

## Bronşektazi zemininde gelişen multiple tümörlet ve karsinoid tümör

### *Multifocal tumorlets and a carcinoid tumor associated with bronchiectasis*

Ahmet Erbey<sup>1</sup>, Neşe Karadağ<sup>2</sup>, Hakkı Ulutaş<sup>1</sup>, Akın Kuzucu<sup>1</sup>, Ömer Soysal<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Cerrahisi AD, Malatya, Türkiye

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Patoloji AD, Malatya, Türkiye

#### ÖZET

Pulmoner tümörlet, multifokal nöroendokrin hücre proliferasyonu ve pulmoner karsinoidler için prekürsör lezyon olarak kabul edilir. Bu çalışmada, 52 yaşında bronşektazi nedeniyle sol alt lobektomi ve lingulektomi yapılan bir hasta tartışıldı. Cerrahi spesmenin histopatolojik değerlendirmesinde bronşektatik zeminde multiple tümörlet ve karsinoid tümör saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Bronşektazi, tümörletler, karsinoid tümör

#### GİRİŞ

Normal akciğer dokusunda bronş ve bronşiyol epitelyumu içerisinde, birçok nöroendokrin hücre yer alır. Kronik akciğer inflamasyonlarında reaksiyoner bir nöroendokrin hücre proliferasyonu görülür. Nöroendokrin hücre hiperplazisi çoğunlukla havayolu mukozasında bazal membranı penetre etmeyecek şekilde ortaya çıkar. Eğer hücre proliferasyonu bazal membranı geçer ve mikronodüler yapılar dönüşürse, oluşan lezyonlar tümörlet, lezyon 0.5 cm'den daha büyük boyuta ulaşırsa karsinoid tümör olarak adlandırılır.<sup>1</sup> Karsinoid tümör ile tümörlet arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konamamışsa da, tümörletlerin pulmoner karsinoidler için prekürsör bir lezyon olduğu kabul edilmektedir. Ortaya çıkan nöroendokrin hücre hiperplazisi ve tümörletler sıklıkla akciğerdeki skar dokularının, bronşektatik ve amfizematöz alanların çevresinde cerrahi spesmenlerin veya otopsi materyallerinin mikroskopik değerlendirilmesi aşamasında saptanır.

Bu çalışmada bronşektazi nedeniyle opere edilen ve cerrahi spesmenin histopatolojik değerlendirmesinde bronşektaziye eşlik eden tümörletler ve tipik karsinoid tümör saptanan 52 yaşında bir kadın hasta sunuldu.

#### ABSTRACT

Pulmonary tumorlet is multifocal neuroendocrine cell proliferation believed to be precursor lesion to pulmonary carcinoids. A 52-year-old woman underwent a left lower lobectomy and lingulectomy for bronchiectasis. Histopathologically, multiple tumorlets and a carcinoid tumor were detected in the surgical specimen. *J Clin Exp Invest* 2012; 3(2): 273-276

**Key words:** Bronchiectasia, tumorlets, carcinoid tumor

#### OLGU SUNUMU

Elli iki yaşında bayan hasta, çocukluğundan beri devam eden pis kokulu zaman zaman kanlı balgam ve öksürük yakınmaları ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde bilateral alt zonlarda ral ve ronkusalı vardı. Bunun dışında diğer sistem muayeneleri doğal olarak değerlendirildi. Rutin hematolojik ve biyokimyasal testler normal sınırlar içerisindeydi. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif ve restriktif mikst pattern mevcuttu (FVC 1.91, FEV1 1.00, FEV1/FVC 52). Akciğer grafisinde sol alt lobda kolaps mevcuttu (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde sol akciğer alt lobda ve lingulada yaygın kistik bronşektazik görünüm ve yer yer dallanan lineer intertisyel fibrotik bantlar görüldü. Bronkoskopisinde bir özellik saptanmadı. Hastaya sol torakotomi alt lobektomi ve lingulektomi yapıldı. Hasta bir yıldır takiptedir ve sorunu bulunmamaktadır. Histopatolojik incelemede intertisyel kronik inflamasyon ve fibrosis, bağ dokusu içerisinde adalar oluşturan hiperkromatik piteloid proliferasyon izlendi (Resim 2). Adalardan biri 0,5 cm üzerinde, diğerleri ise 0,2-0,4 cm arasında değişen çaplarda idi. Proliferasyon solid yada yuvalar şeklinde gelişim gösteren sitoplazmik sınırları seçilemeyen oval/fusifiform çekirdekli, ince kromatin dağılımına sahip, yer yer rozetler oluşturan nöroendokrin differansiyasyon izlenimi

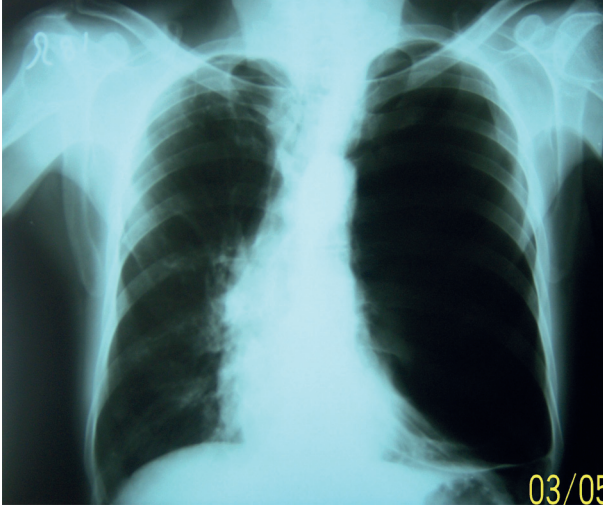
**Correspondence:** Dr. Ahmet Erbey

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Cerrahisi AD, Malatya, Türkiye Email:aerbey@gmail.com

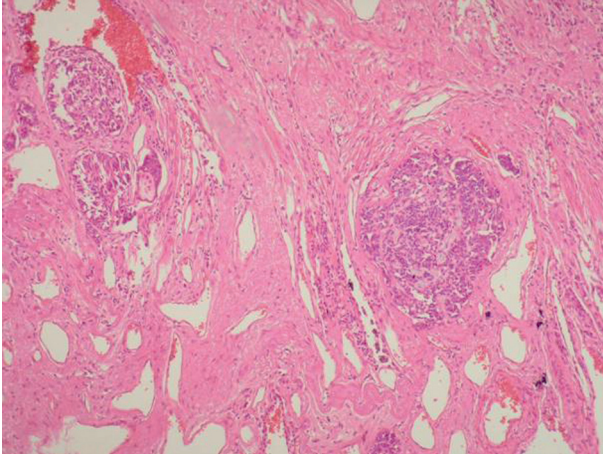
Received: 20.12.2012, Accepted: 08.01.2012

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

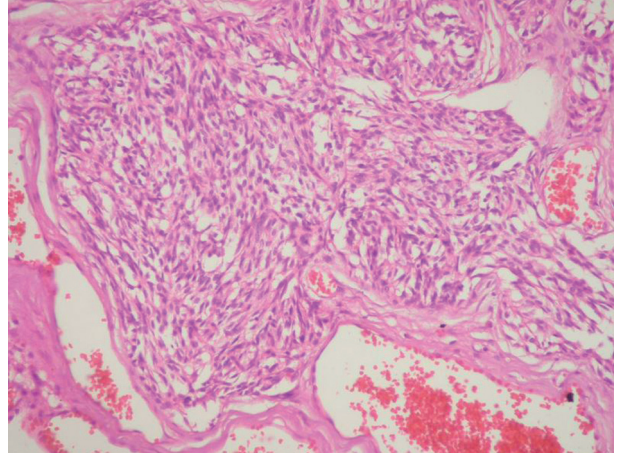
veren hücrelerden oluşmaktaydı (Resim 3). İmmünohistokimyasal incelemede kromogranin A ile tarif edilen adalarda ve küçük hava yolları duvarında diffüz, kuvvetli sitoplazmik boyanma görüldü (Resim 4, 5). Proliferatif indeks Ki-67 ile yapılan araştırmada düşük (%1' in altında) bulundu. Bulgular bronşektazi zemininde diffüz nöroendokrin hücre hiperplazisi ve tümörlet, bir alanda tipik karsinoid tümör ile uyumlu olarak değerlendirildi.



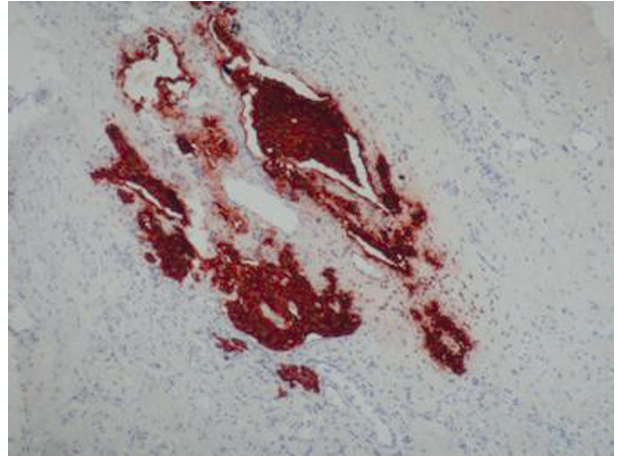
**Resim 1.** PA akciğer grafide kardiyak opasite arkasında sol alt lobda kollaps ve bronşektatik değişiklikleri düşündürülen radyografik bulgular



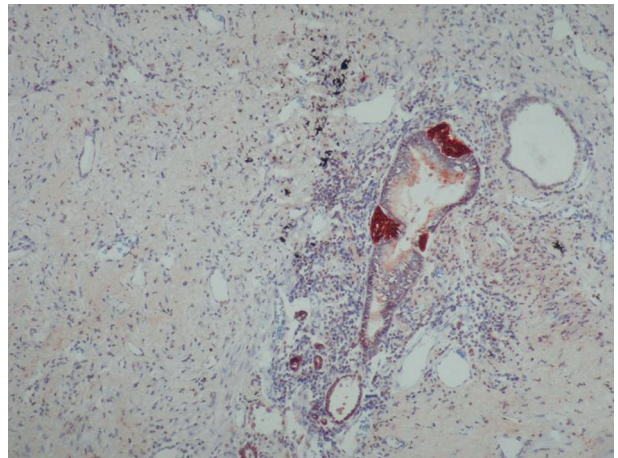
**Resim 2.** İnterisyel kronik inflamasyon ve fibrosis, bağ dokusu içerisinde adalar oluşturan hiperkromatik epiteloid proliferasyon (HE X 100).



**Resim 3.** Adalar sitoplazmik sınırları seçilemeyen oval fusiform çekirdekli, ince kromatin dağılımına sahip, yer yer rozetler oluşturan nöroendokrin differansiyasyon izlenimi veren hücrelerden oluşmaktaydı (HE X 200).



**Resim 4.** Tarif edilen adalarda ve küçük havayolları duvarında diffüz, kuvvetli sitoplazmik boyanma (Kromogranin A X 100).



**Resim 5.** Adalarda ve küçük hava yolları duvarında diffüz, kuvvetli sitoplazmik boyanma (Kromogranin A X 100)

## TARTIŞMA

Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi nadir bir klinikopatolojik durumdur. Armas ve arkadaşları, pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisini sigara içicilerinde veya yüksek rakımda yaşayan kişilerde kronik hipoksiye adaptif bir yanıt olarak tanımladılar.<sup>2</sup> Pulmoner tümörletler, bronşiyollerde organoid patternde nodüler proliferasyon olarak tanımlanı ve Kulchitsky hücrelerinden köken alır. Sıklıkla bronşektazi veya diğer skatrizan durumlarda, kronik apse, granülomatöz iltihap, amfizem, infarktüs yada benzeri bir kronik hastalık sonucu hasarlanmış akciğerlerde tesadüfi olarak saptanırlar. Dewan ve arkadaşları karsinoid tümörletlerin bronşektazi ve sekestrasyon gibi patolojilerde de hipoksik strese sekonder adaptif bir yanıt olarak gelişebileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>3</sup>

Churg ve Warnock tümörlet saptadıkları 17 otopsi ve 3 cerrahi spesmenin 7'sinde ileri derecede skatrizan akciğer dokusu, diğer olgularda değişik derecelerde periarteriyel, peribronşiyal fibrosis, kronik bronşitik ve amfizematöz değişiklikler saptadılar.<sup>4</sup> Yedi olgunun 5'inde tümörlet, bronşektazi ile beraberdi. Otörler mevcut destruktif değişikliklerin tümörletlerin neden olduğu bir pattern mi yoksa daha önceden var olan bir inflamasyonun oluşturduğu obliteratif değişiklikler mi olduğu konusunun net olmadığını vurgulamışlar ancak ilk hipotezin daha olası olduğunu belirtmişlerdir.<sup>4</sup> 1992'de Aguayo ve arkadaşları multiple pulmoner tümörlet ve hava yolu obstrüktiyonu olan 6 olgulu bir seride, bu hastalarda nöroendokrin hücre hiperplazisinin primer proçes olabileceğini ve hava yolu fibrosisinin bunun sonucu olarak gelişmiş olabileceğini iddia etmiştir.<sup>5</sup> Daha sonra Armas ve arkadaşları pulmoner nöroendokrin hücrelerin serotonin ve bombesin salgıladığını ve bu maddelerin fibrosis ve inflamasyonu stimüle edebilecek maddeler olduğunu ileri sürdüler.<sup>2</sup> Bu görüş Churg ve arkadaşlarının hipotezleri ile uyumluluk göstermektedir. Bu bulgular tümörlet gelişmiş olgularda, tümörletlerin en azından mevcut klinik tabloyu daha ağırlaştırıcı etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Tümörlet ve periferik karsinoid tümör nadiren metastaz ve lenfoid invazyon gösteren lezyonlardır. Tipik karsinoid tümörlerin %4-11 lenf nodu metastazı yaptığı belirtilmektedir.<sup>6,7</sup> Dünya Sağlık Örgütü'nün akciğer tümörlerinin histolojik sınıflandırmasında tümörletler de preinvaziv lezyonlar olarak sınıflandırılmıştır.<sup>1</sup> Her ne kadar benign seyirli lezyonlar olarak kabul edilseler de, lenf nodu metastazı yapmış tümörlet olguları da bildirilmiştir.<sup>8,9</sup> Pulmoner tümörletlerin akciğerin nöroendokrin tümörleri olarak incelenmesi gereken ve karsinoide intraepitelyal

neoplastik transformasyon gösterebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle pulmoner tümörlet saptanan vakaların primer nedeni benign de olsa karsinoidli olgularda olduğu gibi lenfatik metastaz açısından takibi yapılmalıdır.

Karsinoid tümörlerin uzun dönem sonuçları histolojik tip (tipik, atipik), lenf nodu tutulumu ve patolojik evre ile ilintilidir. Karsinoid tümörler için, Ferguson ve arkadaşları 139 olgulu serilerinde, 5 yıllık sağkalımı evre I tümörler için %88, daha ileri evredeki tümörler için %70 olarak bulmuşlar, Cardillo ve arkadaşları 163 hastalık serilerinde, N0 hastalarda 5 yıllık sağkalımı %100, N1 hastalarda tipik karsinoidler için %90, atipik karsinoidler için %78.8, N2 hastalarda %22.2 olarak bildirmişlerdir.<sup>7,10</sup> Birçok otör karsinoid tümörlerin, en iyi tedavi yönteminin cerrahi rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu olduğunda hemfikirdir.<sup>7,10</sup>

Olgumuzda da saptanan bronşektazi, tümörlet ve karsinoid tümör birlikteliği, bronşektazilerin hemoptizi, tekrarlayan enfeksiyonlar gibi bilinen komplikasyonları dışında premalign lezyonlara da zemin hazırladığını göstermektedir. Tümörlet ve karsinoid tümör gelişimi tümörletlerin fibrosisi ve inflamasyonu artırması, karsinoid tümörün de düşük gradeli bir neoplasm olması nedeniyle bronşektazinin medikal kontrolünü de ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle medikal tedaviye yanıt vermeyen bronşektatik olgularda, erken cerrahi tedavinin, sadece tekrarlayan semptomların önüne geçilmesini değil, ileride gelişebilecek malign potansiyeli olan lezyonlardan kaçınılmasını da sağlayacağı göz önünde tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol* 2001;54(2):257-71.
2. Armas OA, White DA, Erlandson RA, Rosai J. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell proliferation presenting as interstitial lung disease. *Am J Surg Pathol* 1995;19(8):963-70.
3. Dewan M, Malatani TS, Osinowo O, Al-Nour M, Zahrani ME. Lessons to be learned: a case study approach carsinoid tumorlets associated with diffuse bronchiectasis and intralobar sequestration. *J R Soc Promot Health* 2000;120(2):192-5.
4. Churg A, Warnock ML. Pulmonary tumorlet: A form of peripheral carcinoid. *Cancer* 1976;37(10):1469-77.
5. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA, et al. Brief report: Idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Eng J Med* 1992;327(11):1285-8.
6. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, and Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Prognostic

- factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):258-63.
7. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004;77(12):1781-5.
  8. Demirağ F, Altınok T. Pulmonary and peribronchial lymph node tumorlets: report of a case and review of the literature. *Tumori* 2003;89(4):455-57.
  9. D'Agati VD, Perzin KH. Carcinoid tumorlets of the lung with metastasis to a peribronchial lymph node: Report of a case and review of the literature. *Cancer* 1985;55(12):2472-6.
  10. Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, et al. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18(1):156-61.