

# Nazofarenks Kanserlerinin Histopatolojik Özellikleri

## Histopathological Aspects of Nasopharyngeal Cancer

Dr. Gülen AKYOL

Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

**N**azofarengeal karsinoma (NFK) nazofarenks malign tümörlerinin büyük kısmını oluşturur. Afrika'da çocukluk çağında sık görülürken prevalansının yüksek olduğu Çin ve Tayvan'da yetişkinlerde daha fazladır. Batılı ülkelerde ise belirli bir yaş dağılımı göstermez ve nadir görülen tümörler arasındadır.

Etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler yanısıra özellikle Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu üzerinde durulmaktadır. EBV nazofarenks karsinomunda ilk olarak 1970 yılında saptanmıştır. Nazofarenks epitel ve B lenfositlere yerleşen virüsün latent enfeksiyon sırasında bcl-2, c-myc, c-fos/jun gibi onkogenik genler ve siklin-D ile etkileşerek hücrelerde immortalizasyon ve malign transformasyonu sağladığı düşünülmektedir.

Virüsün erken antijenlerine yönelik Ig G antikorlar (IgG anti-EA) ve viral kapsid antijenine yönelik Ig A (anti-VCA) serolojik olarak saptanabilir. Bu testlerin sensitiviteyi yüksektir ve NFK'nun sık görüldüğü ülkelerde tarama amacıyla kullanılırlar. Yüksek titrede saptandıkları kişilerde endoskopik muayene ve biyopsi endikasyonu vardır ve böylece erken tanı konulabilir. Tanı koymanın yanısıra radyoterapi sonrası hastaların takibinde yardımcıdırlar. Tedavi sonrası titrelerin yüksek bulunması rezidü tümör ya da nüks açısından incelemeyi gerektirir.

Virüse ait latent membran proteinleri (LMP) ve nükleer antijenler hem primer hem de metastatik tümörde gösterilebilir. İmmünohistokimya ve daha duyarlı olan in-situ hibridizasyon kullanılan yöntemlerdendir. Özellikle NFK'nun endemik olarak görüldüğü ülkelerde virüs varlığı tümör dokusunda %100 oranında gösterilebilir. Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda virüs %30-40 oranında saptanmıştır. Daha az oranda saptanmasında kullanılan yöntemin ve antikorların farklı olmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile virüsü saptamak ise özellikle virüsün düşük titrede bulunduğu durumlarda yararlıdır ve metastatik lenf nodu aspirasyonlarında bile uygulanabilmektedir. Tüm tümör hücrelerinde EBV-DNA'sı homojen ve klonaldır.

### Nazofarenks Karsinomunun Histolojik Sınıflaması

Son yıllardaki çalışmalar NFK histolojik tipinin hastalığın prognozu üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Bugün yaygın olarak WHO sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu sınıflamada temel keratin yapan ve yapmayan tümörleri ayırmaktır. Ancak WHO klasifikasyonu pratik ve basit olmakla birlikte hücre tipi ve anaplazi derecesi ile ilgili detaylı bilgi vermemektedir. Bu nedenle özellikle NFK'nun yaygın olarak görüldüğü ülkelerde prognozu belirlemede yetersiz kaldığı düşü-

Yazışma Adresi

Dr. Gülen AKYOL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Beşevler / Ankara

**Tablo 1:** Nazofarengeal Karsinom, WHO sınıflaması, 1978

|           |                                     |
|-----------|-------------------------------------|
| WHO Tip 1 | Keratinize skuamöz hücreli karsinom |
| WHO Tip 2 | Non-keratinize karsinom             |
| WHO Tip 3 | Andiferansiye karsinom              |

nülmektedir. Hsu'nun histolojik sınıflaması bu eksiklikleri gidermek amacıyla önerilmiştir (Tablo 2). Bir başka sınıflama ise Cologne sistemi olup NFK'na sıklıkla eşlik eden lenfoid infiltrasyon varlığını dikkate alarak nonkeratinize tümörleri alt gruplara ayırır (Tablo 3).

Nazofarenks karsinomu histolojik tipleri görül-

**Tablo 2:** Nazofarengeal karsinom, Hsu sınıflaması 1987

| Keratinize skuamöz hücreli karsinom |       |
|-------------------------------------|-------|
| İğsi hücreli karsinom               | Tip A |
|                                     | Tip B |
| Yuvarlak hücreli karsinom           | Tip A |
|                                     | Tip B |
| Mikst hücreli karsinom              | Tip A |
|                                     | Tip B |

**Tablo 3:** Nazofarengeal karsinom, Cologne sistemi 1981

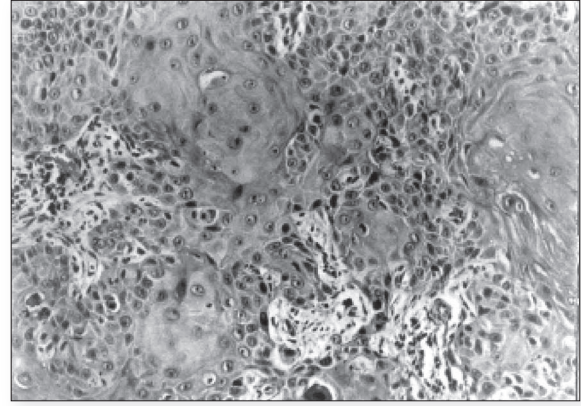
| Keratinize skuamöz hücreli karsinom |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Non-keratinize karsinom             | Lenfoid infiltrasyon (+) |
|                                     | Lenfoid infiltrasyon (-) |
| Andiferansiye karsinom              | Lenfoid infiltrasyon (+) |
|                                     | Lenfoid infiltrasyon (-) |

me sıklığı açısından farklılık gösterirler. Keratinize skuamöz hücreli karsinom (WHO tip 1) batılı ülkelerde yaygın olarak görülürken nonkeratinize karsinom WHO tip 2 ve andiferansiye karsinom WHO tip 3 Asya ülkelerinde sık görülürler. Ülkemizde de İstanbul ve Ankara'daki 4 merkeze ait sonuçlara göre sık görülenler nonkeratinize tümörler olup

özellikle andiferansiye karsinomlardır (kişisel veri, Dr. Enis Özyar).

### Keratinize skuamöz hücreli karsinom –WHO tip 1

İleri yaşta ortaya çıkan, EBV ile birlikteliği daha az olan ve radyosensitivitesi düşük varyanttır. Mikroskobik olarak intersellüler köprüler ve/veya keratinizasyon gibi skuamöz differansiyasyon bulguları vardır (Resim 1). İyi, orta, az differansiye olarak derecelendirilir. İyi differansiye olanlarında keratin incileri az differansiye olanlarda tek hücre keratinizasyonu izlenir.

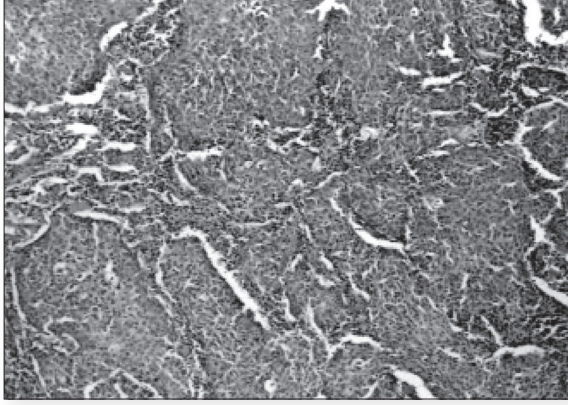
**Resim 1.** (Hematoksilen & eosin x 200) İyi diferansiye skuamöz hücreli nazofarengeal karsinom- WHO tip 1

### Nonkeratinize tümörler

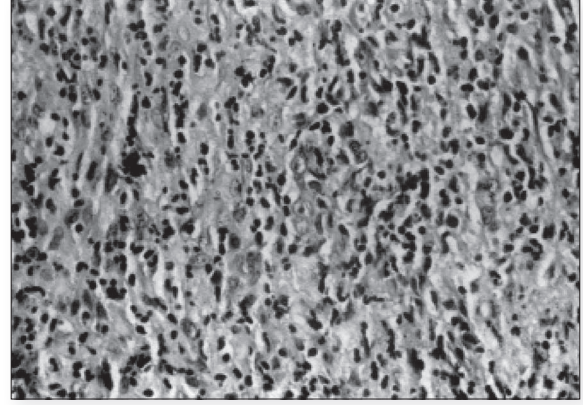
NFK'larının büyük kısmını oluştururlar. Bu grupta nonkeratinize karsinom-WHO tip 2 ve andiferansiye karsinom- WHO tip 3 vardır. Ortak özellikleri nedeniyle bazı yazarlar bu iki tümörü aynı spektrumun farklı varyantları kabul ederler. Her iki tip de Asya ülkelerinde sık görülürler. Patogenezlerinde EBV önemli yer tutar. Bu tümörlerin radyosensitiviteleri yüksektir ve tedaviye iyi cevap verirler.

**Nonkeratinize karsinom- WHO tip 2:** Işık mikroskobu düzeyinde skuamöz diferansiyasyon göstermeyen, çok katlı, hücre sınırlarının belirgin olduğu "kaldırım taşı" dizilimi gösteren tümörlerdir (Resim 2). Pleksiform yapılanma gösteren ya da bütünüyle şeffaf hücrelerden oluşan tipleri de vardır.

**Andiferansiye karsinom- WHO tip 3:** Tümör hücreleri büyük veziküler nükleuslu, belirgin nükleollüdürler. Hücre sınırlarındaki belirsizlik karakteristik sinsityal görünüme yol açar (Resim 3). Hi-



**Resim 2.** (Hematoksilen & eosin x 100) Nonkeratinize nazofarengeal karsinom WHO tip 2



**Resim 4.** (Hematoksilen & eosin x 400) Andiferansiye nazofarengeal karsinom WHO tip 3- tek tek hücre infiltrasyonları ile karakterli Schiminke tip

perkromatik nükleuslu iğsi hücreler seyrek olarak görülebileceği gibi lezyonun tamamını oluşturabilir. İki tip büyüme patterni gösterirler: İyi sınırlı tümör hücre kümeleri arasında bağ doku ve lenfositik infiltrasyonun görüldüğü Regaud tipi (Resim 3) ve lenfoid stroma içinde dağınık halde tek tek tümör hücrelerinin yerleştiği Schiminke tipi ve (Resim 4). Özellikle Schiminke tipinde tümör hücrelerini görmek ve anaplastik lenfoma ya da Hodgkin lenfomanın Reed-Stenberg hücrelerinden ayırmak güç olabilir. Lenfoma hücreleri daha irregüler, nükleusları kaba kromatin içeren, nükleolüleri küçük ve bazofilik hücrelerdir. Ayırıcı tanıda immünohistokimyasal yöntemle epitelyal bir belirleyici olan keratinin gösterilmesi NFK tanısında çok yardımcıdır.

Lenfoepitelyoma, lenfoid seri hücrelerinin yoğun olarak eşlik ettiği özellikle andifferansiye karsinomlar için kullanılan eski bir terminolojidir. Aslında bu



**Resim 3.** (Hematoksilen & eosin x 400) Andifferansiye nazofarengeal karsinom WHO tip 3- Regaud tip

infiltrasyon nonneoplastik karakterdedir ve lenfositlerle aksesuar hücrelerden oluşan polimorfik bir yapısı vardır. Bu infiltrasyonun tümöre cevap olarak geliştiği düşünülmektedir. Aksesuar hücreler, sitotoksik T lenfositlere antijen sunan dendritik hücreler ve monosit/makrofajlardan oluşurlar. Bu hücreler immünohistokimyasal olarak S-100 ve CD1a ile boyanırlar. Özellikle intratümöral yerleşimli dendritik hücreler CD4+ lenfositlere gereksinim olmaksızın CD8+ sitotoksik lenfositlerin uyarılmasını sağlarlar. WHO sınıflamasına alternatif olarak sunulan sınıflamalardan biri olan Cologne sistemi, bu nedenle lenfoid infiltrasyonunu immünojenik fonksiyonu olduğunu varsayarak non-keratinize tümörleri lenfoid infiltrasyon var ve yok şeklinde alt gruplara ayırmıştır (Tablo 3). Yapılan çalışmalarda tümör alanı etrafındaki lenfoid infiltrasyonun prognostik bir anlamı olmadığı ama özellikle tümör hücreleri arasında lokalize CD1a+ hücrelerin daha uzun yaşam süresi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Hsu ise keratinize skuamöz hücreli NFK dışında kalan tümörleri hücre detayına göre ayırmıştır (Tablo 2). Nonkeratinize tümörleri iğsi hücrelerden oluşan spindle hücreli, belirgin nükleolü olan yuvarlak hücreli ve her iki hücre tipini içeren mikst hücreli olarak sınıflamıştır. Ayrıca bu grupları hiperkromazi ve pleomorfizm derecelerini gözönüne alarak anaplazik-A tipi ve uniform- B tipi şeklinde alt gruplara ayırmıştır. Hastaların evreleri ve yaşam sürelerini karşılaştırdığında nonkeratinize tümörlerin anaplastik olanlarında yüksek evre ve kısa yaşam süresi ile korelasyon bulmuştur. Bu nedenle WHO sınıflamasının sitolojik tip ve atipi ile ilgili detayı

vermediği ve anaplazinin önemli bir prognostik göstergesi olduğunu ileri sürmüştür.

### **Biyopsi ve Tanı Güçlükleri**

Biyopsi primer tümörün tanısından başka tedavi sonrası rezidü tümör ya da nüks tümörün saptanması amacıyla yapılır. Tümör sıklıkla submukozal yerleşim gösterdiğinden biyopsi materyalinin hem mukoza hemde submukoza içermesi lezyonun atanmaması açısından önemlidir. NFK'da bilateral yerleşim sık görülür ve endoskopik olarak normal görülen mukozadan yapılan biyopsilerde mikroskopik tümör saptanma oranı % 32.2'dir. Bu nedenlerle tanı için 2-3 mm. çapında birden fazla biyopsi alınması çok önemlidir.

Biyopsi materyalinde tümörün histolojik tipini belirlemek her zaman kolay değildir. Özellikle WHO tip 2 ve 3'ün ayırımını yapmak güç olabilir. Yapılan ultrastüktürel çalışmalar her üç tipinde skuamöz hücre kökenli olduğunu ortaya koymaktadır. Tip 2 ve 3'ün klinik olarak benzer gidiş göstermeleri de bu tümörlerin aynı spektrumun farklı varyantları oldukları görüşünü destekler. Histolojik tanıda diğer bir sorun kombine tümörlerdir. Bazı detaylı çalışmalar NFK'nun aslında histolojik olarak heterojen olduğunu ve bu durumun tedaviye cevabı etkilediğini ortaya koymuştur. En sık karşılaşılan WHO tip 1 -2 birlikteliğidir ve oranı % 26.4 olarak bildirilmiştir. Çok sayıda, farklı alanlardan alınacak biyopsiler mikst histolojilerin yol açtığı hata payını azaltacaktır.

Nazofarenks karsinomlarının % 70-90'da ilk prezentasyonun boyun lenf nodu metastazı olduğu bilinmektedir. Bu hastaların % 5-10'da ise otopsi sonrası bile primer odak saptanamamaktadır. Lenf nodundan yapılan biyopside histolojik olarak andifferansiyel karsinom ile büyük hücreli bir lenfomanın ayırımı oldukça güç olabilir. Epitelyal kökeni gösteren keratin ,epitelyal membran antijen (EMA) gibi belirleyicilerin immünohistokimya yöntemi ile dokuda saptanmaları ayırıcı tanıda çok yardımcıdır.

Radyoterapi nazofarenks karsinomu tedavisinde önemli yer tutar. Radyoterapi uygulandığı dokuda bazı değişiklikler oluşturur. Radyasyon sonrası mukozada oluşan ödem ve ülserasyon endoskopik olarak lezyonun tümör gibi görünmesine neden olabilir. Ayrıca hücre matürasyonunu bozarak histolojik olarak tümör hücresine benzer nükleer değişiklikler yapabilir. Nitekim radyoterapi sonra-

sı biyopsi sensitivitesinin % 29'lara düştüğü bildirilmektedir. Tedavi sonrası rezidü tümör ve nüksü saptayabilmek için radyoterapi sonrası 12. haftaya kadar periyodik, çok sayıda biyopsi alınması önerilmektedir.

### **Prognostik Faktörler**

Biyopsi materyalinde ışık mikroskobu düzeyinde histolojik bulgularla yardımcı bazı immünohistokimyasal yöntemler ve moleküler tekniklerle hastalığın progresyonu hakkında bilgi vermek mümkündür. Literatürde çok sayıda ve bazıları çelişen belirleyiciler önerilmekle birlikte burada sadece klinik olarak anlamlı bulunanlar üzerinde durulacaktır.

### **Histolojik tip**

Tümörün histolojik tipinin 5 yıllık yaşam süresi ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir. WHO tip 1 en kötü prognozu gösterir ve 5 yıllık yaşam % 37'dir. Bu oran tip 2'de % 55, tip 3'de %60'dır. Hsu'nun sınıflamasında nonkeratinize tümörlerde hiperkromazi/pleomorfizmin belirgin olduğu A tipinde 5 yıllık yaşam % 30-40, hiperkromazi/pleomorfizmin hafif olduğu B tipinde ise % 60-72 olarak bildirilmiştir. Lenfoid infiltrasyonun göz önüne alındığı sınıflamalarda ise dendritik hücre yoğunluğunun yaşam süresini etkilediği gözlenmiştir. En iyi prognoza sahip andifferansiyel karsinomlarda bile intratümöral dendritik hücre yoğunluğunun düşük olduğunda 5 yıllık yaşam oranının % 33'lere düştüğü saptanmıştır.

### **Mikrodamar yoğunluğu (MDY) ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ekspresyonu**

Neovaskülarizasyonu gösteren MDY ve VEGF ekspresyonunda artışın tümörün invazyon ve yayılma kapasitesinin göstergesi olduğu ve kötü prognoz belirtisi oldukları düşünülmektedir.

### **E-kaderin ekspresyon kaybı**

Epitel hücrelerinin kohezyonunu sağlayan E-kaderinin hücrenin dedifferansiyasyonuna paralel olarak kaybolduğu gösterilmiştir. Ekspresyonunda azalmanın klinik evre ve metastaz yapma ile korele olduğu saptanmıştır.

### **IL-10 ekspresyonu**

T helper (Th 1) hücrelerini baskılayan IL-10 immünbaskılanmaya yol açar ve tümör hücrelerinin

yaşam şansını artırır. Bu durum ilerlemiş klinik evre ile sonuçlanır.

### Diğer kötü prognoz belirleyicileri

Düşük apoptotik indeks; nm 23 ekspresyon kay-

bı; c-erb B2, c myc, ras, bcl 2 ekspresyonlar; yüksek titrede EBV genom ürünleri saptanması olarak sıralanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Akyol G, Sezer C, Poyraz A ve ark. EBV DNA'sının in-situ hibridizasyon yöntemi ile saptanması: Nazofarengeal karsinoma, Burkitt ve non-Burkitt lenfomalar. KBB ve BCC Dergisi 5:68-73, 1997.
2. Brown JJ, Berry GJ, Moretto J, et al. Validity of clinic biopsi specimens in classifying histopathologic characteristics of recurrent nasopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123:950-955, 1977.
3. Chang JTC, Liao CT, Jung SM, et al. Telomerase activity is frequently found in metaplastic and malignant human nasopharyngeal tissues. Brit J Cancer 82:1946-1951, 2000.
4. Fan CS, Wong N, Leung SF et al. Frequent c-myc and Int-2 overexpressions in NPC. Hum Pathol 31:169-178, 2000.
5. Fujieda J, Lee K, Sunaga H, et al. Staining of IL-10 predicts clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer 85:1439-1445, 1999.
6. Gallo O, Bianchi S, Giannini A, et al. Correlations between histopathological and biological findings in nasopharyngeal carcinoma and its prognostic significance. Laryngoscope 101:487-493, 1991.
7. Giannini A, Bianchi S, Messerini L, et al. Prognostic significance of accessory cells and lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma. Path Res Pract 187:496-502, 1991.
8. Gno X, Min H, Zeng M, et al. nm 23-H1 expression in NPC correlation with clinical outcome. Int J Cancer 79:596-600, 1998.
9. Goldenberg D, Gozl A, Netzer A, et al. EBV and cancers of the head and neck. Am J Otolaryngol 22:197-205, 2001.
10. Gusterson BA, Mitchell DP, Warburton MJ, Carter RL. Epithelial markers in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma: an immunocytochemical study. J Clin Pathol 36:628-631, 1983.
11. Guu-ang-Wu H, Sunagawa M, Jie-En L, et al. The relationship between microvessel density, the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the extension of nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope 110:2066-2069, 2000.
12. Harr HJ, Hsieh HF, Ho LI, et al. Apoptosis in nasopharyngeal carcinoma as related to histopathological characteristics and clinical stage. Histopathology 33:117-122, 1998.
13. Hsu HC, Chen CL, Hsu MM, et al. Pathology of nasopharyngeal carcinoma. Proposal of a new histologic classification correlated with prognosis. Cancer 59:945-951, 1987.
14. Kwong DLW, Nicholls J, Wei WI, et al. Correlation of endoscopic and histologic findings before and after treatment for nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 23:24-41, 2001.
15. Lee WY, Hsiao JR, Jin YT, et al. EBV detection in neck metastases by in situ hybridization in fine needle aspiration cytologic studies: An aid for differentiating the primary site. Head and Neck 22:336-340, 2000.
16. Lo YMD, Chang LYS, Lo KW, et al. Quantitative analysis of cell free EBV DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer Research 59:1188-1191, 1999.
17. Roychowdhury GE, Tseng A, Fu KK, et al. New prognostic factors in NPC tumor angiogenesis and c-erb B2 expression. Cancer 77:1419-1426, 1996.
18. Weber A, Schmoz S, Bootz F. CUP (carcinoma of unknown primary) syndrome in head and neck: Clinic, diagnostic and therapy. Onkologie 24:38-43, 2001.
19. Wischatta M, Sprinzl GM, Gunkel AR, et al. Dendritic cells in selected head and neck tumors. Ann Otol Rhinol Laryngol 109:56-62, 2000.
20. Zheng Z, Pan J, Chu B, et al. Downregulation and abnormal expression of E-cadherin and B-catenin in nasopharyngeal carcinoma: a close association with advanced disease stage and lymph node metastasis. Human Pathol 30:458-466, 1999.
21. Zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein C, et al. EBV DNA in biopsies of Burkitt's tumors, anaplastic carcinomas of the nasopharynx. Nature 228:1056-1058, 1970.