

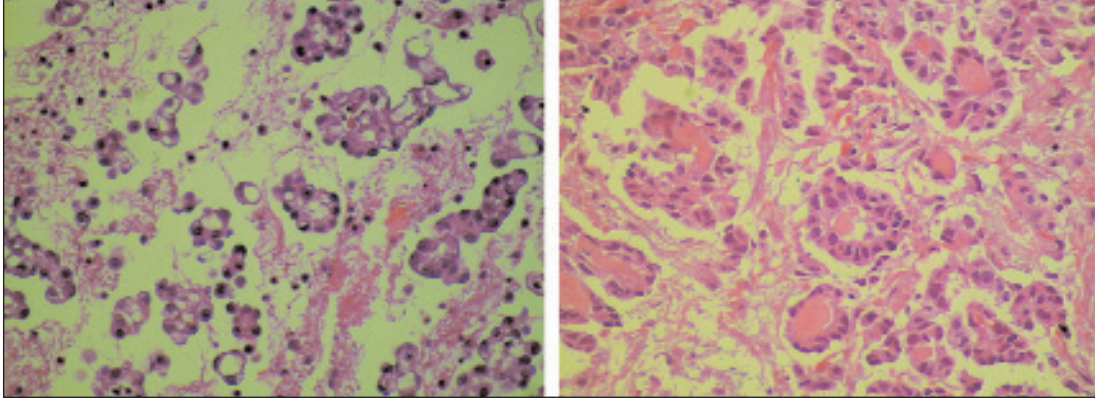
Patolojik Tanı ve Ayırıcı Tanıda Yaklaşımlar

Uzm Dr. Nur ÜRER

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Malign plevral mezotelyoma, genelde hızlı progresyonlu, çok sık plevral effüzyona sebep olan toraks serozal membranın en çok görülen primer malign tümörüdür. 2004 yılında WHO tarafından yapılan histolojik sınıflandırmada malign mezotelyoma epitelyal, sarkomatoid, bifazik ve desmoplazik tip olmak üzere dört ana başlık altında toplanmıştır. Epitelyal tip malign mezotelyoma epitelooid morfolojide, minimal atipiden anaplastik tipe kadar geniş bir yelpazede hüresel değişiklik gösterebilir. Hücreler tubulopapiller, solid, adenomatoid, kistik büyüme paternleri halindedir. Sarkomatoid tipte malign mezotelyoma, uzun, işsi nitelikte hücrelerin oluşturduğu dererermetsel büyüme paternindedir. Bifazik malign mezotelyoma ise epitelooid ve sarkomatoid komponentlerin birlikte olduğu tümördür. Her bir komponent en az tümörün %10'nu kadar olmalıdır. Desmoplazik tip ise kollagen liflerin arasında sıkışık tek yada kümeler halinde atipik hücrelerden oluşur. Daha benign sitomorfolojiye sahip, invazyon yapmaksızın yüzeyel yayılım gösteren iyi difransiyasyon papiller mezotelyoma ise daha nadir görülen özel bir mezotelyomadır.

Malign mezotelyomada tümörün morfolojik tipi dikkate alınarak ayırıcı tanı yapılır. Tümör tanısında ayırım, epitelyal tipte en başta adenokarsinom, reaktif mezotelyomal proliferasyon; işsi hücreli mezotelyomada ise kronik fibrotik plöritten işsi hücreli sarkom, karsinoma kadar değişen lezyonları kapsar. Efüzyon ile seyreden plevral malignitelerde malign epitelyal mezotelyoma (MEM) ile metastatik adenokarsinom (MAK) ayırımı, pulmoner patolojinin problemlili konularının arasında ilk sıralardadır. Plevral MEM'nin histopatolojik tanısı, tümör morfolojisinin yanı sıra ağırlıklı olarak MAK'dan ayırım temeli üzerine kurulmuştur. Her iki tümörün, toraksın serozal yüzeyinde yayılımı sitolojik ve histolojik patern yönünde benzerlik gösterir (Resim 1). Plevral efüzyonlarda, mayinin volumü, preparatın boyanma tipi, ve deneyimli sitopatolog değerlendirmesine göre patolojik tanı etkinliği değişir. Motherby ve arkadaşları malign effüzyon sitolojisinde sensitiviteyi %22-81 spesifiteyi % 91-100 bulmuştur (1). Malign plevral sitolojik preparatlarda, hücre kümelerinin farklı yapıları, birlikte değerlendirilerek, MEM ve MAK ayırımı yapılabilir (2). Ben-



Resim 1. X400 H+E Adenokarsinom

X400 H+E Malign epitelyal mezotelyoma.

zer şekilde malign mezotelyomanın sitolojik değerlendirilmesinde sensitive %47.4 spesifite %98.9 bulunmuştur (3). Ancak konvansiyonel tekniklerin başarısı plevral malignitelere sınırlıdır (4). Günümüzde histopatolojinin yanı sıra rutin uygulamaya giren diğer yardımcı teknikler immünohistokimya ve immünhistokimya yazılı kural halinde henüz gelmesede birçok pulmoner patoloji merkezlerinde altın standart olarak kabul edilmiştir. Elektron mikroskop ve epigenetik çalışmalar plevral malignitelerin ayırımında önerilen diğer metodlar olmakla birlikte pratik uygulamalara aktarımı sınırlıdır.

Plevral MEM ve MAK ayırımında immünohistokimya çalışmalarında son yıllarda giderek artan ve çeşitlenen çok sayıda belirteç mevcuttur. Bu belirteçler MEM'da pozitif ve MAK'da pozitif olmak üzere iki grup halinde sınıflandırılır. Aşağıda en çok tercih edilen ve son yıllarda kullanılan yeni immünohistokimyasal reaktifler açıklanmıştır.

EPİTELOİD MALİGN MEZOTELYOMADA POZİTİF BELİRTEÇLER

SİTOKERATİN 5/6

İlk kez 1980'li yılların ortalarında MEM ve MAK ayırımında önerilmesine rağmen ticari kullanımı yakın zamanda başlamıştır. Epitelyal mezotelyomalarda yüksek oranda pozitiflik verirken overin seröz karsinomları, skuamöz hücreli karsinom ve daha nadir akciğer adenokarsinomlarında da reaktiftir.

MEZOTELİN

Hücre adhezyonunda rol alan 40 KD'luk glikozik fosfatidilinositole bağlı glikoproteindir. Mezotelin, normal mezotel hücre yüzeyinde bulunur. Anti mezotelin antikoru epiteloïd mezotelyoma, epitelyal over karsinomları ve bazı skuamöz hücreli karsinomlarda reaksiyon gösterirler.

KALRETİNİN

Santral ve periferik sinir hücrelerinde bulunan 29 KD kalsiyuma bağlı proteindir. Anti kalretinin antikoru nöronlar başta olmak üzere malign mezotelyoma, adrenal gland hücreleri, overin teka hücreleri, sertoli hücreleri, ektrin ter hücrelerinde reaksiyon verir. Ancak mezotelyomalarda, epiteloïd tipinde immünreaktivite gösterirken sarkomatoid tiplerde negatiftir.

PODOPLANİN

38 KD mukoproteindir. Mezotelyomanın yanı sıra, skuamöz hücreli karsinomlar, overal disgerminoma, bazı santral sinir sistemi tümörlerinde pozitiflik gösterir.

WILMS TÜMÖR 1 PROTEİNİ

Akciğer adenokarsinomuyla epitelyal mezotelyoma ayırımında çok başarılı olmasına rağmen seröz karsinom ayırımında etkili değildir.

D2-40

Germ hücreleri ve germ hücreli tümörlerde bulunan onkofetal M2A proteinidir. Lenfatik kökenli tümörler ve lenfatik tümöral invazyonun yanı sıra son zamanlarda MEM ayırımında kullanılan antikodur. Malign epitelyal mezotelyoma ile adenokarsinom ayırımında başarılıdır.

METASTATİK ADENOKARSİNOMLARDA POZİTİF BELİRTEÇLER KARSİNOEMBİRİYONİK ANTİJEN (CEA)

AK ve MEM ayırımında kullanılan ilk ve en çok tercih edilen antikordur. Özellikle kolon olmak üzere gastrointestinal sistem adenokarsinomlarında pozitifken renal hücreli karsinomlarda ve bazı over karsinomlarında negatiftir.

MUC4

Normal respiratuar hücrelerde bulunan membranla ilişkili musin yapımında etkili proteindir. Akciğer, meme, mide, over, kolon karsinomlarında reaksiyon gösterir.

BER-EP4

Farklı adenokarsinom tiplerinde reaksiyon oranı değişken olmasının yanı sıra boyama paterni üzerindeki tartışmalar nedeniyle etkinliği sınırlıdır.

CD15 (LEU-M1)

AK ve MEM ayırımında ilk kullanılan antikolar arasında yer alır. Akciğer adenokarsinomu, overin seröz karsinomları ve renal hücreli karsinomlarda ve daha az oranda mezotelyomada pozitif reaksiyon gösterir.

TİROİD TRANSKRİPTİK FAKTÖR 1(TTF-1)

Normal akciğer ve tiroid dokusunun yanı sıra akciğer adenokarsinomları ve tiroid karsinomlarında reaksiyon gösterirken skuamöz karsinomlarda, mezotelyomada negatiftir. Akciğer adenokarsinomlarıyla epitelyal mezotelyoma ayırımında kullanılan en değerli antikordur.

BG-8

İlk kez kan grubu antijeni olarak tanımlanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak MAK'da difüz ve güçlü MEM da ise zayıf ve fokal boyanma paterni gösterir. MEM'yi akciğer adenokarsinomu ve overin se-

röz karsinomlarında ayırımında kullanılır, ancak renal hücreli karsinomdan ayırımında etkin değildir.

Tablo 1'de MEN ve MAK ayırımında kullanılan belli başlı reaktiflerin sensivite ve spesifite değerleri verilmiştir (5-8).

AK ve MEM immünohistokimyasal ayırımında kullanılan belirteçlerin hemen hemen tümünün yüzde yüz başarı gösteremez. Bu nedenle tümörlerin ayırımında kullanılan tek antikor yoktur (9). Ayırıcı tanıda birden fazla antikoru içeren panel yönteminin kullanımını yaklaşık 25 yıldır devamlılık göstermektedir. (10) Günümüzde ise önerilen MEM ve MAK ayırıcı tanı panelinde en az iki mezotelyoma ve en az iki adenokarsinom belirteci bulunmasıdır (11,12).

MAK ve MEM ayırımında diğer organa yönelik immünohistokimyasal belirteçlerde panele eklenebilir. Örneğin; meme karsinom varlığı veya şüphesi durumunda östrojen, progesteron ilk tercihler arasında yer alır. Kolon adenokarsinomlarında sitokeratin 20 ve CDX 2 önemlidir. Renal hücreli karsinomlarda ise RCMM'a kullanılır. PSA ve PSAP prostatik neoplazmaların varlığında tercih edilir.

Elektron mikroskop MEM ve MAK ayırımında kullanılan diğer bir yöntemdir. Tümöral mezotelyal hücrelerde özellikle apikal yüzey yerleşimli, ancak diğer yüzeylerde bulunabilen uzun dallanan, dalgalanan mikrovilluslar adenokarsinom hücrelerin-

Tablo 1. MEN ve MAK ayırımında kullanılan belli başlı reaktiflerin sensivite ve spesifite değerleri.

| İmmünohistokimya | Sensivite (%) | Spesifite (%) |
|------------------|---------------|---------------|
| Sitokeratin 5/6 | 76 | 89 |
| Kalretinin | 95 | 87 |
| Mezotelin | 75 | 71 |
| Podoplanin | 93 | 87 |
| WT-1 | 78 | 62 |
| D2-40 | 95 | 85 |
| CEA | 63 | 98 |
| MUC 4 | 57.1 | 100 |
| Ber-EP4 | 74 | 95 |
| CD15 | 51 | 97 |
| TTF-1 | 88.2 | 100 |
| BG-8 | 73 | 97 |

de daha az ve kısa ve düz olarak izlenir. Yanı sıra intermediet filamanlar, intrasitoplazmik glikogen ayırımıdaki önemli ultrasüruktuel yapılarıdır (6). Ancak kötü diferansiye epitelyal mezotelyomalarda hücrel organellerin bozulması ve kaybı nedeniyle elektron mikroskopta tanısal sıkıntı yaratabilir.

Kromozomal ve moleküler genetik değişiklikler MEM ve MAK ayırımında kullanılan diğer yöntemlerdir. Özellikle 1p, 3p, 22q kaybı klonal sitogenetik bozukluklarla birlikte 22 kromozonda monozomi en sık raslanan bulgulardır (13). CDKN2A nin homozigot delesyonu malign MEM'yi sadece MAK dan değil aynı zamanda reaktif atipik mezotelyal proliferasyonlardan ayırımına yardımcıdır (14). Mikroarray yöntemiyle yapılan moleküler düzeyde claudin 3, claudin 7, CEACAM6, LAD-1 AGR2, ERBB3 genlerinde özellikle mezotelyomaya göre adenokarsinomlarda ekspresyonlar dikkat çekicidir (15). Ancak bu proteinler MEM ve atipik mezotelyal proliferasyonların ayırımında başarılı değildirler.

Malign mezotelyoma tanısında ilk basamak kuşkusuz sitoloji ve morfolojinin ışık mikroskopik incelenmesidir. Yardımcı tekniklerden özellikle immünhistokimya, kolay uygulanabilirliği, diğer tekniklere göre kolay ulaşılabilirliği ve ucuzluğu nedeniyle mutlaka rutin tanısal yaklaşıma eklenmelidir. İmmünhistokimyasal çalışmada belirteçlerin sensitive ve spesifite dikkate alınarak tek bir antikor kullanılmamalı, en az ikişer antikor içeren panel uygulanmalıdır. Sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar, MEM ile MAK ayırımında ileriki yıllarda giderek artan veriler ışığında daha sık başvurulacak yöntemler arasında yer alacaktır.

KAYNAKLAR

1. Motherby H, Nadjar B, Friegel P, Kohaus J, Ramp U, Böcking A. Diagnostic accuracy of effusion cytology. *Diagn. Cytopathol* 1999; 20: 350-7.
2. Çakır E, Demirağ F, Aydın M, Ünsal E. Cytopathologic differential diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma and reactive mesothelial cells. *Diagn cytopathol* 2009; 37: 000-000.
3. Welker L, Müller M, Holz O, Vollmer E, Magnussen H, Jörres RA. Cytological diagnosis of malignant mesothelioma-improvement by additional analysis of hyaluronic acid in pleural effusions. *Virchows Arch* 2007; 450: 455-61.
4. Lozana M, Pazino A, Toledo GR, Sola JJ, Mindan JP. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of serous effusions. A comparative evaluation of eight monoclonal antibodies in papanicolaou stained smears. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2001; 93: 68-72.
5. Yaziji H, Battifora NH, Barry TS, et al. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod Pathol* 2006; 19: 514-23.
6. Saad RS, Lindner JL, Lin X, Liu YL, Silverman JF. The diagnostic utility of D2-40 for malignant mesothelioma versus pulmonary carcinoma with pleural involvement. *Diagn. Cytopathol* 2006; 34: 801-6.
7. Linares KL, Escande F, Aubert S, et al. Diagnostic value of MUC4, immunostaining in distinguishing epithelial mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2004; 17: 150-7.
8. Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. *Mod Pathol* 2006; 19: 34-8.
9. King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: A detailed systematic analysis using published data. *Histopathology* 2006; 48: 223-32.
10. Ghosh AK, Springgs AI, Papadimitriou JT, Mason DY. Immunocytochemical staining of cells in pleural and peritoneal effusions with a panel of monoclonal antibodies. *J Clin Pathol* 1983; 36: 1154-64.
11. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 397-401.
12. Butnor KJ. My approach to the diagnosis of mesothelial lesions. *J Clin Pathol* 2006; 59: 564-74.
13. Granadoz R, Cibas ES, Fletcher JA. Cytogenetic analysis of effusions from malignant mesothelioma. A diagnostic adjunct to cytology. *Acta cytol* 1994; 38: 711-7.
14. Illei P, Ladanyi M, Rusch V, Zakowski M. The use of CDKN2A deletion as a diagnostic marker for malignant mesothelioma in body cavity effusions. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2003; 99: 51-6.
15. Hollaway A, Diyagama D, Opeskin K, et al. A molecular diagnostic test for distinguishing lung adenocarcinoma from malignant mesothelioma using cells collected from pleural effusions. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5129-35.