
Akciğer Karsinomlu Olgularda İntraoperatif Plevra Yıkama Sıvısında Malign Hücre Saptanmasının Sağkalıma Etkisi[#]

Şaban ÜNSAL*, Alpaslan ÇAKAN*, İbrahim TAYLAN*, Mehmet AŞKIN*,
Teoman BUDUNELİ*, Sülün ERMETE**

* İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, I. Göğüs Cerrahisi Kliniği,
* İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, Patoloji Birimi, İZMİR

ÖZET

Akciğer karsinomlu hastaların intraoperatif plevra yıkama sıvısında (PYS) malign hücre varlığının, hasta sağkalımını, uygulanan cerrahi girişimin başarı ve sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Bu prospektif klinik çalışma, 49'u akciğer karsinomu ve 15'i akciğer karsinomu dışı bir neden ile torakotomi uygulanan 64 olguyu kapsamaktadır. Bu çalışmada, plevra açıldıktan hemen sonra ve cerrahi işlem bitiminde toraks kapanmadan önce olmak üzere, sitolojik inceleme için iki PYS örneği alınmış ve bu örneklerdeki malign hücre varlığının sağkalıma etkisi incelenmiştir. PYS' de malign hücre pozitifliğine, periferik yerleşimli, visseral plevra tutulumlu, ileri evreli ve adenokarsinomlu olgularda daha sık rastlanmıştır. Sonuç olarak, PYS'de malign hücre aranması, kolay uygulanabilen, hasta ve cerrahi ekibe yük getirmeyen, aynı zamanda %100 spesifitesi ile prognostik değeri olan bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer karsinomu, plevra yıkaması, malign hücre, sağkalım.

SUMMARY

Effect of Determining Malignant Cells in Intraoperative Pleural Lavage Fluid on Survival in Lung Carcinoma

It is known that the patient's survival, the outcome and success rate of the surgical intervention are adversely affected by the presence of malignant cells in the intra-operative pleural lavage cytology (PLC) in patients with lung cancer. This prospective clinical trial includes 64 cases undergoing thoracotomy, of which 49 with lung cancer and 15 with other than lung cancer. Two samples of pleural lavage fluid were sent for cytological investigation, one immediately after opening the pleura and another one at the end of the procedure before closing the chest. The influence of the presence of malignant cells on the patient's survival was investigated. The positivity of PLC for malignant cells was more frequently encountered in patients with peripheral tumours, invasion of visceral pleura, advanced stages, and adenocarcinomas. In conclusion, PLC is an easily performed investigation that does not burden the patient and the surgical team. It also has a prognostic value with a specificity of 100%.

Key Words: Lung carcinoma, pleural lavage, malignant cell, survival.

[#]Toraks Derneği'nin II. Ulusal Kongresi'nde sunulmuştur (Mayıs 1998, Antalya).

Kemoterapi ve radyoterapi alanındaki gelişmelere rağmen, akciğer kanseri tedavisinde en uzun sağkalım, doğru bir evrelemeden sonra yapılan cerrahi rezeksiyonla sağlanmaktadır. Plevra boşluğunda sıvı bulunmamasına karşın, intraoperatif plevra yıkama sıvısında (PYS) malign hücre saptanan hastaların evrelemesi ve prognozu günümüzde tartışma konusu olmaktadır (1-4). İlk kez Spjut, kanser cerrahisinde potansiyel bir tehlike olarak, manüplasyon sırasında, göğüs boşluğu içine malign hücre implantasyonu olasılığını vurgulamış ve özellikle de rezeksiyon uygulanan hastalarda plevra içi pozitif sitoloji oranının yüksekliğine dikkat çekmiştir (5).

MATERYAL ve METOD

Bu klinik çalışma, İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, I. Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde, Mart 1994 ile Ocak 1997 tarihleri arasında, akciğer kanserini nedeni ile torakotomi uygulanan 49 olguyu ve kansinom dışı diğer akciğer patolojileri için ameliyat edilen 15 kontrol hastasını kapsamaktadır. Ameliyat piyeslerinin patolojik incelemeleri İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, SSK Yenisehir Eğitim Hastanesi ve özel patoloji birimlerinde yapılırken, PYS incelemeleri sadece İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi Patoloji Biriminde gerçekleştirildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi ise Ege Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Fakültesi'nde yapıldı.

Plevra sıvısı bulunmayan akciğer kanseri olgularında, torakotomiden hemen sonra, herhangi bir cerrahi girişim yapılmadan, 100 mL serum fizyolojik ile, rezeksiyon uygulanan hastalara da işlem sonrası yine aynı miktar serum fizyolojik ile yapılan yıkamadan elde edilen sıvılar, hasta adı, soyadı, protokol numarası ve önceki tetkikleri hakkında bilgi verilmeksizin, patoloji birimine gönderildi. Bu sıvılar 2500 devirde, 5 dakika santrifüje edilip, alkolle tespit sonrası, hematoksilen-eosin ile boyanıp, 15 dakika ksilolde bekletildikten sonra ışık mikroskopisi ile tetkik edilerek, yıkama sıvısında malign hücre izlenmesi "PYS pozitifliği" olarak değerlendirildi.

Elde edilen veriler ışığında, akciğer kanserinin histopatolojik tipi, evresi, yerleşimi ve plevra tutulumuna göre, PYS pozitifliği araştırılarak

sonuçlar değerlendirilirken, "p" değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi. Sağkalım analizi için ise Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

BÜLGÜLER

Çalışmaya alınan akciğer kanserli 48'i erkek, 1'i kadın, toplam 49 olgunun yaşları 37 ile 71 arasında olup, ortalaması 59.3 ± 8.0 'dır. Hastaların %47'sinin ileri yaş grubunda toplandığı izlenmiştir. Tümör, 25 olguda (%51) santral, 24 olguda (%49) ise periferik yerleşimli idi. Tümör lokalizasyonuna göre dağılım, sağ üst lob %35, sağ alt lob %31, sol üst lob %18 ve sol alt lob %16 şeklinde idi. En sık uygulanan cerrahi girişim lobektomi (%55) oldu. Uygulanan cerrahi girişimler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Operasyon materyallerinin histopatolojik inceleme sonuçlarına göre, en sık rastlanan tip skuamöz karsinom (%53) idi. Olgularda saptanan hücre tipleri Tablo 2'de izlenmektedir.

Preoperatif radyolojik bulgulara göre yapılan evrelemede, hasta çoğunluğu 27 olgu ile evre I'de

Tablo 1. Uygulanan cerrahi girişimler.

Operasyon	Olgu sayısı (%)
Lobektomi	21 (%44)
Segmentektomi ve sınırlı rez.	8 (%16)
Eksploratris torakotomi	7 (%14)
Bilobektomi (orta ve alt)	4 (%8)
Lobektomi + göğüs duvarı rez.	4 (%8)
Pnöminektomi	3 (%6)
Lobektomi + segmentektomi	2 (%4)
Toplam	49 (%100)

Tablo 2. Olguların hücre tiplerine göre dağılımı.

Hücre tipi	Olgu sayısı (%)
Skuamöz karsinom	26 (%53)
Adenokarsinom	16 (%33)
Büyük hücreli karsinom	6 (%12)
Adenoskuamöz karsinom	1 (%2)
Toplam	49 (%100)

Tablo 3. Histopatolojik tiplere göre PYS pozitifliği.

Hücre tipi	Olgu sayısı	PYS pozitif olgu sayısı (%)
Skuamöz karsinom	26	9 (%35)
Adenokarsinom	16	6 (%38)
Büyük hücreli karsinom	6	1 (%17)
Adenoskuamöz karsinom	1	-
Toplam	49	16

(%55) iken, operasyon materyallerinin histopatolojik inceleme sonuçlarına göre yapılan postoperatif evrelemede ise, büyük oranda değişerek, 18 olgu ile evre IIIA'da (%37) olduğu gözlemlendi.

Akciğer karsinomu tanısı ile ameliyat edilen 49 hastadan 16'sının (%33) PYS'sinde malign hücre saptandı. Bu 16 olgunun 7'sinde cerrahi girişim öncesi, 6'sında rezeksiyon sonrası ve 3'ünde de hem rezeksiyon öncesi hem de sonrası PYS pozitifliği tespit edildi. Epidermoid karsinomlu 26 hastanın 9'unda (%35), adenokarsinomlu 16 hastanın 6'sında (%38), büyük hücreli karsinomlu 6 hastanın 1'inde (%17) PYS pozitifliği bulundu. Histopatolojik tiplere göre PYS pozitifliği Tablo 3'de gösterilmiştir.

Rezeksiyon öncesi ve sonrası PYS pozitifliği, evre IIIA'da 7, evre IIIB'de 4, evre IV'de 2, evre I'de 2 ve evre II'de 1 olguda saptandı. Bu hastalardan 13'ünün (%81) evre IIIA ve daha ileri evreli oluşu dikkat çekici idi. Evrelere ve hücre tipine göre PYS pozitifliği Tablo 4'de izlenmektedir. Postoperatif evre ile PYS pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4. Evrelere ve hücre tipine göre PYS pozitifliği.

Evre	Skuamöz kars.	Adenokarsinom	Büyük hüç. kars.	Adenoskuamöz kars.
I	1	1	-	-
II	1	-	-	-
IIIA	3	3	1	-
IIIB	4	-	-	-
IV	-	2	-	-
Top.	9	6	1	-

PYS pozitifliği olan tümöral lezyonların 9'u (%56) periferik, 7'si (%44) ise santral lokalizasyonlu idi. PYS'de malign hücre saptanan 16 hastadan 10'unda (%63) visseral plevra tutulumu rapor edilirken, bu 16 hastanın 5'ine (%31) lobektomi, 5'ine (%31) sınırlı rezeksiyon, 4'üne (%25) eksploratris torakotomi, 1'ine (%6.5) bilobektomi (orta ve alt), 1'ine (%6.5) lobektomi ve sınırlı rezeksiyon uygulanmıştır. PYS pozitif 16 hastada ortalama sağkalım oranı %50 iken, negatif 33 hastada bu oran %65 olarak saptandı ise de PYS pozitif ve negatif olgular arasında sağkalım yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.412$). PYS sonuçlarına göre, 2 yıllık izlemlerdeki sağkalım oranları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Rezeksiyon uygulanan 42 olgunun analizinde, 2 yıllık izlemede, ortalama sağkalım %58 bulundu. Bu hastalarda, hücre tipine göre sağkalım araştırıldığında, skuamöz karsinomda %62, adenokarsinomda %40, büyük hücreli karsinomda %35 olarak saptandı.

Kontrol grubu olarak alınan ve akciğer karsinomu dışı patolojileri bulunan 15 hastanın tümünde PYS negatif bulundu. Böylece, yalancı pozitifliğin söz konusu olmadığı ve yöntemin %100 spesifikliğı ortaya kondu.

Tablo 5. PYS sonuçlarına göre sağkalım oranları.

PYS	Hasta sayısı	Yaşayan	Ölen	Sağkalım (%)
Pozitif	16	7	9	50
Negatif	33	21	12	65
Toplam	49	28	21	58

TARTIŞMA

Akciğer kanserinde erken tanı ve doğru evreleme, tedavinin planlanması ve olası prognozu belirlemede çok önemlidir. PYS'de malign hücre araştırılması ilk kez Spjut tarafından, akciğer rezeksiyonu ve insizyonel biopsi sonrasında, plevra boşluğuna tümör implantasyonunu araştırmak için gerçekleştirilmiştir (5). Karsinomun "T" ve "N" durumuna bakılmaksızın, PYS pozitif olguların evre IIIA olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (6).

Bu konuda, 467 hasta ile en geniş çalışmayı gerçekleştiren Kondo, 42 hastada (%9) torakotomi sonrası PYS pozitifliği saptamış ve bu olgulardaki 3 yıllık sağkalım oranını %22.9, negatif hastalardakini ise %68.7 olarak rapor etmiştir (6). Bu çalışmada, PYS pozitif ve negatif olanlar arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark olduğu, bu pozitifliğin plevra boşluğuna tümör hücrelerinin mikroskopik yayılımını gösteren prognostik bir faktör olduğu belirtilmiştir (6).

Eagan, PYS pozitifliğinin ileri evreli olgularda, adenokarsinomlularda ve insizyonel biopsilerde sık olduğunu vurgulamıştır (7). Buhr ve arkadaşları, PYS pozitif hastalardaki sağkalım azlığına dikkat çekerek, bu olgulara postoperatif adjuvan kemoterapi uygulamasını savunmuşlardır (8,9). Okomura, bu araştırma ile ortaya çıkan sonuçların, tümör evrelemesi ve prognozun değerlendirilmesinde yardımcı olduğunu belirterek, tümör boyutu ve lenf nodu tutulumunun yanı sıra PYS araştırmasının önemini vurgulamaktadır (10).

Bu klinik çalışmada, literatür ile uyumlu olarak, PYS pozitifliğinin periferik yerleşimli %56, visseral plevra tutulumlu %63, adenokarsinomlu %38, ileri evreli %81 ve rezeksiyon uygulanan hastalarda %75 daha sık olduğu saptandı. Ancak PYS pozitif ve negatif olgular kıyaslandığında, iki yıllık sağkalım, pozitif olan 16 hastada %50 iken, negatif 33 hastada bu oran %65 olarak belirlendi. Bu farklılığa rağmen, PYS pozitif ve negatif olgular arasında sağkalım yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.412$).

Olguların genel özellikleri literatür ile uyumlu iken, PYS pozitif ve negatif olgular arasındaki

sağkalım farkı, Kondo, Buhr ve Okomura'nın çalışmalarında istatistiksel yönden anlamlı bulunurken, araştırmamızda anlamlılık ortaya konmamıştır (6,8,10). Çalışmamızdaki sağkalımlar arasında fark olmamasını, hasta sayısı ve izlem süresinin azlığından kaynaklandığına inanmaktayız.

PYS pozitif hastaların çoğu (%81) ileri evreli olduklarından, postoperatif dönemde aldıkları kemoterapi ve radyoterapinin bu grupta sağkalımı olumlu yönde etkileyerek, gruplar arasındaki sağkalım farkını azalttığı kanısına varmış bulunmaktayız.

Ayrıca, özellikle periferik yerleşimli ve visseral plevra tutulumlu adenokarsinomlarda, cerrahi işlem sırasında plevral boşluğa malign hücre dökülebileceğinden, uygulanan cerrahi tekniğe azami dikkat sarfedilmelidir.

Sonuç olarak, spesifitesi %100 olan PYS'de malign hücre incelemesinin, kolay uygulanabilen, hasta ile cerrahi ekibe yük getirmeyen ve prognostik önemi olabilen bir yöntem olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Shields TW, Robinson PG, Radosevich JA. Lung cancer: Etiology, carcinogenesis, molecular biology, and pathology. In: Shields TW (ed). General thoracic surgery. Philadelphia: Williams & Wilkins 1994: 1095-117.
2. Martini N, Flehinger B. The role of surgery in N2 lung cancer. In: Martini N (ed). Surgical Clinics of North America. Philadelphia: W.B. Saunders 1987; 67(3): 1037-49.
3. Watanabe Y. Results of surgical treatment in patients with stage IIIa non small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg 1991; 39(1): 44-9.
4. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to non small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. Ann Thorac Surg 1993; 55: 951-6.
5. Spjut HJ. Carcinoma cells in pleural cavity washings. Cancer 1958; 11(6): 1222-5.
6. Kondo H. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 1092-7.
7. Eagan RT. Pleural lavage after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88: 1000-3.

8. Buhr J. The prognostic significance of tumor cell detection in intraoperative pleural lavage and lung tissue cultures for patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 683-90.
9. Buhr J. Tumor cells in intraoperative pleural lavage: An indicator for poor prognosis of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 1801.
10. Okumura M. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 599.

Yazışma Adresi:

Dr. Alpaslan ÇAKAN
İzmir Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim Hastanesi
I. Göğüs Cerrahisi Kliniği
35110, Yenışehir, İZMİR