

## PRİMER PLEVRA MALİGNİTELERİ

Muzaffer METİNTAŞ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR.

Plevra'nın primer tümörü mezotelyoma'dır. Mezotelyoma, plevra, periton ve perikart'ı döşeyen mezotelyum'dan köken alır. Gelişme ve davranış özellikleri esas alınarak iki grupta sınıflanır: Diffüz malign mezotelyoma (DMM), lokal mezotelyoma. Diffüz mezotelyoma daima malign niteliktedir, mezotel hücrelerinden köken alır. Lokal mezotelyoma çoğunlukla benignedir, ancak malign nitelik de gösterebilir (1-3), mezotel tabakasının diğer hücrelerinden köken aldığı kabul edilmektedir. Lokal mezotelyoma'nın benign veya malign olabilme özelliği nedeniyle literatürde mezotelyoma'yı üç farklı tip olarak ayırma eğilimi de vardır: Diffüz malign mezotelyoma, lokal benign mezotelyoma ve lokal malign mezotelyoma (2,4-6). Kliniklerde mezotelyoma olgularının büyük çoğunluğunu, yaklaşık % 90'ını malign mezotelyoma oluşturur (7).

Diffüz ve lokal mezotelyoma'nın köken aldığı hücreler, ortaya çıkış ve gelişim seyirleri farklı olduğu için klinik davranış, histopatolojik değerlendirme, tedavi şekil ve sonuçları da farklılık gösterir.

### LOKAL MEZOTELYOMA

Lokal mezotelyoma'nın submezotelyal mezenşimal doku hücrelerinden köken aldığı kabul edilir. Ortaya çıkış ve gelişimini mezotelyal yüzeyler üzerinde bir bölgede yapar; lokal büyür; tanımlamada "soliter" deyimini de kullanılır (1-3,5,6,8,9). Son zamanlarda lokal mezotelyomayı 'plevranın soliter fibröz tümörleri' arasında tanımlama eğilimi yaygınlaşmıştır (1,6,10). Plevranın fibröz tümörleri grubu içinde lokal mezotelyoma oranı yaklaşık % 30'dur (6). Lokal mezotelyoma genellikle benign niteliktedir, ancak tüm olguların % 10-20'sinde malign nitelik ve seyir gösterdiği belirlenmiştir (1,11,12). Lokal mezotelyoma için etyolojik ilişki

bilinmemektedir. Tümörün erkek/kadın görülme oranı kadınlar lehine yüksektir, en sık görülme aralığı 50-70 yaşır (1,10). Tümör hastada lokal olarak çoğunlukla asemptomatiktir, radyolojik değerlendirmelerde tesadüfen yakalanır. Az sayıdaki olgu, tümörün kapladığı yer nedeniyle lokal yakınmalarla başvurabilir (1). Olguların % 20 - 30'unda paraneoplastik bulgular vardır; en sık rastlanılanlar çomak parmak, hipertrofik osteoartropati, hipoglisemi'dir. Fizik muayenede tümör yeterince büyük ise lokal muayene bulguları alınabilir, ayrıca çomak parmak nadir olmayarak saptanan bir bulgudur.

Tümörün tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Hastaların standart akciğer grafilerinde ve bilgisayarlı toraks tomografi (BT) kesitlerinde pleval yerleşimli, solid nitelikli, düzgün kenarlı lokal bir kitle bulgusu gözlenir. Kitle hafif lobule görünüm verir. Az miktarda pleval sıvı olabilir. Nadir de olsa büyük - hemitoraksı dolduran, komşu yapılara ciddi bası yapan tümörle karşılaşabiliriz.

Lokal mezotelyoma tanısı için histopatolojik inceleme büyük doku parçalarını gerektirir. Her ne kadar son yıllarda BT'si rehberliğinde kalın iğnelerle yapılan transtoraksik biyopsilerle tatmin edici düzeyde tanılanmış olgular yayınlanmış olsa da, doku temininde cerrahi rezeksiyon genel tercihtir (1,3,4,6,10). Ayrıca lokal mezotelyoma için malign ve benign tipin ayırımında tümörün histopatolojik görüntüsü kadar, makroskopik olarak yerleşimi, yüzeyi, plevra ile ilişkisi de karar verdirir. Dolayısıyla açık cerrahi işlemde inceleme ve rezeksiyon öncesi malign-benign ayırımı zordur (10).

Lokal mezotelyoma, malign nitelikli olanlar da dahil, cerrahi tam rezeksiyona genel olarak uygundur ve prognozu oldukça iyidir. Cerrahiden sonra tümörün tekrarlama oranı % 10 civarındadır (10). Cerrahi sırasında uygun olmayan rezeksiyonlardan sonra metastazla seyreden ve kısa sağkalım süreleri veren olgular da vardır (1).

Yazışma Adresi: Dr. Muzaffer METİNTAŞ. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR.

Tel.: (0222) 239 29 79 - 3062

## DİFFÜZ MALİGN MEZOTELYOMA (DMM)

Diffüz malign mezotelyoma, etyolojisindeki önemli neden olan asbest temasının inhalasyon şeklinde olması nedeniyle en sık plevra, daha az oranda periton ve perikart mezotelyumundan gelişir. Tunika vajinalis veya over epitelyumu kökenli DMM olguları rapor edilmiştir (4,12,13).

### Etyoloji

DMM etyolojisinde bilinen iki önemli neden, her ikisi de mineral lif olan, asbest veya erionite ile temastır. DMM tanısı almış olguların yaklaşık % 70-90'ında asbest teması olduğu bildirilmektedir (14,15).

Asbest lifsi yapıda doğal fibröz bir silikattır. İki ana gruba ayrılır: Amphibole ve serpentine (16,17). Amphibole tip asbest liflerinin biyolojik ortamlara daha riskli olduğu öne sürülmüştür, ancak tüm asbest liflerinin karsinogenik olduğu ve risk getirdiği genel olarak kabul edilir (17). Karsinogeniteyi sağlayan kimyasal yapıdan çok fiziksel yapı olarak düşünülmektedir; boy:en oranı 3:1'den fazla olan liflerin karsinogenik olduğu gösterilmiştir; liflerin boy:en oranı arttıkça karsinogenitesi artar, yani ince-uzun lifler daha güçlü karsinojendir (17). Asbest benzeri fibröz bir yapı özelliğine sahip olan erionit lifleri asbest liflerine göre çok daha güçlü karsinojendir (18-21). Erionit köyleri olarak da adlandırılan Ürgüp köylerinde yapılan kapsamlı bir çalışmada toplam ölümlerin % 49'u DMM'ye bağlı olarak saptanmıştır (22).

Bazı DMM olgu serilerinde, çok iyi değerlendirme ve analizlere rağmen, mineral lif teması olmayan olgu oranının % 30'a ulaşması, ayrıca çocukluk çağında da mezotelyoma saptanması (23), DMM etyolojisinde başka nedenlerin de etkin olabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılan değerlendirmelerde ulaşılan en ciddi bilgi 'Simian virüs - 40 (SV - 40) ile DMM ilişkisi' dir. SV-40'ın DMM nedeni olabileceğine dair son yıllarda artan sayıda yazı yayınlanmaktadır. Özellikle Avrupa ve ABD' de yaygın kullanılan bir polio aşısı olan "Salk Aşısı", söz konusu ülkelerde çok sayıda insanın SV-40 ile kontaminasyonunun en önemli nedenidir. Salk aşısının kullanılmadığı Finlandiya ve Türkiye'den yapılan çalışmalarda (24), olgularda SV-40 antijeni veya genetik dizileri gösterilememiştir (25-28).

Asbest, erionite ve SV-40 dışında, etyolojide rol

aldığı ciddi biçimde ileri sürülebilecek bir neden gösterilememiştir (29). Anamnezinde asbest teması alınamayan ve serilere göre tüm olgular içinde % 10 ila 30 arası bir oranı oluşturan bu grup için sporadik mezotelyoma, kriptojenik mezotelyoma veya spontan mezotelyoma tanımı kullanılır (30). Bu olgularda etyoloji için genel kabul görmeyen çeşitli spekülasyonlar yapılmıştır.

### Epidemioloji

Mezotelyoma terimi, bugünkü anlamda, ilk kez 1924 yılında plevranın primer tümörü olarak bir tekstil işçisinde (33 yaş) tanımlanmıştır (31). Etiyolojisindeki asbest ilişkisi ise 1960 yılında kurulmuştur (32).

DMM, normal popülasyon için oldukça ender olarak beklenir; görülme sıklığı, genel nüfus için, bir yılda milyonda 1 ila 2.2 arasında bildirilmektedir (29,33-35). Erkeklerde mesleki ilişki nedeni ile biraz daha yüksektir.

ABD'de yılda 3000 DMM olgusu beklenir, bu sayı yıllık 1170000 tüm yeni kanser olgusu içinde 0.2'lik bir oranı temsil etmektedir (35). İngiltere'de saptanan yıllık DMM olgu sayısı 1000 civarındadır. Endüstrileşmiş ülkelerde, yirminci yüzyılın büyük kısmında (70-80 yıl) asbestin yaygın endüstriyel kullanımı nedeniyle, DMM insidensi nispeten daha yüksektir. Avustralya'da ortalama yıllık mezotelyoma insidens hızı normal popülasyonda erkekler için 6.6, kadınlar için 0.7/100,000 kişi-yıl, İsveç'de erkekler için 2.2/100,000, kadınlar için 0.3/100,000 olarak rapor edilmiştir (31,34). Ancak normal popülasyon dışında asbest ile doğrudan temas eden, yani üretim - işleme işinde çalışan işçilerden oluşmuş kohortlarda bu değerler daha yüksektir; 19 - 122.4/100,000 kişi-yıl (36). Asbest ile doğrudan temaslı kişilerde DMM'dan orantılı ölüm hızı % 3.9 ile 6 arasında bildirilmiştir (37,38).

Asbest doğal bir fibröz silikat olduğundan yeryüzünün bir çok yerinde toprak örtüsünde birikimler halinde bulunur. Uzun yıllar boyu sosyo-kültürel seyir, asbest karışımı toprağın yoğun bulunduğu yerlerdeki kırsal alan yaşayanlarının bu toprağın ısı ve su yalıtımı özelliklerini öğrenmelerine ve kullanmalarına fırsat vermiştir. Böylece, aktoprak veya ülkemizin bazı yerlerinde kullanılan adıyla çorak olarak adlandırılan bu toprak, ısı ve su yalıtımı amacıyla evlerin çatısında örtü, duvarlarında sıva-badana amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır (Resim 1).



**Resim 1:** a. Aktoprak birikintisi, b. Aktoprak örneği, c. Çatıya serili aktoprak, d. Aktoprak ile sıvanmış ev.

Söz konusu toprağın 1960 öncesi yıllarda kullanımı çok yaygındır; bölgelerdeki kasaba evlerinde, hatta bazı illerin kenar mahallelerinde dahi bu tip toprağın köylerden getirilerek kullanıldığı bilinir (15,39). Asbest ile çevresel temas olarak bilinen bu temas şekli 1980’li yılların sonuna dek bazı bölgelerimizde yoğun biçimde devam etmiştir. Türkiye’de temasın en yoğun olduğu bilinen kırsal alanları kapsayan iller Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas, Diyarbakır’dır. Ulaşım imkanlarının artması ile kullanımı giderek kireç ile yer değiştirmiş, 1990’lara doğru belirgin ölçüde azalmıştır. Ancak halen bazı yörelerin köylerinde kullanımı ve dolayısıyla oralarda asbest teması devam etmektedir (40).

Ülkemiz için DMM insidensini bilmiyoruz. Ancak Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul gören KIDEM (İzmir Kanser Kayıt Merkezi)’nin belirlemelerine göre Ege Bölgemizde ortalama yıllık mezotelyoma insidens hızı erkekler için 0.7/100,000 kişi-yıl, kadınlar için 0.3/100,000 kişi-yıldır (41). KIDEM rakamları, Türkiye’nin diğer bölgelerine göre daha endüstrileşmiş bir yöreye aittir.

Yukarıda tarif edilen şekilde çevresel teması kesin olan köylülere oluşan bir kohortta yaptığımız çalışmada, ortalama yıllık mezotelyoma insidens hızını erkekler için 114.8/100,000 kişi-yıl, kadınlar için 159.8/100,000 olarak belirledik (42). Saptanan değerler asbest ile doğrudan temaslı işçilerden oluşan kohortlarda saptanan değerler civarında, hatta bir çoğundan daha yüksektir. Aynı çalışmada saptanan DMM nedenli orantılı ölüm hızı da % 6.4’ dür. Söz konusu rakamlar ülkemizde asbest ile çevresel temas etmiş popülasyonun ne denli risk altında olduğunu göstermektedir. Benzer çevresel temas özelliği ülkemiz dışında Yunanistan, Korsika, Kıbrıs, Bulgaristan,

Fransa ve Yugoslavya’dan da rapor edilmiştir (29,31). DMM ile özgün nedensel ilişkisi olan bir başka lifsi mineral erionit dir. Bu mineralin DMM etyolojisindeki yeri ve olgulara kazandırdığı epidemiyolojik özellikler, ülkemizde Nevşehir – Ürgüp civarındaki köylerde yaşayan köylülerde Prof.Dr. İzzettin Barış’ın öncü çalışmaları ile uluslararası literatüre yeni bilgi olarak katılmıştır (39).

Bu bölgede (Kapadokya), köylüler tipik kayalar içerisine oyulmuş odalarda ve odalara bitişik yapılmış evlerde yaşar. Söz konusu köylerde sıkı DMM olgusu saptandığı gözlenmiş; DMM gelişimi ile evlerin yerleştiği kayaların yapısında yer alan erionite arasında ilişki kurulmuştur. Ardından erionite’nin hayvan deneylerinde de çok kuvvetli karsinojen olduğu gösterilmiştir (21,22).

Bu bölge köylülerinde DMM oranı çok yüksektir. Bölgeye ait, konuyla ilgili en çok tanınan köy olan Karain köyünde doğup büyüyen kişilerden oluşan bir kohortta ortalama yıllık mezotelyoma insidens hızı erkeklerde 298.1, kadınlarda 400.9/100,000 kişi-yıl olarak bulunmuştur; bu değerlerin, kohortun halen yaşadığı İsveç popülasyonuna göre erkeklerde 135.5 kat, kadınlarda 1336.3 kat yüksek olduğu, dünya ile kıyaslandığında da erkekler için 229.3 kat, kadınlar için 2004.5 kat yüksek olduğu belirlenmiştir; söz konusu bu değerler dünyada belirlenen en yüksek DMM insidens değerleridir (34). Aynı çalışmada DMM nedenli orantılı ölüm hızı da % 78 olarak bulunmuştur. Eskişehir çevresindeki asbest temaslı köylülerde ise bu oran % 6.4 idi.

DMM, mesleki temasda ilk temasdan genellikle 30-40 yıl sonra ortaya çıkar; yani latent periot mesleki temaslı serilerde 30-40 yıl civarındadır (29,31,33). Temas işe girme ile başladığından DMM’nin genel olarak saptandığı yaş, iş yeri serilerinde 60 yıl (50-70 yaş aralığı) civarında olur (31). Çevresel temasda ise asbest veya erionite teması kırsal alanda doğumla başlar. Yani ‘latent periyot’ hastalığın saptandığı yaş olmaktadır; bu süre ülkemiz serilerinde 50-55 yaş civarındadır. Bu süre latent periot süresi olarak iş yeri serilerine göre daha uzun, ama hastalığın saptandığı yaş olarak daha kısadır (9,15,34,45). Erionite ile temaslı DMM olgularında ortalama yaş daha düşük; 40-50 yıl yaş aralığı arasındadır (45). Bu farklılık da erionit’nin asbeste göre çok daha güçlü bir karsinojen olduğuna bir başka kanıttır.

Endüstrileşmiş ülkelere gelen DMM olgu serilerinde erkek / kadın oranının 10/1 - 3/1 arasında olduğu bildirilmektedir (46,47). Buna karşın, kırsal alanda kadın ve erkek için yaşam şekli aynı olduğundan

riskin paylaşımı da eşit olmaktadır, yani ilgili olgu serilerinde erkek/kadın oranı 1 civarındadır (15,40,45).

İş yeri serilerine göre, çevresel temaslı hastalardaki bazı epidemiyolojik özellik farklılıklarının, doz – cevap ilişkisi özelliklerindeki farklılıklar, değişik tip liflerle temas, temas eden popülasyonun kişisel yaşam tarzına ait özellikler ve belki de kişisel bazı özelliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (15). Örneğin iş yeri serilerinde, asbest ile temas işe başlama ile başlamakta, işçi günde 8 saat, haftada 5 gün, yılda 46-48 hafta temas etmektedir. Halbuki köy ortamında doğumla başlayan temas, değişen toz konsantrasyonlarında olsa da günün 24 saati ve köydeki bir yaşam boyu aralıksız devam etmektedir (15). Kırsal alanda sorunlu asbest lifi tremolit veya actinolit dir. Öte yandan, şimdiye değin yapılan çalışmalarda iş yeri ortamlarında havadaki lif miktarının, kırsal alandaki lif miktarlarına göre yüksek olduğu saptanmıştır (29,42,48). Ancak yükseklik farkı görecilidir; çünkü hem günlük temas kırsal alandaki aktivitelerde çok değişebilir, hem de daha önce belirtildiği gibi kırsal alanda temas doğumla başlar. Bu durumda toplam temas ve akciğerdeki lif miktarı, kırsal alanda doğup 50 yıl yaşayan birinde, 20 yaşında işe başlayıp 30 yıl çalışan birine göre neredeyse eşit, belki de daha fazla miktardadır. Nitekim detaylı çalışmalar bu yargıyı doğrulayan akciğer asbest lif miktarları vermiştir (48). Çevresel asbest veya erionit temasında saptanan DMM insidensleri de bu yargıyı destekleyen diğer bulgulardır (34,42).

Asbest'in 1980'lere kadar yaygın kullanımı dikkate alındığında, endüstrileşmiş ülkelerde DMM insidensinin 2020 yıllarında en üst değere ulaşip, sonra yavaş yavaş azalması beklenmektedir (50). Halen yılda yaklaşık 1000 yeni DMM olgusu veren İngiltere'de, söz konusu yıllar için 3000 civarında yeni olgu olması tahmin edilmektedir (50). Ancak yaklaşık 20-30 yıl sonrasında DMM görülme oranının azalması ve gelişmiş ülkeler için DMM görülme sıklığının 2050'den sonra genel insidense yaklaşarak, önemli bir sorun olmaktan çıkması beklenmektedir.

Bizim ülkemizde ise kırsal alan kullanımı 1980'lere kadar yaygın olarak devam etmiş, 1990'larda azalmış, ancak halen kısmen devam etmektedir (15). Bu durumda, ülkemizde, yöresel olarak insidensin 2020'li yıllara kadar mevcut seviyede sürmesi ve sonrasında yavaş bir düşme seyri göstermesi muhtemeldir. Dolayısıyla ülkemizde de DMM sorunun yaklaşık 50 yıl daha sürmesi beklenmelidir.

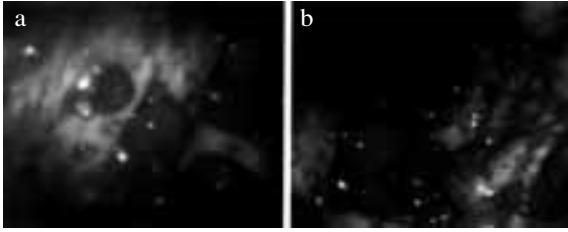
### Patogenez ve patoloji

DMM'nin patogenezi, halen tam olarak anlaşılamamıştır. Asbest lifleri inhale edildikten sonra aerodinamik yapıları nedeniyle bronşial alanda kolaylıkla ilerleyerek akciğerin periferik bölgelerine ulaşabilir, buralarda distal endotelyumdan interstisyel alana girerek, visseral plevraya ulaşabilirler. Asbestin bronşial sisteme girdikten sonraki lifsel ayrışımı bu seyri kolaylaştırır. (17). Lenfatik dolaşıma katılan lifler de paryetal plevraya ulaşabilir. Plevral boşlukdaki asbest lifleri, lenfatik klirense paralel olarak paryetal plevradaki stomaların ağzında kümelenir (51). Lifler buldukları yerlerde makrofaj nitelikli hücrelerce fagosite edilmeye çalışılırlar, ancak fiziksel yapıları nedeniyle fagositoz tam olarak mümkün olmadığı gibi, fagositoz sonrası seyir makrofaj aleyhine döner. Asbest nedeniyle ortama enzimler, sitokinler ve superoksit radikalleri çıkar; böylece asbest lifleri hem mutajenik hem de fibrojenik aktiviteyi başlatabilirler (52,53). Ayrıca lifler, temas ettikleri hücrelerdeki genetik elemanlara yaptıkları fiziksel travma ile, özellikle mitoz sırasında kromozom anomalilerine de neden olabilirler (52,54). Mezotel hücreleri asbest ile etkilenime, diğer sistem hücrelerine göre çok duyarlıdır (55,56).

Genel bir özet olarak, asbest lifleri ile mezotel hücreleri arasındaki temas sonrası, hücre proliferasyonu ile düzeltilmeye çalışılan bir hasar ortaya çıkar. Mezotelyal örtü bu hasara karşı p53 sunu artışı, GADD45 ve diğer DNA hasarına duyarlı genlerin aktivasyonu ile korunma ve tamir cevabı verirler. Ancak hasar atakları tekrarlar ve sıklaşırsa proliferasyon eşliğinde hücresele onkogenler aktive olabilir, tümör baskılayıcı genler olumsuz etkilenebilir, p53 sunusu azalır, normal zamanda olmaması gereken çeşitli büyüme faktörleri aktif halde olabilirler. Oluşabilecek bütün bu değişiklikler hücresele proliferasyon boyunca hücrelerde genetik kararsızlık ve değişikliğe yol açarak malign dönüşümü sağlayabilir (52).

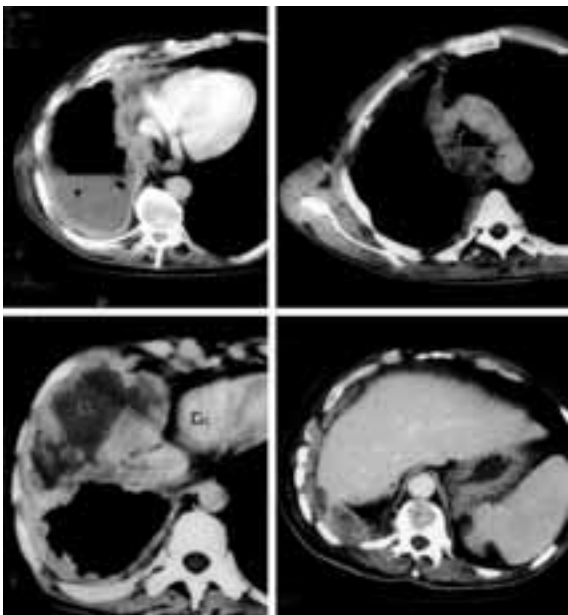
DMM'da tümör, patolojik olarak paryetal plevradan orijin alan küçük mikroskopik nodüller şeklinde, genellikle tek taraflı ve hemitoraksın alt yarısından başlar. Tümörün genellikle aynı anda birkaç yerden başlayarak büyüdüğü düşünülmektedir.

Tümör büyürken plevral boşluğa doğru uzantılar - tübüler / papiller yapılar - oluşturarak gelişir. Bu tübüler / papiller yapılardan yoğun bir şekilde malign hücreler soyularak dökülür, yer çekimi etkisiyle bu hücre kümelerinin özellikle diafragmatik plevral yüzey olmak üzere alt plevral yüzeylerde birikerek ekimi - implantation metastasis- (Resim 2) yoluyla yeni tümöral alanlar oluşur (57) .



**Resim 2:** a. Diafragmatik plevral yüzey üzerine implantasyon metastazları, b. Sinüste lokal büyüyerek birleşen mezotelyoma nodülleri.

Bir yandan sürekli yeni nodüler yapıların oluşumu, bir yandan da bu yapıların büyüyip birleşmesi ile tümör, plevral yüzeyler boyunca çepeçevre yayılarak gelişir. Diğer malign patolojilerde olduğu gibi DMM’ da lenfojen ve hematojen yayım yapabilir; ancak tümörün kendine özgü ortaya çıkış ve yukarıda seyri belirtilen davranış biçimi nedeniyle, belirgin yayım şekli lokaldir. Tümör, paryetal plevral yüzeyden göğüs duvarına, diafragma ve diafragma altı alana, visseral plevral yüzeye, buradan da intralober / interlobar septalar yoluyla akciğerlere ve mediastene yayılır (Resim 3, 4 ve bakınız Resim 6-8). Böylece, olguların çoğunda akciğerleri ve komşu yapıları çepeçevre, zırh gibi saran geniş yüzeyli bir tümöral kitle ortaya çıkar. Ölüm, çoğunlukla lokal olarak yayılan tümörün komşu organ ve yapıları etkilemesi ile olur (57-59). Gelişimin bu seyri sırasında, bir dönemde plevral sıvı da ortaya çıkabilir. Tanı döneminde ve erken seyrinde toraks dışı lenfojen-hematojen metastazlar enderdir, ancak hastalığın geç-terminal döneminde olguların en az yarısında metastaz gelişir.



**Resim 3:** Plevrada yaygın tümöral-nodüler oluşumların çevre yapılara doğru lokal yayımı.

DMM, histopatolojik olarak üç ayrı hücresel alt grup altında sınıflandırılır: Epitelyal, sarkomatöz ve iki tipin özelliklerini birlikte taşıyan miks tip. Ayrıca nadiren rastlanıldığı bildirilen, sarkomatöz tipe benzer ama hücresel elemanın çok az olduğu ve sarkomatöz tip’ in alt grubu olarak da kabul edilen dördüncü bir tip daha vardır: Dezmoplastik mezotelyoma (59). Serilerde olguların büyük çoğunluğunu -yaklaşık % 50- epitelyal tip oluştururken, ikinci sırayı miks tip alır. Sarkomatöz tipin görülme oranı ise % 10-20 arasındadır (30,33,59-61). Ancak miks tipin oranının saptanandan daha yüksek olduğuna dair yayınlarda vardır.

### Klinik

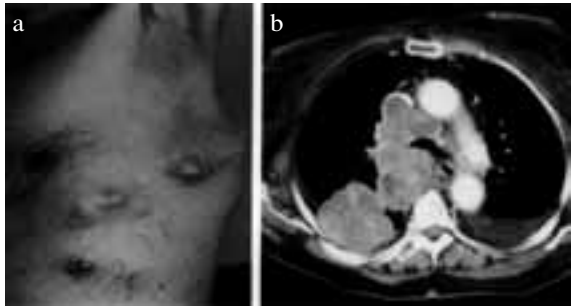
DMM’lı olgularda klinik değerlendirmede saptanan yakınmalar ve fizik muayene bulguları, her malign tümörde gelişen sistemik semptomlar hariç tutulursa, gerek yukarıda belirtilen tümörün kendine özgü ortaya çıkış ve gelişim seyrine, gerek tümörün yerleştiği plevral boşluğun yapısal özelliği ve konumuna bağlı olarak şekillenir.

**Semptomlar:** Klinik ilk değerlendirmede en sık rastlanan yakınmalar nefes darlığı, çoğu olguda plöretik olmayan göğüs ağrısı ve öksürüktür. Bunu, benzer oranda sistemik semptomlar (ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı,..) izler. Diğer sistemlere ait bulgular nadirdir, bunlar da esas olarak tümörün lokal yayım özelliği ile belirginleşir; örneğin yutma güçlüğü, karında şişlik / sıkıntı hissi. Hastalarda semptom başlangıcından ilk başvuruya kadar geçen süre bir kaç haftadan 8 aya kadar değişmekle birlikte, genellikle 2-3 aydır (30,33,45,56).

**Fizik muayene bulguları:** Tümörün kendine özgü davranış biçimine bağlı olarak hareketsiz ya da hareketleri kısıtlanmış bir hemitoraks ve bu tarafta plevral sıvı / plevral kalınlaşma muayene bulguları (vibrasyon kaybı, matite, seslerin alınamaması,..) hemen her olguda saptanan temel fizik muayene özelliğidir. Tümörün yerleşimi olguların % 95 - 97’ sinde tek taraflıdır, çoğu olguda da (% 65) sağ taraftadır. Öte yandan, tümörün tüm plevral yüzeyler boyunca çepeçevre yayımı; torasik, diafragmatik ve mediastinal plevranın tümörle tutumu sonucu, serilere göre değişen oranda olmak üzere, olguların ortalama % 40 - 50’ sinde tutulan hemitoraksda kostaların birbirine yaklaşması ve omuzun çökmesi ile “tek taraflı çökük hemitoraks” saptanır. Bu olguların çoğunda da

mediastinal plevranın tümöral tutulumu nedeniyle, sıvı olsun olmasın, mediasten - paradoks olarak - yerindedir. Tutulan hemitoraksta genişleme mümkündür, ancak nadirdir (% 3 -10 arasında).

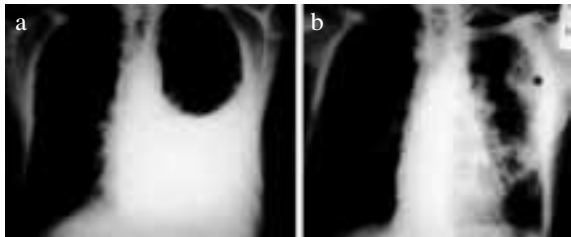
Bu temel bulgular dışında, toraks içinde tümörün kendine özgü davranış biçimi/yayımı nedeniyle, ender de olsa cilt altında nodüler patolojilerin palpasyonu (Resim 4 a), Vena Kava Süperior Sendromu (Resim 4 b), Horner Sendromu, kord bası bulguları, yutma güçlüğü tanımlanmıştır (30,33,45,61,62).



**Resim 4:** a. Cilt altı yayılımı, b. Tümörün yerleşim ve yayımı sonucu vena kava süperior sendromu gelişmiş bir mezotelyoma olgusu.

### Radyoloji

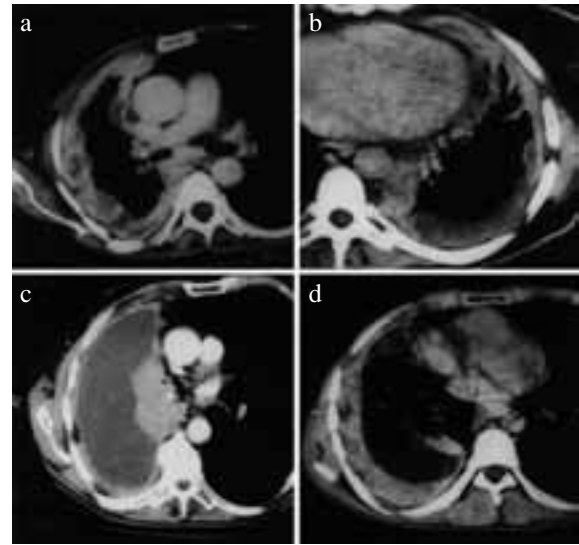
DMM' lı olgularda, genellikle plevral sıvının varlığı ve alttaki yapıları örtmesi nedeniyle, standart akciğer grafilerinde yalnızca plevral sıvı veya plevral sıvı + plevral kalınlaşma bulgusu tanımlanır. Ancak sıvının az olduğu veya olmadığı olgularda sadece nodüler veya düzensiz bir plevral kalınlaşma bulgusu açıkça gözlenebilir (Resim 5). Tümör plevraya çepeçevre yayılarak mediastinal plevrayı da genel olarak tuttuğu için mediastinal yüzde düzensizlik ve hemitoraksın hafif çökmesi ya da hemitoraksta komple radyopak görüntüye karşın mediasteninin yerinde olması da DMM'yı düşündürmesi gereken ek bir özellik olarak değerlendirilebilir (33).



**Resim 5:** a. Plevral sıvı görünümü, b. Plevrada nodüler kalınlaşma.

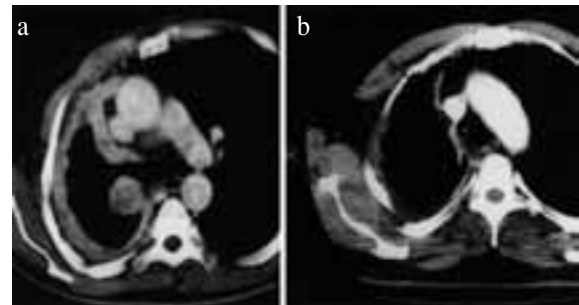
Bilgisayarlı toraks tomografisi (BT), DMM kuşkulu her olguda artık olağan kullanılan bir radyolojik

yöntemdir. Üç boyutta görüntü verebilmesi, kontrast madde kullanılabilmesi bulgularını değerli kılar. BT'nde en sık saptanan bulgular şunlardır: Nodüler plevral kalınlaşma (Resim 6 a) veya düzensiz yüzeyle plevral kalınlaşma (Resim 6 b). Olguların çoğunda serbest veya ankiste halde plevral sıvı da vardır (Resim 6 c,d) (63,64). Plevral kalınlaşma olmadan yalnızca sıvı görünümü nadirdir, sıvı çoğunlukla orta veya masif miktardadır.

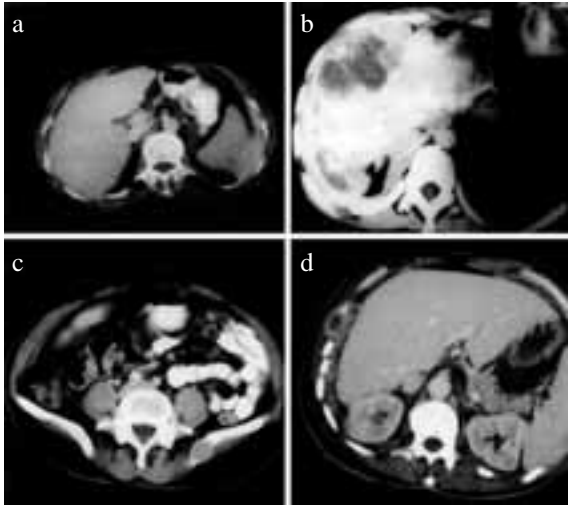


**Resim 6:** a, b. Nodüler ve düzensiz yüzeyle plevral kalınlaşma, c, d. Plevral kalınlaşma ile beraber plevral sıvı.

BT bulgularındaki diğer bazı özellikler de tanıyı destekler. Bunlar sırasıyla: 1. Plevradaki tutulumun çepeçevre olması (tüm plevral yüzeylerin tutumu) (Resim 6 a,b ve 7 a). 2. Mediastinal plevral tutulum (Resim 7), 3. Plevradaki kalınlaşmanın 1 cm'den daha fazla olması (Resim 6 ve 7 a). Ayrıca diafram, göğüs duvarı, perikart, mediasten yumuşak doku tutulumları da sadece malign patolojilerde olabilecek ve DMM'nin yayımına uygun olarak ortaya çıkabilecek bulgulardır.



**Resim 7:** a. Çepeçevre plevral kalınlaşma, B. Mediastinal plevral tutulum.



**Resim 8:** Lokal yayım: a. Dalak, b. Karaciğer, c. Kemik, d. Göğüs duvarı.

Bütün bu bulgu ve özellikler, daha düşük oranlarda da olsa, diğer metastatik plevril patolojilerde de saptanabilir. Fakat çepeçevre plevril tutulum ve plevradaki kalınlaşmanın 1 cm'den fazla olması esas olarak DMM'yi öneren en önemli bulgular ve özelliklerdir (63).

BT'nin diğer avantajları lezyonların dağılımını, yaygınlığını gösterebilmesi, evrelemeye fırsat verebilmesi ve doku örneği temini için lezyonlara nasıl ulaşılabileceğini gösterebilmesidir (63-66) (Resim 10).

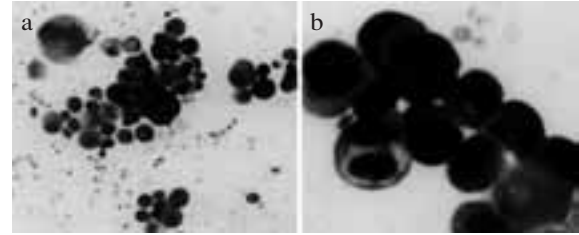
#### Serum ve plevril sıvı laboratuvar bulguları

DMM için özgün olarak kabul edilebilecek bir laboratuvar tetkiki yoktur. Çoğu olguda sedimantasyon hızı yüksek bulunurken, bir kısım olguda kronik hastalık veya demir eksikliği anemisi, nadiren de Coombs pozitif hemolitik anemi saptanabilir. Birkaç seride, olguların bir kısmında trombosit sayısında artış olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu bulguların malign hastalıklar için son derece genel olduğu açıktır (9,30,33,67).

DMM'li olguların büyük çoğunluğunda, hastalığın seyri sırasında plevril sıvı gelişir (33,56). Plevril sıvıda DMM için özgün ve / veya duyarlılığı yüksek parametreler henüz tanımlanamamıştır.

Plevril sıvı örneği eksüda niteliğinde olup, yaklaşık % 50 olguda sıvı hemorajik görünümündedir (33). Sıvı yaymasının Wright boyası sonrası basit mikroskopik değerlendirmesi çoğu zaman yararlı ve yönlendirici bilgi verebilir: Sıvıda lenfositler oran olarak yüksektir (% 50 üstü). Ayrıca çok önemli bir özellik sıvıda yer yer kümeler halinde toplanmış, mitoz ve atipi kriterleri

gösteren mezotelyal hücrelerin kolay görülebilesidir (hücre topları). Bu hücreler malign plevril tutulum ve işlev sırasında plevril yüzeyde oluşan hücresel soyulma/dökülme ve hızlı mitoz nedeniyle (Resim 9) (30,33,61).



**Resim 9:** a. Wright boyasında hücre topu görünümü, b. Daha büyük kesitte atipik görünümde hücreler.

Birçok malign tümör için hasta serumlarında, tanı/ayırıcı tanı çalışmaları belli değerler taşıyan tümör belirteçleri tanımlanabilmiştir. Tümör işlevinin doğrudan yer aldığı plevril boşlukta toplanan sıvı da bu belirteçler için bir kaynak oluşturur. Dolayısıyla DMM'li olgular da dahil olmak üzere plevril sıvının malign nitelikte olduğu düşünülen olgularda serumun yanısıra plevril sıvıda da belirteç tanımlama, tanımlananların duyarlılık ve özgüllüğünü belirleme çabaları devam etmektedir (68). Bugüne değin en çok çalışılan ve yeri genelleşen "karsinoembiyonik antijen (CEA)" dir; DMM'nin adenokanser metastazından ayırıcı tanısı için hem serum, hem plevril sıvıda orta derecede duyarlılık ve özgüllük oranları taşır, negatif doğrulama (DMM'yi reddetme/adenokanseri tanıma) yoluyla iş görür (69). Diğer bazı belirteçler, özellikle karbohidrat antijenlerinin hem serum, hem plevril sıvıda değerlendirildiği çalışma sayısı DMM için kısıtlıdır ve bu konudaki bilgilerimiz de yeterli değildir. Bir çalışmamızda malign plevril sıvılı hastaların benign plevril sıvılardan ayırımında plevril sıvı CEA, CA-15.3, CA 19.9, CYFRA 21.1 ve TSA'nın duyarlılık/özgüllüğü sırasıyla 52/77, 80/93, 36/83, 91/90 ve 80/67 olarak bulunmuş, CA-15.3 ve CYFRA 21.1 kombine edildiğinde bu oranlar 100/83 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada akciğer kanseri/mezotelyoma nedenli sıvı ayırımı amaçlandığında sadece CEA düzeyi % 88 duyarlılık, % 90 özgüllük vermiş, kombinasyonlarda özgüllük belirgin şekilde düşmüştür (70) DMM'li hastaların ilk değerlendirilmesinde kullanılan ve yukarıda konu edilen analizlerin (klinik sorgu, muayene, serum ve plevril sıvı çalışmaları ile radyografik yöntemlerin), DMM'li hasta ekserinde tek başlarına ele alınması halinde tanı için bir önermede bulunamadıkları, özgün olmayan nitelik gösterdikleri

açıktır. Ancak, tek başlarına önemli bir önermede bulunamayan bu bulgular, asbest temasının belirlendiği bir anamnez özelliği zemininde, bir arada-bir çerçeve bütünlüğünde ele alınırlarsa, DMM ön tanısının önerilebildiği, en azından DMM kaygısının kolaylıkla ön plana çıkabildiği açıktır. Nitekim konuyla ilgili çoğu çalışmada, tam bir DMM tanısı için doku histopatolojik incelemelerinin yanısıra anamnez, fizik muayene, radyoloji ve diğer laboratuvar bulgularının da önemli olduğu, bunların bir bütünlük içerisinde ele alınarak bir arada değerlendirilmesi gerektiği yargısı vardır (33,59,61,71). Bu gerçek bize, ülkemize ait çalışmalardan edindiğimiz bilgiler de dikkate alındığında, kliniklerimiz için daha bir önem taşıyor görüntüsü vermektedir.

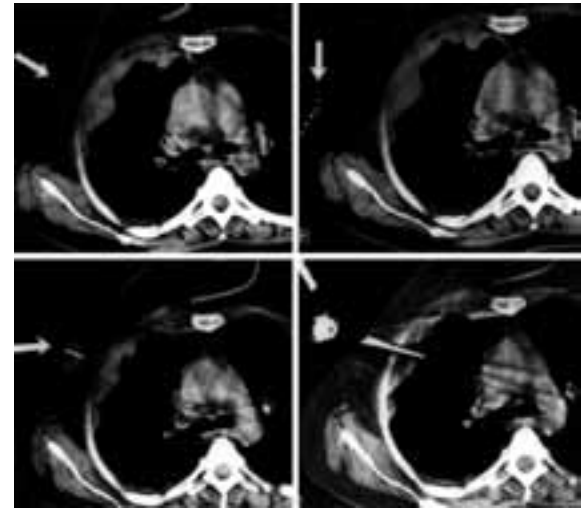
### Tanı

Her malign işlevde olduğu gibi DMM'da da tanı histopatolojik olarak kanıtlanmalıdır (72-75). Histopatolojik tanı doku örnekleme için kullanılacak invaziv yöntemlerden etkilenir. Çünkü DMM da tümör dokusu bazen çok geniş bir pleomorfizm'e sahip olabilir. Bu gibi durumlarda epitelyal tipin plevranın metastatik adenokanserinden, sarkomatöz tipin de sarkomalardan veya uzun süreli benign fibröz plevral kalınlaşma/reaktif mezotelyal proliferasyondan ayırımında güçlük çekilebilmektedir. Alınan örneğin küçük olması veya lezyon üzerinden tam alınamaması histopatolojik tanı güçlüğünün en önemli nedenidir (59,60,71,73-76).

**Doku temininde kullanılan yöntemler:** DMM histopatolojik tanısı için doku örneği alınımında kullanılan dört yöntem vardır: Sitoloji, kapalı plevra iğne biopsisi (KPİB), torakoskopi, torakotomi. Plevra sıvı örneğinde sitolojik inceleme ile tanı şansı son derece düşüktür, yaygın kanaat bu yöntem duyarlılığının % 10' un altında olduğudur. Sitolojideki yeni gelişmeler; sitoblok uygulamalar, santrifüj desteği vb henüz tanı etkinliğini yeterince arttırmamıştır.

KPİB, kliniklerde esas olarak Abram, Cope veya Ramel iğneleri ile yapılır. DMM için tanı duyarlılığı serilere göre % 7 ila % 71 arasında rapor edilmiş olmakla birlikte, yaygın kanaate göre % 40' ın altındadır (73,74). KPİB için kontrendikasyonların göreceli olması, komplikasyon oranının düşüklüğü, hastaneye yatışı gerektirmemesi, tekrar edilebilme kolaylığı ile oldukça ekonomik oluşu bu yöntemin avantajlarıdır. Ancak alınan örnek küçüklüğü ve işlemin kör yapılması da en önemli ve belirleyici dezavantajlarıdır. Bu dezavantajlar DMM tansında o

kadar önem kazanır ki, hemen çoğu klinik KPİB'ni DMM kaygısı olan hastalarda kullanmaz. Fakat hemen her konuda olduğu gibi hasta idaresinde de yaşanan ülke gerçeği göz ardı edilmemelidir; DMM, ülkemiz için esasen bir kırsal alan sorunudur ve ülkemiz sosyal yapısına bağlı olarak çoğu kırsal alandan gelen hastaların sosyal güvencesi yoktur; dolayısıyla bu hastaların tanı, tedavi ve takip çalışmalarında sıklıkla önemli ve aşılması güç engellerle karşılaşmaktadır. Ayrıca kırsal alanın kendine özgü sosyal-kültürel özellikleri de dikkate alındığında, söz konusu invaziv yöntemle ait etkinliğin artırılmasının bizim kliniklerimiz için ne denli önem taşıdığı açıkça ortaya çıkar. Bu amaçla KPİB' nin, DMM ön tanılı olgularda BTT rehberliğinde yapılması tam lezyon üzerinden örnek almaya imkan verebilir. Bu işlem sırasında da çok sayıda örnek alınması ile tanı şansı artabilir. Nitekim bu görüşü esas alan bir çalışmada doğru tanı oranı % 80' e kadar çıkmıştır (Resim 10) (77).

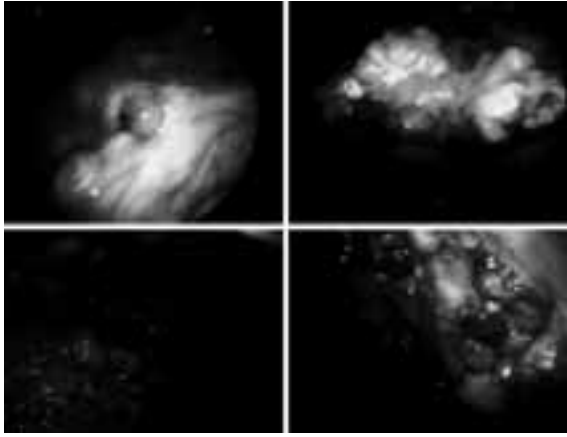


**Resim 10:** Bilgisayarlı toraks tomografisi rehberliğinde kapalı plevra iğne biopsisi.

**Torakoskopi:** Yakın tarihlere kadar mezotelyoma tanısındaki yeri tartışma konusu olup, ABD' de fazla itibar görmeyen yöntemdi (76). Son zamanlarda gerçekleştirilen geniş olgu serileri sonrası plevral patolojilerin tanısında etkinliğinin oldukça yüksek, DMM tanısında duyarlılığın % 80 civarında olduğu kabul ediliyor (60,71,73). Tanı amaçlı rijit torakoskopi kolay, çabuk uygulanabilir, nispeten ucuz ve komplikasyon oranı düşük bir tanı yöntemidir. Torakoskopi' nin en önemli avantajı da plevral yüzeylerin - patolojik değişikliklerin görülebilmesine imkan vermesidir. DMM için patolojik yapının



makroskopik görünümünün karakteristik; birleşme eğilimi gösteren, gri-açık sarı-beyaz renkte, parlak, değişik büyüklüklerde nodüllerden oluştuğu belirtilmektedir (Resim 11). Bu görünümünün alınabildiği olgu oranı yaklaşık olarak % 80' dir. Yine bu lezyonların DMM seyrine uyar biçimde visseral plevra, fissürler ve akciğer alanlarında gözlenmesi de önemlidir (74,78).



**Resim 11:** Torakoskopi altında mezotelyomalı olguların plevral patoloji görüntüleri.

Doğal olarak torakoskopi aracılığıyla söz konusu bu lezyonlardan görerek, yeterli büyüklükte ve çok sayıda doku örneği alınabilir (74). Torakoskopi' nin diğer avantajları plevral aralıkta tümörün yayımını değerlendirmeye imkan vermesi, yani evrelemedeki etkinliği (73) ve işlem sırasında plöredezis yapılmasına, yani bir tedavi girişimine de imkan vermesidir. Torakoskopi' nin dezavantajları da vardır; komplikasyon oranı KPBI'ye göre daha yüksektir, hastaneye yatırılan hastalarda uygulanır, sıvısı olmayan veya plevral yapışıklıkları çok olan hastalarda kullanılamaz. Öte yandan, torakoskopi serilerinde işlem yerinden tümöral yayım oranı % 30 - 40 civarında bildirilmekte ve hastalara, işlem yerine koruyucu lokal radyoterapi önerilmektedir (45,73).

**Torakotomi:** DMM histopatolojik tanısı için bugüne değin ısrarla önerilen yöntemdir. Torakotomi sırasında patolojik değişiklikler rahat görülebilir, görülemeyen intratorasik bölgeler palpe edilebilir, lezyonlu yerlerden çok sayıda ve arzu edilen şekilde doku örneği alınabilir; dolayısıyla kesin tanı oranının % 90 ila 100 arasında olduğu bildirilmektedir. Tanı değerinin yanısıra evrelemeye de tam olarak imkan verebilmektedir (33,61,79). Bütün bu avantajları

ısrarla savunulmasındaki gerekçeleri oluşturur. Ancak, müdahale yerinden tümörün lokal göğüs duvarı yayımı oranının yüksekliği, anestezi ve cerrahi işlem yoğunluğuna bağlı komplikasyon oranının diğer yöntemlere göre belirgin olarak daha yüksek olması, hastanede kalma süresinin uzunluğu ve nihayet, en azından bizim için önem arz eden, ekonomik maliyetinin diğer yöntemlere göre oldukça fazla olması olumsuz yönleridir. Bu olumsuzlukları çoğu hastanın sadece tanı amacıyla yükleniyor olması da, DMM takibi yapan klinikler tarafından dikkate alınması gereken önemli bir husus olmalıdır.

**Histopatolojik incelemeler:** Histopatolojik tanı için klasik boyaların (haemotoxyline-eosin) kullanıldığı örneklerde, tipik histopatolojik değişikliklerin ışık mikroskopisi ile gözlenmesi sonucu DMM' lı olgularda tanı yeterince oluşabilir. Ancak, DMM'da tümör dokusu bazen çok geniş bir pleomorfizm de gösterebilir. Bu gibi durumlarda epitelyal tipin plevranın metastatik adenokanserinden, sarkomatöz tipin de sarkomalardan veya uzun süreli benign fibröz plevral kalınlaşma/reaktif mezotelyal proliferasyondan ayırımında güçlük çekilebilmektedir. Dolayısıyla tanıda klasik boyalar ve ışık mikroskopisi yeterli olamayabilir (33,59,69,75). Ancak, son zamanlarda, histopatolojik olarak klasik boya/ışık mikroskopisi ile DMM tanısı için güçlük çekilen olgularda diğer bazı yöntemleri kullanarak tanı/ayırıcı tanı süreci başarıyla tamamlanabilmektedir (33,59,80,81).

Bu yeni yöntemler sırasıyla; doku örneğinin histokimyasal boyaması (en sık kullanılan boyalar alcian blue/colloidal iron ve diastase-periodic-acid-Schiff) ve immün-histokimyasal boyamasıdır (en sık kullanılan ve yeterli görülen CEA, B72.3 ve Leu M1) (81). Elektron mikroskopisi de bu süreçte yararlı olabilir. Ama elektronmikroskop her zaman başvurulabilecek kolay bulunur, çabuk ve ucuz bir yöntem değildir.

#### **Evre**

DMM'nin evrelemede uzun süre Butchart'ın sistemi kullanılmıştır (71). Ancak bu sistemin prognoz ile ilişkisi yeterli değildir. Radyoloji ve invaziv tanı artan yeni uygulamalar ve elde edilen bilgilerden sonra prognoz ile daha iyi ilişki kurulan UICC (Union Internationale Contre la Cancer)'nin TNM sistemi (Tablo I) geliştirilmiştir (82). TNM sınıflandırmasının kullanımı yeni yeni

yaygınlaşırken, DMM tanı ve tedavisinde artan cerrahi işlemlerin öğrettikleri yeni bilgilerden sonra IMIG (International Mesothelioma Interest Group), yeni bir evreleme sistemi daha teklif etmiştir (82) (Tablo II). Bu sistemin prognoz ile ilişkisi daha iyi olarak kabul edilmektedir. Ancak evrelemeye dikkat edildiğinde, TNM'ye göre bazı noktalarda farklılıklar gösterdiği, -özellikle perikart ve lenfnodlarında-, bunların da yeterince ayırımının ancak cerrahi işlemlerle yapılabileceği anlaşılmaktadır (özellikle T3 ve T4 tümör). Dolayısıyla bu sistemin uygulanabilmesi, genel olarak açık cerrahi işlemler ile ya da video destekli torakoskopik cerrahi ile tanıtedavi izlemi yapılabilen hastalarda mümkün görülmektedir. Ancak geniş seri oluşturma amaçlı çalışmalarda, tanı daha çok açık biyopsi dışı yöntemlerle konuluyorsa, bu olguların her iki sistemle evrelenerek izlenmesi belki de en uygun yoldur.

**Tablo I:** Union International Contre la Cancer (UICC) önerisi evreleme sistemi.

<b>Tx:</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor.
<b>To:</b>	Tümörün kanıtı yok.
<b>T1:</b>	Primer tümör ipsilateral parietal ve/veya visseral plevra ile sınırlı.
<b>T2:</b>	Tümör şunlardan birini invaze etmiş: İpsilateral akciğer, diafragma, perikard, endotorasik fascia.
<b>T3:</b>	Tümör şunlardan birini invaze etmiş: İpsilateral göğüs duvarı kasları, kostalar, mediastinal organlar veya dokular.
<b>T4:</b>	Tümör şunlardan birine yayılmış: Direkt yayım ile kontralateral akciğer, plevra, intraabdominal organlar, servikal doku.
<b>Nx:</b>	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.
<b>N0:</b>	Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.
<b>N1:</b>	Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf bezi metastazı.
<b>N2:</b>	Aynı taraf mediastinal lenf bezlerine metastaz.
<b>N3:</b>	Karşı taraf mediastinal, internal mammarian, supraklavikular veya skalen lenf bezlerine metastaz.
<b>Mx:</b>	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
<b>M0:</b>	Uzak metastaz yok.
<b>M1:</b>	Uzak metastaz var.

<b>Evre I :</b>	T1 NO MO, T2 NO MO
<b>Evre II :</b>	T1 N1 MO, T2 N1 MO
<b>Evre III:</b>	T1 N2 MO, T2 N2 MO, T3 NO MO, T3 N1 MO, T3 N2 MO
<b>Evre IV:</b>	T1-4 N3 MO, T4 NO-4 MO, T1-4 NO-4 M1

**Tablo II:** International Mesothelioma Interest Group (IMIG) önerisi evreleme sistemi.

<b>T1:</b>	Tümör aynı taraf mediastinal ve diafragmatik plevra da dahil olmak üzere parietal plevraya tutmuş ve aynı zamandavisseral plevrada seyrek tümör tutulumu var.
<b>T2:</b>	Tümör aynı taraf plevral yüzeylerin birini tutacak (parietal, mediastinal, diafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Diafragma kasında tutulum, bir araya gelmiş-bütünleşmiş visseral tümörler (fissürler dahil), tümörün visseral plevradan akciğer parankimine uzanması.
<b>T3:</b>	Lokal ileri, ancak potansiyel rezektabl tümör: Tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (parietal, mediastinal diafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Endotorasik fascia tutulumu, mediastinal yağ dokusuna yayılım, göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılan ancak tam olarak rezektabl soliter tümör, perikartın transmural olmayan tutulumu.
<b>T4:</b>	Lokal ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümör: Tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (parietal, mediastinal, diafragmatik, visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Göğüs duvarına diffüz yayılım veya multifokal tümör odakları (kosta destrüksiyonu var veya yok), peritona direkt transdiafragmatik yayılım, karşı taraf plevraya direkt yayılım, bir veya birden fazla mediastinal organa direkt yayılım, vertebral kolona direkt yayılım, perikard sıvısı ile birlikte ya da değil perikartın iç yüzeyine yayılım veya myokart tutulumu.
<b>Nx:</b>	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor,
<b>N0:</b>	Bölgesel lenf bez tutulumu yok.
<b>N1:</b>	Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf bezi metastazı.
<b>N2:</b>	Subkarinal ya da aynı taraf mediastinal veya internal mammarian lenf bezlerine metastaz.
<b>N3:</b>	Karşı taraf mediastinal, internal mammarian, aynı veya karşı taraf supraklavikular lenf bezlerine metastaz.
<b>Mx:</b>	Uzak metastaz değerlendirilemiyor,
<b>M0:</b>	Uzak metastaz yok.
<b>M1:</b>	Uzak metastaz var.

Evre I	Evre III: T3 NO-2 MO
Ia: T1a NO MO	T1-3 N1 MO
Ib: T1b NO MO	T1-3 N2 MO
Evre II: T2 NO MO	Evre IV: T4 NO-3 MO-1
	T1-4 N3 MO-1

**Prognoz**

Malign tümör olgularında prognozun tayini hem hastanın geleceğine ait beklentinin tayin edilmesi, hem de en uygun tedavi seçeneklerini belirleyerek uygulanması için önemlidir.

DMM'nin prognozu, genel olarak iyi değildir. Geniş olgu serilerinde yaşam süresi 6–17 ay arasında, ortalama 12 ay civarında veya altında verilmektedir (83-86). Prognozun değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır. Erken dönem çalışmalarda epitelyal hücre tipine sahip olanlarda, evre I hastalığı olanlarda, genç hastalarda, Karnofsky performans indeksi yüksek olanlarda, diğerlerine göre prognoz daha iyi olduğu belirtilmektedir (85,87-90). Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada da serum LDH seviyesi 500 IU/L, serum trombosit sayısı >400,000/L, göğüs ağrısı olma (90), erkek cins ve yüksek kan beyaz küre sayısı (91) kötü prognoza işaret eden bulgular olarak verilmiştir. Yakın tarihli yüz olgular bir seride de, epitelyal hücre tipi, evre I hastalık, 75 yaş altı olma, Karnofsky skoru 70 ve üstü olma ve LDH 500 IU/L altı olma daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (92).

**Tedavi**

DMM'nin halen standart bir tedavisi yoktur (31,33,44). Bu nedenle birçok klinik, DMM tedavisinde halen destek tedavisini yeterli görmektedir. Ancak 2020 yılına değin ABD'de yılda en az 3000, İngiltere'de yılda 1000'den 3000'e artan sayıda olgu beklendiği hesaplanırsa, önümüzdek 30 yıl için önemli sayıda DMM tanılı olgunun tedavi bekleyeceğini dikkate almak gerekir. Bugüne değin DMM tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, kombine tedavi seçenekleri denenmiştir. Son 10 yılda fotodinamik tedavi, gen tedavisi gibi yeni, umut verici çalışmalar da halen sürmektedir.

**Cerrahi tedavi:** Cerrahi iki teknik uygulanabilir: 1. Plörektomi/dekortikasyon, 2. ekstraplevral pnömonektomi. Birinci teknikde sadece plevradaki tümör mümkün olduğunca geniş bir şekilde çıkarılır. İkinci teknikte ise plevral tümör, komşu göğüs duvarı, o taraf akciğer, o taraf diyafragma ve perikart çıkarılır, ayrıca mediastinal küretaj yapılır. Ekstraplevral pnömonektomi uygulaması zor bir tekniktir; mortalite ve morbiditesi daha yüksektir.

Konu edilen her iki cerrahi tekniğin de uygulandığı olgu serileri vardır, ancak kıyaslamalı seri çalışması kısıtlıdır. Plörektomi grubunda operatif mortalite % 1-2, sağkalım süresi 9-18.3 ay arasında olmuş, ekstraplevral pnömonektomi grubunda ise operatif mortalite % 5–35,

sağkalım süresi 4-21 ay arasında olmuştur (93). Diğer bazı çalışmalarda da sağkalım süreleri açısından iki teknik arasında fark bulunmamıştır (94). Bir başka çalışmada ise, ilginç olarak plörektomi uygulananlar diğer gruba göre anlamlı olarak uzun yaşamışlardır (18.7 ay / 9 ay) (95).

DMM'da cerrahi için son derece iyi bir hasta seçimi önerilir; bu öneri kısmen evreden bağımsızdır: Son üç ayda miyokart infarktüsü geçirmemiş olma, hayatı tehdit eden aritmi olmaması, postop FEV<sub>1</sub> <1 litre, PaO<sub>2</sub><55 mmHg, PaCO<sub>2</sub>>45 mmHg beklentisinin olmaması, pulmoner hipertansiyon kanıtı olmaması, tümörün bir hemitoraks dışında olmaması, mediastinal lenfadenopatilere veya mediastinal yapılara invazyon olmaması, BT veya magnetik rezonansda diafragma, ekstraplevral yumuşak doku veya yağ dokusu invazyonu olmaması, kostaların tümörle tutulumu, kostaların yer değiştirmesi veya ayrılmasının olmaması. Ayrıca ekstraplevral pnömonektomi için evre I hasta, epitelyal hücre tipi, yüksek performans indeksi ve < 60 yaş olma özellikleri genel olarak istenir (96).

**Kemoterapi:** DMM'li olgularda bugüne değin, hemen tüm ajanları kapsayan, tek veya kombine kemoterapi rejimleri uygulanmıştır. Tek ajan tedavilerde cevap oranı % 5–37 arasında, ama sıklıkla % 20'nin altındadır. Ortanca sağkalım süreleri destek tedaviye göre daha uzun değildir (96). Antrasiklinler, alkilleyici ajanlar, platinler diğerlerine göre daha etkin olarak sınıflandırılmıştır. Kombine ajanlarla yapılan kemoterapilerde ise cevap oranları biraz daha yüksek, genel olarak % 20-30 arasında bulunmuştur. Platin bazlı veya antrasiklin bazlı rejimlerin etkinliği daha iyi olarak belirlenmiştir. Ancak kontrollü çalışmalarda kombine ajanlarla kemoterapi alan hastalarla destek tedavisi alan hastaların yaşam süreleri farklı olmamıştır (96,97). Yeni ajanlar, gemsitabin, vinorelbin, dosetaksel, paklitaksel, irinotekan'ın tek veya kombine denendiği çalışmalarda, bugüne değin yapılan çalışmalarda elde edilmiş bulunan sonuçlar eski rejimlere göre üstünlük göstermemektedir (96).

Öte yandan, kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla, destek tedavisine alınarak izlenen hastalardan oluşan gruplarla yapılan kontrollü çalışmalarda, kemoterapi alan tüm grupta değil ama kemoterapiye cevap alınan (objektif cevap) bir grup hastada yaşam süresi (genellikle 20–25 ay) diğer hastalara göre (genellikle 6-7 ay) daha uzun olarak belirlenmiştir (97,98). Bu da DMM'nin kemoterapiye tümüyle dirençli bir tümör olmadığını göstermektedir. Az sayıdaki olguda (kemoterapi alanlar içinde yaklaşık % 25-30) yaşam süresi anlamlı olarak

uzamaktadır. Öyleyse kemoterapi çalışmaları devam etmelidir ve ayrıca hangi hastalar kemoterapiye cevap verecek sorusuna karşılık bulacak parametreler belirlenmeye çalışılmalıdır.

**Radyoterapi:** Eksternal radyoterapi, DMM'da yalnızca ağrı kontrolü amacıyla ya da invaziv işlem bölgelerine tümörün lokal yayımını engellemek amacıyla kullanılır (9,33,99). Tedavi amaçlı eksternal radyoterapinin geniş bir alana uygulama gereği vardır, bu nedenle doz oldukça yüksek olmalıdır; dolayısıyla yan etki oranı yüksek, toleransı zordur; antitümöral duyarlılık da iyi değildir. İntraplevral radyoterapi de bu tümör için cazip gelen tedavi uygulamalarından biridir. Henüz bu konuda bir-iki çalışma vardır; seçilmiş cerrahi sonrası olgularda kısmi bir yararının olabileceği sanılmaktadır.

**Kombine tedavi:** Son yıllarda cerrahi tedavi ile kombine kemoterapi ve radyoterapinin yaşam süresini uzattığı öne sürülmüştür (100). Konuyla ilgili ilk geniş çaplı çalışmalardan birine ait kombine tedavi serisinde, evre I hastalarda ortanca sağkalım süresi 16 ay, epitelyal tip tümör taşıyanlarda ise 24 ay olarak belirlenmiştir (101). Bu çalışmada epitelyal tip tümörü olan evre I - lenf nodu olmayan-hastalarda 5 yıllık sağkalım % 39, sarkomatöz veya miks tip tümörü olanlarda ise % 0 olarak verilmiştir. Bir başka seride, hücre tipi ve evreye bakılmaksızın ortanca sağkalım süresi 10.9 ay (84), bir başkasında 13 ay olarak bulunmuştur (102). Bir başka çalışmada ise plörektomi-dekortikasyon sonrası intraplevral kemoterapi verilerek izlenen hastalarda evreye ve hücresel tipe bakılmaksızın ortanca sağ kalım süresi 17 ay olarak belirlenmiştir (14,103). Sonuçlardan anlaşılacağı üzere, kombine tedavi ancak seçilmiş bir grup hastada yararlı olabilir (94,95,100-103). Öte yandan literatürde cerrahi tedavi verilen hastalarda hem işlem, hem de hasta özellikleri heterojen olduğu için, sonuçlar hakkında henüz yeterli kanaat yaygın olarak oluşmamıştır. Ayrıca cerrahi yöntemleri kendi içinde kontrol eden çalışmalar da henüz yoktur. Dolayısıyla kombine tedavi için, bu aşamada, şunu söyleyebiliriz: Olguları tanı aşamasında bir bütün olarak alırsak, ancak dar bir grup hasta kombine tedaviye uygun olmaktadır. Bunların içinden de, ancak epitelyal hücre tipine sahip olanlarla, erken evre hastalarda iyi sonuçlar alınabilmektedir.

**Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz:** Tanı aşamasında cerrahiye uygun hastalarda kombine tedavi

uygulanmalıdır. Fakat hastaların büyük kısmı, tanı aşamasında cerrahiye uygun olmamakta, dolayısıyla bu hastalarda antitümöral tedavi ya da iyi destek tedavisi dışında seçenek kalmamaktadır. Öyleyse, yukarıda da değinildiği gibi, gerek kemoterapi, gerek diğer yeni tedavi seçenekleri DMM'da ısrarla araştırılmalıdır. Çünkü gelecek 30 yılda, tüm dünyada yüz binlerce DMM hastasının karşımıza çıkması beklenmektedir.

**Destek tedavisi:** Bugün, hala bir çok merkez DMM'da yalnızca iyi bir destek tedavisi uygulamaktadır. Destek tedavi üç ana başlık içerir: 1. Ağrının kontrolü. 2. Sıvının kontrolü. 3. Beslenme. Hastalık epitelyal tipte 17 aya kadar uzayan bir yaşam süresi gösterdiğinden, gerçekte hemen her hasta için iyi bir destek tedavisi gerekli olmaktadır.

Ağrı kontrolünde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği basamaklı tedavi kullanılır. Yani önce normal analjezikler, yeterli olmazsa antienflamatuvar, düşük doz steroid, antidepresan ve uyku desteği, yeterli olunmazsa yüksek dozlara çıkılabilen oral narkotik analjezikler ve nihayet parenteral narkotik analjezikler verilir. DMM'lı hastalarda ağrı kontrolü nadiren interkostal blokajlar ya da eksternal radyoterapi ile sağlanabilir. Tümör yaygın tutum yaptığı için ağrı duyusunun lokal iletimi ve bu iletimin belirli yerlerden blokajı zordur.

Sıvı kontrolünde genellikle talk veya tetrasiklin'in intraplevral aralığa verilmesi ile plöredesis yapılır. Ancak DMM'da zamanla plevral aralık ortadan kalkacağı veya iyice daralacağı için masif plevral sıvı ve plöredesis ihtiyacı metastatik plevral sıvılarda olduğu kadar yüksek değildir.

Beslenme desteği ise her malign tümör hastasında olduğu gibi genel kurallara uygun yapılır.

**Yeni tedavi uygulamaları:** DMM'nın tedavi uygulamalarına yeterince cevap vermemesi, hastalığın yerleştiği ve geliştiği yer itibarı ile özgün yapısı, onu daima yeni tedavi uygulamalarına aday yapmıştır (96).

**Gen tedavisi:** DMM tedavisinde gen tedavisinin ilk çalışmaları 1995'de başladı. Bugüne değin birçok merkezde hem deneysel-doku düzeyinde hem de hasta temelli çalışmalar başlamış ve yürütülmektedir. Gen tedavisi çalışmaları üç ana grup halinde faz I protokoller halinde yürümektedir: 1. Herpes simplex virüs kullanımı ile timidin kinaz enzim gen tedavisi-tümör hücrelerinin gansiklovir'e duyarlı hale getirilmesi. 2. Sitokin

genlerinin intratümöral verimi ile tümöre karşı immüncévabı güçlendirme. 3. Tümör aşılari; Herpes simplex timidin kinaz ile transfekte edilmiş allojenik over kanseri hücre dizinlerinin intraplevral verilmesi, böylece tümör hücrelerinde “bystand etki” ile gansiklovir etkinliğinin arttırılması.

**Fotodinamik tedavi:** Uygulama tekniği cerrahi rezeksiyon yapılabilen hastalarda kullanım şansı vermektedir. Tedavi ana şeması şudur: Tümör hücrelerinde birikerek onları belli dalga boyunda laser ışığına duyarlı hale getirecek bir ajan, hematoporfirin derivesi (fotosensitizör), sistemik olarak verilir. Takiben intraplevral olarak laser uygulanır. İlk faz I uygulamada ciddi lokal yan etkiler alınmış, surveyde avantaj gözlenmemiştir (104). Doku penetrasyonu daha yüksek başka fotosensitizörler ile faz I çalışma devam etmektedir.

**İmmünoterapi:** IL-2, LAK hücreler, tek ajan veya kemoterapotiklerle interferonların sistemik veya lokal verimi DMM’ lı hastalarda tedavi amacıyla oluşturulan serilerde kullanılmıştır. Bir grubun IL-2 ve LAK hücreleri ile yaptığı çalışma yüksek cevap oranı (%54; cevaplı olgularda 3 yıllık yaşam süresi %41) vermiştir (105). Öte yandan, immünokemoterapi serilerinde, bu tip kombinasyonların belirgin bir üstünlüğü bulunmamıştır (96,97).

İmmünoterapinin tek veya kombine halde kullanımının etkinliği ve güvenliği konusunda, henüz genel kabul gören yargılar ve standartlar oluşmamıştır. Ancak immünoterapi gelecek için umut veren alanlardan birisidir.

Dünya genelinde 2020 yılına kadar ortaya çıkması beklenen 200,000’den fazla DMM olgusu ile daha sonra ortaya çıkacak olan çok sayıda olgu, bu hastalığa karşı tedavi çabalarına yönelik araştırmaların kapsamlı bir şekilde yapılmaya devam edilmesini gerekli kılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Metintaş M, Gibbs AR, Harmancı E, et al. Malignant localized fibrous tumor of the pleura occurring in a person environmentally exposed to tremolite asbestos. *Respiration* 1997;64:236-239.
2. Rusch VW. Diagnosis and treatment of pleural mesothelioma. *Semin Surg Oncol* 1990;6:279-285.
3. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. *Am J Surg Pathol* 1989;13:640-658.
4. Pawade J, Du Boulay CEH, Herbert A. Malignant fibrous tumor of the pleura. *Eur Respir Rev* 1993;3:50-52.
5. Ranfaing E, Reboulet V, Arbez-Gindre F, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura: an immunohistochemical study of two cases and a review of the literature. *Eur Respir Rev* 1993;3:53-54.
6. Skinetz C, Clarke R, Jacobs GH. Localized fibrous tumors of the pleura. *Pathol Res Pract* 1990;186:244-357.
7. Martini M, McKarnack PM, Bains MS, et al. Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1978;43:113-120.
8. Robinson LA, Reilly RB. Localized pleural mesothelioma: the clinical spectrum. *Chest* 1994;106:1611-1615.
9. Barış Yİ. Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara: Semih Ofset Matbaacılık, 1987:8-139.
10. Lee KS, Im J, Choe KO, et al. CT findings in benign fibrous mesothelioma of the pleura. *Am J Radiol* 1992;158:983-986.
11. Obers VJ, Leiman G, Girdwood RW, et al. Primary malignant pleural tumors (mesotheliomas) presenting as localized mass: fine needle aspiration cytologic findings, clinical and radiologic features and review of the literature. *Acta Cytol* 1988;32:567-575.
12. Craighead JE. Current pathogenetic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Human Pathol* 1987;18:544-557.
13. Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993;3:22-24.
14. Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 1994;12:1156-1163.
15. Metintas M, Özdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999; 93: 349-55.
16. Wagner JC, Berry G, Pooley FD. Mesotheliomas and asbestos type in asbestos textile workers: a study of lung contents. *Br Med J* 1982;285:603-606.
17. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995;107:332S-344S.
18. Barış B, Demir AU, Shehu V, et al. Environmental fibrous zeolite (erionite) exposure and malignant tumors other than mesothelioma. *J Environ Path Tox Oncol* 1996;15:183-189.
19. Suzuki Y, Koyama N. Malignant mesothelioma

- induced by asbestos and zeolite in the mouse peritoneal cavity. *Environ Res* 1984;35:277-292.
20. Poole A, Brown RJ, Turver CJ, et al. In vitro genotoxic activities of fibrous erionite. *Br J Cancer* 1983;47: 697-705.
  21. Maltoni C, Minardi F, Morisi L. Pleural mesotheliomas in Sprague-Dawley rats by erionite: first experimental evidence. *Environ Res* 1982;29:238-244.
  22. Özesmi M, Patroğlu T, Hillerdal G, et al. Peritoneal mesothelioma and malignant lymphoma in mice caused by fibrous zeolite. *Br J Ind Med* 1985;42: 746-749.
  23. Hubbard R. The aetiology of mesothelioma: are risk factors other than asbestos exposure important? *Thorax* 1997;52:496-497.
  24. Emri S, Kocagöz T, Olut A, et al. Simian virus 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally in malignant pleural mesothelioma in Turkey. *Anticancer Res* 2000;20:891-894.
  25. Hirvonen A, Mattson K, Karjalainen A, et al. Simian virus 40 (SV40)-like DNA sequences not detectable in Finnish mesothelioma patients not exposed to SV40-contaminated polio vaccines. *Mol Carcinog* 1999;26:93-99.
  26. Mayall FG, Jacobson G, Wilkins R. Mutations of p53 gene and SV40 sequences in asbestos associated and non-asbestos-associated mesotheliomas. *J Clin Pathol* 1999;52:291-293.
  27. Stenton SC. Asbestos, Simian virus 40 and malignant mesothelioma. *Thorax* 1997;52 (Suppl 3):552-557.
  28. Carbone M, Pass H, Rizzolo P, et al. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994;9:1781-1790.
  29. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999;56:505-513.
  30. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:1234-1244.
  31. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12:972-981.
  32. Wagner JC. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North-West Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17:260-271.
  33. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. Philadelphia: Saunders, 1994: 2222-2230.
  34. 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;13:523-526.
  35. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. *Cancer* 1993;43:7-26.
  36. Letourneux M, Galateau A, Legendre C, et al. Malignant mesotheliomas diagnosed in Lower Normandy between 1980 and 1990. *Eur Respir Rev* 1993;3:87-88.
  37. Armstrong BK, De Klerk NH, Musk AW, Hobbs MST. Mortality in miners and millers of crocidolite in Western Australia. *Br J Ind Med* 1988; 45: 5-13.
  38. Rogers A, Nevill M. Occupational and environmental mesotheliomas due to crocidolite mining activities in Wittenoom, Western Australia. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21: 259-64.
  39. Selçuk ZT, Emri S, Şahin A, et al. Malignant mesothelioma and erionite exposure. *Eur Respir J* 1999;14:480-481.
  40. Işık R, Metintaş M, Gibbs AR, et al. p53, p21 and metallothionein immunoreactivities in patients with malignant pleural mesothelioma: correlations with the epidemiological features and prognosis of mesotheliomas with environmental asbestos exposure. *Respir Med* 2001;95:588-593.
  41. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994. First results from İzmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2001;37:83-92.
  42. Metintas S, Metintas M, Uçgun İ. Factors effecting malignant pleural mesothelioma incidence in rural part of Eskişehir. *Eur Respir J* 2001;18 (Suppl.):P3582.
  43. Doll R, Peto J. Effects of health of exposure to asbestos. A report to the Health and Safety Commissions. London: The Stationary Office, 1985.
  44. Saracci R, Simonato L, Barış Yİ, et al. The age-mortality curve of endemic pleural mesothelioma in Karain, central Turkey. *Br J Cancer* 1982;45: 147-149.
  45. Selçuk ZT, Çöplü L, Emri S, Kalyoncu AF, Sahin AA, Baris YI. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey: Analysis of 135 cases. *Chest* 1992;102: 790-96.
  46. Tammilehto L, Maasilta P, Kostianen S, et al. Diagnosis and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective analysis of sixty-five patients. *Respiration* 1992;59:129-135.
  47. Qua JC, Rao UNM, Takita H. Malignant pleural mesothelioma: a clinicopathological study. *J Surg Oncol* 1993;54:47-50.
  48. Dumortier P, Çöplü L, Maertelaer V de, et al. Assessment of environmental asbestos exposure in Turkey by bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1815-24.

49. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995;345:535-539.
50. McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 1996;9:1932-1942.
51. Boutin C, Dumortier P, Rey F, et al. Black spots concentrate oncogenic fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am Respir Crit Care Med* 1996;153:444-449.
52. Moyer VD, Cistulli CA, Vaslet CA, Kane AB. Oxygen radicals and asbestos carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1994;102 (Suppl):131-136.
53. Bielefeldt-Ohmann H, Jarnick AG, Fitzpatrick DR. Molecular pathobiology and immunology of malignant mesothelioma. *J Pathol* 1996;178:369-378.
54. Metintaş M, Özdemir N, Solak M, et al. Chromosome analysis in pleural effusions. *Respiration* 1994; 61:330-335.
55. Walker C, Everitt J, Barrett JC. Possible cellular and molecular mechanisms for asbestos carcinogenicity. *Am J Ind Med* 1992;21:253-273.
56. Craighead JE, Kane AB: The pathogenesis of malignant and nonmalignant serosal lesions in body cavities consequent to asbestos exposure. Jauren MC, Bignon J, eds. *Mesothelial cell and mesothelioma*. New York: Marcel Dekker, 1994:79-101.
57. Wagner JC. Historical background and perspectives of mesothelioma. In : Jaurand M-C, Bignon J, eds. *The mesothelial cell and mesothelioma*, New York: Marcel Dekker, 1994:1-15.
58. Craighead JE. Current pathogenetic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Human Pathol* 1987;18:544-557.
59. Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993;3:22-24.
60. Gelden TV, Hoogsteden HC, Vandenbroucke JP, et al. The influence of the diagnostic technique on the histopathological diagnosis in malignant mesothelioma. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1991;418:315-317.
61. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, et al. Diffuse malignant pleural mesothelioma. diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 1986; 58: 1540-1551.
62. Walz R, Koch HK. Malignant pleural mesothelioma: some aspects of epidemiology, differential diagnosis and prognosis. *Path Res Pract* 1990;186:124 - 134.
63. Metintas M, Uçgun İ, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002;41:1-9.
64. Şahin AA, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey: CT findings in 84 patients. *AJR* 1993;161:533-537.
65. Leung AN, Muller N, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR* 1990;154: 487-492.
66. Aberle DR, Balmes JR. Computed tomography of asbestos-related pulmonary parenchymal and pleural diseases. *Clin Chest Med* 1991;12:115-131.
67. Manzini VP, Brollo A, Bianchi C. Thrombocytosis in malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 1990; 76:576-578.
68. Bignon J. Overview of current issues with respect to mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993;3:12-17.
69. Rosai J. *Ackerman's surgical pathology*, vol 1. 7th ed. St. Louis: Mosby, 1989:266-277.
70. Alataş F, Alataş Ö, Metintaş M, et al. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, Cyfra 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer* 2001;31:9-16.
71. Butchart EG. Surgery of mesothelioma of the pleura. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH, eds. *Thoracic oncology*. Philadelphia: Saunders, 1991:566-573.
72. Vogelzang NJ. Malignant mesothelioma: diagnostic and management strategies in 1992. *Semin Oncol* 1992;19 (suppl 11):64-71.
73. Boutin C, Viallat JR, Rey F, Astoul PH. Clinical diagnosis of pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993;3:18-21.
74. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. *Cancer* 1993; 15:394-404.
75. Law MR, Hodson ME, Heard BE. Malignant mesothelioma of the pleura: relation between histological type and clinical behaviour. *Thorax* 1982;37:810-815.
76. Beauchamp HD, Kundra NK, Aranson R, et al. The role of closed pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1992;102:1110-1112.
77. Metintaş M, Özdemir N, Işıksoy S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:370-374.
78. Boutin C, Viallat JR, Cargino D, Farişe P. Thoracoscopy in malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1991;124:588-592.
79. Roggli VL. Role of closed-needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura

- (to the editor). *Chest* 1994;105:321-322.
80. McDonald AD, McDonald JC. Epidemiology of malignant mesothelioma. In: Antman K, Aisner J, eds. *Asbestos related malignancy*. Orlando, Grune & Stratton, 1987;pp:31-55.
  81. Legier JF, Maddox JC. Immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. In : Jaurand M-C, Bignon J, eds. *The mesothelial cell and mesothelioma*, New York : Marcel Dekker, 1994:103-116.
  82. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108:1122-1128.
  83. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, et al. Malignant pleural mesothelioma: a disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988; 6:527-35.
  84. Vogelzang NJ. Malignant mesothelioma: diagnostic and management strategies for 1992. *Semin Oncol* 1992;19:64-71.
  85. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1988;93:159-62.
  86. Ruffie PA. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1991;3:328-34.
  87. Rusch VS, Ginsberg RJ. New concepts in the staging of mesotheliomas. In: Deslauriers J, Lacquet LK, eds. *International trends in general thoracic surgery*. St Louis: CV Mosby, 1990;336-43.
  88. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4,710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 321-43.
  89. De Pangher MV, Brollo A, Franceschi S, et al. Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993;72:410-17.
  90. Herndon JE, Green MR, Chahinian P, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B. *Chest* 1998;113: 723-731.
  91. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 1998;16:145-52.
  92. Metintas M, Metintas S, Uçgun İ, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med* 2001;95:829-835.
  93. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993;11:1172-1178.
  94. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma: a Lung Cancer Study Group Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:1-9.
  95. Rusch VW. Trials in malignant mesothelioma.: LCSG 851 and 882. *Chest* 1994;106 (Suppl.) 359S-362S.
  96. Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116:504-520.
  97. Metintas M, Özdemir N, Uçgun İ, et al. Cisplatin, mitomycin, and interferon alpha-2a combination chemoimmunotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116: 391-398.
  98. Hunt KJ, Longton G, Williams MA, et al. Treatment of malignant mesothelioma with methotrexate and vinblastine, with or without platinum chemotherapy. *Chest* 1996;109:1239-1242.
  99. Chahinian AP, Antman K, Goutsou M, et al. Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group. *Br J Clin Oncol* 1993;11:1559-1565.
  100. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Liptay MJ. Mesothelioma and radical multimodality therapy: who benefits ? *Chest* 1995;107:345S -350S.
  101. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH, et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy, and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102: 10-14.
  102. Clevrezos A, Koschel G, Husselmann H, et al. Malignant mesothelioma of the pleura: A prospective study of 132 patients from 1981-1985. *Klin Wochenschr* 1988;66:607-613.
  103. Rusch VW, Figlin R, Godwin D, et al. Intrapleural cisplatin and cytarabine in the management of malignant pleural effusions: a Lung Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 1991;9:313-319.
  104. Pass H, Temeck BK, Kranda K, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:628-633.
  105. Astoul P, Picat-Jossen D, Viallat JR, et al. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Cancer* 1998;83:2099-2104.