

PLEVRAL PSÖDOMEZOTELYOMATÖZ ADENOKARSİNOMA

Nilgün Yılmaz DEMİRCİ¹, Yurdanur ERDOĞAN¹, İ. Ebru ÇAKIR², Aydın YILMAZ¹, Çiğdem BİBER¹, Ülkü Yılmaz TURAY¹, Havva YÜCEL¹

¹Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara Türkiye

²Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

e-posta: aydnyilmaz@yahoo.com

Özet

Amaç: Bazı primer bronkojenik karsinomlar ve metastatik tümörler klinik, radyolojik ve makroskopik olarak diffüz malign mezotelyomadan ayırlamayacak tümör kitleleri oluşturabilir. Plevrada diffüz büyüme paterni gösteren non-mezotelyomatöz tümörler psödomezotelyoma, bu büyüme paternini gösteren karsinomlar ise psödomezotelyomatöz karsinom olarak adlandırılır. Mezotelyomayı taklit eden plevral adenokarsinom olgusunu sunuyoruz.

Gereç ve Yöntem: Olgumuz 65 yaşında kadın hasta 15 yıl önce meme ca nedeni ile opere olmuş ve 4 aydır olan dispne şikayeti ile kliniğimize başvurdu.

Bulgular: Çekilen posteroanterior akciğer grafisinde masif plevral efüzyon izlenen hastanın toraks BT'sinde düzensiz yüzeyle plevral kalınlaşma izlendi. PET-BT'sinde sağ apikal ve üst lob anterior segment komşuluğunda mediastinal plevrada yoğunlaşan, çepeçevre ve yukarıdan aşağı artmış metabolik aktivite tutulumları saptandı. Klinik ve radyolojik olarak malign mezotelyoma düşünülen olgunun plevral biyopsi sonucu adenokarsinoma olarak değerlendirildi. İmmunohistokimyasal olarak mezoteliyal belirteçlerden kalretinin, sitokeratin 5/6, trombomodulin ve HBME-1 negatifti. Ayrıca TTF-1(tiroid transkripsiyon faktör-1), CEA (karsinoembriyjenik antijen) ve sitokeratin-7 pozitif.

Sonuç: Psödomezotelyomatöz karsinomlar, nadir görülen, kötü prognozlu, patolojik olarak heterojen tümörlerdir. Diffüz plevral neoplazi şüphesi olan tüm vakalarda doku tanısı elde edilmelidir. Bu olgularda immünohistokimya kesin tanı ve tiplendirme için gereklidir.

Anahtar kelimeler: Plevral efüzyon, psödomezotelyomatöz karsinomlar, mezotelyoma

Summary

Aim: A variety of the primary bronchogenic carcinoma and metastatic tumours can clinically, radiologically and macroscopically produce tumour masses which are indistinguishable from diffuse malignant mesothelioma. The diffuse growth pattern of the pleural non-mesotheliomatous tumours are regarded as pseudomesotheliomatous tumours, carcinomas are regarded as pseudomesotheliomatous carcinomas. We report a case of pleural adenocarcinoma mimicking mesothelioma.

Method: A-65-year-old woman who had an operation for breast cancer 15 years ago, was admitted to our hospital due to dyspnea.

Results: Her postero-anterior chest radiograph showed massive pleural effusion and irregular pleural thickness was seen on her chest computed tomography (CT) scan. Her PET-CT showed increased metabolic activity which was seen all around from up-side to down, dominantly seen in the right apical and upper lobe anterior segment near the mediastinal pleura. The pleural biopsy diagnosis was adenocarcinoma which was clinically and radiologically expected malignant mesothelioma. Immunohistochemically calretinin, cytokeratin 5/6, trombomodulin and HBME-1, mesothelial markers, were negative. Also thyroid transcription factor-1, CEA (Carcinoembryonic antigen) and cytokeratin-7 were positive.

Conclusion: Pseudomesotheliomatous carcinomas are uncommon and represent a pathologically heterogeneous group of tumours with poor prognosis. Tissue diagnosis should be obtained in all cases of suspected diffuse pleural neoplasia. Immunohistochemistry is an essential technique to obtain the definitive diagnosis and differentiation in these cases.

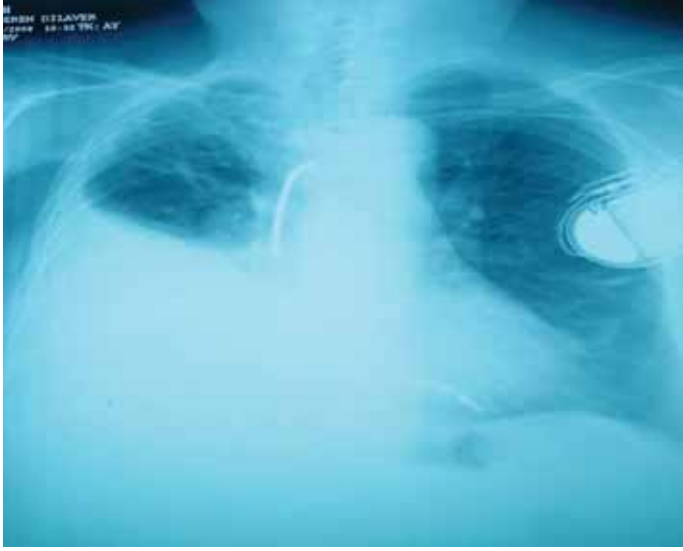
Key words: Pleural effusion, pseudomesotheliomatous carcinomas, mesothelioma

Giriş

Bazı primer bronkojenik karsinomlar ve metastatik tümörler klinik, radyolojik ve makroskopik olarak diffüz malign mezotelyomadan ayırlamayacak tümör kitleleri oluşturabilir. Difüz plevral neoplazi şüphesi olan tüm vakalarda doku tanısı elde edilmelidir. Literatürde az sayıda malign mezotelyomayı taklit eden diffüz karsinomatöz plevral tutulum olguları bildirilmiş olması nedeniyle bu olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Altmışbeş yaşında bayan hasta 3-4 aydır olan nefes darlığı, iştahsızlık ve kilo kaybı yakınmaları ile kliniğimize baş-

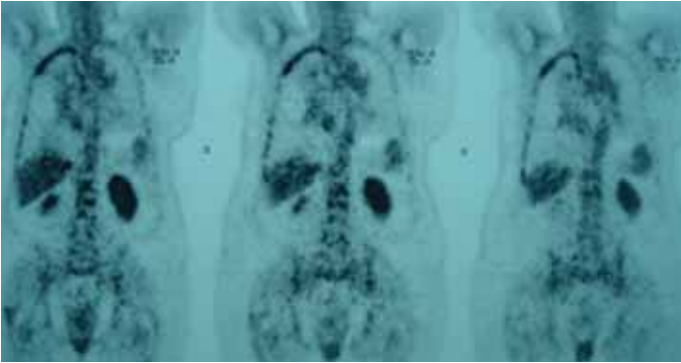


Resim 1: Olgunun postero- anterior akciğer grafisi

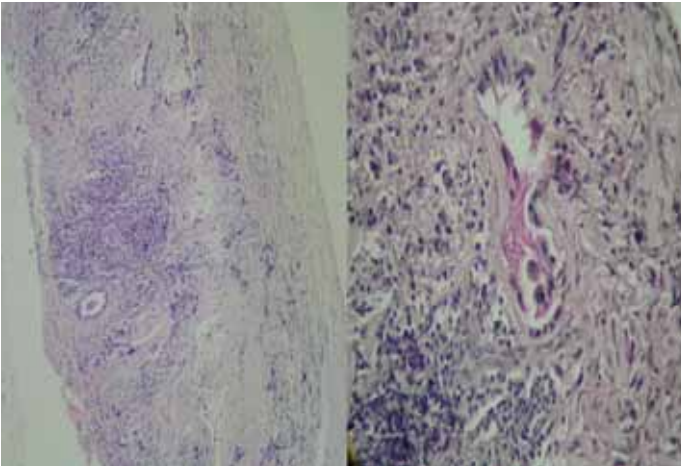
vardı. Özgeçmişinde 15 yıl önce meme ca nedeni ile sağ mastektomi ve sonrasında radyoterapi uygulandığı, yine aynı yıl total histerektomi+ bilateral salpingooferektomi ve 2006'da koroner by-pass geçirdiği öğrenildi. 10 yıldır hipertansiyon, 5 yıldır diabetes mellitusu mevcuttu. Antihipertansif ve oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Biomass ve asbest maruziyeti yoktu. Daha önce solunumsal yakınması olmadığı gibi öyküsünde bronşit, astım gibi solunumsal bir hastalık da bulunmuyordu. 20 paket/yıl sigara kullanmış, 1 yıldır içmiyordu. Fizik muayenesinde solunum sesleri sağda orta alt zonda azalmıştı. Postero-anterior akciğer grafisinde sağda 3. kot ön kol hizasından başlayıp periferik uzanan kalp ve diafragma konturunu silen homojen dansite artışı saptandı (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ akciğer apikal plevra ve üst lob anterior segment düzeyinde mediastinal plevral kalınlaşma, sağ akciğer alt lob bazal segmentlerinde kollaps, masif plevra efüzyon izlendi (Resim 2). Flurodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi (FDG PET) BT taramasında sağ akciğer apikal plevra ve üst lob anterior segment düzeyinde mediastinal plevral kalınlaşma alanlarında artmış metabolik aktivite tutulumları (SUV max: 10.57) saptandı (Resim 3). Mide antrum lokalizasyonunda artmış metabolik aktivite tutulumu izlendi. Görüntüleme alanına giren diğer vücut dokularında FDG'nin biyodağılımı normal fizyolojik sınırlardaydı. Torasentez sonucunda exuda vafında sıvı alındı. PET-BT'deki mide antrumdaki tutulum için gastroenterolojiye konsülte edildi. Olguya özefagogastroduodenoskopi yapıldı. Ve özefagus distalinde yaklaşık 1,5 cm çapında üzeri eroze polipe lezyon, fundus, korpus ve antrum mukozasında hiperemi ve ileri derecede ödem izlendi ve polipektomi yapıldı. Patoloji



Resim 2: Sağ akciğer apikal plevra ve üst lob anterior segment düzeyinde mediastinal plevral kalınlaşma izlenmektedir



Resim 3: Olgunun Flurodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi (FDG PET) BT taramasında sağ akciğer apikal plevra ve üst lob anterior segment düzeyinde mediastinal plevral kalınlaşma alanlarında artmış metabolik aktivite tutulumları izlenmektedir



Resim 4: Olgunun plevral biyopsisinin patolojik incelemesinde geniş müsin gölcükleri içinde abortif glandüler yapılar halinde tümöral doku, musikarmin ile yaygın luminal boyanma izlendi

sonucunda hiperplastik polip olarak değerlendirildi. Radyolojik ve klinik bulguların mezotelyoma ile uyumlu olması üzerine yapılan kapalı plevral biyopsi sonucu alınan parçanın patolojik incelemesinde geniş müsin gölcükleri içinde abortif glandüler yapılar halinde tümöral doku izlendi. Yapılan histokimyasal çalışmada musikarmin ile yaygın luminal boyanma mevcuttu. İmmünohistokimyasal çalışmalarda tümör hücrelerinde TTF-1 (tiroid transkripsiyon faktör-1), CEA (karsinoembriyjenik antijen) ve CK-7 (sitokeratin-7) ile pozitif boyanma izlenmiş, CK-5/6, CK-20, GCDFP-15 ve kalretinin, trombomodulin ve HBME-1 (mesothelioma antibody) ile boyanma görülmemiştir (Resim 4). Ve adenokarsinoma olarak raporlandı. Göğüs cerrahisi tarafından plöredez yapılan hastaya gemsitabin-karboplatin kemoterapisi başlanmış olup halen kliniğimiz takibindedir.

Tartışma

Psödomezotelyomatöz karsinom terimi ilk kez 1976' da Harwood ve arkadaşları tarafından 6 vakada tanımlanmıştır (1). O zamandan günümüze kadar literatürde tariflenen

yaklaşık 127 adet vaka mevcuttur (1-6). Plevrada diffüz büyüme paterni gösteren non-mezotelyomatöz tümörler psödomezotelyoma, bu büyüme paternini gösteren karsinomlar ise psödomezotelyomatöz karsinom olarak adlandırılır. Bu büyüme paternini gösteren tümörlerin çoğu periferik yerleşimli akciğer karsinomları olmakla birlikte, metastatik tümörler, primer plevral sarkomlar, lenfomalar, timik epiteliyal tümörler de bu paterni gösterebilir (7). Plevral psödomezotelyomatöz karsinomlar nadir gözlenen tümörler olup difüz plevral tümörlerin%6'sını oluşturmaktadır (6). Genellikle 5-6. dekatta ortaya çıkmakta ve erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Olguların çoğu ağır sigara içicisidir. Göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı sıklıkla mevcuttur. Mezotelyoma ile benzer olarak etyolojide bilinen neden asbest temasıdır ve %17-76 civarındadır (6,8). Bizim olgumuzda sigara öyküsü mevcuttu ancak asbest maruziyeti yoktu.

Dünya Sağlık Örgütü psödomezotelyomatöz karsinom kavramını akciğer tümörleri sınıflamasına dahil etmemiş, akciğer adenokarsinomlarının makroskopik paternlerinden biri olarak tariflemiştir (9). Ancak literatürde bu tümörlerin, klinik ve morfolojik özellikleri mezotelyomaya benzeyen, yapısal ve moleküler olarak tip 2 pnömositlerden geliştiği düşünülen, farklı kromozomal özelliklere sahip tümörler olduğu ve bu nedenle ayrı olarak sınıflanması gerektiği belirtilmektedir (10). Literatürde tariflenen psödomezotelyomatöz karsinom olgularının tamamında, loblar arası fissürlerde değişen derecelerde kalınlaşma yapan, visseral veya parietal plevranın birinin veya her ikisinin diffüz olarak plevra tabanlı tümör ile tutulumu görülmektedir. Plevral kalsifikasyon ve plak son derece nadir görülen bulgulardır. Olguların bir kısmına küçük subplevral intraparakimal tümör kitlesi eşlik eder. Tümör çapı genellikle 5 cm' nin üzerindedir (1-6).

Psödomezotelyomatöz karsinom olarak tariflenen primer akciğer karsinomlarının çoğunda histolojik tip adenokarsinomdur (1,2,11,12). Çok nadir olarak izlenen diğer histolojik tipler büyük hücreli karsinom (13), küçük hücreli karsinom (14), pleomorfik karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve karsinosarkomdur (5). Psödomezotelyomatöz patern oluşturan metastatik karsinomlardan en sık görülenleri ise: mesanenin değişici epitel hücreli karsinomu, renal hücreli karsinom, pankreatik adenokarsinom ve prostatik adenokarsinomdur (6). Olgumuzda da histolojik tip adenokarsinomdu.

Psödomezotelyomatöz karsinomların kesin tanısı için histomorfolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu tümörlerin ayırıcı tanısında en önemli grubu epiteliyal tipte malign mezotelyomalar oluşturmaktadır. İki veya daha fazla sayıda karsinom belirleyicisi ile birlikte 2 veya daha fazla sayıda mezotelyal belirleyici ve histokimyasal olarak musin boyası adenokarsinom-mezotelyoma ayırıcı tanısında en

kullanışlı paneldir. Ayırıcı tanı için en çok kullanılan mezoteliyal belirteçler: kalretinin, sitokeratin 5/6, Wilms tumor gene-1, thrombomodulin, HBME-1 ve podoplanindir. En çok kullanılan ve en yararlı olan epiteliyal belirteçler ise CEA, B72.3, CD15, Ber EP4, MOC31 ve TTF-1' dir.

TTF-1 akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %75' inde pozitifdir ve metastatik karsinomları ekarte etmek için son derece yararlı bir belirleyicidir. Metastatik karsinomlar tiroid orijinli olanlar dışında TTF-1 negatiftir. Bizim olgumuzda da immünohistokimyasal olarak TTF-1 pozitif, histokimyasal olarak muskarmin ile tümör hücrelerinde boyanma mevcuttu ve PET-BT'de tiroid tutulumu yoktu. Sitokeratin paneli gastrointestinal sistem orijinli metastatik adenokarsinomların ayırıcı tanısında kullanılır. Akciğer adenokarsinomları müsinöz bronkoalveoler karsinom dışında sitokeratin-7 pozitif sitokeratin-20 negatif iken, gastrointestinal sistem adenokarsinomları sitokeratin-7 negatif, sitokeratin 20 ve CDX2 pozitifdir. Prostat adenokarsinomları için PSA (prostat spesifik antijen) ve PAP (prostatik asit fosfataz), meme karsinomları için GCDFF-15 (gross cystic disease fluid protein), böbrek karsinomu için RCC (renal hücreli karsinom antijeni) en çok kullanılan ve en spesifik olan belirleyicilerdir (6,9,10,15,16). Olgumuzun plevra biyopsisi immünohistokimyasal çalışmasında tümör hücrelerinde CK-7 ve CEA ile pozitif boyanma izlenmiş, CK-5/6, CK-20, GCDFF-15, kalretinin, trombomodulin ve HBME-1 ile boyanma görülmemiştir. Toraks bilgisayarlı tomografisinde(BT) malign plevral mezotelyomaya benzer şekilde nodüler plevral kalınlaşma, düzensiz yüzeyle plevral kalınlaşma, çepeçevre plevral tutulum, plevral kalınlaşmanın 1 cm'den fazla olması gibi bulgular izlenebilir. Bizim olgumuzda da sağ akciğer apikal plevra ve üst lob anterior segment düzeyinde mediastinal plevral kalınlaşma mevcuttu.

Metabolik özellikte görüntü veren pozitron emisyon tomografi (PET) ile yine malign plevral mezotelyomaya benzer olarak plevrada çepeçevre metabolik tutulum izlenebilir. Olgumuzun PET-BT taramasında sağ akciğer apikal plevra ve üst lob anterior segment düzeyinde mediastinal plevral kalınlaşma alanlarında artmış metabolik aktivite tutulumları saptandı.

Bu olgularda da temel tedavi yaklaşımı kemoterapidir. Bir çalışmada epidermal büyüme faktörü reseptöründeki mutasyonla ilişkili olarak selektif epidermal büyüme faktörü reseptör tirozin kinaz inhibitörü olan gefitinibin bu tür olgularda tümör yanıtının olabileceği belirtilmiştir (10). Sıvı kontrolünde plöredesis yapılabilir. Bu hastalar tanı anında ileri evrede olduklarından standart tedaviler ile cevap yüz güldürücü değildir. Mezotelyoma ile benzer olarak prognoz kötüdür ve ortalama sağ kalım süresi 6-8 aydır (6,8,10).

Psödomezotelyomatöz karsinomlar, nadir görülen, kötü prognozlu, patolojik olarak heterojen tümörlerdir. Difüz plevral neoplazi şüphesi olan tüm vakalarda doku tanısı elde edilmelidir. Bu olgularda immünohistokimya ve histokimya kesin tanı ve tiplendirme için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Harwood TR, Gracey DR, Yokoo H. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. A variant of peripheral lung cancer. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 159-67.
2. Koss MN, Fleming M, Przygodski RM et al. Adenocarcinoma simulating mesothelioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 29 cases. *Ann Diagn Pathol* 1998; 2: 93-102.
3. Shah IA, Salvatore JR, Kummet T et al. Pseudomesotheliomatous adenocarcinoma involving pleura and peritoneum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Ann Diagn Pathol* 1999; 3: 148-59.
4. Lin BT-Y, Colby T, Gown AM et al. Malignant vascular tumors of the serous membranes mimicking mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1431-9.
5. Attanoos RL, Galateau-Salle F, Gibbs AR et al. Primary thymic epithelial tumours of the pleura mimicking malignant mesothelioma. *Histopathol* 2002; 41: 42-9.
6. Attanoos RL, Gibbs AR. 'Pseudomesotheliomatous' carcinoma of the pleura: a 10 year analysis of cases from the environmental lung diseases research group, Cardiff. *Histopathol* 2003; 43: 444-52.
7. Demirağ F. Plevra Tümörlerinin 2004 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması. *Solunum Hastalıkları* 2005; 16: 197-201.
8. Schreiner SR, Kirkpatrick BD, Askin FB. Pseudomesotheliomatous adenocarcinoma of the lung in a patient with HIV infection. *Chest* 1998; 113: 839-41.
9. Colby T.V., Noguchi M, Henschke C, et al. Adenocarcinoma In: Travis WD, Brambilla E, Müller Hermelink HK et al. *Pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC; 2004, PP 35-44.
10. Pardo J, Torres W, Martinez -Penuela A. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung with a distinct morphology, immunohistochemistry and comparative genomic hybridization profile. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11: 241-51.
11. Dessy E, Pietra GG. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. An immunohistochemical and ultrastructural study of three cases. *Cancer* 1991 15; 68: 1747-53.
12. Guru PK, Phillips S, Ball MM, Das A, Singh S. Pseudomesotheliomatous presentation of primary signet ring cell carcinoma of lung. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2005; 47: 209-11.
13. Nakamura H, Ikeda I, Nakahama H, Kitada O, Sugita M. Large-cell carcinoma presenting as diffuse thickening of the pleura and resembling malignant mesothelioma Nihon Kyo-bu Shikkan Gakkai Zasshi. 1997; 35: 451-4.
14. Falconieri G, Zanconati F, Bussani R, Di Bonito L. Small cell carcinoma of lung simulating pleural mesothelioma. Report of 4 cases with autopsy confirmation. *Pathol Res Pract.* 1995; 191: 1147-52.
15. Kobashi Y, Matsushima T, Irei T. Clinicopathological analysis of lung cancer resembling malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 2005;10:660-5.
16. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 397-401.