



Plevranın Metastatik Tümörlerinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

Histopathological Evaluation of Metastatic Tumors of the Pleura

✉ Murat Çelik¹, ✉ Hüseyin Yıldırım²

¹Selcuk University School of Medicine Department of Pathology, Konya, Turkey

²Selcuk University School of Medicine Department of Thoracic Surgery, Konya, Turkey

ÖZ

Amaç: Plevra, göğüs boşluğunu çevreleyen ve akciğerleri saran, iki tabakalı, ince, seröz bir zarıdır. Metastaz yapma olasılığı bulunan bütün kanser türlerinde plevra tutulumu görülebilmektedir. Plevral sıvıda ve/veya plevral dokuda malign karakterde hücrelerin varlığı, yayılmış veya ilerlemiş kanserin varlığını doğrular ve daha düşük bir yaşam beklentisiyle ilişkilidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2009-2021 tarihleri arasında hastanemiz patoloji laboratuvarına gelen plevra ve plevral efüzyon sıvısına ait biyopsi ve sitoloji materyallerinden primer dışı malignite tanısı alan 214 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olgular histopatolojik olarak değerlendirilerek plevranın metastatik malign lezyonlarının sıklığı ile yaşa ve cinsiyete göre dağılım oranları belirlenmiştir.

Bulgular: Hastaların % 41.1'i kadın, % 58.9'u erkektir. Plevraya en sık metastaz yapan tümörler sırası ile akciğer tümörleri (% 56), meme tümörleri (% 8.8), over tümörleri (% 5.6), mide tümörleri (% 3.7), kolon tümörleri (% 3.7), lenfoid tümörler (% 3.7) ve böbrek tümörleri (% 3.2) olarak bulunmuştur. Histolojik tip olarak plevraya en sık metastaz yapan tümör akciğer adenokarsinomu (% 43.9), ikinci en sık memenin özel tip olmayan invaziv karsinomu (invaziv duktal karsinom) (% 8.7) ve üçüncü en sık akciğer kaynaklı skuamöz hücreli karsinom (% 6.9) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmada plevraya en sık metastaz yapan tümörler yakın komşuluğu ile akciğer tümörleridir. Plevraya metastaz yapan tümörlerin kadın ve erkek hastalar arasında belirgin farklar sergilediği dikkat çekici olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Plevra, malign, metastaz, akciğer

ABSTRACT

Aim: The pleura is a thin, bilayer serous membrane that covers the lung and inner surface of the chest cavity. Pleural involvement can be seen in all types of cancer with the possibility of metastasis. The presence of malignant cells in the pleural fluid and/or pleural tissue confirms the presence of disseminated or advanced cancer and is associated with a lower life expectancy.

Material and Method: In this study, 214 patients diagnosed with non-primary malignancy from the biopsy and cytology materials of pleural tissue and pleural effusion fluid, which were admitted to the pathology laboratory of our hospital between 2009 and 2021, were retrospectively analyzed. The cases were evaluated histopathologically and the frequency of metastatic malignant lesions of the pleura and their distribution according to age and gender were determined.

Results: 41.1% of the patients were female and 58.9% were male. The most common tumors that metastasize to the pleura were lung tumors (56%), breast tumors (8.8%), ovary tumors (5.6%), stomach tumors (3.7%), colon tumors (3.7%), lymphoid tumors (3.7%), and kidney tumors (3.2%), respectively. As a histological type, the most common tumor metastasizing to the pleura was lung adenocarcinoma (43.9%), the second most common breast invasive ductal carcinoma not otherwise specified (8.7%), and the third most common lung-derived squamous cell carcinoma (6.9%).

Conclusion: In the study, the most common tumors that metastasized to the pleura were lung tumors due to their close neighborhood. It was striking that tumors metastasizing to the pleura showed significant differences between male and female patients.

Keywords: Pleura, malignant, metastasis, lung

Corresponding Author: Murat Çelik

Address: Selcuk University School of Medicine Department of Pathology, Konya, Turkey

E-mail: m_celik87@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 31.01.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2022



GİRİŞ

Plevra, göğüs boşluğunu çevreleyen ve akciğerleri saran, tek sıralı mezotelyal hücrelerden oluşan, iki tabakalı, ince, seröz bir zarıdır (1). Metastaz yapma olasılığı bulunan bütün kanser türlerinde plevra tutulumu görülebilmektedir. Klinik olarak plevra tutulumu genellikle malign plevral efüzyon (MPE) şeklinde ortaya çıkmaktadır (2). MPE, plevral eksudanın ikinci en sık nedenidir. Semptomatik MPE, yaygın bir klinik problemdir. Plevral sıvıda ve/veya plevral dokuda malign karakterde hücrelerin varlığı, yayılmış veya ilerlemiş kanserin varlığını doğrular ve daha düşük bir yaşam beklentisiyle ilişkilidir (3,4). Plevranın en sık primer malign tümörü mezotelyomadır. Plevranın malign tümörlerinin yaklaşık % 80'nini metastatik tümörler oluşturmaktadır (2). Bu yazıda plevraya metastaz yapan tümörlerin retrospektif olarak sıklığı, histopatolojik tanı çeşitliliği ile yaşa ve cinsiyete göre dağılım oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

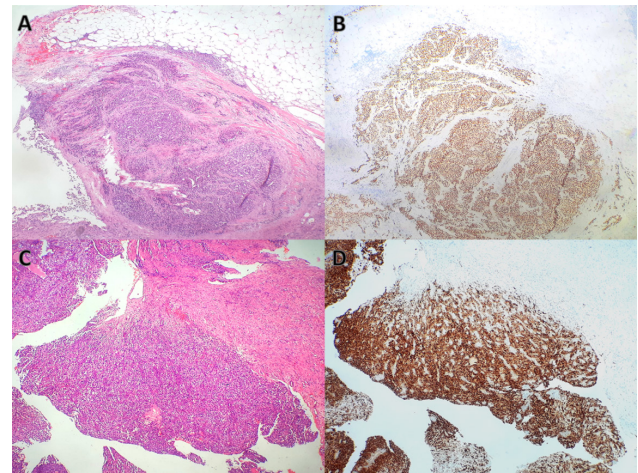
GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na 2009-2021 tarihleri arası gelen plevra ve plevral efüzyon sıvısına ait torasentez, kapalı plevral biyopsi, torakoskopik biyopsi ve plevra rezeksiyon materyallerinden primer dışı malignite tanısı alan 214 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların yaş, cinsiyet ve patolojik tanılarına ait bilgiler hastaların patoloji raporlarından elde edilmiştir. Mevcut biyopside histopatolojik olarak benign-malign ayrımı yapılamayan veya malignite şüphesi tanısı alan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Olgular histopatolojik olarak tekrar değerlendirilerek metastatik malign tümörlerin sıklığı, histolojik tipleri ile yaşa ve cinsiyete göre dağılım oranları belirlenmiştir. Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.12.2021 tarihli 2021/22 karar sayısı ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda hastaların yaş aralığı 16-94 arasında değişmektedir ve ortalama yaşı 66'dır. Hastaların % 41.1'i (n=88) kadın, % 58.9'u (n=126) erkektir. Plevraya en sık metastaz yapan tümörler akciğer kaynaklı (% 55) (Şekil 1 A, B) olarak bulunmuştur. Bunu sırası ile meme tümörleri (% 8.8), over tümörleri (% 5.6), mide tümörleri (% 3.7), kolon tümörleri (% 3.7), lenfoid tümörler (% 3.7) ve böbrek tümörleri (% 3.2) (Şekil 1 C, D) izlemektedir. Histolojik tip olarak plevraya en sık metastaz yapan tümör akciğer adenokarsinomu (% 43.9), ikinci en sık memenin invaziv duktal karsinomu (invaziv karsinom, spesifiye edilemeyen) (% 8.7) ve üçüncü en sık akciğer kaynaklı skuamöz hücreli karsinom (% 6) olarak bulunmuştur. Skuamöz hücreli karsinomlar (SHK) immünohistokimyasal yardımcı yöntemlerden bağımsız olarak bilinen primer tümör varlığına göre sınıflan-

dırılmıştır. Buna göre plevraya metastaz yapan 14 (% 6.4) SHK olgusunun, 13'ü (% 6) akciğer, 1'i (% 0.4) deri kaynaklı primer odak olarak tespit edilmiştir. Akciğer kaynaklı plevraya metastaz yapan tümörler arasında, erkek hastalarda adenokarsinom dışında diğer histolojik tiplerde de metastazlar izlenmesine karşın, kadın hastalarda sadece adenokarsinomların plevraya metastaz yaptığı görülmüştür. Çalışmada 16 hastada (%7.4) metastatik primer tümör odağı tespit edilememiş olup bu hastalar primeri bilinmeyen malign tümörler olarak kategorize edilmiştir. Diğer bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. A- Plevral dokuda akciğer adenokarsinom metastazı (H&E, × 40). B- Akciğer adenokarsinomunda immünohistokimyasal TTF-1 ile diffüz nükleer pozitif boyanma (IHK, × 40). C- Plevral dokuda renal hücreli karsinom metastazı (H&E, × 40). D- Renal hücreli karsinomda immünohistokimyasal CD10 ile diffüz sitoplazmik pozitif boyanma (IHK, × 40).

TARTIŞMA

Normal koşullarda, sıvıların plevral boşluğa akışı emilimi ile dengelenir. Plevral efüzyon oluşturmak için bu denge bozulmalıdır. Giriş oranında bir artış ve/veya çıkış oranında bir azalma olmalıdır. Her iki mekanizmanın da efüzyon oluşumuna katkıda bulunması muhtemeldir (5). Tümör hücreleri, hematogen, doğrudan veya lenfatik yayılma yoluyla plevral boşluğa sızar. Plevral boşlukta sıvı birikmesi, lenfatik drenajı bloke eden tümör büyümesinin bir sonucu olabilir (6). Plevral metastazı veya lenfatik metastazı olan hastaların yalnızca % 55-60'ı malign plevral efüzyon geliştirir (7).

Moleküler tıbbin gelişmesi ile birlikte tümör-konakçı hücre etkileşimlerinin etkisi belirgin hale gelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda araştırmacılar, tümör hücrelerinin genom analizi ile EGFR, KRAS, PIK3CA, BRAF, MET, EML4/ALK ve RET mutasyonlarını aktive eden tümörlerin artmış malign plevral efüzyon oluşumunda rol aldığını keşfetmişlerdir (8,9,10). KRAS mutasyonları, uzak metastazlar için yaygın iken doğrudan infiltrasyon yoluyla metastaz yapan tümörler için EGFR mutasyonları yaygındır (8). Primer tümörde izlenen mutasyonlar, metastatik tümörlerde izlenen mutasyonlardan farklılık göstermektedir (11).

Tablo 1. Plevra ve plevral sıvıya metastaz yapan tümörlerin sıklık sıralaması ve yaş ortalamaları

Primer Tutulan Organ	Histopatolojik Tanı	Ortalama Yaş	Cinsiyet		N/%	Toplam N/%
			Erkek (N)	Kadın (N)		
Akciğer	Adenokarsinom	69	61	34	95/%44,3	118/%55
	Skuamöz Hücreli Karsinom	68	13	0	13/%6	
	Küçük Hücreli Karsinom	76	6	0	6/%2,8	
	Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	72	2	0	2/0,9	
	Büyük Hücreli Karsinom	88	1	0	1/%0,4	
	Karsinosarkom	49	1	0	1/%0,4	
Meme	İnvaziv Duktal Karsinom	61	0	19	19/%8,8	19/%8,8
Over	Seröz Karsinom	64	0	12	12/%5,6	12/%5,6
Mide	Adenokarsinom	63	5	3	8/%3,7	8/%3,7
Kolon	Adenokarsinom	57	5	3	8/%3,7	8/%3,7
Lenfoid Doku	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	71	2	2	4/%1,8	8/%3,7
	Hodgkin Lenfoma	43	1	0	1/%0,4	
	T Lenfoblastik Lenfoma	16	0	1	1/%0,4	
	Multiple Miyelom	58	1	1	2/0,9	
Böbrek	Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom	71	5	2	7/%3,2	7/%3,2
Yumuşak Doku	Undiferansiye Pleomorfik Sarkom	39	2	1	3/%1,4	6/%2,8
	Liposarkom	36	1	1	2/0,9	
	Sinovyal Sarkom	73	1	0	1/%0,4	
Kemik Ve Kıkırdak Dokusu	Kondrosarkom	59	1	1	2/0,9	3/%1,4
	Ewing Sarkom	32	1	0	1/%0,4	
Uterus	Endometrioid Adenokarsinom	68	0	3	3/%1,4	3/%1,4
Deri	Malign Melanom	40	1	0	1/%0,4	2/%0,9
	Skuamöz Hücreli Karsinom	57	1	0	1/%0,4	
Tiroid	Anaplastik Karsinom	83	0	1	1/%0,4	1/%0,4
Timus	Adenokarsinom	65	1	0	1/%0,4	1/%0,4
Prostat	Asiner Adenokarsinom	81	1	0	1/%0,4	1/%0,4
Mesane	Ürotelyal Karsinom	52	0	1	1/%0,4	1/%0,4
Primeri Belli Olmayan	Malign Tümör İnfiltrasyonu	66	13	3	16/%7,4	16/%7,4
Toplam		66	126	88	214/%100	214/%100

Malign plevral efüzyon (MPE), plevral sıvıda veya plevral dokuda malign hücrelerin bulunması ile tanı alır. Plevrada malign hücre saptanmadan, lenfatik obstruksiyon, bronş tıkanması, konjestif kalp hastalığı ya da pulmoner emboli gibi farklı sebeplerden oluşan efüzyona paramalign efüzyon ismi verilmektedir (2,12). MPE tanısında girişimsel ve/veya girişimsel olmayan yöntemler kullanılabilir. Girişimsel olmayan yöntemler, akciğer grafisi, toraks ultrasonografisi, bilgisayarlı toraks tomografisi, toraks manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisidir (PET) (13,14). MPE teşhisinde, akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme tümörün yayılımını daha iyi tanımlarken, PET taraması metabolik aktivite, metastazlar ve tedaviye yanıt hakkında ek bilgiler sağlar (13). Girişimsel tanı yöntemleri arasında torasentez, kapalı plevra biyopsisi, torakoskopik plevra biyopsisi ve torakotomi yer almaktadır. Torakoskopik plevra biyopsisi malign plevral efüzyon tanısında yüksek doğruluk oranı ile günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir (14).

Sahn SA'nın plevranın metastatik malign tümörleri isimli makalesinde plevraya en sık metastaz yapan tümörleri

sırası ile akciğer tümörleri, meme tümörleri, over tümörleri, mide tümörleri ve lenfomalar olarak bahsetmiştir (2). Zhang ve ark.'nın çalışmalarında malign plevral efüzyon yapan en sık metastatik tümörler sırası ile akciğer tümörleri, lenfoma, timoma, plazma hücreli tümörler ve diğer tümörler olarak yer almıştır. En sık metastaz yapan tümör akciğer adenokarsinomu (%77.9), ikinci en sık metastaz yapan tümörler akciğer skuamöz hücreli karsinom (%4.2) ve akciğerin küçük hücreli karsinomu (%4.2) olarak tespit edilmiştir. Metastatik tümörlerin %88'i akciğer kaynaklı olarak izlenmiştir (15).

Karpathiou G. ve ark.'nın çalışmasında plevraya metastaz yapan tümörler sırası ile akciğer tümörleri, meme tümörleri, mide tümörleri, jinekolojik tümörler, lenfomalar ve böbrek tümörleri olarak bulunmuştur. En sık görülen plevraya metastaz yapan histolojik tip adenokarsinom olarak bulunmuştur. Olguların %14'ünde primer metastatik odak bulunamamıştır (16).

Froudarakis ME ve ark. çalışmalarında plevral sıvıda izlenen en sık malign tümörler sırası ile akciğer tümörleri, meme tümörleri, melanoma, gastrointestinal sistem tümörleri, lenfoma ve diğerler tümörlerdir (17). Diğer çalışmalarda plevraya metastaz yapan ilk beş tümör arasında



melanoma yer almaz iken farklı olarak bu çalışmada melanoma plevraya üçüncü en sık metastaz yapan tümörler olarak dikkat çekmektedir.

Guldaval ve ark. çalışmalarında plevraya en sık metastaz yapan tümörleri sırası ile akciğer tümörleri, meme tümörleri, genitoüriner sistem tümörleri, gastrointestinal sistem tümörleri ve lenfomalar olarak bulmuşlardır (18). Metastatik primer odaklar bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir. Bunun ile birlikte bu çalışmada akciğer kaynaklı metastatik tümörler % 73 oranında izlenirken bizim çalışmamızda bu oran % 54'tür.

Literatürde mevcut yapılan çalışmaların tümünde plevraya metastaz yapan en sık tümörler akciğer kaynaklı olarak bulunmuştur. En sık görülen histolojik tip ise adenokarsinomlardır (2,15-18). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak plevraya en sık metastaz yapan tümörler akciğer kaynaklı adenokarsinomlar olarak bulunmuştur. Yine yapılan çalışmaların hemen tamamında ikinci en sık görülen plevraya metastaz yapan tümörler meme kaynaklıdır (2,16-18). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak akciğer dışında en sık görülen tümörler meme karsinomları olarak bulunmuştur. Zang ve ark.'nın (15) çalışmasında literatürden farklı olarak akciğerden sonra en sık görülen tümörleri lenfomalar olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda olduğu gibi bir çok çalışmada over tümörleri 3. veya 4. sıklıkta görülen tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır (2,16,18).

Çalışmada literatür ile uyumlu olarak plevraya metastaz yapan tümörlerin erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Literatürde bulunan mevcut çalışmalarda plevraya metastaz yapan tümörlerin genel hasta popülasyonuna göre oranları göz önüne alınarak araştırmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak histolojik tip ve primer odak açısından tümörlerin kadın erkek arasında dağılımı da ayrıca araştırılmıştır.

Çalışmada kadın ve erkek hastalar arasında plevraya metastaz yapan tümörler açısından her iki cinsten de en sık görülen tümörler akciğer adenokarsinomları olarak bulunmuştur. Bunun ile birlikte ikinci ve üçüncü en sık tümörlerde primer odak açısından iki cinsiyet arasında farklılıklar izlenmiştir. Erkek hastalarda plevraya metastaz yapan en sık ikinci ve üçüncü primer odaklar sırası ile mide ve kolon tümörleri iken, kadın hastalarda en sık görülen ikinci ve üçüncü odaklar sırası ile meme ve over tümörleridir. Histolojik tip açısından erkeklerde en sık görülen tümörler sırası ile akciğer adenokarsinomu, akciğer skuamöz hücreli karsinom ve akciğer küçük hücreli karsinomu iken kadınlarda en sık görülen histolojik tipler sırası ile akciğer adenokarsinomu, meme invaziv duktal karsinomu ve over seröz karsinomudur. Ayrıca kadın hastalarda dikkat çekici bir şekilde akciğer kaynaklı metastatik tümörlerin tamamı adenokarsinom morfolojisinde olup adenokarsinom dışı akciğer kaynaklı metastatik tümör izlenmemiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda plevra ve plevral boşluğa metastaz yapan tümörlerin histopatolojik dağılımı araştırılmıştır. Akciğer adenokarsinomları, plevraya metastaz yapan tümörlerin büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Yakın komşuluğu olan organların plevrada daha sık metastaz yaptığı izlenmiştir. Bunun ile birlikte başta over tümörleri olmak üzere uzak organ tümörlerinin de kayda değer bir şekilde plevrada metastaz yaptığı akıldadır. Çalışmada plevraya metastaz yapan tümörlerin kadın ve erkek hastalar arasında histolojik tip açısından belirgin farklar sergilediği dikkat çekici olarak bulunmuştur.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 07.12.2021, Karar No: 2021/22).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Finley DJ, Rusch VW. Anatomy of the pleura. *Thorac Surg Clin* 2011;21(2):157-vii.
2. Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med* 1998;19(2):351-61
3. Ferreiro L, Suárez-Antelo J, Álvarez-Dobaño JM, Toubes ME, Riveiro V, Valdés L. Malignant pleural effusion: diagnosis and management. *Can Respir J* 2020;20:2950751.
4. Çobanoğlu U, Kızıltan R, Kemik Ö. Malign plevral efüzyonlar: tanı ve tedavi. *Van Tıp Derg* 2017;24(4):397-403.
5. Yalcin NG, Choong CKC, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac Surg Clin* 2013;23:1-10.
6. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: From bench to bedside. *Eur. Respir. Rev* 2016;25:189-98.
7. Stathopoulos GT, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: Tumor-host interactions unleashed. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:487-92.
8. Agalioti T, Giannou AD, Krontira AC, et al. Mutant KRAS promotes malignant pleural effusion formation. *Nat Commun* 2017;8:15205.
9. Chen Y, Mathy NW, Lu H. The role of VEGF in the diagnosis and treatment of Malignant pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer (review). *Mol Med Rep* 2018;17:8019-30.
10. Lepus C.M., Vivero M. Updates in effusion cytology. *Surg Pathol Clin* 2018;11:523-44.



11. Spella M, Giannou AD, Stathopoulos GT. Switching off malignant pleural effusion formation-fantasy or future? *J. Thorac. Dis* 2015;7:1009–20.
12. Yazkan R. Malign plevral efüzyon. *Turk J Clin Lab* 2016;7(1):19-22.
13. Bianco A, Valente T, De Rimini ML, Sica G, Fiorelli A. Clinical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2018;10(2):253-61.
14. Yazkan S, Türk Y. Malign plevral mezotelyomada invaziv tanı yöntemleri. In: Şahin E, Kosif A, Kargı B editors. *Plevranın malign hastalıkları*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020, p.72-6.
15. Zhang T, Wan B, Wang L, et al. The diagnostic yield of closed needle pleural biopsy in exudative pleural effusion: a retrospective 10-year study. *Ann Transl Med* 2020;8(7):491.
16. Karpathiou G, Mobarki M, Stachowicz ML, et al. Pericardial and pleural metastases: clinical, histologic, and molecular differences. *Ann Thorac Surg* 2018;106(3):872-9.
17. Froudarakis ME, Plojoux J, Kaspi E, et al. Positive pleural cytology is an indicator for visceral pleural invasion in metastatic pleural effusions. *Clin Respir J* 2018;12(3):1011-6.
18. Güldaval F, Anar C, Polat G, et al. Malign plevral efüzyonlarda sıvı miktarı, histopatoloji, radyoloji ve plöredex durumu sağkalımı etkiliyor mu?. *Kocaeli Tıp Derg* 2021; 10(2): 39-44.