



Akciğer Kanserlerine Eşlik Eden Plevra Sıvısı

Pleural Effusions Associated with Lung Cancers

Naciye KARATAŞ¹, Ege GÜLEÇ¹, Ümran TORU¹, Peri ARBAK¹, Ali Nihat ANNAKKAYA¹

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, DÜZCE

ÖZET

Plevra sıvısının eşlik ettiği akciğer kanseri tablosunda prognozun sıklıkla kötü olduğu bilinmektedir. Kliniğimizde 2003-2009 yılları arasında görülmüş plevra sıvısının eşlik ettiği 44 akciğer kanseri hastasının kayıtları değerlendirildi. Olguların 39 (%88.6)'u erkek, 5 (%11.4)'i kadındı. Olguların yaş ortalaması 62.8 ± 11.7 (36-93) idi. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı olgu sayısı 33 (%75.0) iken, küçük hücreli akciğer kanseri tanılı olanların sayısı 11 (%25.0) idi. KHDAK olgularının çoğunluğunu (16 olgu) yassı hücreli akciğer Ca oluştururken, kalanları (yedi olgu) adenokanser, büyük hücreli (iki olgu) ve tiplendirilememiş (sekiz olgu) idi. Olguların çoğunlukla T4 (%43.2), N1 (%27.3), M0 (%43.2) ve evre 4 (%36.4) dağılımına uyduğu gözlemlendi. Olguların plevra sıvısı sıklıkla sağ akciğerde (%43.2), minimal (%45.5), kitle ile aynı tarafta (%88.6), eksüda içeriğinde (%61.4), mikroskopik olarak direkt muayene ile değerlendirilmemişti (%61.4). Kemoterapi uygulanan ve sıvıda regresyon gözlenen olguların oranı ilk kürde yüksek iken sonraki kürlerde azaldı (%39.1 → %9.1). Plevra sıvısı stabil kalan olguların oranı ilk kürden itibaren artarak tüm kürlerde %50'nin üstünde seyretti (%56.6 → %63.6). Plevra sıvısında progresyon gözlenen olguların oranı ilk kürden son kürlere giderek artış gösterdi (%4.3 → %27.3). Sonuçta; akciğer kanserlerinde plevra sıvısının daha sıklıkla ileri evrelerde izlenebildiği, olguların çoğunun minimal sıvılı olduğu ve kitle ile sıvının aynı tarafta yer aldığı gözlemlendi. İlk kürde sağlanan sıvıda regresyon yanıtının diğer kürlerde azaldığı ve sıvıda progresyon oranının ilerleyen kürlerde arttığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, plevra sıvısı.

SUMMARY

It has been known that prognosis is poor in lung cancer with pleural effusion. The records of 44 lung cancer patients with pleural effusion admitted to our clinic between 2003-2009 were evaluated. Thirty nine patients (88.6%) were male and five of them were (11.4%) female. Mean age of patients was 62.8 ± 11.7 (minimum 36-maximum 93) years. Thirty three patients (75.0%) were diagnosed as non small cell lung cancer (NSCLC) whereas remaining (25.0%) were presented as small cell lung cancer. Most of the cases (16/33) were diagnosed as squamous cell cancer in patients with NSCLC whereas the remaining were adenocarcinoma (seven cases), large cell cancer (two cases) and non-classified NSCLC (eight cases). The stages in most of the cases were presented as T4 (43.2%), N1 (27.3%), M0 (43.2%) and stage (36.4%). Pleural effusion was in right side (43.2%) and minimal (45.5%) in size in the majority of cases. Most of the pleural effusions were in the same side with tumor (88.6%), were exudative (61.4%) and were not evaluated microscopically (61.4%). The ratio of the patients underwent chemotherapy and presented with regression in pleural effusion was high after the first course then it decreased in the later courses (39.1% → 9.1%). The ratio of patients whose effusions remained stable after the first course increased in the later courses and remained above 50% (56.6% → 63.6%). The ratio of patients with progressive pleural effusions increased in the later courses (4.3% → 27.3%). In conclusion; pleural effusion might be mostly seen in the later stages of lung cancer. Most of the pleural effusions were minimal and located at the same side with tumor. The regression response that was achieved in the first course of chemotherapy decreased in the later courses. Progression in pleural effusions increased in the later courses.

Key Words: Lung cancer, pleural effusion.

GİRİŞ

Akciğer kanseri olgularının %8-15'inde plevra tutulumu görülmektedir (1). Akciğer kanseri düşünülen olguda plevra sıvısı eşlik etmekteyse malign veya benign sıvı ayırımı için torasentez ve sitolojik değerlendirme önemlidir. Akciğer kanserinde plevra sıvısı birikimi tümörün plevraya invazyonu sonucu, doğrudan plevra tutulumuna bağlı olmasa da primer tümörün varlığına bağlı olarak (paramalign) ve eşlik eden diğer hastalıklara (konjestif kalp yetmezliği, renal yetmezlik, hipoproteinemi) bağlı olarak görülmektedir. Paramalign plevra sıvısının oluşumunun nedenleri; postobstrüktif pnömoni, duktus torasikusun tıkanıklığına bağlı şilotoraks, pulmoner emboli, radyoterapi ve kemoterapidir (2).

Yapılan çalışmalarda akciğer kanserinde olgularına bağlı malign plevral sıvılara en sık akciğer adenokanserlerinin neden olduğu anlaşılmıştır. Bu tablonun nedenleri ise; adenokarsinomun periferik yerleşimi ve komşuluk yoluyla yayılımıdır (3,4).

Yapılan çalışmalarla karşılaştırmak ve deneyimizi aktarmak üzere 2003-2009 yılları arasında kliniğimizde izlenen plevra sıvısının eşlik ettiği akciğer kanseri olgularını tartıştık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 2003-Ekim 2009 yılları arasında izlenen akciğer kanseri olgularında plevra sıvısının eşlik ettiği 44 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Olguların yaş, cinsiyet, hastalık tanısı, tanı anındaki evresi, eşlik eden plevra sıvısının biyokimyasal, sitolojik ve mikrobiyolojik analizi, tedavi tipleri, verilen kemoterapötiklerin tipleri, plevra sıvısının tedavi sırasındaki ve sonrasındaki seyri kaydedildi. Verileri eksik bulunanlar da (erken ölüm, veri kaybı, dış merkezde tanı alıp tedavi için gelenlerin verileri) plevra sıvısı varlığı temel alınarak çalışmaya alındı. Evreleme 1997 Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubunun ilkelere göre yapıldı (5).

Hastaların kostofrenik sinüsü kapatan veya alt zonun hacmi kadar olan sıvı görünümü 1/3 (minimal), alt ve orta zonun hacmi kadar olan sıvı görünümü 2/3 (submasif), alt ve orta zonun hacminden daha fazla olan sıvı görünümü ise masif plevral sıvı olarak değerlendirildi.

Olguların cinsiyet, kanser tipi, plevra sıvılarının özellikleri, tedavi tipi ve yanıtı gibi özellikleri tanımlayıcı istatistik yöntemlerinden sıklık ölçümleriyle olgu sayısı ve yüzdesi olarak belirtildi. Olguların yaş ortalaması ve ortanca değeri verildi.

BULGULAR

Olguların 39 (%88.6)'u erkek, 5 (%11.4)'i kadındı. Olguların yaş ortalaması 62.8 ± 11.7 (36-93) ve median yaş değeri 62 idi. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı olgu sayısı 33 (%75.0) iken, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tanılı olanların sayısı 11 (%25.0) idi. KHDAK olgularının çoğunluğunu (16 olgu) yassı hücreli akciğer kanseri oluştururken, kalanları (yedi olgu) adenokanser, büyük hücreli (iki olgu), tiplendirilememiş (sekiz olgu) idi. Olguların ilk başvurusundaki hastalık evreleri Tablo 1'de görülmektedir. Olguların çoğunlukla T4 (%43.2), N1 (%27.3), M0 (%43.2) ve evre 4 (%36.4) dağılımına uyduğu gözlemlendi. Erken evreli olguların oranı ise %15.9 idi.

Olguların plevra sıvılarının özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Olguların plevra sıvısı sıklıkla sağ akciğerde (%43.2), minimal (%45.5), kitle ile aynı tarafta (%88.6), eksüda içeriğinde (%61.4), mikroskopik olarak direkt muayene ile değerlendirilmemişti (%61.4).

Torasentez yapılmış olan 30 olgunun %25.8'i evre 1 ve 2 (yedi hasta), ve %37'sinin evre 4 (11 hasta) dağılımına uyduğu gözlemlendi.

Masif sıvı gözlenen 5 (%11.4) olgunun yassı hücreli akciğer kanseri, 3 (%6.8) olgunun adenokarsinom ve 1 (%2.3) olgunun KHAK olduğu gözlemlendi. Submasif sıvı gözlenen olguların 2 (%4.5)'sinin yassı hücreli kanser, 2 (%4.5)'sinin adenokarsinom, 2

Tablo 1. Olguların hastalık evrelerine göre dağılımları.

	n	%
Tümör		
T2	12	27.3
T4	19	43.2
Tanı konulamamış	5	11.4
Lenf nodu		
N1	12	27.3
Tanı konulamamış	15	34.1
Metastaz		
M0	19	43.2
Tanı konulamamış	10	22.7
Evre		
Evre 1	1	2.3
Evre 2b	6	13.6
Evre 3a	5	11.4
Evre 3b	8	18.2
Evre 4	16	36.4
Tanı konulamamış	8	18.2

Tablo 2. Akciğer kanserine eşlik eden plevra sıvılarının özellikleri.

	n	%
Sıvının yeri		
Sağ akciğer	19	43.2
Sol akciğer	18	40.9
Bilateral	7	15.9
Sıvı miktarı		
Minimal	20	45.5
Submasif	7	15.9
Masif	9	20.5
Kitle-sıvı		
Aynı taraf	39	88.6
Sıvı biyokimya		
Eksüda	27	61.4
Transüda	3	6.8
Tanı konulmamış	14	31.8
Mikroskopisi		
Bakılmadı	27	61.4
Tanı konulmadı	2	4.5

(%4.5)'sinin KHAK ve 1 (%2.3)'inin büyük hücreli kanser olduğu görüldü. Loküle sıvı gözlenen 4 (%9.1)'ü KHAK, 3 (%6.8)'ü yassı hücreli kanser, 1 (%2.3)'i büyük hücreli kanser idi.

Torasentez yapılmış 30 olgunun 7 (%23.3)'sinde eşlik eden malign sıvı saptandı. Olguların 6 (%13.6)'sı KHDAK, 1 (%2.3)'i KHAK idi. KHDAK olgularından ikisi yassı hücreli akciğer kanseri, dördü de adenokarsinom idi.

Dört olguda (%9.1) plevra sıvısına süperior vena kava sendromu (SVCS) eşlik etmekteydi. SVCS gözlenen iki olgu KHAK, bir olgu yassı hücreli akciğer kanseri, bir olgu da büyük hücreli akciğer kanseri idi. Yedi olguda (%15.9) plevral kalınlaşma saptanırken, bir olguda (%2.3) plevra nodülü bulunmuştu. Plevra kalınlaşmasının gözlemlendiği olgulardan üçü yassı hücreli akciğer kanseri, ikisi adenokarsinom, ikisi ise KHAK idi. Plevra nodülü bulunan olgunun hücre tipi yassı hücreli akciğer kanseri idi.

Olguların büyük kısmında (%77.3) akciğer kanser-

ri tanısı izlemin ilk 15 gününde konmuştu.

Üç olguda tümöre yönelik cerrahi tedavi (%6.8) uygulanmıştı.

Olguların tedavi protokolleri ve süresi Tablo 3'te izlenmektedir.

Olguların %22.7'sinde radyoterapi uygulanmıştı, kemoterapi alanların oranı ise %63.6 idi. Kemoterapötik seçiminde sisplatin + etoposid ve karboplatin + paklitaksel kombinasyonları daha çok kullanılmıştı. Tedavi almayan olgular %34.1 oranındaydı. Ağrıya karşı tedavi olguların %47.8'inde ve kilo kaybına karşı tedavi olguların %22.7'sinde kullanılmıştı.

Olguların plevra sıvısının tedaviye yanıtı Tablo 4'te görülmektedir.

Sıvıda regresyon gözlenen olguların oranı ilk kürde yüksekken sonraki kürlerde azaldı. Plevra sıvısı stabil kalan olguların oranı ilk kürden itibaren arta-

Tablo 3. Olguların tedavi süresi ve kemoterapi seçimi.

	n	%
Radyoterapi		
Evet	10	22.7
Hayır	34	77.3
Kemoterapi		
Evet	28	63.6
Hayır	15	34.1
Veri yok	1	2.3
Kemoterapötikler		
Sisplatin + etoposid	10	22.7
Karboplatin + paklitaksel	11	25.0
Tedavisiz	15	34.1
Ek tedavi		
Morfin türevi	20	45.5
Kilo kaybına karşı	10	22.7
Koloni stimülan	2	4.5
Morfin	1	2.3
Tedavisiz	8	18.2
Kayıtsız	2	4.5

Tablo 4. Plevra sıvılı olguların tedaviye yanıtı.

	n	Sıvıda regresyon		Sıvı stabil		Sıvıda progresyon	
		n	%	n	%	n	%
Kemoterapi							
Kür 1	23	9	39.1	13	56.5	1	4.3
Kür 2	18	3	16.7	12	66.7	3	16.7
Kür 3	11	2	18.2	9	81.8	-	-
Kür 4	11	1	9.1	7	63.6	3	27.3

rak tüm küllerde %50'nin üstünde seyretti. Plevra sıvısında progresyon gözlenen olguların oranı ilk külden son küllere giderek artış gösterdi.

Olguların çoğu (%79.5) yalnızca izlenirken, dört olguda (%9.1) plevra sıvısının boşaltıldığı, beş olguda da (%11.4) plörodez yapıldığı gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri tanısı almış ve plevra sıvısı eşlik eden 44 hastanın değerlendirilmesinde; olgularımızın genel olarak ileri evrelerde bulunmakla beraber azımsanmayacak oranda (%15.9) erken evrelerde de sıvı ile birlikte görülebileceklerini, sıvının sıklıkla minimal olup, kitleyle aynı tarafta yer aldığını, kemoterapiyle sıvının regresyonunun sağlandığını ve regresyon oranının ilerleyen küllerde azaldığını saptadık.

Eagen ve arkadaşları farklı evrelerdeki 136 akciğer kanseri hastasında gerçekleştirilen rezeksiyon sonrası plevra histopatolojik analizinde olguların yaklaşık olarak %9'unda malignite bulmuşlardır. Bu grupta evre 1 (%4.3), evre 2 (%18.7) ve evre 3 (%18.5) olgular bulunmuştu. Araştırmacılar plevra sıvısının lenf nodu tutulumuna, hücre tipine (adenokarsinom daha sık gözlenmekteydi) ve T durumuna bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdi (6). Buhr ve arkadaşları akciğer kanseri tanısıyla kütatif rezeksiyona giden olgularda plevra tutulumunu %45.7 oranında saptadılar. Olguların %39.5'i evre 1, %50'si evre 2 ve %71.4'ü evre 3'te idi. Araştırmacılar plevra tutulumunun T durumu ile bağlantılı olduğunu ancak lenf nodu tutulumu ile ilişkisiz olduğunu ve daha çok skuamöz hücreli karsinomda gözlendiğini bildirdiler. Plevra tutulumu olan olgularda prognoz kötü bulundu (7). Torakotomi öncesi veya sonrasında plevra boşluğunun yıkanarak örneğin sitolojik analizinin yapıldığı dört çalışmada malignite evre 1 olgularda %3.7-13, evre 2 olgularda %3.2-17, evre 3a olgularda %11-21, evre 3b olgularda ise %21-43 oranında gözlenmişti (8-11). Atalay ve arkadaşlarının çalışmasında 64 malign plevral sıvılı olgunun %40.6'sı evre 1b-2, %59.3'ü evre 4 bulunmuştu (12). Çalışmamızda torasentez yapılabilen ve 27'si eksüda içeriği taşıyan 30 olgunun %25.8'inin evre 1 ve 2 ve %37.0'inin evre 4 dağılımına uyduğu gözlemlendi. Bizim grubumuzun %25'i KHAK olgularından oluşmaktaydı. Çalışmamızda plevra sıvısında malign hücre gözlenme sıklığı %23.3 idi. Hastaların 6 (%13.6)'sı KHDAK, 1 (%2.3)'i KHAK idi. KHDAK olgularından ikisi yassı hücreli akciğer kanser, dördü de adenokarsinom idi.

Bulgularımız bize cerrahi yaklaşım uygulanabilecek evrede bile gözlenebilen plevra sıvısının sitolojik

analizinin dikkatli yapılmasının önemli olduğunu hatırlattı. Sıvının eşlik etmediği evre 1 ve 2 olgularda rezeksiyon öncesinde/sırasında/sonrasında uygulanabilecek plevral yıkama sıvısında lavaj pozitifliğinin hastanın evresini değiştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim olgu serimizde erken evre olarak nitelenebilecek olguların oranı %15.9 idi ve bu grupta plevra sıvısının zaten var olduğu durumda intraplevral aralığın lavajının plevral metastaz varlığını kanıtlama açısından etkili bir yaklaşım olabileceği düşünüldü. Diğer yandan malign plevral sıvıda tanıya tek sitolojik analizle ulaşma oranı %60 iken tekrarlanan sitolojik analiz bu oranı çok az artırdığı ileri sürülmektedir (13). Bu saptama bizim hastalarımızda uyguladığımız tek plevral sıvı sitolojisi yaklaşımı ile örtüşmektedir. Ancak gene de serimizdeki olguların önemli bir kısmında (%31.8) sitolojik analiz yapılamadığı göz önüne alınırsa (bu olgular evre 3a, 3b ve daha az sayıda evre 4 olgu dağılımına uymaktaydı) sonuçların temkinli yorumlanması gerekmektedir.

Malignite tanılı olguların başvuru sırasında %10'unda masif plevral sıvı gözlenirse de, özellikle akciğer kanserleri masif plevral sıvının önde gelen nedenidir. Masif plevral sıvının malign bulunma oranı değişik çalışmalarda %46.9-71 olarak bulunmuştur (14-18). Çalışmamızdaki olgu sayısı az olmakla birlikte masif sıvı birlikteliği oranı %20.5 iken minimal sıvı %45.5 oranında gözlenmişti. Masif sıvı gözlenen 5 (%11.4) olgunun yassı hücreli akciğer Ca, 3 (%6.8) olgunun adenokarsinom ve 1 (%2.3) olgunun KHAK olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda olguların çoğunda (%88.6) kitle ile sıvı aynı tarafta yer almaktaydı. Bu tablo bize serimizdeki olgularda plevral sıvının; plevranın direkt tümoral tutulumu, obstrüktif pnömöniye bağlı paramalign sıvı oluşumu nedenleriyle görülebileceğini düşündürdü. Çalışmamızda adenokarsinom tanılı bir olguda sıvı ile kitle ayrı akciğerlerdeydi.

Fujita ve arkadaşlarının 34 adenokarsinom tanılı ve plevra sıvılı olguda uyguladıkları sisplatin + ifosfamid + irinotekan sistemik tedavisiyle plevral sıvıda tam yanıt oranı %58.8 olarak bulunmuştur (19). Çalışmamızın az sayıda ve 1/4'ü KHAK olgularından oluşan hasta dağılımı nedeniyle sonuçları temkinli değerlendirmek kaydıyla, her bir kür kemoterapiye katılan hasta sayısı temel alındığında ilk kürde %39.1 olan tam sıvı yanıtı son kürde %9.1 olarak değerlendirildi. Sıvısı sabit kalan olguların oranı tüm küller boyunca artarak %50'nin üstünde seyretti. Sıvıda progresyon gözlenen olguların oranı sonraki küllerde artmıştı.

Sonuçta az sayıdaki plevra sıvılı akciğer kanseri olgusunu içeren çalışmamızda; akciğer kanserlerinde plevra sıvısının daha sıklıkla ileri evrelerde izlenebildiği, olguların çoğunun minimal sıvılı olduğu ve kitle ile sıvının aynı tarafta yer aldığı gözlemlendi. İlk kürde sağlanan sıvıda regresyon yanıtının diğer kürlerde azaldığı ve sıvıda progresyon oranının ilerleyen kürlerde arttığı gözlemlendi. Bu alanda daha çok sayıda olguyu içeren ve tedavi sonucundaki plevra sıvı yanıtını ve sağkalım analizlerini içeren çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer; symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2007;132:149-60.
2. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer. *Chest* 2007;132:368-403.
3. Chernow B, Shan SA. Carcinomatous involvement of the pleura: An analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63:695-9.
4. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: A review of 5255 samples from 3811 patients. *Diagn Cytopathol* 1987;3:8-12.
5. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
6. Eagan RT, Bernatz PE, Payne WS, et al. Pleural lavage after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:1000-3.
7. Buhr J, Berghauer KH, Morr H, Dobroschke J, Ebner HJ. Tumor cells in intraoperative pleural lavage-an indicator for the poor prognosis of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1990;65:1801-4.
8. Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, Morino H, Kikvi M, Yasumitsu T. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 1991;51:599-604.
9. Kondo H, Asamura H, Suemasu K, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1092-7.
10. Sten I, Kjellberg MD, Carolyn M, Dresler MD, Melvyn Goldberg MD. Pleural cytologies in lung cancer without pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1997;64:941-4.
11. Vicidomini G, Santini M, Fiorello A, Parascandolo V, Calabro B, Pastore V. Intraoperative pleural lavage: Is it a valid prognostic factor in lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2005;79:254-7.
12. Atalay F, Ernam D, Atikcan Ş. Akciğer kanseri ve plevral efüzyon (bir retrospektif çalışma). *Solunum Hastalıkları* 2001;12:274-8.
13. Johnston WW. The malignant pleural effusion: A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-9.
14. Kırıl N, Fidan A, Saraç G, Torun E, Tokmak M, Çağlayan B. Plevral efüzyonlarda sıvı miktarı ile etyolojinin ilişkisi. *Solunum* 2008;10:97-101.
15. Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusion: Malignant and nonmalignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:458-60.
16. Petro de LF, Ortega GG, Molina BM, et al. Massive pleural effusion. Study of 84 cases. *Med Clin (Barc)* 1984;7:581-3.
17. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest* 2003;124:978-83.
18. Jimenez D, Diaz G, Gil D, et al. Etiology and prognostic significance of massive pleural effusions. *Respir Med* 2005;99:1183-7.
19. Fujita A, Takabatake H, Tagaki S, Sekine K. Combination chemotherapy in patients with malignant pleural effusions from non-small cell lung cancer. *Chest* 2001;119:340-3.