

PLEVRA HASTALIKLARINDA SİTOPATOLOJİ

Nesrin UYGUN, Haydar DURAK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL.

Plevra hastalıklarında sitopatolojik tanı için kullanılan materyalin önemli kısmını plevral efüzyonlar oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra kitlesel lezyon oluşturan hastalıkların tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi de etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

PLEVRAL EFÜZYONLAR

Normalde plevral boşlukta solunum sırasında visseral ve parietal yüzeylerin birbiri üzerinde kolayca hareket etmesini sağlamaya yetecek kadar az miktarda (birkaç ml) seröz sıvı mevcuttur. Durağan olmayan bu sıvı devamlı olarak yapılmakta ve geri emilmektedir. Normalde parietal plevra tarafından yapılan plevral sıvı, plazmanın kapiller endotelinden filtrasyonu ile oluşmaktadır. Bu olay çeşitli basınçlarla kontrol edilmektedir: Kapillerlerdeki hidrostatik basınç, kapillerlerdeki kanın kolloid ozmotik basıncı, intraplevral negatif basınç, plevral boşluktaki sıvının ozmotik basıncı. Kapiller geçirgenliği de yapımı etkilemektedir. Sıvının visseral plevradan geri emiliminde lenfatikler rol oynamaktadır. Bu faktörler arasındaki dengesizlik veya homeostatik güçlerdeki bozulma plevral boşlukta fazla miktarda sıvı birikerek efüzyon oluşumuna yol açmaktadır. Birçok çeşitli hastalığın sebep olduğu plevral efüzyonların yaklaşık 1/3'ünün sebebinin malign hastalıklar oluşturmaktadır. Efüzyonlar altta yatan patolojilerin yansıması olduklarından aspire edilen sıvı örneğinin sitopatolojik incelenmesi etyolojiyi belirlemede önemli bilgi sağlamaktadır.

Sıvının fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerine dayanılarak efüzyonlar, transüda ve eksüda olarak ikiye ayrılmaktadır. Transüda, intravasküler hidrostatik basınçta ve plazma ozmotik basıncındaki değişiklikler (konjestif kalp yetmezliğinde, nefrotik sendromda olduğu gibi) sonucu oluşmaktadır. Eksüda, vasküler geçirgenlik artışına neden olan endotelial hücre hasarı ya da tümör veya enfeksiyonların neden

olduğu lenfovasküler obstrüksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Patogenezdaki bu farklılığın yansıması olarak transüda ve eksüdanın hücre içerikleri de birbirinden farklıdır. Genelde hücreden fakir olan transüda az sayıda mezotel hücresi, histiosit ve lenfosit içerir. Hücreden zengin olan eksüda reaktif değişiklikler gösteren çok sayıda mezotel hücresi vardır. Bazen bu reaktif değişiklikler maligniteyi taklit edebilmekte ve tanı hatalarına yol açmaktadır. Bunların yanı sıra makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücreler de artmış olarak izlenir. Ek olarak tümör hücrelerinin görüldüğü malign efüzyonlar genellikle eksüda karakterindedir (1-3).

Geliştirilmiş ayrıntılı biyokimyasal testlere rağmen transüda ile eksüda ayrımı %100 doğru olarak yapılamamaktadır. Bunun yanı sıra, küçük bir oranda da olsa, malign efüzyonlar transüda niteliğinde olabilmektedir. Bu nedenlerle malignite olasılığını dışlayabilmek için tüm olgularda sıvının sitopatolojik incelemesinin yapılması gerekir. Aşağıda plevral efüzyonlara neden olan patolojik olaylar sıralanmıştır:

Transüda

- Konjestif kalp yetersizliği
- Nefrotik sendrom
- Siroz
- Pulmoner atalektazi
- Periton dializi
- Superior vena cava obstrüksiyonu
- Postoperatif abdominal cerrahi
- Malnütrisyon
- Meigs sendromu

Eksüda

- Malign tümörler (özellikle akciğer, meme, over, gastrointestinal sistem tümörleri, lösemi ve lenfoma, mezotelyoma)
- Enfeksiyonlar (bakteriyal pnömoni, akciğer absesi,

Yazışma Adresi: Doç. Dr.Nesrin UYGUN . İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL.

Tel ; (0212) 588 48 00-2277

E-Posta ; nesrinuygun@yahoo.com

tüberküloz, fungal ve viral enfeksiyonlar, parazitik hastalıklar)

- Otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi)
- Pulmoner embolizm/infarktüs
- Bazı abdominal hastalıklar (pankreatit, subfrenik abse, hepatik abse gibi)
- Radyoterapi sonrası

Plevral efüzyonlara neden olan olaylar arasında ilk üç sırada pulmoner enfeksiyonlar, malign tümörler ve konjestif kalp yetersizliği yer almaktadır. Nedeni bilinmeyen efüzyonların etyolojik araştırmasında öncelikle tüberküloz, malignite ve siroz akla gelmelidir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde etyolojiyi açıklamak mümkün olmamaktadır.

Materyalin Alınması ve Hazırlanması

Sitopatolojik değerlendirmede sağlıklı sonuca ulaşabilmek için materyalin alınmasında, korunmasında ve hazırlanmasında usulüne uygun hareket edilmesi çok önemlidir. Materyal, plevral boşluğa bir iğne sokularak buradaki sıvının aspirasyonu ile elde edilmektedir. Sitopatolojik değerlendirmenin iyi yapılabilmesi için en az 30-50 ml. sıvı alınması gereklidir. Malignite tanısı için optimum örnekleme sayısı 3 olarak bildirilmektedir. Temiz bir kaba alınan sıvı işlenmek üzere hiç bekletilmeden sitopatoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Pıhtılaşmayı engellemek için sıvı heparinize şişeye konulabilir. Heparinize şişe yoksa 1/1000'lik heparin solüsyonundan eklenerek pıhtılaşma önlenabilir (100 ml. materyel için 1 ml. heparin materyalden önce kaba konulmalıdır). Hemen laboratuvara gönderilmeyecekse sıvı buzdolabında saklanır. Hücresel özelliklerde belirli bir bozulma olmaksızın materyal buzdolabında birkaç gün korunabilir. Sıvının donmasının kesinlikle engellenmesi gerekir. Hücre morfolojisini ve laboratuvar çalışmalarını olumsuz etkilediği için alkol ekleyerek sıvının fikse edilmesi hiç istenmeyen bir işlemdir.

Sıvının makroskopik özellikleri bazen efüzyonun sebebine ve hücre içeriğine ait bulguları gösterebilir. Kanlı efüzyonların malign hücre içerme olasılığı yüksek olmakla birlikte, bu kural değildir. Malignite olmadan da kanlı efüzyon (travma, enfeksiyon, infarktüs nedeniyle) oluşabilir; ya da malign efüzyonlar kanlı olmayabilir. Çok fazla kanser hücresi içeren sıvılar dik olarak bekletildiğinde kabin dibinde spontan olarak beyazımsı-sarı bir çökelti tabakası oluşur. Bol nötrofil polimorf içeren sıvılarda da benzer görünüm ortaya çıkar. Bol pigmentli melanom hücresi içeren sıvılar

koyu kahverengi, eski kanamanın göstergesi olan hemosiderofajların bol olduğu sıvılar açık kahverengi, safra içerenler yeşilimsi, şilöz efüzyonlar süt gibi beyaz görünümündedirler. Bol kolesterol kristali içeren sıvılar (tüberküloz, romatoid hastalık, uzun süreli efüzyonlar) sarı ve bulanıktır; özellikle çalkalandığında yaldız gibi görünen titreyen metalik bir parlaklığa sahiptir. Epitelyal tip malign mezotelyomada sıklıkla yüksek konsantrasyonda olan hyalüronik asit içeriğine bağlı olarak sıvının vizkositesi artar; bala yakın yoğunluğa ulaşır.

Sitopatoloji laboratuvarında çeşitli teknikler kullanılarak mikroskopik inceleme için preparatlar hazırlanmaktadır. Sıvıdan direkt yaymalar, sitosantrfüj preparatlar, membran ve ince tabaka filtre preparatları yapılabilir. Rutin sitoloji için Papanicolaou ve Romanowsky boyaları kullanılmaktadır. Materyal elverişli ise farklı teknikler kullanılarak hücre bloğu da hazırlanabilmektedir. Hücre bloğu hazırlanması, immunositokimya da içeren özel boyama işlemleri için yararlı olmaktadır. Hangi hazırlama yönteminin kullanılacağına karar vermek klinikten edinilen izlenimin yanı sıra materyalin hücreliliğine de bağlıdır. Bunu değerlendirmek için laboratuvarında "wet film" tekniği kullanılır. İki veya daha fazla hazırlama tekniğinin birarada kullanılması yöntemin sensitivitesini arttırmaktadır (4-7).

Sitopatolojik Değerlendirme

Plevral efüzyonun sitolojik değerlendirilmesindeki esas amaç, sıvının malign hücre içerip içermediğini ortaya çıkarmaktır. Efüzyondaki hücre çeşitliliği içinde malign hücreleri ayırt ederken malign hücreleri benign hücrelerden ayıran morfolojik parametrelerin ("malign efüzyonlar" bölümünde anlatılacaktır) tümü bir arada değerlendirilir; çünkü maligniteyi belirleyen tek, mutlak bir kriter yoktur. Ayrıca tek bir hücredeki özelliklere dayanarak malignite belirlenemeyeceğinden tanı için anormal hücrelerin belirli bir popülasyon oluşturması gerekmektedir. Efüzyon preparatlarının doğru değerlendirilebilmesi için seröz sıvılardaki malign hücrelere özgü bazı özelliklerin de bilinmesi gereklidir. Birçok malign tümörün efüzyon preparatlarındaki sitomorfolojik görünümü diğer sitolojik materyallerde görülenlerden farklıdır. Örneğin proliferasyon küreleri sadece efüzyon preparatlarında gözlenen özgün hücresel yapı üniteleridir. Bunlar efüzyona dökülen bazı tümör hücrelerinin proliferasyonunu sürdürmesi sonucu oluşmaktadır. Oluşmaları yaklaşık iki haftalık bir zaman aldığı için yeni gelişmiş bir malign efüzyonda görülmezler. Birçok karsinom tipinde görülebilen bu

proliferasyon küreleri, intersellüler kohezyonu olmayan tümörlere (lenfoma, anaplastik karsinom gibi) bağlı efüzyonlarda oluşmazlar .

Uzun süreli efüzyonlarda mezotel hücrelerinin sitoplazmasında oluşan degeneratif vakuoller bunların yanlışlıkla müsin üreten adenokarsinom hücresi olarak değerlendirilmesine yol açabilir. Alınan sıvı örneği oda ısısında bekletilirse, efüzyondaki hücrelerde aynı türde degeneratif değişiklikler oluşmaktadır.

Bunlar gibi efüzyondaki malign hücrelere özgü sitomorfolojik özelliklerin bilinmesi doğru tanıya ulaşmadaki en önemli faktördür. Değerlendirme yapan kişilerin bu konudaki deneyim eksikliği yanlış pozitif tanıların başlıca sebebinin oluşturur. Çeşitli benign olaylarda ortaya çıkan mezotelyal hücre atipisi yanlışlıkla malign olarak değerlendirilmektedir. Efüzyondaki benign lenfoid hücreler bazen küçük hücreli tümörlerle (lenfoma, küçük hücreli karsinom, nöroblastom gibi) karıştırılabilmektedir. Efüzyonların sitopatolojik incelemesinde ortaya çıkan yanlış pozitif tanı oranı % 1 civarındadır. Ancak önemli oranda yanlış negatif tanıları verilmektedir. Bazı iyi diferensiyasyonlu malign tümörlerde hücre anaplazisinin belirgin olmaması ya da yeni gelişmiş bir malign efüzyonda tek tek veya gevşek gruplar halinde izlenen az sayıda hücre bulunması nedeniyle malign hücreleri ayırt etmek güç olmaktadır. Atipik mezotel hücrelerini taklit eden bu hücrelere dayanarak malignite tanısı koymaktan kaçınılmaktadır. Yanlış negatif tanıları açan bir başka tümör de mezotelyomadır. Reaktif mezotelyal hiperplazi ile mezotelyoma ayırımındaki güçlük yanlış negatif tanıya sebep olmaktadır. Bazen de hücrelerin malign olduğu belirlenmekle birlikte yanlışlıkla adenokarsinom olarak sınıflanmaktadır. Yanlış negatif sonuçlar her zaman yanlış değerlendirmeden kaynaklanmamaktadır. Klinik olarak malign olduğu kabul edilen efüzyonların yaklaşık % 5'inde tüm çabalara rağmen malign hücreler ortaya çıkartılamamaktadır. Gerçek negatiflik olarak kabul edilen bu duruma yol açan olaylar şu şekilde özetlenebilir. Tümör içeren serozal membran yüzeyinin kalın bir fibrinöz materyal ile kaplanması hücrelerin sıvıya dökülmesini engeller. Bazı tümörlerde (düşük grade'li sarkomlar, fibröz mezotelyoma gibi) tümör hücrelerinin efüzyona dökülme eğilimi olmadığından sıvıdaki tümör hücresi çok seyrek; hatta yoktur. Plevral yüzeye ulaşmamış tümörler lenfatikleri tıkayarak efüzyona neden olur; fakat efüzyon malign hücre içermez. Kapiller obstrüksiyon oluşturarak ya da salgıladıkları kimyasal mediatörlerle kapiller geçirgenliğini artırarak da tümörler malign hücre içermeyen efüzyon oluşumuna yol açarlar. Malignitesi

olduğu bilinen hastalarda var olan bazı durumlar (obstrüktif pnömoni, infarktüs, atalektazi, konjestif kalp yetmezliği, siroz, radyasyon ve kemoterapi etkisi) efüzyon oluşumuna neden olmuş olabilir. Bu durumlar göstermektedir ki, kanserli hastalardaki efüzyonların tümünün malign hücre içermesi beklenmemelidir. Bu durumların bazılarında başlangıçta negatif olan efüzyonlar zamanla pozitif hale gelebilmektedir. Maligniteden şüphelenilen hastalarda ilk sitolojik bulgular negatif ise tekrarlayan efüzyonun sitolojik incelenmesi de mutlaka tekrarlanmalıdır. Efüzyonların sitomorfolojik değerlendirilmesinde en sık karşılaşılan tanısız problemler şunlardır: Reaktif mezotelyal hiperplazi ile karsinom metastazı ayırımı; reaktif mezotelyal hiperplazi ile mezotelyoma ayırımı; mezotelyoma ile adenokarsinom ayırımı; metastatik tümörlerin primer lokalizasyonunun belirlenmesi; reaktif lenfoid hücreler ile lenfoma ayırımı. Bu problemlerin çözümündeki en etkili yöntem ışık mikroskopu ile yapılan sitomorfolojik değerlendirmedir. Bunun yanı sıra sitopatolojinin birinci basamağını oluşturan bu inceleme ile çözülemeyen tanısız problemleri çözmek ve yöntemin doğruluk oranını artırmak için birtakım yardımcı teknikler de kullanılmaktadır:

Özel boyalar: Farklı sekretuar ürünleri gösteren bu boyalarla hücre diferansiyasyonu konusunda bilgi edinilir .

İmmunositokimya: Akıllıca kullanıldığında hücrelerin malign olup olmadığının saptanması ve tümör tipinin belirlenmesi gibi tanı güçlüklerinin aşılmasında faydalı olmaktadır.

Elektron mikroskopi: Mezotelyal hücreler ile adenokarsinom arasındaki ayırımın yapılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca immunositokimya ile birleştirildiğinde elektron mikroskopi metastatik tümörlerin primer lokalizasyonunu belirlemede oldukça güçlü bir yöntem olmaktadır.

Akım sitometrisi (flow cytometry): Özellikle hemopoetik malignitelerin tanısına önemli katkı sağlamaktadır. Sitomorfolojik bulgularla açıklığa kavuşturulamamış tanısız problem yaşanan olguların aydınlatılmasında da kullanılmaktadır.

Morfometri: Epitelyal ve mezotelyal malignitelerin tanısına ve reaktif / atipik mezotelyal hücrelerle neoplastik olanların ayırımına belirli bir oranda katkı sağlamaktadır.

Sitogenetik: Malign efüzyonu olduğu düşünülen fakat birçok sitolojik inceleme sonucu ve plevral biyopsi bulguları negatif olan hastaların değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. Sitogenetik çalışmalar bazı tümörlere özgü kromozomal anormalliklerin saptanmasına olanak sağlamaktadır.

Bu yardımcı teknikler malign efüzyonların tanısında bir katkı aracı olarak kullanılmaktadır. Birçoğunda bu katkı sınırlıdır. Tümüyle sitomorfolojik çalışmanın yerini alamazlar. Problem olgular sitolojik bulguların, hastanın klinik özelliklerinin ve yardımcı çalışma sonuçlarının birarada değerlendirilmesi ile çözülmeye çalışılmaktadır.

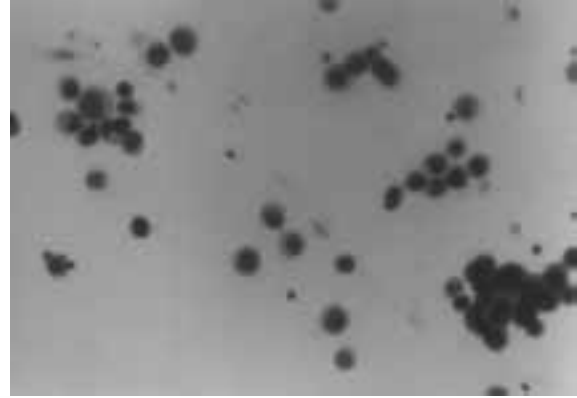
Benign Efüzyonlar

Birçok benign olay plevrada efüzyon oluşumuna neden olmaktadır. Bunların çoğunda sitomorfolojik çalışma ile etyolojik faktör ortaya çıkarılamasa da hücrelerin benign olduğunun belirlenmesi hastalığın yönlendirilmesinde çok önemlidir.

Reaktif mezotelyal hücreler: Plevrada zedelenmeye neden olan çeşitli olaylar farklı derecelerde mezotel proliferasyonu oluşturmaktadır. Sıvıya dökülen bu hiperplastik mezotelyal hücreler değişik morfolojik özellikler göstermekte ve bunları malign hücrelerden ayırt etmek güç olabilmektedir (Resim 1 ve 2).



Resim 1: Prolifere reaktif mezotel hücreleri. İnce kromatin yapısına sahip, çekirdek sınırları düzgün, nükleolleri seçilebilen mezotel hücreleri gevşek gruplar oluşturmaktadır. (Pap boyası,x400)



Resim 2: Atipik değişiklikler gösteren mezotel hücreleri. Gevşek gruplar oluşturmuş ya da tek tek duran mezotel hücrelerinde belirgin çekirdek boyut farklılığı yani sıra hafif derecede kromatin artışı ve çekirdek sınır düzensizliği mevcuttur. (Pap boyası,x400)

Ayırım için reaktif mezotelyal hücrelere ait ayrıntılı sitomorfolojik kriterler tanımlanmıştır. Yanlış pozitif malignite tanısından kaçınabilmek için sitopatoloğun bu morfolojik ayrıntıları iyi bilmesi gereklidir. Reaktif mezotelyal hücrelerin malign olarak düşünülmesine yol açan potansiyel tanısız tuzaklar şöyle özetlenebilir: Geniş gruplar, üç boyutlu kümeler, asiner yapılar ya da papiller fragmanlar halinde dökülmüş hücreler; dökülen hücre gruplarında psammom cisimciklerinin varlığı; nükleus / sitoplazma oranında artışla birlikte düzensiz kromatin kümeleşmeleri, multipl / belirgin nükleol, artmış mitotik aktivite; mezotelyal hücrelerde taşlı yüzük görünümüne neden olan intrasitoplazmik vakuoller. Reaktif mezotelyal hücrelerin kalıcı olmaması onların ayırımında oldukça yardımcı bir özelliktir. Tekrarlanan aspirasyonlarda reaktif mezotelyal hücreler sayıca azalma gösterirken, malignitelerde tedavi başlanmadıkça hücre sayısı değişmez; hatta artış gösterir.

Parapnömonik efüzyonlar: Pnömoniye neden olan herhangi bir ajan aynı zamanda plevral efüzyon da oluşturabilmektedir. Çoğunlukla bakteriyel pnömoni ve akciğer absesine eşlik eden parapnömonik efüzyon, nötrofillerden zengin eksüda niteliğindedir. Makroskopik görünümü malign efüzyona benzer. Piyojenik olmayan bakteriler, viruslar ve mantarların oluşturduğu pnömonilerde de efüzyon gelişebilmektedir. Enfekte hücrelerde oluşturdukları sitomorfolojik değişiklikler viral enfeksiyonların tanınmalarını kolaylaştırır. Ayırt edici sitolojik özelliklere sahip mantarlar efüzyon preparatlarında kolayca tanınabilmektedir. Nadiren plevral efüzyona neden

olan protozoal ve helmantik enfeksiyonların tanıtıcı özellikleri de sitolojik incelemede görülebilmektedir. Örneğin akciğer kist hidatiğinin rüptürüne bağlı olan plevral efüzyonda skoleksler ve / veya serbest yüzen kancalar dikkati çekmektedir.

Tüberküloz: Hastalığın erken döneminde efüzyonda nötrofiller baskındır. Hastalık ilerlerken lenfositler nötrofillerin yerini alarak hücre popülasyonunun % 80-100'ünü oluşturmaktadır. Mezotelyal hücreler çok azdır veya yoktur. Mezotelyal hücre oranı % 5'in altında olan lenfosit üstünlüğü (% 85-90) gösteren bir efüzyon tüberküloz için karakteristiktir. Epiteloid hücreler ve Langhans tipi dev hücreler nadiren görülür.

Lenfosit üstünlüğü gösteren efüzyonlarda tüberkülozun yanı sıra küçük hücreli lenfoma veya kronik lenfoid lösemi (KHL / KLL) infiltrasyonu ile sarkoidozun da değerlendirmeye alınması gerekir. Ayırıcı tanıda klinik hikaye oldukça önemlidir. Bunun yanı sıra akım sitometrisi ile yapılan immunfenotip çalışmaları da yardımcı olmaktadır. Tüberkülozdaki matür lenfositlerin çoğunluğu (% 80 gibi) T lenfosit karakterindedir. KHL / KLL infiltrasyonu monoklonal B hücrelerinden oluşmaktadır. Sarkoidozda hem B hem T lenfositleri karışık haldedir.

Eozinofilik plörit: Efüzyondaki hücre popülasyonunun % 10'undan fazlası eozinofillerden oluşmaktadır. Travmatik pnömotoraks, pulmoner infarkt, parazitik enfeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar ve Hodgkin hastalığı gibi nedenlerle oluşmaktadır.

Pulmoner embolizm ve infarkt: Olguların yaklaşık % 50'sinde nonspesifik karakterde plevral efüzyon gelişir. Genellikle hemosiderin veya eritrosit içeren makrofajlar ve reaktif mezotel hücreleri mevcuttur. Mezotel hücrelerinde yanlışlıkla malignite tanısına yol açabilecek belirgin atipik değişiklikler görülmektedir.

Romatoid hastalık: Bu hastalığı olan kişilerde romatoid nodüllerin plevrayı tutması sonucu efüzyon gelişmektedir. Romatoid efüzyonun patognomonik mikrokopik görünümü romatoid nodülün histolojisini yansıtır niteliktedir. Yayma preparatlarda uzamış, iğsi şekil almış histiositler ve çok çekirdekli dev hücrelerle birlikte zeminde amorf, granüler nekrotik materyal görülür. Histiositler epiteloid görünümde ve ara

formlarda da olabilir. Değişik oranlarda diğer inflamatuvar hücrelerin de görüldüğü preparatlarda mezotel hücreleri çok nadirdir ya da yoktur.

Sistemik lupus eritematozis: Plevral efüzyon sık olarak gelişmektedir. Sıvıdaki hücre popülasyonu lenfositler, polimorflar ve atipik plazmasitoid hücrelerden oluşmaktadır. Karakteristik özellik lupus eritematozis (LE) hücresidir. LE hücreleri sitoplazmalarında soluk, bazofilik, bozulmuş nükleer materyal içeren nötrofillerdir. Preparat hazırlama işlemlerinden önce materyal oda ısısında bekletilirse LE hücreleri daha sık olarak görülür .

Radyasyon ve kemoterapi: Radyasyon ve kemoterapi sonrası genelde efüzyon miktarı azalmakla birlikte hücreliliği artar ve hemorajik hal alır. Hücre kompozisyonu mezotel hücreleri, histiositler ve diğer inflamatuvar hücrelerden oluşur. Efüzyondaki reaktif mezotel hücrelerinin morfolojik özelliklerinde değişme meydana gelir. Hücre boyutlarında büyüme ve şekil farklılıkları oluşur. Büyük ve hiperkromatik görünümdeki nükleuslarda düzensiz kromatin kümeleşmeleri vardır; nükleol belirgindir. Sitoplazmik ve nükleer vakuolizasyon izlenir. Multinükleer dev hücreler oluşur. Adenokarsinomu taklit eden hücre kümeleşmeleri dikkati çeker. Mezotel hücrelerindeki bu atipik değişiklikler özellikle malignite hikayesi olan hastalarda yanlış pozitif tanıları yol açmaktadır. Bu yüzden radyasyon ve kemoterapi hikayesi olan kişilerde malignite tanısı koyarken çok dikkatli olunması gereklidir.

Üremi: Üremi efüzyondaki reaktif mezotelyal hücrelerde belirgin atipik değişikliklere yol açabilmektedir. Üremik hastalarda malignite tanısı koyarken bu özelliğin göz önünde bulundurulması gerekir . Bu durum uzun süreli diyaliz alan hastalar için de geçerlidir.

Şilöz efüzyon: Malignite ve travma nedeniyle ya da iatrojenik olarak zedelenen duktus torasikusdan sızma sonucu oluşmaktadır. Sitolojik incelemede proteinöz debris ve yağ globülleri görülür (1,4,5,7,9).

Malign Efüzyonlar

Malign tümörler direkt ya da indirekt olarak efüzyon

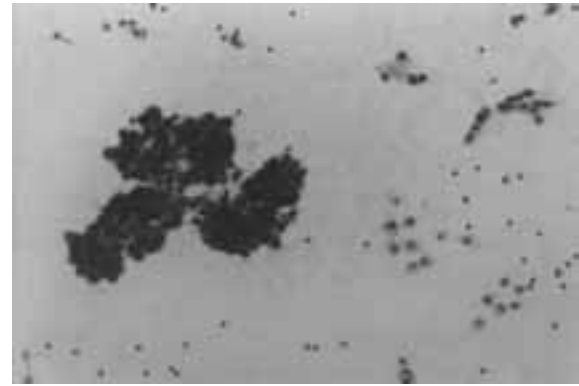
oluşturabilmektedir. Direkt yayılım ve plevral membranın irritasyonu ile oluşan efüzyonlarda tümör hücreleri genellikle bol miktarda bulunmaktadır. İndirekt nedenlerle oluşanlarda tümör hücreleri azdır; ya da yoktur. (İndirekt nedenler “ sitopatolojik değerlendirme” bölümünde gerçek negatifliğe yol açan durumlar olarak anlatılmıştır). Malign efüzyonlar malignitenin başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu özellikle akciğer karsinomlarında ve mezotelyomada görülür.

Malign efüzyonların genel özellikleri masif, hemorajik ve tekrarlayıcı olmalıdır. Masif efüzyonların yaklaşık 2/3’ü malignite kaynaklıdır. Torasentezden sonra hızlı bir şekilde sıvının tekrar birikmesi, diğer nedenlerden çok maligniteye işaret etmektedir. Sitopatoloji pratiğinde bu özellikten oldukça yararlanılmaktadır. Efüzyona ait ilk örnekte malignite kuşkusunu uyandıran, fakat çeşitli nedenlerle malignitenin kesin tanısı için yeterli olmayan bulgular elde edilebilir. Eğer tanı sorunu doğuran bu efüzyon maligniteye bağlıysa, sıvı hızlı bir şekilde tekrar birikecek ve bunun tekrar değerlendirilmesi ile tanıya ulaşılabilecektir. Sıvı malignite kaynaklı değilse tekrar birikmeyebilir; ya da tekrar ortaya çıkışı uzun zaman alır. Tekrarlayan malign efüzyonlarda sıklıkla tümör hücreleri sayıca artar ve koheziv gruplar oluşturur; böylece sitopatolojik tanı daha kolay hale gelir. Malignite dışı durumlardan kaynaklanan atipi ise zamanla kaybolur. Plevraya invazyon ya da metastaz oluşturan herhangi bir tümör malign plevral efüzyona neden olmaktadır. Çeşitli tümörlerin efüzyona yol açma insidensi farklılıklar gösterir. Malign plevral efüzyona en sık neden olan tümörlerin yerleşimi şöyledir: Akciğer, meme, gastrointestinal sistem, lenforetiküler sistem, over, pankreas. Malign efüzyona neden olan malign mezotelyoma nadir görülen bir tümör olduğu için sıralamada aşağılarda yer almaktadır. Akciğer, meme ve over malignitelerinin % 90’dan fazlası primer tümörle aynı tarafta gelişen plevral efüzyona yol açmaktadır. Geri kalanların pek çoğunda da efüzyon bilateraldir. Diafragma altı organlardan ve memeden kaynaklanan plevral metastazlar genellikle karaciğer metastazının göstergesi olmaktadır. Keza akciğer karsinomunda bilateral plevral efüzyonun olması da karaciğer metastazı varlığına işaret eder. Kansersiz hastalarda gelişen malign plevral efüzyon kötü prognoz göstergesidir.

Malign efüzyonların en az 2/3 ‘üne sitolojik olarak tanı konulabilmektedir. Bunların önemli bir kısmında alınan ilk materyalde tanıya ulaşılmaktadır. Optimum örnekleme sayısı üçtür. Malign efüzyonların tanısında sitolojik inceleme histolojik incelemeden daha iyi

sonuç vermektedir ve daha ucuz bir yöntemdir. Sitopatolojik incelemeye biyopsinin eklenmesi tanı duyarlılığını artırmaktadır. Bu özellikle mezotelyoma tanısı için faydalı bir uygulamadır. Plevral biyopsiye göre efüzyonun aspirasyonu nadiren komplikasyon oluşturur (1,2,8,10).

Genel Sitolojik Özellikler: Malign efüzyonların çoğunluğu eksüda niteliğinde olmakla birlikte bir kısmı da (% 1-10) transüda özelliğindedir. Efüzyonun patogeneze bağlı olarak sıvıdaki malign hücre sayısı farklılıklar göstermektedir. Lenfatik obstrüksiyon sonucu gelişen efüzyonlarda seyrek, tümör implantasyonuna ve direkt yayılıma bağlı olanlarda orta yoğunlukta, karsinomatozisde bol hücre vardır. Sıvıda malignite tanısının esası, beklenenden farklı özelliklere sahip yabancı hücrelerin varlığının saptanmasına dayanmaktadır. Bu anormal görünümlü hücrelerle zemindeki reaktif mezotel hücrelerinin oluşturduğu iki farklı hücre popülasyonunun varlığının ortaya çıkarılması, malignite tanısında en önemli kriteri oluşturmaktadır (Resim 3).



Resim 3: Plevral sıvıda metastatik adenokarsinom. Belirgin anaplazi gösteren tümör hücreleri birbiriyle birleşme eğiliminde kalabalık yuvarlakça gruplar oluşturmaktadır. Zeminde reaktif mezotel hücreleri ve inflamatuvar hücreler mevcuttur. (Pap boyası,x400)

Bunun yanı sıra belirli malign tümör tipleri için ortak sitomorfolojik malignite göstergeleri mevcuttur: Çok sayıda koheziv hücresel yapı ünitelerinin varlığı efüzyonun büyük olasılıkla malign olduğuna işaret eder. Keza müsin sekresyonu veya keratinizasyon gösteren hücrelerin varlığı, papiller yapı ünitelerinin psammom cisimciği, anormal görünümlü hücrelerin melanin içermesi; tuhaf görünümlü hücrelerin, pleomorfik çekirdekli multinükleer dev hücrelerin ve anormal mitotik figür gösteren hücrelerin varlığı da

önemli malignite göstergeleridir. Kesin malignite kriterleri olarak kabul edilmeseler de bu özelliklerin varlığı malignite tanısı koymak için daha detaylı ve dikkatli bir inceleme için uyarı oluşturmaktadır. Küçük ya da büyük boyuttaki kanser hücrelerini ayırt etmek mezotel hücrelerine yakın, orta boyuttaki hücrelere göre daha kolay olmaktadır. Mezotelyoma bu genel tanısal kuralın dışında kalmaktadır; çünkü dokunun doğal elemanı olan tümör hücreleri yabancı bir popülasyon gibi görülmez (Resim 4).



Resim 4: Malign mezotelyoma. Mezotelyal hücre karakteristiklerini yansıtan büyük gruplar oluşturmuş, sitolojik atipisi belirgin tümör hücreleri görülmektedir. (Pap boyası, x400)

Nadir de olsa bazı metastatik karsinomların (özellikle over ve meme karsinomları) oluşturduğu efüzyonlarda sadece tümöral hücre popülasyonu mevcuttur ve bu hücreler mezotel hücrelerine oldukça benzerlik göstermektedir. Farklı bir hücre popülasyonunun ayırt edilemediği böyle durumlarda tanı yanılığarı oluşmaktadır.

Sitopatolojik değerlendirmeyi yapan kişinin atipik mezotel hücrelerini ve reaktif mezotelyal hiperplaziyi malign hücrelerden ayırt edebilmesi için malign tümörlerin çeşitli tiplerinin ve subtiplerinin efüzyon preparatlarındaki sitomorfolojik özellikleri hakkında bilgi birikimine sahip olması gereklidir. Maligniteyi belirleyen tek bir bulgu olmadığı için tanı koyarken hücrelerin kendilerine ait özelliklerin yanı sıra, efüzyon preparatlarının incelenmesinde kullanılan diğer parametreler de değerlendirmeye alınır. Bir hücrenin biyolojik aktivitesini belirleyen en önemli eleman nukleus olduğundan nukleusa ait değişiklikler maligniteyi belirleyen en önemli kriterlerdir. Malign nukleuslar genellikle büyük olup nukleus / sitoplazma oranı artmıştır. Kromatin dağılımı anormal, nukleus sınırı düzensizdir. Nukleoller büyük ve anormal şekillidir. Hücre diferansiyasyonunu belirleyen

sitoplazmik özellikler değerlendirilerek farklı tümör tipleri ayırt edilmeye çalışılır. Bu hücresel özellikler dışında tanıya katkı sağlayan sitolojik parametreler şu şekilde özetlenebilir: Hücrelerin gruplaşma özellikleri (büyük gruplar oluşturma ya da tek tek dağılma), hücre gruplarının kenar özellikleri (ortak ve düz ya da yumru yumru olan kenar), hücre şekilleri (tuhaf ya da alışılmışın dışında şekiller), hücre yüzeyi (iyi sınırlanmış hücre kenarı ya da uzun mikrovillusların varlığı), hücrelerin özgün sitolojik özelliğe veya özel yapı elemanlarına sahip olması (keratinizasyon, palizadik dizilim, psammom cisimciği, vb.), zemin özellikleri (kan, kronik inflamasyon, masif karyoreksis gibi) (1,2,39).

Ayırıcı Tanı: Tanımlanan sitolojik parametrelerin sergilediği özellikler birarada değerlendirilerek sitopatolojik tanıya ulaşılmaya çalışılır. Bu süreç sırasında çeşitli konularda tanısal problemler yaşanmaktadır. Tanısal problemler en çok reaktif mezotelyal hiperplazi – karsinom; reaktif mezotelyal hiperplazi - mezotelyoma ve mezotelyoma - adenokarsinom ayırımlarının yapılmasında yaşanmaktadır. Bu patolojik durumların herbiri için spesifik ve ayırıcı tanıda önemli yeri olan ayrıntılı sitomorfolojik özellikler tanımlanmaktadır. Bu özellikler çerçevesinde yapılan değerlendirmede ayırımın net olarak yapılamadığı durumlarda yardımcı yöntemler kullanılmaktadır. Mezotelyoma-adenokarsinom ayırımında belirli oranda fayda sağlayan çeşitli özel boyalar mevcuttur. Bu amaçla en sık kullanılan özel boyalar ve boyanma özellikleri Tablo-I 'de özetlenmiştir (1,2,4,5,7,).

Tablo I: Adenokarsinom ile mezotelyomanın ayırıcı tanısında kullanılan özel boyalar.

Boyalar	Mezotelyoma	Adenokarsinom
PAS	(+)	(+)
PAS-diastaz	genellikle (-)	sıklıkla (+)
Mucicarmine	genellikle (-)	sıklıkla (+)
Alcian blue	genellikle (+)	sıklıkla (+)
Alcian blue-hyaluronidaz	(-)	(+)

Bu problem olguların çözümünde kullanılan bir diğer yardımcı yöntem de immunositokimya'dır. Bu amaçla kullanılan ya da denenmekte olan çok sayıda immun boya mevcuttur; fakat rutin kullanım için, spesifik

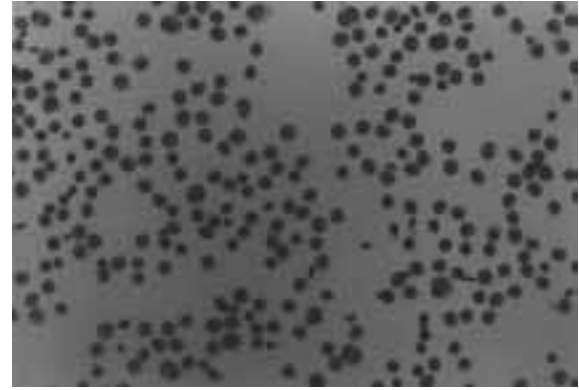
olarak mezotel hücrelerini boyayan güvenilir bir belirleyici henüz elde edilememiştir. Bu nedenle mezotelyoma tanısı koyarken rutinde kullanılan birçok immün boya ile tümör hücrelerinin pozitif boyanma göstermemesine güvenmek gerekmektedir. Bu immün boyaların çoğunluğu adenokarsinom belirleyicileridir. Bunların yanı sıra, mezotelyal diferensiyasyonu destekleyici nitelikteki belirleyicilerin de çalışmaya eklenmesi tanı doğruluğuna katkı sağlamaktadır. Bu nitelikte çeşitli antikolar mevcut olmakla birlikte en sık kullanılanlar calretinin ve CK5/CK6'dır. Adenokarsinom belirleyicileri olarak kullanılan immün boyaların pozitif boyanma oranları, hücre kökenine bağlı olarak çeşitli adenokarsinom sınıfları arasında değişkenlik göstermektedir. Bu yüzden immunositokimyasal çalışmanın sensitivitesini arttırmak için farklı antikoları içeren bir panel uygulanması ve hedeflenen antijen için spesifitesi ve sensitivitesi en yüksek antikoların seçilmesi önerilmektedir. Sitopatoloji pratiğinde malign efüzyonların ayırıcı tanısında en çok kullanılan immün boyalar ve boyanma özellikleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Tablo II: Malign efüzyonların ayırıcı tanısında kullanılan immunositokimyasal profil.

	EMA	CEA	Ber-EP4	B72.3	LeuM1	CK5/6	Calretinin
Reaktif mezotel proliferasyonu	(-/+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
Mezotelyoma	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
Adenokarsinom	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)

Bunların dışında efüzyondaki malign hücreleri ortaya çıkarabilmek için, özellikle reaktif mezotelyal hiperplazi-mezotelyoma ayırımında kullanılan immün boyalar da mevcuttur. Kromozomal değişikliğin göstergesi olan p53, proliferatif aktiviteyi belirleyen Ki67 (MIB 1) ve PCNA antikoları ile bu konuda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Epitelyal belirleyicilerden en az ikisi ile pozitif boyanma gösteren bir tümörün mezotelyomadan çok adenokarsinom olma olasılığı yüksektir. Ancak tüm epitelyal belirleyiciler negatif olsa bile adenokarsinom olasılığı tümüyle dışlanamaz. Buradan anlaşılacağı gibi, kullanılan bu immün boyaların hemen hiçbirinin spesifitesi olmadığından sonuçlar değerlendirilirken çok dikkatli olunması gerekir. Sitopatolojik tanı netleştirilirken immün boya sonuçları, diğer sitomorfolojik özellikler ve klinik verilerle bir arada değerlendirilerek karara varılmaktadır.

Reaktif lenfoid hücrelerle lenfoma ayırımı konusunda da tanıl sorular yaşanabilmektedir (Resim 5).



Resim 5: Plevral sıvıda malign lenfoma. Hücrelerin hemen tümü monomorfik karakterdeki immatür görünümlü lenfoid hücrelerden oluşmaktadır. (Pap boyası, x400)

Sadece sitomorfolojik özelliklere dayanılarak, lenfositten zengin efüzyon oluşumuna yol açan benign bir olayla küçük hücreli lenfoma infiltrasyonunun ayırımını yapmak hemen hemen imkansızdır. Bu durumlarda doğru tanıya ulaşmada klinik hikaye oldukça önemlidir. Tanıyı desteklemek için lenfoid hücre popülasyonunun fenotipik özelliklerini belirleyen yardımcı çalışmalar da yapılmaktadır.

Malign efüzyonu olan hastalarda tümör hücrelerinin orijinini belirlemek, tedavi planı açısından oldukça önemlidir. Daha önce bilinen bir malignitesi olan hastalarda gelişen ve malign olduğu saptanan efüzyonlardaki tümör hücrelerinin orijinal tümöre mi, yoksa ikinci bir primer tümöre mi ait olduğunun saptanması gereklidir. Tümör hücrelerinin orijininin belirlenmesinde klinik bilginin ve sitomorfolojik özelliklerin birarada değerlendirilmesi çoğunlukla yeterli olmaktadır. Sonuca gidilemeyen olgularda mevcut sitomorfolojik bulgular dahilinde düşünülen olası tümör tipleri arasında ayırım yapabilmek için immunositokimyasal çalışmalar uygulanır.

Sitopatolojik Tanı: Sitopatolojik değerlendirme sonuçları genellikle deskriptif terminoloji kullanılarak rapor edilmektedir. Bunlar şu başlıklar altında toplanabilir: “ Malign hücre saptanmadı ”, “ şüpheli hücreler mevcut ”, “ malign hücreler mevcut ”. Şüpheli olarak bildirilen bir olguda ya hücreler dejenerasyon olduğu için sitomorfolojik özellikleri iyi seçilememektedir; ya da malignite tanısını netleştirmek için hücre sayısı çok yetersizdir. Bu durum materyalin

% 5'inde ortaya çıkmaktadır. Böyle tanıda netliğin sağlanmadığı olgularda örnekleme tekrarlanması gerekir; çünkü iki-üç örnekleme yapıldığında maligniteyi saptama oranının tek örnekleme göre yaklaşık % 30 civarında arttığı gösterilmiştir (4,5,7,9,11).

İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ (İİAB)

Şüpheli kitlelere bir iğne ile girilerek negatif basınç altında yapılan aspirasyonla hücre elde etmeyi amaçlayan İİAB yönetimi, hemen tümüyle plevranın primer tümörlerinin tanısında kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ya da ultrasonografi rehberliğinde yapılan İİAB'nde en iyi sonucu elde edebilmek için tanımlanan İİAB yönteminin her aşaması titizlikle uygulanmalıdır. İİAB materyalinden yayma preparat hazırlanırken lamlara aktarılan aspiratın olabildiğince ince yayılmasına özen gösterilmelidir. Hazırlanan yayma preparatlar uygulanacak boya yöntemine göre ya % 95'lik alkolde fikse edilir; ya da havada kurutulur. İİAB ile elde edilen materyalden rutin sitopatolojik değerlendirmenin yanı sıra efüzyonlarda uygulanan yardımcı çalışmalar da yapılabilmektedir. Bu çalışmaların amaçlayan İİAB'nde materyal uygulanacak tekniğin prensiplerine göre alınıp ilgili laboratuara iletilmelidir. İİAB'nde tanı için yeterli materyal elde etme konusunda aspirasyonu yapan hekim ile sitopatolog arasındaki işbirliği oldukça yararlı olmaktadır. Yapılan çalışmalar İİAB'nin, özellikle plevral tümörlerin tanısında etkin bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. DeMay RM. Fluids. In: The art & science of cytopathology. Chicago, ASCP Press 1996:257-326.
2. Tao LC. Cytopathology of malignant effusions. In: Johnston WW, ed. ASCP theory and practice of cytopathology. Chicago, ASCP Press 1996;(6): 4-75;255-279.
3. Porcel JM, Alvarez M, Salud A. Should a cytologic study be ordered in transudative pleural effusions? Chest 1999;116:1836-1837.
4. Cibas ES, Ducatman BS. Pleural, pericardial, and peritoneal fluids. In: Cibas ES, ed. Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates. 1996:103-128.
5. Naylor B. Pleural, peritoneal and pericardial fluids. In: Bibbo M, ed. Comprehensive cytopathology. Philadelphia, WB Saunders 1997:541-614.
6. Venrick MG, Sidaway MK. Cytologic evaluation of serous effusions: Processing techniques and optimal number of smears for routine preparation. Am J Clin Pathol 1993;99:182-186.
7. Ramzy I. Body cavity fluids. In: Clinical cytopathology and aspiration biopsy. 2nd eds. New York, McGraw-Hill 2001:205-225.
8. Official statement of ATS. Management of malignant pleural effusions. Am J Crit Care Med 2000;162: 1987-2001.
9. Sheibani K, Esteban J. Pleura, pericardium, peritoneum. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, eds. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. 3rd eds. New York, Churchill Livingstone 1997; vol. 2:1324-1342.
10. Garcia LW, Ducatman BS, Wang HH. The value of multiple fluid specimen in the cytological diagnosis of malignancy. Mod Pathol 1994;7:665-668.
11. Dabbs DJ. Immunocytochemistry. In: Diagnostic immunohistochemistry. New York, Churchill Livingstone 2002:625-639.
12. Knudsen DU, Nielsen SM, Haili J, Christensen J, Kristensen S. Ultrasonographically guided fine-needle aspiration biopsy of intrathoracic mass. Acta Radiol 1996;37:327-331.