Malign Plevral Mezotelyoma Olgularında Tanısal İşlemlerin Değeri ve Mortalite

The Value of Diagnostic Procedures and The Mortality in Malignant Mesothelioma Cases

Sibel Doruk[1], Doğan Reşit Köseoğlu[2], Ali Yeğinsu[3], Handan İnönü[1], Ayşe Yılmaz[1], Serhat Çelikel[1], Zehra Seyfikli[1]

[1]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

[2]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

[3]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız malign plevra mezotelyoma (MPM) olgularının genel özelliklerini; tanısal işlemlerin verimliliklerini değerlendirmek ve mortaliteyi belirlemekti.

Gereç ve Yöntem: Olguların dosyaları incelendi. İl Nüfus Müdürlüğü kayıtları kullanılarak 6.ayda, 1., 2. ve 4. yıldaki ölüm oranları ve ortalama yaşam süreleri hesaplandı.

Bulgular: Otuz beş MPM olgusu çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 61.5 idi ve 17'si erkekti. En sık başvuru yakınması nefes darlığı (%86) idi ve 24 olgunun çevresel asbest maruziyeti vardı. Tanısal uygulamaların sonuçları ile ilgili değerlendirme hastanemizde tanı konulan 27 olgunun verilerine dayanarak yapıldı. Plevra sıvı sitolojisi 24 olgunun 7'sinde (%29), kapalı plevra biyopsisi 22 olgunun 10'unda (%46) tanısaldı. 13 olgudan torakoskopik plevra biyopsisi ve 1 olgudan göğüs duvarında palpe edilen kitleden eksizyonel biyopsi alınmıştı ve tüm örnekler tanısaldı. Yirmi yedi olgunun 8'inde tümör epitelial tipte idi, 17 olguda (%63.0) subtip ayrımı yapılamamıştı. Kalretinin ile immunhistokimyasal (İHK) boyama yapılan 13 olgunun hepsinde kuvvetli/orta şiddette sitoplazmik boyanma saptanmıştı. İHK boyama ile 5 olguda (%35.7) suptip ayrımı yapılamamıştı. Tüm olguların ortalama yaşam süresi 14.9 aydı. 3 olgu (%8.6) ilk 6 ayda ölümle sonuçlanmıştı. 1., 2. ve 4. yıl mortaliteleri sırasıyla %41.7, %64.7 ve %100.0 idi.

Sonuç: Asbest maruziyetinin yaygın olduğu bölgelerden gelen olgularda MPM düşünülmeli, tanıda subtip ayrımı için İHK boyama kullanılmalıdır. *(Tur Toraks Der 2010;11: 26-9)*

Anahtar sözcükler: Asbest, mezotelyoma, mortalite

Geliş Tarihi: 01. 06. 2009 Kabul Tarihi: 15. 06. 2009

ABSTRACT

Objective: In this study, our aim was to evaluate the general characteristics of the malignant pleural mesethelioma (MPM) cases, value of interventions used for diagnosis and to define the mortality of cases.

Material and Method: Records of patients were evaluated retrospectively. Records of the Population Registry Office of Tokat were used to determine the median survival rate and mortaliy at 6, 12, 24 and 48 months.

Results: Thirty five MPM patients were included in the study. The mean age was 61.5 years, and 17 of them were males. The most common complaint was dyspnea (86%), 24 of them had a history of environmental asbestos exposure. The value of diagnostic interventions was analyzed by the data of 27 patients who were diagnosed in our hospital. The cytology of pleural effusion was diagnostic in 7 of 24 samples (29%), and closed pleural biopsy in 10 of 22 samples (46%). Thoracoscopic biopsy was performed in 13 patients and and excisional biopsy from the chest wall in one patient, and all were diagnostic. Eight of 27 patients were diagnosed as epithelial type MPM, 17 patients (63%) could not be classified. All of the 13 patients whose samples were stained immunohistochemically showed strong / intermediate positivity for calretinin. Immunohistochemical staining was not useful in differentiating subtypes in 5 patients. Median survival was 14.9 months for all patients. Three patients (8.6%) died in the first six months. The mortalities for 12, 24 and 48 months were 42%, 65%and 100%, respectively.

Conclusion: MPM should be considered in cases who had a history of asbestos exposure. Immunohistochemical staining should be perfomed for differentiating subtypes.
(Tur Toraks Der 2010;11: 26-9)

Key words: Asbestos, mesothelioma, mortality

Received: 01. 06. 2009 Accepted: 15. 06. 2009

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Sibel Doruk, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye
Tel: +90 356 212 95 00 E-posta: sibelsahbaz@yahoo.com

GİRİŞ

Asbest doğal olarak oluşan, dirençli ve eğilebilme özelliği olan lifsi (<1μm çapında) yapıda bir silikattır [1]. DSÖ her yıl 125 milyon kişinin çevresel olarak asbeste maruz kaldığını ve bu maruziyet nedeni ile gelişen akciğer kanseri, mezotelyoma ve asbestozis nedeni ile yılda 90000 ölümün geliştiği bildirmiştir [2]. Malign mezotelyoma (MM) asbest nedeni ile gelişen ve sıklıkla ölümcül olan bir hastalıktır [3]. Plevra, perikard, periton ve tunica vaginalisi döşeyen mezotel hücrelerinin primer malign tümörüdür, asbestin solunum yolu ile alınmasından dolayı en sık (%90) plevrada gelişir [4,5]. Her yıl 15000-20000 ölüme neden olmaktadır [6]. Asbeste temas dozu arttıkça ve ilk temasdan sonra geçen süre uzadıkça hastalık riski artar [7]. Bu nedenle önceki yoğun asbest kullanımına bağlı olarak önümüzdeki yıllarda hastalığın artarak 2020 yılında en yüksek düzeye ulaşacağı tahmin edilmektedir [8].

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada bölgemizde yaşayan ve malign plevra mezotelyoması tanısı konulmuş olan olguların klinik ve demografik özellikleri; tanısal işlemler ve bu işlemler ile elde edilen örneklerin tanı verimlilikleri araştırılmış ve sürvinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastanemizde 2004-2008 tarihleri arasında plevra mezotelyoması tanısı ile takip edilen olguların dosyaları incelendi. Genel demografik özellikleri, doğum yerleri, yaşadıkları yerler, çevresel asbest maruziyeti, başvuru yakınmaları, uygulanan tanısal işlemler ve bunlardan elde edilen örneklerin sonuçları, tanı tarihleri ve aldıkları tedaviler kaydedildi. Ölen olguların belirlenmesi için İl Nüfus Müdürlüğü kayıtları kullanıldı. 6.ayda, 1., 2. ve 4. yıldaki ölüm oranları, tüm olguların ve ölenlerin ortalama yaşam süreleri hesaplandı.

Verilerin değerlendirilmesi için Windows için geliştirilmiş SPSS (Statistical Program for the Social Sciences) 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değerler, ortalama±SD olarak ifade edildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 61.5±11.6 (36-84) olan 17'si erkek (%48.6) toplam 35 MM olgusu çalışmaya alındı ve dosyaları incelendi.

Olguların 25'inin Tokat, 7'sinin Sivas (6'sı Yıldızeli ilçesi), 2'sinin Yozgat ve 1'inin Afganistan doğumlu olduğu saptandı. Olguların 24'ü Tokat'da, 5'i Sivas'ın Yıldızeli ilçesinde ve 1'i Yozgat'ta yaşamıştı. Çevresel asbest maruziyeti varlığı 30 olguda sorgulanmıştı ve 24'ünde (%80.0) maruziyet olduğu belirlendi (Tablo 1).

En sık başvuru yakınmaları nefes darlığı (n=30), göğüs/sırt/yan ağrısı (n=17), öksürük (n=15) idi (Tablo 1). Otuzüç olgunun posteroanterior akciğer grafisi elde edildi, 18 olguda (%54.5) sağ hemitoraksda plevra efüzyonu izlendi.

35 olgunun 27'sine (%77.1) hastanemizde, diğerlerine farklı merkezlerde tanı konulmuştu. Dış merkezde tanı alan olguların verileri eksik olduğundan tanısal uygulamalar ve sonuçları ile ilgili değerlendirme hastanemizde tanı konulan olguların verilerine dayanarak yapıldı. Yirmidört olgunun plevra sıvısı sitoloji inceleme sonuçları elde edildi. Plevra sıvısının sitolojik incelemesi ile 7 olguya (%29.2) MM tanısı konulmuş, 17 olguda Class 2-3 hücre sitolojisi ve mezotel hücre proliferasyonu izlenmişti. Yirmi iki olguya kapalı plevra biyopsisi yapılmış ve 10 olguda (%45.6) MM, 7 olguda kronik inflamasyon, 2 olguda malign tümör infiltrasyonu, 1 olguda iğsi hücre proliferasyonu ve 1 olguda lenfoplazmositik infiltrasyon izlenmişti, 1 olgunun biyopsi örnekleri yetersizdi. 14 olguya (%51.9) tanısal cerrahi işlem uygulanmıştı. 13 olgudan torakoskopik plevra biyopsisi ve 1 olgudan göğüs duvarında palpe edilen kitleden eksizyonel biyopsi alınmıştı. Hastanemizde tanı konulan 27 olgunun 8'i epiteloid tip, 2'si bifazik tip MM idi, 17 olguda (%63.0) subtip ayrımı yapılamamıştı (Tablo 2). Streptavidin biotin peroksidaz sistemi kullanılarak 14 olguya 'kalretinin, EMA, vimentin, LMWCK ve CK5-6-18' ile immunohistokimyasal (İHK) boyama yapılmıştı (Tablo 3). Kalretinin ile boyanma yapılan 13 olgunun hepsinde kuvvetli yada orta şiddette sitoplazmik boyanma saptanmıştır. İHK boyama ile 5 olguda (%35.7) suptip ayrımı yapılamamıştı.

25 olgunun tedavisi ile ilgili veri elde edildi. 11 olguya kombinasyon kemoterapisi (cisplatin-gemstabin n=4 ve pemetrekset-cisplatin n=7), 2 olguya radyoterapi uygu-

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	17	48.6
Kadın	18	51.4
Doğum Yeri		
Tokat	25	71.5
Sivas	7	20.0
Yozgat	2	5.7
Afganistan	1	2.8
Yaşadığı Yer (n=30)		
Tokat	24	80.0
Sivas	5	16.7
Yozgat	1	3.3
Yakınma		
Nefes Darlığı	30	85.7
Göğüs/Sırt/Yan Ağrısı	17	48.6
Öksürük	15	42.9

Tablo 2. Tanısal uygulamaların sonuçları

	n	%
Plevra Sıvı Sitolojisi (n=24)		
MM	7	29.2
Perkutan Plevra Biyopsisi (n=22)		
MM	10	45.5
Tüm Patoloji Örneklerinin Sonuçları (n=27)		
Bifazik Tip MM	2	7.4
Epiteloid Tip MM	8	29.6
Tip Ayrımı Yapılamayan	17	**63.0**
İmmunhistokimyasal Boyama (n=14)		
Bifazik MM	2	14.3
Epiteloid Tip MM	7	50.0
Tip Ayrımı Yapılamayan	5	**35.7**

Tablo 3. İmmunhistokimyasal boyama sonuçları

OLGU (n=14)	Kalretinin	CK 5-6-18	LMWCK	EMA	Vimentin
ND	(+++)	(+++)			
YG	(++)		(+++)	(+++)	
ND	(+++)	(++)	(++)	(+++)	(+++)
OÇ	(+/++)		(+/++)	(+/++)	
HŞ			(+++)	(+++)	(++)
SÖ	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(-)
AB	(++)		(-)	(++)	
AD	(++)	(++)	(++)		
BT	(+++)	(+++)			(++)
SY	(+++)	(+)	(+)	(+)	
BK	(+++)	(++)			
HY	(+)	(+)		(+)	
AA	(+)	(+++)			
BA	(+++)	(++)			

(+++): kuvvetli boyanma (++): Orta şiddette boyanma (-): boyanma negatif

lanmıştı. 4 olgu opere edilmiş ve 3'üne cerrahi sonrası kemoterapi uygulanmıştı. 8 olguya tedavisiz takip planlanmıştı.

3 olgu (%8.6) tanıdan sonraki ilk 6 ayda ölümle sonuçlanmıştı. 1., 2. ve 4. yıl mortaliteleri sırasıyla %41.7, %64.7 ve %100.0 idi. Tüm olguların ortalama yaşam süresi 14.9±9.5 [1-41] aydı. Ölen (n=21) ve yaşayan (n=14) olguların ortalama yaşam süresi sırasıyla 13.9±8.7 ay [1-31] ve 17.1±10.4 ay [7-41] idi.

TARTIŞMA

MM plevra, perikard ve peritonu döşeyen mezotel hücrelerinin primer malign tümörüdür [9]. İlk kez 1960 yılında Wagner tarafından asbest teması ile ilişkili olarak meydana geldiği bildirilmiştir [10]. Olguların %50-90'da asbest maruziyeti vardır [11,12]. Çalışmamızda çevresel asbest maruziyeti sorgulanan olguların %80.0'inde maruziyet olduğu öğrenildi. Şenyiğit olgularının %57'sinde, Örki %53.8'inde çevresel asbest maruziyeti olduğunu bildirmiştir [4,13]. Asbest dışında ülkemizde Kapodokya bölgesindeki bazı köylerde yaygın olarak bulunan erionit, Simian Virus 40 ve radyasyon maruziyeti de MM gelişmesinde etkilidir [11,14].

Plevra mezotelyoması genellikle tek taraflıdır (%95-97), sıklıkla sağ hemitoraksda gelişir [4,15]. Olgularımızın %54.5'inde PA akciğer grafisinde sağ hemitoraksda plevra sıvısı izlendi.

Genelde olgular 5-7. dekattadır ve %70-80'ni erkektir. Olgularımızın yaş ortalaması 61.5 idi ve %48.6'sı erkekti [16]. Kadın olguların beklenenden fazla olması asbest maruziyetinin mesleki değil çevresel olması ve çevresel asbest maruziyeti açısından riskli bölgelerde yaşamaları nedeni ile olabilir.

Plevra sıvısına bağlı olarak nefes darlığı ve göğüs ağrı yakınması belirgindir [6,15,17,18]. Olguların üçte birinde göğüs ağrısı olmadan nefes darlığı olduğu bildirilmiştir [19]. Olgularımızın da en sık başvuru yakınması nefes darlığı idi, ağrı olmadan nefes darlığı olan 17 olgumuz (%48.6) vardı.

Ülkemizde asbestin çevresel olarak yoğun bulunduğu Sivas, Eskişehir, Yozgat, Kütahya, Diyarbakır ve Sakarya'da ev yapımı ve boyanmasında yaygın olarak kullanılmıştır [4]. Olgularımızın 7'si Sivas, 2'si Yozgat doğumludur. 5'i Sivas'da ve 1'i Yozgat'da yaşamaya devam etmektedir.

Tanıda başlangıçta uygulanan işlem genellikle torasentezdir [18]. Genel olarak plevra sıvısının sitolojik incelemesinin tanı koymadaki duyarlılığının %10'nun altında olduğu bildirilmektedir. Olgularımızın %29.7'sine plevra sıvısının sitolojik incelemesi ile MM tanısı konulmuştur. Perkutan plevra biyopsisinin MM'da tanısal duyarlılığı %7-71 arasında bildirilmekle birlikte genelde %40'ın altındadır [20]. Plevra biyopsisi yapılan 22 olgunun 10'una (%45.5) bu yöntemle tanı konulmuştur.

MM patolojik olarak sarkomatoid, epiteloid ve bifazik tip olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır [21]. Çalışmamızda olgularımızın 17'sinde (%63.0) subgrup tayini yapılamamış, 8'si epiteloid tip ve 2'si bifazik tip MM olarak değerlendirilmiştir. Subtip ayrımı İHK boyama ile belirgin olarak artmaktadır. Şenyiğit ve ark.'nın çalışmasında 136 olgunun 57'sinde (%38.2) subgrup tayini yapılmış ve %70.0'da epiteloid tip tümör olduğu belirtilmiştir [13]. İHK boyama hücrelerdeki antijenlerin ortaya çıkartılması veya görünür hale getirilmesi için hücrelerin antijenik epitoplara özgül antikorla işaretlenmesi ile karakterize olan, antijen-antikor reaksiyonu temeline dayanan bir yöntemdir, dokunun belli bir antijeni eksprese edip etmediğini yansıtır [22]. Oates [23] ve Doglioni [24] kalretininin MM olgularında yüksek duyarlılığa sahip bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirmiştir. Olgularımızın 13'üne kalretinin ile analiz yapılmış ve hepsinde reaktivite saptanmıştır.

MM olgularında prognoz genellikle kötüdür. Geniş olgu serilerinde yaşam süresi 6-17 ay arasındadır [20]. Law ve ark'ının çalışmasında tedavi edilen ve edilmeyen olgular arasında prognoz açısından fark olmadığı belirtilmiş [25], Ruth tedavi edilmeyen olgularda ortalama yaşam süresinin 9 ay olarak bildirmiştir [26], tedavisiz takip edilen 8 olgumuzun ortalama yaşam süresi 13.6 aydı. Ortalama yaşam süresi Stathopoulos'un çalışmasında 17 ay [27], Montanaro ve ark.nın çalışmasında 9.8 ay

[3] ve Selçuk'un çalışmasında 21.6 ay olarak bildirilmiştir [18]. Tüm olgularımızın ortalama yaşam süresi 14.9 ay, ölen 21 olgunun 13.9 aydı. Ölümlerin büyük kısmı 6-12 ay arasında gerçekleşmişti. Literatürde 4 yıllık sağ kalım %24.4 olarak bildirilmiştir [27]. Olgularımız arasında tanı konulduktan sonra 4 yıl geçen 4 olgunun hepsi ölümle sonuçlanmıştı.

Hastalığın prognozunu etkileyen faktörler arasında hastanın yaşı, performans skoru, tümörün hücre tipi ve cinsiyet gibi çeşitli faktörler yer alır [28]. Çalışmadaki olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile prognoza etkili faktörler ile ilgili analiz yapılmamıştır. Sadece kadın ve erkek olgularda ortalama yaşam süresi arasında farklılık saptanmamıştır.

MM mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Geçmişteki yoğun asbest kullanımı nedeni ile önümüzdeki 30 yılda sıklığının artması beklenmektedir. Plevra sıvısı olan ve çevresel olarak asbest maruziyetinin yaygın olduğu bölgelerden gelen olgularda düşünülmeli, subtip ayrımı için İHK boyama kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gibbons W. The exploitation and environmental legacy of amphibole asbestos: a late 20th century overview. Environmental Geochemistry and Health 1998;20:213-30.
2. World Health Organization. Elimination of Asbestos-Related Diseases. Geneva. http:// www.who.int/occupational health/publications/asbestosrelated diseases. Güncelleme 2006, Son erişim 01.06.2009.
3. Montanaro F, Rosato R, Gangemi M, et al. Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: A population-based study. Int J Cancer 2009;124:201-7.
4. Örki A, Keleş M, Ürek Ş, ve ark. Malign plevral mezotelyomada kombine (multimodalite) tedavi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003;17:19-28.
5. Metintaş M. Primer plevra maligniteleri. Solunum 2002;4:149-64.
6. Zervos MD, Bizekis C, Pass HI. Malignant mesothelioma 2008. Curr Opin Pulm Med 2008;14:303-9.
7. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow-up of a Turkish emigrant cohort. Eur Respir J 1999;13:523-26.
8. Özvaran MK. Malign mezotelyomada gen tedavisi. Toraks. Dergisi 2004;5:110-5.
9. Bruce WS. Robinson, A. Philippe Chahinian, eds. Mesothelioma. London, Martin Dunitz Ltd, 2002.
10. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the north western cape province. Br J Ind Med 1960;17:260-71.
11. Dikensoy O. Mesothelioma due to environmental exposure to erionite in Turkey. Curr Opin Pulm Med 2008;14:322-5.
12. Metintas M, Ozdemir N, Hillerdal G. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. Respir Med 1999;93:349-55.
13. Şenyiğit A, Coşkunsel M, Topçu F, ve ark. Malign plevral mezotelyoma: 136 olgunun klinik radyolojik ve histolojik değerlendirilmesi. Tub Toraks 2000;48:26-34 (Özet)
14. Witherby SM, Butnor KJ, Grunberg SM. Malignant mesothelioma following thoracic radiotherapy for lung cancer. Lung Cancer 2007;57:410-3 (özet).
15. TC. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Ulusal Mezetelyoma Kurulu, http://www.mesothelioma-tr.org/ Son erişim 01.06.2009.
16. Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. Am J Epidemiol 1997;145:211-8.
17. Moore AJ, Parker R, Wiggins J. Malignant mesothelioma. Orphanet J Rare Dis 2008;19:3:34.
18. Selçuk ZT, Cöplü L, Emri S, et all. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. Chest 1992;102:790-6.
19. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, et all. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. Thorax 1997;52:507-12.
20. Metintaş M. Mezotelyoma. In: Göksel T, Özlü T. Akciğer ve Plevra Maligniteleri ve Tedavisi. Ankara: Poyraz, 2008:78-112.
21. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. Arch Pathol Lab Med 2008;132:397-401.
22. Özdamar ŞO, Barut F, Gün BD, ve ark. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Histokimya ve İmmünohistokimya Laboratuvar Deneyimi. O.M.Ü. Tıp Dergisi 2006;23:79-85.
23. Oates J, Edwards C. HBME-1, MOC-31, WT1 and calretinin: an assessment of recently described markers for mesothelioma and adenocarcinoma. Histopathology 2000;36:341-7.
24. Doglioni C, Dei Tos AP, Laurino L, et all. Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. Am J Surg Pathol 1996;20:1037-46 (Özet).
25. Law MR, Gregor A, Hodson ME, et al. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. Thorax 1984;39:255-9.
26. Ruth VS, Baas P, Zoetmulder FA. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. A review. Chest 2003;123:551-61.
27. Stathopoulos J, Antoniou D, Stathopoulos GP, et al. M. mesothelioma: treatment and survival of a patient population and review of the literature. Anticancer Res 2005;25:3671-6 (Özet).
28. Kent M, Rice D, Flores R. Diagnosis, staging, and surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Curr Treat Options Oncol 2008;9:158-70.