



Genç Yaşta Görülen Malign Plevral Mezotelyoma Olgusu

Malignant Pleural Mesothelioma at a Young Age

İlknur Başyigit,¹ Haşim Boyacı,¹ Esra Kuşlu Uçar,¹ Kürşat Yıldız,² Aslı Gül Akgül,³ Serap Argun Barış,¹ Füsün Yıldız¹

Özet

Malign mezotelyoma asbest temasından 20-40 yıl sonra ortaya çıkan, prognozu kötü bir tümördür. Burada 27 yaşında, bilinen asbest teması olmayan bir malign plevral mezotelyoma olgusu sunulmuştur. Sigara öyküsü olmayan bayan hasta nefes darlığı ve yan ağrısı ile başvurdu. Fizik muayenede, sağ alt zonda matite tespit edilen hastanın akciğer grafisinde sağda orta zona kadar uzanan serbest plevral efüzyon ve her iki akciğerde multipl, nodüler dansiteler saptandı. Plevral sıvı incelemesinde hemorajik karakterde eksüdatif efüzyon izlendi. Plevral sıvın ADA seviyesi, ARB ve mikobakteri kültürü negatif bulundu. Sıvı sitolojisi malignite açısından kuşkulu bulunan hastada primer odak araştırması yapıldı. Hastaya torakoskopi planlandı, pariyetal plevrada lokal tümör odakları, visseral plevrada kalınlaşma gözlemlendi. Biyopsi örneklerinin patoloji ve immün boyama sonuçları bifazik malign mezotelyoma olarak raporlandı. Sonuç olarak, malign plevral efüzyon varlığında mezotelyoma olasılığı göz ardı edilmemeli ve tanıyı kesinleştirmek için ayrıntılı immünohistokimyasal inceleme yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Genç yaş, plevral efüzyon, immün boyama, podoplanin, mezotelyoma.

Abstract

Malignant mesothelioma is a tumor with poor prognosis that usually occurs 20-40 years after asbestos exposure. Here, we present a 27-year-old patient with malignant pleural mesothelioma who did not report any asbestos exposure. A female non-smoker was admitted with complaints of chest pain and dyspnea. The physical examination revealed dullness with percussion in the right lower lobe. There was a free-flowing pleural effusion through the right middle zone and bilaterally nodular opacities in chest x-ray. The ADA level, ARB and mycobacterium culture of the pleural fluid were negative. There were some malignant cells in the cytological examination of the fluid, and therefore the primary site of malignancy was evaluated. Thoracoscopy revealed nodular tumoral infiltration in the parietal pleura and thickness of the visceral layer. The pathological examination and immunostaining of the biopsy specimens were reported as biphasic malignant mesothelioma. In conclusion, mesothelioma should be considered in the case of malignant pleural effusion and detailed immunostaining should be performed in order to ascertain the diagnosis.

Key words: Young age, pleural effusion, immunostaining, podoplanin, mesothelioma.

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kocaeli

¹Department of Pulmonary Diseases, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey

²Department of Pathology, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey

³Department of Thoracic Surgery, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 12.07.2014 **Kabul tarihi (Accepted):** 20.08.2014

İletişim (Correspondence): Serap Argun Barış, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli

e-mail: serapargun2002@yahoo.com



Malign mezotelyoma %90 plevra olmak üzere periton ve perikardın seröz yüzeylerinden köken alan bir tümördür. Malign plevral mezotelyoma (MPM) ise plevrayı döşeyen mezotel hücrelerinden köken alan, sık görülmeyen, günümüzde standart bir tedavisi olmayan ve prognozu iyi olmayan plevranın primer malign tümörüdür (1). Malign plevral mezotelyoma gelişiminde en önemli etyolojik faktör çevresel veya mesleki asbest temasıdır. Asbest maruziyeti olguların %70-80'inde gösterilmiştir. Genellikle 50 yaş üzeri bireylerde, asbest veya erionit inhalasyonundan 20-40 yıl sonra ortaya çıkar (2,3).

Mezotelyomaların çeşitli sitomorfolojik ve histolojik tipleri vardır. Tanı aşamasında mezotelyomaların makroskopik ya da mikroskopik olarak akciğer primer adenokarsinomu ve plevranın metastatik karsinomlarından ayırımını yapmak güçtür. Klinik, radyolojik ve histomorfolojik bulgular tanıyı kesinleştirmede yetersiz kaldığında histokimyasal, immünohistokimyasal ve elektronmikroskopik değerlendirmeler devreye girmektedir (4).

Burada 27 yaşında, bilinen asbest teması olmayan, farklı bir klinik tablo ile başvurmuş olan malign plevral mezotelyoma olgusu, malign mezotelyoma ile ilgili bilgilerin güncellenmesi ve plevral sıvıların ayırıcı tanısında immünohistokimyasal değerlendirmenin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU

Sakarya'da doğan ve orada yaşamaya devam eden, 27 yaşında bayan hasta, ev hanımı olup iki ay önce başlayan ve artarak devam eden sağ yan ağrısı ve efor sırasında artan nefes darlığı yakınması ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde özellik saptanmayan hastanın, sigara, ilaç kullanımı ve asbest teması öyküsü yoktu. Soy geçmesinde babasının bir yıl önce tüberküloz geçirdiği öğrenildi. Genel durumu iyi olan hastanın ateş: 37.1°C, Nb: 96/dk, TA: 110/60mmHg, SS: 18/dk idi. Fizik muayenesinde; sağ akciğer alt zonda vibrasyon torasik azalmış olup perküsyonda matite saptandı. Bu bölgede solunum sesleri azalmış idi. Diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, hafif anemi ve hipalbuminemi saptandı. (WBC: 13.500 / mm³, Hb: 11,6 g/dl, Hct: %35,9, trombosit:464.000/mm³, sedimentasyon: 41 mm/h, CRP: 10,54, albümin: 2,5 g/dL) Diğer biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda idi.

PA akciğer grafisinde sağda orta zona kadar uzanan serbest plevral efüzyon ve her iki akciğerde bir kısmı kalsifikasyon gösteren multipl nodüler dansiteler saptandı (Şekil 1). Plevral sıvı incelemesinde hemorajik karakterde

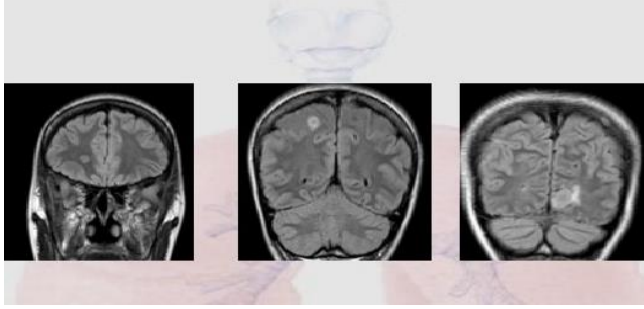
eksüdatif efüzyon izlendi. Plevral sıvı ARB ve mikobakteri kültür sonucu negatif idi ve non-spesifik kültüründe üreme tespit edilmedi. Plevral sıvı adenozin deaminaz enzim (ADA) seviyesi 17 U/l saptandı. Fiberoptik bronkoskopisinde sağda sekonder karina ve orta lob ayırım karinasının künt ve ödemli olduğu, alt lob segmentlerinin dış bası ile daralmış olduğu izlendi. Bronş lavajı ARB, mikobakteri kültürü ve non-spesifik kültürü negatif idi. Bronş lavajının sitolojisinde aşikâr malign hücre izlenmedi. Bununla birlikte plevral sıvı sitolojisinde malignite açısından kuşku hücreler saptanan hastada primer malignite odağı açısından ileri değerlendirme yapıldı. Tümör belirteçlerinden Ca125 değerinde hafif yükselme izlenmiş olup (Ca125: 84,2 U/ml, normal:0-35) ürogenital sistem muayenesi normal bulundu. Diğer tümör belirteçleri normal sınırlarda olan hastanın tiroit, meme, batin USG tetkikleri, kemik sintigrafisi, gastroskopi ve kolonoskopi incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Dış merkezli PET/BT tetkikinde beyinde oksipital lobda FDG tutulumu göstermeyen lezyon izlenmesi üzerine kranial MR çekildi. Sağ pariyetal, frontal ve temporal lobda, sol oksipital lobda tüberküloz ile uyumlu olabilecek, metastazın ekarte edilemediği lezyonlar tespit edildi (Şekil 2). Hastanın ailesinde tüberküloz öyküsü olup, radyoloji bölümü ile konsülte edilen hastanın kranial MR bulguları ön planda tüberküloz lehine değerlendirildi.



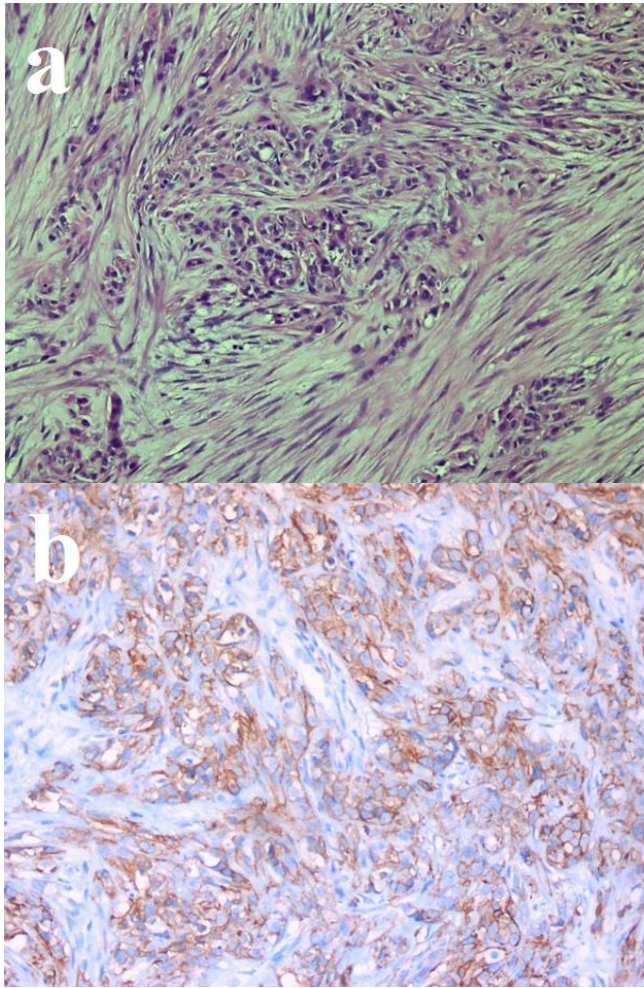
Şekil 1: PA akciğer grafisinde, sağda plevral efüzyon ve bazıları kalsifik olan bilateral parankimal nodüller.

Hastaya torakoskopi yapıldı, pariyetal plevrada lokal tümör odakları, visseral plevrada belirgin kalınlaşma gözlemlendi. Alınan biyopsilerde yaygın bifazik tümör gelişimi izlendi. Morfolojik bulgular malign mezotelyoma ile uyumlu olmakla birlikte yaygın kullanılan mezotel belirteçleri olan antikörler Kalretinin, HBME-1 ve Wilms tümör

(WT-1) için immün reaksiyon izlenmedi. Sitokeratin için bazı odaklarda pozitif reaksiyon görülmesi yanında podoplanin için kuvvetli membranöz reaksiyon saptanması nedeniyle bifazik malign mezotelyoma tanısı konuldu (Şekil 3 a ve b). Toraks maligniteleri konseyinde değerlendirilen hasta, kemoterapisi planlanarak 'Medikal Onkoloji Bölümü'ne devir edildi.



Şekil 2: Kranial MR incelemesinde, sağ parietal ve frontal, sol oksipital lobda nodüler lezyonlar (metastaz, tüberküloz).



Şekil 3a ve b: İmmün histokimyasal boyama sonuçları; (a) Hematoksilen-eozin (HE)X100, (b) Podoplanin x 200.

TARTIŞMA

Plevranın primer tümörleri çok nadirdir ve bunların çoğu mezotelyomalardır. Malign plevral mezotelyoma gelişiminde en önemli etyolojik faktör çevresel veya mesleki asbest temasıdır. Asbest maruziyeti olguların %70-80'inde gösterilmiştir (2,3). Genellikle 50 yaş üzeri bireylerde, asbest veya erionit inhalasyonundan 20-40 yıl sonra ortaya çıkar. Yirmi yedi yaşındaki olgumuz literatürden farklı olarak genç bir hasta olup, bilinen çevresel ya da mesleki asbest maruziyeti olmamasına rağmen mezotelyoma tanısı konulmuş bir olgudur.

Malign plevral mezotelyomada klinik belirtiler spesifik değildir ve genellikle tümörün lokal ilerlemesi ile bağlantılıdır. Dispne ilk belirgin semptomdur. Tümörün göğüs duvarına doğru büyümesi ve interkostal sinirleri tutması ile göğüs ağrısı saptanır (1). Olgumuzda nefes darlığı ve sağda göğüs ağrısı yakınması ile başvurmuştur.

Malign plevral mezotelyomanın radyolojik görünümünün; plevral kalınlaşma (%46), interlobar fissürlerin plevral yüzeylerinde kalınlaşma (%86), plevral kalsifikasyon (%20) ve plevral efüzyon (%74) şeklinde olabileceği belirtilmiştir (5). Plevral efüzyonlarda sıvının iç yüzeyi düzensizdir ve efüzyona genellikle irregüler nodüler plevral kalınlaşma eşlik eder. Sağ hemitoraks, sol hemitorakstan daha fazla tutulur (oran %60'a %40) (6). Olgumuzda da sağda plevral efüzyon izlenmiş ve radyolojik olarak plevral kalınlaşmanın da efüzyona eşlik ettiği görülmüştür. Livasy ve ark. (7) plevral efüzyon olmadan miliyer, metastatik, parankimal metastazlar ile saptanan mezotelyoma olguları tanımlanmışlardır. Akciğerde multipl kalsifiye nodüllerin varlığında; enfeksiyonlar (miliyer tüberküloz, histoplazmozis, suçiçeği), pnömokonyozlar, hemosiderozis, amiloidoz, metastatik pulmoner kalsifikasyon, alveoler mikrolityazis ve metastaz akla gelmelidir (8). Olgumuzda da her iki akciğer parankiminde bazıları kalsifik multipl nodüller izlenmiştir. Ancak babasında tüberküloz geçirme öyküsü olan, kranial MR'da da ön planda tüberkülozla uyumlu dansiteleri olan hastada akciğerdeki kalsifik lezyonların granülom olabileceği düşünülmüştür.

MPM'de de tanı histopatolojik incelemeye dayanır. Balgam ve bronş lavajı sitolojisi negatiftir. Bronkoskopide plevral efüzyon ve kalınlaşmalara bağlı olarak dış bası görülse de endobronşial lezyon görülmez (1). Olgumuzda da bronkoskopide endobronşiyal lezyon izlenmemiş, sağ alt lob segmentlerinde dış basıya bağlı daralma tespit edilmiştir. Hastaların yaklaşık %90'ı plevral efüzyonla başvurduklarından ilk tanı yöntemi sitolojik inceleme için torasentez olmalıdır (1). Plevral sıvının ana özeliği eksüda niteliğinde ve pleomorfik (seröz, serohemorajik, hemora-

jik) olmasıdır. Olguların yaklaşık yarısında plevral sıvı hemorajik görünümündedir (9). Ayrıca sıvıda yer yer kümeler halinde toplanmış atipik yapıda mezotelyal hücreleri görülebilir. Bu hücreler malign plevral tutulum ve işlev sırasında plevral yüzeyde oluşan hücresel soyulma/dökülme nedeniyledir. Mezotel hücrelerinden oluşan hücre kümelerinin varlığı ve çok sayıda olması, esasen plevral boşluktaki malign tümöral gelişim ve seyri temsil eder (1). Tanı aşamasında ilk basamak olmakla birlikte, plevral sıvının sitolojik incelemesi ile tanı oranı düşüktür (10). Torakoskopi ya da torakotomi ile plevral lezyonlardan görerek, yeterli büyüklükte ve çok sayıda doku örneği alınabilir. Olgumuzda da eksüda vasfında ve hemorajik görünümde plevral sıvı izlenmiş olup, plevral sıvının sitolojik incelemesinde şüpheli malign hücreler görülmekle birlikte kesin tanı konulamamıştır. Video assisted thoracoscopy (VATS) yapılan hastada alınan biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal değerlendirilmesi sonrası malign mezotelyoma tanısı konulmuştur.

Malign plevral mezotelyoma genellikle lokal invazyonla ilerleyen bir tümördür ve tanı esnasında metastazlar nadiren görülür. Tümör, patolojik olarak pariyetal plevradan köken alarak genellikle bir hemitoraksın alt yarısından başlayarak plevral boşluğa doğru büyür. Bu büyüme sırasında yer çekimi etkisiyle yoğun bir şekilde malign hücreler soyularak diafragmatik plevral yüzey olmak üzere alt plevral yüzeylere dökülür. Böylece implantasyon yoluyla yeni tümöral alanlar oluşur (1). Ancak ileri evrelerde kontralateral akciğere, beyine ve ekstra torasik yerlere metastazlar olabilir.

Histopatolojik değerlendirmede mezotelyoma tanısı adenokarsinom ile karışmaktadır. Adenokarsinom ile epiteloid mezotelyoma ayrımı için, çeşitli histokimyasal yöntemler kullanılır. Scherpereel ve ark. (11) çalışmalarında immünohistokimyasal olarak adenokarsinoma ile epitelial MPM ayırımında; mezotelyomada Kalretinin ve Keratin CK5/6 %60-100, Wilms tümör antijen-1 (WT-1) %43-93 ve Podoplanin %80-100 pozitif iken, adenokanserlerde genellikle bunlar negatif bulunmuştur. Yine aynı makalede karsinoembriyjenik antijen (CEA), tiroit transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) ve CD15'in mezotelyomada daima negatif iken adenokanserlerde genellikle pozitif olarak boyandığı belirtilmiştir. Olgumuzun immünohistokimyasal değerlendirilmesinde anterior/posterior pariyetal plevradan, diafragmatik yüzden alınan tüm biyopsilerde bifazik tümör gelişimi izlenmiş ve yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede; Kalretinin ve sitokeratin fokal (+) izlenirken, TTF-1 (-) boyanmıştır. Sitokeratin için bazı odaklarda pozitif reaksiyon görülmesi yanında podoplanin için

kuvvetli membranöz reaksiyon saptanması ile bifazik malign mezotelyoma tanısı konulmuştur.

Malign plevral mezotelyomada tedavi seçenekleri cerrahi, kemoterapi ve cerrahi + kemoradyoterapiyi (çoklu tedavi seçeneği) içermektedir (12). Bu tedavi seçeneklerine rağmen MPM prognozu kötü bir tümördür. Yaşam süresi serilerde değişmekle birlikte (6-17 ay) ortalama süre 12 ayın altındadır (13). Ülkemizde yapılmış olan, malign mezotelyomanın klinikopatolojik özelliklerini ve sürvi özelliklerini değerlendiren çok merkezli çalışmada tek başına cerrahi ya da kemoterapi yerine çoklu tedavi modalitelerinin sürviyi arttırdığı gösterilmiştir. Tek başına cerrahi yapıldığında ortalama sürvi 6 ay iken, cerrahi sonrası adjuvan tedavi alanlarda 24 ay bulunmuştur (12). Olgumuz hastanemiz toraks maligniteleri konseyinde değerlendirilmiş olup Pemetrexed+sisplatin tedavisi başlanmıştır. Tedavinin 3. ayında çekilen kontrol grafisinde plevral efüzyonda gerileme izlenmiştir (Şekil 4). Hasta şuan Medikal Onkoloji Anabilim Dalı tarafından takip edilmektedir.



Şekil 4: Tedavi sonrası kontrol grafide plevral efüzyonda gerileme.

Sonuç olarak; malign plevral efüzyon varlığında yaş önemli olmaksızın mezotelyoma olasılığı göz ardı edilmemeli ve tanıyı kesinleştirmek için ayrıntılı immünohistokimyasal inceleme yapılmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - İ.B., H.B., E.K.U., K.Y., A.G.A., S.A.B., F.Y.; Tasarım ve Dizayn - İ.B., H.B., E.K.U., K.Y., A.G.A., S.A.B., F.Y.; Denetleme - İ.B., H.B., E.K.U., K.Y., A.G.A., S.A.B., F.Y.; Kaynaklar -; Malzemeler - İ.B., H.B., E.K.U.; Veri Toplama ve/veya İşleme - İ.B., H.B., E.K.U., A.K., K.Y., S.A.B.; Analiz ve/veya Yorum - İ.B.; Literatür Taraması - S.A.B., E.K.U.; Yazıyı Yazan - S.A.B., E.K.U.; Eleştirel İnceleme - İ.B., S.A.B.

KAYNAKLAR

1. Arslan S. Malign plevral mezotelyoma. In: Yücel O, Genç O, eds. Plevra hastalıkları ve tedavisi. Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık; 2011:45-50.
2. Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, Sporn T, Vollmer RT. Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: a clinicopathological correlation of 1445 cases. *Ultrastruct Pathol* 2002; 26:55-65. [\[CrossRef\]](#)
3. Wagner JC. Mesothelioma and mineral fibers. *Cancer* 1986; 57:1905-11. [\[CrossRef\]](#)
4. Gün S, Kandemir B, Kefeli M, Yıldız L, Barış S, Karagöz F. The role of D2-40, and podoplanin in differentiating mesotheliomas from primary adenocarcinomas of the lung and metastatic carcinomas of the pleura. *Turk J Pathol* 2010; 26:189-95. [\[CrossRef\]](#)
5. Kawashima A, Libshitz HI, Lukeman JM. Radiation-induced malignant pleural mesothelioma. *Can Assoc Radiol J* 1990; 41:384-6.
6. Bech C, Sørensen JB. Polyneuropathy in a patient with malignant pleural mesothelioma: a paraneoplastic syndrome. *J Thorac Oncol* 2008; 3:1359-60. [\[CrossRef\]](#)
7. Livasy CA, Tishko DJ, Maygarden SJ. Miliary pulmonary metastases from a clinically occult pleural mesothelioma. *Ann Diagn Pathol* 2003; 7:249-53. [\[CrossRef\]](#)
8. Khan AN, Al-Jahdali HH, Allen CM, Irion KL, Al Ghanem S, Koteyar SS. The calcified lung nodule: What does it mean? *Ann Thorac Med* 2010; 5:67-79. [\[CrossRef\]](#)
9. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. Philadelphia: Saunders; 1994:2222-30.
10. Metintaş M. Mezotelyoma. In: Göksel T, Özlü T, eds. *Akciğer ve plevra maligniteleri tedavisi*. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık; 2008:78-111.
11. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35: 479-95. [\[CrossRef\]](#)
12. Elkiran ET, Kaplan MA, Sevinc A, Aksoy S, Demirci U, Seker M, et al. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma in Turkey: clinicopathologic and survival characteristics of 282 patients. *Med Oncol* 2012; 29:3147-54. [\[CrossRef\]](#)
13. Metintaş M, Metintaş S, Uçgun İ, Gibbs AR, Harmancı E, Alatas F, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med* 2001; 95:829-35. [\[CrossRef\]](#)