

MALİGN PLEVRAL EFFÜZYONLARIN TANISINDA SİTOPATOLOJİ

Prof. Dr. Kemal BAKIR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

e-mail: kbakir@hotmail.com

Özet

Özellikle akciğer kanserli olgularda plevrada malign hücrenin gösterilmesi ileri evre tümör anlamına gelmekte ve hasta lokla tedavi şansını kaybetmektedir. Bu nedenle malign plevral efüzyonların tanısında sitopatoloji çok önemlidir. Bu makalede malign plevral efüzyonların tanısında sitopatolojinin yeri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Malign plevral efüzyon, plevra, sitoloji, patoloji

Malign plevral efüzyonlar (MPE) heterojen bir grup olup, kanserli hastalarda önemli bir morbidite kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır. MPE, 1) kanserin ilk tablosu olarak, 2) daha önce kanser tanısı almış hastalarda gecikmiş komplikasyon olarak veya 3) tedavi sonrasında kanser rekürrensini ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Malign plevral efüzyonlar plevranın primer malignitelerinden veya intratorasik veya ekstratorasik malignitelerden sonuçlanabilir. İntratorasik veya ekstratorasik maligniteler hematogen, lenfatik veya direkt temas ile plevral boşluğa ulaşırlar (6,16). Gerçekte herhangi bir malign hücre tipi MPE'na neden olurken, MPE'ların % 75'inden çoğunun nedeni akciğer, meme veya over (6,16,7,5) neoplazmları veya lenfomalardır. Metastatik adenokarsinom en yaygın tümör tipidir. Non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin hastalığının yaklaşık olarak % 20-30'unda plevral efüzyon gelişmektedir (21). MPE'nun etiyojisine bakılmaksızın, klinik tanıdan sonraki ortalama sağkalımı 4 aydır. Ancak bazı hastalarda daha uzun süreli bir sağkalım olasıdır (6,16,19). MPE ileri evre neoplastik hastalığın göstergesidir (20).

Summary

In cases of lung cancer, in particular, detecting malignant cell in the pleura means advanced stage and no chance for local treatment. Therefore, cytopathology in the diagnosis of malignant pleural effusion is very important. In this article, the role of cytopathology in the diagnosis of malignant pleural effusion is discussed.

Key words: Malignant pleural effusion, pleura, cytology, pathology

Plevral efüzyonların % 5-25'i idiyopatiktir. Biokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeler sonucunda etiyoji saptanamamaktadır (8).

Patologların sorumluluğu iki alanda karşımıza çıkmaktadır:

1. Kanser hücrelerinin doğru bir şekilde tanımlanması
2. Tümör tipinin ve mümkünse köken aldığı primer odakın tanımlanması.

Bu sorunların çözümü doğru klinik bilgiler ile kolaylaşmaktadır.

Patogenez

Plevral mezotel, tek katlı ovoid düz - kolumnar veya küboidal hücrelerden oluşmaktadır. Plevral boşluktaki sıvının miktarı 0.2-0.5 ml arasındadır (18). Plevral mezotelyal hücreler mitojenik ve angiojenik olan büyüme faktörleri salarlar (18).

Malign plevral efüzyon, kanser hücrelerinin plevral boşlukta varlığı olarak tanımlanmaktadır. Metastatik MPE 3 yolla meydana gelir :

1. Komşu kanserdeki malign hücrelerin direkt yayılımı ile (akciğer, meme ve göğüs duvarı maligniteleri gibi)

2. Pulmoner damarlanmadaki invazyon sonucunda tümör hücrelerinin embolizasyonu ile visseral plevraya yayılım
3. Uzak tümörlerden gelen hematogen metastazlardan parietal plevraya yayılım

Plevral boşlukta saptanan tümör kümeleri, parietal plevra boyunca yayılır ve intraplevral sıvının drenajını sağlayan lenfatiklerin ağızlarını tıkar.

Plevral tümör hücreleri aynı zamanda kemokin salınımını uyararak, vasküler ve plevral membran geçirgenliğini arttırmalar ve bu yolla plevral effüzyonların devam etmesini sağlarlar.

Kanserli hastalarda plevral effüzyonlar, plevral boşlukta kanser hücreleri olmasa bile, kanserin indirekt etkisi ile de gelişebilirler. Bu effüzyonlar paraneoplastik veya paramalign effüzyonlar olarak adlandırılır. Paraneoplastik effüzyonlar mediastinal lenf düğümünün tümör infiltrasyonu, bronşial obstrüksiyon, radiokemoterapi, pulmoner embolizm, superior vena kava sendromu veya onkotik basıncın azalması sonucunda ortaya çıkabilir (6,16).

Malign plevral effüzyonların oluşmasında angiogenezis önemlidir. Angiojenik faktörler parietal plevrada yeni kapiller oluşumuna neden olurlar (1). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotelial hücrelerin gelişimini sağlar ve malign plevral effüzyon oluşumunda anahtar rol oynar. Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) de VEGF salınımını uyarır (1,18).

Angiopietin ve onun reseptörü Tie2, tümör angiogenezisini uyararak, MPE oluşumuna katkı sunmaktadır (2).

MPE'lu hastaların öykü ve fizik bulguları nonspesifiktir ve tanı için plevral sıvı veya plevral dokunun sitopatolojik analizi gerekir. Adenokarsinoma bağlı MPE'lu hastaların çoğunda göğüs ağrısı saptanmaz. Mezotelyomalı hastaların % 60'ında künt veya bazen lokalize plöritik göğüs ağrısı bulunabilir. Sarkoma bağlı MPE'lu hastalar pnömotoraks ile başvurabilirler.

Sitoloji

Yeni plevral effüzyonla gelen hastalara - effüzyonun eksudatif veya transudatif özelliğini saptamak ve plevral sıvının analizi için - tanı amaçlı torasentez yapılmalıdır. Kalp yetmezliği ve diğer iyileşebilen nedenlerle ortaya çıkan plevral effüzyonlarda torasentez yapılmaksızın hastanın izlenmesi ve uygun tedavi ile rezolüsyonun takibi önerilmektedir (11,16,23).

Plevral aspiratın gros görünümü hemorajik veya opalesan ise sırasıyla MPE ve paraneoplastik şilotoraksı akla getirebilir. Ancak neoplastik etiolojinin teyidi için sıvının sitopatolojik analizi gerekmektedir.

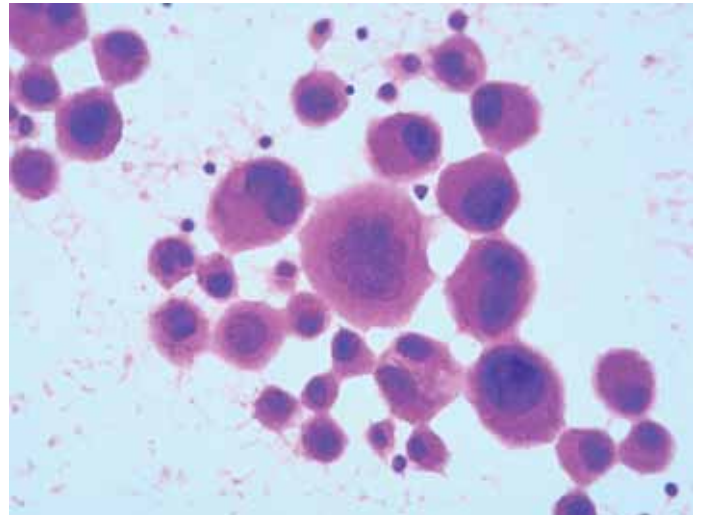
Standard plevral effüzyon sitolojisi, malign plevral effüzyonu teyid edebilir. Ancak MPE'lu hastaların % 65'inde tanısaldır. Değişik çalışmalarda bu rakamın % 62-90 arasın-

da farklılık gösterdiği belirtilmektedir. Lenfomatöz MPE'lu olgularda tanısız oluşu % 22 ile 94 arasında değişkenlik göstermektedir. Yinelenen torasentez ile tanısız yeterlilik artmaktadır. İlk torasentezde hastaların % 65'inde sitolojik tanı konulabilirken, ikinci torasentezde bu rakama % 27 eklenmektedir. Üçüncü torasentezde eklenen rakam ise sadece % 5'tir. Ancak sitolojik materyalin hacminin artışı tanısızlığı arttırmamaktadır. İmmünohistokimyasal belirteçler malign mezotelyomalı hastaların % 80'inde tanı konulmasına katkı yapmaktadır.

MPE'ların büyük kısmında lenfosit hakimdir. Değişik oranlarda lökosit gözlelenebilmektedir. Eozinofil oranı % 10'dan fazla ise daha önceleri bunun benign özelliğini gösterdiği vurgulanmaktaydı. Ancak yeni çalışmalarda eozinofilik effüzyonların % 12-24 oranında malign etiyojolojiyi gösterebileceği ifade edilmektedir.

Plevral effüzyon örneklerinde malign mezotelyoma, reaktif mezotelyal proliferasyon ve adenokarsinomun ayrılması tanıdaki temel sorundur. Hücre bloğu hazırlanması, histokimyasal, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel analizler, bu tanısız sorunu çözmek amacıyla kullanılmaktadır (3). Sitolojik özellikler kullanılarak malign mezotelyoma, adenokarsinom ve benign mezotelyal proliferasyon arasında ayırıcı tanı yapılmaya çalışılır. Dev atipik mezotelyal hücreler (Resim 1), nükleer pleomorfizm ve asiner yapıları içeren 3 özellik adenokarsinom ile malign mezotelyomanın ayrılmasında yararlı olup, son iki özellik adenokarsinom lehine değerlendirilmektedir. Malign mezotelyoma ile reaktif mezotelyal hücrelerin ayrımında ise hücre topu oluşumu (Resim 2), "hücre içinde hücre" (Resim 3) ve tek katlı hücre grupları kullanılmakta olup, sonuncu özellik benign mezotelyal proliferasyon lehinedir (3).

Yapılan bir başka çalışmada ise hücre gruplarının dış konturlarının da ayırıcı tanıda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Adenokarsinomlarda dış kontur düz iken, benign ve ma-



Resim 1: Multinükleer dev hücre ve çevresinde hiperkromatik nükleuslu mezotel hücreleri izlenmektedir (HE X400)

lign mezotelyal hücre gruplarında ise dantela gibi girintili ve çıkıntılıdır (5). Ancak papiller karsinomlarda da düzensiz kontur izlenebilir (5).

Plevral effüzyonların sitopatolojik incelemesinde intranükleer sitoplazmik inklüzyonların (INCI) varlığı (Resim 4), malign plevral effüzyonların karakteristik özelliğidir. Özellikle Papanicolau boyamasında INCI'lar daha rahat görülürler. Intranükleer sitoplazmik inklüzyonlar 4 tipe ayrılır :

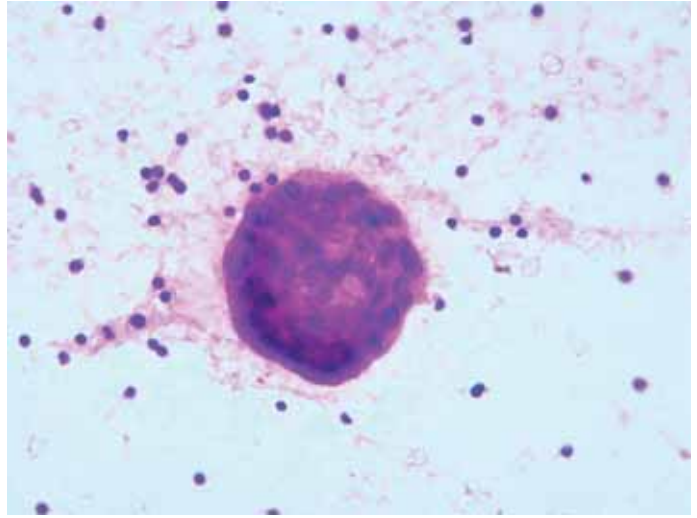
- a) Tip I; INCI çevredeki nükleer maddeden belirgin bir sınırla ayrılır
- b) Tip II; INCI çevredeki nükleer madde ile aralarındaki sınır daha az belirgindir
- c) Tip III; Tümör hücresi içindeki INCI geniş bir halo ile çevrelenir
- d) Tip IV; Tip I ve II INCI'ların karışımından ibarettir.

Tip I-INCI malign mezotelyomalarda, tip II-INCI iyi diferansiye pulmoner karsinomlarda gösterilmiştir. Tüm tip INCI'lar bir arada az diferansiye pulmoner karsinomlarda saptanmıştır. Ayrıca az diferansiye pulmoner karsinomlarda, iyi diferansiye pulmoner karsinoma oranla daha fazla INCI izlenmektedir. Malign olmayan kontrol grubunda INCI saptanmamıştır (12).

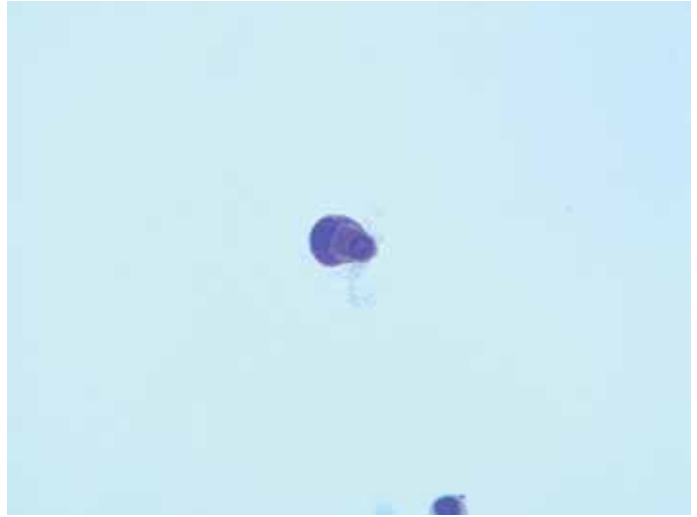
Malign plevral effüzyonlardan alınan sitolojik materyalden hazırlanan hücre blokları, sitokimya ve immünohistokimyanın kolayca uygulanmasına olanak tanımaktadır. Öncelikle malign plevral effüzyonda saptanan hücrelerin kökeni hakkında (mezotel kökenli veya metastatik karsinom) bilgi edinebilmek için immünohistokimya uygulanabilir. Bu amaçla kalretinin, sitokeratin 5/6, CEA, CD15, MOC-31, WT-1, B72.3, podoplanin, D2-40 kullanılmaktadır. CEA, CD15, MOC-31 ve B72.3 ile pozitif reaksiyon karsinom lehine değerlendirilirken, diğerleri mezotelyomayı desteklemektedir. Effüzyon örneklerinde malign mezotelyomada D2-40 sensitivitesi yüksektir. Ancak diğer belirteçler ile kombine edilmelidir (4).

MPE'nun karsinoma bağı olarak geliştiği belirlendiğinde ise, karsinomun kökeninin araştırılması gereği ortaya çıkmaktadır. Plevral effüzyonda metastatik karsinomun ilk kaynağı olarak akciğerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Burada TTF-1 antikoruna önemli bir belirteçtir ve pozitifliği durumunda (her ne kadar tiroid karsinomlarında da pozitivite gösterse de) akciğer tümörüne işaret eder. Diğer metastatik karsinomların primer odağının saptanması için sitokeratin alt tipleri (sitokeratin 7 ve 20), hormonlar ve hormon reseptörleri (ER ve PR) (Resim 5,6), nöroendokrin belirteçler (sinaptofizin, kromogranin, CD56), melanositik belirteçler (S-100, HMB45, Melan-A) yararlıdır.

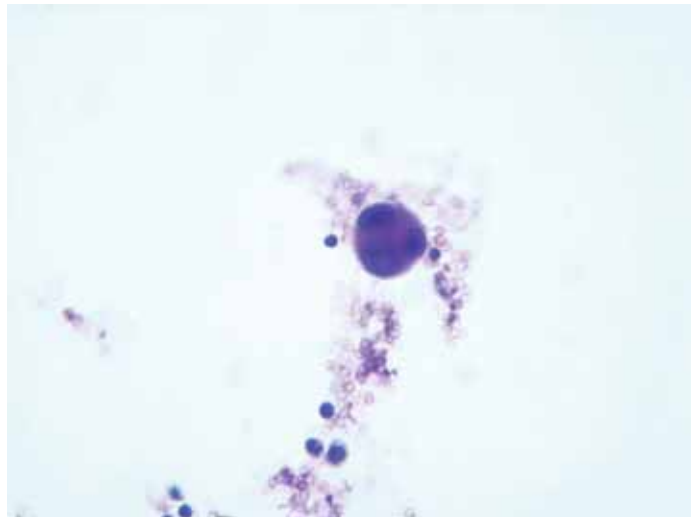
Malign mezotelyal hücreler ile benign reaktif mezotelyal hücrelerin ayrılması her zaman kolay olmamaktadır. Proliferatif belirteçler (Ki-67) ve tümör supressör genlerden p53 bu konuda yardımcı olabilir. Bir çalışmada anti-L523S/KOC antikorunun, kalretinin ve sitokeratin 5/6 ile kombine edildiğinde, seröz effüzyonlarda reaktif mezotel ile malign



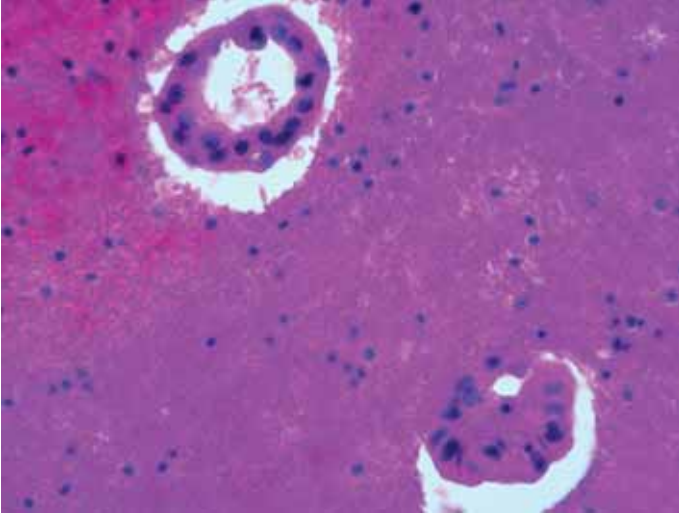
Resim 2: Üç boyutlu hücre kümesi (hücre topu) malign lezyon ile uyumludur (HE X400)



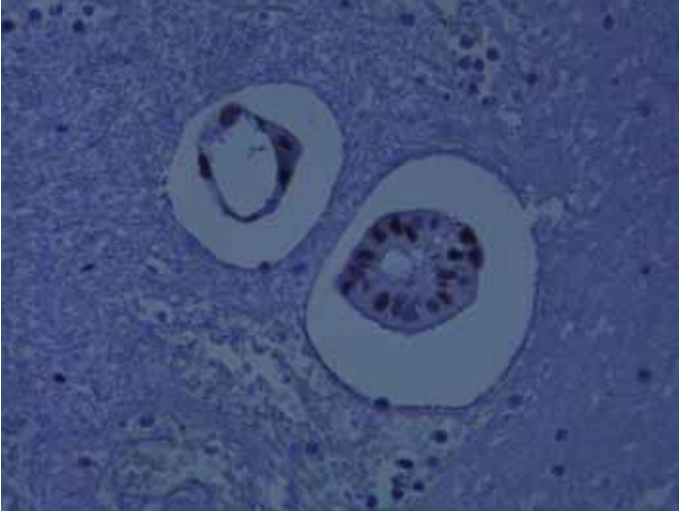
Resim 3: Hücre içinde hücre ("cannibalism") malign mezotelyomalarda sıktır (PAP X 400)



Resim 4: Intranükleer inklüzyon(okla işaretli) görülmektedir (PAP X 400)



Resim 5: Plevra sıvısından hazırlanan hücre bloğunda malign adenoid yapılar – Memenin İnvaziv duktal karsinom metastazı (HE X 400)



Resim 6: İnvaziv duktal karsinom metastazında progesteron reseptörü (IHK X 400)

mezotel ve metastatik karsinomların ayırıcı tanısında yararlı olduğu gösterilmiştir (13). KOC malign lezyonlarda eksprese olurken, normal mezotelyal hücrelerde saptanamamaktadır (13).

Bir diğer çalışmada ise XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) ile malign effüzyonlar pozitif boyanırken, benign ve reaktif hücreler reaksiyon göstermediği saptanmıştır. Ancak malignite için sensitif bir belirteç olmadığı da vurgulanmaktadır (15). Malign mezotelyomalı hastaların 1/3'ünde plevral sıvı sitolojisi malign hücreler içermektedir (14). Bu nedenle malign mezotelyoma kuşkusu bulunan olgularda bunun biyopsi ile teyidi önerilmektedir.

Kanser genetik bir hastalık olduğu için, plevral sıvının genetik analizi rutin sitolojik analizin sensitivitesini arttırmaktadır. DNA metilasyonları gibi genetik mutasyon ve mikrosatellit değişiklikler için plevral sıvının mikrosatellit analizi, erken malignitelerin özelliğini göstermede yararlıdır.

KAYNAKLAR

1. Heffner J.E. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2008; 13: 5-20
2. Heffner J.E., Klein J.S. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Malignant Pleural Effusions. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 235-50
3. Davidson B. Malignant Effusions: From Diagnosis to Biology. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 246-54.
4. Pereira T.C., Saad R.S., Liu Y., Silverman J.F. The Diagnosis of Malignancy in Effusion Cytology: A Pattern Recognition Approach. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 174-84
5. Das D.K. Serous Effusions in Malignant Lymphomas: A Review. *Diagn Cytopathol* 2006; 34: 335-47.
6. Bielsa S, Martín-Juan J, M. Porcel J, Rodríguez-Panadero F. Diagnostic and Prognostic Implications of Pleural Adhesions in Malignant Effusions. *J Thorac Oncol* 2008;3: 1251-6
7. Bielsa S, Salud A, Martínez M, et al. Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *European Journal of Internal Medicine* 2008;19:334-9
8. Alema N C, Sanchez L, Alegre J. et al. Differentiating between malignant and idiopathic pleural effusions: the value of diagnostic procedures. *Q J Med* 2007; 100:351-9
9. Jantz MA, Antony VB. Pathophysiology of the Pleura. *Respiration* 2008;75:121-33
10. Hsul-L. et al. Angiogenetic biomarkers in non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion: Correlations with patient survival and pleural effusion control. *Lung Cancer* (2009), doi:10.1016/j.lungcan. 2008.12.007
11. Moschos C, Psallidas I, Kollintza A, et al. The Angiopoietin/ Tie2 Axis Mediates Malignant Pleural Effusion Formation. *Neoplasia* 2009; 11: 298-304
12. Vavetsi R, Bonovas S, Polizou P, et al. The diagnostic role of glycosaminoglycans in pleural effusions: A pilot study. *BMC Pulmonary Medicine* 2009, 9:9 doi:10.1186/1471-2466-9-9
13. Gonlugur TE, Gonlugur U. Transudates in Malignancy: Still a Role for Pleural Fluid. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 760-3
14. Cakir E, Demirag F, Aydin M, Unsal E. Cytopathologic Differential Diagnosis of Malignant Mesothelioma, Adenocarcinoma and Reactive Mesothelial Cells: A Logistic Regression Analysis. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 4-10.
15. Kaneko C, Kato K, Kobayashi TK, et al. Significance of Intracellular Cytoplasmic Inclusions in Malignant Pleural Effusion. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 531-2
16. Bassarova AV, Nesland JM, Davidson B. D2-40 is Not a Specific Marker for Cells of Mesothelial Origin in Serous Effusions. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 878-82
17. Hanley KZ, Facik MS, Bourne PA, et al. Utility of Anti-L523S Antibody in the Diagnosis of Benign and Malignant Serous Effusions. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2008; 114: 49-56.
18. Lyons-Boudreaux V, Mody DR, Zhai J, Coffey D. Cytologic Malignancy Versus Benignancy - How Useful Are the "Newer" Markers in Body Fluid Cytology? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 23-8
19. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008; 3: 34 doi:10.1186/1750-1172-3-34
20. Koss LG, eds. *Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. 5th edition.* Lippincott Williams and Wilkins Company, 2007; 949-1022.