

M DEN NADENOENDOKR N KARS NOMUNA BA LIMAL GN PLEVRAL EFÜZYON S TOLOJ S

Adile Ferda DA LI¹, Özlem Üçer², irin KÜÇÜK³, Hale KIRIMLIO LU⁴

¹ nönü üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı/
MALATYA

²Bingöl Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü/ B NGÖL

³U ak Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü/ U AK

⁴Acıbadem Üniversitesi Patoloji
Bölümü/ STANBUL

Özet

Plevral sıvı sitolojisi efüzyonlu hastaların tanusal de erlendirilmesinde esas yöntem olup malign tümör hücrelerinin saptanması en önemli amaçtır. Nöroendokrin tümörlerin sitolojik özellikleri iyi bilinmesine ra men, plevral sıvıda tümör hücrelerinin küçük olu u ve inflamatuvar hücrelere benzerli i gözden kaçırılmalarına neden olabilir. Gastrointestinal sistemde adenokarsinom ve nöroendokrin tümör birlikteli i histopatolojik olarak iyi tanımlanmasına ra men malign plevral sıvı sitolojileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır.

Olgumuz 53 ya ında erkek hasta halsizlik, i kinlik ve kilo kaybı ikayetiyle ba vurdu. Endoskopik biyopsisine malign epitelyal tümör tanısı verilmesi üzerine subtotal gastrektomi yapıldı. Makroskopik olarak serozayı a an yakla ık 10 cm çapındaki tümöre histopatolojik incelemede adenoendokrin karsinom tanısı verildi. Altı ay sonra sa yan a rısı ikayeti üzerine çekilen PA Akciger grafisinde plevral efüzyon görülerek torasentez yapıldı. Plevral sıvının sitolojik incelemesinde yaymalar hücreden fakir olup birkaç adet grup olu turmu küçük hiperkromatik nükleuslu hücrelere rastlanılması nedeniyle hücre blo u yapıldı. Hücre blo unda genellikle tek tek dü en ve küçük kümeler olu turmu dar sitoplazmalı, kaba kromatinli atipik hücreler görüldü. Yapılan immünohistokimyasal incelemede kalretinin, trombomodilin, HBME-1, CK5/6, CEA, LCA negatif, kromogranin ve sinaptofizin pozitif bulundu. Bu bulgularla olgu malignite yönünden pozitif, nöroendokrin tümör metastazı ekinde rapor edildi.

Sonuç: Plevral sıvıya gastrointestinal sistemden nöroendokrin tümör yayılımının ender olması ve yaymada tümör hücrelerinin inflamatuvar hücrelere benzemesi yanlı negatif tanıya yol açabilir. Bu olguların tanısında hücre blo u ve immünohistokimya oldukça yardımcıdır.

Anahtar Kelimeler: Plevral efüzyon, mide, adenoendokrin karsinom

Abstract:

Cytology of Malignant Pleural Effusion Associated with Adenoendocrine Carcinoma of the Stomach Pleural fluid cytology, which is the principal method employed in the diagnostic evaluation of effusion patients, is the foregoing means of identifying malignant tumor cells. Although cytological characteristics of neuroendocrine tumors are well-known, tumor cells may be overlooked in the pleural fluid, due to their small sizes and similitude to inflammatory cells. Despite the fact that co-presence of adenocarcinoma and neuroendocrine tumor in the gastrointestinal system is histopathologically well recognized, information on cytologies of the malignant pleural fluid is limited. Our case, a 53-year-old male patient, presented complaining from fatigue, bloating and loss of weight. Upon diagnosis of malignant epithelial tumor by endoscopic biopsy, subtotal gastrectomy was performed. The tumor, which was about 10 cm in diameter and was seen to go beyond serosa by macroscopy, was diagnosed as adenoendocrine carcinoma. PA lung graphy taken upon complaint of pain on the right side six months later showed pleural effusion, upon which thorasynthesis was performed. When cytological examination of the pleural fluid revealed that smears were poor in cells and contained only a few aggregated cells with small hyperchromatic nuclei, a cell block was prepared. The cell block was seen to contain atypical cells, with narrow cytoplasm and rough chromatin, standing either individually or in small aggregates. Immunohistochemical analysis demonstrated that calretinin, thrombomodulin HBME-1, CK 5/6 CEA and LCA were negative, while chromogranin and synaptophysin were positive. On the basis of these findings, the case was reported as neuroendocrine tumor metastasis, with positive malignity. Conclusion: The fact that metastasis of neuroendocrine tumor to the pleural fluid from the gastrointestinal system is rare and that tumor cells in the smear resemble inflammatory cells may lead to misdiagnosis. Cell block and immunohistochemistry is highly useful in the diagnosis of such cases.

Key words: pleural effusion, stomach, adenoendocrine carcinoma

G R

Midenin klasik adenokarsinomlarında minör endokrin elemanların varlığı sık görülmesine rağmen, gerçek mikst ekzokrin-endokrin karsinomları (adenoendokrin karsinom) enderdir (1). Mikst tümörlerde histolojik olarak adenokarsinom ve nöroendokrin karsinom alanları birlikte görülür. Fakat bu tümörlere bağlı malign plevral efüzyonlarda genellikle histoloji ile çakışan sitolojik özellikler görülmeyip tümörün sadece bir komponenti mevcuttur. Bu nedenle adenoendokrin karsinom metastazlarının doğru tanısında tümörün yapısal ve fonksiyonel de i şime u radını bilmek ve immün profil önemlidir (2). İmdiye kadar bildirilen midenin adenoendokrin karsinomuna bağlı malign plevral efüzyon sitolojisi bulunmamaktadır.

OLGU SUNUMU:

Olgumuz 53 yaşında erkek hasta halsizlik, i kinlik ve kilo kaybı ikayetiyle başvurdu. Endoskopik biyopsisine malign epitelyal tümör tanısı verilmesi üzerine subtotal gastrektomi yapıldı. Makroskopik olarak serozayı a an yaklaşıklık 10 cm çapındaki tümöre histopatolojik incelemede adenoendokrin karsinom tanısı verildi (ekil 1-3). Altı ay sonra sa yan a rısı ikayeti üzerine çekilen PA Akciger grafisinde plevral efüzyon görülerek torasentez yapıldı. Plevral sıvının sitolojik incelemesinde yaymalar hücreden fakir olup birkaç adet grup oluşturma hiperkromatik nükleuslu küçük hücrelere rastlanması nedeniyle (ekil 4) hücre blo u yapıldı. Hücre blo unda genellikle tek tek dü en ve küçük kümeler oluşturma dar sitoplazmalı, kaba kromatinli atipik hücrelere rastlandı (ekil 5). Yapılan immünohistokimyasal incelemede kalretinin, trombomodilin, HBME-1, CK5/6, CEA, LCA negatif, kromogranin ve

sinaptofizin pozitif bulundu (ekil 6, 7). Olgu malignite yönünden pozitif, nöroendokrin tümör metastazı ekinde rapor edildi.

TARTI MA

Gastrik epiteldeki tüm hücre tipleri aynı kök hücreden kaynaklandığı için, bu epitelde gelişen tümörler de farklı hücre çe itleri içerebilir (3). Ancak aynı lezyonda adenokarsinom ve nöroendokrin (NE) neoplazm birlikteli i son derecede görülmektedir. Lewin endokrin ve epitelyal komponenti olan tümörleri; glandüler ve endokrin elemanlardan oluşan mikst (composite), aynı hücrede glandüler ve endokrin diferansiasyonun görüldü ü amphicrine ve bu iki elemanın karışımından oluşan collision tümörler olarak sınıflandırmıştır (4). Glandüler ve endokrin komponentlerin oranları ile tümörün diferansiasyon derecesi oldukça de i kenlik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü bu tümörleri mikst ekzokrin endokrin karsinomlar (adenoendokrin karsinom) başlı başına altında toplamıştır (1). Olgumuzun gastrektomi materyalindeki tümörü az diferansiye adenokarsinom alanları ile yan yana bulunan nöroendokrin karsinom alanları içeriyordu.

Gastrik adenoendokrin karsinomlu az sayıda olgu bildirildiğinden histogenezleri açık değildir. Multipotent ortak bir öncü hücreden veya farklı hücrelerin diferansiasyonlarından geliştiği ileri sürülmektedir (4).

Plevraya metastaz yapan tümörlerin başında akci er karsinomu (%36), meme karsinomu (%25), lenfoma (%10), over karsinomu (%5) ve mide karsinomu (%2) gelir (5). Malign plevral efüzyon sitolojisinde en yüksek tanı de eri metastatik adenokarsinomlar için söz konusudur (5). Nöroendokrin karsinom gibi tümörlerde tanı oranları daha düşüktür. İmdiye kadar midenin

adenoendokrin karsinom metastazına ba lı plevral efüzyon sitolojisi bildirilmemi tir.

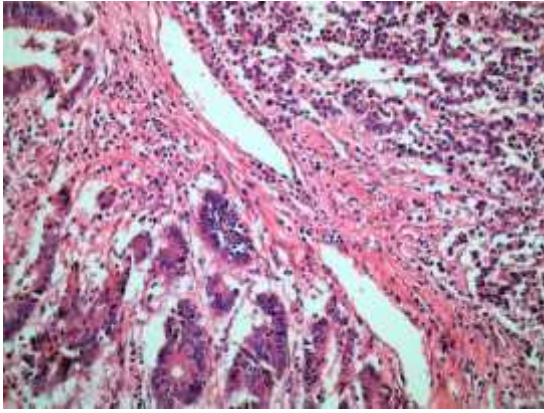
Genellikle iyi diferansiye nöroendokrin tümör tanısı patologlar için zor de ildir. Efüzyonda genellikle tek tek ya da küçük kümeler halinde, yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahip, hiperkromatik nükleuslu ve bir lenfositin yaklaşık 2-2.5 katı büyüklü ünde hücreler olarak tanımlanırlar. Kalıpla ma e ilimi ve bazen görülen vertebral dizilim çok önemlidir (2). Nekroz, apoptoz ve mitoz olabilir.

Plevral sıvı sitolojisi ile pozitif sonuca ula ma oranı (%40-87) oldukça de i kendir (6). Bunun ba lıca nedenleri arasında sıvı olu umuna yol açan patogenetik mekanizmalardaki farklılık, tümör tipi ve materyalin inceleme yöntemi yer almaktadır. Özellikle nöroendokrin tümör metastazlarında plevral sıvı yaymaları iyi de ilse tümör hücreleri lenfositlerle karı tırılabilir ve hızlı hazırlanmadıklarında neoplastik hücreler dejenere olur (7). Olgumuzda yaymalar hücreden oldukça fakir olup esas olarak hücre blo u ile tanıya gidildi. Sonuç alınamayan vakalarda farklı zamanlarda alınan ve incelemeye gönderilen materyal sayısı arttıkça da pozitiflik oranı yükselmektedir (8) Di er bir önemli nokta ise sitolojik materyallerin de erlendirilmesinde, sıvı örne inin kaynaklandı ı yere ait bilginin patolo u etkilememesi gerekti idir. Nitekim 1985'de Spieler ve ark'ları (9) tümörlerin büyük bir kısmında seröz membranlara atipik metastazların oldu unu bildirmişlerdir. Meme karsinom hücrelerini içeren sıvı örneklerinin %12'si periton kaynaklıyken, gastrik karsinom hücrelerinin oldu u örneklerin %50'den fazlasının, pankreas/safra karsinom hücreleri içeren örneklerin %30'unun ve kalın ba ırsak karsinom hücrelerini içeren örneklerin %44'ünün plevra kaynaklı oldu u

bulunmu tur. Bu nedenle patolo un gastrointestinal sistemden plevral sıvıya metastaz olasılı nı mutlaka göz önünde bulundurması gerekmektedir (2). Bunun yanı sıra metastatik alanlarda tümörün yapısal ve fonksiyonel de i imi u radı ı da bilinmelidir. Örne in komposit tümör metastazlarında tümörün endokrin ve ekzokrin komponenti bir aradayken, collision tümör metastazlarında tümörün sadece bir komponentinin bulundu u ileri sürülmü tür (3). Olgumuzda da plevral efüzyonda tümörün yalnızca nöroendokrin karsinom komponenti görüldü. Ayrıca efüzyonda nöroendokrin tümör hücrelerinin oldukça küçük oldu u ve bu nedenle inflamatuvar hücrelerle karı tırılarak gözden kaçırılabiliece i ihtimali de her zaman akılda tutulmalıdır.

Dar sitoplazmalı küçük hücrelerden olu an malign tümörler sıklıkla malign lenfomaya ve di er küçük hücreli tümörlere benzer (2). Akci erin küçük hücreli karsinomu, küçük mavi yuvarlak hücreli tümörler (Ewing sarkom, PNET, rabdomiyosarkom, nöroblastom, Wilm's tümörü), nonkeratinize epidermoid karsinom, az diferansiye adenokarsinom, lobüler karsinom ve Merkel hücreli karsinom da nöroendokrin tümörlerin ayrııcı tanısında yer alır. İmmünohistokimya bu tümörlerin ayırımında oldukça faydalıdır. Kromogranin, sinaptofizin ve NSE neoplastik hücrelerin nöroendokrin kökenli oldu unu belirlemede en sık kullanılan markırlardır (7). Fakat ekstrapulmoner nöroendokrin tümörler, akci erin küçük hücreli karsinomundan sitolojik ve immünohistokimyasal olarak ayırt edilemez (7). TTF-1'in önceleri sadece pulmoner kaynaklı nöroendokrin karsinomlarda eksprese edildi i dü ünülmesine ra men, yapılan çalı malarda ekstrapulmoner küçük hücreli indiferansiye karsinomlarda da (%44-80) eksprese

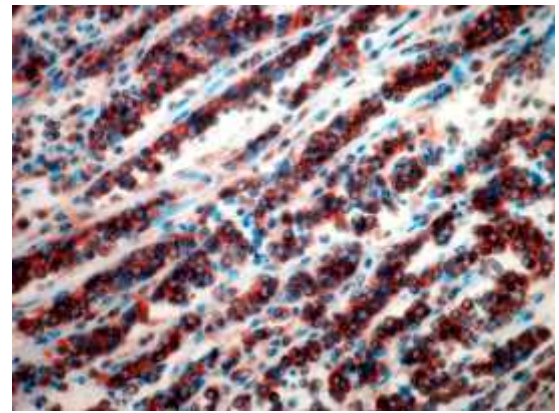
edildi i bildirmi tir (10, 11). Bu nedenle TTF-1 ekstrapulmoner kökeni dı lamada yardımcı de ildir. Bizim olgumuzda oldu u gibi bu tip ender olguların tanısında primer malignitenin kayna nın bilinmesinin faydalı oldu u bildirilmi tir. Lenfoma hücreleri neredeyse hemen hiç koheziv agregat ya da küçük kümeler olu turmaz ve LCA pozitifdir (2). Küçük mavi yuvarlak hücreli tümörler ise sıklıkla gençleri etkilemekle birlikte nöroblastom hariç nöroendokrin tümör markırlarını eksprese etmezler. Merkel hücreli karsinomlu hastalarda ender olarak malign plevral efüzyon geli ebilir. Ancak nöroendokrin tümör markerları bu olgularda da pozitif olaca ndan yalnızca CK 20 ayırıcı tanıda faydalıdır (7). Olgumuzda hücre blo una yapılan



ekil 1: Nöroendokrin karsinom (sa da) ile adenokarsinom (solda) alanlarının birlikte görüldü ü midenin mikst ekzokrin endokrin karsinomu (HEX200)

immünohistokimyasal incelemede kalretinin, trombomodilin, HBME-1, CK5/6, CEA, LCA negatif, kromogranin ve sinaptofizin pozitif bulundu. Midenin adenoendokrin karsinomlarının pür adenokarsinoma benzer davranı a sahip oldu u bildirilmi tir(4).

Sonuç olarak plevral sıvının sitolojik incelemesi malign efüzyondan üphelenilen hastaların tanısında kullanılacak ilk yöntemdir. Ancak plevral sıvıya gastrointestinal sistemden nöroendokrin tümör metastazının ender görülmesi ve yaymada tümör hücrelerinin inflamatuvar hücrelere benzemesi yanlı negatif tanıya yol açabilir. Bu olguların tanısında hücre blo u ve immünohistokimya oldukça yardımcıdır.



ekil 2: Midenin mikst tümöründe nöroendokrin karsinom alanlarında kromogranin pozitifli i (Streptavidin peroksidazX400)

Kaynaklar

- 1- Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R. Endocrine tumours of the stomach. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon, IARC Press 2000; 53-57
- 2- Kobayashi TK, Ueda M, Nishino T, Tamagaki T, Watanabe S, Kushima R. Malignant pleural effusions due to adeno-endocrine-cell carcinoma of the appendix. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 522-525.
- 3- Ince AT, Tosun S. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tumorler. *Güncel Gastroenteroloji* 2005; 9: 105-114.
- 4- Jain D, Eslami-Varzaneh F, Takano AM, Ayer U, Umashankar R, Muller R, Klimstra DS. Composite glandular and endocrine tumors of the stomach with pancreatic acinar differentiation. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1524-1529.
- 5- Tetikkurt C, Tetikkurt S. Malign Plevral Efüzyonlarda Yakla m. .Ü. Cerrahpa a Tıp Fakültesi Sürekli Tıp E itimi Etkinlikleri 2007; 58: 187-192
- 6- Light RW. *Pleural Diseases*. 3rd.ed. Baltimore. Williams & Wilkins, 1995:94-116
- 7- Chhieng DC, Ko EC, Yee HT, Shultz JJ, Dorvault CC, Eltoun IA. Malignant pleural effusions due to small-cell lung carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2001; 25: 356-360.
- 8-Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997; 10: 1907-1913
- 9- Spieler P, Gloor F. Identification of types and primary sites of malignant tumors by examination of exfoliated tumor cells on serous fluids: comparison with the diagnostic accuracy on small histologic biopsies. *Acta Cytol* 1985; 29: 753-767.
- 10- Di Loreto C, Di Lauro V, Puglisi F, Damante G, Fabbro D, Beltrami CA. Immunocytochemical expression of tissue specific transcription factor-1 in lung carcinoma. *J Clin Pathol* 1997; 50: 30-32.
- 11- Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000; 36: 415-420