi ve otopsi, 17 000 materyelden)

	K	E	Top.
AKCİĞERİN NEOPLAZM DIŞINDA TETKİK EDİLEN MATERYEL MİKTARI (Dolaş. boz., Obstr. lez., Spes. ve Nonspes. ilti.)	64	145	209
AKCİĞERİN NEOPLAZMLARI	12	21	33
	76	166	242

T a b l o : II

AKCİĞER NECPLAZMLARININ DİAGNOZA GÖRE KLASİFİKASYONU

(1966-1971) (33 Vak'a, Otopsi ve Biyopsi)

I. BRONKOGENİK	
Epidermoid Ca	4
İndiferansiye (anaplastik)	
Küçük hücreli ve pleomorfik	3
Adenokarsinomalar	
Differansiye	1
İndiferansiye, asiner	4
II. BRONŞİAL ADENOMALAR	
Karsinoid Tümör	1
III. NADİR TÜMÖRLERİ	
Mukoepidermoid tümör	1 (Malign form)
IV. TERATOMA VE HAMARTOMALAR	
Teratomalar	1
Hamartomalar	1
V. SEKONDER TÜMÖRLERİ VE LÖSEMİ İNFİLT.	
Sekonder Tümörler	10
Lösemi İnfiltrasyonu	3
VI. MEZOTELİOMALAR	
Benign	3
Malign	1

L İ T E R A T Ü R

1. Bennet, D.E., Sasser, W.F., and Ferguson, T.B.: Adenocarcinoma of the lung in man: a clinicopathologic study of 100 cases. *Cancer* 23:431-439, 1969.
2. Berkheiser, S.W.: The prognostic significance of lung cancer of peripheral origin. *Dis. Chest.* 42:392-397, 1962.
3. Carrol, R.: The influence of lung scars on primary lung cancer. *J. Path. Bact.* 83:293-297, 1962.
4. Fizpatrick, H. F., Miller, R. E., Edgar, M. S., Jr., and Begg, C. F.: Bronchiolar carcinoma of the lung: a review of 33 patients. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 42:310-324, 1961.
5. Hawkins, J. A., Hansen, J. E., and Howbert, J.: A clinical study of bronchiolar carcinoma: a clue to unicentricity or multicentricity. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 88:1-5, 1963.

6. Hewlet, T. H., Gomez, A. C., Aronstam, E. M., and Steer, A.: Bronchiolar carcinoma of the lung: review of 39 patients. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 48:614-624, 1964.
7. Hukill, P. B., and Stern, H.: Adenocarcinoma of the lung: histological factors affecting prognosis: a study of 38 patients with resection and 5-year follow-up. *Cancer* 15: 504-514, 1962.
8. Kern, W. H., Jones, J. C., and Chapman, N. D.: Pathology of bronchogenic carcinoma in long-term survivors. *Cancer* 21:772-780, 1968.
9. Liebow, A. A.: Bronchiolo-alveolar carcinoma. *Advances Intern. Med.* 10: 329-358, 1960.
10. Lisa, J. R., Trinidad, S., and Rosenblatt, M. B.: Site of origin, histogenesis, and cytostructure of bronchogenic carcinoma. *Amer. J. Clin. Path.* 44:375-384, 1965.
11. Luders, C. J., and Themel, K. G.: Cicatricial cancers of the lungs as a contribution to the pathogenesis of the peripheral carcinomas of the lungs. *Virchow. Arch. Path. Anat.* 325: 499-551, 1954.
12. Meyer, E. C. and Liebow, A. A.: Relationship of interstitial pneumonia, honey-combing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer* 18:322-351, 1965.
13. Raeburn, C., and Spencer, H.: Lung scar cancers. *Brit. J. Tuberc.* 51:237-245, 1957.
14. Sherwin, R. P., and Laforet, E. G.: The enigma of bronchiolar carcinoma: histopatologic clues in 53 cases. *Dis. Chest.* 43:504-512, 1963.
15. Shinton, N. K.: *Cancer of lung* 17:213, 1963.
16. Spain, D. M.: The association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation and fibrosis of the lung. *Amer. Rev. Tuberc.* 76:559-567, 1957.
17. Storey, C. F., Knudtson, K. P., and Lawrence, B. J.: Bronchiolar ("alveolar cell") carcinoma of the lung. *J. Thorac. Surg.* 26: 331-403, 1953.
18. Wetson, W. L., and Farpour, A.: Terminal bronchiolar or "alveolar cell" cancer of the lung: two hundred sixty-five cases. *Cancer* 18:776-780, 1966.
19. Willis, R. A.: *Pathology of tumors*, ed. 2, London, 1953, Buterworth 8 Co. Ltd.

BRONŞUN KARSİNOİD TÜMÖRLERİ

Dr. Özden GÜNEL

Bronşun karsinoid tümörleri tabiri Dünya Sağlık Teşkilatının 1967 yılında Prof Kreyberg⁸ başkanlığında yapmış olduğu 13 gurupluk histolojik akciğer tümörleri klasifikasyonundan sonra kullanılma-ya başlanmıştır. Bilindiği gibi bu tümörler daha önce bronş adenomu- nun bir sub gurubunu teşkil etmekteydi ve bronş adenomlarının diğer sub guruplarını da silendiroid ve onkositik tipteki tümörler meydana getiriyordu. Halbuki bu gün bahsedilen bütün bu tümör gurupları ge- rek karsinoid, gerekse silendiroid tipteki tümörler birbirinden ayrı mütalâa edilmektedirler. Bronş karsinoid tümörleri de bu klasifikas- yona göre başlıbaşına ayrı bir gurubu teşkil etmektedir.

Akciğer kanserlerinin son zamanlardaki yüksek insidensine sebep aranırken akciğer karsinoid tipteki tümörlerinin ani husulü ve yükse- len insidensin nedeni üzerinde ancak son yıllarda durulmaya başlandı⁴. Umumiyetle bu yeni antite bronkoskopide görülmesine borçludur. Pa- tologların postmortem tetkiklerde dahi bu tümörleri tanıyamamaları bir bakıma klinisyenlerin eksik malumat vermesi ve bir bakıma da ciddi akciğer lezyonlarının dikkati başka yöne çekmesine bağlı olabi- lir.

Fried'e göre⁴ polipoid natürdeki bronş çoğalmaları ilk defa ken- di eserinde Laennec tarafından zikredilmiş olmakla beraber eski lite- ratürün bronş adenomu ismindeki tümörleri ilk olarak Mueller'e ait- tir. 1882 de müellif akciğerin pütrit infeksiyonu ile müşterek olan yaygın, ünilateral bir bronşektaziden ölen şahsın otopsi esnasında tümörü tesbit etmiştir. Mueller bu vakada akciğer hastalığının poli- poid görünümdeki bir tümörle bronşun tıkanması sonucu olduğunu belirtmiştir. Bu tarihten itibaren günümüze kadar birçok yayınlar yapılmıştır. Bronş karsinoidleri klinik davranışlarındaki karışıklık- lardan ve en önemlisi endokrin ya da sekresyon özelliklerinden ve bu-

nun vücut üzerindeki etkilerinden dolayı bilhassa son 10 sene içerisinde önem kazanmışlardır.

Histogenez : Bu tip tümörlerde tümör hücrelerinin bakiyelerden geliştiği tahmin edilmektedir. Bununla beraber Fried'e⁴ göre farklı düşünceler de ileri sürülmektedir. Bazı müellifler orijini bronş mukus guddelerinin hücresi, bazıları guddelerin ekskretuvar duktuslarını döşeyen hücreler, ya da bronş mukozasının bazal tabaka hücreleri olarak kabul etmektedirler.

Bilindiği gibi karsinoid tümörler gümüş tuzlarına karşı tümör hücrelerinin aşırı affinitesi sebebiyle arjantofinomalar ismini de alır. Bu hücrelerin intestinal traktüsün derin Kultchitzky hücreleri olduğuna inanılmıştır. Bunlar en çok gastrointestinal sistemde ve Lieberkühn kriptalarının derinliklerinde bulunur. Ayrıca barsaktakilerden daha az aşikar olmakla beraber iltihabi lezyonlarda bronş mukozasındaki guddelerde de bazen gösterilebilmiştir⁹. Priéron'a¹⁰ göre gümüş tuzlarını redüksiyona tabi tutan, Kultchitzky hücrelerine benzeyen bu hücreler sadece intestinal mukoza ve bronş guddelerinde değil uterus, safra kesesi ve tükrük bezlerinde de tesbit edilmiştir. Hatta aynı müellife göre bu entero - kromo - arjantafin hücrelerinin olgun teratomlar içindeki sindirim sistemi komponentlerinde mevcudiyeti Masson zamanında söylenmiştir. İşte bu hücre sisteminin her sektörü normal zamanda özel fonksiyon ve özel bir morfolojiye sahiptirler. Pages'in "Polyodocyttaire" ismini verdiği bu berrak hücreler ancak patolojik ve bilhassa tümöral hallerde aynı sekretuvar ve morfolojik karakterleri gösterirler.

Diğer taraftan Hosoda ve arkadaşlarına⁶ göre arjantafin granüller morfolojik olarak bütün bronş karsinoid tümörlerinde gösterilemez. Ancak seri kesitler ve dikkatli yapılan incelemeler sonunda bu non arjantafin hücreler görünümündeki sahalar içinde serpilmiş tarzda arjantafin hücrelerin dağılımı göze çarpar. Elektron mikroskopik olarak da bu durum teyid edilmiştir. Buna göre tamamen değilse bile birçok bronş karsinoid tümörleri mevcut özelliklerinde tam olgunlaşmamış olan ve esasen gastro intestinal traktüste bulunan Kultchitzky hücreleriyle aynı orijine sahip olduğu ihtimalini kuvvetlendirir. Bu tip non arjantafin hücrelerin bir "Preenterokrom safha" yı temsil ettiği düşünülebilir. Burada adeta bronş epitelinin arjantafin hücreleri tümör büyümesi esnasında esas özellikleri olan serotonin teşkil etme yeteneklerini kaybetmektedirler. Fakat halledilmemiş olan problem tümör hücrelerindeki bu yeteneğin niçin ve nasıl kaybolmuş

olmasıdır. Fakat Piéron¹⁰ hücrelerin gösterdiği bu histolojik reaksiyonun karsinoid teşhisinde başlıca kriter olmadığını ileri sürüyor.

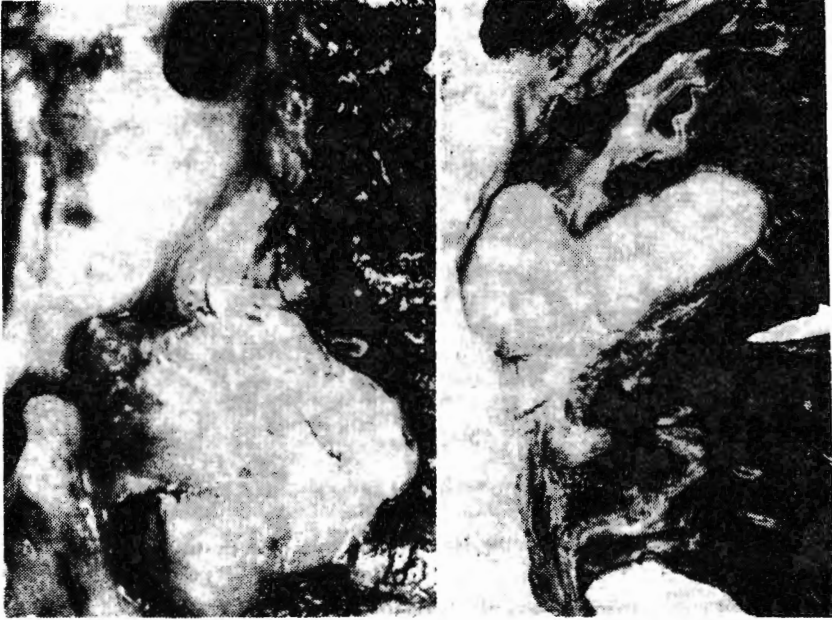
Lokalizasyon : Karsinoid tümörler makroskopik olarak ana bronşlarda ve nadiren de bronkopulmoner sistemin daha küçük dallarında gelişirler. Bu tümörlere sağ bronşa nazaran solda biraz daha fazla olarak rastlanır. Genellikle makroskopik gelişimleri iki istikamette olur⁴ : 1 — Bronş lumenine doğru (İntraluminal), 2 — Akciğer parankimine doğru (İntrapulmoner).

İntraluminal yani bronş lumeninde gelişen karsinoid tümörler bronş duvarı boyunca ilerler ve “İntraluminal adenom” ismini de alan bir kitle husule getirebilirler. Erken safhada tümör bronş mukozasında satıhta saplı meme şeklinde bir çıkıntı olarak belirir. Bazan intrabronşial tümör bronşial tübün şeklini alarak bir çan diline benzer. Dar olan sap kısmından asılı, tedricen pediküllü hale geçen armut şeklinde bir yapı gösterir. Bu ekseri öksürüğün ekspulsif tesiriyle yukarı, trakeaya doğru projekte olur. Sonunda bronş lumenini doldurur ve eğer in situ halde kalırsa bronş duvarını dilate hale getirir, bir sakkülasyon teşekkür eder. Genellikle intrabronşial gelişen bu tipteki kitleleri örten bronş mukozası intakt haldedir. Sathında ekseri ülserasyon yoktur. Ancak dikkatsiz yapılan bir bronkoskopi ya da tümör gerginliği sebebi ile hafif bir sızıntı meydana gelebilir. Zaten bronş mukozasının bu intakt görünümü tümörlerin sitolojik tetkikinde çoğu zaman negatif neticeleri izah eder^{1 3}.

Bu safhada bronkoskopik bakıldığı zaman tümörün sathında ince kan damarları şebekesi ile birlikte iltihaplı bir sahayı andıran görünüş ortaya çıkar. Tümörün rengi ekseri gri, pembedir. İntakt bir mukoza ile örtülü olan ve bronş lumenine doğru parmak şeklinde ya da siferik, polipoid kitleler teşkil eden tümör kanserde olduğu gibi mukozayı tahrip etmeyip sadece satıhta mukozayı şişirmekle yetinir. Bazan da mukoza hücreleri metaplastik değişiklikler gösterir. Tümör nadiren 3-4 santim çapa varır, bazıları ise sadece küçük intraluminal kitleler teşkil eder^{10 11}.

İntrapulmoner şekilde ise tümör orijin yerinden itibaren hem intraluminal ve hem de intrapulmoner olarak iki komponentli şekilde tedrici, fakat devamlı olarak cesameti artar. Tümörün kaidesindeki baskısı hiç değişmeden kalır. İntrapulmoner kitle çevreyle mücadele etmeden yuvarlak veya hafifçe oval bir kitle haline gelir. Bu gelişme esnasında tümör kitlesi bronş duvarını penetre etmek yerine peri-

bronşolar sahaya doğru adeta invaziv bir gelişme gösterir, "Yaka düğmesi" adını alan bir lezyon teşkil eder. Böylece parankimal infiltrasyon ekseri yakınındaki akciğer dokusunu iterek ona yapışık bir küre, kum saati veya gülle şeklinde bir kitle husule gelir. Bazı karsinoid tümörler intraluminal bir gelişim göstermekle beraber aslında bunların esas gelişimi intrapulmonerdir ve bu tip tümörler görünüş itibarıyla bir "İnceberg"i hatırlatır (Resim: 1). İntrapulmoner tümörler



Resim 1 — İntrapulmoner tümörün "İnceberg" görünümü

bazan tavuk yumurtası iriliğine erişir, fakat tedrici gelişmeleriyle plevraya kadar varan çok büyük cesametlere de varabilirler^{1 5 10 11} (Resim: 2).

Bizim kürsümüzde genç bir hastada tesadüfen teşhis edilmiş, turfanda bir kavun iriliğine varan ve parietal plevraya kadar sıkı adezyonlar teşkil eden bir karsinoid vakamız mevcuttur.

İntraparankimal bronş karsinoidlerinde bazan birbiriyle iştirakli olabilen mültifokal, satellit tümör odakları görülmüştür^{10 12 13}. Hatta Piéron'un¹⁰ vakası aynı anda bronş karsinoidine ilâveten yine primer intibamı veren multifokal ileum karsinoidini ihtiva eden çift lokalizas-

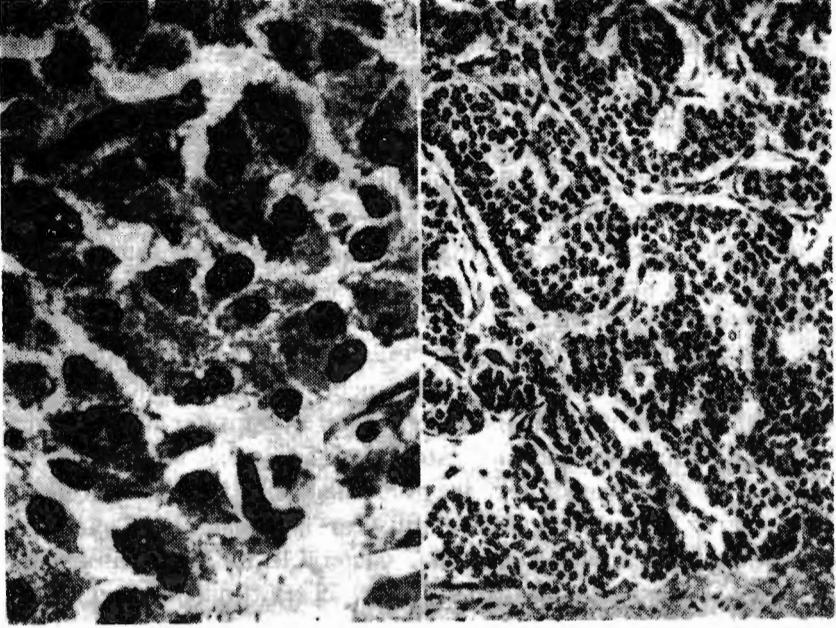
yonlu bir vaka idi. Bu vaka münasebetiyle ileri sürülen enteresan bir müşahade birçok müelliflerin de kabul ettiğine göre bronş karsinoidlerinin hiçbir zaman primer olamayacağı ve mutlaka latent bir ileal karsinoidin metastazı olarak sekonder olabileceği şeklindedir.



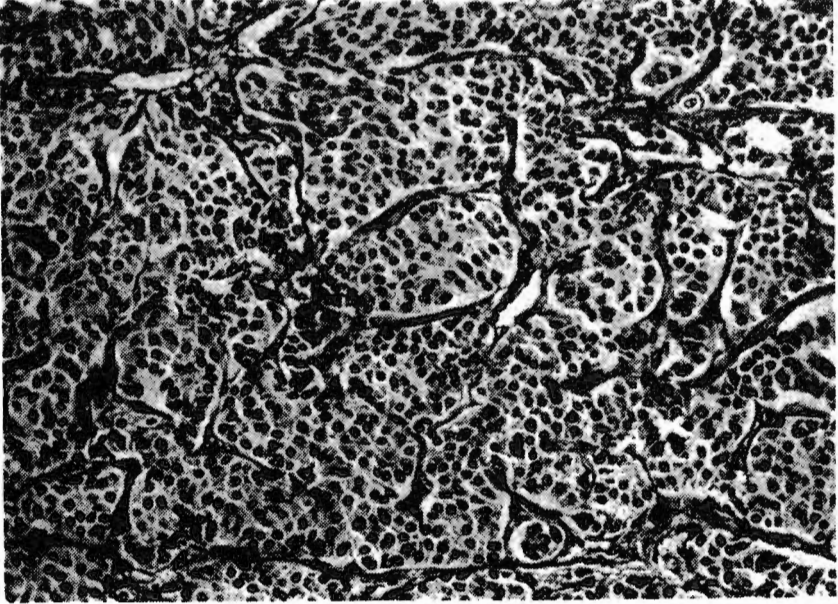
Resim 2 — Plevra ile iştirakli büyük cesamette tümür

Mikroskopik görünüş seri kesitlerde ve aynı zamanda sahadan sahaya değişir. Bazı sahalarda hücreler sitoplazma dış hudutları iyi belirli, bol pembe sitoplazmalı ve aşık nükleollü bir nüveye sahip onkosit ya da paratiroid adenom hücrelerine benzeyen bir karakter taşırlar⁹ (Resim: 3). Diğer bazı sahalarda ise sitoplazma az ve soluk, nüve küçük ve üniformdur. Bunlar nükleol ihtiva ederler, bu görünümdeki hücreler Oat Cell tipindeki tümör hücrelerine benzediğinden bu iki gurup tümörün aynı değilse bile benzer bir orijine sahip olduğu yolunda da iddialar mevcuttur. Tümör hücrelerinde genellikle mitotik figürler nadirdir. Yer yer adenomatoid şekil bulunabilir.

Dünya Sağlık Teşkilâtına göre son olarak karsinoid tümörlerin histolojik görünümünde değişik tipler kabul edilmiştir⁸. Buna göre granüler sitoplazmalı ve muntazam, oval nüveli poligonal hücrelerin yapmış olduğu şekil mozaik tip olarak bilinir (Resim: 4). Bazan da

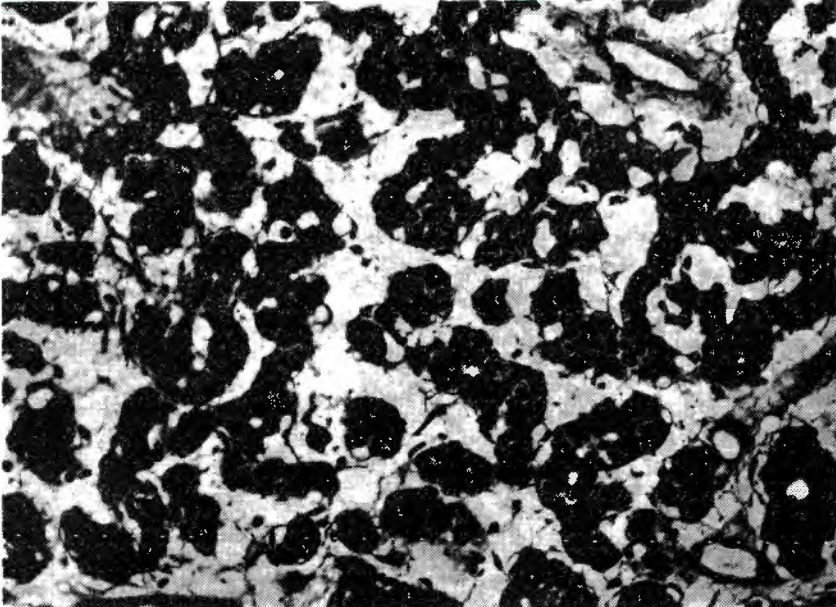


Resim 3 — Paratiroid adenom hücrelerine benzer histolojik yapı

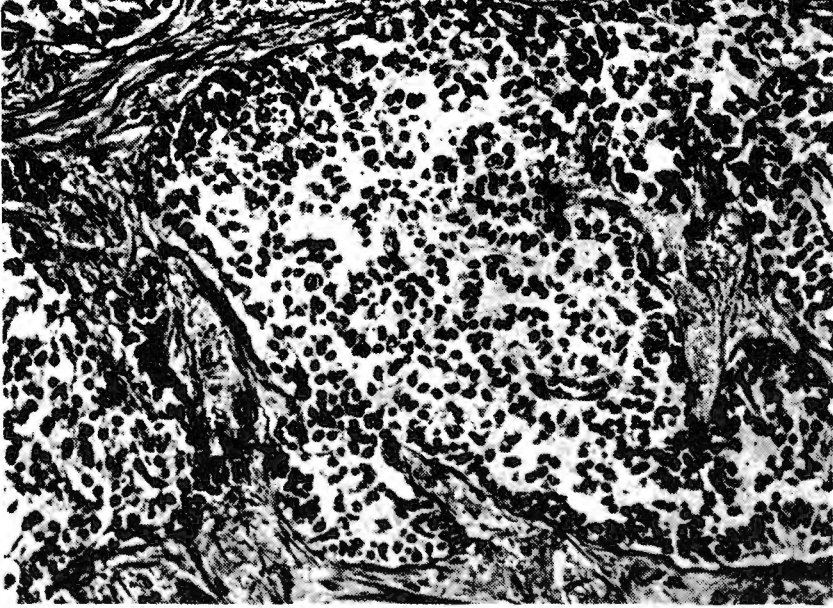


Resim 4 — Karsinoid tümörde mozaik tip

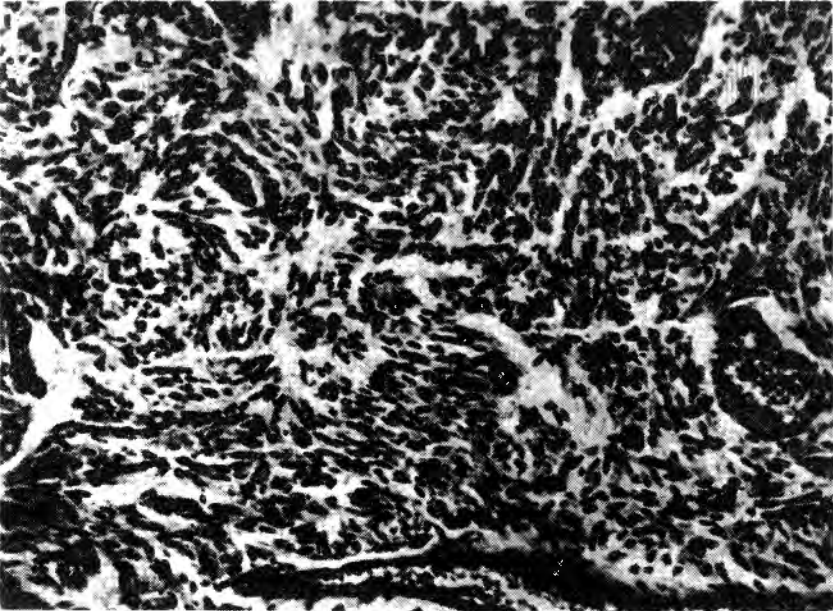
bu hücreler trabeküler bir dizilim gösterebilirler (Resim: 5). Ayrıca bazılarında asiner bir strüktür göze çarpar. (Resim: 6) Eğer tümör subsegmenter bronşlarda gelişmişse tümör hücreleri iğ şeklindeki hücrelerden müteşekkil olarak karşımıza çıkar. İğ şeklindeki hücreler bir miktar Schwannom'u hatırlatan yuvarlak helezon şeklinde bir dizilim gösterebilirler^{8 13} (Resim: 7). Yine kabul edildiğine göre bu variantlarda mitozlar nadirdir. Bu tümörlerin bazıları sitoplazmalarında elektron mikroskopunda görülen nörosekretuar granüllere benzeyen arjirofilik granüller ihtiva ederler. Işık mikroskopuyla bazan tümör hücreleri küçük sinüzoidal damarlar çevresine yerleşmeye gayret eder, bazan damar ve diğer aralıkları doldurur. Böylece tümör hücreleri yer yer psödo rozet formasyonları teşkil edebilir. Yapılan arjirofilik boya ile tümör hücrelerinin genellikle negatif olduğu görülür. Fakat tümör hücrelerinin genellikle negatif olduğu görülür. Fakat tümör hücrelerinin çoğunun arjantofin olmamasına rağmen seri kesitlerde arjantofin granülleri ile dolu serpilmiş tümör hücreleri de dikkati çeker. Bu ışık mikroskopunun karsinoid tümörler için en karakteristik bulgusudur (Resim: 8). Genellikle Elektron mikroskobu ile 3 tip hücreden bahsedilmektedir⁶. Birinci tip tümörün çoğunluğunu



Resim 5 — Karsinoid tümörde trabeküler tip

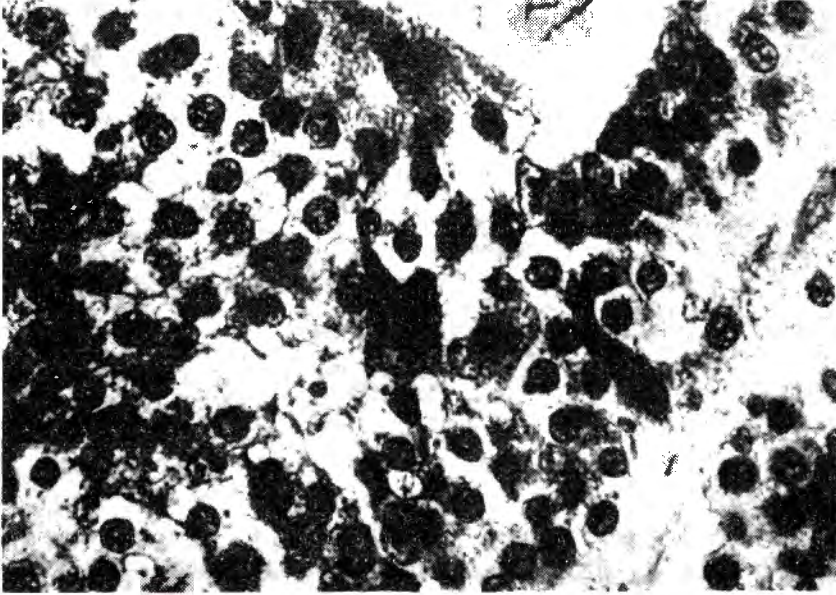


Resim 6 — Karsinoid tümörde adenopapiller tip



Resim 7 — Karsinoid tümörde spindle cell tip

teşkil eder ve sitoplazma içinde nisbeten seyrek sekretuar granüller bulunan hücrelerdir. İkinci tip çok sayıda yuvarlak, birbirine karışmış granülleri ihtiva eden tek tek veya daha önceki hücreler arasında kümeler yapan hücrelerdir. Üçüncü tip hücrelerde ise bol miktarda yuvarlak, oval, böbrek, çubuk şeklinde veya hemisferik granüller

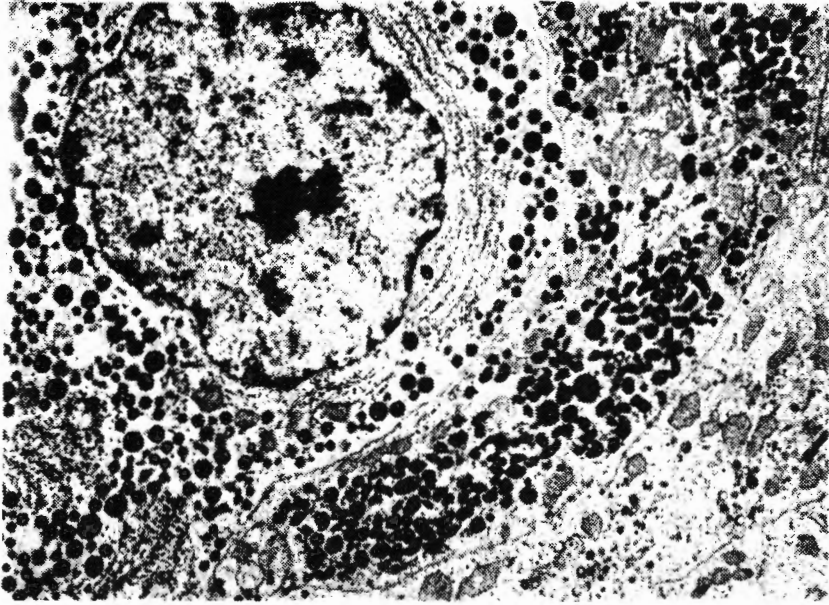


Resim 8 — Arjantafin granülle dolu serpilmiş hücreler

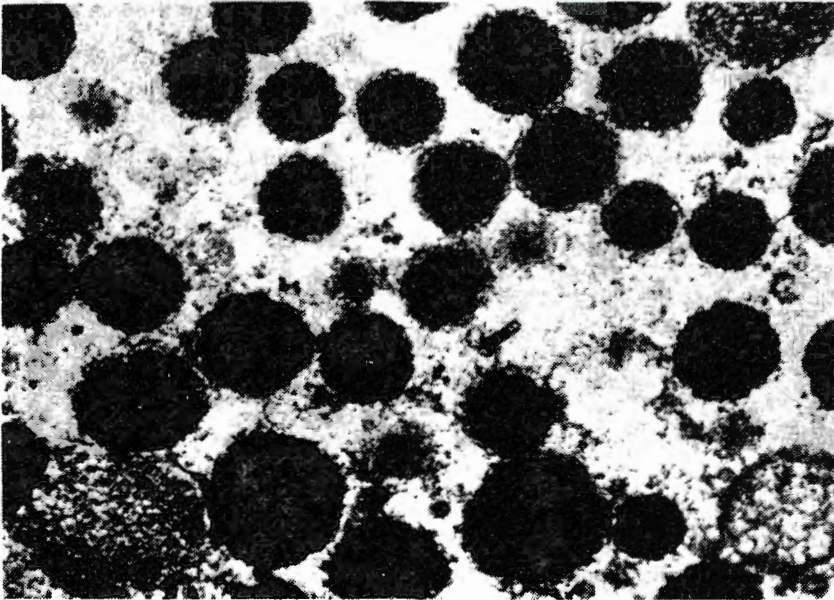
mevcuttur (Resim: 9-10). Bu hücre tipinin karakteristikleri tamamen ileum ve appendiks karsinoidlerinde bulunanlara benzer. Buna rağmen tümör hücreleri hücre tipine bakmaksızın elektron transparan (şeffaf hücreler) ve elektron opak hücreler (koyu hücreler) den ibarettir. Böylece sitoplazmada sekret yapan granüllerin teşekkülü ile elektron geçirgenliği arasında bir ilgi söylenemez. Bu fark muhtemelen hücre metabolizması veya hücre yaşının farklı safhalarını gösterir.

Histogeneizde de bahsedildiği gibi tümör hücrelerinin bu elektron mikroskopik özellikleri menşelerinin gastro intestinal traktüsteki aynı tip hücreler ile benzeştikleri ya da aynı oldukları kanaatini vermektedir.

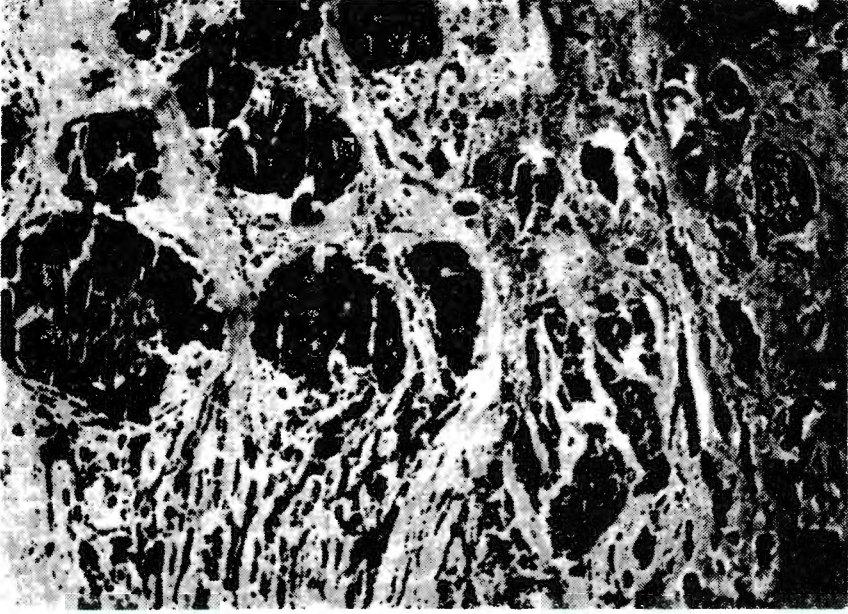
Tümörün stroması bariz dejeneratif değişiklikler gösterebilir. Bunlar kalsifikasyon ve kemik teşekkülü şeklindedir (Resim: 11-12).



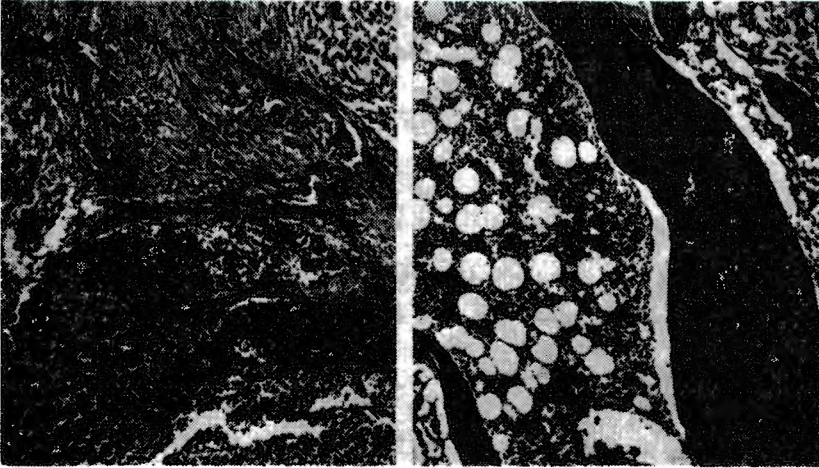
Resim 9 — Elektrok mikroskopik hücre tipleri



Resim 10 — Elektron mikroskopunda nörosekretuar granüller



Resim 11 — Tümör stromasında kalsifikasyon



Resim 12 — Tümör stromasında kemik teşekkülü

Tümör bronş kırırdağını inzavyona uğrattığı zaman kırırdak parçaları kemik metaplazisine uğrayabilir. Kırırdak ve kemik adaları tümör içinde separe halde görülebilir. Bazan tümörün bu özelliği radyolojik olarak dahi tesbit edilebilir^{1 4 5 9}.

Bazı müelliflerin kanaatine göre hafif derecede pleomorfizm gösteren karsinoid tümörler de mevcuttur. Bu tümörlerde hücre ve nüvelerde hafif şekil ve cesamet farkları vardır. Bu durum tümörün aggressif ve daha invaziv bir davranışını göstermeye yardım eder^{5 9 11}. Ayrıca tümör stroması genellikle çok vaskülerdir ve bu yüzden tümör bronkoskopi ve probe eksizyon gibi küçük temaslarla dahi kanayabilir. Bu durum klinikte sık olarak görülen hemoptiziye izah eder^{1 5}.

Klinik Korelasyon:

Bu tümörlerin muhakkak ki en enterasan tarafı endokrin bir fonksiyon göstermeleridir. Gastro intestinal sistem karsinoidlerinde bu durum daha bariz olmakla beraber bazı bronş karsinoidlerinde de karsinoid sendrom adı verilen bir klinik durum ortaya çıkar. Karsinoid sendrom tümör hücrelerinin aşırı seratonin yapma kapasiteleri ile orantılı olduğu için buna hiperseratonizm ismi de verilir. Seratonin bir amino asit olan triptofandan meydana gelir. Normal olarak triptofan proteine çevrilir veya bir kısmı nikotinic asit prekürsörü olarak kullanılır. Kantitatif olarak minor metabolik yol da normal şahıslarda 5-HT'na çevrilmesidir. Mamafih metastaz yapan karsinoid vakalarında bir minor metabolik yol major metabolik yol haline geçer ve triptofandan bol miktarda seratonin meydana gelir. Bunun yanında gerek protein sentezi ve gerekse nikotinic asit sentezi tam yapılmadığı için bunlara ait yetmezlikler ortaya çıkar. Adeta pellegraya benzer semptomlar görülebilir. Diğer taraftan protein sentezi yetmezliğinin bulgusu olarak hipoproteinemi ve adale harabiyeti ortaya çıkar¹⁴. Karsinoid veya arjantofin tümörlerde seratoninle ilgili aminlerin fazla husule gelmesine bağlı olarak sistematik semptomlarla karakterli karsinoid sendrom bilhassa karaciğer metastazı yapmış olan tümörlerde ortaya çıkar. Zira sebep olan seratonin ve benzerleri gibi maddeler karaciğerde inaktive edilmektedirler. Karaciğerdeki metastatik nodülle seratoninin muhtemelen hepatik enzimler ile inaktive edilmesine mani olmakta ve bu maddelerin sistematik sirkülasyona karışmasına sebep olmaktadır. Tipik klinik ve laboratuvar bulgularının tümüne sahip karsinoid sendromu bazan non karsinoid tümörlerle de müştereken görülebilir. Pankreasın primer karsinomları, akciğerin Oat Cell karsinomları, tiroid ve paratiroid karsinomu ve diğer yüksek derecede anaplastik maligniteler bu gurup içinde sayılabilir. Bazı hallerde bu non karsinoid tümörlerin yüksek konsantrasyonda seratonin meydana getirdiği gösterilmiştir. Bu durum adı ge-

çen tümörlerin histogenezlerinin aynı değilse bile birbiriyle çok yakından alakalı olması gerektiğini göstermektedir¹.

5-HT tek olarak hayvanlara verildiği takdirde karsinoid atağı meydana getirilememiştir. Bu yüzden muhtemelen karsinoid sendromun husulünde sadece bu ajan sorumlu değildir. Son zamanlarda diğer henüz tam idantifiye edilememiş mahsuller sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan Bradikinin gibi bazıları bronkokonstrüksiyon ile birlikte kapiller permeabilededeki değişikliklere sebep olabilir.

Arjantafin granülleri ihtiva eden karakteristik tümör hücreleri kan trombositleri vasıtasıyla sirkülasyona sorumlu maddeleri ihtiva eden bir hormon taşımakta ve muhtemelen vazokonstrüktif bir aksiyon taşıyan bu hormon kan koagülasyonuna sebep olmaktadır. Bu bakımdan karsinoid tümörlerinin meydana getirdiği serotonin ve benzerlerinin normal bir santral sinir sistemi fonksiyonuna sahip olduğu ileri sürülmüştür².

Karsinoid sendromun klinik bulguları esas olarak birkaç dakikadan birkaç güne kadar süren siyanozla beraber derinin kızarması, diyare şeklinde sulu bir gaita, bronkokonstrüktif ataklar, ani kan basıncı düşmesi, ödem ve asittir. Ekseri sağ kalpte genellikle pulmoner valvüllerde ve bazanda triküspit valvülde stenozun teşekkülüne bağlı kardiyak değişiklikler ortaya çıkar. Bu vakalarda serotonin (5-HT) neoplazmdan izole edilebilmiştir ve dolayan kanda da yüksek seviyede gösterilebilmiştir. Bu madde idrarla 5-HIAA şeklinde atılır ve bu 5-HT'nin bir yıkım mahsülüdür. Bu maddenin idrarda günlük maksimal seviyesi 2 - 10 mg. dir. 25 mg. üstündeki seviyeler fonksiyonel karsinoid tümörler için şüphe uyandırır ve 1000 mg. kadar da yükselebilir. İdrarda 5-HIAA testi tümörlü vakaların teşhisinde ya da operasyondan sonra metastazların mevcudiyeti veya tümörün tam çıkarılıp çıkarılmadığını kontrol etmek gayesiyle önemlidir. Bu maddenin idrarla ekskresyonu zaman zaman büyük değişiklikler gösterdiği için tek bir testin değeri yoktur. Müteaddit aralarla testleri tekrarlamak gerekir. Karsinoid sendrom daha çok karaciğer metastazlı vakalarda bulunmasına rağmen literatürde nesredilmiş büyük cesamette fakat metastas yapmamış bronş karsinoidi vakalarında da görülmüştür¹.

Karsinoid sendromda 5-HT ve bronkokonstrüktif ya da vazomotor atakları husule getiren diğer kininlerin kalbin sağ taraf valvüllerinin fibröz stenozuna sebep oluş mekanizması henüz kesinlikle

aydınlanmamıştır. Sol taraf valvüllerinde herhangi bir musabiyet yoktur. Bu valvüler değişikliklerin patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle beraber şöyle bir izah yapılmaktadır. Tümörden açığa çıkan mahsüller venöz sistem yoluyla daha sonra akciğere gelmekte ve akciğer ile sağ kalbe direne olmaktadır. Akciğer pasajındaki enteresan durum 5 - HT'nin hemen hemen total olarak akciğer dokusunda mevcut monoaminoksidaz vasıtasıyla inaktive edilmesidir. Bu da sağ tarafta lezyonların inkişafını, sol tarafta ise lezyonların bulunmayışını izah etmektedir. Mamafih tecrübe hayvanlarında yüksek miktarda 5 - HT tatbikiyle aynı lezyonları husule getirmek ve bu sübstansların fibroblastik etkisinin gösterilmesi mümkün olmamıştır.

Karsinoid tümörler nisbeten benign ve hafif bir malignite potansiyeline sahip tümörler kabul edilmekle beraber malign tümörler gibi sessiz bir preklinik safhadan geçer. Bazı karsinoid tümörler başlangıçlarından itibaren asemptomatik olarak kalırlar veya seri radyolojik taramalar esnasında ya da otopside tesadüfi olarak karşımıza çıkabilirler. Bu tümörler bronş karsinomlarına nazaran daha orta yaşın tümörü olmakla beraber çocuklarda hatta daha yaşlılarda da görülebilir. Hafif bir seks farkı göstermekle beraber her iki cinste de rastlanır.

Kati klinik teşhis biyopsi ile konur. Radyoloji ve bronkoskopi her zaman spesifik değildir^{4 9 12}.

Prognoz : Genellikle iyi sayılabilir. Rejiyonal lenf ukde metastazı mutattır. Daha nadir olarak uzak organ metastazlarından en çok karaciğer metastazı görülür ve hepatomegaliye sebep olur. Metastazlarını hem lenfojen ve hem hematojen yolla yapar. Fakat genellikle düşük malignite potansiyeline sahip tümörler olarak kabul edilir ve jeneralize metastazları olan vakalarda bile uzun seneler hayatta kalma şansı mevcuttur.

BRONŞ GUDDE TÜMÖRLERİ

Dünya Halk Sağlık Teşkilâtının akciğer tümörlerinin histolojik klasifikasyonundan önce silendrom ya da adenoid kistik karsinom ve muko epidermoid karsinom karsinoid tümörle birlikte bronş adenomunun muhtelif tiplerini teşkil ediyorlardı.

Bu bakımdan silendrom, mukoepidermoid karsinomda daha önce karsinoid tümörler için bahsedilen histogenez aynen geçerlidir.

Anderson²'un bahsettiğine göre bazıları bu gurup tümörler için "Nisbeten benign, primer, epitelial bronş tümörleri" tabirini kullanmaktadırlar.

Robins¹¹'e göre gerek silendrom, gerekse muko epidermoid tip tümörler tükrük bezlerinden gelişen aynı tip tümörlerle benzer morfolojik bir özellik taşıdığından bahsedilen tümörlerin vücudun herhangi bir yerindeki seröz ve müköz bez tümörleriyle aynı orijine sahip oldukları ve bu bakımdan bronşun submukozal guddelerinden geliştiklerine dair kuvvetli bir şüphe mevcuttur. Dünya Sağlık Teşkilâtı tarafından da gudde menşei kabul edilen bu gurup tümörler üçe ayrılır⁸:

1. Silendrom,
2. Muko epidermoid tümör,
3. Diğerleri.

1. Silendrom :

Silendromların makroskopik olarak kesit yüzleri İsviçre peynirine benzer⁴. Ekseri ankapsüledir, ülserasyon daha sıktır. Bazan parotis bezinin mikst tümörlerine benzerler. Mikroskopik olarak tümör adeta kolloidal guatrın histolojik görünümünü taklit eder. İki tabaka teşkil eden küboidal ya da yassılaşmış epitelial hücrelerden yapılmıştır. Hücrelerde mitoz bazan bulunur, arada hyalin depozitler yahut mukus teşkili görülür⁸ (Resim: 13-14).

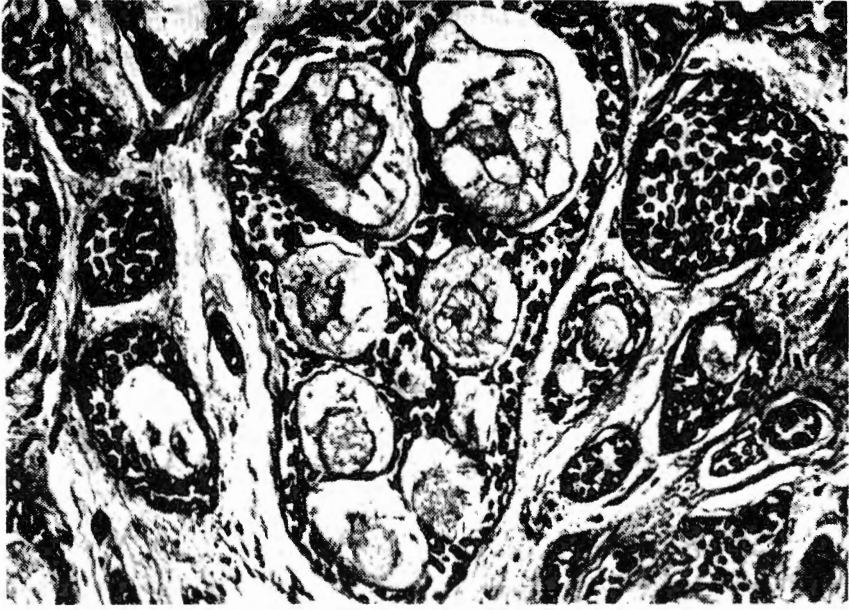
Karsinoid tümör ve silendromların mikroskopik görünüşleri hemen hemen birbirine benzemekle beraber iki tipin aşağıda belirtilen önemli ayrıntıları mevcuttur⁴.

1. Silendromlar daha çok trakeada gelişmekle beraber karsinoid tümör değişmez şekilde bronşta lokalizedir.

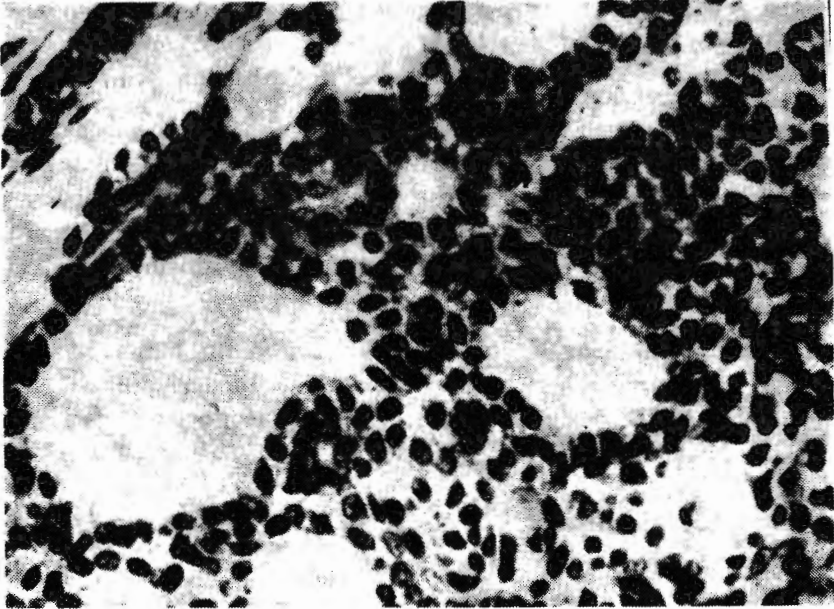
2. Karsinoid tümör vakaların takriben % 95'inde ya ana bronş veya lobar bronşlardan gelişir, halbuki silendrom bu sahalarda ancak % 65 oranında ortaya çıkar. Üst lobların nadir olarak her iki tümör yeri olduğu bildirilmiştir.

3. Karsinoid tümör kadınlarda hafif bir meyil gösterir, halbuki silendromda herhangi bir seks farkı yoktur.

4. Semptomların başlangıcındaki hastaların ortalama yaşı karsinoid tümörde 35 ve silendromda 40 tır.



Resim 13 — Silendromda mukus teşkil



Resim 14 — Silendromda koloidal guatr görünümü

5. Genel görüŖlere göre karsinoid tümör benignedir. Nadiren uzak organ metastazları olur ve nadiren çıkarıldıktan sonra nükse-der. Radyasyona hassas değildir. Bir kapsülle çevrilidir ve diğer benign tümörlere benzer şekilde büyür, invaziv değildir.

6. Silendrom bazı malignite özelliklerine sahiptir. Rekürrense 7 misli meyyaldir ve 7 defa daha çok ölüme sebep olur. Direkt olarak ve perinöral lenfatikler yoluyla komŖu dokuları infiltre eder. Metastazlar vakaların 1/3'ü üzerinde husule gelir, fakat hastalığın seyri esnasında geç teŖekkül eder³.

7. Silendromlar karsinoid tümörlerden 10 defa daha az görülürler.

Hemen hemen bu sayılanların dıŖında kalan klinik bulgular, teŖhis ve tedavi metodları karsinoid tümörlerdekine benzer.

2. Muko epidermoid tümörler :

Bu tümörlerde ilk yerli yayın Dr. İlhan İlğün ve Prof. Dr. Yavuz Aksu tarafından 1962 yılında yapıldı⁷. 1957—1962 yılları arasında yayınlanan vaka sayısı ancak 10'dur. Oldukça nadir görülen ve silendromlar gibi Dünya Sağlık TeŖkilâtının yeni klasifikasyonunda VII. sırayı alan bronŖ gıdde tümörleri içine sokulan bir tümördür.

Daha önce bildirilen benzer histogenez bu tümörler içinde mevzuubahistir. Bunların müköz guddelerden ve bu guddelerin bazal hücrelerinden geliŖtięi söylenmektedir. Bu tümörler kısmen mukus ihtiva eden, kısmen de keratinize hücrelerin meydana getirdiği iki komponentli bir yapıya sahip olduklarından yassı hücre karakterinin bazal hücrelerin metaplazisi sonucu olduğu düşünülüyor¹¹ (Resim: 15).

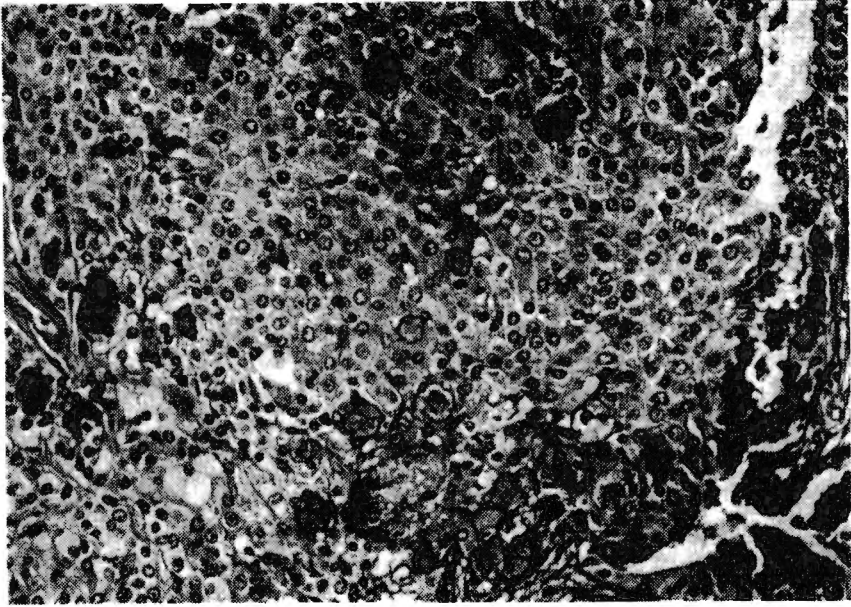
Makroskopik olarak küçük, sferik, iyi hudutlanmış, bazan enkapsule olmayan ve sert tümörlerdir. Kesit yüzleri mukus ihtiva eden küçük kistik boşlukları ihtiva eder. Bu tümörler ayrıca sapsız, polipoid, bazan da infiltre olabilirler.

3. Diğer tümörler :

Bariz şekilde bronŖ guddelerinden baŖlayan bu grup tümörler basit bir hiperplazi görünüşünden, az diferansiye ya da aŖıkâr infiltre karsinomaya kadar deęiŖebilirler.

SATI H EPİTELİNİN PAPİLLER TÜMÖRLERİ

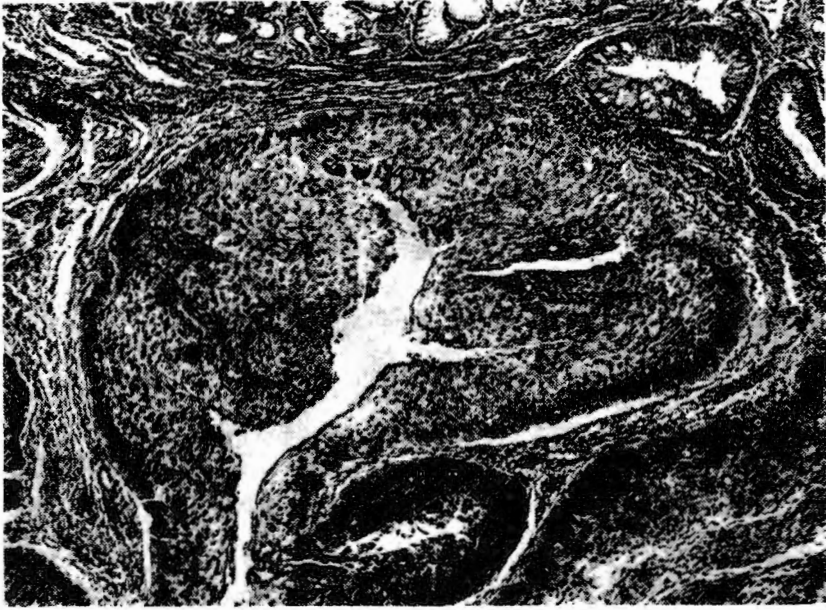
Birçok tipleri mevcuttur. Genel olarak bu tümörler karsinomlarından çok daha iyi bir prognoza sahiptir ve aynı zamanda radyo-sansitivdirler. Bu özelliğinden bilhassa tümör karına ve bu sahaya yakın trakeadan geliştiği zaman istifade edilir. Bazan erkenden so-lunum yollarının tıkanması şeklinde akut bir klinik tablo ile kar-şlaşılır⁸.



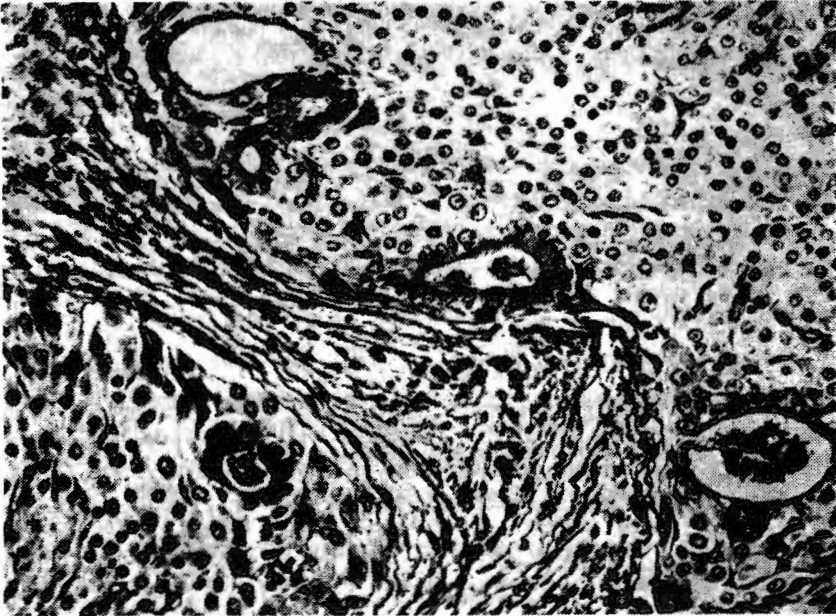
Resim 15 — Mukoepidermoid karsinomda iki komponenti teşkil eden keratinize ve mukusla yüklü hücreler

1. Epidermoid papiller tümör : Oldukça iyi diferansiye şekilden daha az diferansiasyona kadar değişen, bağ dokusuyla desteklenmiş yassı epitel kitlelerinin teşkil ettiği tabakalardan ibarettir. Bilhassa az diferansiye olanlar kolayca infiltre olabilir. Bu tip karsinomları papillomlardan ayırmak bazan güçtür (Resim: 16).

2. Muko epidermoid papiller tümör : Bu tümörler bundan önceki tümörlerin anatomik ve biyomik karakteristiklerine benzer, ancak epidermoid papillomanın bilhassa orta sahalarında Goblet hücrelerinin mevcudiyeti ayırıcı tanıda rol oynar. Bu sub gurup tü-



Resim 16 — Satih epitelinin papiller tümörü (Epidermoid  ekil)



Resim 17 — Satih epitelinin papiller tümörü (Mukoepidermoid  ekil)

mörlerde de infiltran karakter görülebilir. İnfiltran olduğu zaman muko epidermoid karsinom ile muko epidermoid tümör arasında ayırım yapmak güçtür (Resim: 17).

3. Diğer papiller tümörler: Burada mukus ifraz eden hücrelerin ve indiferan hücrelerin yapmış olduğu müşterek bir tümör söz konusudur. Daha ziyade ekzofitik bir büyüme gösterir.

Bu grup tümörlerde son derece nadir görülen vakalardır.

L İ T E R A T Ü R

1. Ackerman, L. V.; Del Regato, J.A.: Cancer, Third Ed. Mosby, 1962, S. 248
2. Anderson, W.A.D: Pathology, fifth Ed. Mosby, 1966, S. 756, 877
3. Fallis, B.D.: Textbook of Pathology, McGraw-Hill, 1964, S. 301
4. Fried, V.B.: Tumors of the lung and mediastinum, LEA and Febiger, 1958, S. 290
5. Haupt, R.; Hartmut, W.: Über Bronchialadenome vom Karzinoidtyp, Zbl. allg. Path. Bd. 110, S. 46-57, 1967
6. Hosoda, S, Nakamura, W, Suzuki, H.: A Bronchial Carcinoid Having Low Serotonin Concentration, Arch. of Path, 90, 320, 1970
7. İlgün, İ, Günel, Ö.: Muko-epidermoid bronş kanseri, Tüberküloz ve t-raks, 19, 145-150, 1971
8. Kreyberg, L, Liebow A, and Vehliger, E.A.: Histological Typing of Lung Tumors, WHO, Geneve, 1967
9. Montgomery, G.L.: Textbook of Pathology, Livingstone, 1965, S. 256
10. Piéron, R., Alaoui, A., Martin, E., Lesorbre, B., et Kourilsky, R.: Tumeur carcinoide a double localisation apparemment primitive bronchique et iléale, Semltop Paris 46, 1356-60, 1970
11. Robbins, S.L.: Pathology, Third Ed, Saunders, 1967, S. 757, 856
12. Rubin, E.H. Rubin, M.: Thoracic Diseases, Saunders, 1961, S. 538
13. Volker, E.D.: Peripheral Bronchial Carcinoid With a Spindle-Cell Pattern, Arch. of Path, 89, 374-377, 1970
14. Wells, B.B., Halsted, J.A.: Clinical Pathology (Interpretation and Application), Saunders, Fourth Ed. 1967, S. 106.

AKCİĞERİN MİKST TÜMÖRÜ

Dr. Yıldız ERHAN*

Akciğer ve bronşların kıkırdak ihtiva eden tümörleri; kondrom, adenokondrom, kondromatöz hamartom, pulmoner lipokondroadenom ve mikst tümör gibi değişik isimlerle adlandırılır. Bu tümörlerin bir kısmında kıkırdak ve diğer konnektif dokular barizdir. Epitelial doku çok az ya da hiç bulunmaz. Diğerlerinde ise bu iki doku tipi aşağı yukarı eşit miktarlardadır. Franco⁶, Hall⁷ ve Hochberg ve Pernikoff⁸, kıkırdağın hakim olduğu şekilleri kondrom, konnektif ve epitelial dokuların bir karışımı ile birlikte olanları ise hamartom olarak adlandırır. Tümörlerin büyük kısmı 40 yaşın üstündeki erkeklerde ortaya çıkar.

Mikst tümörler ya büyük bronşlarda (endobronşial) yahut akciğer parankimi içinde (intrapulmoner) teşekkül ederler. Endobronşial olanlar hiler bir lokalizasyon, diğerleri ise periferik bir yerleşme gösterirler. Periferik olanlara daha sık rastlanır. Endobronşial ve intra pulmoner kıkırdak ihtiva eden tümörler arasındaki ilişki münakaşalı bir konudur. Fakat bu iki şeklin aynı dokular tarafından meydana geldiğine ve sadece orijin yerlerinin farklı olduğuna dair elde tatminkâr deliller mevcuttur^{2 3 4 5}.

Makroskopik olarak tümörler genellikle 1-6 cm. çaptadırlar¹³. 8-10 cm. çap gösteren vakalara da rastlanmıştır⁵. Kesit yüzleri lobuledir. Kıkırdak yahut kesif fibröz dokunun nodüllerini ihtiva eder. Kesitte kalsifiye kıkırdak ve kemik dokusu sahaları bulunabilir. Endobronşial lokalizasyon gösterenler sesil çıkıntılar veya saplı lezyonlar şeklinde karşımıza çıkabilirler. Multipl lezyonların mevcut olduğu vakalar da bildirilmiştir^{9 3 10 11}.

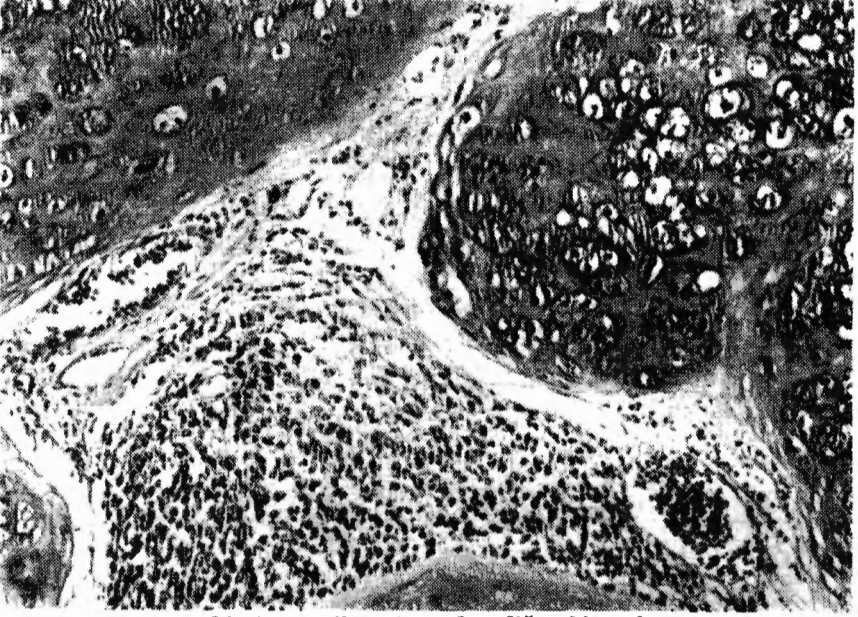
(*) E.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Doçenti.

Mikroskopik olarak bu tümörleri kıkırdak kitleleri ve bunları saran miksomatö bağ dokusu sahaları teşkil eder. Miksomatö bağ dokusu içinde yağ hücre grupları, düz adele lifleri, müköz bezler, damar kesitleri ve yuvarlak hücre infiltrasyonu görülür (Şekil: 1-2). Kıkırdak kitlelerinde ise bazan kemik iliği sahalarını ihtiva eden kemik trabeküllerine rastlanır^{3 4}. Kıkırdak kitleleri arasında yer alan fibröz septalarda bronşial epitel (silli, kübik, silendirik, stratifiye) ile döşeli çatlaklar mevcuttur (Şekil: 3). Bazı vakalarda ise söz konusu olan epiteliyal dokular çok az ya da hiç yoktur. Bu vakalar intrapulmoner kondrom ve endobronşial kondrom olarak da adlandırılmışlardır⁴. Ayrıca literatürde leiomyom görüntüsünde olan vakalar da bildirilmiştir. Bunlar kıkırdağın yerini düz adenin alışından başka farklı bir histolojik yapıya sahip değillerdir^{5 9 10 11}.



Şekil 1 — Mikst Tümör

Bu arada kürsümüzde tesbit ettiğimiz ve 1963 yılında A k s u ve O ğ u z b a y ı r ¹ tarafından takdim edilen endobronşial lokalizasyon gösteren bir vakadan kısaca bahsetmek istiyoruz. Vaka 45 yaşında bir kadındı. Kist hidatik şüphesi ile operasyona sevk edilmişti. Ameliyat sonunda gönderilen materyal makroskopik olarak iç ceviz iri-



Şekil 2 — Mikst tümörden diğer bir saha



Şekil 3 — Mikst tümör; fibröz septada epitelle döşeli çatlaklar

liğinde idi. Kesit yüzünde griform bir görüntüye sahipti ve ayrıca kireçlenmiş intibamı uyandıran sahalar da ihtiva ediyordu. Mikroskopik olarak tümör kırkırdak lobülleri ve bunları ayıran geniş mikrosomatö bağ dokusu sahalarından ibaretti. Ayrıca bu bağ dokusu içinde kübik, silindirik ve psödo stratifiye epitelle dōşeli çatlak ve aralıklar mevcuttu. Bu çatlaklar satıh epiteli ile devam eden bir görüntüye sahipti. Ayrıca bağ dokusu içinde mononükleer hücre grupları, yağ dokusu sahaları ve düz adele demetlerine de rastlanmıştı.

Vakamız nadir bir lokalizasyon olan endobronşial karakteri ve kadın oluşuyla özellik arzeder.

Akciğerin mikst tümörlerinin orijini hakkında değişik fikirleri sürülmüştür. M ö l l e r ¹², bu tümörlerin primer epiteliyal tümörler olduğunu ima eder. Lezyonların bronşial epitelin proliferasyonu sonucu husule geldiğini ve bu proliferasyonun tembihi ile örtücü epitel altında uzanan konnektif dokunun kırkırdak, yağ, kemik ve düz adeleyi teşkil etmek için olaya sekonder olarak iştirak ettiğine inanır. Bu görüş Willis¹⁴ tarafından da benimsenmiştir. Tamamen kırkırdak ve konnektif dokudan ibaret olan, yahut epiteliyal dokuları minimal derecede ihtiva eden endobronşial ve intrapulmoner tümörlerin mevcudiyeti M ö l l e r¹²'in görüşünü imkânsız kılmaktadır.

B a t e s o n⁴'a göre intrapulmoner kırkırdak ihtiva eden tümörler benzer bir histogeneze sahiptir. Bu hipoteze göre akciğerin kırkırdak ihtiva eden tümörleri bronşların submukozasındaki indiferansiye mezansimal dokulardan menşe alırlar. Bu tümörlerin strüktürlerindeki farklar, onların orijin yeri (büyük yahut küçük bronşlar) ve gelişim yönü ile ilgilidir. Şöyleki; endobronşial tümörler büyük bronşlardan çıkar, eksantrik olarak gelişir ve epitelle dōşeli çatlakları meydana getirmek üzere bronş mukozasını kuşatır ise, endobronşial hamartomlar denen şekli, kuşatmaz ise endobronşial kondromu meydana getirir. Şayet tümör küçük bronşlardan çıkar lümene doğru büyüyerek gelişir ve dokusu içindeki epitelle dōşeli çatlakları kuşatırsa, intrapulmoner hamartomu meydana getirir. Tümör küçük bir bronşun cidarındaki konnektif dokudan çıkar, eksternal olarak büyürse intrapulmoner kondrom ortaya çıkar. B u t l e r ve K l e i n e r m a n⁵ da bu tümörlerin konnektif dokunun primer neoplastik bir gelişimi olarak kabul eder, periferik ve endobronşial şekilleri aynı antiteler olarak mütalâa ederler. Bizim vakamızda da böyle bir görüşü desteklemek için deliller mevcuttur. Kır-

kırdak sahaları arasında yer alan bağ dokusu içindeki çatlakları döşeyen epitel satıh epiteli ile devam eden bir görüntü arz ediyordu, yani bu çatlaklar satıh epitelinin inklüzyonundan ibaretti.

KARSİNOSARKOM

Karsinosarkomlar karsinomatöz parankim ve sarkomatöz stromanın karışımından ibaret nadir görülen tümörlerdir. Bu tümörlerin mevcudiyeti vücudun herhangi bir yerinde olduğu gibi, akciğerde de münakaşa konusudur. Willis¹⁷, bu bölge tümörlerinde karsinosarkom teşhisini koymadan önce çok dikkatli olmak gerektiğini belirtir. Bergmann ve arkadaşları³, Taylor ve Rae¹⁸ ve Moore¹¹, bu tür lezyonların bariz histopatolojik görüntü ve klinik davranışlarından dolayı akciğer kanserlerinden ayrılması gerektiğini ifade ederler. Durum ne olursa olsun akciğer tümörlerini ilgilendiren bir simpozyumda karsinosarkomlara yer verilmiş olması böyle bir münakaşayı uzatmanın anlamsız olacağını düşündürür. Bu nedenle doğrudan doğruya konuya girmek uygun olacaktır.

Dünya Sağlık Teşkilâtının akciğer tümörlerinin histolojik tiplerini belirten klasifikasyonda da zikredildiği gibi akciğer karsinosarkomlarının birbirinden farklı iki tipi mevcuttur. Bunlar: 1 — Embriyoner tipte karsinosarkomlar (blastomlar), 2 — Diğer karsinosarkomlardır. Biz de konuyu bu sınıflandırmaya uygun olarak inceleyeceğiz.

1 — Embriyoner Tipte Karsinosarkomlar (Blastomlar): Bu antitenin ilk tarifi 1952 yılında Barnard¹ tarafından yapılmıştır. Yazar bildirisinde embriyoma olarak isimlendirdiği bir vakayı takdim etmektedir. Lezyon için pulmoner blastom terimi ise ilk defa Spencer¹⁴ tarafından kullanılmıştır.

Bu tümörler genellikle genç yetişkinlerde ve erkeklerde görülür. Ünilateraldirler ve hemoptizi semptomları ile ortaya çıkarlar. Makroskopik olarak bunlar ekseriya akciğerin periferinde, plevra altında, bronşla ilgisi gösterilemeyen solid parankimal lezyonlar şeklinde farkedilirler. Yuvarlak şekillidirler ve sarı bir renge sahiptirler. Genellikle kesit yüzleri geniş hemoraji ve nekroz sahaları ihtiva eder.

Tümör mikroskopik olarak embriyoner mezansime benzer çok gevşek bir stromada küçük, poligonal yahut yıldız şeklindeki hücre-

lerin kitlelerinden ibarettir ve bu gevşek stromada sıklıkla asiner doku taslakları görülür. Bazan yassı epitel kitleleri ve çizgili adele liflerine de rastlanır⁹ (Şekil: 4).



Şekil 4 — Pulmoner blastom.

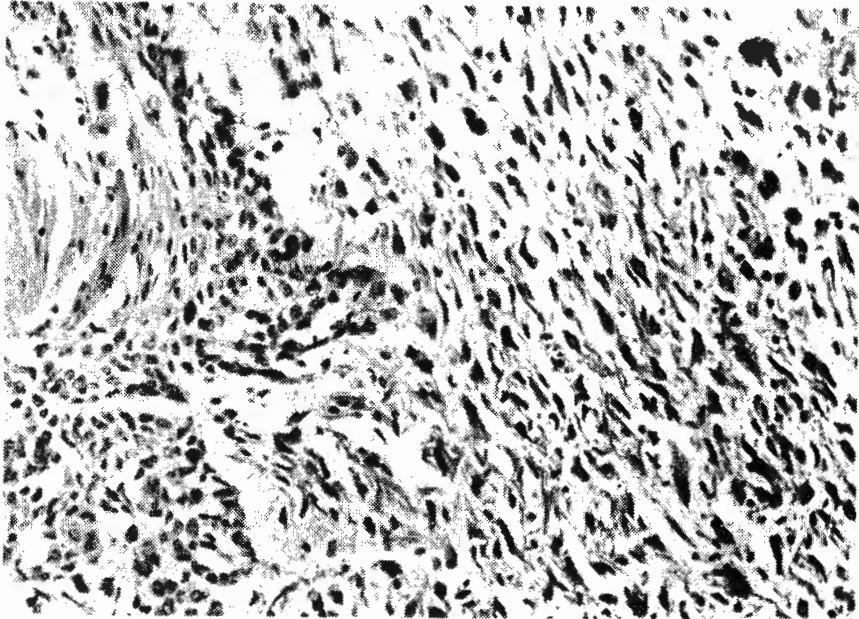
Bu tümör, Nefroblastomanın akciğerde görülen bir kopyesi olarak düşünülebilir ve bu da akciğerin periferik kısmının mezoblastik dokudan derive oluşu ile izah edilebilir. Birkaç pulmoner blastom vakasında kan yolu ile beyin metastazları ve hilus lenf ukdelerine yayılımlar bildirilmiştir¹⁴.

II — Diğer karsinosarkomlar : Bu tümörler genç yaşlarda ortaya çıkarlar. Makroskopik olarak saplı endobronşial lezyonlardır (Şekil: 5). Bu nedenle atelektazi, bronşektazi ve süpürasyona sebep olurlar.

Mikroskopik olarak bu tümörlerin büyük kısmı karsinom tiplerinin herhangi birine ait epitelle birlikte yumuşak doku sarkomlarının karakteristiklerine sahip az diferansiye hücreleri ihtiva ederler⁹ (Şekil: 6). Retikulum liflerinin görüntüsü sarkom karakteristiğindedir, epiteliyal komponent ne retikulum lifleri, ne de kollagen ihtiva eder. Bazı tümörlerde ise birkaç sıralı mukus salgılayan hücrelerin döşediği büyük asinuslar ve büyük iğ şeklinde hücreli bir stroma vardır. Bu tür lezyonlarda rekürrens sarkomatö dokunun haki-



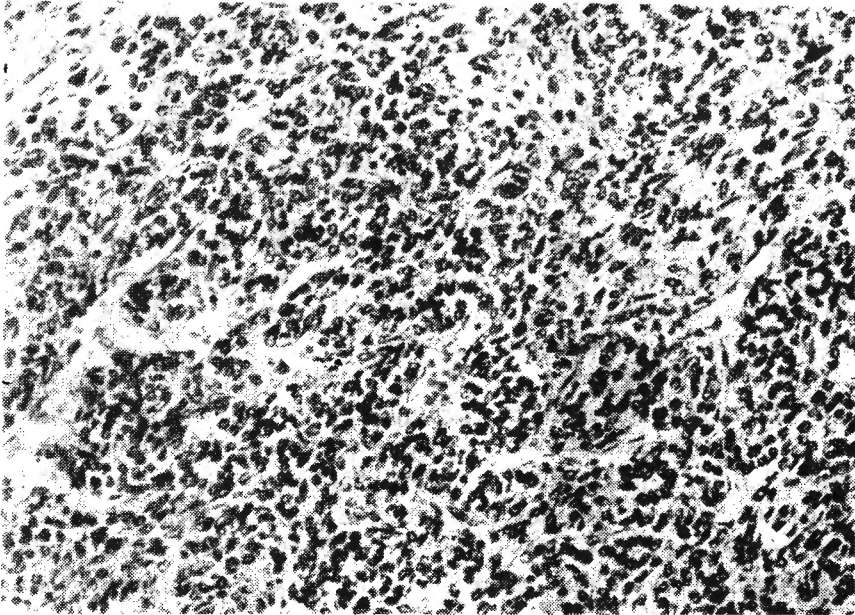
Şekil 5 — Polipoid bir karsinosarkom.



Şekil 6 — Karsinosarkom.

miyeti ile karakterlidir (Şekil: 7). Gelişim yavaştır. Genellikle metastazlar torasik kaviteye münhasırdır. Uzak metastazlar nadiren görülür⁸. Moore¹¹, erken teşhis hallerinde prognozun sürpriz olacak şekilde iyi olduğunu belirtir. Bergmann ve arkadaşları³, tedavi edilmeyen bir vakada altı yıllık bir yaşama süresi bildirmişlerdir.

Bu tür karsinosarkomların histogenezini izah etmek için pek çok teori ileri sürülmüştür: Willis¹⁷ ve Liebow¹⁰, akciğer karsinosarkomunun bir pleomorfik skuamöz hücreli karsinom olabileceğini belirtirler. Harvey ve Hamilton⁶'a göre karsinosarkomlar sarkomatöz stromal değişikli bir karsinomdur. Foulds⁵, akciğer karsinosarkomunu epitel ve stromada aynı anda gelişen karsinom ve sarkomun bir karışımı olarak görür. Herxheimer ve Reinke⁷ ise indiferansiye epitelial kanser hücrelerinin mutasyon yolu ile sarkomatöz konnektif dokuya değiştiğini belirtirler. Prive ve arkadaşları¹³, bir pulmoner hamartomadaki stroma ve epitelin malign değişikliklerini tarif ederken, Souza ve arkadaşları¹⁵ malign hamartomu pulmoner bir blastom gibi tarif eder ve bunun bipotansiyel pulmoner blastomdan menşe alabileceğini düşünür. Jen-



Şekil 7 — Karsinosarkom; rekürensde sarkomatö görüntü.

kins⁸, akciğer karsinosarkomlarındaki iğ hücreli stromal değişikliğin pedinküllü, endobronşial tümörlerde yassı hücreli karsinomla birlikte görülen reaktif bir olay olduğunu ifade eder.

A K C İ Ğ E R S A R K O M L A R I

Akciğer sarkomları son derece nadir tümörler olmakla beraber, biopsinin daha sık kullanılması ve torakotomi sayesinde daha iyi bilinir hale gelmişlerdir. 1964'de Dyson ve Trentalance¹, malign lenfomalar hariç^{6 7} akciğer primer sarkom vakasını takdim ettiler. Sutton ve arkadaşları¹¹, 1955—1968 yılları arasında akciğer ve mediastinuma ait 18 vaka bildirdiler, bunlardan dördü primer olarak akciğerde idi, altısı akciğer ve mediastinumu tutmuş ve sekiz vaka ise primer olarak mediastinumdan çıkmıştı.

Akciğer sarkomları geniş bir yaş dağılımına sahip olmakla beraber çoğu genç şahıslarda görülür. Tümörler mezansimden yahut lenfoid dokudan çıkarlar. Biz burada mezansimden menşе alanlar üzerinde duracağız. Bunlar fibröz doku, çizgisiz adele, kıkırdak ve indiferan mezansim hücrelerinden gelişebilirler. Akciğerin primer sarkomları bronş duvarı yahut akciğer parankiminden menşе alışına göre: 1 — Bronkial sarkomlar ve, 2 — Parankimal sarkomlar olarak ikiye ayrılabilir³.

1 — Bronkial sarkomlar : Bu şekil diğerine nazaran daha sık görülür. Endobronşial polipoid bir gelişimden ibarettir. Parankimal şekle nazaran daha az malign olduğu kabul edilir.

2 — Parankimal sarkomlar : Parankimal yahut periferal sarkom genellikle soliter bir gelişimdir, serttir ve kesif bir fibröz kapsülle çevre dokudan ayrılmıştır. Yavaş gelişirler ve düşük dereceli bir maligniteye sahiptirler.

Geçmişte indiferan iğ ve küçük yuvarlak hücreli bronkojenik karsinomlar intrabronşial ve intrapulmoner leiomyosarkomlara benzetildiği için büyük karışıklık ortaya çıkmıştı. Her iki gelişim şekli birbirinden kolaylıkla ayırdedilebilir. Çünkü gerçek sarkomlar retikulum lifleri husule getirme kapasitesine sahiptir, karsinomatöz gelişimlerde ise böyle bir özellik mevcut değildir. Ayrıca endobronşial sarkomların intrasellüler ödem nedeni ile sarkoma benzer değişiklik gösteren yassı hücreli kanser ve karsinosarkomlardan ayırdedilmesi gereklidir¹⁰.

Bu tümörlerde prognoz bronkojenik karsinomlardan çok iyidir⁶. Başlangıçta lokal olarak invazivdirler, uzak metastazlara sebep olmazlar. Bu nedenle uzak metastazlar mevcut değilse, tümör lobektomi yahut pnömonektomi ile çıkarılmalıdır.

Akciğerde görülen bu gurup tümörlerden kısaca ayrı ayrı bahsedeceğiz.

LEİOMYOSARKOM

Düz adele orijinli akciğer tümörleri her iki cinste aynı nisbette görülür ve herhangi bir yaş gurubunda ortaya çıkabilirler⁸. Her iki akciğerde eşit sıklıktadırlar ve akciğerin santral yahut periferik kısımlarından menşee alırlar. Buna göre intrabronşial ve intrapulmoner olarak iki tipe ayırmak mümkündür¹⁰.

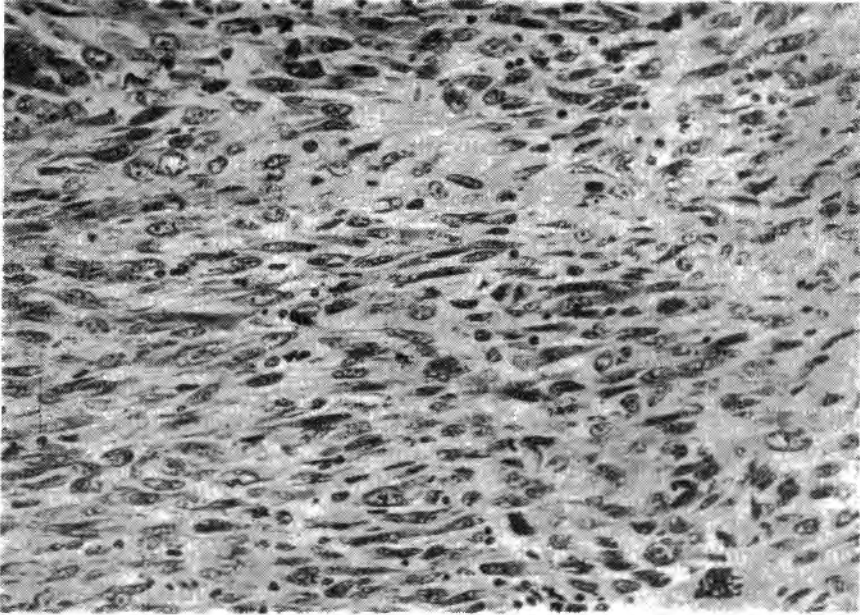
Intrabronşial olanlar yavaş olarak bronş lümenine doğru polipoid kitleler şeklinde gelişirler. Bunlar genellikle bronş duvarı ve lümenine münhasır olmakla beraber, çok az bir kısmının komşu akciğer ve pulmoner venlere yayıldığı görülür. Bu tümörler makroskopik olarak gri-beyaz yahut pembe, kolay parçalanabilen gelişimlerdir, kolay kanarlar. Tümörlerin sathında ülserasyon ve iltihabi değişiklikler sıklıkla görülür.

Intrapulmoner leiomyosarkomlar akciğer parankiminde iyi sınırlı, kapsüllü bir kitledir. Bu tümörler bronş duvarlarını istilâ etmemekle beraber onları sarmaya meyillidirler. Nadiren multipl olabilirler¹⁰.

Mikroskopik olarak malignitenin geniş bir spektrumunu temsil ederler. Spektrumun bir ucunda görünüşte benign olan akciğer leiomyomları vardır⁸. Diğer ucunda ise çok indiferan leiomyosarkomlar yer alır (Şekil: 8).

En indiferan sarkomun dahi biyolojik behevuru akciğer karsinomundan farklıdır. Malignite derecesi ve metastaza meyil sellüler diferansiasyon ve mitotik figürlerin sıklığı ile yakından ilgilidir. Metastazlar hemen hemen daima kan yolu ile dir. İyi diferansiye tümörler nadiren metastaz yapar ve bu grup hastalar rezeksiyondan sonra uzun süre yaşarlar.

Akciğer leiomyosarkomlarında tek etkili tedavi rezeksiyondur. Hastaların 2/3'ü ilk görüldüklerinde ve rezeksiyona müsaittirler ve bunların 5 yıllık yaşama şansı % 40'dır. Tedavinin sadece ışın yahut kemoterapi olduğu vakalardan uzun süre yaşayanlar tesbit edilememiştir⁸.



Şekil: 8 — Leiomyosarkom

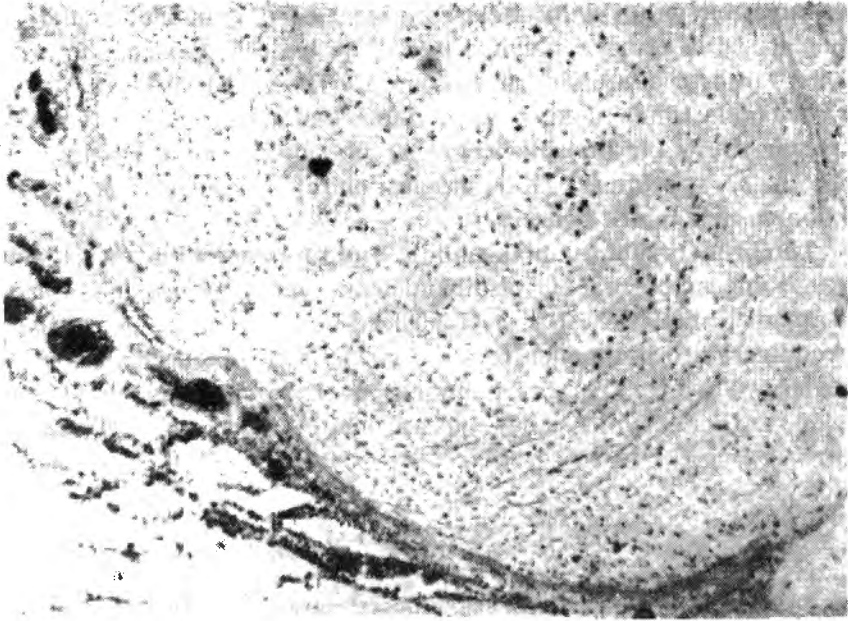
KONDROSARKOM ve MIKSOSARKOMLAR

Kondrosarkomun primer akciğer tümörü olduğunu kabul etmeden önce herhangi bir yerdeki özellikle iskeletteki primer kaynak ekarte edilmelidir. Çünkü akciğerdeki primer ve sekonder kondrosarkomlar görüntü olarak birbirinin aynıdır¹⁰. Jaffé ve Lichtenstein⁵'in kemik kondrosarkomlarını benign olan lezyonlardan ayırmak için ileri sürdüğü kriterleri akciğer kondrosarkomlarına da uygulamak mümkündür. Bunlar büyük nükleuslu tümör kırkırdak hücreleri, dev hücreler ve miksomatöz değişikliklerdir (Şekil: 9). Dikkatli histolojik değerlendirmeye rağmen güçlükler ortaya çıkabilir. Metastazları hematogen yollaadır.

Primer akciğer miksosarkomlarında ise, tümör pulmoner venlere ve sol atriuma uzanabilir, bazıları tümörün hamartomun kondromatöz tipinden çıktığını kabul ederler¹⁰.

OSTEOSARKOM

1969 yılına kadar literatürde 3 vaka bildirilmiştir. Bunlar Greenspan⁴, Yamashita¹³ ve arkadaşları ile Nosanchuk⁹



Şekil 9 — Kondrosarkom

ve Weatherbee⁹'ye aittir. Vakalar sırasıyla 35, 74 ve 66 yaşlarında. Makroskopik olarak tümörler genellikle beyaz, yer yer sert, yer yer nekrotik nodüller bir görüntüye sahiptir.

Mikroskopik olarak ise ilk iki vakada tümörler bariz kondromatö sahalar ihtiva etmekte, son vakada ise görüntü osteoblastik osteojenik sarkom şeklinde tarif edilmektedir.

Bu tip tümörlerde orijin dokusu karanlıktır. Greenspan⁴ ve Nosanchuk ile Weatherbee⁹'nin vakalarında tümör sol ana bronştan çıkmakta fakat bronşial kıkırdaktan menşee almaktan çok onu saran bir karektere sahipti. Bu tip tümörler akciğerin bir hamartomundan menşeeini alabilir, yahutta direkt olarak bronşial veya pulmoner konnektif dokudan çıkabilirler⁹.

Bu tip tümörlerde hematogen ve lenfogen yolla yakın ve uzak metastazlar bildirilmiştir^{4 9}.

AKCİĞER RABDOMYOSARKOMLARI

Akcığerin nadir görülen primer malign tümörlerindedir. Bugüne kadar çeşitli otörler tarafından tarif edilmiştir. Tümörlerin bü-

yük kısmı bir yahut daha fazla lobu işgal eder, pulmoner venleri ve bronşları istilâ etmeye meyillidirler. Forbes²'in vakasında tümör sol üst lob bronşunu doldurmuş iken, McDonald ve Heather⁷'in vakasında tümör dokusu sol atriuma kadar uzanmıştır. Genellikle tümör fibröz bir kapsülle çevre akciğer dokusundan ayrılır uzak metastazlar görülmez. Mikroskopik olarak organizmadaki diğer rabdomyosarkomlara benzer.

Tümörün orijini münakaşalıdır. İndiferan mezoblastik hücreler¹², faringeal bölgedeki çizgili adelenin yanlış yerleşmesi orijin olarak gösterilmiştir¹⁰. Bazı tümörlerde endodermal elementlerin mevcudiyeti intrapulmoner teratomun bir şekli olabileceğine önderlik eder. Waddell'e göre pulmoner mezodermin plastisitesi bazı akciğer sarkomlarının rabdomyosarkomatö karakterinden mesuldür¹⁰.

F İ B R O S A R K O M L A R

Akciğerde indiferan fibrosarkomlar natal ve neonatal hayatta bildirilmiştir. Tümör histolojik olarak malign olmakla beraber çıkarılmasından sonra çocukların uzun süre yaşadığı görülmüştür¹⁰.

Ayrıca akciğerde nörojenik menşeli malign tümörler ve yumuşak dokunun diğer tümörlerine rastlanabilir.

L İ T E R A T Ü R

—Mikst Tümör—

1. Aksu, Y., Oğuzbayır, E.: Akciğer hamartomları "Endobronşial lokalizasyon gösteren bir kondromiksom vakasının kritiği": Ege Ünl. Tıp Fak. Mec. 2: 717-722, 1963
2. Bateson, E.M.: Relationship between intrapulmonary and endobronchial cartilage containing tumours (so-called hamartoma), Thorax, 20: 447, 1965
3. Bateson, E.M.: Cartilage containing tumours of the lung: Relationship between the purely cartilaginous type (Chondroma) and the mixed type (so-called hamartoma): an usual case, Thorax 22: 256-9, 1967
4. Bateson, E.M.: Histogenesis of intrapulmonary and Endobronchial Hamartomas and Chondromas (Cartilage-containing tumours): A Hypothesis, The journal of Pathology, 101: 77-83, 1970
6. Franco, C.: Considerazioni anatomo-Patologiche cliniche su alcuni casi di amartoma chondroma toso e di chondroma puro del pulmone, Archo Ital Chir., 83, 1958

7. Hall, W.C.: The roentgenologic significance of hamartoma of the lung. *Amer J. Roent* 60: 605, 1948
8. Hochberg, L.A. and Pernikoff, M.: Primary chondromas of the lung, *Dis. Chest* 17: 337, 1950
9. Keers, R.Y. and Smith F.A.: A case of Multiple Pulmonary "Hamartomata" of Unusual Type, *Brit J Dis Chest* 54: 349-352, 1960
10. Logan, W. D. Jr., et al: Multiple Pulmonary Fibroleiomyomatous Hamartomas, *Amer Rev Resp Dis* 91: 101-103, 1965
11. Madani, M.A., Defoe, C.S., and Ross C.A.: Multiple Hamartomata of Lung, *Thorax* 21: 468-472, 1966
12. Möller, A.: Zur Entstehung der Lungen mischgeschwülste, *Virchows Arc. Path. Anat. Physiol* 291: 478, 1923
13. Spencer, H.: Pathology of the Lung (Excluding Pulmonary Tuberculosis), 1962, The Mac Millan Company, S. 758
14. Willis, R.A.: The borderland of Embryology and Pathology, London, 1958

—Akciğer Karsinosarkomları—

1. Barnard, W.G.: Embryoma of the Lung, *Thorax* 7: 299, 1952
2. Bauermeister D.E., Jennings E.R., Beland A.H. and Judson H.A. Pulmonary Blastoma. A form of Carcinosarcoma, *Am. J. Clin Path* 46: 322, 1966.
3. Bergmann M., Ackerman L. and Kemler L.: Carcinosarcoma of the Lung, *Cancer* 4: 919, 1951.
4. Chitambar I.A., Gujral J.S. and A. kat, B.K.: Embryonal Sarcoma of the Lung, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 57: 657-62, 1969
5. Foulds L.: Histological Analysis of Tumors: A Critical Review, *Amer J. Cancer* 39: 1—22, 1940
6. Harvey W.F., and Hamilton T.D.: Carcinosarcoma: Study of the Microscopic Anatomy and the Meaning of a Peculiar Cancer, *Edinburg M. J.*, 42: 337 — 378, 1935.
7. Herxheimer, Gand Reinke, G.: Carcinoma Sarcomatodes. *Ergebn. d. allg. Path. U. path. Anat* 16: 280 — 282, 1912
8. Jenkins B.J.: Carcinosarcoma of the Lung, Report of a case and review of the literature, *J. Thorac. cardiovasc. Surg* 55: 657-62, 1968.
9. Kreyberg L., Liebow A.A. and Vehlinger E.A.. Histological Typing of Lung Tumors, WHO, Geneva, 1967.
10. Liebow A.: Tumors of the Lower Respiratory Tract. U.S. Armed forces Institute of Pathology (Sec. fasc.) 17: 79, 1952.
11. Moore, T.C.: Carcinosarcoma of the Lung, *Surgery* 50: 886-893, 1961.
12. Peabody, C.N.: Carcinosarcoma of the Lung of Peripheral origin, *J. Thoracic Surg.* 37: 766, 1959.
13. Prive, L., Tellem Metal: Carcinosarcoma of the Lung, *Arch. Path. (Chicago)* 72: 351—357, 1961
14. Spencer H.: Pathology of the Lung (Excluding Pulmonary Tuberculosis), The MacMillan Company, S. 660, 769, 1962.

15. Souza R.C., et al: Pulmonary Blastomas: A Distinctive Group of Carcinosarcomas of the Lung, *Ann. Thorac. Surg.* 1: 259-269, 1965.
16. Taylor H.E. and Rae M.U.: Endobronchial Carcinoma, *J. Thoracic Surg.* 24: 93, 1952.
17. Willis R.A.: *Pathology of Tumors*, forth Ed., Butterworth, 1967 S. 138.

—Aktüger Sarkomları—

1. Dyson, B.C. and Trentalence, A.E.: Resection of Primary Pulmonary Sarcoma, *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* 47: 577, 1964
2. Forbes, G.B.: *J. Path. Bact.* 70: 427, 1955
3. Fried, B.M.: *Tumors of the Lungs and Mediastinum*, Lea and Febiger, 1958, S 311
4. Greenspan, E.B.: Primary osteoid chondrosarcoma of the Lung: Report of a case, *Am. J. Cancer* 18: 603-609, 1933
5. Jaffé, H.L. and Lichtenstein, L.: *Arch. Path.* 37: 99, 1944
6. Kreyberg, L., Liebow, A.A. and Vehliger, E.A.: *Histological Typing of Tumors WHO*, Geneva, 1967
7. McDonald, S., Heather, J.C.: *J. Path. Bact.* 48: 533, 1939
8. McNamara J.J., Paulson, D.L., Kingsley, W.B. and Salinas—Izaquirre, S.F. and Urschel, H.C.: Primary leiomyosarcoma of the lung, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 57: 635-41, 1969
9. Nosanchuk, J.S. and Weatherbee, L.: Primary osteogenic sarcoma in Lung, Report of a case, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 58: 242-247, 1969
10. Spencer, H.: *Pathology of the Lung (Excluding Pulmonary Tuberculosis)*, The MacMillan Company, 1962, S. 717
11. Sutton, J.P., Parker, E.F. and Pratt—Thomas, H.R.: Non epithelial malignant Tumors of the lung and Mediastinum. *Amer. Surg.* 34: 605-16, 1968
12. Willis, R.A.: *Pathology of Tumours*, 2nd Ed. Butterworth and Company, 1953,
13. Yamashita, T., Kiyota, T., Ukishima, G., Hayama, T., and Yabuki, E.: Autopsy Case of Chondro—osteoidsarcoma Originating in the Lung, *J. Showa Med. Assoc.* 23: 472—73, 1964

PLEVRA MEZOTELYOMALARI

Dr. Ali Ulvi ÖZKAN

Mezotelyoma terimi, seröz boşlukları döşeyen mezotelyal hücreler ile bunların hemen altındaki dokudan gelişen tümörler için kullanılır. Diğer seröz boşluklarda olduğu gibi, plevranın da primer mezotelyomaları vardır.

Bu tümörler çoktan beri tanınmakta ise de mezotelyoma adı ilk defa 1908 yılında Miller ve Wynn¹⁹ tarafından kullanılmıştır. Mezotelyal tümörler çok seyrek görüldüğü için, bu konuda yapılan ilk yayınlar, genellikle, tek vakaya veya seyrek olarak bir iki vakaya dayandırılmıştır. Tümör ensidansındaki bu düşüklük eski literatürde histogenezi ile ilgili düşüncelerin birbirinden farklı olmasına ve nomenklatür karışıklıklarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

Eski yazarlardan bazıları, tümörün kölom boşluğunu döşeyen epitelden orijin aldığı kabul ederek Kölotelyoma⁹, Epitelyoma¹² gibi isimler vermişler, hatta bunları karsinomlar içine sokanlar bile bulunmuştur. Bazı yazarlar Endotelyoma demeyi tercih etmişlerdir¹⁰. Mezotelyomaların fibröz şekillerinin subplöral bağ dokusundan veya sinir kılıflarından çıktığını ileri sürenler¹³, sarkomlar arasında sınıflandıranlar da vardır.

Bazı otörler, böyle bir tümörün varlığını şüphe ile karşılamışlardır. Örneğin, Brown ve Johnson⁸, bunların daha önce geçirilmiş bir akciğer infeksiyonu sonucu ortaya çıkan bir psödötümör olduğuna inanırlar. Willis⁴⁰, plevra ve peritonun primer tümörlerinin mevcut olmadığı veya son derece seyrek meydana geldiği fikrindedir. Otöre göre, mezotelyoma olarak teşhis edilen vakalar diğer organ kanserlerinin, özellikle over ve bronş kanserlerinin, seröz boşluklarda meydana getirdiği yaygın metastazlardan başka bir şey değildir. Bu vakalarda yapılacak dikkatli bir postmortem inceleme diğer organlarda bulunan primer tümörü ortaya çıkarabilirdi. Otopside primer

tümörün bulunamadığının bildirildiği vakalarda, akciğerlerde gizli kalmış bir bronş kanserinin mevcut olabileceğini, fakat gözden kaçmış bulunabileceğini iddia eder. Fakat primer akciğer tümörlerinin hiç birinde mezotelyomanın makroskopik ve mikroskopik yapısının görülmemiş olması bu düşüncenin aleyhindedir¹⁶.

Histogenezis

Seröz boşluklarda primer tümörlerin meydana gelebileceği fikri ilk defa 1870 yılında Wagner³⁴ tarafından ileri sürülmüştür. Daha sonra bir çok araştırmacılar tarafından kabul edilen bu görüşü destekleyici ilk deneysel çalışma, 1942 de Stout ve Murray²⁹ tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar, gerek benign ve gerekse malign fibröz mezotelyomalardan hazırlanan doku kültüründe, retikulum ve kolagen lifleri teşkil eden fibroblastlar yanında, mezotel hücresi gibi solid kordonlar ve boş tubuluslar teşkil eden hücrelerin yer aldığını bildirmişlerdir. Bu bulguya dayanan Stout, mezotelyumun, mezotelial hücrelere benzeyen hücrelerden ibaret tübüler ve papiller tümörler meydana getirebileceği gibi, normal mezotelyuma morfolojik benzerliği bulunmayan hücrelerden ibaret fibröz karakterde tümörler de meydana getirebileceği sonucuna varmıştır.

Stout'un düşüncesini destekleyen başka deneysel çalışmalar da vardır. Örneğin, Sano ve arkadaşları²⁴, fibröz mezotelyomaların, doku kültüründe mezotelyuma benzer gelişme gösterdiğini teyit ettiler. Maximow¹⁷, mezotelial hücrelerin, doku kültüründe fibroblast vasfını aldığını ve hatta retikülüm teşkil ettiğini, Stumph³⁰, mezotelyomaların mikst tiplerindeki epitelioid hücrelerde de fibril teşkil etme yeteneği bulunduğunu bildirmiş ve bu bulgulardan mezotelial hücrelerin multipotent olduğu sonucunu çıkarmıştır.

Soliter bir plevra mezotelyomasında elektron mikroskopik inceleme yapan Luse ve Spjut¹⁵, tümörde fibröz ve epitelyal olmak üzere 2 tip hücre bulunduğunu, epitelyal olanların sitoplazmasının mezotel hücrelerindeki benzer bir şekilde myelin partikülleri ile dolu bulunduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bu gün hemen herkes tarafından kabul edildiğine göre, gerek fibröz ve gerekse epitelyal karakterdeki tümörler mezotelyumdan çıkmaktadır. Bunlar için kullanılan mezotelyoma adı hemen herkesce kabul edilmiş durumdadır.

Mezotelyomaların çok değişik karakterlerle karşımıza çıkışı, mezotelyal hücrelerin multipotent oluşu ile izah edilmektedir^{16 30}. Bu izah, plevra boşluğunun emriyogenez sırasında somatoplevra ve splanknoplevra ile döşeli bulunduğu, bu bölgedeki mezansimin sadece mesodermal orijinli yapıları değil, aynı zamanda yüzeysel epiteli yani mezotelyumu da meydana getirdiği düşüncesine dayandırılmaktadır. Lewis'in deneysel çalışmalarının sonuçları bu izahı destekler niteliktedir¹⁴. Bu araştırmacı, tavuk embriyosu mezansimini doku kültüründe incelemiş ve mezansimal hücreler yanı sıra, çok iyi bir şekilde diferansiye mezotelyal hücrelerin meydana geldiğini, bunlar arasında çeşitli geçiş şekillerinin bulunduğunu bildirmiştir. Clarke⁵, çevresel stimulusların etkisi ile adult hayatta bile mezansimden mezotelyal hücrelerin çıkabileceğini iddia etmiştir.

Ensidans

Önceleri tümöre oldukça seyrek rastlanılmakta idi. 1950 yılına kadar literatürde bildirilmiş bulunan 223 vakanın ekserisi tek veya bir iki vakalık tebliğlerden ibarettir¹⁰.

1950'den sonra, neşriyatın ve vaka sayısının gittikçe arttığı dikkati çekmektedir. Stout'un²⁸ 45 yıl içinde topladığı 150'den fazla vakanın büyük bir kısmı ve AFIP arşivinde bulunan 250 vakanın çoğu 1950 den sonra görülmüştür⁴. 1956—1964 arasında Güney Afrika'da Johannesburg'daki Pnömokonyoz Araştırma Merkezi'nde 117 vaka bulunmuştur³⁹. London Hospital'de 83 mezotelyoma vakası görülmüştür ki bunların büyük çoğunluğu 1950 den sonraya aittir¹¹.

Son zamanlarda tümör etyolojisinde asbestozisin rolünün ortaya konması^{26 35 36} ve asbestin endüstride gittikçe daha geniş yer alması böyle bir artışı izah edebilir. Yapılan çeşitli yayınlar da bu düşüncüyü desteklemektedir^{7 11 31 39}. Ancak, vaka sayısının ve yayınların artmasında asbestozisin muhtemel rolü yanında, bu konudaki ilginin ve teşhis olanaklarının artmasının da bir rolünün bulunabileceği ihtimal dışı değildir.

Mezotelyomalar için, çeşitli yayımlara göre, otopside 1/1000 ile 1/10 000 arasında değişen ensidans bildirilmiştir^{19 22}. Aradaki farkın fazlalığı, teşhis kriterlerinin aynı olmamasının bir sonucu da olabilir.

Erkeklerde kadınlara nazaran 2 defa daha sık görülür. Kadınlarda görülen tümörlerin % 40'ı malign karakterde olduğu halde, erkeklerdekilerin % 72'si malign bir gidiş gösterir. Çocukluktan itibaren her yaşta rastlanılabilirse de daha çok 40 - 60 yaşları arasında görülür ki bunlar vakaların takriben yarısını teşkil eder. Sağ hemitoraksta soldan biraz daha sık bulunur. Bu belki de sağ hemitorakstaki plevra yüzeyinin soldakinden biraz daha geniş oluşuna bağlıdır.

Morfoloji

Plevra mezotelyomaları makroskopik olarak 2 tipe ayrılır: lokalize tip ve diffüz tip. Gerek lokalize ve gerekse diffüz mezotelyomalar 3 mikroskopik yapıdan birini gösterir: fibröz, tübüler veya papiller, mikst. Bunların her birinin benign ve malign şekilleri vardır.

Makroskopik yapı :

Lokalize mezotelyomalar: Ekserisi kapsüllüdür. Pariyetal veya visseral plevrada pediküllü veya sesil bir kitle halinde bulunur. Tümörün çapı 3 - 20 cm. arasında değişir. 2650 gr ağırlığa ulaşanlar bildirilmiştir³. Bazan akciğer lopları arasında, hatta akciğer parankimasi içine gömülmüş olarak bulunabilir. Fibröz olanların hepsi de çok iyi bir şekilde kapsüllüdür. Kıvamı sert, kesit yüzü gri beyazdan sarı beyaza kadar değişen renkte ve lifi görünüştedir. Papiller yapıda bulunanlar yumuşak ve frajil olup, kesit yüzü pembe gri renktedir. Mikst tiplerde, yumuşak jelatinöz odaklar veya lüzuci, berrak bir sıvı ile dolu küçük kistler bulunur.

Diffüz mezotelyomalar: Gerek pariyetal ve gerekse visseral plevra yaygın bir şekilde hastalığa yakalanır. Erken devirlerde, pariyetal plevrada daha fazla olmak üzere, hududu belirsiz plevra kalınlaşmaları şeklindedir. Daha sonra plevra gittikçe kalınlaşır, granüler, nodüler veya lobüler bir görünüş alır. Başlangıçta pariyetal plevrada aşıkır kalınlaşma olduğu halde, visseral plevradaki lezyon, bazıları mikroskopik küçük odaklar halinde bulunur. Zamanla visseral plevrada da ileri derecede kalınlaşma meydana gelir. Bununla beraber, hastalıkla ilgili plevra kalınlaşması her tarafta aynı derecede olmaz. Genellikle, alt loplara ve diyafragmadaki plevra kalınlaşması diğer yerlerden daha fazladır^{4 18}. Seyrek olarak, interlober fissürde yer alan psödolokalize bir kitle halinde başlayabilir. Kapsüllü gibi

görünüşü dolayısıyla operasyonla tam olarak çıkarılabilecekmiş kanısını verirse de, rezeksiyondan sonra bunlar nükseder ve diffüz bir tümör olarak ortaya çıkar.

Diffüz mezotelyoma, plevrada diffüz bir kalınlaşma şeklinde veya birbiriyle birleşen multipl plaklar yahut nodüller halinde görülür. Gri beyaz renkte, sert kıvamdadır. Kanama, kistik boşluklar ve sarı nekroz odakları ihtiva eder. 3500 gr ağırlığa ulaşabilir¹.

Her iki plevra yaprağındaki kalınlaşma nedeniyle plevra boşluğu daralır, yer yer yapışıklıklar teşekkül edebilir. Fakat iki plevra yaprağının tam olarak birbirine yapışmasına rastlanılmamıştır. Plevra boşluğunda kirli, açık kahverengi, seyrek olarak serosanginö veya lüzuci bir sıvı toplanır. Bu sıvı içinde tümör hücreleri gösterilebilir.

Plevra mezotelyomalarının ekserisi lokalizedir. Stout²⁷, 131 plevra mezotelyomasından 101'inin (yani 3/4 den fazlasının) lokalize tipte bulunduğunu bildirmiştir.

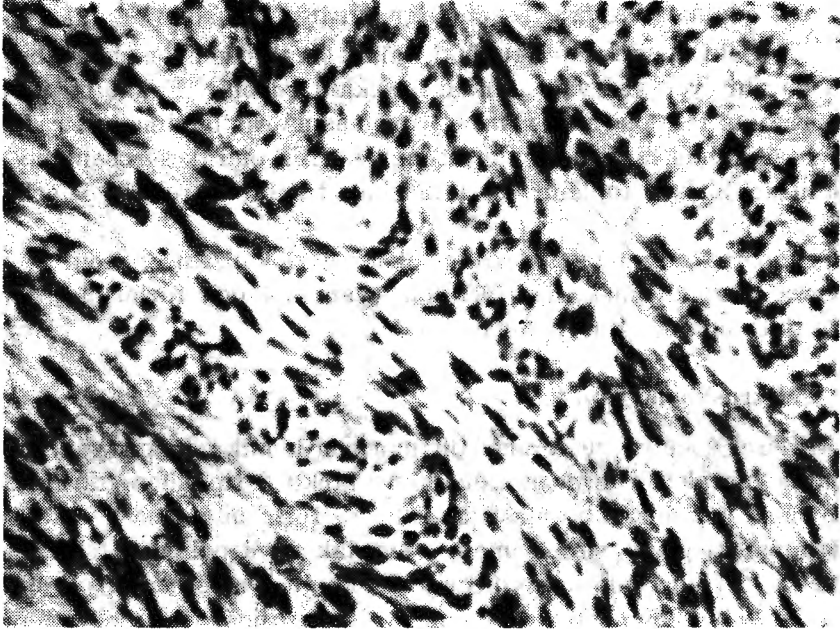
Mikroskopik yapı :

Gerek lokalize ve gerekse diffüz tiplerde mikroskopik yapı, morfolojik olarak birbirinden tamamiyle farklı 2 tip hücre tarafından meydana getirilir: fibroblastı andırır fusiform hücreler ve epitelyal görünüşteki geniş sitoplazmalı, yuvarlak veya poligonal hücreler. Her iki tip hücrenin de aynı orijinli olduğu, yani mezotelyal hücre olduğu kabul edilmektedir. Bunların nisbeti tümörden tümöre büyük değişiklik arzeder. Bazı tümörler sadece fusiform hücrelerden ibarettir (fibröz mezotelyoma). Bazılarında sahneye epitelyal hücreler hakimdir (tübüler mezotelyoma). Diğerlerinde ise her iki tip hücre birlikte bulunur (mikst tip mezotelyoma).

Fibröz mezotelyomalar, demetler veya gevşek kümeler yapan fusiform hücrelerden meydana gelmiştir (Şekil: 1). Demet yapısı bazan çok belirli olabilir de bazan daha belirsizdir. Sellülerite derecesi ve kollagen miktarı tümörden tümöre farklı olduğu gibi, aynı tümörün değişik sahalarda da farklılık gösterebilir. Benign olanlarda herhangi bir hücre atipisi yoktur, mitoz görülmez, daha düşük derecede sellülerite bulunur. Buna karşılık, sellüleritenin artışı, mitozların sıklığı ve hücre atipisi malignite işaretidir. Fibröz mezotelyomanın malign şekli fibrosarkomla karışabilir.

Tübüler mezotelyomalarda, epitelyal görünüşteki mezotel hücreleri, tübüler ve papiller yapılar, adacıklar, kordonlar veya diffüz

tabakalar meydana getirir. Hücreler genellikle, geniş, eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak, küçük, vezikülö nükleusludur. Nükleoller aşıkardır. Bazan sitoplazmada vakuoller bulunabilir, hatta hücre bu vakuoller nedeniyle yağ hücresi veya taşlı yüzük hücre görünüşünü alabilir.

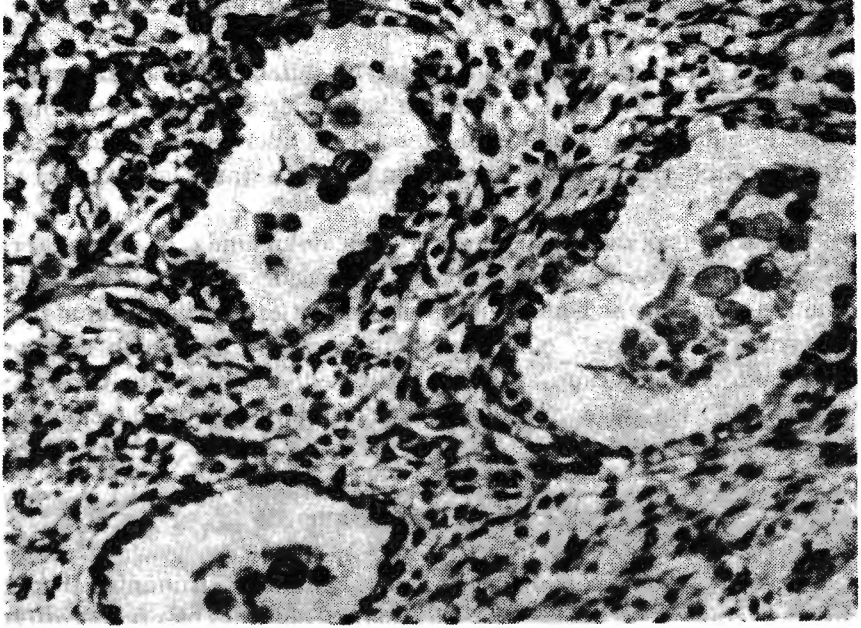


Şekil 1 — Fibröz tip mezotelyoma. Fusiform vasıftaki hücrelerin yaptığı demetlerden ibaret tümör dokusu. Hem. Eo. x250.

Mikst tip mezotelyomalarda, fusiform hücrelerin meydana getirdiği fibromatöz doku içinde epitelyal görünüşteki hücrelerin meydana getirdiği tübüler veya papiller yapılar, adacıklar, kordonlar bulunur (Şekil: 2). Bu yapı bütün patoloğlarca tipik mezotelyoma yapısı olarak kabul edilir.

Fibröz mezotelyomaların bağ dokusu veya sinir kılıfı tümörleri ile karıştırılması mümkündür. Buna karşılık, tübüler ve mikst tip mezotelyomaların çoğunda epitelyal elemanlar yukarıda tarif edilen görünüşte, yani mezotel hücresi karakterinde olduğu için teşhiste fazla güçlük çekilmez. Ancak, hücreler büyük ve atipik nükleuslar ihtiva ediyorsa güçlük ortaya çıkar. Bu durumda, plevrada yaygın metastazlar yapan bir organ karsinomundan veya akciğerin plevra-

ya yayılma gösteren periferik karsinomasından ayırt etmek imkân-sız olabilir. Böyle vakalarda kesin teşhis, otopside diğer organ kan-serleri yoksa konabilir.



Şekil 2 — Mikst tip mezotelyoma. Fibröz karakterdeki doku içinde epitelial görünüştteki hücrelerin yaptığı asiner yapılar ve bunlar lümeninde deskuame mezotel hücreleri. Hem, Eo. x250.

Plevra mezotelyomalarının büyük çoğunluğu fibröz yapı gösterir. Tübüler mezotelyomalar ve özellikle mikst tipler daha seyrek görülür. Stout'un²⁷ serisinde 131 vakanın 101'i fibröz (takriben % 77), 22'si tübüler (takriben % 17), ancak 8 tanesi (takriben % 6) mikst tipte idi.

Histoşimi

Mezotelyomalarda histoşimik metodların uygulanmasına da çalışılmıştır. Bir çok araştırmacının yaptığı çalışmalara göre epitelyal tipteki hücreler içinde ve çevresinde mukopolisakkarid mevcuttur^{4 8 22 23 37}. Bulunan madde müsikarmenle ya hiç boyanmaz⁸, veya çok zayıf boyanır. Buna karşılık, alcian blue ve kolloidal demirle

boyanır. Toluidin mavisi ile metakromazi verir fakat hyaluronidaz ile kısmen veya tamamen rengini kaybeder³⁷.

Churg ve Selikoff⁴, mezotelyoma vakalarının bazısında rastlanılan geniş vakuollü hücrelerde yağ boyaları ve PAS'ın negatif sonuç verdiğini, buna karşılık metakromatik boyanan bir maddenin mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Bu ötolere göre, PAS+ materyel ihtiva eden taşlı yüzük hücrelerinden ibaret bir tümörde diyastaza rağmen boyanmanın devam edişi, o tümörün büyük bir ihtimalle karsinom natüründe bulunduğunu gösterir. Mezotelyal hücrelerde de PAS+ glikojen granülleri bulunabilir fakat bunlar diyastazla kolayca ortadan kaldırılır.

Mukopolisakkaritlerin mezotelyoma dokusunda bazan gösterilememesinin sebebi, bunların suda ileri derecede solübl oluşlarına bağlanmaktadır⁴. Bu nedenle, mukopolisakkaritlerin eriyip dokudan ayrılmasına mani olmak için, fiksasyon gayesiyle kullanılan solüsyonların alkol veya kurşun asetatla satüre edilmiş olmasını tavsiye etmektedirler. En iyi sonuçların frozen section metodu ile elde edilebileceği bildirilmiştir.

Biyolojik davranış

Soliter mezotelyomaların ekserisi benignidir. Bununla beraber malign şekilleri de görülebilir. Nitekim Stout'un²⁷ plevra mezotelyomalarına ait 131 vakalık serisindeki 101 lokalize mezotelyomanın 71'i benign, 30'u malign karakterde bulunmuştur.

Diffüz mezotelyomalar ise genellikle malign bir gidiş gösterir^{4 8 16 21}. Stout'un adı geçen serisinde diffüz tipteki 30 plevra mezotelyomasının 26'sı malign olarak tanımlanmıştır. Diffüz mezotelyomalar geniş sahaları kapladıkları için bunların cerrahi olarak çıkarılmaları mümkün olamamaktadır.

Mezotelyomaların histolojik yapısıyla, yani fibröz, tübüler veya mikst tipte oluşlarıyla biyolojik davranışları arasında herhangi bir ilgi kurulamamıştır.

Yayılma ve Metastaz

Mezotelyomaların malign şekilleri, altındaki dokulara doğru geniş infiltrasyon gösterir. Kas, kaburgalar, diyafragma, perikard, periton ve deri altı dokuları tümör tarafından işgal edilir. Eksploratris torakotomiden sonra insizyon hattını doldurup dışarıya doğru gelişen

bir kitle yapması oldukça sık rastlanılan bir olaydır. Fakat akciğerdeki infiltrasyon genellikle yüzeysel kalır.

Önceleri, mezotelyomaların nadiren metastaz yapabileceği ve bu metastazların regional lenf gangliyonlarına inhisar edeceği zannedilirdi. Bu gün anlaşılmıştır ki, malign mezotelyomalar sadece çevrelerindeki dokulara doğru infiltratif gelişme göstermezler, çeşitli organlarda metastazlar da yapabilirler^{1 4 6 16 21 32}. Metastazlar daha çok lenfa yoluyla olursa da fibröz mezotelyomalar hematojen yolu seçerler¹².

Urschel ve Paulson³², 21 malign plevra mezotelyomasından 9 unda regional lenf gangliyonlarında, 6 sında kontralateral akciğerde, 4'ünde peritonda metastaz buldular. Ackerman'a göre¹, malign mezotelyomaların 1/3'ü hilus ve peribronşiyal lenf gangliyonlarına, 1/4'ü karaciğere metastaz yapar.

Klinik semptomlar

Benign mezotelyomalar daha çok asemptomatik başlarlar. Uzun süre hiç bir semptom vermeyebilirler. Çoğu kere, başka bir nedenle yapılan radyografide tesadüfen ortaya çıkar. Tümör bazan, sebebi bulunamayan plevra epansımanı ile kendini gösterir. Tümör gelişmesi yavaş olduğu için, plevra epansımanı ağrısız ve ateşsiz olarak aylarca, hatta yıllarca devam edebilir. Zamanla epansımanın artması ve tümörün gittikçe büyüyen bir kitle teşkil etmesi, o taraf akciğeri üzerinde tedricen artan bir baskıya ve dolayısıyla gittikçe şiddetlenen bir dispneye sebep olur. Bunun yanı sıra, bazı hastalarda hiperinsülinizm, bazılarında osteoartropati ve çomak parmak görünüşü bulunabilir. Bu bulgular tümörün çıkarılması ile gerileyip kaybolur. Özellikle, osteoartropatiye bağlı mafsal ağrıları ameliyattan sonraki bir iki gün içinde geçer.

Malign mezotelyomalarda gidış daha gürültülü ve daha süratlidir. Erkenden, göğüs ağrısı, dispne ve öksürük gibi semptomlarla kendini belli eder. Şikâyetler, hastalığın süratli gelişmesine paralel olarak gittikçe artar. Hiç bir tedavi sonuç vermediği için hemen daima fatal olarak sonuçlanır.

Mezotelyoma gelişmesinde asbestozisin rolü

Son yıllarda mezotelyoma ensidansında dikkati çeker bir yükselme görülmektedir. Bunun nedenleri arasında sayılan faktörlerden

en önemlisi asbestozistir. Asbestozis ile mezotelyoma arasındaki ilişki, son 20 yıl içinde üzerinde önemle durulan konulardan biridir.

Bir çok ötürlör bu konuda yayınlar yapmıştır fakat aradaki ilişki ilk defa 1960 yılında Wagner ve arkadaşları³⁸ tarafından açık olarak ortaya konmuştur. Bu araştırmacılar, 1956-1960 yılları arasında topladıkları 40 plevra mezotelyoması vakasının hepsinin de Güney Afrika'da geniş asbest madeni ocaklarının bulunduğu Northwest Cape Province bölgesinden geldiğini, buna karşılık, aynı süre içinde Güney Afrika'nın diğer bölgelerindeki halkta hiç bir vaka kaydedilmediğini bildirmişlerdir. Adı geçen bölgede görülen mezotelyoma sayısı 1965 yılında 117 ye ulaşmıştır³⁹.

Son 10 yıl içinde, asbest inhalasyonu ile diffüz mezotelyoma gelişmesi arasındaki ilişki ile ilgili yayınlar gittikçe artmıştır. Selikoff ve arkadaşları²⁵, asbest inhale eden 307 kişinin otopsisinde 10 mezotelyoma vakası kaydetmelerine karşılık, aynı bölgedeki genel popülasyonda, 30 - 89 yaşları arasındaki kimselere ait 31652 otopside ancak 3 mezotelyoma bulabilmişlerdir. Buna göre, genel popülasyonda % 0.01 olan nisbet asbeste maruz kalanlarda % 3.2 ye yani 320 katına yükselmektedir. Vigliani ve arkadaşları¹³³, 172 asbestozisli hastadan 3'ünde mezotelyoma tesbit etmişlerdir. Stumphius'un³¹ 25 mezotelyoma vakasından 22 sinin, Milne'nin²⁰ 15 vakasından hepsinin anamnezlerinde asbeste maruz kaldıkları hikâyesi bulunmuştur.

Bu yayınlar, asbest inhalasyonu ile mezotelyoma arasında etyolojik bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Ancak, asbest ocaklarının bulunduğu diğer bir bölge olan Transval'de mezotelyoma vakasına rastlanılmamış olması bu düşünceyi şüpheye düşürmüştür. Fakat daha sonraki araştırmalar bu paradoksu izah etmiştir. Yapılan tetkiklerde, bu iki bölgedeki asbestin birbirinden farklı olduğunu vermiştir. Northwest Cape Province'de "crocidolite" (mavi asbest) bulunduğu halde Transval'deki asbest daha çok "amosite" şeklindedir. Yapılan deneysel çalışmalar, crocidolite, amosite ve chrysotile şeklindeki her 3 asbest tipinin de hayvanlarda mezotelyoma meydana getirebileceğini, ancak, crocidolite'in diğerlerine nazaran çok daha potent olduğunu göstermiştir^{20, 36}.

LİTERATÜR

1. Ackerman, L.V.: Surgical Pathology. sayfa 227, The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1964.
2. Berry, G. ve Wagner, J.C.: The Application of a Mathematical Model Describing the Times of Occurrence of Mesotheliomas in rats Following Inoculation with Asbestosis. Brit. J. Cancer. 23: 582. 1969.
3. Brown, W.J. ve Johnson, L.C.: Inflammatory Pseudotumors of the Pleura. Military Surg. 109: 415, 1951 (Manguikian, B. ve Prior, J. T.: Mesotheliomas of the Pleura. Arch. Path. 75: 236, 1963)
4. Churg, J. ve Selikoff, I.J.: Geographic Pathology of Pleural Mesothelioma. Intern. Acad. Path. monografi, "The Lung", sayfa 284. The Williams and Wilkins Comp, Baltimore, 1968.
5. Clarke, W.C.: Experimental Mesothelium. Anat. Rec. 10: 301, 1916 (Manguikian, B. ve Prior, J.T.: Mesotheliomas of the Pleura. Arch. Path. 75: 236, 1963).
6. Dawe, C.J. Wood, D.A. ve Mitchell, S.: Diffuse Fibrous Mesothelioma of the Pericardium; Report of a Case and Review of the Literature, Cancer, 6: 794, 1953,
7. Elmes, P.C., McCaughey, W.T.E. ve Wade, O.L.: Diffuse Mesothelioma of the Pleura and Asbestos, Brit. Med. J. 1: 350, 1965.
8. Foster, E.A. ve Ackerman, L.V.: Localized Mesotheliomas of the Pleura. Am. J. Clin. Path. 34: 349, 1960.
9. Hamdi, H.: Verhaud. Deut. Path. Gesellsch. 24: 281, 1929 (Köksal, M.: Genel Onkoloji, sayfa 230, Ayyıldız Matbaası, Ankara, 1963)
10. Hochberg, L.: Endothelioma (Mesothelioma) of the Pleura. Amer. Rev. Tuberc. 63: 150, 1951.
11. Hourihane, D., O'B: The Pathology of the Mesotheliomata and Analysis of the Association with Asbestos Exposure. Thorax, 19: 268, 1964.
12. Inglis, K.: Tumours Arising in Serous Membranes. Raven, R.W. Cancer, vol. 2, sayfa 369, Butterworth, London, 1958.
13. Klemperer, P. ve Robin, C.R.: Primary Neoplasms of the Pleura: A Report of 5 Cases. Arch. Path. 11: 385, 1931 (Manguikian, B. ve Prior, J.T.: Mesotheliomas of the Pleura. Arch. Path. 75: 236, 1963).
14. Lewis, W.H.: Mesenchyme and Mesothelium, J. Exp. Med. 38: 257, 1923 (Manguikian, B. ve Prior, J.T.: Mesothelimas of the Pleura. Arch. Path. 75: 236, 1963)
15. Luse, S.A. ve Spjut, H.J.: An Electron Microscopic Study of a Solitary Pleural Mesothelioma. Cancer, 17: 1546, 1964.
16. Manguikian, B., Prior, J.T.: Mesotheliomas of the Pleura. Arch. Path. 75: 236, 1963.
17. Maximow, A.: Arch. Exp. Zellforsch. 4: 1, 1927 (Raven, R.W. Cancer, vol. 2, sayfa 369, Butterworth, London, 1958).
18. Melamed, M.R.: Mesotheliomas. (Watson, W.L. Lung Cancer, sayfa 127, The C.V. Mosby Comp., Saint Louis, 1968)

19. Miller, J. ve Wynn, W.H.: A Malignant Tumor Arising from the Endothelium of the Peritoneum and Producing a Mucoïd Ascitic Fluid. *J. Path. Bact.* 12: 267, 1908 (Intern. Acad. Path. monografi, No: 8, The Lung, sayfa 284, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1968).
20. Milne, J.: Fifteen Cases of Pleural Mesothelioma Associated with Occupational Exposure to Asbestos in Victoria. *Exc. Med. Sect. V*, 23: 997, 1970.
21. Persaud, V., Bateson, E.M. ve Bankay, C.D.: Pleural Mesothelioma Associated with Massive Hepatic Calcification and Unusual Metastases. *Cancer* 26: 920, 1970.
22. Postoloff, A.V.: Mesothelioma of the Pleura. *Arch. Path.* 37: 268, 1944.
23. Rinehart, J.F. ve Abul-Hoj, S.K.: Improved Method for Histologic Demonstration of Acid Mucopolysaccharides in Tissues. *Arch. Path.* 52: 189, 1951.
24. Sano, M.E., Weis, E. ve GAULT, E.S.: Pleural Mesothelioma. *J. Thoracic Surg.* 19: 783, 1950.
25. Selikoff, I.J., Churg, I. ve Hammond, E.C.: Relation Between Exposure to Asbestos and Mesothelioma. *New Eng. J. Med.* 272: 560, 1965.
26. Smith, W.E., Miller, J., Churg, I. ve Selikoff, I.J.: Mesotheliomas in Hamsters Following Intrapleural Injection of Asbestos. *J. Mount Sinai Hosp. N.Y.* 32: 1, 1965.
27. Stout, A.P.: Penrose Cancer Seminar. vol. II, No: 5, Fall, 1959.
28. Stout, A.P.: Discussion: Asbestos and Neoplasia: Diffuse Mesothelial Tumors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 132: 680, 1965.
29. Stout, A.P. ve Murray, M.R.: Localized Pleural Mesothelioma, Investigations of its Characteristics and Histogenesis. *Arch. Path.* 34: 951, 1942.
30. Stumph, H.H.: Diffuse Mixed-Type Mesothelioma of the Peritoneum; A case Demonstrating Multipotentiality of the Malignant Mesothelial Cell. *Cancer*, 7: 142, 1954.
31. Stumphius, J.: Asbestos and Mesothelioma in Industry. Thesis, Universiteit van Amsterdam, 1969. Year Book of Cancer, 1970, sayfa 488. Yearbook Medical Publishers, Chicago, 1970.
32. Urschel, H.C. ve Paulson, D.L.: Mesotheliomas of the Pleura. *Ann. Thorc. Surg.* 1: 559, 1965.
33. Vigliani, E., Mattura, G. ve Maranzana, P.: Association of Pulmonary Tumors with Asbestosis in Piedmont and Lombardy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 132: 558, 1965.
34. Wagner, E.: Das Tüberkelähnliche Lymphadenom. *Arch. Heilk.* 11: 497, 1870 (Churg, J. ve Selikoff, I.J.: Intern. Acad. Path. monografi, The Lung, 284, The Williams and Wilkins Comp. Baltimore, 1968).
35. Wagner, J.C.: Experimental Production of Mesothelial Tumors of the Pleura by Implantation of Dusts in Laboratory Animals. *Nature*, 196: 180, 1962.
36. Wagner, J.C. ve Berry, G.: Mesotheliomas in Rats Following Inoculation with Asbestos. *Brit. J. Cancer*, 23: 567, 1969.
37. Wagner, J.C., Munday, D.E. ve Harrington, J.S.: Histochemical Demonstration of Hyaluronic Acid in Pleural Mesotheliomas. *J. Path. Bact.* 84: 73, 1962.

38. Wagner, J.C. Sleggs, C.A. ve Marchand, P.: Diffuse Pleural Mesothelioma and Asbestos Exposure in the North Western Cape Province. Brit. J. Industr. Med. 17: 260, 1960 (Intern. Acad. Path. monografi, The Lung, sayfa 292, The Williams and Wilkins Comp. Baltimore, 1968).
39. Webster, I.: Mesotheliomatous Tumors in South Africa. Pathology and Experimental Pathology, Ann. N.Y. Acad. Sci. 132: 623, 1965.
40. Willis, R.A.: Pathology of Tumors. 3. Edisyon, sayfa 185, Butterworths, London, 1960.

DENEYSEL AKCİĞER TÜMÖRLERİ

Dr. İlhan İMAMOĞLU*

İnsan akciğer kanserinin giderek önem kazanması, bir çok ülkelerde en çok görülen organ kanseri niceliğine erişmesi, bu konudaki çalışmaları yoğunlaştırmıştır. Bu alandaki deneysel çalışmalar, klinik ve istatistiki olarak saptanmış etyolojik faktörleri, inandırıcı biçimde kanıtlayamamıştır. Deneysel çalışmaların amacı, insanda görülen hastalıkların etyoloji ve patogenezi aydınlatmaktır genel anlamda. Bu nedenle, deneysel örneğin, doğal koşullara en uygun olanı bulunmalıdır. Akciğer kanserleri konusunda başarılı deneysel örneklerin bulunduğunu söyleyebilmek güçtür. Aslında akciğer kanserleri yerine akciğer tümörleri deyimini kullanmak daha doğru olacaktır. Çünkü deneysel çalışmaların büyük çoğunluğu farelerin pulmoner adenomları ile ilgilidir. Çeşitli etkenler ve kimyasal maddelerle oluşturulan bu adenomların, insan akciğer kanserine benzerliği çok azdır. Uygun olduğu için değil, kolay olduğu için kullanılmış bir deneysel örnektir. Shimkin 1955 te yazdığı bir derlemede farelerin pulmoner adenomları hakkında çok geniş bilgi vermiştir¹. Son gelişmeleri Dr. Bulay daha önce yazmış ve çalışmaların bir kısmını size sunmuştur^{2 3 4}.

Deneysel akciğer tümörlerinde tarihsel gelişmenin bilinmesi, bu günkü durumu ve yan etkenleri anlayabilmek yönünden önem taşır. Bu oldukça kısa tarihte gelişmeler bulunduğunu göreceksiniz. Sonunda yapılması gereken deneyler en başta yapılmış; bir çok deneylerin ise bilincine ancak bu gün erişilebilmiştir.

Bulabildiğimiz ilk önemli çalışma bir Japon araştırmacıya, Kimuraya ait⁵. 1923 te yayınladığı çalışmasında Kimura, 3 tavşan ve 10

(*) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Doçenti

kobayın trakeası içine kömür katranı verdiğini, bir tavşanda akciğer adenomu, bir kobayda akciğerde adenokanser bulunduğunu yazıyor.

1924 te Möller, sıçanların derisine katran sürerek 300 günden fazla yaşayan 6 sıçanda akciğerde gözle görülebilen beyaz nodüller buldu⁶. Bu nodüllerin histolojik yapısı, bizim bu gün sıçanlarda çeşitli yöntemlerle elde ettiklerimize çok benzeyen, yassı epitel tümörlerine uyuyordu. Möller 15 günlük 24 sıçanla deneye başlamış, hayvanlar ölünceye kadar devam etmiş. 300 günden fazla yaşayanların hepsinde yassı epitel tümörleri bulmuştur. Möller akciğer kanseri oluşmasında katranın solunum ya da deriden absorpsiyonunun rolüne önemle işaret etmiştir. Bu deneyin daha sonra tekrarlandığına ait hiç bir kayda rastlamadık.

Woglom⁸ 1926 ya kadar katran - kanser ilişkisi konusunda yapılan çalışmaları kapsayan yazısında, İbuka'nın 1924 te tavşanların akciğerine parafinlenmiş is koyarak "atipik epitelyal oluşumlar" meydana getirdiğini yazmaktadır.

1925 te Murphy ve Sturm¹⁰ farelerin derisine katran sürerek adenomlar meydana geldiğini gösterdiler. Deri kanseri oluşmasını önlemek için katran her gün hayvanın başka bir bölgesine sürülmüştü.

1927 de Bonne⁷ ağız içine ve çevresine katran sürerek ön mide-sinde kanser husule getirmeye çalıştığı 20 sıçandan birinde, periferik bir nodül bulunduğunu yazdı. Bu nodülün histolojisi Möller'in skuamöz kanser dediği, yassı epitel tümörüne benzemektedir.

1930 da Misao Nakano¹¹ orijinalini bulamadığımız çalışmada, tavşan kulak venine, zeytinyağı ya da parafin yağında erimiş kömür katranı enjekte ederek 160 hayvanın 8 inde akciğer kanseri husule getirmeyi başarmıştır.

Karsinojenlerin bulunması araştırma alanına yeni ümitler getirdi. Karsinojenlerle yapılan bir çok araştırma, hayvanlarda insandakine benzer akciğer kanseri oluşmasının sanıldığı gibi kolay olmadığını ortaya koydu. Thornton ve Adams'ın çalışmaları araştırmacıların nasıl çaresizlik içinde olduğunu göstermesi bakımından ilgi çekicidir⁹.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamızın bu bölümü çok geniş olduğundan ve bir simpozyum için de çok ayrıntılı bulunacağından, burada sadece ayrıntılara değinilecektir. Arzu edenler, ayrıntıları Ankara Üniversitesi Tıp Fakül-

tes Kütüphanesinde bulunan “Deneysel Akciğer Kanserinde Erken Değişiklikler, Karsinojenin İzlediği Yol ve İlgili Faktörler” adlı rehabilitasyon tezinde bulabilirler.

Bizim çalışmamıza kadar, kullanılmış yöntemler, özellikle lesitin, kolesterol, zeytin ve susam yağı gibi maddelerde aromatik hidrokarbon, örneğin benzo(a)pyren yapısındaki karsinojenlerin kullanılmasını amaç edinmişti. Ayrıca yukarıda sayılan yağlı maddeler içinde eritilmiş karsinojenlerin akciğere verilmesi süratle geniş bir sahaya yayılmaya sebep olur ve böylelikle karsinojenin eliminasyonu da süratle olur. Biz çalışmamızda, kimyasal yapıları bakımından hiç bir ilgisi olmayan iki maddeyi, demir oksit ve karbonu, benzo(a)pyren ile karıştırarak yaklaşık oranda Sprague - Dawley sıçanlarına vererek tümör ve prekanseröz değişiklikler (Metaplazi) meydana getirdik. Demir oksit ve karbon benzo(a)pyren ile büyük kitleler teşkil ederek karsinojenin etki süresini uzatmıştır. Benzo(a)pyren karbon ile birlikte önce büyük ve orta boy bronşlarda tutuluyor, daha sonra yavaş yavaş küçük bronşlar ve bronşiolere iniyordu. İri tanecikli kömürle verildiğinde karsinojen - karbon kitlecikleri bir küçük bronş veya bronşiolde takılıp kaldığı ve çevresinde önceleri non - spesifik bir reaksiyona sebep olduğu, genellikle bu “takılıp kalan” kitleciklerdeki flöresans maddenin (BP) uzun süre kaybolmadığı görülüyordu. Yassı epitel metaplazisi bu uzun süre kaybolmayan benzo(a)pyren çevresinde birinci haftadan itibaren teşekküle başlıyordu. Benzo(a)pyrenin daha iyi eridiği yağlı solüsyonda materyel erkenden diffüz bir şekilde bütün akciğere dağılmakta ve bir hafta sonra akciğerde flöresans madde (Benzo(a)pyren) miktarı çok azalmaktadır. Akciğere yalnızca karsinojen verilmesi tümör husule getirmeye yetmemektedir. Hem absorpsiyon, hem de hücre debrisleri ile dışarı atılmak suretiyle benzo(a)pyren kısa zamanda elemine edilmekte, bronş mukozası yeteri kadar uzun süre karsinojenle etkilenememektedir.

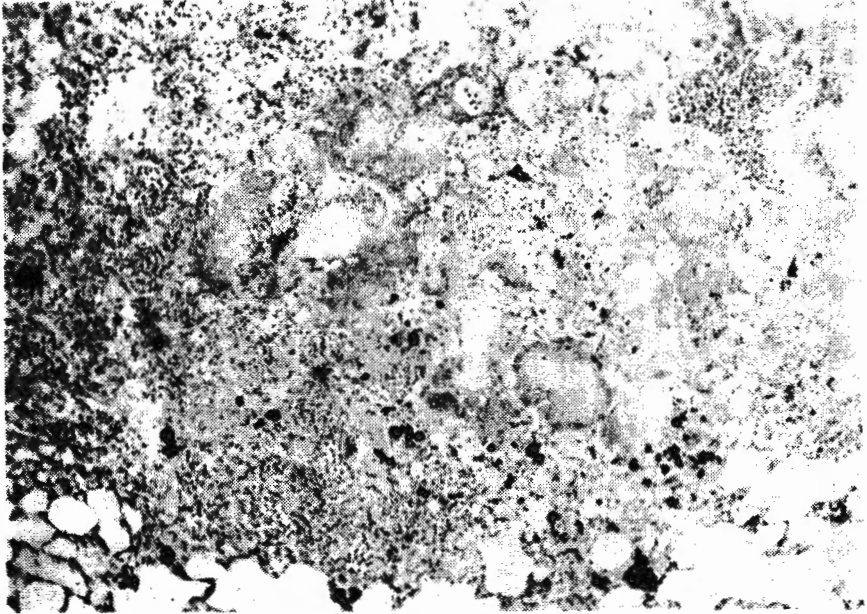
Demir oksit ve karbon tozunun yoğunlukları farklı olduğu halde, büyüklükleri aynı olduğu zaman alveoler klirensin aynı olduğu bulunmuştur.

Kimyasal karsinojenlerle sıçanlarda^{12, 14, 16, 17} ve hamsterlerde^{13, 16} akciğer kanseri oluşması genellikle zaman isteyen bir çalışma kabul edilir. Oysa, biz deneylerimizde bir haftada yassı epitel metaplazisi (prekanseröz lezyon) ve dokuzuncu haftada tümör husule getirmeyi başardık.

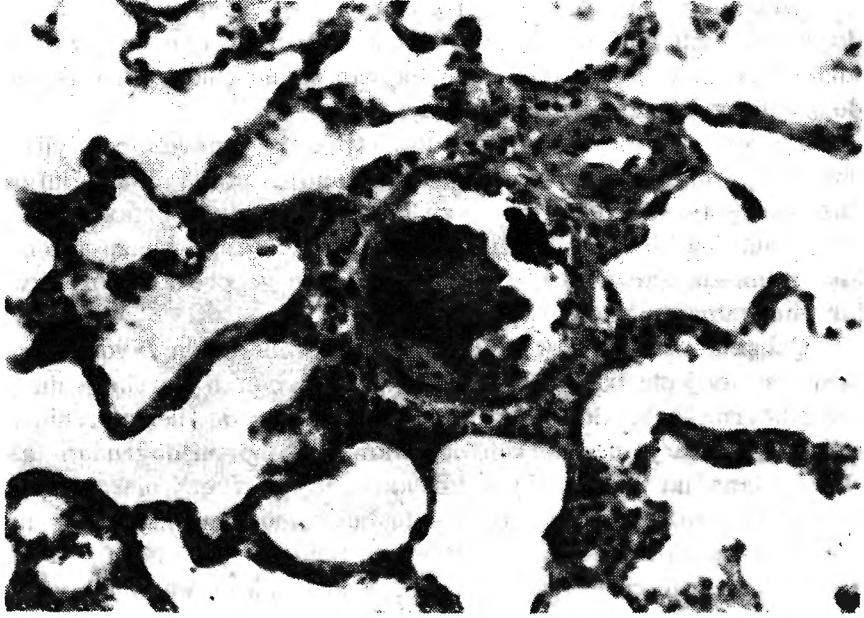
Shabad'ın¹⁷ da işaret ettiği gibi deneysel akciğer kanseri dozla doğrudan ilgili görünmektedir. Örneğin 30 mgr. dan az benzpyren kullandığımızda hem lezyon olan hayvan sayısı çok azalmakta, hem de husule geliş süresi uzamaktadır.

Flöresans mikroskobu ile takip ettiğimiz deneyde, çok yüksek doz benzpyrenin bile, bazı şartlarda karsinojen etkisi olmadığını gördük. İnce tanecikli kömürle hazırlanmış lesitin ve sürfaktan ilâvesiyle homojen bir solüsyon haline getirilmiş 80 mgr. benzpyren/ccm. kısa zamanda akciğerden elemine edilmekte ve prekanseröz lezyonlar oluşmamaktadır.

Çalışmamızda benzpyrenin flöresans özelliğinden faydalanarak, hem karsinojenle birlikte kullandığımız karbonun karsinojenin yerini göstermekteki doğruluk derecesini ve hem de benzpyrenin akciğerde izlediği yolu ve erken değişikliklerle ilgisini doğrudan takip etmek olanağını bulduk. Oysa biz karbonu "marker" olarak düşünmemiştik. Zira, flöresansın o sahada bulunması mutlak olarak karsinojenin bu sahadaki mevcudiyetine tanıklık etmiyordu. Ancak, karbon partikülleri ile birlikte flöresansın birlikte bulunması ve epitellemeye teması karsinojenin direkt temasını gösteriyordu.



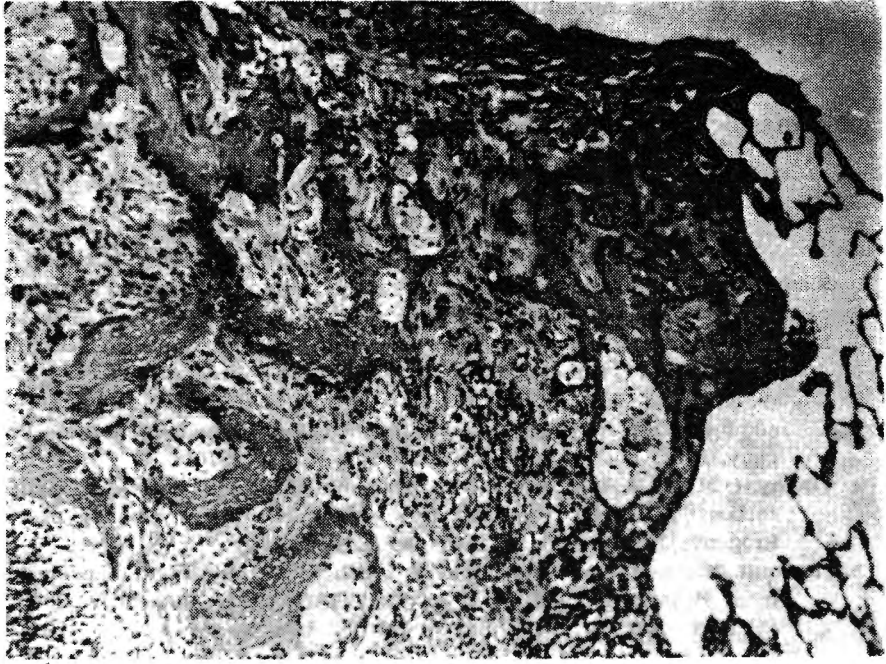
Resim 1 — 40 mgr. benzpyrenin karbonla verilmesinden bir hafta sonra meydana gelen metaplazi. Siyah boyanan kısımlar karbon partiküllerini göstermektedir.



Resim 2 — Bir küçük bronsta, karbon kitleciği karşısında epidermoid metaplazi. İtthabi infiltrasyonun bulunmaması dikkate değer.



Resim 3 — Dokuzuncu haftadaki bir tümörün büyük büyütme ile fotoğrafı, bol miktarda keratohiyalen materyel ve küçük epitel adalarından ibaret bir yapı gösteriyor.



Resim 4 — Aynı müddette teşekkül etmiş başka bir tümörde bariz infiltratif gelişmeyi, epitel adaları çevresindeki fibrozis ve iltihabi infiltrasyonu gösteriyor. Öncekinin aksine, keratohiyalen materyel çok az.

SONUÇLAR :

1 — Sıçanlarda benzpyren ile yüksek oranda tümör ve erken değişiklikler husule getirmek için 30 mgr. veya daha fazla karsinogen dozuna ihtiyaç vardır.

2 — İnsan akciğer kanserinde önemli bir karsinojenik etkiye sahip olan benzpyrenin yüksek doz kullanılması kanser husulü için yeterli değildir.

3 — Taşıyıcı olarak kullanılan demir oksid ve karbon yalnız karsinogenin akciğerde izlediği yolu göstermekle kalmamış, kitlecikler teşkil ederek, karsinogenin etki süresini uzatmıştır.

4 — Uygun doz benzpyren demir oksid ya da iri tanecikli karbon ile sıçanların trakeasına püskürtüldüğü zaman, akciğer periferinde bir haftada yassı epitel metaplazisi, dokuz haftada 3 mm. den büyük tümörler husule getirmiştir.

5. — Meydana gelen tümörler insandaki iyi diferansiye yassı epitel kanserine uymaktadır.

6 — Tümör teşekkülü için karsinojenin epitel ile direkt teması ve bronşta uzun süre kalması gerekmektedir.

7 — Bundan sonra yapılacak çalışmalar, karsinojenin bronş mukozası ile uzun süre temasını temin eden nitelikte olmalıdır.

L İ T E R A T Ü R

1. Shimkin, M.: Pulmonary Tumors in Experimental Animals. *Advances Cancer Research*. 3, 233-267, 1955
2. Bulay, O.M.: Akciğer Kanserlerinde Etyolojî. Akciğer Tümörleri, II. Sempozyum, 1971 Ankara
3. Bulay, O.M. ve Wattenberg, L.: Carcinogenic Effects of Subcutaneous administration of Benzo (a) pyrene During Pregnancy on the Progeny. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 135: 84 - 86, 1970
4. Bulay, O.M. ve Wattenberg, L.: Carcinogenic Effects of Polycyclic Hydrocarbon Carcinogen Administration to Mice During Pregnancy on the Progeny. *J. Nat. Cancer Inst.* 46: 397-402, 1971
5. Kimura, N.: Artificial Production of a Cancer in the Lung Following the Intra Bronchial Insufflation of Coal Tar. *Japon Medical World*. 3: 45, 1923
6. Möller, P.: Carcinome Pulmonaire Primaire Chez les Rats Pie Badigonnés au Goudron. *Acta. Path. et Micro. Scan.* 1:412, 1924
7. Bonne, C.: *Zschr. Krebsforsch.* 25: 1, 1927
8. Woglam, W.H.: *Experimental Tar Cancer.* *Arch. Path.* 2: 533, 1926
9. Thornton, T.F. ve Adams, W.: Metaplasia of the Bronchial Epithelium in Rats Following Application of Benzpyrene. *Cancer Research*: 4: 55, 1944
10. Murphy ve Sturm,: Shimkin tarafından *Advances in Cancer Research*, 3: 223 - 267, 1955 te (1) zikredilmiştir.
11. Nakano, M.: Woglam W.H. tarafından *Arch. Path.* 2: 533, 1926
12. Blacklock, J.W.S.: The Production of Lung Tumors in Rats by 3: 4 — Benzpyrene, Methylcholanthren and the Condansate from Cigarette Smoke. *Brit. J. Cancer*, 11: 181, 1957
13. Della - Porta, G., Kolb, L. ve Shubik, P.: Induction of Tracheobronchial Carcinomas in the Syrian Golden Hamster. *Cancer Res*, 18952, 1958
14. Pylev, L.N.: Induction of Lung Cancer in Rats by Intratracheal Insufflation of Cancerogenic Hydrocarbons, *Unio - Internationalis Contra Cancrum, ACTA*, 19: 688, 1962
15. Pylev, L.N.: Experimental Induction of Lung Cancer in Rats with 3-4 Benzpyrene, *Vestn. Akad. Med. Nauk, SSSR*; 19 (11): 41, 1964
16. Safiotti, U., Cefis, F. ve Kolb, I.H.: Bronchogenic Carcinoma Induction by Particulate Carcinogens. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 5: 55, 1964
17. Shabad, L.M.: *Experimental Cancer of the Lung.* *J. Nat. Cancer Inst.* 28: 1305, 1962

KOYUNLARIN AKCİĞER ADENOMATOZU (Adenomatosis Pulmonum veya Jaagsiekte)

Prof. Dr. Satı BARAN

Adenomatosis pulmonum, Markson'un²⁴ bildirdiğine göre ilk kez 1904 yıllarında Robertson tarafından Güney Afrika'daki koyunlarda saptanmıştır. Bunu izleyen senelerde, Amerika Birleşik Devletlerinde^{5 6 7 27} Fransa'da³⁹, İtalya'da^{32 34}, Yunanistan'da⁴, Yugoslavya'da^{8 43}, Rusya'da^{22 23 28 29}, Bulgaristan'da^{15 16 17 18}, İsrail'de³⁰, Kenya'da⁴², Hindistan'da^{12 21} ve Peru'da^{9 10} adenomatosis pulmonum'un tesbit edildiği bildirilmiştir.

Akçay¹ 1956 yılında makroskopik ve mikroskopik bulgulara dayanarak adenomatosis pulmonum'un Türkiye'de de mevcut olduğunu ortaya koymuştur. Ondan sonra Alibaşoğlu² Türkiye'deki adenomatosis pulmonum'un diğer birçok araştırmacıların^{9 10 16 17 29 45} açıkladığı gibi sadece akciğerlere lokalize olmuş bir lezyon olmadığını, aynı zamanda regional lenf yumruları ile diğer organlara metastaz yaptığını bildirmiştir.

Pulmoner adenomatosis koyunlara özgü bir hastalık olmasına rağmen Keçi¹⁰, Sığır³⁶, At³², Kedi¹⁰, Kobay¹⁰, Çincila¹⁹ ve Fare'de¹⁰ de görülmüştür.

Hastalığın etiolojisi henüz kesinlikle saptanmamıştır. Fakat enfeksiyöz tabiatına dair deliller vardır^{14 18 40 46 47 49}.

Materyal ve Metot

Materyalimizi, Çifteler Harasına ait 176 Brusellozisli koyun üzerinde yapılan araştırmalar esnasında saptanan 15 adenomatozlu ve Et ve Balık Kurumu'ndan temin edilen metastrongilozlu 100 koyun akciğeri üzerinde yapılan araştırmalar sırasında saptanan 7 adeno-

matozlu olay ile Bâlâ kazasından gönderilen, progressiv pneumonie'-den şüpheli 5 koyun teşkil ediyordu.

Çifteler Harasına ait adenomatozlu on beş ve Bâlâ'dan gönderilen beş koyunun, on sekizi dağlıç, ikisi Karagüldü. Beşi erkek ve on-beşi dişi idi, biri toklu, ondokuzu ergin koyundu. Et ve Balık Kuru-mu'ndan temin edilen akciğerlere ait koyun hakkında kesin bilgi elde edilemedi.

Adenomatosis Pulmonumlu on beş olayın bütün organlarından, on iki olayın ise sadece akciğer ve ilgili lenf yumrularından alınan metaryal % 10 formol ve buyonda tesbit edildi. Kesitler PAS ve Hematoksilen eozin boyası ile boyandı.

Makroskobik Bulgular

Makroskobik olarak akciğerlerde ya tek tek odaklar halinde ve ya yaygın pnöymoni şeklinde lezyonlar mevcuttu.

Nodüler odakların toplu iğne başı büyüklüğünden, 2 - 3 cm çapa kadar ulaşanları vardı. Bunlar sarımsı beyaz renkte ve yuvarlaktı. Daha fazla subplöyral bulunuyorlardı. Üzerlerini örten plöyra kalınlaşmış ve boz beyaz bir renk almıştı. Bazen odaklar birbiri ile birleşerek daha geniş lezyonlar meydana getirmişti.

Nodüler odaklar çoğunlukla diafragmatik lobda görülüyordu. Bununla beraber apikal ve kardial loblarda da çok sayıda nodüllere rastlamak kabildi.

Pnöymoni şeklindeki fuayeler kuzuların pastörellozisinde, akciğerde görülen bozukluklara benziyordu. İlerlemiş olanlarda apseler ve nekrozlar şekilleniyordu. Bunların hepsinde paryetal ve visseral plöyra birbirine yapışmıştı. Visseral plöyra yer yer kalınlaşmış ve boz bulanık bir renk almıştı. Başlangıçta lezyonlar yalnız diafragmatik lobda görülmesine karşılık, ilerlemiş olaylarda bütün loblara yayılıyordu. Göğüs boşluğunda bulanık sarımsı renkte, bazen fibrinli az veya çok miktarda bir sıvı bulunuyordu.

Adenomatosis pulmonumlu 27 akciğerin on dokuzunda meta-strongilideler görüldü. On beş koyunda ise bakteriyolojik ve serolojik olarak brusellosis tesbit edilmişti.

Nodüler lezyonlar bulunan akciğerlerin regional lenf yumrularında herhangi bir bozukluğa rastlanmadı. Pnöymoni şeklinde ise lenf yumruları büyümüş, kesit yüzleri boz renkte ve ödemliydi.

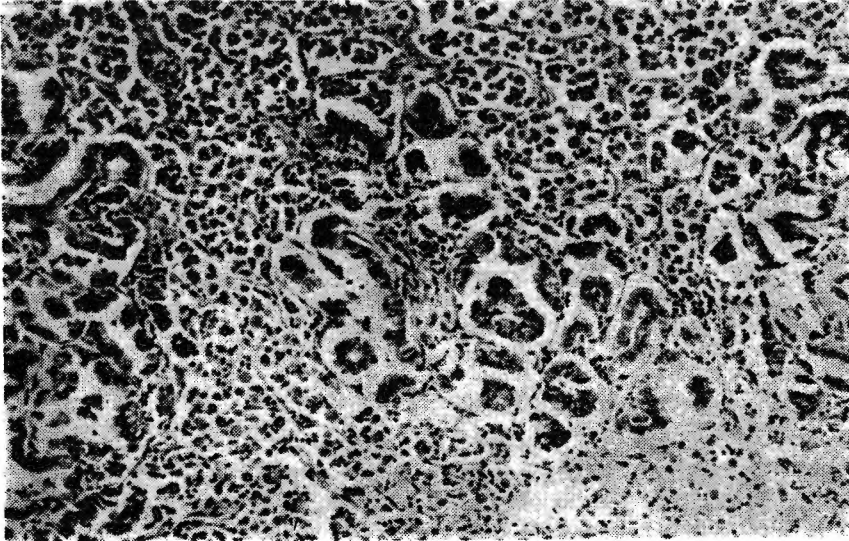
Diğer organlarda adenomatosis pulmonum'a özgü bozukluklara rastlanmadı.

Mikroskopik Bulgular

Akciğerlerin adenomatozlu odaklarında, bronşiol ve alveollere benzeyen yapılar vardı. Bronşiole yapılar kısmen silyumlu ve kısmende silyumsuz silindirik epitellerle örtülüydü. Hücrelerin çekirdekleri oval veya yuvarlağı. Hastalığın başlangıcında çekirdekler kromatinden oldukça fakir, buna karşılık hastalığın son döneminde hiperkromatikti. Bir veya iki nukleoluslu idi. Çekirdekler hücrenin ya ortasını veya bazalini işgâl ediyordu. Bazılarının sitoplazmalarında vakuoller vardı. Bunlar musin ile doluydu. Silyumlu epitellerin serbest yüzeylerinde küçük sekresyon granülleri mevcuttu. Silindirik hücreler alveollerde silyumlarını kaybediyorlardı. Birçokları da kübik epitele dönüşüyordu. Bunların bir kısmında musinle dolu vakuoller olmasına karşılık diğerlerinde yoktu. Epitel hücrelerinde mitoz yok denecek kadar azdı.

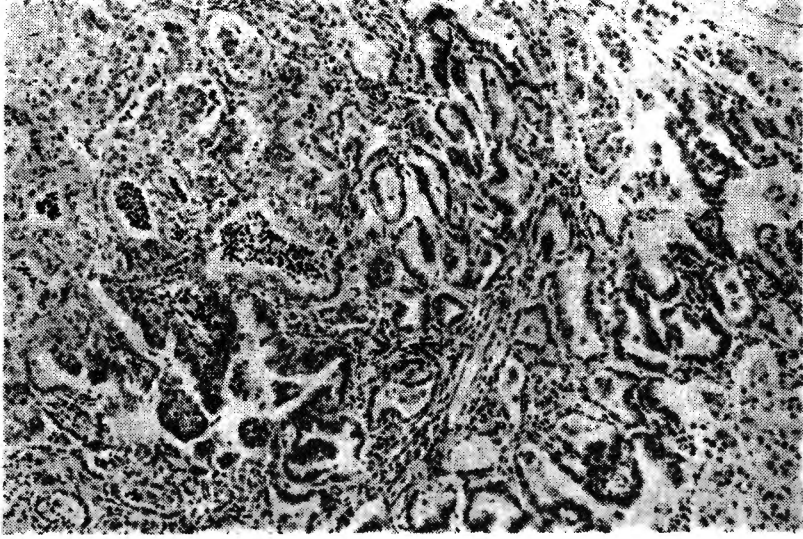
Epitel hücreleri ya bronşiole ve alveoller yapıları tek sıra halinde döşemişti veya genişlemiş lümenler içersine doğru papiller uzantılar yapıyordu. Bu papillaların ortasında narin bir bağ dokusu vardı. Bazen de epiteller çok katlı bir hal alıyordu.

Bronşiol ve alveol lümenlerinde, mononükleer makrofağ, dökülmüş epitel hücreleri, nöytrofil löykositler, lenfositler, eritrositler ve

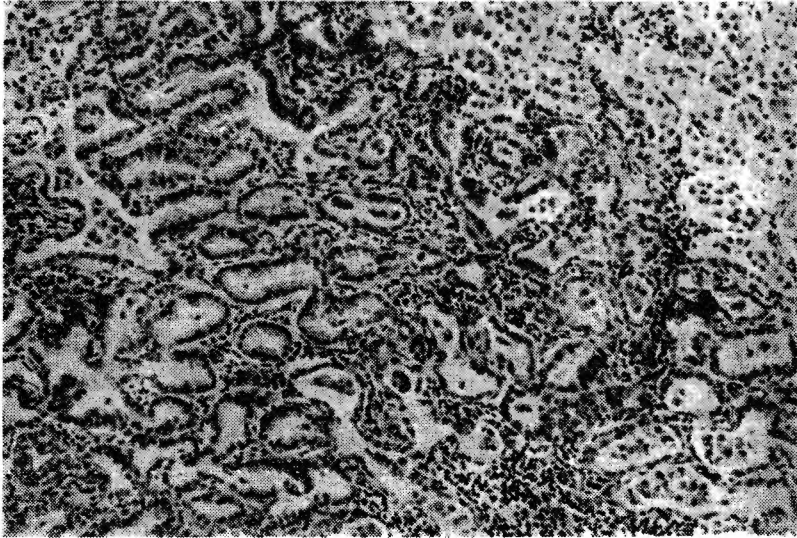


Mikrofoto 1 — Akciğer adenomatozunda alveol epitellerinin lumene doğru papiller uzantıları ve alveollerde bol sayıda iltihab hücreleri H.E. x 280.

pek az sayıda da 2 - 3 çekirdekli dev hücreleri mevcuttu. Bir kısım bronş ve bronşöller, dökülen epiteller tarafından tamamen doldurulmuştu (Mikrofoto: 1).



Mikrofoto 2 — Akciğer adenomatozunda bronşiol epitellerinde proliferasyon ve deskuamasyon H.E. x 140.



Mikrofoto 3 — Akciğer adenomatozunda alveoller etrafında serpyllmiş lenfositler. H.E. x 140.

İnter alveoler septumlar yer yer hiperemik kan damarları ile mononükleer makrofaj, lenfosit, nöytrofil löykosit ve tek tük dev hücreleri tarafından genişletilmişti. Bir kısım olaylarda bu hücreler arasında oldukça çok fazla eozinofil löykositlere rastlandı.

Çok yeni odaklarda epitelial proliferasyon sadece birkaç alveolu kapsayacak genişlikteydi. Eski olanlarda geniş proliferasyon odakları mevcuttu. İster küçük, isterse büyük olsun, odakların çevresindeki alveollerde şiddetli bir epitelial deskuamasyon ile bunlar arasına serpilmiş lenfosit, löykosit ve eritrositler vardı. Alveoler epitellerde aşikâr bir mobilizasyon dikkati çekiyordu (Mikrofoto: 2, 3).

Gelişmiş olan noduler odaklar ince fibröz bir kapsülle sarılmıştı. Bronş ve bronşoller çevresinde geniş lenfosit infiltrasyonları vardı. Çok ilerlemiş ve sekonder enfeksiyona uğramış odaklarda, bol löykosit infiltrasyonu, abseler ve nekrozlar meydana gelmişti. Bu fuayelerde, gerek inter alveolar dokuda, gerekse fuayenin çevresinde, fibröz bağ dokusunun çoğaldığı dikkati çekiyordu.

On dokuz akciğerde metastrogilide ve larvaları tesbit edildi.

Lenf yumrularında metastaz bulunmadı.

Tartışma

Adenomatosis pulmonum en fazla ergin koyunlarda ve az olarak ta 3 - 4 aylık kuzularda görülür. Başlangıçta kısıp öksürük vardır. Sonra öksürük ve teneffüs sayısı artar. Burundan sulu bir akıntı gelir. Hayvan gittikçe zayıflar. Komplikasyon olmayan olaylarda derece yükselmez ve iştah normaldir. Hastalıklı koyunlar 2 - 3 ayda ölürlür^{42 44 40 46}.

Hastalıkla saptadığımız makroskobik ve mikroskobik bulgular ile diğer bilginlerin^{1 2 5 6 10 13 14 42 47} buldukları arasında bir fark görülmemiştir. Koyunların adenomatosis pulmonumunda ilk defa hiperemi, ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonundan ötürü inter alveolar septumlar kalınlaşır. Sonra bu bölgedeki alveol epitellerinde kuboidal ve kolumnar metaplazi ile proliferasyon şekillenir^{5, 18, 45}.

Bronşiol ve alveollerdeki epitelial proliferasyonlar zamanla atipik bir hal alırlarsa da, Cowdry⁶ ye göre metastaz yapmazlar. Olaylarımızda metastaz tesbit edemememize rağmen, birçok bilginler^{2 9 10 16 17 20 45} mediastinal, trakeobronşial lenf yumrularında ve diğer organlarda metastaz tesbit etmişlerdir.

Hastalığın etiyojisi üzerinde, değişik görüşler ortaya atılmıştır. Adenomatosis pulmonum'lu koyunlardan, pastörella, korinebakteriyum piyogenes³ ve PPLO^{25 26} izole edilmiştir. İzole edilen hiçbir etkenle deneysel olarak hastalık meydana getirilememiştir.

Buna karşılık adenomatozlu akciğer emilsiyonu ve filtratı ile yapılan deneysel araştırmalar müsbet sonuç vermiştir^{14 18 40 46 47 49}. Bu hastalığın virutik olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir. Ancak virusların hangi koşullar altında tümörleri ve hangi koşullar altında yangıları meydana getirdikleri kesinlikle ortaya koyulmadıkça hastalığın etiyojisini açıklığa kavuşturmak güçtür. Dungal¹⁴ filtratlarla birlikte pastörella hemolitika ve gelişmekte olan akciğer kıl kurtları larvalarını verdiği zaman daha iyi sonuç aldığını bildirmiştir. Biz de metastrongilozlu koyunlarda adenomatozun daha yaygın olduğunu gözledik. Nitekim birçok araştırmacılar^{22 34} adenomatozlu koyunlarda metastrongilideleri görmüş ve bunların gerçek etken olduğunu zannetmişlerdir.

Kanserojenlerle koyunlarda adenomatosis pulmonum meydana getirilememiştir. Yabancı cisimlerle alveollerde proliferasyon meydana getirilmişse de bunlar adenomatozdaki proliferasyona benzememektedir¹¹.

Nitrojen dioksit ile sığırlarda adenomatoz meydana getirilmiş ve bunun adenomatozun etiyojik faktörü olabileceği iddia edilmiştir³⁵.

Yangısel fibrotik ve sklerotik dokularda benign ve malign epitelomların görülmesinin nedenleri ise azalan vaskularizasyondan ötürü hipoksemiye bağlanmak istenmiştir⁴³.

Koyunlarda Maedi^{37 38 39} Zwaegerziekte³³ progresif pnömoni^{7 42} ve adenomatosis pulmonum, mezansimal bir reaksiyonla başlamakta iselerde, diğer patolojik yönleri birbirinden oldukça farklıdır.

Adenomatosis pulmonum'un Brusellozlu ve metastrongilozlu koyunlarda daha geniş odaklar meydana getirmesi, sekonder etkenlerle hastalığın yaygınlığı arasında bir ilgi olabileceği kanısını vermiştir.

Özet :

Koyunlarda Adenomatosis pulmonum'un Türkiye'de mevcudiyeti ikinci kez teyit edilmiş ve literatürlerin ışığı altında tartışması yapılmıştır.

LITERATUR LISTESI

1. Akçay, Ş. (1956): Die lungenadenomatosis der schafe. Dtsch. Tierarztl. Wschr. 11 - 12: 110 - 111
2. Alibaşoğlu, M. (1969): Koyunlarda Adenomatosis Pulmonum üzerinde araştırmalar. A.Ü. Vet. Fak. Der. 16: 337 - 350
3. Beseda, M. (1957): Prispěvok K pl'ucnej adenomatoze oviec. (Pulmonary adenomatosis "jaagziekte" in sheep.) Vet. Cas. 6. 208-213 (Cit. Vet. Bul. 28: 1194, 1958).
4. Christodoulous, T. and Tarlatzes, K. (1952): Chronic glandular pneumonia in the sheep (jaagziekte). — Delt Hellen, Kten. Hetair. 2, 199 - 208. (Cit. Vet. Bul. 24: 1633. 1954.)
5. Cowdry, E.V. (1925): Studies on the etiology of jaagziekte I. The primary lesions. J. Exper. Med. 42: 323-334.
6. Cowdry, E.V. (1925): Studies on the etiology of jaagziekte II. Origin of the epithelial proliferations, and the subsequent changes. J. Exper. Med. 42: 335-346.
7. Cowdry, E.V. and Marsh, H. (1927): Comparative pathology of South African jaagziekte and Montana progressive pneumonia of sheep. J. Exper. Med. 45: 571-586.
8. Cvjetonovic, V. and Martincic, M. (1962): Epizooticna plucna adenomatoza ovaca-pao (jaagziekte) u jugoslavici. (Pulmonary adenomatosis in sheep in Yugoslavia.) — Vet. Arhiv. 32: 77 - 82.
9. Cuba-caparo, A. (1961): Adenomatosis pulmonar de lar ovinos en el peru. (Pulmonary adenomatosis of sheep in Peru.) — Bull. off. int. Epiz. 56, 850 - 857. (Cit. Vet. Bul 32: 547. 1962)
10. Cuba - capora, A., Dela Vega, E. and Capaira, M. (1961): Pulmonary adenomatosis of sheep-metastasizing bronchiolar tumors-Amer. J. Vet. Res. 22, 673-682. (Cit. Vet. Bul. 32: 870. 1962)
11. De Kock, G. (1958): The transformation of the lining of the pulmonary alveoli with special reference to adenomatosis in the lungs (jaagziekte) of sheep. Amer. J. Vet. Res. 19: 261-269.
12. Dhanda, M.R., Sharma, G.L. and Bhalla, N.P. (1963): Possible occurrence of jaagziekte in indigenous sheep. Histopathological evidence - Indian J. Vet. Sci. 33, 84-68. (Cit. Vet. Bul. 34: 657. 1964)
13. Dungal, N., Gislason, G., Taylor, E.L. (1938): Epizootik adenomatosis in the lungs of sheep comparison with jaagziekte, verminous pneumonia and progressive pneumonia. J. Comp. Path. 51: 46-68.
14. Dungal, N. (1946): Experiments with jaagziekte. Amer. J. Path. 22: 737-760
15. Enchev, S. Tomov. T. and Ivanov, I. (1958): (Pulmonary adenomatosis of sheep in Bulgaria.) Izv. Inst. pat. Zhivotni, Sofia. 6, 365-367. (Cit. Vet. Bul. 29. 2621, 1959)
16. Enchev, S. (1961): Pulmonary adenomatosis of sheep in Bulgaria. I. Epidemiology, symptoms and pathology. — II. Metastasis in pulmonary lymph nodes. — Izv. Vet. Inst. Zaraz parazit. Bolesti, Sofia. 1, 345-356 and 2, 177-186. (Cit. Vet. Bul. 32: 1992, 1962)

17. Enchev, S. (1962): (Studies on pulmonary adenomatosis in sheep. III. Histomorphology and histogenesis.) — *Izv. Vet. Enst. Zaraz. parazit. Bolesti, Sofia*, 6, 73 - 85. (Cit. Vet. Bul. 34: 658. 1964)
18. Enchev, S. (1968): Reproduction of pulmonary adenomatosis (jaagziekte) in sheep II. *Vet. Med. Nauki. Sofia* 5-3: 13-24. (Cit. Vet. Bul. 39: 258-1964)
19. Helmboldt, C.F., Jungherr, E.L. Caparo, C.A. (1958): Pulmonary adenomatosis in chinchilla 19: 270-276.
20. Giever, E.F., Nevburger, K.T. Davis, C.L. (1943): The pulmonary aveeolar lining under verious pathologic conditions in man and animals. *Amer. J. path.* 19: 913-938.
21. Gupta, P.P. — Rajya, B.S. (1968): Further studies on occurrence and pathology of maedi in sheep and goats of Uttar Pradesh. *Indian J. Vet. Sci.* 38: 384-378 (Cit. Vet. Bul. 1969. 39: 3514).
22. Igimanov, U. (1961): (Pathology of adenomatous granulomatous conditions of the lungs of sheep in Kazakhstan.) — *Turdy Alma - Atinsk Zoovet. Inst.* 12, 397 - 407, (Cit. Vet. Bul. V. 33 abst. 2100, 1963)
23. Kock, G. (1958): The transformation of the lining of the pulmonary alveoli with special reference to adenomatosis in the lungs (jaagziekte) of sheep—*Amer. J. Vet. Res.* 19. 262 - 269. (Cit. Vet. Bul. Vol. 29, abst. 470, 1959).
24. Kostenko, Yu. G. (1968): Pulmonary adenomatosis of sheep: incidence in the Soviet Union. *Raboty Molodykh uchenykh*, 281-286 Moscow: Izd. Kolos (Cit. Vet. Bul. 1969. 39: 4712).
25. Mackay, J.M.K., Nisbet, D.I., Foggie, A. (1963): Isolation of pleuropneumonia - like organisms (genus *Mycoplasma*) from cases of sheep pulmonary adenomatosis (S.P.A.). *The Veterinary Record* 75: 550-551.
26. Markson, L.M. and Terlecki, S. (1964): The experimental transmission of ovine pulmonary adenomatosis - *Path. Vet.* 1: 269 - 288.
27. Marsh, H. (1923): Progressive pneumonia in sheep, *J.A.V.M.A.* 62: 458-473.
28. Mitrofanov, V.M. (1963): (Histogenesis of pulmonary adenomatosis in sheep) — *Arkh. Pat.* 25: No: 10, 46-51, (Cit. Vet. Bul. 34: 1409, 1964)
29. Mitrofanov, V.M. (1964): (Metastasizing pulmonary adenomatosis in sheep.) *Arkh. Patol.* 26, N. 8. pp 68-74, (Cit. Vet. Bul. 35: 1003, 1965).
30. Nobel, T.A. (1958): (Pulmonary adenomatosis "jaagziekte" in sheep with special reference to its occurrence in Israil). *Refuah Vet.* 15, pp. 67-73. (Cit. Vet. Bul. 29: 1533. 1959)
31. Pallaske, G. (1954): Beitrag zur sogenanten lungenadenomatose der schafe. (So-called adenomatosis of the lungs "jaagziekte" in sheep) — *Berl. Munch. tierarztl. wschr.* 67, 23-25. (Cit. Vet. Bul. 24: 1884, 1954.)
32. Pierotti, P. (1960): Adenomatosi pulmonary del cavallo. (pulmonary adenomatosis in a horse) — *Attisoc. Ital, Sci. Vet.* 14, 356-358 (Cit. Vet. Bul. 31: 3714, 1961)
33. Ressang A.A., de Boer, G.F. and de Wijn, G.C. (1968): The lung is Zwogerziekte. *Pathologia Vet.* 5: 353-369 (Cit. Vet. Bul. 39: 1739-1968)
34. Romboli, B. and Botti, L. (1957): "Jaagziekte" nella pecora. (jaagziekte in sheep in Italy.) — *Atti Soc. Ital. Sci. Vet. perugia* 1965. 10, 416-419. (Cit. Vet. Bul. 28 2218, 1958)

35. Seaton, V.A. (1957): Pulmonary adenomatosis in cattle produced by nitrogen dioxide poisoning. — *N. Amer. Vet.* 38: 109-111.
36. Seaton, A.V. (1958): Pulmonary adenomatosis in Iowa Cattle. *Am. J. Vet. Res.* 19: 600-609.
37. Sigurdsson, B., Grimsson, H. and Palson, P.A. (1952): Maedi, a chronic progressive infection of sheep's lungs. *J. Infect. Dis.* 90: 233-241
38. Sigurdsson, B., Palson, P.A. and Tryggvadottir, A. (1953): Transmission experiments with Maedi. *J. Infect. Dis.*, 93. 1966-175
39. Sigurdsson, B. (1954): Maedi, a slow progressive pneumonia of sheep: An epizootological and a pathological study. *Brit. Vet. J.* 110: 255-270
40. Sigurdsson, B. (1958): Adenomatosis of sheep's lungs. Experimental transmission. — *Asch. ges. Virusforsch.* 8, 51-58 (*Cit. Vet. Bul.* 28: 2923, 1958).
41. Spencer, H. And Raeburn, C. (1956): Pulmonary (Bronchiolar) adenomatosis, *J. Path. Bacht.* 61: 145-154.
42. Stevenson, R.G. (1969): Respiratory disease of sheep. (*Cit. Vet. Bul.* 39: 747-749).
43. Sudaric, F. (1963): Histopathology of the development of benign and malignant epitheliomas of the lungs, particularly in sheep and lambs with reference to tissue vascularization. — *Veterinaria Sarajevo* 12, 197-202 (*Cit. Vet. Bul.* 34: 294, 1964).
44. Tustin, R.C. (1969): Ovine jaagziekte. *J.S. Afr. Vet. Med. Asso.* 40: 3-23. (*Cit. Vet. Bul.* 39: 4311, 1969.)
45. Wandera, J.G. (1967): Pneumonia of sheep in Kenya. Part II. Pathology of chronic progressive pneumonia. *Bul. Epizoot. Dis. Afr.* 15: 393-407, (*Cit. Vet. Bul.* 38: 4278, 1968)
46. Wandera, J.G. (1968): Experimental transmission of sheep pulmonary adenomatosis "jaagziekte" *Vet. Rec.* 83: 478-482,
47. Wandera, J.G. (1970): Clinical pulmonary adenomatosis of sheep produced experimentally. *Brit. Vet. J.* 126: 185-193.
48. Watts, C.F., and Mc. Donald, J.R. (1948): Pulmonary aveolar lining in bronchiectasis — *Arch. Path.* 45: 742-751.
49. Zil'ber, P.A., Shapiro, V.S., Gardash'yan, A.M. and Mitrofonav, V.M. (1962): Cysts in mice inoculated with pulmonary adenomatosis. *Voprosy Virusologii* 7: 288-291 (*Cit. Vet. Bul.* 33: 240, 1963)

AKCİĞER KANSERLERİNDE ETYOLOJİ

Dr. Orhan M. BULAY (*)

Geniş vaka guruplarını ihtiva eden akciğer hastalıklarından ölüm istatistikleri, akciğer tümörlerinden özellikle kanserlerinden ölüm oranının, diğer hastalıklardan ölümlerin başında geldiğini göstermiştir. Ayrıca bu artış 1930 dan sonra izlenmeye başlanmıştır. A.B.D.'de yapılan bir araştırmada 1950 ve 1964 yıllarındaki akciğer kanserlerinden ölüm oranları karşılaştırılmıştır¹. Bu karşılaştırma sonucu aradaki on yıllık sürede bir artışın mevcut olduğu dikkati çekmiştir.

Türkiye'de ise, 1950 den sonra akciğer kanserinden ölüm oranının mide kanserinden sonra geldiği görülmektedir. İstanbul Üniversitesinde yapılan bir araştırmada 1934 - 1954 arasında % 93 lik bir artışın bulunduğu dikkati çekmektedir. Gene aynı Üniversitede yapılan bir diğer araştırmada 1948'e göre 1956 da akciğer kanserlerindeki artış % 157'dir^{2 3}.

Yukardaki istatistiki değerler akciğer kanserlerinde 50 yılda önemli artışların olduğunu ortaya koyar niteliktedir. Bu artış akciğer kanserlerinin etyolojisi ile yakından ilgilidir. Bu faktörler Kottin'in⁴ özetlediği gibi şöyledir:

(*) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Profesörü

Tablo 1

AKCİĞER KANSERLERİNDE ETYOLOJİK FAKTÖRLER

EPİDEMİYOLOJİK

Genel çevre

- Sigara
- Hava kirlenmesi

MESLEK ÇEVRESİ :

Meslek	Ajanlar
Radyoaktif cevherler	Radyoaktif
Maden kömürü ocakları	Hidrokarbonlar
Havagazı endüstrisi	Hidrokarbonlar
Krom tuzları	Kromatlar
Nikel tuzları	Nikel tuzları
Asbestoz sanayii ve kullanılması	Asbestoz
Yüksek basınçlı buhar endüstrisi	Yüksek ısıdaki gazlar

Tablo 2

DENEYSEL OLARAK ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Hayvan Türü	Ajanlar
Fare, sıçan	Radyoaktif maddeler
Sıçan, maymun	Berilyum tuzları
Hamster	S.V. 40
Fare	Hidrokarbonlar ve influenza virüsü
Sıçan	Hidrokarbonlar ve flurokarbon

Yukardaki tablolardan anlaşılacağı gibi bu faktörlerin en önemlisi sigaradır. Bunu şehir yaşamı ve meslek takip etmektedir.

Biz biraz tersten başlayarak sigara konusunu en sona alarak, akciğer kanserlerindeki etyolojik faktörleri inceleyeceğiz.

Akciğer Kanserlerinin Etyolojisinde Mesleğin Rolü :

Tablo 1 bize meslek ile ilgili olarak akciğer kanserlerinin düşmesini göstermektedir. Bu tabloda görülen maddeler insanda akciğer kanserine sebep olduğu gibi tablo 2 den de anlaşılacağı gibi de-neysel olarak ta karsinojenik etkilerinin bulunduğu ortaya konmuştur. Bu maddeler solunum sistemine pollütanlar olarak (toz, duman, gaz ve buhar) solunan hava ile girerler. Bu pollütanların bir kısmı oldukça stabldir. Bunlar kromatlar, nikel, arsenik, radyoaktif maddeler ve asbestozdur. Diğerleri 3, 4 — Benzpyren gibi polisiklikhid-rokarbon yapısında karsinojenlerdir ve havada fotokimyasal olaylarla inaktive edilirler.

Bu gün hava kirlenmesi ve dolayısı ile insan sağlığına zarar veren durum endüstrileşmenin doğal neticesidir. Yukarda söylenen karsinojenik maddelerle karşı karşıya kalmak aşağıdaki yollarla olmaktadır⁵.

1 — Özel yerlerde, özel bir maddeye maruz kalmak. Örneğin maden ocakları gibi.

2 — Atmosfer kirlenmesi :

Fabrika bacalarından çıkan dumanlar, egzozlar, ev bacaları, atom bombası, asfalt.

3 — Kişisel alışkanlıklarla karsinojenlere maruz kalmak. Sigara içmek ve 8 — hydroxyquinoline creosote, arsenik ve polyvinyl pyrrolidone ve polyvinyl alcohol gibi karsinojenik maddeleri ihtiva eden saç sprelerinin kullanılması.

Meslek kanserlerinde, karsinojenik maddeye maruz kaldıktan sonra akciğer kanserinin teşekkülü için 10 ilâ 30 yıl arasında bir sürenin geçmesi gerekmektedir.

a — Arsenik :

Arsenik ve ilgili bileşikler doğada yaygın olarak bulunur. Arseniğe maruz kalmak için arseniğin çıkarıldığı yerlerde çalışmayı gerek yoktur. Meslek dışında da arseniğe maruz kalmak mümkündür. Zira arsenik pestisid ve herbisidlerin yapısına girdiği gibi organizmaya inorganik şekilde girebilir. Arsenik organizmaya hava, su, gıda ve sigara içilmesi ile girebilir⁵. Son senelerde arseniğin deride, akciğerlerde kansere sebep olduğu geniş bir şekilde bildirilmiştir^{6 7 8}. Sifilizin arsenikle tedavisi sonucu oral ve pulmoner kanserlerin artabileceğine önem verilmiştir^{7 8}. Akciğer kanserlerinin özdeikle insektisid yapımı ile bakır ve nikel ve altın sanayii ile meşgul kim-selerde meydana geldiği görülmüştür⁹.

b — Asbestoz :

Son senelerde endüstrileşme, asbestoza maruz kalmayı arttırmıştır. Asbestos değişik miktarlarda aliminyum ve demir oksit ihtiva eden magnezyum silikat polimerlerinden meydana gelir. Akciğer, plöra ve peritonda meydana gelen kanserlerin asbestoza maruz kalma ile olan yakın ilgisinin bilinmesi, asbestozla ilgili olarak kanser epidemiyolojisindeki güçlülere sebep olmuştur. Asbestozisin akciğer kanserine sebep olduğu 1933 te Lynch ve Smith¹⁰ ve Gloyne¹¹ tarafından bildirilmiştir. Asbestoz genellikle akciğerlerde fibrozise sebep olur ve bu da alt loblarda lokalizedir. Aynı zamanda plöranın kalınlaşması da buna eklenir. Akciğer kanseri ile asbestoz arasındaki ilgi üst lobda yerleşen akciğer kanserinin aksine asbestozun alt lobda yerleşmesidir. Asbestoz bronş epitelinde metaplazik, prekanseröz ve kanseröz değişikliklere sebep olur¹². Asbestotik akciğerde kanserin teşekkülü bronş epitel proliferasyonunun hududsuz olmasını kolaylaştıran kronik iltihap ve fibrosis olayına karşı spesifik olmayan neoplastik bir reaksiyon ile olmaktadır. Son yapılan araştırmalar asbestoz partiküllerinin akciğerde dekompoze edilerek meydana gelen yeni ürünlerin karsinojenik olabileceği ihtimalini ortaya koymuştur⁵.

c — Krom :

Dünyadaki krom istihsal istatistiklerine bakınca, 50 yıl içerisinde bu metal için dikkati çeker bir artışın olduğu tesbit edilmiştir. Kroma karşı mesleki bakımdan kanser oluşması kromun elde edildiği yerlerde kromun saflaştırıldığı ve kullanıldığı yerlerde olmaktadır. Kromla ilgili artıklar ihtiva eden hava, su ve toprak ve bunların zirai ürünlere, ete geçmesi insanın krom tuzlarını alması demektir⁵. Kromatlarla meydana gelen kanserde kromat tuzlarına maruz kalma ile kanserin meydana gelişi arasında geçen zaman maruz kalmanın şekli ile şahsın duyarlılığına bağlıdır. Krom madenlerinde çalışanlarda akciğer kanserinin kromu işleyenlerdekinden daha kısa zamanda olduğunu göstermiştir¹³. Latant periyod 3 yıldan 38 yıla kadar olabilmektedir. Vakaların % 70'i 11 yıldan 30 yıla kadar değişmiştir⁵. Kromatlarla meydana gelen kanserde dağılım asbestozun aksine değişiktir veya muayyen değildir. Örneğin 93 vakanın 40'ı üst loblarda 33'ü alt loblarda ve 20'side hilusta yerleşme göstermiştir⁵. Kromatlarla kanserin meydana gelişinde değişik fikirler ileri sürülmüştür. Oettel¹⁴ sigara içen kromat madencilerinde kanserin daha çok meydana geldiğini iddia etmiştir. Gafafer¹⁵'in ça-

lışmaları akciğer kanserli krom işçilerinin % 81.1'nin sigara içtiğini tesbit etmiştir.

Meslekle ilgili kanserler, özetle, daha çok maden ocaklarında çalışanlarda görülür. Örneğin arsenik^{4 5 6 7 8 9}, asbestos^{10 11 12}, Krom^{4 13 14 15}, demir^{16 17}, taş kömürü^{14 18} ve iyonize radyasyonlar^{4 19}.

Çevresel faktörler :

Çevre faktörleri şöyle özetlenebilir :

1 — Sigara :

Bu gün, gerek istatistikler ve gerekse deneysel çalışmalar sigaranın karsinojenik etkisini ve sigaradan elde edilen maddelerin hayvan derisi üzerindeki etkisini ortaya koymuştur^{20 21 32}.

Sigaranın kullanılması bir ülkeden diğerine, şehirde kırsala bir yaş gurubundan diğerine ve kadından erkeğe göre farklar gösterebilir. Sigara ve pipo içenler genellikle dumanı içlerine çekmezler. Kadınlar erkeklerden daha az içerler. Ayrıca sigara tüketimi evvelki yıllara oranla arttığı gibi, dünyanın değişik yerlerinde de farklar göstermektedir. Örneğin A.B.D.'de son yıllarda sigara tüketimi arttığı halde Seylan gibi yerlerde sigara çok az içilmektedir. Sigara ile ilgili durumu ortaya koymak için prospektif ve retrospektif olarak çalışmalar yapılmıştır. Örneğin Hammond²² yaptığı prospektif çalışmada total olarak 1.048.183 sigara içen ve içmeyen erkek ve kadını çalışması içine almış, raporun hazırlanışı sırasında sigara içen 1385 kişinin öldüğünü kaydetmiştir. 110'unda akciğer kanseri bulunduğunu, sigara içmeyen gurupta ise 662'sinin öldüğünü ve 12'sinin akciğer kanseri olduğunu rapor etmiştir.

Bu tip çalışmalar, sigara içenlerdeki yüksek riski ve içme süresinin önemini göstermiştir. Günde iki paket sigara içen bir kimsede ise bu tehlike daha fazladır. Bu 100.000 kişide 217,3'tür. Bu da sigara içmeyenlere oranla 60 defa fazladır. Lombard²³ sigara içen 1040 erkek ve 141 kadının içmeyenlerle karşılaştırılmasında sigara içenlerde akciğer kanserinin 30 defa fazla meydana geldiğini göstermiştir. Cutler ve Loveland²⁴ günde bir paket sigaradan fazla içen 1000 erkeğin altmış yaşına geldikleri zaman 53'nün 80 yaşına geldikleri zaman 80'inin akciğer kanseri olacağını saptamışlardır.

İsrail'de akciğer kanseri oranı düşüktür. Zira bu ülkede daha ziyade nargile içilmektedir. Bu da dumanın ısısını düşürdüğü gibi karsinojenik maddelerin tutulmasına sebep olur²⁵.

Sigara ile ilgili özellikler:

Partikül özelliği:

İçme şekline bağlı olmak üzere %90 dan fazla aerosol partikülü akciğerde tutulur. Filtreli olmayan bir sigaranın her bir mililitresinde 5 milyar partikül bulunur. Şehir havasında ise 100.000 partikül her bir mililitrede bulunur. Sigara partikülü 0.15 - 1.0 mikron arasındadır. Bu büyüklükteki partiküller ise akciğer için hasar meydana getirir niteliktedir. Şehir havasında ise partiküllerin büyüklüğü 0.01 ilâ 100 mikron arasındadır.

Bir sigara içildiği zaman 500 mgm. duman meydana gelir. Sigara dumanının %8'i nemli, %7.5'u kuru kısmı ve geri kalanı da gaz kısmını teşkil eder. Gaz kısmının %59'u azot, %13.6'sı karbon dioksit, %13.4'ü oksijen ve %3.2'si karbon monoksittir. Acetaldehide, aseton ve hydrogen, siyanür ise sigara dumanının gaz fazında bulunmuştur^{1 4 5}.

Tütün dumanının yoğunlaştırılmasından tütün katranı elde edilir. Daha ziyade sigara içme makinalarının uygulanması sonucu ve —70 derece de aseton kullanılarak sigara katranını elde etmek mümkündür. Bir sigaradan 3-40 miligr. sigara katranı elde edilebilir. Sigara katranı gaz kromatografisi ile nötral, asit, baz ve insolübl kısımlara ayrılır. Bu kısımlar içinde nötral fraksiyonun, diğerlerinden daha fazla karsinojenik etkiye sahip maddeler ihtiva ettiği tesbit edilmiştir. Bu karsinojenik maddeler polisiklik aromatik hidrokarbonlardır ve bunlar tütünün yanması sonucu meydana gelir. Polisiklik hidrokarbonlar içinde karsinojenik etkiye sahip olan madde ise benzpyrendir. Sigaranın kanser yaptığı, sigara dumanının kondansasyonundan elde edilen katranın hayvan derisine sürülmesi enjeksiyonu veya inhalasyonu ile tümör oluşturulması ile gösterilmiştir²¹.

Sigara dumanı kondansasyonunun analizi, yüksek aktivitenin, her ne kadar tütün katranının tamamının tümörjenik aktivitesi değilse de, B₁ fraksiyonunda bulunduğunu göstermiştir. Bu subfraksiyonun büyük bir kısmı karsinojenik polisiklik hidrokarbonlardır. Wynder ve Hoffman²⁰ fraksiyondaki polisiklik aromatik hidrokarbonların rolüne oldukça az fakat önemli olarak bakmaktadırlar. Tütün katranının diğer fraksiyonları içerisinde B₁ fraksiyonu tam bir karsinojenik etkiye sahip olduğu gibi bir tümör initiatorudur. B₁ subfraksiyonundan 90 kadar fraksiyon elde edilmiştir. Bu fraksiyonların fare derisine, croton yağı ile birlikte tatbiki, bunların her birinin tümör initiatoru olduğunu ve 4 ya da 5 halkalı aromatik hidrokarbon-

lar ihtiva ettiklerini göstermiştir. Bilindiği gibi benzpyren 5 halkalı bir hidrokarbondur ve karsinojenik aktivitesi bellidir. 4 halkalı bir hidrokarbon olan crysene'in ise karsinojenik etkisi azdır. Bununla birlikte 4 halkalı hidrokarbonlar benzpyrenin karsinojenik kuvvetini arttırmırlar. Netice olarak, sigara katranı ile deneysel olarak tümör oluşması için 4 ve 5 halkalı hidrokarbonlara ihtiyaç vardır^{1 21}.

Sigara katranının fenolik, asidik ve bir kısım nötral fraksiyonlarında tümör-promotion aktivitelere olduğu gösterilmiştir. Fare mesane, mide, akciğer ve deri homogrefleri tütün yaprağının tamamından alkali akvöz ekstraksiyonla elde edilen artığa maruz bırakılarak yapılan deneyde hemen her grupta toksik etkiler görülmüş ise de en dikkati çeker lezyonlar mesane papillomlarının teşekkülü ve mide mukozasının glandüler kısmındaki dejenerasyondur²⁶,

Netice olarak sigaranın yanmasından yüksek bir ısı meydana gelmekte, bu da polisiklik aromatik hidrokarbonların teşekkülüne sebep olmaktadır. Böylelikle, 3,4-Benzpyren meydana gelerek karsinojenik etki yapmaktadır. Benzpyrenin karsinojenik etkisi sadece yukardaki deneylerle değil, fakat gebelik ile ilgili olaylarda incelenebilir. Örneğin 1967 yılında Welch ve arkadaşları²⁷ 23 insan plasentasını benzpyren hydroxylase aktivitesi bakımından incelemişlerdir. Sadece sigara içen 11 kadının plasentasında bu aktivitenin önemli derecede olduğu tesbit edilmiştir. Bunu teyid etmek için gebe sıçanlara benzpyrenin değişik dozları ağız yolu ile verilmiş ve benzpyren hydroxylase aktivitesinin verilen karsinojen miktarı ile orantılı olduğu bulunmuştur^{27 28 29 31}.

Bu gözlemler karsinojenik maddelerin plasentadan geçip geçmeyeceğini ve embriyoya ulaşip ulaşamayacağı sonucunu ortaya koymuştur. Welch ve Coney'in²⁷, izotopla işaretlenmiş polisiklik hidrokarbonları kullanarak yaptıkları deneyler transplasenter geçişi göstermiştir.

Bulay^{30 31} gebe farelere, gebeliğin 11, 13 ve 15 inci günleri benzpyren ve dimethylbenzathracen gibi polisiklik aromatik hidrokarbonları enjekte ederek yaptığı deneylerde bu maddelerin plasentadan geçebildiğini ve yavruda tümör teşekkülüne sebep olabileceğini göstermiştir. Bu tip deneylerde tümör teşekkülü için gerekli latent periyod oldukça uzundur ve özellikle deri papillomlarının teşekkülünde promotor bir maddeye, yani croton yağına ihtiyaç vardır. Aynı şekilde gebe annenin sigara içmesi, kendi bünyesine sigarada bulunan karsinojenik maddeleri almasına, bunların pek az bir kısmının

fetusa geçmesine sebep olur. Fetus in utero olarak karsinojenle temas haline gelir. Böylelikle de initiation uterus içindeyken meydana gelir. Doğumdan sonra ya da adult hayatta promotörlerin etkisi ile kanserin teşekkül etmesi mümkündür. Daha fetus iken insanın karsinojenik maddeleri alabileceği ve bunların büyük bir kısmının elemine edilebileceği ve dolayısıyla fetusa geçecek miktarın tümör yapacak etkide olmaması da mümkündür.

Sonuç:

- 1 — İnsan yaşadığı çevrede karsinojenik etkilere maruzdur.
- 2 — İnsan çevreden aldığı karsinojenik maddelerin etkisi ile bir uzun latant peryoddan sonra tümör teşekkülüne maruzdur.
- 3 — Karsinojenik maddeler daha fetal hayatta organizmaya girebilir.
- 4 — Çevresel faktörler içersinde en önemlisi, deneysel yolla da isbat edildiği gibi, sigaradır.
- 5 — Gebe annelerin sigara içme alışkanlıkları, bilmeden yavrularının karsinojenik etkenlerle temasını temin etmektedir.
- 6 — Sigara içmede uzun bir latant peryod bulunduğu için (Takriben 30 yıl) sigaranın karsinojenik etkisine inananlar, özellikle halk arasında, azdır.

L İ T E R A T Ü R

1. Progress Against Cancer: A report by the National Advisory Cancer Council, 1970.
2. Karasu, N.: Akciğer kanserinin bu günkü durumu, etyolojisi, kliniği ve anatomo-klinik münasebetler. Millî Tıp Kongresi Raporlarından. Kader Basımevi, İstanbul, 1958.
3. Gürses, H.: Akciğer kanserlerinde teşhis. Onkoloji Enstitüsü Kanser Konferansları IV, 1968-1969, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1970.
4. Kotin, P.: Carcinogenesis of the lung, In Lung Cancer. Ed (Liebow, A. A. ve Smith, D. E.). The Williams Wilkins Comp. Baltimore, 1968.
5. Hueper, W. C.: Occupational and Environmental Cancers of the Respiratory System. Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1966.
6. Vallee, B. L., Ulmer, D. D. ve Wacker, W. E. C.: Arsenic toxicology and biochemistry Arch. Industr. Hlth. 21:132, 1960.
7. Johnstone, R. T. ve Miller, S. E.: Occupational diseases and industrial medicine. Philadelphia, Pa, W. B. Saunders Co., 1960.
8. Dörken, H.: Einige Daten bei Frauen mit Lungenkrebs. Oncologia, 16:325, 1963.

9. Snegireff, L. S. Lomgard, D. L.: Arsenic and Cancer. Arch. Industr. Hyg. Med, 4:199, 1951.
10. Lynch, K. M. ve Smith, W. A.: Pulmonary asbestosis. I. A report of bronchial carcinoma and epithelial metaplasia. Amer. J. Cancer, 36:567, 1939.
11. Gloyne, S. R.: The morbid anatomy and histology of asbestosis. Tubercle, 14:1933.
12. Hueper, W. C.: Occupational and non-occupational exposure to asbestos. Ann. N. Y. Acad. Sci. 132:184, 1965.
13. Gross, F.: Lungenkrebs durch Arbeit in Chromat - herstellenden Betrieben. Ergebn. 8. Int. Kongr. f. Unfallmed. u. Berufskr, 966, 1938.
14. Oettel, H.: Discussion remarks to Hueper, Der Chromkrebs der Menschen und Tiere. Proc. 5th Session, Commission for Occupational Cancer. Deutsche Forschungsgemeinschaft, March 1959, publ 1960.
15. Gafafer, W. M. et all: Health of workers in chromate producing industry Publ. Health Sér. Publ. No: 192, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C. 1953, pp. 131.
16. Braun, P., Guillerm, B., Pierson, B. ve Sadoul, P.: A propos du cancer bronchique chez les mineurs de fer. Rev. Méd, 85:702, 1960.
17. Faulds, J. S.: Pulmonary disease in iron ore miners. J. Clin. Path, 25:126, 1935.
18. Schabad, L. M.: Les tumeurs primitive du poumon chez les souris badi-geonnées au goudron. C. R. Soc. Biol 99:1497, 1928.
19. Peller, S.: Lung cancer among mine vorkers in Joachimsthal. Hum. Biol 11:130, 1939.
20. Wynder, E. L. ve Hoffmann, D.: A study of tobacco carcinogenesis VII. The role of higher polycyclic hydrocarbons, Cancer 12:1079, 1959.
21. Va Duuren, B. L., Sivak, A., Katz, C. ve Melchionne, S.: Cigarette smoke carcinogenesis. Importance of tumor promotors. J. Nat. Cancer Inst. 47:235, 1971.
22. Hammon, E. C.: Smoking in relation to mortality and morbidity, findings in first thirty - four months by follow up in a prospective study started in 1959. J. Nat. Cancer Inst. 32:1161, 1964, J. Nat Cancer Inst. 27:419, 1961.
23. Lombard, H. L.: An epidemiological study in lung cancer. Cancer 18:1301, 1965.
24. Cutler, S. J. ve Loveland, D. B.: The risk of developing lung cancer and its relationship to smoking. J. Nat. Cancer Inst. 15:201, 1954.
25. Rakower, J.: Smoking habits and lung cancer in Israel, Harefuah 68:115, 1965.
26. Peacock, P. M.: Toxic effects of tobacco on mouse embryo homografts. J. Path. Bact. 92:599, 1966.
27. Welch, R. M., Harrison, Y. E. ve Conney, A. H.: Cigarette smoking: stimulatory effect on metabolism of 3, 4-benzpyrene by enzymes in human placenta. Science 160:541, 1968.
28. Nebert, D. V., Inker, J. ve Gelboin, H. V.: Aryl hydrocarbon hydroxylase activity in human placenta from cigarette smoking and non-smoking women. Cancer Res. 29:1763, 1969.

29. Welch, R. M., Harrison, Y. Z. ve Gommi, B. W.: Stimulatory effect of cigarette smoking on the hydroxylation of 3, 4-benzpyrene and the N-demethylation of 3-methyl, 4-mono-methyl amino azobenzene by enzymes in human placenta. *Clin. Pharmacol. Ther.* 10:100, 1969.
30. Bulay, O. M. ve Wattenberg, L. W.: Carcinogenic effects of subcutaneous administration of benzo (a) pyrene during pregnancy on the progeny. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 135:84, 1970.
31. Bulay, O. M. ve Wattenberg, L. W.: Carcinogenic effects of polycyclic hydrocarbon carcinogen administration to mice during pregnancy on the progeny. *J. Nat. Cancer Inst.* 46:397, 1971.

AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE HİSTOGENEZ

Dr. Muharrem KÖKSAL*

Giriş:

Malign tümör hücresinin immatür hali, en karakteristik niteliğidir. Normalde, mitoz sonucu meydana gelen iki hücre bir süre sonra matür hale geçer. Belirli bir morfoloji ve fonksiyona sahiptir. Tekrar mitoz gösterinceye kadar bu halini muhafaza eder. Bununla beraber, normalde de mitozu izleyen ilk dönemde, hücre matür değildir ve ancak bir süre sonra ana hücreye benzer niteliklere ulaşabilir. Tümörlerde ise, hücre matür hale geçemez, buna vakit bulamadan yeniden bölünüp yeni hücreler meydana getirir.

Normal hücrenin malign hücreye dönüşünde cereyan eden değişiklikler hakkında bilgilerimiz yetersizdir. Malign tümör hücresindeki geri dönmez nükleik asit metabolizması hızlanmasına yol açan, bilinen ve bilinmeyen, kanserojenlerin etki mekanizması da henüz anlaşılammıştır. Bu alanda bazı spekülasyonlar yapılmış ve yapılmaktadır. Örneğin, şimik kanserojenlerin hücre kromatininin bünyesini değiştirmek suretiyle etkide bulunduğu söylenmiştir. Kanserojenlerle temasa geçirilen doku kültürlerinde gerçekleşen malign transformasyonda diploid ve heteroploid nukleusların ortaya çıktığı kromozomlarda yarılma, kırılma ve deletion olaylarının yer aldığı saptanmıştır¹.

Kromozomlardaki bu değişikliklerin açıklanması güçtür. Allison^{2 3 4} bu olayda lizozomal enzimlerin önemli bir rolü olduğu hipotezini ortaya atmıştır. Yazara göre, lizozomların tedrici yıkımı ile açığa çıkan enzimler nukleusta tümöral bir transformasyona yol açmaktadır. Allison bu iddiasını yeni bölünmüş hücrenin lizozomdan pek

(*) Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Profesörü,

fakir oluşu gözleminde ilham alarak ileri sürmüştür. Lizozomlarda DNASE'lerin da varlığı üzerinde durulmuş, kromozomun esas elemanı olan nükleik asidin bu enzimle bozulabileceği ve nihayet birtakım anomalilerin oluşacağı fikri üzerinde durulmuştur. Burada, iyonizan radyasyonların, şimik ve fizik kanserojenlerin, virusların, hipoksinin lizozomal membran geçirgenliğini arttırmak sureti ile indirekt yoldan kromozomu zarara soktuğu iddia ediliyor ve böylece tümör genezinde yeni bir fikir ortaya atılmış oluyor. Bu iddiayı haklı gösterebilecek bazı müşahedelerden de bahsedilmektedir. Dimethylbenzantracene ile inkübe edilen doku kültürlerinde maddenin lizozomlara uyacak bir lokalizasyon arzettiği fluoresant mikroskopi metodu ile gösterilmiştir. Bu arada, histosimik metotlarla bu hücrelerde gösterilen asid fosfataz aktivitesinin de aynı lokalizasyonda yer alması ilginç bir gözlem olarak nitelenebilir. Bununla beraber, lizozom yıkımının tümöral gelişmede bir aracı olabileceği fikri de çelişkili gözükmemektedir. Masif bir lizozom yıkımına bağlı olarak, bol miktarda açığa çıkan enzimlerin nekroza yol açacağı da bir gerçektir. Ancak, tedrici bir lizozom yıkımının kromozomlara, yukarıda belirtilen anlamda, bir etkide bulunması bahis konusu olabilir. Bu görüşte, aynı etken bir dokuda nekroza yol açtığı halde bir diğerinde tümör meydana getirebilir denmektedir.

Allison, DMBA'nın sürrenal dokusunda nekrotizan bir etkide bulunduğunu ve bunun aşırı bir lizozom yıkımına bağlı olduğunu ileri sürmüş, buna mukabil aynı maddenin diğer birçok dokularda tümöral gelişmelere neden teşkil ettiğini belirterek aradaki farkı anı ve ya tedrici lizozom yıkımından ileri gelebileceği fikrini ileri sürmüştür. Böylece yazar tedrici bir surette açığa çıkan DNASE'in kromozomlarda yapı değişikliklerine sebep olduğunu ve bozulan kromozomlarda meydana gelecek bir mütasyonun tümöral bir gelişmeye yol açabileceğini savunmuştur. Bu mütalaaların ne dereceye kadar doğru olabileceğini bundan sonraki araştırma ve müşahedeler gösterecektir.

Tümör histogenezindeki mekanizmanın mahiyeti hakkında yeterli bilgilere sahip olamayışımız normal gelişmede rol oynayan faktörleri gereği kadar bilmeyişimizden ileri gelmektedir. Bilindiği gibi gelişmesini tamamlamış organizmada çeşitli yollardan meydana gelen hücre kaybının telâfisi jerminal hücrelerin çoğalması ve diferansiyasyonu ile sağlanmaktadır.

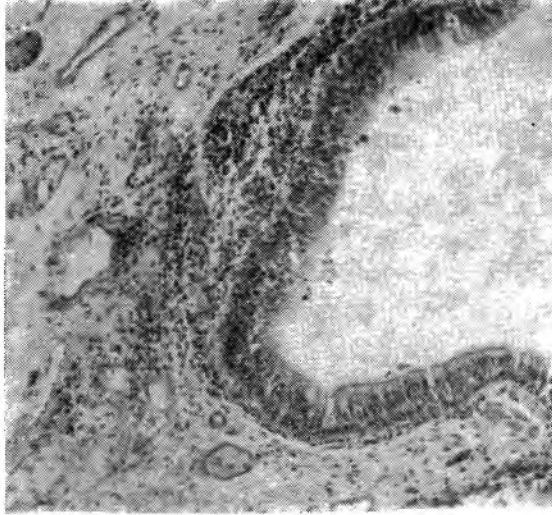
Patolojik koşullardaki hücre ve doku yıkımı da patolojik rejenerasyon olayları ile onarılmaktadır. Hücre rejenerasyonunu ihtiya-

ca göre durduran veya kamçıl原因an hüneral faktörlerden bahsedilmiştir. Hormonların hedef organlarına olan etkilerinde ortaya çıkacak bir dengesizliğin patolojik gelişmelere yol açacağı bilinen bir gerçektir. Kan plazmasında hücre bölünmesini sağlayan bir faktörün varlığı ve bunun gerekli bir unsur olduğu doku ve hücre kültürlerinin ancak plazma ihtiva eden bir ortamda canlı tutulabilmesi ile anlaşılmıştır. Öte yanda, gelişmeyi kontrol altında tutan inhibitör faktörlerden de bahsedilmektedir. Patolojik koşullarda gelişmeyi inhibe eden faktörlerin ortadan kaldırıldığı fikri de ileri sürülmüştür. Tavşan kulağının bir yüzünde epidermis tabakasının ortadan kaldırılması halinde başlayan reparasyon faaliyetine paralel olarak kulağın mukabil yüzündeki bazal hücrelerin de hızlı bir mitoz göstermesi inhibitör faktörlerin lokal olarak ortadan kalkması ile yorumlanmıştır⁵.

Hücrelerin, normal ortamını kaybetmesi anormal gelişmelere yol açabilir. Özellikle jermal hücrelerin kronik iritasyonlara uğraması, daha diferansiye bir hücreye dönüşmemesi veya farklı bir diferansiyasyon göstererek metaplaziye uğraması hali tümöral bir oluşumun ilk aşamasını teşkil edebilir. Bazal hücrelerden geliştiği kabul edilen bronşial kanserlerin histogenezinde böyle bir mekanizmanın rol oynadığı akla yakın gelmektedir.

Bronşial Mukoza :

Elektron mikroskopik incelemelerle daha ayrıntılı olarak tanımlanan bronş mukozası belirgin bir bazal membran üzerinde oturan pseudo-stratifiye prizmatik hücrelerden oluşur. Daha açık bir ifade ile, ilk bakışta birden fazla hücre tabakalarından ibaret gibi gözükse de bu mukoza gerçekte tek sıra epitelden ibarettir. Şöyle ki: Diferansiye silyalı ve arada yer alan silyasız goblet hücreleri daha ziyade yüzeyde yer alır, dar bir sitoplazma bölümü ile bazal membrana tutunurlar. Küçük hacimdeki bazal hücrelerde ise, durum tersinedir; bunlarda esas gövde bazal membrana dayanır, dar olan apikal bölümleri ise mukozanın yüzeyine kadar uzanır (Şekil 1). Tedrici bir surette deskuame olan yüzeyel hücrelerin yerini aşağıdaki hücrelerin gelişmesi ile oluşan yeni hücreler alır. Şu halde, bazaldeki hücreler bu mukozanın germinatif tabakasını meydana getirirler. Yüzeyel hücrelerdeki silyalar yukarı doğru devamlı bir hareket halinde bulunurlar. Bu yüzden mukoza yüzeyinde bir dalgalanma hareketi yer alır. Bazı şahıslarda goblet hücresi oranı daha fazla olabilir. Bu hücreler dış etkilere diğerlerinden daha fazla hassasiyet gösterirler. İritan



Şekil 1 — Normal ve epidermoid metaplazi alanlarını bir arada gösteren bronş kesiti. Normal vasfını kaybeden mukoza alanındaki iltihabi infiltrasyon oldukça belirgin (solda). H. E. x 75

maddeler, bu arada tütün dumanı ve infeksiyonlar bu hücrelerde harabiyete yol açarak iltihap ve defektlere sebep olabilirler. Silyalı fakat mukus ihtiva etmeyen hücrelerin ise zararlı etkenlere karşı daha dayanıklı olduğu anlaşılmaktadır⁶.

Akciğer Kanserlerinde Hücresel Kökenler:

Akciğer tümörleri arasında en sık rastladığımız, büyük bronşları tutan ve paransimi geniş ölçüde işgal eden santral veya hilar bronşial kanserlerdir. Bunların bazal intermedier hücrelerden çıktığı kabul edilmektedir⁷. Buna karşılık, tek veya bol sayıda olan periferik kanserlerin ise bronkioloalveolar kökenli olduğu ileri sürülmüş ve bunların adenokanser veya büyük dev hücreli kanser yapısı gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, doğrudan doğruya bronş mukozasındaki müköz bezlerden çıkan adenokarsinomlardan da bahsedilmiş ve bunlar deneysel olarak da meydana getirilebilmiştir⁸.

Anaplastik küçük hücreli kanserler üzerinde elektronmikroskopik incelemelerde bulunan Stopner⁷ ve mesai arkadaşları pulmonar kanserlerin yalnız tek bir hücre türünden çıktığını ve bunun mukozadaki intermedier hücre olduğunu ileri sürmüştür. Yazarlar küçük bronşlardaki bazal hücrelerin de aynı mahiyette olduğunu iddia et-

mişlerdir. Stopner ve mesai arkadaşları intermedier hücrelerden çıkan bronşial kanserlerin diferansiyasyon gösterdiği zaman epidermoid, dediferansiyasyona uğradığı takdirde anaplastik küçük hücreli kanser ve nihayet, olduğu gibi kalıp tümöral gelişmesine devam ederse adenokanser halinde gelişeceğini ileri sürmüşlerdir. Bununla beraber, bu alandaki kanılar değişiktir. Kato⁹ ve mesai arkadaşları 138 anaplastik küçük hücreli kanser üzerinde yaptıkları bir araştırmada %95'ini erkeklerde gördükleri ve tütün istimali ile ilgili buldukları bu tümörlerin diğer bronş kanserlerinden tamamiyle ayrı tutulması gerektiği üzerinde durmuşlardır.

Hiperkortisizm belirtileri gösteren anaplastik küçük hücreli kanserler üzerinde yapılan elektronmikroskopik incelemeler, arada şerplmiş bir halde bulunan granüllü hücrelerin de varlığını ortaya çıkarmıştır. Bunların serotonin ve benzeri maddeler salgılayan nöroendokrin tabiatında hücreler olduğu fikri savunulmuştur⁷.

Bazı araştırmacılar bu çeşit anaplastik kanserlerin karsinoid tümörün malign bir varyetesi olabileceği ve nöral krestten gelen hücrelerden çıkabileceği fikrini telkin etmişlerdir¹³. Nadir görünen malign melanomların histogenezi üzerinde durulmuş bunların bronş mukozasında bulunabileceği düşünülen melanoblastlardan çıkabileceği gibi bir kanserin melanoblastik metaplazisi sonucunda oluşabileceği fikri de ortaya atılmıştır^{14 15}.

Bir zamanlar dev hücreli kanserlerin sarkomatöz tabiatında olduğu sanılmış, fakat yapılan histolojik ve histoşimik araştırmalar sonucunda epitelyal kökenli oldukları kesinlikle gösterilmiştir¹⁰. Bu tümörlerin bazı alanlarında adenokanser yapısının da fark edilmesi bunların esasta anaplastik bir adenokanser olduğu fikrini telkin etmiştir¹¹. Dev hücrelerinin oluşum konusunu ele alan Bulay¹² bu alanda çelişen fikirlerin varlığına işaret etmiş ve bunların dejenerasyona giren hücrelerin temsilcisi olabileceği fikrini ileri sürmüştür. Campobasso¹¹ bronkiolo-alveolar adenokarsinomlarda hemosiderin taneçiklerinin bulunmasına ayrı bir önem vermiş, diğer bronş kanserlerinde bunun görülmediğine işaret etmiştir⁹.

Epidermoid Bronş Kanserlerinde Histogenez:

Epidemiyolojik araştırmalar insanda en sık görülen bronşial epidermoid kanserlerle tütün tüketimi arasında bir paralelliğin varlığını göstermiştir. Bu gözlemler, tütün dumanının bronş mukozasında yap-

tığı patolojik değişiklikler üzerinde yoğun araştırmalara yol açmıştır^{16 20}.

Öte yandan fareler insanlardaki çevreye benzer koşullarda tütün dumanı inhalasyonuna tabi tutulmuş, uzun ve sabırlı incelemeler sonucunda, insandakine benzer mukoza değişikliklerinin meydana geldiği görölmüştür^{21 22}. Ayrıca, ilerlemiş bronş kanserine müptelâ olan şahıslarda tümörlü ve mukabil tümörsüz akciğerlerin bronş dallarında sistemli araştırmalar yapılmış ve bulgular karşılaştırıldığı zaman birbirine benzer doku değişikliklerinin varlığı saptanmıřtır²³.

Kimyasal usullerle 10 kadar kanserojen hidrokarbon, nikotin ve diğer iritan maddeler saptanan tütün dumanının etki mekanizması üzerinde yapılan incelemeler, kanserojen etkinin uzun bir sürede ve değişik safhalarda gerçekteğini göstermiştir. Bilindiği gibi tütün dumanında, büyük şehirlerin kirli havasında, endüstri alanlarında ve maden ocaklarında bulunan kanserojenler genellikle küçük partiküllere yapılmış bir haldedir. Havada serbest olarak da bulunabilen bu kanserojen maddeler, hedefleri olan bazal hücrelere, bahis konusu partiküllerin aracılığı ile taşınırlar. Yine bilindiği gibi, kanserogenezin oluşabilmesi için gerekli olan diğer koşullar yüzeyel epitelin defekti ve açıkta kalan bazal hücrelerin proliferasyonudur. Göz önünde tutulması gereken diğer bir koşul da bahis konusu hücrelerin malign transformasyona meyilli olmasıdır ki bu da mahiyetini bilmediğimiz bünyevî bir istidatla veya henüz meçhulümüz olan başka nedenlerle ilgili olsa gerektir. Tütün dumanının ve diğer toksik maddelerin bronş mukozasına olan etkisi, önemli fonksiyonları bulunan koruyucu epitel hücreleri üzerinedir. Bu etki herşeyden önce silyaların felce uğraması, kısalması ve nihayet tamamıyla dökölmesiyle başlar. Mukus ifraz eden hücrelerde önce çoğalma, daha sonra da bir azalma meydana gelebilir. Bunları izleyen değişiklik, yüzeyel epitel yıkımı ve bazal tabaka hücrelerinin açıkta kalmasıdır. Silyaların yokluğu, mukus ifrazındaki bozukluk, kanserojen taşıyıcı partiküllerin bu bozulmuş mukoza alanlarında birikmesini kolaylaştırır. Ayrıca, yüzeyel epitel yıkımı ile başlayan iltihabî reaksiyonların da karsinogenezis ortamını tamamlamakta bir rol oynadığını da belirtmemiz yerinde olur^{24 25 26}.

Kendi ortamını kısmen kaybeden, dış etkilere açık bulunan bazal hücrelerde bir çoğalma başlar. Fakat bu hücreler, geçici veya uzun bir süre için, diferansiye olma olanağını kaybettiklerinden sil ihtiva eden veya mukus yapan hücreler haline geçemezler, aksine,

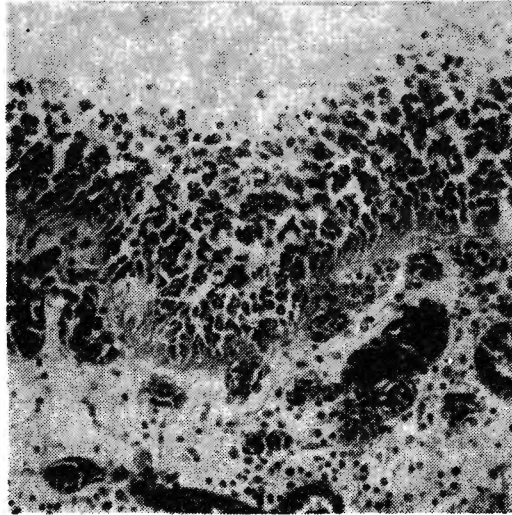
birbiri üzerine yığılarak ve stratifikasyon göstererek epidermoid metaplaziye uğrarlar (Şekil 2,3). Bununla beraber, sebepler ortadan kalktığı takdirde, bahsedilen değişiklikler geri dönebilir ve bazal hücreler tekrardan diferansiye olmak suretiyle normal bir bronş mukozasını yeniden oluşturabilir. Tütün dumanının fare fibroblast kültürlerine etkisi de araştırılmış, mitozda hızlanma ve atipizm eğilimi gibi değişikliklere yol açtığını bildiren bir araştırma da yapılmıştır²⁷.

Nitekim deneme hayvanlarında tütün dumanı inhalasyonu ile meydana getirilen bu gibi değişikliklerin, uygulamaya son verdikten bir süre sonra, ortadan kalktığı da saptanmıştır. Özellikle trakea ve büyük bronşlardaki metaplazinin daha çabuk ortadan kalktığı ve genellikle malign değişmeye yol açmadığı bilinmektedir³⁰. Bu olay şöyle yorumlanabilir: Bazal tabaka hücrelerinde malign bir transformasyon oluşacak derecede bir değişiklik meydana gelmemiş ve hücre proliferasyonunu devam ettirecek stimuluslar da ortadan kalkmıştır. Bu durumda yüzeydeki hücreler tedricen döküldükten sonra bazaldeki hücreler yeniden diferansiye olma olanağına kavuşabilir ve normal mukoza geri dönebilir. Fakat uzun süre devam eden iritasyonların ve bunların meydana getirdiği mukoza defektlerinde toplanan kanserojenlerin etkisi altında kalan hücrelerde prekanseröz değişiklikler baş gösterebilir, yani bir initiation meydana gelebilir. Böyle bir değişikliğe uğrayan hücreler iritasyonların devamı sonucu olarak çoğalabilirler. Bu proliferasyon, uzun süre devam ederse, malign bir transformasyona yol açabilir. Tümöral değişimde rol oynayan bu ikinci dönem yani hücre proliferasyonu promotion aktivitesi olarak nitelenmektedir. İnitiation olayı yani hücrenin malign değişme potansı kazanması hali ancak kanserojenlerle mümkün olduğu halde böyle bir değişme gösteren hücrelerin proliferasyonunda pay alan etkenler nonspesifiktir. Ko-kanserojen etkenler dediğimiz ve promotionu sağladığını kabul ettiğimiz faktörlerin bazı kimyasal iritanlar, iltihabi ve reparative reaksiyonlar olduğunu biliyoruz. Bronş kanserinde de reparativ reaksiyonların rol oynayabileceğini düşündüren gözlemler vardır. Kotin²⁶ tarafından zikredilen bir araştırma da sıçanlarda akciğer infarktüsü meydana getirildikten sonra kanserjen injeksiyonları yapıldığı zaman reparasyon alanında bir bronş kanserinin oluştuğu görülmüştür. Ayrıca geçirilmiş pnömoninin de bronş mukozasında defekt, bazal hücre hiperplazisi ve metaplazi yaptığı gözlenmiştir. Bununla beraber, böyle sebeplere bağlı metaplazi olaylarının malign değişmeye ortam hazırlamadığı da ileri sürülmüştür. Kanserjenlerin organizmada bazı maddelerde yoğunlaşmak sureti-

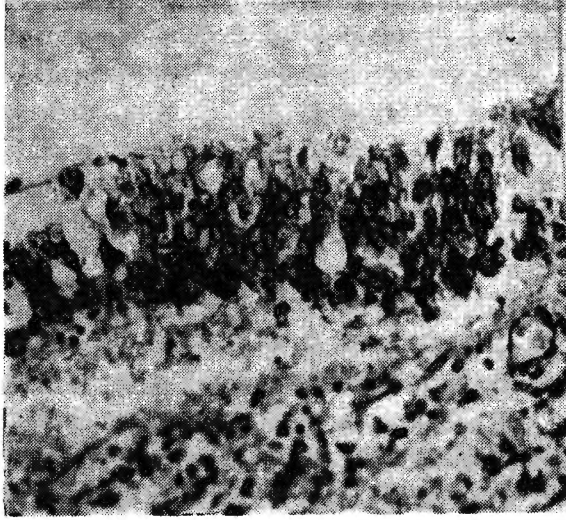
le etkisini arttırdığını gösteren gözlemler de vardır. Çambel²⁸ sıçanlara uyguladığı methyl cholanthren atuşmanlarında maddenin sebaze bezlerde biriktiğini ve aynı zamanda deri kanserine sebep olduğunu göstermiştir.

Tütün dumanı kanserojenleri için de buna benzer araştırmalar yapılmıştır. Falk²⁹ ve mesai arkadaşları tütün kanserojenlerinin plazmaya geçtiğini ve fagositler tarafından alındığını, bu hücreler içinde partiküllerden ayrılıp serbest kaldıktan sonra giriş alanı civarında yoğunlaşabildiğini telkin eden gözlemlerde bulunmuşlardır. Bronş kanseri histogenezi inceleme metotlarından birinin de bronş kanseri bulunan insan akciğerlerinde bronş ağacının sistemli bir araştırmaya tabi tutularak mevcut değişikliklerin değerlendirilmesi olduğunu yukarıda belirtmiştik. Bölümümüzdeki bronş kanseri materyelinde tümör çevresindeki bronşlarda yeniden hazırladığımız kesitleri incelediğimizde yukarıda bahsedilen mukoza değişikliklerini biz de müşahade ettik.

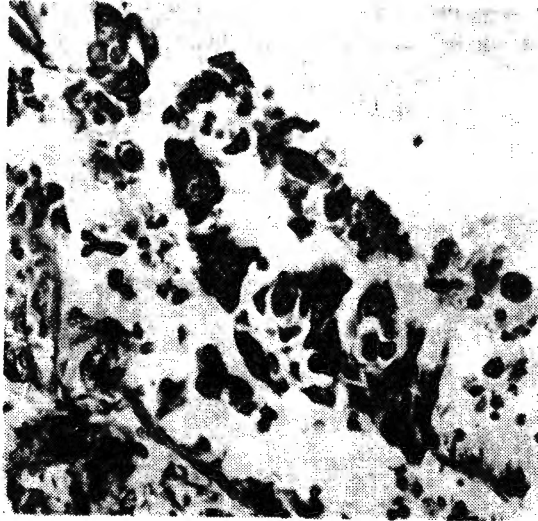
Saptayabildiğimiz en önemli bulgu örtücü epitel defekti alanlarında bazal hücre proliferasyonu ve epidermoid metaplaziye öncülük eden stratifikasyon hali olmuştur. Bu değişikliklerin iltihabî reaksiyonun daha şiddetli bulunduğu alanlarda yer aldığı da gözden kaçmamaktadır (Şekil 1, 2, 3). Bir vakada görebildiğimiz inisiyal saf-



Şekil 2 — Normal vasfını kaybetmiş bronş mukozası. Bazal hücre proliferasyonu, stratifikasyon ve yüzeysel hücrelerde dökülme göze çarpmakta. Epitel altı alanda hiperemi ve iltihabî infiltrasyon görülmekte. H. E. x 480



Şekil 3 — Bazal hücre proliferasyonu gösteren bronş mukozası sağda birkaç yüzeyel prizmatik hücre seçilmekte. Epitel altı alanda iltihabi infiltrasyon yer almakta. Masson trichrom x 480



Şekil 4 — Malign transformasyon gösteren bronş mukozası. Hücrelerin bariz bir atipi ve deskuamasyon gösterdiği göze çarpmakta. Ortada metafaz safhasında bir mitoz şekli görülmekte. H. E. x 480

hadaki karsinoma in situ halinin böyle bir değişiklik zemininde geliştiğini belirtmek isteriz (Şekil 4).

Deneysel Akciğer Tümörlerinde Histogenez ve Bunların İnsan Akciğer Tümörleriyle Mukayesesi:

Bronş kanseri ensidansının yükselmesi ve bunun tütün tüketimi ile ilişkisinin epidemiyolojik olarak saptanması ve üstelik tütün katranından karsinojen hidrokarbonların tecridi deneysel çalışmalara yol açmıştır. Özellikle Auerbach²¹ ²² ve mesai arkadaşları farelerde tütün dumanı inhalasyon ve aerosolleri ile tümöral metaplazilere kadar ilerleyen değişiklikler meydana getirmeye muvaffak olmuşlar ve bunlardan bir kısmında in situ ve nihayet invaziv epidermoid kanserlerin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Kömür tozu ile karıştırılan kanserojen hidrokarbonların aerosol ile verilmesi sonucunda da invaziv kansere kadar ulaşan değişikliklerden bahsedilmiştir. İmamoğlu³⁰ sıçanlara benzopyrene ihtiva eden bir karışımı intratrakeal olarak şırınga etmek suretiyle 9 haftada bronşial epidermoid karsinomların oluştuğunu görmüştür. Bu araştırmalarda mukozada epidermoid metaplaziden invaziv kanserlere kadar ilerleyen lezyonlar görülmüş ve bunların kronik tütün tüketicisi yaşlı erkeklerde bulunan mukoza değişiklikleri ile tam bir benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç:

Genellikle kanserin etioloji ve histogenezisi hakkında pek az bilgiye sahip bulunduğumuz bir gerçektir. Bununla beraber, epidermoid bronş kanserlerinin nedenleri ve oluş mekanizmasında bazı mütalalarda bulunabiliyor ve bu arada tütün tüketimi ile bu tip bronş kanseri arasındaki epidemiyolojik ilişkiler üzerinde durabiliyoruz. Ayrıca bronşial mukozanın neoplazik transformasyonu üzerinde fikir yürütebiliyor, kronik iritasyonlarla iltihabî reaksiyonların bazal hücre proliferasyonuna yol açarak bir predispozisyon hazırladığını söylemek cesaretini bulabiliyoruz.

K A Y N A K L A R

1. Yosida, T. H.: Chromosomal alteration and the development of tumors: XX chromosome changes in the course of malignant transformation in vitro of hamster embryonic cells by 4-nitroquinoline 1-Oxyde and its derivative, 4-hydroxylaminoquinoline 1-oxyde carcinogenesis abstracts. 9:21, 1970.
2. Allison, A. C. and Dingle, J. T.: Role of lysosomes in adrenal necrosis by dimethylbenzanthracene. Nature 209:303, 1966.

3. Allison, A. C.: Lysosomes. In the Biological Bases of Medicine (Bittar and Bittar eds). I, 209-242. Academic press London and Newyork, 1969.
4. Allison, A. C. and Black, P. H.: Lysosomal changes in lytic and nonlytic infections with the simian vacuolating virus (SV 40). J. Nat. Cancer Inst. 39:775, 1967.
5. Stocker, M.: New Growth and Viruses. Brit. Med. J. 5 September 1970, p. 541.
6. Malhorta, S. L.: Clues to possible mode of action of cigarette smoke in pathogenesis of lung cancer. Carcinogenesis abstracts. 9:352, 1970.
7. Stobner, P., Cussac, Y., Forte, A. and Gal, Y.: Ultrastructure of anaplastic bronchial carcinomas. Cancer. 20:286, 1967.
8. Gross, P., Pfitzer, E. A., Watson, J., Treville, R. T. P., Kaschak, M., Tolker, T. B. and Ann Bayak, M.: Experimental Carcinogenesis. Bronchial intramural adenocarcinomas in rats from X-ray irradiation of the chest. Cancer. 23:1046, 1969.
9. Kato, Y., Ferguson, T. B., Benott, D. E. and Burford, T.: Oat cell carcinoma of the lung. Cancer. 23:517, 1969.
10. Hellstrom, H. R. and Fisher, E.: Giant cell carcinoma of lung. Cancer. 16:1080, 1963.
11. Campobasso, O.: The characteristics of periferal lung tumors that suggest their bronchiolo-alveolar origin. Brit. J. Cancer. 22:655, 1968.
12. Bulay, O.: İki dev hücreli akciğer kanseri vakası mürasebetiyle. Tüberküloz ve Toraks. 8:369, 1960.
13. Neal, L. W., Kipnis, D. M., Luse - S. H., Lacy, P. E. and Jarett, L.: Secretion of various endocrine substances by ACTH secreting tumors. Gastrin, serotonin, parathormon, vasopressin, glucagon. Cancer. 21:1219, 1968.
14. Reid, J. D. and Mehta, V. T.: Melanoma of the lower respiratory tract. Cancer. 19:627, 1966.
15. Shannon, M. and Drash, C. E.: Pulmonary melanoma of the lung. Cancer. 21:154, 1968.
16. Auerbach, O., and Stout, A. P.: Histopathological aspects of occult cancer of the lung. Ann. New York Acad. Sci. 114:803, 1964.
17. Auerbach, O., Stout - A. P., Hammond, E. C., and Garfinkol, L.: Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. New Engl. J. Med. 265:253, 1961.
18. Auerbach, O., Gere, J. R., Foreman, J. B., Petrick, T. G., Smolin, H. J., Muhsam G. E., Kassoomy, D. Y. and Stout, P. A.: Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. A report progress. New Engl. J. Med. 256:97, 1957.
19. Auerbach, O., Stout, P. A., Hammond, E. C., and Garfinkel, L.: Changes in bronchial epithelium in relation to sex, age, residence, smoking and pneumonia. New Engl. J. Med., 267:111, 1962.
20. Auerbach, O., Stout, P. A., Hammond, E. C. and Garfinkel, L.: Bronchial epithelium in former smokers. New Engl. J. Med. 267:119, 1962.
21. Leuchtenberger, C., Leuchtenberger, R., Zebrun, W. and Shaffer, P.: A correlated histological and cytochemical study of the sequence of events in the bronchial epithelium from mice exposed to cigarette smoke.

- Extrait de Acta Union internationale contre le cancer. 15: No: 3-4, 1959.
22. Leuchtenberger, C., Leuchtenberger, R., Zebrun, W. and Shaffer, P.: A correlated histological, cytological and cytochemical study of the tracheobronchial tree and lungs of mice exposed to cigarette smoke. *Cancer*. 13:721, 1960.
 23. Black, H. and Ackerman, L. V.: The importance of epidermoid carcinoma in situ in the histogenesis of carcinoma of the lung. *Ann. Surg.* 136:44, 1952.
 24. Ide, G., Suntzeff, V. and Cowdry, E. V.: A comparison of the histopathology of tracheal and bronchial epithelium of smoker and non smokers. *Cancer*, 12:437, 1959.
 25. Aykan, Talia Balı: Akciğer kanserlerinin genezinde rol oynayan etyolojik faktörler: (özel sayı). 1965 Milli Türk Tıp Kongresi.
 26. Kotin, P.: Carcinogenesis of the lung in the lung (eds. Libow, A. A. and Smith, D. E.) The Williams Wilkins Co. Baltimore, 1968.
 27. Leuchtenberger, C.: Differential cytological and cytochemical responses of various cultures from mouse tissues to repeated exposure to puffs from the gas phase of charcoal - filtered fresh cigarette smoke. *Exp. cell. Res.* 62:161, 1970.
 28. Çambel, P.: Fluorescence studies of carcinogens in the rat skin. *Cancer Res.*, 11:370, 1951.
 29. Falk, H. L., Miller, A. and Kotin, P.: Elution of 3, 4-Benzpyrene and related hydrocarbons from soot by plasma proteins. *Science*. 127:474, 1958.
 30. İmamoğlu, İ.: Deneysel akciğer kanserlerinde karsinojenin izlediği yol ve ilgili faktörler. (Doçentlik tezi). Ankara, 1967.

BRONŞ KANSERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ

Prof. Dr. Galip URAK*

Bütün kanserlerde olduğu gibi bronş kanserlerinde de cerrahî tedavi el'an, tedavi metodları arasında, ön plânı işgal etmektedir. Kanserın diğer metodlar ile tedavisinde son zamanlarda büyük ilerlemeler olmasına rağmen en uzun yaşama süresi - hatta erken teşhis edildiği takdirde şifa - ancak cerrahî bir rezeksiyon ile kabil olmaktadır. Bununla beraber cerrahî ve diğer metodların karışımı hiç bir zaman gözden uzak tutulmamalıdır. Böyle bir kombine tedavi sayesinde yaşama süresi, küratif bir cerrahinin kabil olmadığı vakalarda, bir miktar daha uzamaktadır.

Ewarts Graham ile başlayan bronş kanserinin cerrahî tedavisi hakkında o günden bu yana bir çok değişmeler olmuş ve yeni yeni fikirler ortaya atılmış ise de sonuçta büyük bir fark olmamış ve yine erken teşhis ve müdahale tedavide en mühim faktör olarak kalmıştır.

Burada 1960 yılından bu yana kliniğimizdeki bronş kanseri tedavisi yönünden, gelişmeleri ve elde edilen sonuçları kısaca anlatmaya çalışacağız. Gönül isterdi ki bütün bunları kesin sayılar halinde huzurunuzda dökelim. Maalesef bu kabil olmadı. Zira ameliyat edilen 296 vakanın adreslerine postaladığımız anket kağıtlarının ancak 75 inden cevap alabildik. Bunlardan, poliklinik kayıtlarından ve hatırladığımız vakalardan faydalanarak huzurunuzda çıktık.

İlk pnömonektomilerde tümörle birlikte yalnız hiler gangliyonlar akciğer ile birlikte çıkarılmakta ve bunlar ilerki etabdaki gangliyonlarda metastas varsa vak'a inoperabl kabul edilmekte ve kapatılmakta idi. Bundan başka göğüs duvarı ve komşu organlardaki in-

(*) Ankara Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kürsüsü, Kürsü Profesörü.

vazyonlar inoperablite beirtisi sayılırdı. Teknik imkânların ilerlemesi ve yardımcı tedavi metodlarının gelişmesi (Sitositatikler, ışın tedavisindeki gelişmeler gibi) göğüs cerrahlarına daha cesur ve daha geniş hareket imkânı vermiştir. Bunun yanında seçilen ve uygun vak'alarda yapılan sınırlı ameliyatların da radikal ameliyatlar kadar iyi netice verdiği edinilen tecrübeler ile saptanmıştır. Bizim öteden beri müdafaa ettiğimiz PALYATİF REZEKSİYON diye adlandırdığımız, diğer bir çok yazarların İNCOMPLET REZEKSİYON dedikleri tedavi şekli de yardımcı kanser tedavisi metodlarının son zamanlarda gelişmesiyle akciğer kanserinin cerrahî tedavisinde kendisinden geniş bir şekilde söz edilmesine sebep olmuştur. O halde bugün bronş kanserinin cerrahî tedavisinde tutulan yol üçtür:

- 1 — Radikal rezeksiyonlar,
- 2 — Uygun vak'alarda sınırlı rezeksiyonlar (Lobektomi gibi),
- 3 — Palyatif rezeksiyonlar. Yani tümörün kitle halinde, attake olan komşu organların da kısmen veya tamamen çıkarılması (ki eski görüşe göre inoperabl vak'alar) ve bundan sonra geri kalan kısımlar için yardımcı tedavilerden faydalanmak.

1 — Radikal tedaviler; akciğerle birlikte bütün lenf sisteminin çıkarılmasıyla uygulanan geniş ameliyatlardır. Yukarda ilk yapılan pnömonektomilerde yalnız hiler gangliyonların çıkarılması ile iktifa edildiğinden söz etmiştik. Burada vaktimizin kısalığı dolayısıyla akciğeri drene eden lenf sisteminin anatomisinden bahsetmeyeceğiz. Böyle bir rezeksiyonda ameliyata sağda veya solda mediasteninin apeks bölgesinden başlanarak anteriyör mediastinal lenf düğümleri, sağda trakea ile vena kava süperiyör arasında dizilmiş bulunan derin anteriyör mediastinal grub, solda buna karşılık yukardan aşağı trakea boyunca dizilmiş gangliyonlar disseke edilerek hilüs yakınına kadar inilir. Buradan itibaren solda arküs aortanın altındaki ve sağda para azigos lenf düğümleri disseke edilir. Hiler gangliyonlar ile birlikte orta mediasteni işgal eden ve iki ana bronküsün arasında yerleşmiş olan gangliyonlar, karşı ana bronküs gözükmünceye kadar, temizlenir. Bundan sonra alt mediasten gangliyonlarına geçilerek paraözofajiyal düğümler ve alt vena pulmonalisin altından itibaren diyafragmaya kadar ligaman pulmonalis içinde dizili düğümlerde alındıktan sonra tümörle birlikte akciğer çıkarılır.

Bizim kanımıza göre civar dokuları enfiltre etmemiş vak'alarda uygulanan yukarıda tarif edilen ameliyat şekli radikal rezeksiyon-

dur. Civar dokular enfiltre olmuş ise bunlarda yapılan geniş ameliyatlara palyatif gruba girer.

Burada iki kelime de radikal ameliyatlara hakkında leyhde ve aleyhde diğer yazarların fikirlerinden tafsilata girmeden bahs edelim: Allison, Brock, Weinberg radikal pnömonektomiye müdafaa ederken Johnson, Kirby, Watson kanserin yayılmasının yalnız lenf yolu ile olmadığını, aynı derecede kan yolu ile de yayım olduğunu ileri sürerek bu gibi geniş ameliyatlara lüzumsuzluğundan bahs ederler. Biz vak'alarımıza dayanarak radikal pnömonektominin hâlen vaz geçilemeyecek bir tedavi şekli olduğunu düşünmekteyiz.

2 — Bazı yazarlar bu grubdan ameliyatlara arasına V şeklinde rezeksiyonları da koymuşlar ise de memleketimizin koşullarında bizim için bu tür ameliyatlara uygulamak ve bundan netice beklemek çok iyimserlik olur. Halbuki vak'a iyi değerlendirildiği takdirde lobektomi, pnömonektomi ile aynı sonucu vermektedir (Tablo: 3). Bilhassa yaşlı hastalarda veya akciğer fonksiyonlarında bozukluk olan vak'alarda lobektomi ideal bir ameliyat şeklidir. Lobektomi şu şartlarda uygulanabilir. 1 - Tümör periferde olmalı, 2 - Tümörün çevresi sağlam akciğer dokusu ile çevrili olmalı, 3 - Rezeke edilecek lobun damarları ve bronküsü tümör dokusunun dışında bağlanabilecek uzunlukta olmalı, 4 - Hiler gangliyonlar attake olmamış olmalı. Nadiren çok sınırlı hiler tümörlere de parsiyel bir bronküs rezeksiyonu ile birlikde lobektomi yapılabilir.

Burada hemen şunu ilâve edelimki bronş kanserinde kesin lobektomi endikasyonu ancak göğüs açıldıktan sonra konur. Daha evvel ancak bir ihtimalden söz edilebilir.

3 — Palyatif rezeksiyonla radikal rezeksiyonun hudutlarını bazı kere birbirinden ayırmak güçtür. Mesela toraks duvarına enfiltre periferik bir tümörün göğüs duvarının rezeksiyonu ile birlikde gangliyonlarında temizlenmesi radikal bir ameliyat sayılabileceği gibi, civar dokulara enfiltre olması dolayısıyla de palyatif rezeksiyon grubuna da girebilir.

Palyatif rezeksiyon grubuna giren vak'alar genellikle ilerlemiş vak'alardır. Bunlar göğüs içinde komşu doku ve organlara enfiltre olmuşlardır. Palyatif rezeksiyonlarda bu enfiltre kısımların mümkün olduğu kadar çıkarılmasıyla birlikde lenf düğümleri disseksiyonu da yapılır.

Yeni gelişmeler dolayısıyla dün imkânsız gibi görülen durumlarda bugün cesaretle müdahale etmek imkânını bulmaktayız. Bun-

dan dolayıdırki çok geniş ameliyatlar yapılabilmektedir. Bunları kısaca sırasıyla gözden geçirelim: Yakın zamana kadar karinaya enfiltre olan vak'alar inoperabl kabul edilirdi. Çünkü o günlerde trakea veya bronşların parsiyel rezeksiyonunun kabil olamayacağı kanısında idik. Bugün ise trakeanın alt kısmı rezeke edilerek geri kalan akciğer parçasının bronküsü ile ağızlaştırmak mümkün olmaktadır. Bundan ötürü karina enfiltrasyonları bizi rezeksiyon yapmaktan alıkoyamaz.

Göğüs duvarına enfiltre vak'alar için de aynı şeyi söyleyebiliriz. Göğüs duvarı ve akciğer blok halinde çıkarılarak göğüs duvarı değişik usullerle tamir edilebilir.

Üst vena kavaya basınç yapan tümörlerde vena kava ile birlikte geniş bir rezeksiyon yapıldıktan sonra vena kava, vena safena, teflon greft veya perikarttan yapılan bir boru ile tamir edilebilir.

Damar cerrahisinin ilerlemesiyle aortanın ufak veya büyük bir kısmının çıkarılarak teflon veya dakron damarla tamiri veyahut aort duvarının bir kısmının rezeke edildikten sonra yamanması kabil olmuştur. Bu durumda aortaya enfiltre tümörlerde rezeksiyon sınırları içine girebilir.

Bronş kanserinde atriyum duvarının tümörle enfiltrasyonu genellikle vena pulmonalisler yolu ile olur. Bu takdirde perikart içinden atriyum duvarına konan De Bakey pensi ile atriyum duvarının attake olan kısmını çıkarmak kabildir.

Frenik felci de inoperabilite belirtisi olarak kabul edilirdi. Bu gibi vak'alarda frenik felcinin meydana gelmesi frenik sinirin geçtiği alanda perikardın tümörle enfiltre olması dolayısıyledir. Perikardın bu enfiltre kısmının geniş bir şekilde çıkarılmasında hiç bir sakınca yoktur.

Ligaman pulmoner ile birlikte diyafragmanında kısmen veya tamamen çıkarılması kabildir. Diyafragmanın bıraktığı açıklık bir teflon yama ile göğüs ve karın boşlukları birbirinden ayrılır.

Yukarıda saydığımız bütün bu imkânlardan faydalanarak kliniğimizde bir çok vak'alarda geniş rezeksiyonlar yapılmıştır (Tablo: 4). Tartışma kısmında bu vak'alarından tekrar bahsedilecektir.

T A R T I Ş M A

Yukarıda belirttiğimiz gibi memleketimizde hastaların takibi çok zor olmaktadır. Tüberkülozlu hastalar istisna edilirse hemen hemen

bütün hastalar hastahaneden çıktıktan sonra zorunlu bir neden olmadıkça tekrar müracaat etmemektedirler. Hastahaneden çıkarılırken kontrole gelmeleri tavsiye edilen hastaların çoğu da değişik nedenlerle bu kontrolleri ihmal etmektedirler. Zaman zaman yapılan anketlerde sonuç vermemektedir. 296 hastanın ancak 75'inden cevap almamızda buna en güzel örnektir. Bu yüzden yaptığımız tedavilerin uzak sonuçlarını değerlendirmek çok yetersiz olmaktadır. Tablo: 3 de yaşama süresi diye gösterdiğimiz süreler bu yazımızı hazırlarken yaşadıkları hakkında bilgi edindiğimiz vak'alarlardır. Ölenlerin ölüm tarihi, yaşama süreleri hakkında yakınlarından bilgi edinmek de mümkün olmamaktadır. Öldüğünü söyleseler bile yaşama süresini kesin olarak bilememektedirler. Biz sonuçlarımızın hakikate en yakın olabilmesi için doğru bilgi aldıklarımızı değerlendirdik ve ona göre sonuca vardık.

1960 - 1971 seneleri arasında 296 vak'aya müdahale edilmiştir. Halbuki bu süre içinde polikliniğimize baş vuran bronş kanserli hasta sayısı bunun 5-6 misli fazladır. Ancak bunların arasından 296 sına müdahale edildiği takdirde fayda sağlanacağı düşünüldüğünden yatırılarak ameliyat edilmiştir. Bunlardan 52 sine pnömonektomi, 32 sine lobektomi ve 63 üne yalnız torakotomi yapılmıştır (Tablo: 1). Ameliyat edilen vak'aların yaşama süreleri (Tablo: 3) de gösterilmiştir. Pnömeonektomi grubunda 5 seneden fazla yaşayan 5 vak'a vardır. Yukarıda belirttiğimiz gibi bunlarda halen yaşamaktadırlar ve aralarında ölen yoktur. Lobektomi ve pnömonektomi gruplarının her ikisinde 4-5 senedenberi yaşamakta olan toplam 5 vak'a vardır. Bunlar dört seneyi doldurmuş 5 inci seneye doğru gitmektedirler. Bunları da 5 sene yaşayanlar grubuna sokmak kabildir. Bu takdirde toplam 84 vak'anın 10 unda şifa elde edilmiştir (%10,2). Her iki grubda yaşama süresi 3 seneyi geçen 6 vak'a vardır. Bunlarda da bu güne kadar metastasa ait hiç bir belirti ve şikâyet olmadığına göre şifa grubuna adaydırlar. Hülasa edecek olursak 84 vak'anın 16 sında bu kadar iyi bir netice alınması küçümsenecek bir olay değildir.

Prognosa kötü yönden tesir eden başlıca iki faktör vardır. 1) Vak'anın erken teşhis edilememesi, 2) Tümörün cinsi. Birinci faktörden daha evvel bahsetmiştik. Bütün literatürde olduğu gibi bizde de anaplastik cins tümörlerin prognozu çok fenadır. Tümör cinsi histo-patolojik olarak anaplastik Ca tesbit edilen vak'alarımızın hemen hepsi 8 ay içersinde ölmüşlerdir. Bu cins tümörlerde cerrahinin uygulanıp uygulanmaması bile söz konusudur. Ancak sitositatik

ve ışın tedavileri de cerrahi kadar etkisiz olduklarından cerrahi müdahalede ısrar etmekte bir sakınca görmüyoruz.

Radikal pnömonektomiye her zaman lüzum olmayabilir. Kliniğimizde seçilecek ameliyat şekline torakotomiden sonra karar verilir. Yapılan standart pnömonektomiler ile radikal pnömonektomilerin sonuçları arasında büyük bir fark yoktur. Ancak radikal rezeksiyon yapılan vak'alarda standart pnömonektomi yapılırsa idi aynı sonuç alınabilirmidi?

Kliniğimizde 1960-71 seneleri arasında 32 vak'aaya radikal lobektomi yapılmıştır. (Tablo: 3) de görüldüğü gibi pnömonektomilerle kıyaslandığı takdirde sonuçlarda hemen hemen bir fark olmadığı görülür. Bundan başka pnömonektomiye nisbetle ölüm oranının çok düşük olması (lobektomide 2 ölüm, pnömonektomi de 13) bu müdahelenin imkân olduğu takdirde pnömonektomiye tercih edilmesi lâzım geldiğini göstermektedir.

Bronş kanserinin kan yolu ile yayım yaptığı herkes tarafından bilinmektedir. Ameliyat sırasındaki manüplasyonlarla bir çok kanser hücreleri vena yolu ile dolaşıma karışmaktadır. 1960 ların başında bu yayımı karşılamak için ameliyattan hemen evvel hastalara sitositatik vermeğe başlıyorduk. Ameliyattan sonra da devam ediyorduk. Bu türlü davranış bir çok vak'ada bronş güdüklerinin, ameliyat yarasının açılmasına, ampiyemlere sebep olduğundan terk edildi. Bugün sitositatige ihtiyaç olsa bile hastanın yarası ve bronş güdüğü tamamen iyileştikten sonra verilmektedir.

Palyatif rezeksiyonlardan da iyi netice alınabileceğine kaniiz. Ancak bunları yardımcı tedavi usulleriyle takviye etmek icab etmektedir. Kalan kısım lokal ise ışın tedavisine, ışın verilemeyecek kadar geniş alanda ise sitositatik tedavisine tabi tutulmaktadır. Bu hastalar arasında büyük bir kısmı 1-2 sene ve hatta yaşama süresinin, nedir olmakla beraber, üç seneye vardığı görülmüştür.

Şu kısa açıklamamızdan anlaşılacağı üzere bronş kanseri tedavisinde cerrahi müdahale, gayeden uzak olmakla beraber, elimizde tek etkili silâhtır denebilir. Bunun yetersizliğine sebep olan faktörler ortadan kaldırılacak olursa çok olumlu neticeler alınacaktır.

TABLO: 1

	Vak'a
Ameliyat edilen	296
Pnömonektomi yapılan	52
Lobektomi yapılan	32
Torakotomi neticesi inop bulunanlar	63

TABLO: 2
Mortalite oranı

	Vak'a
Postoperatif hastahane mortalitesi	15
Lobektomiden sonra	2
Pnömonektomiden sonra	13

TABLO: 3**Lobektomi yapılanlarda halen yaşıyanlar**

Vak'a sayısı	1 seneden az	1-2 sene	2-3 sene	3-4 sene	4-5 sene	Akibeti bilinmeyen	Bilinen vefat
32	8	9	4	3	1*	7	2

(*) Göğüs duvarı rezeksiyonu ile birlikte.

Pnömonektomi yapılanlarda halen yaşıyanlar

Vak'a sayısı	1 sene-den az	1-2 sene	2-3 sene	3-4 sene	4-5 sene	5 sene-den fazla	Akibeti bilinmeyen	Bilinen vefat
52	7	5	5	3	4	5	7	20*

(*) 13 hastahane mortalitesi.

TABLO: 4

Radikal pnömonektomi yapılan vak'alar

	Hiler diğerleride		Göğüs duvarında, atrium, perikard, diyafragma, tra- keada envazyon		Yaşama süresi sene
	Lenf Dügümü Envazyonu	Venalarda Envazyon			
Pnömonektomi					
Mustafa Doğanay	+	+			5
Fevzi Altinel	+	+		+ (Vek. S.)	2
İbrahim Acar	+	+	+	+ (Ampiyem ve kısmen özefa- gus)	1,5
Kamil Uygur	+	+		+ Perikard	3
İbo Gümüş	+	+			2,5
Gülsüm Kulutaş	+	+			1,5
Mevlüt Yıldırım (Anaplastik)	+	+			8 ay (V)*
Nazif Öztürk (Yas. Ep.)	+	+			4
Hasan Özalp (Yas. Ep.)	+	+			2,5
Şakir Ergun (Yas. Ep.)	+	+			EX (Po.Op.)
Halim Özpınar (Yas. Ep.)	+	+			3,5
Basravi Kıyak (Yas. Ep.)	+	+	+	+ (Atrium)	2
Fuat Durdu (Yas. Ep.)	+	+			2,5
Cahit Çağıl (Anap. Ca.)	+	+			6 ay (V)*
Mehmet Güngör (Yas. Ep.)	+	+		+ (Göğüs duvar)	1
Abdül Arık (Yas. Ep.)	+	+	+	+ (Atrium Perikard)	1,5
Gaffar Fevzi (Anap. Ca.)	+	+			3 ay (V)*

(*) (V) vefat

AKCİĞER KARSİNOMALARININ IŞIN TEDAVİSİ

Prof. Dr. A. Tefrik BERKMAN

Her hangi bir akciğer tümörü vak'asında lezyonun, histolojik klassifikasyon (Kreyberg - Yesner)³⁴ ve klinik klassifikasyondaki yerinin doğru olarak belirtilmesi, ve en doğru tedavi kararı verilmesi için, bir gerçeği unutmamak lâzımdır; O da, akciğer karsinomalarının tedavisi Onkolojik bir tedavidir; Yâni burada tedavi kararı, cerrah, radyoterapist Anatomo-Patolojist ve Kemoterapistin ortak konularıdır.

Cerrahî endikasyon görülen vak'alarda lobektomi temel prensiptir. Fakat özel lokalizasyonları nedeniyle, tümörün operabilitesi sınırlıdır. Meselâ Trachea ve Carina, ya da ana Bronchusun hemen başlangıcında bulunan tümörler, henüz başlangıç dönemlerinde de olsalar inoperabledirler.

Kalb, akciğer fonksiyonlarının yetersizliği ve ileri yaş durumları gibi, kontr-endikasyonları ile operabilite yine çok sınırlıdır.

Vak'aların büyük bir kısmında ise, lezyon ileri progression halindedir. İlk teşhislerinde bile, ileri Stade'larda bulunabilirler; ya da teknik bakımından operable görüldüğü halde, prognoz bakımından inoperable durumda olabilirler.

Anaplastik lezyonlarda cerrahî tedavi riski büyüktür. Şu halde pek çeşitli nedenlerle vak'aların hemen 85% i cerrahiden başka bir tedavi metodu ile tedavi edilmek ihtiyacındadırlar.

I — RADYOTERAPİ KARARI

1958 de XV. nci Millî Türk Tıp Kongresi'ne sunmuş olduğumuz raporumuzda belirttiğimiz veçhile⁹, radikal - thorax cerrahisi tekniğinde anesthesi ve reanimation ile elde edilen ileri gelişme ve bü-

yük tecrübelerle paralel olarak, Bronchogenik karsinomaların radikal radyoterapisine imkân veren, cihaz ve tekniklerde de çok büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Yüksek voltaj tedavi, Co. 60 ve Betatron, linear acceleratör ile yüksek voltaj ışın, ya da elektron tedavisi, ya da bazı radyo-izotoplardan faydalanmak mümkün olmaktadır.

Cerrahî teknik ne kadar mükemmel olursa olsun, cerrahî tedavi sonuçları, teknikten başka, bir çok faktörlerin, vak'ının histolojik ve klinik klassifikasyonundaki yerinin, yâni Stade durumu gibi faktörlerin etkisi altındadır. Radyoterapi sonuçlarında da aynı faktörler etkilidir.

Bugün için resektable olan Bronchus karsinomalarında tedavi disiplini, hiç şüphesiz cerrahidir. Radyoterapi ancak resektable olmayan, ya da kısmî reseksiyon'u mümkün olan, yâni rest-tümörü bırakılan vak'alarda yapılmaktadır.

Şu halde, her iki disiplin dahilinde tedavi edilen vak'aların homogen olmadığı, ve bu nedenle de her hangi bir prosedür ile tedavi edilmiş bulunan vak'alarda elde edilen sonuçları, birbirleriyle kıyaslamak için identik bir kriter'in bulunmadığı meydandadır.

Bu halde, her iki disiplin dahilinde tedavi edilen vak'alarda, tedavi sonuçlarının karşılıklı değerlendirilmesi hususunda, yâni hastalığın prognoz'unu belirtmek üzere, lezyonun histolojik tipi, ve bununla ilgili olarak tabii gelişmesi, dağılım derecesi ve dolayısıyla klinik stade durumu, ve tümörlerin akciğerlerde anatomo-topografik lokalizasyonu, hastanın yaş ve kalb durumunun dikkatle incelenmiş olmaları gereklidir.

Pratikte vak'aların 50% sinin inoperable, ve geri kalanın 2/3 sinin explorasyon'unda resektable olduğu, ve bunların da 75% in de ancak palliatif rezeksiyon yapılabildiği kabul edilmektedir (OCHSNER)²⁰.

Lokalize, fakat teknik bakımından inoperable bulunan, Bronchus karsinomalarında, ancak radyoterapi yapılabilir. Vital organlar üzerinde tümörün yaptığı baskı ile ilgili semptomların süratle ortadan kaldırılması da radyoterapi ile mümkündür; Aynı suretle Oat-cell karsinomaları gibi, yüksek derecede indifferencie, ve dolayısıyla başlangıçta bile progressiv olması bakımından inoperable bulunan vak'alarda, radyoterapi ile uzun, ya da kısa süreli palliasion elde edilebilmektedir.

Grade II epidermoid karsinomalarda, ve adeno-karsinoma gruplarında, daha uzun bir survie, yâni daha uzun palliasion elde edildiği bilinmektedir.

Görülüyor ki, genel olarak inoperable vak'alarda, Hemopthesis, Stridor, superieur V. Cava sendromu gibi, çok tehlikeli klinik semptomların, palliasion şeklinde radyoterapi sonuçları çok mühim olduğu gibi, differencie tümör tiplerinde de, inoperable bulunmalarına rağmen, elde edilen ileri radyolojik regression, ve klinik salah da ihmal edilemeyecek bir değer taşımaktadır. Hatta bunların bir kısmında, sterilizasyon derecesinde bir etki görülebilmektedir.

Bu hususda enteresan bir etüd BROMLEY¹ tarafından yapılmıştır. Müellifin 200 KV. teknik şartlarda, preoperatif ışınlanmış olduğu 66 vak'ının 46,2% sinde, ameliyat piyesinde histolojik olarak karsinom dokusu bulunmamıştır. 12% sinde aşikâr regressi-on görülmüştür. Hiç şüphesiz burada histolojik faktörlerin mühim payı vardır. Over karsinomalarında olduğu gibi, burada histolojik faktör, bazen bizzat tümörün Stade durumundan daha mühim olabiliyor.

Ancak operable bulunan; differencie lezyonlarda radyoterapinin potensiel değerini, açıklıkla ifade etmek henüz mümkün olamamıştır.

Bununla beraber SMART ve HILTON'un³³ (1956) gayet iyi seçilmiş ve iyi hazırlanmış olan (33) vak'ada radyoterapi ile almış oldukları sonuçlar böyle vak'alarda, radyoterapi ve cerrahî sonuçları arasındaki farkın çok büyük olmadığını göstermektedir.

Mezkûr 33 vak'ının 12 sinde 5 yıl ve daha fazla survie, yâni 36,3% ni izlemek, kabil olmuştur. Bu oran, cerrahî sonuçlarla kıyaslanabilecek bir başarıdır.

Şüphesiz burada vak'a sayısı çok azdır. Bununla beraber, yine de iyi seçilmiş vak'alarda radyoterapinin yalnız başına da bir tedavi faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

WATSON³¹ un (1965 - Memorial Hospital) explore ettiği 3073 vak'ının 190'ında, yâni 16,2% sinde radikal reseksion mümkün olmuş ve bunlarda 5 yıllık survie 26,3% bulunmuştur.

Görülüyor ki Bronchogenik karsinomalarda cerrahî kurabilite de (5 yıllık survie) 30% un altındadır.

Amerika'da G. PACK²² grubunun 6 büyük klinikde yapmış oldukları araştırmada, Stade II olarak kabul edilen ve fakat explorasyon'unda radikal olarak resektable bulunmayan vak'alarda, radyoterapi kombine edilmiştir. Bunlarda 7,6% oranında 5 yıllık survie kayıt edilmiş bulunması mühim bir observasyondur; Tam reseksiyon'u yapılmamış olan, böyle rest tümör gösteren vak'alarda, radyoterapi kombinasyonu yapılmadan 7,6% oranında 5 yıllık survie beklene-miyeceği aşıkârdır.

Bu etüd radyoterapi ve cerrahi tedavi kombinasyonunun pratik değerini aşıkca ispatlamaktadır.

Stade III vak'aları ile Oat-cell tipindeki karsinomalar ise, doğrudan doğruya radyoterapi endikasyonunda görülmelidir.

Metropolitan Cancer Registrasyonuna göre reseksiyon ile 5 yıllık survie 20% dir. Radyoterapi ile 7% dir.

Bugün İngiltere'de akciğer karsinomalarının 5 yıllık survie oranı 7% den düşük olduğu kayıt edilmektedir (BINGALL - SMITHERS)²³.

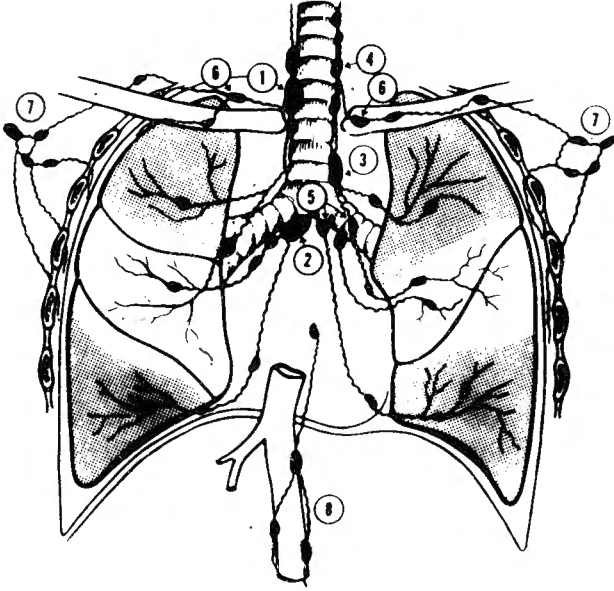
Genel olarak radyoterapi inoperable vak'alarda uygulandığından, operable vak'alarda elde edilen cerrahi sonuçlarla kıyaslanması sphesiz lojik değildir.

Bronchus karsinomalarının tedavi sonuçları üzerinde göstermiş olduğumuz bu kısa perspektivden sonra görülüyor ki Bronchial karsinomaların tedavisi Onkolojik bir tedavidir: Yâni cerrah, anatomo - patolog ve radyoterapistin cooperation'unu gerektiren bir tedavidir. Ve bir vak'anın doğru olarak individualize edilerek en uygun tedavi plnının yapılabilmesi, ancak gerekli kurallara uymak ile mümkündür.

Tedavi **planlanması** bütün kanser lokalizasyonlarında, klinik Stade durumuna göre yapılır; Bunun da TNM sistemine göre yapılması gerekir; Ancak, akciğer karsinomalarında bu sistemin uygulanması güçlükler gösterdiğinden, (American Joint Committee On Cancer Staging and Results Reporting)'de gstrilen pratik Stade klassifikasyonuna göre tedavinin plnlanması uygun olacaktır.

(TNM) sistemine göre Stade'lara ayrılması gttr, zira Broncho-pulmoner lenf bezelerinde metastazlar klinik, hatta röntgenolojik olarak açıklıkla anlaşılamaz. Buna karşılık para-

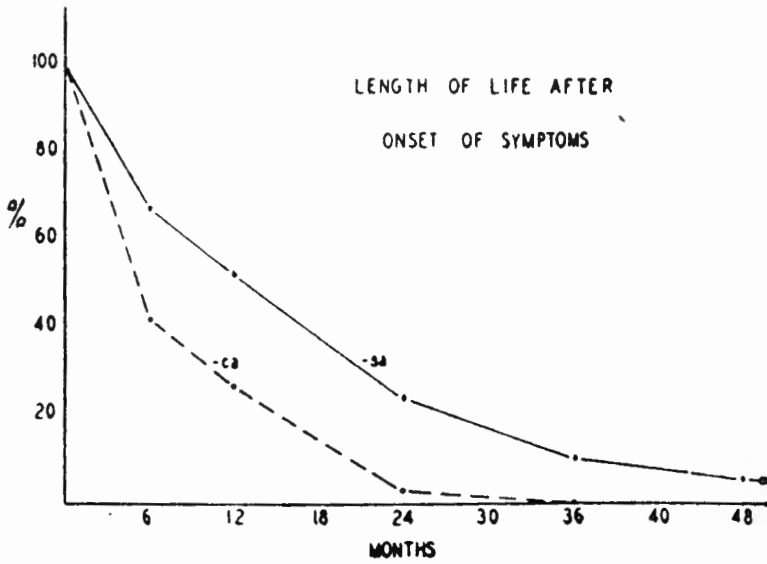
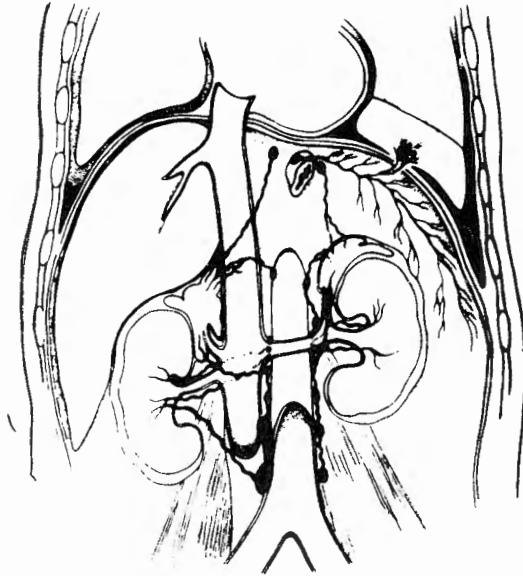
tracheal ve paraoesophageal lenf bezelerinin metastazları, klinik semptomlarla ve röntgen resminde meydana çıkarılabilir. Bunlar rejional metastazların ikinci safhasını teşkil ederler. (Şekil: 1) de görüldüğü

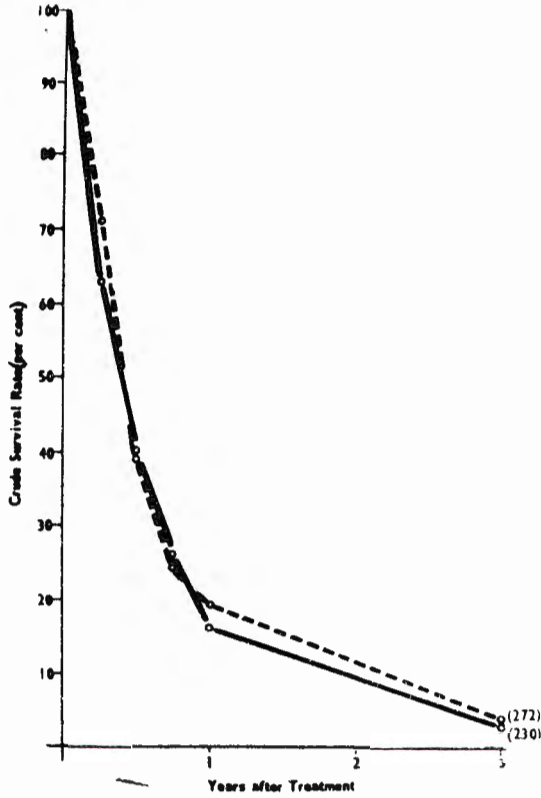


veçhile lenfatik enfiltrasyonları erken dönemlerde meydana çıkarmak çok güçtür. Zira lenfatik anatomisinin izlenmesi çok komplikedir (Şekil: 2).

Bu, I ve II nci safhaları (TNa) olarak kabul edilebilir. Bunlarda lenf bezeleri görülmez, (TNb) safhası da bahiskonusu değildir. Çünkü Broncho-pulmoner bezelerin mevcudiyeti ve büyüklüğü klinik ve radyolojik olarak tayin edilemez. (TNc) de ise mediastinal lenf bezeleri büyüktür ve röntgen resminde meydana çıkarılabilir. Şu halde lezyon, lokalize ve Broncho pulmoner segment de sınırlı ise Stade I dir.

Akciğerdeki lezyon, Hilus'den uzakta ve nodüler enfiltrasyon göstermiyorsa Stade II ve akciğerdeki lezyon mediastinal beze enfiltrasyonu gösteriyorsa, ve fakat Cisterno-chylie altına geçmiyorsa, ya da ductus thoracicus'un jugular-trunk'un üstüne geçmiyorsa Stade III dür.





Bu Stade durumlarında tedavi metodları:

1 — Stade I vak'alarında operasyon, temel disiplindir. Yâni Trachea, ya da Carina gibi lokalizasyonlarda olduğu gibi, belirli lokalizasyonlar dışındaki (Stade - I) vak'alarında, tedavi disiplini operativedir.

2 — Stade II vak'alarında ise cerrahî ve post-operatif radyoterapi kombinasyonu yapılır.

3 — Stade III vak'alarında radikal radyoterapi, ya da kombinasyon yapılır. Yâni préoperatif radyoterapi ve cerrahî tedavi kombine edilir.

4 — Cerrahî kontr-endikasyon bulunan, yâni teknik, ya da prognoz bakımından inoperable bulunan vak'alarda olduğu gibi, Stade I vak'alarında ve Stade II ve III vak'alarında radikal radyoterapi yapılır; ya da Kemoterapi ile kombine edilir.

5 — Bütün vak'alarda, özellikle ileri Stade vak'alarında Hyperbaric oxygen'in Synkavit gibi radiosensibilizatör'ün kombinasyonu yapılır^{5 6 7 8 9 10 11}.

6 — Metastazlarda, dimağda olduğu gibi, lokalize ise radyoterapi, dağıntık metastazlarda ise sistemik kemoterapi halen en iyi bir tedbirdir.

A — Post-operatif radyoterapi:

Bronchogenik karsinomalarda Stade I de tümörün rezeksiyonu şarttır. Ancak operasyon kararında, hastanın genel durumu, pulmoner fonksiyon reserve'i ve cerrahî müdahaleye tahammül derecesi ve hastanın yaşı mühimdir. Ameliyat lobektomi'dir. Medias-tinal bezeler ile birlikte çıkarılır. Pnömonektominin lobektomiye üstün olmadığı kabul edilmektedir.

Cerrahî tedavide prognoz, 50 yaşından aşağıda bulunan hastalarda daha iyidir. Squamous-cell karsinoma ve adeno-karsinomalarda sonuçlar müsait bulunmuştur.

Böyle Stade I vak'alarında Post-operatif radyoterapi uygulanması hususunda tam bir fikir birliği yoktur. Esasen kelimenin gerçek mânasiyle post-operatif radyoterapi, tümörün total extripsiyonu kabil olmuş ise düşünülebilir. Eğer bir tümör rest'i kalmış ise, tam ameliyatı kabil olmamış ve mevcut bakiye bir tümörün ışınlanması bahis konusu demektir.

Birinci halde post-operatif radyoterapi bazı klinikler tarafından kabul edilmemektedir. Diğer bazı kliniklerde de, meme karsinomalarında da olduğu gibi, her halde tavsiye edilmektedir. Özellikle küçük hücreli karsinomalarda, erkenden mediastinal bezelerde metastazlar yapmış olmaları nedeniyle, post-operatif tedaviyi zorunlu bulmaktadırlar. Vak'aların pek azında, bunların iptidai tümör ile birlikte reseke edilebildiği düşünülse bile, bu gibi vak'alarda post-operatif radyoterapinin uygulanmasını savunmak gerekir (BECKER)³.

Stade II vakalarında ise, post-operatif radyoterapi ile, yani kombine tedavi ile daha iyi sonuçlar alınabilmektedir. Bu vakalarda, operasyon esnasında, hiler ve mediastinal lenf bezelerinde ve kısmen büyük damarlarda yapışıklıklar ya da plevra yüzeyinde enfiltrasyon görülürse, post-operatif radyoterapi faydalı görülmektedir (Ochner)²⁰.

B — Pré-operatif radyoterapi:

Stade III de bulunan Bronchus karsinomalarında prognoz fena olduğundan, meme ve diğer jinekolojik kanserlerde olduğu gibi, pré-

operatif radyoterapi ve cerrahî tedavi kombinasyonu ile sonuçların ıslahı çok defa düşünölmüştür; burada pré-operatif ııınlamanın değeri, radikal cerrahî tedavinin sınırlanmasında değöl, tersine olarak operabilite sınırında bulunan tümörlerin operable hale getirilmesindedir. Ve tümörün mekanik komplikasyon tehlikelerinin ve bundan başka lokal kanser extripasionunun genişletilebilmesi için regional dağılıııların önlenmesindedir (Eichhorn)¹³.

Yalnız préoperatif radyoterapi için bazı belirli şartlar vardır:

- 1 — Radyoterapi ile operatif şartlar bozulmamalıdır. Yâni operasyon alanı ve hastanın fonksiyonel ve genel durumu etkilenmemelidir.
- 2 — Préoperatif ııınlama nedeniyle operasyon zamanı da çok geciktirilmemelidir.
- 3 — Yapılan irradiasyon ile, yara şıfası zorlaşmamalıdır.
- 4 — Radiasyon fibrosisi gibi akciğer dokusunda, sonradan husule gelen zararlara meydan verilmemelidir, ve bununla ilgili olarak küçük dolanım ve kalbde - sağ kalb yetersizliğine meydan verilmemelidir.

Bu halde préoperatif ııınlama kararında çok dikkatli olmak gerekir. Enfizem, bronchitis, coroner sklerozu ve pneumonitis vetilerinde bu endikasyon yoktur.

W I D O W²⁸ ise, prensip itibariyle préoperatif tedaviye karşıdır. En mühim endikasyon faktörü sağ kalbin fonksion kabiliyetidir. Bu nedenle bu vakalarda yalnız küratif radyoterapi yapılmasını tavsiye etmektedir.

Préoperatif radyoterapi esnasında uzak metastazlar husule gelirse, tedavi yine küratif olarak belirtilmelidir. Ve lokalize metastazlar da soliter ise tedavi edilmelidir.

Préoperatif radyoterapi yapılmış bulunan vakalarda, radyasyonun meydana getirdiğı kongestion'un geçmesini beklemek, ve fakat fibrosis husule gelmemesi için, çok beklemeden operasyonu yapmak gereklidir. Fibrosis üç ay zarfında husule gelir. Tavsiye edilen interval, literatüre göre 8 - 15 gün, ya da 6 hafta arasındadır.

B R O M L E Y'in yukarıda kaydetmiş olduğumuz 200 KV. şartlarda préoperatif ııınlamış olduğu vakalarda kayıt etmiş olduğu 16% oranında sterilizasyon'a karşılık, telecobalt şartlarda yapılan préoperatif ıııınlanmış ve ameliyat edilmiş bulunan vakaların hiç birinde tümör dokusu bulunmamış ise de, yine de residiv husule gel-

miştir. Préoperatif ışınlanmamış ve reseke edilmiş vakalarda da yine lokal residiv husule gelmektedir.

Bu tardiv sonuçlar, kombinasyon tedavisi le survie üzerinde bir etki yapılamadığı kanaatini uyandırmakta ve Bronchus karsinomalarında, routin olarak préoperatif radyoterapinin değeri yeter derecede anlaşılammaktadır. Bu nedenle bugün P a n c o s t tümörleri istisna edilirse, préoperatif ışınlama daha sınırlı olarak uygulanmaktadır. Pancoast vakalarında ise, ultra - sert röntgen ışınları, Betatron - elektron tedavisi özel bir endikasyon bulmaktadır.

C — Radikal radyoterapi:

Yukarıda kayıt etmiş olduğumuz veçhile, operasyon ile olduğu gibi, gayet iyi etüd edilmiş, ve iyi hazırlanmış olan vakalarda, radyoterapi ile de H Í L T O N ve S M A R T'ın 36,3% oranında 5 yıllık survie elde etmeleri, belirli şartlar altında ilk Stade vakalarda radikal radyoterapi ile de, reseksion sonuçları — ile kıyaslanabilecek bir başarı sağlanabildiğini göstermektedir.

Stade II ve Stade III'ün erken vakalarında préoperatif radyoterapi kombinasyonu ile leziyonun resektable olabileceğini düşünmek gerekmektedir. Gerçekden klinik olarak inoperable görülen bazı kanserler resektable hale gelebilirler. Bunlarda elde edilen sonuç mühimdir. Hastalığın gelişmesi uzun zaman durdurulmuş olur.

Yavaş gelişen ve geç metastaz yapan squamous - cell karsinomalarında, daha uzun bir survie elde edilebiliyor. Anamnezi uzun olan ve az semptom veren bu gibi hastalar genel olarak daha uzun yaşıyorlar; zira bunların kanserleri alçak Grade'de malpichien hücreleri gösterirler.

Buna karşılık, tümör gelişmesi süratli olan, yâni ilk semptomdan hemen sonra süratle ilerliyen vakalar, süratle husule gelen metastazlar nedeniyle, hemen inoperable hâle gelirler. Bunlarda radyoterapi ile de uzun bir survie sağlanamaz. Bu halde Bronchus-karsinomaları henüz ilk stade da, ve henüz klinik olarak sessiz bulunduğu, ya da pek az tümör semptomu verdiği bir dönemde meydana çıkarılabilirse tedavinin bir değeri olabilir. Fakat vital organlar üzerine tümörün basıncı ile husule gelen semptomların bertaraf edilmesi, ve genel olarak çok radyo — sensible olan indifferencie Oat— cell karsinomalarında hemen radyoterapi yapılması ile elde edilen sonuçların ayrı bir değeri olduğu bir gerçektir.

D — Palliatif radyoterapi:

Stade III ün ileri vakalarında ve Stade IV vakalarında radyoterapi **palliatifdir**.

Bu son Stade'larda, atelektazi ve pneumonitis mevcut ise, radyoterapi ile çok defa akciğerin yeniden ekspansiyon'u görülür. Hemorragie mevcut ise, ve bunların yeri identifie edilebilmiş ise radyoterapi çok faydalı olur.

Stade IV de yumuşak doku metastazları husule gelmiş ise, bunların irradiasyona karşı cevabı kemik metastazlarına nazaran daha zayıftır.

Dimaç metastazlarında radyoterapi, ancak primer tümör durdurulmuş, kontrol altına alınmış, ya da aktif bir klinik durum göstermiyor ise endikedir.

W A L T O N E. S T E V A N S³⁰'in bu hususda söylediği gibi:

"Radyoterapi sanatı hastayı daha iyi etmekte, radyoterapi science'i hastalığı daha fenalaştırmaktadır. Akciğer kanserlerinde (Art Science)'ın her ikisi de güç birer problemdir." Skepticisme bu güçlükden doğmaktadır.

II — RADYOTERAPİYE KARŞI SKEPTİCİSME - DEĞERLENDİRME:

Görülüyor ki tedavi kararı ve tedavi planlanmasında çok dikkatli olmak gerekmektedir. Bununla beraber, toplu olarak Bronchus karsinomalarında cerrahi kür oranının fena olması nedeniyle, kür, ya da palliation için, yine de radyoterapinin daha ziyade endikasyon bulduğu bir gerçektir. Aynı zamanda genel etüdler şu keyfiyeti göstermektedir: Cerrahî olarak kür elde edilen hastaların kısa survie süresi, şu durumlarla konfronte olmaktadır:

Bazı hastalara, tedavi edilmeden de, ya da basit tedavi prosedürleri ile de iyilik yapmak mümkün oluyor. Zira bu grup vakaların bir kısmında tabii olarak uzun bir survie süresi görülebiliyor. Fakat gerçek şudur ki, ameliyat edilmiyen inoperable vakaların 90%'nından fazlası ilk yılda ölmektedirler (Şekil: 3). (A. E H L E R T), (W A S C H - V E D L E R¹²) radyoterapi yapılmadan 5-7 yıl izlenebilen vakaların bulunduğuna da işaret edilmektedir. Amerika da Albany Hastahanesinde 513 vak'ada reseksiyon yapı-

lamadığı, ve bunların bir yıl arasında ölenlerin oranının 89,4% olduğu, yâni yine de 10,6%'sinin, bir yıl yaşadığı, ve beş yıl sonunda ise, ancak 0,4%'nin hayatta kaldıkları görülmüştür. Fakat reseksion yapılabilmiş olan 60 vakadan bir yıl sonunda yaşayanların oranı ise 52,5% ve 5 yıl sonunda ise 16,70% bulunmuştur.

R İ G L E R²⁴ bir etüdünde, başlangıç semptomlardan itibaren hastaların ortalama yaşama süresinin, inoperable seride, çeşitli faktörlerin etkisiyle, yalnız 13,1 ay ve operable vaka serisinde ise 19,4 ay olarak gösterilmiş ve pek istisnai vakalarda 9 yıl gibi uzun bir survie görülmüştür.

Şu halde Bronchogenik karsinomaların 85%'inden fazlası cerrahî olmayan bir tedavi prosedürü ile tedaviye ihtiyaç göstermektedirler ve gerçekten yukarıda kayıt etmiş olduğumuz (B İ N G A L L ve S M İ T H E R S)²⁵'in 1963'deki etüdülerinde 6086 Bronchus karsinoması vakasının 2656 sında endikasyon dahilinde doğrudan doğruya radyoterapi yapılmıştır. Bunların 540'ının (20% sinin) bir yıl sonra yaşamakta oldukları görülmüştür.

1859 vakadan 35'i (1,9%) beş yıl, ve 648 vakadan 14'ü (2,2%) 10 yıldan daha fazla yaşamışlardır.

Bununla beraber, 1951'den beri görülen 5140 hastada, ortalama survie daha iyi, yâni bir yıllık survie 27% ve beş yıllık survie de 7% oranında bulunmuştur.

Bu etüdde 25 yıl zarfında radyoterapi yapılan 2656 inoperable Bronchus karsinoması vakasında, teknik ve tedavi kriterleri değişmediği halde, survie oranında bir salah kayıt edilemediği belirtilmektedir. Buna karşılık Bronchus karsinomalarında görülebilen Hemoptesis ve Stridor, V.C. superieur sendromu ve kemik enfiltrasyonlarında radyoterapi ile elde edilen palliasyonun çok mühim olduğu kayıt edilmektedir.

B U C H Berlin'de G U M M E L kliniğinde, operable görülen ve fakat explorasion da resektable bulunmayan, vakalarda radyoterapi ile 35%, ve thorakotomiden sonra radyoterapi uygulanmamış bulunan vakalarda ise ancak 13% oranında bir yıllık survie görüldüğünü kayıt etmektedir. Bu etüd istatistik bakımından ayrı bir değer taşımaktadır.

Genel olarak, Stade'lara göre kayıt edilen sonuçlar üzerinde, Memorial Hospital de (N İ C K S O N)¹⁹ ve arkadaşlarının etüdü de dik-

kati çekmektedir. Burada radyoterapi yapılmış bulunan 225 vak'a etüd edilmiştir.

2 vaka Stade I — Operable ve resektabl'dir.

27 vaka Stade II — Operable, resektabl olması ihtimali vardır.

46 vaka Stade III — İhtimal non resektabl'dir.

150 vaka Stade IV — Resektabl olması ihtimali yoktur.

225 TOTAL

Bu vakalarda her gün 200 rad orta çizgide ve 58 günde 6800 rad verilmiştir (Stade II - III ve IV). Bu vakalarda en uzun survie 33 ay, 32 ve 30 ay bulunmuştur. Fakat genel survie, ortalama 8.8 ay, 5.5 ay ve 5.1 ay bulunmuştur.

(Stade I) de bulunan iki vakada, operasyon'u red ettikleri cihetle radyoterapi yapılmıştır. Birinin tedaviden 4 yıl sonra, diğ erinin tedaviden (5 yıl - 5 ay) sonra yaşadığı görülmüştür.

Yine ameliyatı reddeden (Stade II) de bulunan üç vaka ise 33, 18 ve 2 ay yaşamışlardır.

225 vakanın (Stade III de) 39 unda, ne semptomatik ve ne de objektif değerlendirme mümkün olmuştur. Geriye kalan 186 vakadan 113 ünde semptomatik, ve 39 unda ise müsait objektif cevap alınmıştır. (Stade IV) vakalarında ise, survie süresi o kadar kısadır ki radyoterapinin burada survie üzerinde bir etki yapmış olması şüphelidir.

Şu halde değerlendirme için survie bir kriter olarak kabul edildiği takdirde (Stade I - II) vakaları radyoterapiden faydalıyorlar. Fakat buradaki vaka sayısı definitif bir karar verilmesine imkân vermemektedir.

Francis — Delafield Hospital'de R U T H - G U T T M A N²⁶ in etüdünde de, explorasion da inoperable bulunan vaka tipleri üzerinde incelemeler yapılmış ve 1955 — 1963 periodunda, böyle 135 vakada radyoterapi sonuçları incelenmiştir.

Bunların 82 sinde, tedavi serisi, tam olarak super - voltage şartlar altında yapılmış ve hepsinde de histolojik malignite bulunmuştur. Bunlardan 7-8 yıl yaşayan 8 vakanın 7 sinde epi-

dermoid ve biri thymik olduğu görülmüştür. Bu vakalarda inoperabilite nedeni mediastinal enfiltrasyondur.

Üç yıldan daha fazla yaşayan vaka sayısı 7 dir. Bunların ikisi epidermoid, biri Oat —cell, biri Adeno— Ca. ve diğerleri sadece karsinoma olarak karakterize edilmiştir.

Klinik olarak inoperable görülen vakalar ile, eksploratris thoracotomie de inoperable görülen vakaların mukayesesinde, ikinciler için prognoz daha müsaid bulunmuştur.

İlk grupta iki yıllık survie 14% ikinci grupta 29%'dir. Bir yıllık survie ise, ilk grupda 39%. İkincide 68% yükselmiştir.

Üç yıllık survie %7'den %18 yükselmiştir.

Dört yıllık survie %5'den %10 yükselmiştir.

Beş yıllık survie ise %7'dir.

Şu halde bu vakalarda ortalama survie 21 aydır. Tedavi edilmiyen vakalarda survie 10 haftadan altı aya kadardır.

Avrupanın diğer kliniklerinde alınan sonuçlarda aynıdır.

Zürich de U. C O C H I'nin (%90'nı) III - IV stadiumunda bulunan 591 vaka üzerinde yapmış olduğu bir araştırmada:

1 yıl survie %18

3 yıl survie %4

5 yıl survie %2.0 elde edilmiştir.

Geneve'de S A R A S İ N'de Stadium III - IV de 200 vakada Te-lécobalt therapie ile iki yıllık survie %5'dir.

Heidelberg de Czerny - Hospital de Radyoterapi sonuçları şöyledir (K U T T İ N G¹⁸):

Rotasion şartlarında küratif tedavi edebildiği vakalarda bir yıllık survie 30,9%'dir. Delikli kurşun ile 35% ve supervoltaj şartlarda 42,6% dir.

İstanbul üniversitesi Radyoterapi Kliniğinde 1936 - 1946 ve 1946 - 1950 periodunda bütün Stade'lerde (128+169=297) bulunan 297 vakada, yalnız radyoterapi ile ortalama survie 5.9 aydır. Radyoterapi ve Synkavit kombinasyonu ile 10.5 aydır. (B E R K M A N)⁹.

1951 — 1957 periyodunda ise muhtelif stade'larda bulunan 209 vakada yalnız radyoterapi ile 140 vakada 7,3 ay, delikli kurşun metodunda 35 vakada 8,7 ay, radyoterapi ve Synkavit kombinasyonu 31 vakada 9,8 ay bulunmuştur.

1952 — 1957 periyodunda radyoterapi Synkavit kombinasyonu ile elde edilen sonuçlar ayrı ayrı olarak aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo: I).

T A B L O — I

Survie süresi ay olarak (ortalama 9,8 ay)

Aylar :	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	25	30	36
Vaka sayısı :	2	3	2	2	3	7	10	2	5	6	3	3	1	1	1	1
Total :	52															

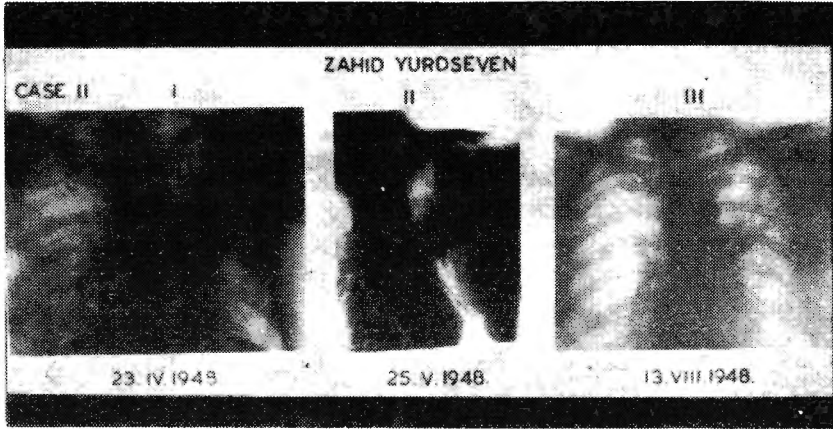
Bu son tablo kombine tedavide synkavitin rolünü göstermektedir. Vakaların 29,8%'i bir yıldan fazla yaşamıştır. 5,7% ise iki yıldan fazla yaşamışlardır.

Bu kombinasyon hakkında etüdlerimiz Cambridge Üniversitesinde tebliğ edilmiştir¹¹. Aynı konuda M I T C H E L L'in araştırmaları (Studies'in radyoterapeutos 1960) da incelenmiştir.

Son defa 1967 de Londra'da T H O M A S D E E L E Y²⁷'in Hyperbaric Oxygen'in değeri ve synkavit kombinasyonu ile sonuçların ishahı üzerinde bir etüd yayınlanmıştır. Vermiş olduğu eğriye bakılırsa, synkavit lehinde bir kanaat vermektedir (Şekil: 4).

İkinci tedavi periodunda izlemiş ve Cambridge de tebliğ etmiş olduğumuz vakalardan dördünün kısa hikâye ve radyolojik durumu ve tedaviye cevapları, aşağıda gösterilmiştir.

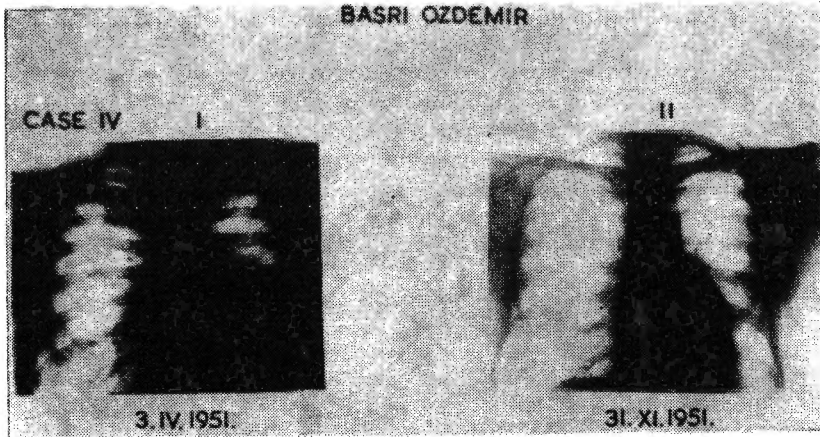
1962 de (E A S T E R N C O O P E R A T İ V - G R O U P) ca solid tümörlerde radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonunun faydalı olduğu, ve fakat survie üzerinde etkisi olmadığı ve (V E T E R A N A D M İ N İ S T R A T İ O N)'un (akciğer kanserlerinin tedavilerini etüd) grubunun raporlarında da survie'nin hiç bir surette uzatılmadığı kayıt edilmektedir. Ve yüksek dozların survie üzerinde etkisinin isbatlanmadığı ilâve edilmektedir.



Vak'a: I

Z.Y. 43 yaşında erkek.

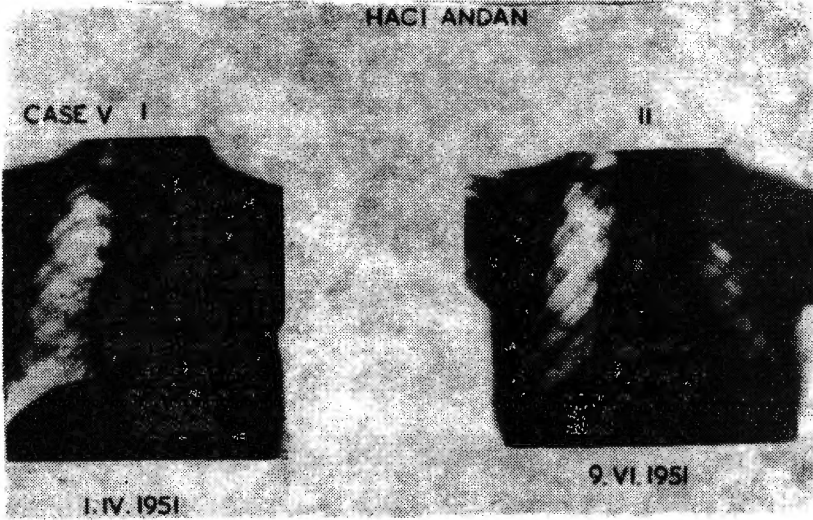
Klinik, radyolojik ve histolojik olarak — Epidermoid Ca. olarak teşhis edilmiş bulunan vak'ada radyoterapi ve synkavit kombinasyonu ile elde edilen sonuç çok iyidir. Survie 30 aydır.



Vak'a: II

B.Ö. 44 yaşında erkek.

Klinik, radyolojik ve histolojik olarak malignite tespit edilmiştir. Radyoterapi ve Synkavit kombinasyon ile elde edilen sonuç iyidir. Survie 14 aydır.

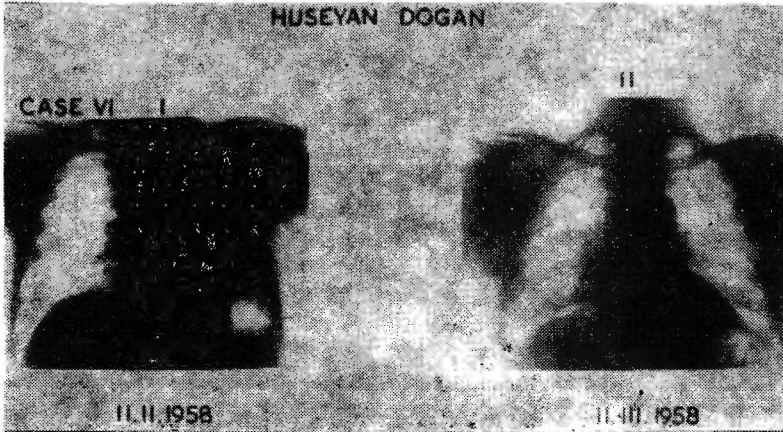


Vak'a: III

H.A. 62 yaşında erkek.

Klinik, Radyolojik ve Histolojik olarak axillada indifferencie Ca. tedaviden sonra sonuç iyi. Fakat iktus ile kayıp edilmiştir (Hypertandü).

Survie 3 ay (interkurrent ölüm).



Vak'a: IV

H.D. 52 yaşında erkek.

Klinik, Radyolojik ve Bronchoskopik, histolojik teşhis malignite, Kombine tedaviden sonra çok müsaittir.

Survie 9 aydır.

KONKLUSION:

Herhangi bir akciğer kanseri vakasında lezyonun histolojik tip ve klinik stade durumuna göre doğru bir tedavi kararı, ve tedavi planlanması ile hastada kür, ya da palliasion elde edilmesi mümkündür. Survie ne olursa olsun hastada geçisi de olsa, kür, ya da palliatif etki ile bir huzur sağlanması kabildir. Ve burada préoperatif, post - operatif, ya da radikal radyoterapinin büyük bir rolü beklenebilir. Tedavi planlanmasında, lezyonun klinik stade durumu yanında, préoperatif histolojik tipinin bilinmesi gereklidir ve tümörün biyolojik karakteri ve dolayısıyla radikal cerrahî tedavi konusu olup olamayacağı, incelenmelidir. Burada Oat - cell tiplerinde exploration'un bile tehlikeli olabileceği, ve bu nedenle radikal operasyonun faydasızlığı gösterilmiştir. (G R E İ S S E N D O R F E R)¹⁴, Tümörün akciğerdeki topografik lokalizasyonu, tahmini olarak bu hususta bir fikir verebilir. Tümörün biyolojik natürüne ait, diğer klinik ve radyolojik semptomların yardımı ile, topografik buluş daha ziyade değerlendirilebilir.

Periferik grupda daha ziyade adeno - karsinoma, ve epidermoid karsinoma, orta bölgede her bir histolojik tipin husule gelebileceği, ve hiler central bölgede ise daha ziyade indifferencie tipin rastlandığı kabul edilebilir. Bunlar dışında, apikal — periferik akciğer tümörlerinin ayrı bir karakteristik klinik tablosu olduğu ma-lumdur. Yine periferik olarak Giant-cell akciğer karsinomalarının ayrı bir histo - patolojik grup teşkil ettiği ve ayrı radyolojik karakterleri ve ayrı klinik tabloları bulunduğu bilinmektedir. Bunlardan resektable olmıyan apikal karsinomalarda radyo - isotop implant'ı üzerinde tecrübeler artmaktadır.

Akciğerlerin metastatik tümörlerinde özellikle Wilms tümörlerinde, Ewing sarkoma ve muhtelif tiplerde - akciğer metastazlarında, yüksek voltaj radyoterapi ile bütün akciğerlerin ışınlanması ve (Actinomycin - D) kombinasyonu üzerinde durmak gerekir.

Bunlarda (Actinomycin - D)'nin, akciğere uygulanan fraksione dozlara karşı maligne hücreleri sensiblite ettiği görülmüştür. Bunlarda tümör dozu fraksione olarak 1500 - 2500 rad'dır.

— ÖZET —

Özet olarak radyoterapinin akciğer karsinomalarının tedavisinde yerini göstermek istersek:

Radyoterapi daha ziyade Stade II, ve daha sonraki durumlarda uygulanmaktadır. Yâni resektable olmıyan vakalarda uygulanmaktadır. Préoperatif tedavi daha ziyade apikal lezyonlarda ve post — operatif tedavi ise kısmî reseksiyondan sonra rest tümörlerde uygulanmaktadır.

Radyo - sensibilité (radyo - kurabilite) ifade etmediği gibi, tümörün resektable oluşu da (cerrahî kurabilite) ifade etmemektedir.

Cerrahî tedavi ile olduğu gibi, radyoterapi sonuçları ile histolojik tip arasında, ilişkiler vardır. Burada evvelâ hiç bir tedavi yapılmamış bulunan vakalar ile, tedavi edilen vakalarda elde edilen survie oranları incelenmelidir.

Cerrahî ve Radyoterapi disiplinleri dahilinde tedavi edilmiş bulunan vakaların tedavi sonuçlarını karşılıklı değerlendirmek için, Homogen olmıyan bu vaka gruplarında identik bir kriter bulunmadığından, kıyaslama yapmak doğru olamaz. Fakat hiç tedavi edilmemiş bulunan vakalarda radyoterapi vakalarını kıyaslamak bir dereceye kadar mümkündür. Netekim, J'OHNS HOPKINS HOSPİTAL'de MARTİN¹⁸ ve arkadaşlarının bir etüdünde tedavi edilmiyen ve tedavi edilenlerde değişik histolojik tiplere göre altı aylık survie oranları şöyledir.

TABLO — II

Tedavi edilen	T. edilmiyen	Histolojik Tip
25%	9,7%	Oat cell
54%	29,3%	Büyük hücreli anaplastik.
52%	27,4%	Squamous Cell Ca.
75%	34,3%	Adeno Ca.

Radyoterapinin survie üzerinde etkisi, özellikle Squamous cell ve Adeno Ca. gruplarında müsait bulunmuştur.

Hastaların hemen 2/3'sinde, patolojik hücre tipleri ne olursa olsun, ehemmiyetli palliasion elde edilmiştir.

Bu etüde göre, daha yüksek dozların daha müsaid bir etki yaptığının delili yoktur. Fakat Grade II de bulunan Squamous Cell

karsinomalarda ve Adeno— karsinoma gruplarında daha uzun bir palliasion elde edilebildiğini kabul etmek gerekir.

Oat Cell karsinomalarda bir kaç günlük alkylizan kemoterapi ile de, müsaid palliasion elde edilebileceği umulmaktadır.

Fakat genel kanaat şudur ki, **yalnız** histolojik tipe bakarak, hangi hastaların radyoterapiden daha ziyade faydalanacağını kestirmek imkânsızdır. Zira hastalığın evolusion ve Stade durumunun doğru olarak belirtilmesi her zaman kolay değildir.

Bu nedenle, radyoterapiden sonra, hastada görülen lokal Röntgenografik tümör cevabı ile, survie arasında mutlak bir ilişki kurmak imkânsızdır; Bununla beraber, Adeno Ca. ve Squamous-Cell karsinomalarda irradiasion ile daha iyi cevap alınabileceği, ve bunlarda 4% oranında daha uzun bir survie mümkün olabileceği kabul edilmektedir (BERNARD - ROSVİT)⁴.

R E F E R A N S

1. Bromley L.L. Szur 1957: Combined radiotherapy and Resection for carcinoma of the bronchus. Lancet -II-
2. Bingall — Smithers D.W. 1967: Survival in 6086 Case of Bronchial carcinoma. Lancet: 1067 — 70.
3. Becker Schubert — Kutting 1961: Die Super voltage therapie.
4. Bernard Rosvit 1966: Control Study of Survival of the Lung Ca. Am. J. med. 40 — 360 - 367.
5. Berkman A.T. 1951: A Study on Combination of radiotherapy T.T. Enc. Arşivi.
6. Berkman A.T. 1952: 440 brunchus ve bronchiolar carcinoma vak'alarının tahlili ve radyoterapi neticeleri üzerinde bir etüd. Tıp Fak. Mec. 15: 774.
7. Berkman A.T. 1953: Bronchogenic Ca. Internat. Radiol. Congres. Kopenhag — 1953.
8. Berkman A.T. 1955: Bronchogenic Carcinomalar da radyoterapi — chemotherapy neticeleri. Tıp Fak. Mec. 18: 109.
9. Berkman A.T. 1956: Chemotherapy e radyoterap associate del carcinoma bronchogen. Minevra — Medica 2 - 3.
10. Berkman A.T. 1959: Bronchogenic Ca. International radiol. Congres Münich
11. Berkman A.T. 1960: A. Comparative study of 297 cases. Lecturs delivered at the Cambridge University. P.P. 2 c - 42.
12. Ehlert A. 1954: Cancer of the lung. New Eng. J. Med. 5.
13. Eichhorn L. 1961: The Super Voltage Therapie Cited in Becker Kutting Schubert 4. 77-79

14. Greissendorfer R. 1955: Bronchus carcinoma. Arch. Deut. Zehn.
15. Kutting 1961: Super voltage therapie.
16. Kreyberg 1962: A morphological and biological correlation. Norwegian University Press. Oslo
17. Metropolitan Cancer Registration 1967: J. R. Bingall Smithers. Lancet I: 1067 - 1070.
18. Martin — Silbiger Stewart. Lott 1966: Radyotherapeutic respons of primary Lung Carcinoma according to cell type. Bull. Johns Hopkins Hospital 119 - 203.
19. Nickson 1964: Am. J. Roentgenology 91: 95 - 104.
20. Ochsner Hilton (Ochsner Clinic) 1966. Cancer of the lung. Recognition and Management. S. Clin. North-Am. 46:1411-1420.
21. Paulson D.L., Show R.D. 1962: Combined préoperative Irradiation and resection for bronchogenic — carcinoma
J. thorax Cardio - vasc. Lung. 44 - 281.
22. Pack G. grup. 1960: Pulmonary cancer appraisal treated of cancer and allied disease 372 - 371.
23. L. Smithe L. 1969: Préoperativ Radiotherapy
Thorax 24 - 457.
24. Rigler 1957: Bronchogenic carcinoma. Radiology.
25. Rigler 1957: Am. J. Roentgenology.
26. Ruth Guttman 1964: Results of radiotherapy of the lung. Classified at exploratory thoracotomy. Cancer. Vol. 17 No. I: 37-41.
27. Thomas - Deeley 1967: Treatment of carcinoma of the bronchus. Brit J. Radiol. 40: 801-822.
28. Widow 1959: Lungen paranchymal Veranderungen bei mit Kobalt-60 préoperativ bestrahlten bronchus Ca. Krebs. Forschung 3, B.S. 100.
29. Widow 1959: Vorbestrahlung des bronchlai cancer: Strahlentherapie 110-133.
30. Walton E. Stevens: The Radiotheraphy in lung cancer.
Geriatrics 20: 816-834.
31. Watson W. L. 1965: Ten Years survival in lung cancer.
Cancer: 18 — 133—135.
32. WHO International Classification 1962. A morphological and biological Conselation Norwegian University press. Oslo.
33. Smart, Hilton B. 1956: Radiotherapy of cancer of the Lung. Lancet 1. 880.
34. Yesner R., Gerstl B. and Auerbach 1968. Application of the World Health Organization, Classification of lung carcinoma to biopsy material, Am. J. 1. 37 - 49.

AKCİĞER KANSERLERİNDE KEMOTERAPİ

Dr. Hilmi GÜRSES*

Giriş, konunun önemi:

Antibakteriyel kemoterapideki büyük başarı, tümör hücrelerinin çoğalmasının da kimyasal bileşikler tarafından kontrol edilebilmesi fikrine yol açmıştır. Ancak, antibiyotiklerin bakteri hücresine yaptığı etki kadar kanser hücrelerine selektif etki gösteren bir ilaç bugüne kadar keşfedilmemiştir. Bugün lösemide uzun süre klinik bir gerileme sağlıyan ve hayatı uzatabilen ilaçlar vardır.

Konumuz akciğer kanserlerinde kemoterapidir.

Son 10 yıl içinde kliniğimize başvuran akciğer kanserli hasta sayısı 1337 ve bunlardan inoperabl olanların oranı ortalama %80'dir. Örneğin 1965 te %84,10 dur³. İnoperabl vakalarda palyatif tedavi dışında yapılacak bir şey yoktur. Yani, ya radyoterapi veya kemoterapi, yapılacaktır. Radyoterapinin akciğerde yol açtığı fibrozis ve buna ilişkin solunum fonksiyonları bozukluğu nedeniyle kemoterapi ayrı bir önem kazanmaktadır. Ve bu bakımdan kemoterapi için geniş araştırmalar, büyük mali harcamalar yapılmış ve yapılmaktadır. Örneğin 1955 te Amerikada Cancer Chemotherapy National Service Center kurulmuş ve 1959 da kemoterapi çalışması için 30 milyon Dolar harcanmıştır. Ve bu harcama yıllarla orantılı olarak artmıştır². Bu alanda yapılan deneysel çalışmalar hakkında bir fikir edinmek için, faredeki crocker sarkomu veya sarkom 180'e karşı 38.000 den fazla şimik maddenin denendiğini hatırlatmak yeter¹⁵.

Bütün bunlar tam hedefe varmak için süregelen ve sürecekle olan çabaların, her şeye rağmen bugün hedefe ulaşmamış olduğunu göstermektedir.

(*) A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Doçenti.

Sitostatiklerin Sınıflandırılması:

Malin hastalıkların tedavisinde halen kullanılan ilâçlar Tablo I de sınıflandırılmıştır.

Oldukça kabarık olan bu tabloya rağmen, özellikle primer akciğer kanserlerinde kullanılanlar Tablo II de; metastatik akciğer tümörlerinde kullanılanlar ise tablo III de görülmektedir.

Etki mekanizması:

Genel olarak sitostatiklerin hepsi, tümör hücresinin çoğalmasını bir düzeyde önlemektedir. Bu önleme:

— Alkilleştiren grupta; hücre çekirdeğinin temel yapısında bulunan maddelerden DNA'daki fosfat gruplarıyla birleşmek ve DNA sentezini bozmak suretiyle,

— Antimetabolitlerde; folik aside benzeyen bileşiklerin akyuvar yapısını önlediği gibi, tümör hücre çoğalmasını da önlemesiyle,

— Antibiyotiklerde RNA sentezine mani olarak,

Podophylline deriveleri, As bileşikleri, benzen, urethan, colchicine, hormonlar gibi öteki sitostatiklerde ise ya doğrudan doğruya hücrelere toksik etki ile (K arsenit gibi) ya da mitozun bir kademesine (metafaza) etki ile (podophylline ve colchicine gibi),

— Radyoizotoplarda (Au 198, I 131, P 32, Co 60, Cr 51, ...) radyoaktif ışınların (beta ve gama ışınları) direkt etkileriyle olmaktadır.

Teorik olarak selektif bir sitostatiğin, tümör hücreleri dışında normal hücreleri etkilememesi arzu edilirse de, bunun bugüne kadar sağlanamadığı da bir gerçektir.

Sitostatiklerin verilışı:

II ve III üncü tablolarda belirtilen sitostatikler üzerinde tek tek durmayacağım. Ancak kliniğimiz ile literatürden edindiğim kadar öteki tedavi merkezlerinde en çok kullanılanlarla, bu alanda yeni bildirilen bir iki ilâç hakkında konuşacağım.

Nitrogen mustard grubu (alkilleyici ilâçlar grubu):

İkinci Dünya Savaşından sonra tümör tedavisinde kullanılmaya başlanan bu gruptaki ilâçların ilkinin teşkil etmektedir¹¹. Daha önce hardal gazının (bis 2 - chlorethyl sulfide) lökopenik etkisi gö-

rülmüş ve buradaki S yerine N getirilerek aynı etkiyi gösteren yeni türevler elde edilmiştir. Bu gruptan MECHLORETHAMİNE (MUSTARGEN veya DİCHLOREN) ve (CYCLOPHOSPHAMİDE (CYTOXAN veya ENDOXAN) kliniğimizde en çok kullanılan 2 sitostatiktir. İlâç ya oral veya intravenöz olarak sistemik, ya da lokal olarak (intraplöröl veya torakotomide intratümöral) verilmektedir. Tablolarda belirtilen dozlar bir tedavi kürünü teşkil etmektedir. Son yıllarda bazı tedavi merkezlerinde “hücum” ya da “darbe” tedavisi diye tanımlanan metodlarla klâsik tedavi dozlarının üzerinde total doz verilmektedir^{14 16 17}. Bilindiği gibi, klâsik olarak intravenöz başlangıç dozu ilk gün 100 mgm., sonraki günler 200 mgm ve eğer 5 günde akyuvarlarda azalma olmazsa arada 300-400 mgm.'a kadar çıkılması şeklindedir. Burada yaklaşık olarak 3-5 mgm/Kgr. verilmektedir. Halbuki hücum tedavisinde 25-50 mgm/Kgr. ve hatta bundan daha da fazla öngörülmektedir. Kliniğimizde de bu alanda, henüz devam etmekte olan bir çalışma vardır. Ancak hastalarımızın yüksek dozlara tahammüllerinin iyi olmadığını belirtmek isterim.

Öte yandan literatürde polikemoterapi sonuçları ile^{4 5 6}, tablolarda gösterilen değişik sitostatiklerin uygulama sonuçları^{5 16 20} belirtilmiştir. Bunlara bir iki örnek vermek istiyorum:

Roswell Park Kanser Enstitüsünde inoperabl vakalarda MET-HOTREXAT (Amethopterin, bir folik asid antagonistidir) ile büyük ölçüde deneme yapılmıştır. 1 mgm./Kgr. olarak 3 günde bir ve toksik etkiler görülünceye kadar yapılan uygulamada DRAMATİK DENECEK ÖLÇÜDE İYİLİK GÖRÜLMESİNE RAĞMEN TOKSİK ETKİLERİN FAZLALIĞI KARŞISINDA UYGULAMADAN VAZ GEÇİLEREK Cyclophosphamide tatbikine dönülmüştür¹⁴. Polikemoterapi alanında yapılan yayınlardan Mannes¹⁶'ın monoterapi, politerapi ve sitostatik verilmeyen olarak ayırdığı 3 hasta grupundan Endoxan verilenlerde (36 haftada 25 mgm/Kgr.) ortalama 5,1 aylık yaşama süresine karşılık, verilmeyenlerde 2,8 aylık yaşama süresi; Velbe veya Velban, (Vinca Rosea alkaloidi), Mytomyicine C, 5-Fluoro uracyl gibi ilâçlarla endoxan kombinasyonunda ise ortalama yaşama süresi 6,5 ay bulunmuştur.

2 kemoterapötik ajanın 1 molekülde birleştirilmesi ile (DUAL ANTAGONİST ETKİ) düşünülmüş ve bu amaçla BENZODEPA (Dualar)'ın akciğer tümörlerinde 12 hafta süren iyilik yaptığı ve dozun günde 4 mgm. intravenöz olarak 4 gün yapılmakla ayarlandığı söyleniyor¹⁴.

Pre ve Postoperatif kemoterapi ile radyoterapi ile kombine kemoterapi konuları üzerinde çok durulmuştur. Bunları burada geniş bir şekilde tartışmanın büyük pratik bir değeri yoktur. Ancak bir iki örnek vereceğim.

Cerrahi + Kemoterapi:

Cerrahi sonrası yaşama süresinde erken teşhis ve müdahalenin önemi kadar⁹, postoperatif kemoterapinin de etkili olduğu bilinmektedir. Bu alanda yapılmış bir deneysel çalışmaya değinmek istiyorum: radikal olarak ameliyat edilmiş bronş kanserlerinin klinik şartlarına uymak üzere farelerin (Lewis akciğer tümörü) bu çalışmada tümör modeli olarak kullanılmıştır. Postoperatif kemoterapi yapılmayan farelerin hepsi 30 gün sonra ölmüş, buna karşılık postoperatif 5 gün 90 mgm/Kgr. endoxan verilenlerin %66'sı bu süre sonunda hayatta kalmıştır²¹. Karrer 300 akciğer kanserli hastanın 76'sına ameliyattan sonraki 3 yıl içinde 5 kürden fazla endoxan vermiş, bunların 5 yıllık izlenmesinde yaşama süresi oranının %65 olduğunu görmüştür. Endoxan almayan grupta bu oran %55'tir.

Öte yandan Sashegy¹⁸ solunum sistemi tümörlerinde (XX. Bronkoloji Kongresi) ve Wilmann²¹ genital sistem tümörlerinde inoperabl vakaların kemoterapi ile operabl hale geldiklerini bildirmişlerdir. Ancak bu sonuçları genelleştirmek hatalıdır. Bilinen şu ki postoperatif kemoterapi yaşama süresine olumlu katkıda bulunmaktadır^{4 8 19 21}. Bu arada postoperatif kemoterapinin yaşama süresini etkilemediğini bildirenler de vardır¹⁰

Diğer taraftan kardiak kataterle pulmoner dolaşım üzerinden yüksek dozda kemoterapi, cerrahi müdahale sırasında intratümoral kemoterapi ve son olarak tümör alanında intraarteriel sitostatik verilmesi denenmiş ve denenmekte, sonuçlar yayınlanmaktadır^{2 14 19}.

Radyoterapi + Kemoterapi:

Bu kombinasyon faydalı olmakla beraber her iki etkeninde hematopoetik sistemi etkilemeleri, uygulamanın güç tarafını teşkil etmektedir. Yani uygun kan kontrolleriyle ve uygun intervallerle denenmektedir. İlerlemiş vakalarda tavsiye edilmekle beraber ışınlama ile birlikte kemoterapiden daha iyi sonuçlar alındığı hakkında inandırıcı belgeler azdır¹⁴. Örneğin, Sellei¹⁹'nin yalnız Radyotera-

pi uygulanan 132 vakasında yaşama süresi ortalaması 8,8 ay iken; radyoterapi ile beraber Nitrogen Mustard verilen 226 vakada ortalama yaşam süresi 7,4 ay olarak bildirilmiştir. Bu radyoterapi + kemoterapi kombinasyonu için cesaret kırıcı bir sonuçtur.

Hiperbarik oksijen tatbikinin, tümör dokusunun ışına ya da kemoterapötiklere karşı duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir¹⁴. Bu amaçla 3 atmosfer basınçlı odada %100 oksijen maske ile verilmiş ve simültane olarak hastaya 0,2 - 0,6 mg/Kg. Nitrogen Mustard i.v. yapılmıştır. Hasta 15 dk. süre ile bu odada tutulmuştur. Bu uygulama ışınlama için de kullanılmıştır.

Lokal plevra tatbikatına yukarıda değinmiştik. Alkilleme yapanlarla Radyoizotoplar intrapleural verilmekte^{13 14}, kısmi bir düzelme görülmektedir.

Son olarak Akciğer kanserlerinde de uygulanan iki antibiyotikten söz etmek istiyorum. Bunlar BLEOMYCİNE ve ADRIAMYCİNE'dir.

15 - 30 mgm/i.v. haftada 2 gün Bleomycine'in Adeno Ca. ve Yassı Hücreli kanserlerde; 0,4 - 0,6 mg/kg. i.v. Adriamycine'in ise bütün tiplerde etkili olduğu bilinmektedir^{2 7}. Memleketimiz de uygulandığına ait henüz bir bilgi yoktur.

Klinik:

a — Sitostatiklerin uygulandığı haller: (Tablo IV)

Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

- VCS sendromunda,
- Radyoterapi ile palyatif rezeksiyondan sonra ve önce daha iyi sonuç alabilmek için,
- Geniş metastazları olan hastalarda ıstırapları hafifletmek için,
- Radyoterapi yapılmasına imkân vermeyen genel durum bozukluklarında,
- Massif hemoptizilerde,

Burada biraz da hücre tipleri ile tedaviden alınan cevap arasındaki ilişkiye değineceğim. Bu konuda uygulama sonuçlarından alınan genel eğilim şudur: en iyi cevap indiferansiye kanserlerde, sonra sıra ile yassı hücreli ve adenokanserlerde alınmaktadır. Daha

açık bir deyimle adenokanserler, sitostatik tedaviye cevapta en şanssız gruptur.

b — Sitostatiklerin yan etkileri:

Bunlar genel tesirler, deri belirtileri, sindirim sistemi belirtileri ve kemik iliği belirtileri olarak özetlenebilir. İştahsızlık, halsizlik; bulantı - kusma, stomatit, diare; saç dökülmesi (alöpesi); lökopeni, trombositopeni; bazen aşırı toksisite ve ölüm.

Çoğu zaman bu belirtilerin bir veya birkaçı görülür. Bunlara ait birçok istatistik bilgiler verilmiştir, tekrarlamıyorum.

c — Klinik düzelme kriterleri:

Bu kriterler topluca Tablo V de görülmektedir. Bunlar objektif ve subjektif düzelme kriterleridir.

Akkaynak'ın kliniğimize ait 29 vak'alık serisi ile tarafımızdan incelenen 21 yassı epitel, 17 tipi belli olmıyan, 5 oat cell ve 1 adeno Ca.'dan oluşmuş 44 vakalık diğer bir seride tabloda sözü geçen objektif ve subjektif düzelme kriterlerinin yer aldığı görülmüştür'.

SONUÇ:

1 — Genel olarak tümörlerde ve bu arada akciğer kanserlerinde kemoterapi alanında sayılamıyacak kadar çok araştırma ve yayın olmasına rağmen henüz radikal bir sonuca ulaşılmış değildir.

2 — Buna rağmen Akciğer Kanserlerinde kemoterapi yalnız, gerek cerrahi metodlarla (preoperatif ve postoperatif) birlikte uygulanmakla en azından hastanın şikâyetlerini hafifletmekte ve yaşama süresini uzatmaktadır.

3 — Kemoterapi alanında gözden geçirilen son yayınlar yukarıda belirtilen kanaati değiştirecek nitelikte görülmemiştir.

(Tablo I)

SİTOSTATİK İLAÇLARIN TASNİFİ

A. Alkilleme yapan ajanlar:

I. Nitrojen Mustard'lar

1. Mechlorethamine hydrochloride: Nitrogen Mustard
2. Chlorambucil: Leukeran
3. Phenylalanine Mustard: Sarcolysin
4. Cyclophosphamide: Cytosan (endoxan)
5. Uracil Mustard
6. Mannitol Mustard

II. Ethylene amine'ler

1. Triethylene melamine: T.E.M.
2. Triethylene thiophosphoramidate: Thiotepa

III. Methylsulfonate'lar

1. 1-4 - dimethane sulfonoxo butan: Busulfan (Myleran)

IV. Diğer Alkilleme yapan ajanlar

1. Epoxypropidine: Eponate
2. Benzcarbimine: Dular

B. Antimetabolit'ler:

I. Folic acid antagonistleri

1. Aminopterin Sodium
2. Amethopterin: Methotrexate

II. Purine antagonistleri

1. 6 - Merkaptopurine: Purinethol

III. Primidine antagonistleri

1. 5 - Fluorouracil

IV. Glutamine antagonistleri

1. Azaserine
2. 6 — diaso — 5 — oxo — L — nor — leucine (Don)

C. Antibiyotikler:

1. Azaserine
2. 6 — diaso — 5 — oxo — L — nor — Leucine (Don)
3. Griseofulvin
4. Patulin
5. Sarcomycin
6. Mitomycin C
7. Streptovitacin — A
8. Actinomycin'ler
— Actinomycin — C = Sanamycin
— Actinomycin — D = Meractinomycin
9. Puromycin
10. Bleomycin
11. Adriamycin

D. Hormonlar:

- I. Östrojenik hormanlar
 1. Diethylstilbestrol
 2. Ethinylestradiol
 3. Dimestrol
 4. Estrodiol dipropionate
- II. Androjen hormonlar
 1. Testosteron propionate
 2. Halotestin
 3. Stranolon: Neodrol
 4. Dromostanolone propionate
- III. Surrenal Cortex hormonları
 1. Cortison
 2. Prednisolon

E. Diğer muhtelif drog'lar

1. Colchicine deriveleri
— Colchicine
— Deacetyl — n — methycolchicine: Colcemide
— N — deacetyl thio colchicine
— Deacetyl amino - colchicine
2. Vinblastine Sulfate: Velban
3. Podophyllotoxin: Podophyllin

4. Narcotin
5. Nitrofurozone
6. Ethyl Carbonate: Urethane
7. Acriflavine: Trypaflavine
8. 5 - amino acridine hydrochlorid

F. Radio aktif izotop'lar

I. Tabii olanlar

1. Uranium
2. Radium
3. Radon

II. Sun'i olanlar

1. I^{131}
2. Co^{60}
3. P^{32}
4. Au^{198}
5. Ir^{192}

**BRONŞ KANSERİ KEMOTERAPİSİNDE
KULLANILAN İLAÇLAR**

Kimyevi ismi	Ticari İsmi	Tek doz	Total doz
Methyl-bis-beta-chloroethyl-amine chloride	Nitrogen Mustard (HN ₂)	0,1-0,4 mg/kg i.v. haftada 2-3 defa	30-150 mg
Nitrogen mustard oxide	Mitomeri Nitromin	günde 50 mg. i.v.	700-1000 mg
Triethylenelamine	TEM	günde 2-5 mg. oral	30-40 mg
Triethylene-thiophosphoramide	Thio-TEPA TEPA	10-20 mg. i.v. haftada 1-2 defa	100-700 mg.
Cyclophosphamide	Endoxan Cytosan	100-400 mg. i.v.	5-10 g.
1-6-bis-beta-chloroethylamino-D-Mannitol dichlorohydrate	Degranol BCM Mannomustin	günde 50-100 mg. i.v.	100-150 mg.
2,5-dipropoxy-3,6-diethylene-imino-1,4-benzoquinone	E-39 (Bayer)	günde 10-40 mg. i.v.	200-1000 mg.
Triethyleneimino quinone	Trenimon	0,2 mg. i.v.	10-15 mg.
5-fluorouracil	5-FU	günde 15mg./kg. i.v.	10-30 g.
1,4-dimethanesulphonoxybutane	Myleran Myteleukon	4günde 1mg./kg. oral	200 mg.
1,6-dimethanesulphonoxy-D-mannitol	Mannogranol Mannitolmyleran	günde 1mg./kg. 30-40 defa	10-20 g.
1,6-dibromo-1,6-dideoxydulcitol	Dibromodulcitol DBD	günde 5 mg./kg. 20 defa	5 g.

- Tablo II -

METASTATİK AKCİĞER KANSERLERİNDE
KULLANILAN İLAÇLAR

Endikasyon	İlaç	Tek doz	Total doz
Seminomun akciğer metastazı	Sarcylisin Melphalan	günde 10 mg. oral veya her 5-7 günde 30-40 mg.	300-400 mg.
Wilms tümörünün akciğer metastazı	Actinomycin D	5 gün için günde 15 gamma/kg. i.v.	5-6 mg.
Chorioepithelioma lung metastatis	Methotrexate	günde 2,5-5,0 mg. oral	25-50 mg.
Hipernefroma'nın akciğer metastazı	R-13 (Bromodegranol) 5-fluororeoxyuridine	günde 10 mg. i.v. 5 gün için 30 mg/kg. i.v.	100-150 mg. 20-30 g.
Meme kanserinin metastazı	Steroid hormonları	Kastrasyon, adrenaektomi, hipofizektomi	
Prostat kanserinin metastazı	Dienoestrol Honvan TACE	Orşitektomi	

- Tablo III -

(Tablo IV)

**AKCİĞER KANSERLERİNDE
SİTOSTATİK UYGULANAN HALLER**

- I. Operabl olan Akciğer Kanseri vak'alarında pre ve post - operatif olarak.
- II. Inoperabl Akciğer Kanseri vak'alarında:
 1. Toksemi içinde olan hastalarda,
 2. Vena Cava Superieur Sendromunda,
 3. Genel durumu radyoterapiye uygun olmayan vak'alarda,
 4. Massif Hemoptizilerde.
- III. Plevra ve akciğerde metastaz yapan Meme Kanserlerinde.

(Tablo V)

**GENEL OLARAK
SİTOSTATİK İLÂÇLARIN VERİLİŞ YOLLARI**

- I. Intraarteriel verilif.
- II. Sistemik verilif.
 - a. Oral
 - b. Intravenöz
 - c. Intraplöröl
 - d. Intraperikardial
 - e. Intraperitoneal
 - f. Bağırsak içine

(Tablo VI)

**SİTOSTATİK TEDAVİ UYGULANAN VAK'ALARDA
İYİLEŞMENİN HUSULE GELDİĞİNİ GÖSTEREN BULGULAR**

Objektif:

1. Vena Cava Superieur Sendromu'nun gerilemesi
2. Pulmoner lezyonlarda gerileme.
3. Plevra sıvısının rezolüsyonu.
4. Metastazların gerilemesi.
5. Hasta akciğer kısmının tekrar havalanması.
6. Tümör hacminde küçülme.
7. Kilo alması.
8. Ateşin düşmesi.
9. Çalışabilir durum kazanması.

Subjektif:

1. Göğüs ağrısının geçmesi.
2. Dispne'nin azalması.
3. İştah düzelmesi.
4. Halsizliğin geçmesi.
5. Öksürüğün kaybolması.

L İ T E R A T Ü R

1. AKKAYNAK; S., ENACAR, N., Maliğn tabiatlı göğüs içi hastalıklarında "nitrogen mustardla" alınan sonuçlar, Tüberküloz ve Toraks, 12, 1, 21, 1964.
 2. ALPER, D., SİTOSTATİKLER, seminer, A.Ü.T. Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde, 1968—69 programında verilmiştir.
 3. A.Ü.T. Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği 1961—1970 çalışma programları.
 4. ADELBERGER, L., Primer bronş kanserlerinde kemoterapinin yeri, XX. Bronkoloji Kongresi, 24-26 Haziran 1970, Dresden.
 5. BARIETY, et Coll., Primer bronş kanserinin kemoterapisi, XX. Bronkoloji Kongresi, 1970, Dresden.
 6. CLÉMENT, F., Primer bronş kanserlerinin tedavisinde kemoterapinin yeri, XX. Bronkoloji Kongresi, 1970, Dresden.
 7. ÇAVDAR, A., Akciğer kanserlerinde kemoterapi, 4 Kasım 1971, Tüberküloz Toraks Derneği gece toplantısında konferans.
 8. DÖRING, P., Bronş kanseri tedavisinin mukayeseli sonuçları, XX. Bronkoloji Kongresi, 1970, Dresden.
 9. ERSEK. S., Akciğer kanserlerinin cerrahl tedavi neticelerinde eski teşhisin değeri ve akciğer kanserlerinde mücadele organizasyonu, VII. Türk Tüberküloz Kongresi, 17 - 21 Mayıs 1965, 209, İzmir.
 10. FAUVET, J., et coll. Bronş kanserleri tedavisinde kemoterapinin yeri, XX. Bronkoloji Kongresi, 1970, Dresden.
 11. GOODMAN, L.S., et al, Nitrogen mustard therapy, J.A.M.A., 132, 126, 1946.
 12. ICHIKAWA, T., Bleomycine'in squamous cell carcinomadaki klinik etkisi ve tetkiki, X. Kanser Kongresi, 467,
 13. KARASU, N. ve ark., Habis ur ihtilâti plevra epanşmanlarında radyoaktif altın tedavisi, Tüberküloz ve Toraks, 11, 2, 180, 1963.
 14. KANTEMİR, İ., Kanser ve tedavisi (Özellikle kemoterapi), 236-246. 1969.
 15. KAYMAKÇALAN, Ş. ve ark., Tıbbi Farmakoloji, 648, 1971.
 16. MANNES, P., Primer bronş kanseri tedavisinde kemoterapinin yeri, XX. Bronkoloji Kongresi, 1970, Dresden.
 17. MACHOLRA, F., Bronş kanserlerinin sitostatikler ile entermitan ambulân kemoterapisi, XX. Bronkoloji Kongresi, 1970, Dresden.
 18. SASHEGY, B., et all. Akciğer kanserlerinde Preoperatif Cyclophosphamid tedavisi ile tecrübelerimiz, XX. Bronkoloji Kongresi, 1970, Dresden.
 19. SELLEİ, C., Chemotherapy of neoplastic diseases, Lung tumors, 230, 1970.
 20. SPİNA, G. et coll., Primer bronş kanseri tedavisinde kemoterapinin yeri, XX. Bronkoloji Kongresi, 1970, Dresden.
 21. WILMANN, H., Endoxan ile postoperatif uzun süre tedavi, Kanser, 1, 1, 95, 1966.
- Ref.: ÖGER, O., Doğu Almanya'da Tüberküloz ve XX. Congressus Bronchologicus, Tüberküloz ve Toraks, 18, 411-437, 1970.

TARTIŞMA II BÖLÜM

Prof. Dr. AKKAYNAK — Sayın Prof. Orhan Bulay ve Muharrem Köksal konuşmalarında bronş kanserleri ve sigara ilişkisi konusunda önemli kriterler ileri sürdüler. Bu ilişkiyi ben de dünkü tebliğimde belirtmiştim.

Burada ayrıca iki hususu belirtmek için söz almış bulunmaktayım:

1 — Son zamanlarda sigara dumanında ve sigara içenlerin akciğerlerinde radyoaktif polonium bulunmuştur. Radyum gibi radyo - aktif bir madde olan polonium'un, kanser etyolojisinde rolü olması mümkündür.

2 — Kanser ve sigara ilişkisini göstermek bakımından İngiltere'de 35 yaştan yukarı erkek doktorlar arasında yapılan prospektif bir çalışma çok önemlidir.

1951 de yapılan bir anketle sigara içen ve içmeyen Doktorlar tesbit edildikten sonra 10 yıl içinde bunlardan kanserden ölenler tesbit edilmiş ve sigara ile kanser ilişkisi şöylece saptanmıştır.

Sigara içmeyenlerde yılda kanser ölümü 1000 de 0,07,
Günde 1-14 sigara içenlerde yılda kanser ölümü 1000 de 0,57,
Günde 15-24 sigara içenlerde yılda kanser ölümü 1000 de 1,39,
Günde 25 den fazla içenlerde yılda kanser ölümü 1000 de 2,27,

Buna karşılık, sigarayı terk etmiş olanlarda yılda kanser ölümü 1000 de 0,24 tür.

Buna göre günde 25 den fazla sigara içenlerde kanserden ölüm nisbeti hiç içmeyenlere nazaran 32 defa, sigarayı bırakmış olanlara nazaran 10 defa daha fazladır.

Prof. Dr. MUTLU — Kimyasal maddelerin mitozu durdurtmak etkisinden faydalanırken organizmada embriyonal aktivitesini sür-

düren hemopoitik dokulardaki yan etki sonucu tehlikeli anemilere girişı de göz önünden uzak tutmamak gerek. Çünkü akciğer tümörleri çoğunluklu differansiye karakterdedir. Bu natür tip tümörler ışınlarla olduğu kadar kemoterapiye de kolay cevap vermezler. Sonuç olarak, görülüyor ki, cerrahî tedavi değeri halâ birinci plânda-
dır.

Prof. Dr. ÇAVDAR — Sayın Prof. K. Mutlu hocanın konuşması üzerine söz almış bulunuyorum. Kanser tedavisinde kullanılan kimyasal veya kemoterapötik ajanların hemopoetik sisteme tehlikeli tarzda dokunacaklarından ve bu yüzden kullanılmasının sakıncalı olacağından bahsettiler. Bir kere bütün kemoterapötik ajanlar kemik iliğine aynı derecede dokunmazlar. Ayrıca hemen hiç Kİ inhibisyonu yapmayan yeni ajanlar, meselâ L-Asparaginase gibi, bulunmuştur. Bu madde lenfoma ve akut lenfoblastik lösemilerde kullanılmaktadır ve malign hücrenin gösterdiği metabolik defekt üzerinden etkili olduğu için sağlam kan yapan hücrelere bir tesiri yoktur¹. Diğer taraftan antitümöral ve antilösemik olarak kullanılan Vincristin de şiddetli hematopoetik inhibisyon yapmaz. Bu kabil ilâçların yakın bir gelecekte sayılarının çoğalması çok mümkündür. Ayrıca memleketimizde kanser kemoterapisinden vazgeçilmesi herhalde düşünülemez. Zira inoperabl veya ilerlemiş kanser vak'aları çeşitli nedenlerle Türkiye'de fazladır. Bu takdirde ise hastanın tek tedavi şansı kemoterapidir. Muhakkak olan bir şey varsa o da kemoterapinin bu işle uğraşan ve hematoloji ile diğer laboratuvar imkânlarını taşıyan merkezlerde, tecrübeli kişiler tarafından yapılmasıdır.

Memleketimizde bu kadar çok kanserli vak'a, çeşitli hastahaneler de görüldüğü halde, kemoterapiden yeteri kadar istifade edilememesi, Kuzey ve hatta Güney Amerika'da, (meselâ Brezilya gibi), ayrıca Avrupa'da mevcut olduğu üzere "kanser kemoterapi gruplarının" Türkiye'de henüz teşekkül etmemesi, değişik ilâç tedavilerinin aynı tip tümörde mukayeseli olarak incelemek imkânına sahip olmamamızdandır. Kemoterapiden vazgeçmek düşünülemez. Aksine bunun memleketimizde akciğer kanserleri ve diğer malign tümörlerde daha yaygın olarak (yeni ilâçları da içine alarak) kullanılması gerekmektedir. Nihayet akciğer kanserinin ilâçla tedavisinde, bir cümleyle değinmek gerekirse, yeni bulunan ilâçlar, meselâ Adriamycin, tek başına dahi bu tümörün inoperabl şeklinde %65 oranında cevap tevhit etmektedir (Total cevap veya her cins cev-

bın toplamı)². Halbuki aynı tümörde kombine olarak 4 ilâcın (Methotrexate + Cytosan + Procarbazine + Vincristin) kullanılmasıyla yapılan kemoterapiyle dahi cevap %53 civarındadır. Binaenaleyh bu ve benzeri ilâçlarla kemoterapiye devamda kanaatimizce fayda vardır.

REFERANS

1. Oettgen, H.F., Old, L.J. et al: Inhibition of Leukemias in man by L-Asparaginase. *Cancer Research* 27: 2619, 1967.
2. Bonodonna, G. et al: Clinical evaluation of Adriamycin. Abstract in Xth International Cancer Congress, Houston. May, 1970.
3. Alberto, Pet ol.: Traitement du Cancer Bronchique par combinaison simultane on sequentielle de methotrexate, Cyclophosphamide, Procarbazine et Vincristine in Xth International Cancer Congress, Houston, May. 1970.

II. BÖLÜMDE YAPILAN TEBLİĞLERLE İLGİLİ OLARAK KONTRİBÜTİON

Prof. Dr. BERKMAN — Akciğer kanserlerinin tedavisi konusunda yapılmış olan sempozyumun sonunda teklif etmiş olduğum rapor aşağıda arz edilmiştir:

Kanser, bütün dünyada olduğu gibi, memleketimizde de yurt çapında sosyal ve tıbbî bir problemdir. Ve çözümlenmesi gerekmektedir. Bu da coğrafi patoloji anlamında mondial bir organizasyonla mümkün olabilir.

Bu itibarla kanser savaşında erken teşhis ve tedavi, ve vak'aların izlenebilmesi ve değerlendirilmesi için memleketimizin, bugün için en azından 4 coğrafi bölgeye ayrılması ve her biri için gerekli organizasyonun geliştirilmesi zorunluğudur; Yâni her bir bölgede belirli bir kanser merkezi - Onkoloji Kliniği - kurularak, gerekli bütün yetkili elemanların bu merkezlerde toplanması, eşyanın tabiatına en uygun olanıdır. Batılı memleketlerde örnekleri meydandadır.

Gerçekten kanser deteksionu, bölgesel bir organizasyonu lüzumlu kılmaktadır. Kanser tedavisi içinde muhtelif nedenlerle cerrahi radyoterapi ve Kemoterapi kombinasyonu lüzumlu bulunmaktadır. Her hangi bir disiplin dahilinde tedavi kararı, tedavi şeklinin planlanması için ekip çalışmaları zorunludur. Yâni cerrah, radyoterapist, kemoterapist ve anatomo - patoloğun tam bir iş birliğine ihtiyaç vardır. Vak'aların büyük bir çoğunluğunda radyoterapinin temel fonksiyonu ve bu çalışmaların niteliği bakımından da fizikçilerin işbirliği mecburiyeti vardır.

Böyle muhtelif dallardan yetkili elemanları, bir kaç merkezde toplamak suretiyle yapılacak çalışmalar, en başarılı çalışmalardır. Münferit hastahane ve laboratuvarlarda uygulanacak tetkik ve tedavilerin eksiklikleri ve aksaklıkları çok büyük olacağı gibi, asla **EKO-NOMİK** de değildir. Her biri için tam yetkili elemanları bulmak da hemen imkânsızdır.

Bundan başka Kemoterapinin kanser tedavisinde yardımcı etkileri, bugün daha iyi anlaşılmış ve muhtelif tedavi disiplinlerinin successif kombinasyonu fikri kuvvet bulmuştur.

Şu halde her bir kanser tetkik ve tedavi merkezinin yanında, tecrübe ve müşahedelerinin büyük ehemmiyet kazandığı kemoterapinin değerlendirilmesi için (Memorial Hospital) de olduğu gibi bir ilâve (Sloan - Cattering) müessesesi karakterinde bir departmanın geliştirilmesi zorunluğu vardır.

Semposiumun açılışına ve çalışmalarına çok yakın bir ilgi göstermiş bulunan Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının, kanser problemini bu bakımlardan ele alması için, ve memleket çapında bir kanser programının hazırlanması için gerekli müracaatın yapılmasını, 40 yıldan fazla bir zamandan beri bu alanda emek vermiş bir meslekdaşınız olarak teklif etmeği bir ödev bilirim.

Teşekkür ederim.

Simpozyuma katılan sayın meslekdaşlarımız ve davetliler,

İki günden beri süreli olarak akciğer tümörleri konusunu tartıştık ve yeni gelişmeleri gözden geçirerek geleceğe ait temennilerde bulunduk. Bu simpozyumdan ayrılırken akciğer tümörleri konusunda bilgilerimize katkıda bulunulduğu kanısına varmış isek, sizleri bir araya getirmenin mutluluğunu Derneğimiz adına bir kere daha duyacağız.

Netice olarak, tıp bilimini teşkil eden dalların bütünü ele alındığı zaman neticeye varmak ya da hastamıza daha çok yarar sağlamak imkân dahiline girmektedir. Kanımızca Akciğer tümörleri simpozyumu bu olanağı bize vermiş bulunmaktadır.

Derneğimiz III. Simpozyumunu kemik tümörleri üzerinde, Eylül ayında yapmaya karar vermiştir. Simpozyumun yapılacağı İzmir'de buluşmak üzere sağlıklar diler, simpozyuma iştirak eden konuşmacı ve davetlilere kıymetli yardımlarını esirgemeyen, S. S. Y. Bakanlığına, Kanser Kurumuna, Optik Alet ve İlaç Firmalarına ve diğer kurumlarımızla, Ankara Tıp Fakültesi Dekanlığına en içten gelen duygularla teşekkür eder, saygılarımızı sunarız.

Dr. Orhan BULAY

Ankara Patoloji Derneği
Başkanı



Ş e k e r b a n k

BANKACILIK HİZMETİNDE BAŞARILARLA DOLU 20 YIL
GÜNDEN GÜNE BÜYÜYEN GELİŞEN BANKA

Ş E K E R B A N K

YURT İÇİNDEKİ ŞUBELERİ VE ALMANYA'DA KÖLN'DEKİ
TEMSİLCİLİĞİYLE DAİMA HİZMETİNİZDE OLAN BANKA

Ş E K E R B A N K

1973 DE DAĞITACAĞI MİLYONLARCA LİRA TUTARINDAKİ
İKRAMİYELERLE TASARRUFLARINIZI DEĞERLENDİRE-
CEK BANKA, YİNE

Ş E K E R B A N K

**Siz hastanıza ilâçı doze
edebilirsiniz**

Ama onun müteaddit dozları
muntazam almasını kim garanti
edebilir ?

VIBRAMYCIN



Sabahları kahvaltı ile beraber alınabilen
Vibramycin

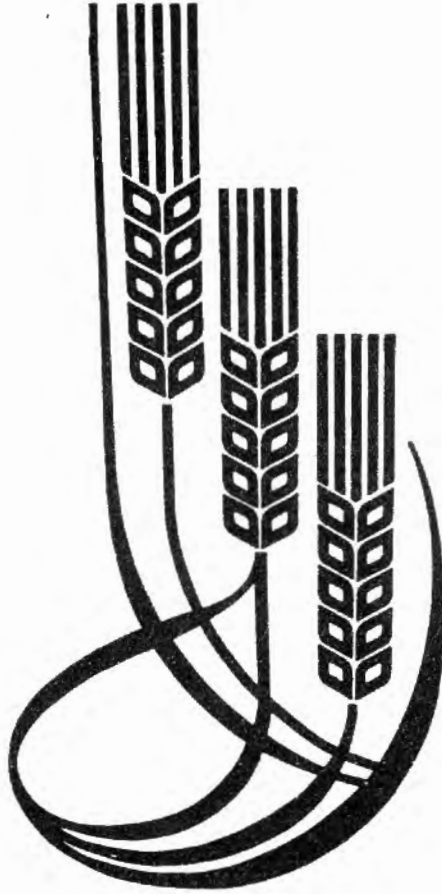
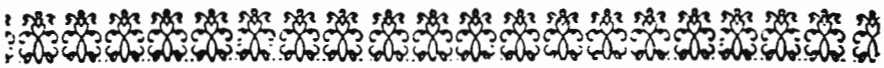
GÜNDE TEK DOZLA bütün

Sistemik enfeksiyonlarda müessir tedavi
sağlar.

Hastanın unutmaya ve gecikmeye ihtimali yani
"tedavinizin aksaması"
bertaraf edilmiş olur.

Pfizer

Dünyanın en büyük antibiyotik imalatçısı



MUR.

T.C. ZİRAAT BANKASI

*HER YERDE HER ZAMAN
hizmetinizde bulunmaktan kıvanç dıyor*



