

MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLARDA ETİYOLOJİ VE FİZYOPATOLOJİ

Onur Fevzi ERER*

Plevra değişik büyüklükteki mezotel hücrelerinin oluşturduğu 18-20 m genişliğinde bir tabaka olup normalde düz, parlak ve semitransparan bir görünümü vardır.

HİSTOLOJİK YAPISI

1. Mezotel hücre tabakası
2. Submezotelyal bağ dokusu (endoplevra)
3. Süperfişiyel elastik tabaka (ana tabaka; bu tabakanın kalınlığı canlı türleri arasında farklılık gösterebilir: * ince visseral plevralı canlılar (tavşan, kedi, köpek) / * kalın visseral plevralı canlılar (koyun, at, insan) .
4. Subplevral bağ dokusu (vasküler tabaka)
5. Derin fibroelastik tabaka' dan oluşur. (1)

Son 20 yıla kadar, 1864 yılında Starling EH. ortaya koyduğu ve 1927 yılında Neegard K. geliştirdiği görüşler doğrultusunda plevral sıvının pariyetal plevradan salındığı ve visseral plevradan emildiği düşünülmekteydi. Burada temel alınan düşünce basınç farklarının oluşturduğu dengelerdi. Ancak son dönemlerde yapılan araştırmalar plevral sıvı döngüsünün sadece basınç farklarıyla açıklanamayacağı yönündedir. Bu nedenle mezotel hücreler ve bu hücreler arasında bulunan stoma denen açıklıklar önem kazanmıştır. Stomalar submezotelyal lenfatik lacunalar ile doğrudan bağlantı halindedirler. Visseral plevrada plevral boşlukla bu tür doğrudan lenfatik bağlantılar gösterilmemiştir. Ayrıca türler arasında özellikle visseral plevra kanlanması farklılıklar gösterdiği ortaya konmuştur. (İnce visseral plevralı canlılarda visseral plevra kanlanması pulmoner arterlerle olurken, kalın visseral plevralı canlılarda bronşiyal arterlerle kanlanma olur.) Bu bilgiler ışığında sıvının pariyetal plevradan salındığı ve pariyetal plevradaki stomalar aracılığı ile lenfatik sistem tarafından emildiği düşünülmektedir. Pariyetal plevra lenfatik sisteminin oluşan sıvının 20-30 kat fazlasını emebilecek kapasitede olduğu gösterilmiştir. Patolojik olarak plevra sıvısının arttığı durumlarda visseral plevra da olaya katılarak sıvı emilimi ve oluşumuna katkı sağlayabilir, ayrıca

* İzmir Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR.

Starling kanunları da daha etkili olmaya başlar. (2,3) Plevral efüzyonların etiyojisinde; ABD'de yıllık insidanslarında KKY, parapnömonik ve malignite ilk sıralarda yer alırken, Türkiye 'de plevral sıvı nedenleri arasında tüberküloz, malignite ve parapnömonik efüzyonlar ilk sıralarda yer almaktadır. Malign Plevral Efüzyon (MPE) nedenleri yurtdışındaki çalışmalarda akciğer, meme, lenfoma olarak sıralanırken yurdumuzdaki çalışmalarda akciğer, meme ve mezotelyoma sıralaması dikkati çekmektedir. (4,5)

MALİGNİTEYLE İLİŞKİLİ PLEVRAL EFÜZYONLARI İKİ GRUPTA İNCELEYEBİLİRİZ

1. Malign plevral efüzyonlar: Plevral sıvıda veya plevral dokuda malign hücrelerin gösterildiği plevral efüzyondur.
2. Paramalign plevral efüzyonlar: Plevral sıvıda veya dokuda malign hücrelerin gösterilemediği malignite ile birlikte olan plevral efüzyondur. Bu tümörün direkt plevral yapıyı atake etmediği durumlarda karşımıza çıkar. Bu tür sıvılar tümör evrelemesinde dikkate alınmamalıdır.

MPE VE PRİMER TÜMÖR AÇISINDAN BAZI KLİNİK ÖZELLİKLERİ İNCELEYECEK OLURSAK

MPE, akciğer kanserlerinde komşuluk yoluyla ya da tümör embolileri ile olur. En sık adeno karsinomlar plevral efüzyonlarla birlikte.

Pariyetal plevra metastazları, visseral plevra tutulumu olmadan tek olarak nadiren meydana gelmektedir. Pariyetal plevra tutulumu; Daha önceden varolan ya da malign süreç ile oluşmuş olan plevral adezyonlarla visseral plevradan yayılım ile oluşabileceği gibi visseral plevradan eksfoliyel hücrelerin pariyetal plevraya implante olması ile de oluşabilir.

Kontrlaterale plevra tutulumu ve diyafragma altı primer tümörlerden plevra metastazı; Genelde karaciğerden hematojen yolla üçüncül bir yayılımı göstermektedir. Meme kanserlerinde plevra tutulumu lenfatik invazyon sonucu ipsilateral ya da karaciğer tutulumundan sonra bilateral veya kontrlaterale plevral efüzyon şeklinde meydana gelir.

Non-Hodgkin lenfomada plevral efüzyon; Doğrudan plevral veya pulmoner infiltrasyon (lenfomatöz invazyon) ile oluşur. Hastalığın ilk bulgusu olabilir.

Hodgkin lenfomada plevral efüzyon; Mediastinal lenf nodlarına bağlı lenfatik drenaj bozulması ile oluşur. İleri dönemde plevral efüzyon sıklığı artmaktadır. (4,6)

MALİGN BİR PATOLOJİDE PLEVRAL SIVI OLUŞUM MEKANİZMALARI DÖRT BAŞLIK ALTINDA İNCELENEBİLİR

- Tümörün lokal etkisi
 - Tümörün sistemik etkileri
 - Tedavi komplikasyonları
 - Plevranın doğrudan malign hücrelerle tutulumu
- İlk üç mekanizma genelde paramalign efüzyon oluşumundan sorumludur. (6)

Tümörün lokal etkisine bağlı olarak; Lenfatik drenajın obstrüksiyonu, bronş obstrüksiyonu, duktus torasikusun obstrüksiyonu, vena cava superior sendromu, perikardiyal tutulum olabilir. Ayrıca büyük miktarda asit varlığında peritondan plevril boşluğa geçiş olması sonucunda plevril efüzyon gelişebilir.

Tümörün sistemik etkileri olarak; Pulmoner emboli ve hipoalbuminemi gelişmesi durumunda plevril efüzyon gelişebilir.

Radyoterapi sonrası erken dönemde plörit gelişimine, geç dönemde de mediasten fibrozisi, konstrüktif perikardit gelişimine bağlı olarak plevril efüzyon oluşabilir.

Kemoterapötik ilaçlardan; Methotrexat, procarbazine, siklofosfamid, mitomycin, bleomycin plevril efüzyon oluşumundan sorumlu olabilir.

Plevranın doğrudan malign hücrelerle tutulumu sonucunda;

- Hücresel geçirgenlik artışı
- Lenfatik drenaj azalması
- Damarsal tutulum ve geçirgenlik artışı
- Tümör nedenli anjiogenezis
- Basınç değişiklikleri

ile plevril efüzyon oluşmaktadır.

Son yıllarda malign plevril efüzyon oluşumunda moleküler mekanizmalar oldukça popülerlik kazanan konulardandır. Temel olarak, kapiller permeabilite artışı ve tümör anjiogenezisi yapan sitokinler üzerinde yoğunlaşan araştırmalarda ön plana çıkan en önemli sitokinler, Transforming growth factor - beta (TGF-β) ve Vascular endothelial growth factor (VEGF)' dir.

TGF-β; Tümör hücrelerinden ve mezotel hücrelerinden salgınır. Endotel hücrelerinde strüktürel ve fonksiyonel hasar oluşturur salgınır. Tümör progresyonu, fibrojenik, anjiogenik ve immunsupresif etkileri vardır. Hayvan

deneylerinde enflamasyon yapmadan daha fazla kollagen depolanmasını sağlayarak çok iyi plöredez yaptığı da saptanmıştır. Ayrıca VEGF üretimini artırarak plevril sıvı oluşumunu artırır. (7)

VEGF; 34-45 kDa ağırlığında disülfid bağları ile birbirine bağlanmış dimerik glikoproteindir. Malign hücrelerden ve enflamatuar hücrelerden salgınır. TNF-α, TGF-β, IL-8; endotelial ve enflamatuar hücrelerden VEGF salgınımını artırır. Vasküler permeabiliteyi en fazla artıran maddelerdendir (histaminden 10 bin kat daha güçlü). Çok iyi anjiogenik bir faktördür. 2 şekilde anjiogenezis yapar:

1. Endotel hücrelerinin çoğalmasını, migrasyonunu sağlar ve onların gen paternlerini değiştirir.
 2. Endotel hücrelerini fibrinojene karşı hiperpermeabl hale getirir ve ekstravasküler alanda pıhtılaşmasını sağlar. Fibrin jel oluşur. Fibrin jel sayesinde yeni oluşan damarlar için destek doku oluşmuş olur. (8)
- TGF-β ve VEGF ile ilgili çalışmalar devam ettikçe anti-TGF-β ve anti-VEGF tedaviler klinik kullanıma girerek anti-tümör tedavi ve MPE tedavisinde gelişmeler olacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sahn SA. The Pleura. Am Rev Respir Dis 1988;138: 184-234.
2. Pistolesi M, Miniati M, Giontini C. Pleural liquid and solute exchange. Am Rev Respir Dis. 1989;140: 825-847.
3. Misserochi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J. 1997;10:219-225.
4. Sahn SA. Malignant pleural effusions. In: Fishman AP. ed. Pulmonary Disease and Disorders. 3rd ed. 1998. Vol 1:1430-1452.
5. Arbak P, Karacan Ö, Erden F ve ark. A.Ü Tıp Fak. 1990-94 yılları arasında izlenen plevril sıvılı olguların özellikleri. Tüberküloz ve Toraks 1998;46: 256-263.
6. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. Eur Respir J;1997;10:1907-1913.
7. Lee Y, Teixeira LR, Devin CJ ve ark. Transforming growth factor-beta2 induces pleurodesis significantly faster than talc. Am J Respir Crit Care. 2001;163: 640- 644.
8. Thickett DR, Armstrong L, Millar A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions Thorax 1999;54:707-710.