

58678

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi  
Ana Bilim Dalı

**MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLARDA VE  
MALİGN MEZOTELYOMADA PLEVRAL  
SIVI HÜCRELERİNDE GÖRÜLEN  
KROMOZOM DÜZENSİZLİKLERİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

**Prof.Dr. Mehmet Nesimi EREN**

**Dr. Akın Eraslan BALCI**

**Diyarbakır-1997**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

*Maligniteler konusunda yapılan çalışmalar son yıllarda kanser genetiği üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle onkojen ve pro-onkojenlerin malignite gelişimi üzerindeki etkileri anlaşılmaya başlandıktan sonra klinikte genetiğin yeri ağırlaşmaya başlamıştır. Malign mezotelyoma üzerine yapılan çalışmaların sayısı az ve sonuçları çelişkilidir.*

*Klinikte kullanılacak güvenilir ve pratik bir malignite tanı yöntemi arama fikrini bana veren, uzmanlık eğitimimde karşılığı ödenemez yardım ve katkıları olan değerli hocam, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Nesimi EREN ve Prof. Dr. Gökalp ÖZGEN başta olmak üzere, Yrd. Doç. Dr. Cemal ÖZÇELİK, Yrd. Doç. Dr. İlhan İNCİ ve birlikte çalışmaktan mutlu olduğum bütün asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.*

*Malign plevral effüzyonlarda malign hücre arama ve kromozom analizi yapma düşüncesini açtığım günden başlayarak ilgi ve yardımını en yüksek derecede veren ve gerek moral ve gerekse de Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı'nın bütün olanaklarıyla desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Turgay Budak'a ve aynı Ana Bilim Dalı'ndan birlikte çalışmaktan gurur duyduğum Uzm. Dr. Mehmet Fidanboy'a ve bütün arkadaşlarına teşekkür ederim.*

*Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Ana Bilim Dalı'nda tez korumla ilgili hastaları yakından izleyen ve örnekleme ve sonuçların takibiyle bizzat ilgilenen Uzm. Dr. Abdurrahman Şenyiğit'e ve asistanlara ayrıca teşekkür ederim.*

Diyarbakır, 1997.

Dr. Akın Eraslan BALCI

## İÇİNDEKİLER

AMAÇ .....	1
GİRİŞ .....	2
KANSER GENETİĞİ .....	6
MALİGN MEZOTELYOMA VE PLEVRAL EFFÜZYONLAR .....	9
HASTALAR VE YÖNTEM.....	18
SONUÇLAR VE ANALİZİ .....	21
TARTIŞMA .....	38
SONUÇ .....	43
ÖZET .....	44
LİTERATÜR .....	45

## AMAÇ

Etyolojisi bilinmeyen plevral sıvının araştırılmasında, rutinde uygulanabilecek kadar pratik ve invazivliği düşük olan bir *plevral sıvı sitogenetik inceleme yönteminin* akciğer maligniteleri ve plevranın malign mezotelyomasının (MM) tanısında ne derece katkı sağlayabileceği düşünöldü.

Biz çalışmamızda malign plevral efüzyonları olan akciğer neoplazmalı ve MM'lı hastalarda maligniteyi ve plevral sıvıya dökölen hücrelerdeki kromozom değişikliklerini araştırdık. Ayrıca sitogenetik incelemenin diğer tanı yöntemleriyle karşılaştırmasını yaparak malignite tanısında rutin kullanımının ne derece değerli olabileceğini göstermeye çalıştık.

Cerrahi pratiğinde, Temel Bilim Dallarında'yla ve özellikle de Genetik ile kurulan köprülerin çoğalmasına paralel olarak gelişmelerin artacağına inanıyoruz.

## GİRİŞ

Birçok insan kanserlerinde spesifik kromozomal değişmeler tanımlanmıştır. Bunlar arasında Burkitt lenfoması, kronik miyelojen lösemi ve akut promiyelositik lösemi sayılabilir. Bazı ayrıcalıkları olmakla birlikte solid tümörlerde bulunan kromozom değişmeleri, hematolojik malignitelere oranla daha kompleks gibi görünmektedir<sup>1</sup>.

Malign Mezotelyoma (MM), diffüz solid bir malignitedir. Diğer kanser formlarıyla karşılaştırıldığında "sitogenetik" olarak çok az araştırılmıştır<sup>2,3,4,5</sup>.

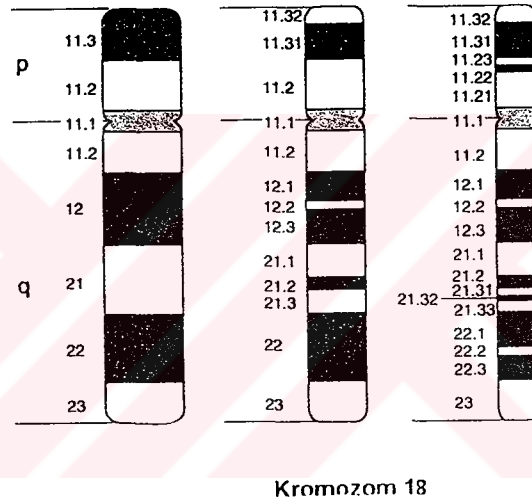
Öte yandan etyolojisi bilinmeyen plevral seröz effüzyonla gelen hastaların tanısal araştırmasında sıvının sitolojik incelemesi önemli bir yöntemdir. Bu tür geleneksel sitolojik çalışmalarda yanlış negatiflik oranı yüksektir. Bu yüksek yanlış negatifliğin nedeni de ya malign hücrelerin plevral sıvıya dökülmemiş olmaları nedeniyle saptanamamaları ya da plevral sıvıya dökülseler bile burada normalde de bulunabilen inflamatuvar hücreler veya mezotel hücreleri gibi hücrelerden ayırt edilebilmelerinin güç olmasıdır<sup>6</sup>.

Buna karşın hücrenin deoksiribonükleik asit (DNA) içeriğinin "flow sitometri" yöntemini kullanarak ölçülmesinin hızlı ve güvenilir olduğunu savunan yayınların sayısı çoktur<sup>6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16</sup>. İnsan tümörlerinden elde edilen biyopsi örneklerinde % 60 - % 100 arasında değişen oranlarda aneuploid (normal kromozom setine bir veya nadiren iki kromozomun ilavesi ya da kaybı) hücre popülasyonlarına rastlanmıştır. Aneuploidinin kanser için önemli bir spesifik marker olduğu söylenmiştir. Tetraploidinin ise, nadiren, karaciğer ve miyokardın normal dokularında da olabileceği bildirilmiştir<sup>17,18</sup>. Kanserli olduğu bilinen veya kanserli olduğundan kuşku edilen hastalardan elde edilen seröz efüzyonların hücresel DNA içeriği birçok çalışmada araştırılmıştır. Ancak plevral sıvıdan elde edilen hücrelerin kültürde üretilerek kromozomlarının analizine dayanan araştırmaların sayısı çok azdır<sup>1</sup>.

Sitogenetik çalışmaların temeli doku kültürlerinde hızla bölünebilen hücrelerden, bazı durumlarda da yüksek mitotik aktivite gösteren dokulardan (örneğin tümör dokusu) direkt olarak elde edilebilen metafaz veya prometafaz kromozomlarının elde edilmesine dayanır. Doku kültürlerinde sitogenetik analize yeterli hücre üremesini sağlamak için 1-2 hafta gereklidir. Kullanılan teknikler olarak G bantlama, Yüksek çözünürlü bantlama, Q bantlama, R bantlama, C bantlama, Replikasyon bantları, NOR boyama vb sayılabilir<sup>19</sup>.

Normal insan karyotipi 23 çift kromozomdan oluşur. Yirmiiki çifti homolog otozom ve bir çifti de seks kromozomlarıdır. Otozomlar 7 gruba ayrılır: A (1'den 3'e kadar olan kromozomlar), B (4 ve 5. Kromozomlar), C (6'dan 12'ye kadar olan kromozomlar), D

(13'den 15'e kadar olan kromozomlar), E (16'dan 18'e kadar olan kromozomlar), F (19 ve 20. kromozomlar) ve G (21. ve 22. kromozomlar) grubu. Seks kromozomları XX (dişi) ve XY (erkek)'dir. *Kromatidler* metafazda uzunlamasına ikiye ayrılan kromozomun her bir kardeş parçasıdır. *Sentromer* kromatidlerin birbirine tutunduğu yerdir ve bunun sonucu kromozomlarda kısa kol (p) ve uzun kol (q) oluşur. Sentromer pozisyonuna göre üç grup kromozom vardır: sentromeri ortada olan metasentrik, merkezin dışında sentromeri olan submetasentrik ve ucuna çok yakın sentromeri olan akrosentrik kromozomlar. *Bantlar* her kromozomun üzerinde bulunan açık koyu bölgelerdir. Her bant numaralandırılmıştır. Her kol üzerindeki numaralandırma sentromerde 11 veya 11.1 ile başlar ve telomerlere doğru ilerler. Şekil 1 ve 2'de kromozomlar ve bantlar gösterilmiştir<sup>19</sup>.



**ŞEKİL - 1.** Kromozom 18'in diagram şeklinde gösterimi (yüksek çözümlü teknik).



**ŞEKİL - 2.** İnsan kromozomlarının spesifik morfolojik özelliklerinin ve bant numaralama sisteminin diagram şeklinde gösterilmesi. Yarı gölgeli alanlar heteromorfik ya da değişken kısımları göstermektedir. Kromozomların kısa kolları p, uzun kolları q ile gösterilir.

Karyotipi tanımlamada ilk yazılan kromozom sayısını, ikinci yazılan seks kromozom yapısını belirtir. Normal dişi karyotipi 46, XX, normal erkek karyotipi 46, XY'dir. Otozomlar sadece normal dişi bir özellik gösterdiklerinde belirtilirler. Kromozom sayısından önceki artı (+) veya eksi (-) işareti tüm kromozomun fazla (trizomi) veya kayıp (monozomi) olduğunu gösterir. Normal kromozomlar diploid yapıdadır; aneuploidi ise anormal kromozomal materyali belirtir. Örneğin *triploidi* her kromozomdan üç kopya, *tetraploidi* her kromozomdan 4 kopya olduğu anlamına gelir. *Mozaisizm* bir kişide farklı karyotipte iki veya daha fazla hücre topluluğunun bulunmasıdır<sup>19</sup>.

Bilindiği gibi diffüz MM çeşitli mikroskopik görünümlere sahiptir ve çoğu patolojik nadir görülmesi nedeniyle MM ile hayatı boyunca az sayıda olguda karşılaşılır. Mikroskopisi adenokanserlerle yakın benzerlik gösterir. MM'lar karsinoembriyjenik antijen (CEA) yönünden negatif reaksiyon verirler; oysa birçok karsinomada güçlü bir pozitiflik vardır. Mezotelyomalar immunohistokimyasal yöntemle saptanabilen keratini bol miktarda üretirler; ancak adenokanserlerde de keratin üretimi vardır<sup>20</sup>. Diğer karsinomlardan bu yönde ayrılması konusunda tartışmalar vardır<sup>21</sup>. MM hücre kültürlerinde vimentinin de bol miktarda üretildiğine dair kanıtlar vardır<sup>21</sup>.



## KANSER GENETİĞİ<sup>19</sup>

Neoplazma, normal hücre kontrol mekanizmalarının kontrolü dışında gelişen anormal bir dokudur. Çoğu neoplazmalar patogeneizde rol oynayan hem kalıtsal hem de kalıtsal olmayan faktörler açısından "mülfaktöryel" etyolojilidirler. Birçok durumda neoplazi oluşması için kuvvetli çevresel faktörler (örn: asbestoz) vardır. Bunlar sıklıkla somatik genetik mekanizmalar yoluyla rol oynarlar. Neoplazmalı hastaların yalnızca % 5'inde basit Mendel yasalarına göre kalıtılan neoplazmaya yatkınlık vardır. Neoplazmaya monogenik olarak yatkın olan bu kişilerin özellikleri: neoplazmanın erken yaşta başlaması; bilateral ve çok odaklı olmaya eğilimli olmaları; bazen fenotip anormalliklerinin olmasıdır.

Mendel kalıtımı koşullarını taşıyan kişide malignite gelişme şansı çok fazladır (% 75 - 100), ancak etkilenmiş olan hücrelerin hepsi tümör şekline dönüşmez. Dolayısıyla neoplazi değil, neoplaziye predispozisyon kalıtsaldır. Kuvvetli genetik predispozisyonu olan hastalarda bile hücrelerin neoplaziye dönüşmesi için başka etkenler gereklidir. Özefagus kanseriyle birlikte olan tylosis (palmar ve plantar keratoz), ve hepatoselüler karsinomayla birlikte görülen  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği, nörofibromatozis, mülfli endokrin neoplazi, kseroderma pigmentozum, ataksi telanjiektazi neoplazilere kuvvetli yatkınlık ortaya çıkaran Mendelian koşullarla ilgili hastalıklara örnek olarak verilebilir.

### Kromozomal Bozukluklar ve Neoplazi

Bazı yapısal kromozomal bozukluklarda belli malignensilerin sıklığı artmaktadır:

*Lösemi.*- Down sendromlu hastaların % 1'inde görülür.

*Retinoblastoma.*- Kromozom 13q14'ün yapısal delesyonu olan çocuklarda gelişir.

*Böbrek Wilms tümörü.*- Kromozom 11p13'ün yapısal delesyonu olan çocuklarda sık görülür.

Çoğu malign neoplazmalarda "edinsel" kromozom bozuklukları görülür. Bu durumdaki hastalarda yapısal kromozom bozuklukları genellikle bulunmaz ancak karyotip değişiklikleri neoplazmanın oluşması sırasında gelişir. Bir neoplazma genellikle spesifik tümör tipine özgü sitogenetik değişiklik gösterir. Örneğin Burkitt lenfomalı olguların çoğunda t (8;14) görülür ve kronik miyelositer lösemi olgularının çoğunda t (9;22) bulunur. Bazı kromozom bozuklukları bir neoplazmanın malign davranışındaki farklılıklarla birlikte dir. Örneğin akut lösemide t (8;21) iyi prognoz göstergesiyken t (9;22) kötü prognozu gösterir.

Sıklıkla neoplazmlarda mültipl kromozom bozuklukları vardır. Bunların bazıları spesifik tümör tipine özgü olabilir. Bir kısmı birçok farklı neoplazmada da ortaya çıkan değişikliklerden olabilir; geriye kalanlar da az ya da çok kişinin kendine özgüdür. Tek bir neoplazmada farklı karyotip anormalliklerinin görüldüğü hücre kuşakları sık olarak gözlenir. Bazen bir tümördeki hemen hemen bütün hücreler, aynı çeşit tümörden daha önce yapılan diğer çalışmalardan herhangi bir şekilde farklı bir karyotip gösterebilirler. Genelde tüm hücre kuşakları klonal olarak ilişkilidir. Yani tek bir anormal nc (progenitör) ile geriye doğru sitogenetik değerlendirme yapmak olanaklıdır. Neoplazi ilerledikçe (yani daha malign oldukça) karyotip giderek daha çok anormal olur.

Birçok neoplazmanın klonal bir kökü vardır. Bu da tüm neoplastik hücrelerin tek bir anormal progenitrden üremesi demektir. Karşıt olarak ilk birkaç postzigotik bölünmeden sonra klonal olarak ilişkili olmayan hücrelerden normal dokular gelişir. Neoplazik davranış göstermeyen fakat neoplazmayla gelişimsel olarak ilişkili hücreler neoplazmayla aynı klonal kökü paylaşabilirler. Bu bir başlatıcı somatik mutasyonun bir hücre kuşağında klonal proliferasyona yol açtığını fakat neoplazmanın ortaya çıkması için ek olayların gerekli olduğunu gösterir. Malignensilerin klonal kökeni çok adımlı neoplastik bir gidiş gösterir. Çünkü pek çok bağımsız olayın bir çok farklı hücrede aynı anda oluşmaktan çok tek bir hücrede ardarda ortaya çıkması olasıdır.

### **Bir genotip olarak malignensi**

1-Onkojenler :Değiştiklerinde uygun olmayan şekilde eksprese (bir genin neden olduğu reaksiyonlar) olarak ya da fazla eksprese olarak neoplazilere yol açabilen "normal" genlerdir. Onkojenler evrimsel olarak iyi korunmuşlardır. Normal gen yapısının bir parçası olarak bulunan onkojenlere *proto-onkojenler* veya *c-onkojenler* denir. Bu adlandırma bunların normal durumda ve normal fizyolojik kontrol altında olduklarını ve tümöre neden olmadıklarını gösterir. Proto-onkojenlerin genelde hücrelerin büyümesinde ve farklılaşmasında önemli fonksiyona sahip oldukları düşünülür.

c-src proto-onkojeni, hedef proteininde belli aminoasitlerin fosforilasyonunu etkileyen sitoplazmik kinaz enzimini kodlar. Bunun sonucu olarak da hedef proteinin aktivitesi etkilenir. Bazı proto onkojenler, belli hücre tipinin gelişmesiyle ilgili olan büyüme faktörleri için büyüme faktör reseptörleri olarak iř görürler. C-erb-b proto-onkojeni protein tirozin kinaz aktivitesine sahip epidermal büyüme faktör reseptörlerini kodlar; böylece c-erb-b bir sitoplazmik protein kinazı kodlayan bir proto-onkojen olarak düşünülebilir. Int-2 proto-onkojeni fibroblast büyüme faktör geniyle ilgilidir.

Bir proto-onkojenin onkojenik potansiyeli çeşitli yollarla aktive edilebilir:

*Nokta mutasyonu.*- Bu konuda en iyi çalışılmış olan c-ras proto-onkojenidir. Mutasyona uğramış ras onkojeni bulunduğu hücreyi, tümör neoplastik hücrelerin özelliklerini taşıyan fenotiplere çevirir.

*Diğer yapısal değişiklikler.*- Karakteristik rneği, t (9;22) kromozomal yeniden düzenlenmenin kronik miyelositer lsemiyle birlikteliğidir. Translokasyon (t) c-abl proto-onkojeninin kromozom 9'dan kromozom 22 üzerinde bcr olarak adlandırılan bölgeye gitmesine neden olur. Bunun sonucu onkojen normal c-abl proteininden yapısal açıdan önemli farklılık gösteren bir füzyon proteini üreten bcr transkripsiyon nitesi haline gelir.

**Gen amplifikasyonu.-** Bir hücre içindeki normal proto-onkojenlerin kopya sayısını artırır. Neoplastik hücreler içinde pekçok onkojen kopyası içeren ve homojen boyanan double minutes (çift noktacıklar) olarak adlandırılan özgün kromozomal yapılar ortaya çıkabilir.

**Daha aktif bir promotor kontrolü altında proto-onkojen yerleşimi.-** Örneğin bir proto-onkojen dizisi içinde veya yakınına bir retrovirüs promotorunun yerleştirilmesi yoluyla.

**Bir kuvvetlendirici dizinin kontrolü altında proto-onkojen yerleşimi.-** Bazı malignitelere kromozom translokasyon özelliğiyle ilişkili olan bir mekanizma olarak ortaya çıkabilir. Burkitt lenfomasında olduğu gibi 8. kromozom üzerindeki c-myc onkojeni immunglobulin lokusuyla uçuca transloke olmuştur. Bu lokus en sık olarak immunglobulin ağır zincirini kodlayan kromozom 14 üzerindeki IgH lokusudur.

Aktive edilmiş onkojen hücre düzeyinde bir dominant fenotip olarak ortaya çıkar. Aktive edilmiş onkojenin bir kopyası hücre içinde başka bir yerde aynı tip aktive olmamış normal bir onkojen bulursa bile onkojenik etkinin ortaya çıkması için yeterlidir. Tümör oluşması (tümörögenesis) bir fonksiyon kazanılması sonucudur. Deney hayvanlarında tümör yapıcı çoğu virusların onkojenik potansiyelinin aktive edilmiş bir onkojen taşımaları nedeniyle olduğu gösterilmiştir.

**2-Tümör süpresör genler :** Neoplazma oluşmasını engelleme fonksiyonu olan normal genlerdir. Tümör süpresör genler yokluklarında ortaya çıkan etkilerle tanınırlar. Tümörler tümör süpresör genlerinin her iki normal alelinin de kaybı veya inaktivasyonu sonucu oluşurlar. Bunlar hücre üzerinde resesif etkiye sahiptir. Neoplastik etkiyi önlemek için ikinci alel inaktive olsa bile bir normal alel yeterlidir. Neoplazi gelişmesi bir fonksiyonun kaybı sonucudur. Bir normal tümör süpresör geninin kaybı veya inaktivasyonu yapısal (yani vücudun her hücresini etkileyen) veya tek bir hücre kuşağında somatik olarak edinsel olabilir. Retinoblastoma gelişmesini engelleyen Rb geni en iyi çalışılmış tümör süpresör genidir. Bir retinoblastta Rb tümör süpresör geninin her iki aleli kaybolduğunda veya inaktive olduğunda retinoblastoma gelişir. Rb geni kromozom 13'ün q14 bandındadır. Normal bir Rb alelinin kaybına yol açabilen etkenler: yoksunluk veya değişmiş transkriptlere neden olan mutasyon, delesyonlar, 13. Kromozomun total kaybı, normal ile inaktive alel arasında crossing-over.

Genelde herbir tümör süpresör gen lokusu birkaç farklı tümör çeşidinin gelişmesini kontrol eder. Örneğin Rb lokusu bazı osteosarkoma ve akciğer sarokomunda etkilidir.

### **3-Neoplazma oluşumunda etkili olan diğer genler :**

a. Tümör oluşmasına yatkınlık sağlayan çeşitli monogenik koşullar (DNA hasarının tamiriyle ilgili olan ya da immunolojik fonksiyon genlerinde hasar).

b. Bazı genler çevre faktörüne göre hem onkojen hem de tümör süpresör geni olarak rol oynar. p53 geni normal hücrede süpresördür. Fonksiyon kaybı neoplazma oluşumuna katkıda bulunur. Mutant p53 DNA'sının belli çeşitlerini taşıyan normal hücre dizileri hücrelerin edinsel olarak neoplastik özellik kazanmalarına neden olur, burada bir fonksiyon kazanma söz konusudur.

# MALİGN MEZOTELYOMA VE PLEVRAL EFFÜZYONLAR

## Malign mezotelyoma (MM)

MM nadir görülen ve mesleki asbestoz maruziyetinden ötürü sıklığı 1960'lardan bu yana gitgide artan bir hastalıktır. En iyi tanı doku tanısı torakoskopi ve plevral biyopsiyle koyulur. Hastalığın kapsamını değerlendirmek için en iyi noninvaziv yöntem toraks ve abdomenin CT ile muayenesidir. Tedavi tartışmalıdır. Hastalığın doğal seyir ve prognozu etkileyen faktörler çok az anlaşılmıştır. Evreleme sistemleri kullanışlı değildir ve hastaların sınıflanmasını iyi bir şekilde sağlayamaz. Kemoterapi ve radyasyon tedavisi primer tedavi yöntemi olarak etkin değildir; dolayısıyla varsayımsal olarak, tolere edebilen hastalarda cerrahi rezeksiyon sağaltımdaki ana yöntemdir.

Standart bir sağaltımı olmayan az görülen ve letal bir kanserdir. Hücre kültürleriyle yapılan çalışmalar sonucunda tümörün mezotelyal kaynaklı olduğu saptanmıştır<sup>22</sup>. Asbestoz maruziyetiyle yakından ilgili bir neoplazma olup literatürde rastlanan olguların % 70-80'inde asbestozla karşılaşma vardır. Diffüz mezotelyomanın etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. MM toraks cerrahları için önemlidir. Çünkü tanı koyma ve sağaltımda toraks cerrahlarına sıklıkla başvurulur<sup>23</sup>.

Mezotelyomanın gelişme riskinde asbestoz liflerinin tipi kritik bir rol oynar. Asbestoz silikat lifleri ailesindedir ve iki minerolojik grup içerir: *amfibol* ve *serpentin*. Serpentin grubunun tek üyesi *cyrysotile* asbestozdur. Amfibol grubunun üyeleri ise şunlardır: *crocidolite*, *amosite*, *tremolite*, *antophyllite* ve *actinolite*. Serpentin lifleri büyük olduğundan büyük hava yollarından daha ileriye gitmez. Amfibol lifleri ise küçüktür ve pulmoner parenkimin lenfatikleriyle taşınabilir. İnterstisyel alanda ve subplevral bölgede kümelenmeleri olanaklıdır. Amfibol liflerinden olan *crocidolite*, mavi asbestoz olarak adlandırılır ve MM ile ilişkisi en kesin olarak bilinendir. *Cyrysotile* (beyaz asbestoz), fiziksel özelliklerinden ötürü MM ile az ilişkilidir; amfibol liflerinden bazılarıyla kontamine olursa MM'ya neden olacağı düşünülür.

Mavi asbestoz (*crocidolite*) dünyadaki bütün asbestoz üretiminin % 97'sini teşkil eder. Rusya'nın Ural Dağları'nda, Kanada'nın Quebec bölgesinde, Afrika'nın güneyinde, İtalyan Apleri'nde ve Kıbrıs'ta bulunur. Asbestozun yoğun olarak kullanıldığı alanlar: gemi yapımı, yalıtım malzemeleri, inşaat ve otomobil endüstrisidir.

Türkiye'nin orta bölgelerindeki volkanik alanlarda bulunan silikat lifleri asbestoz dışında mezotelyoma yapan liflerdendir. Bir silikat lifi olan erionite bu bölgede başlıca ev yapı malzemesi olarak kullanılır. Karain bölgesinde 604 kişilik bir köyde başlıca ölüm nedeninin asbestoz olduğu bulunmuş ve 11 yıllık sürede 62 olgu çıkmıştır<sup>24</sup>.

Uzun süre (10-31 yıl) maruziyetin MM'ya neden olduğu bulunmuştur<sup>25</sup>. Sigaranın tek başına MM gelişmesinde etkili olmadığı ancak asbestozla sinerjik etkisinin bulunduğu bildirilmiştir<sup>26, 27</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansı kadınlarda milyonda üç, erkeklerde milyonda 15'tir. Her yıl çıkan yeni olgu sayısı ise 2-3 bin dir. MM'nin latent periyodu 20 yıldan fazla olduğundan asıl olarak erişkin hastalığıdır; ancak çocuklarda da bildirilmiştir<sup>28</sup>.

Mezotelyomalar multipotansiyel mezotel veya subserozal hücrelerden doğarlar ki bu hücreler ya epiteloid ya da sarkomatoid neoplazma değişebilirler. Plevrada görülen lokalize tümörlerden farklı olarak diffüz mezotelyomalar hemen daima bir epitelyal komponente sahiptirler. Mezotelyomalar histolojik olarak şu şekilde sınıflanabilirler:

Epitelyal

*Tubulopapiller*

*Epiteloid*

*Glanduler*

*Large cell-giant cell*

*Small cell*

*Adenoid-cystic*

*Signet ring*

Sarkomatoid (fibröz, sarkomatöz, mezenkimal)

Mixt epitelial-sarkomatoid (bifazik)

Transizyonel

Desmoplastik

Lokalize fibröz mezotelyoma

Tümörlerin % 50'si epitelyal, % 34'ü mixt ve % 16'sı sarkomatoid özellikle bulunmuştur<sup>29</sup>. Mezotelyomaların histolojik görünüşleri diğer neoplazmlarla kolayca karışabilir. Işık mikroskobu tek tanı yöntemi olarak kullanıldığı zaman patologlar arasında sıklıkla anlaşmazlık ortaya çıkar. Tekrar değerlendirilen örneklerin rekalsifikasyon oranı % 30 - 84 arasında değişir. Asıl ayırmda zorlanan hastalık metastatik adenokarsinomlardır. Pulmoner adenokarsinomalar genellikle mucicarmine ile pozitif boyanırlarken mezotelyomalar boyanmazlar. Epitelyal mezotelyomaların % 20'si asidik mukus üretirler<sup>30</sup>.

İmmunohistokimyasal yöntemler ve elektron mikroskopisi tanıdaki standart yaklaşımdır. Mezotelyomalar düşük molekül ağırlıklı cytokeratin ile pozitif boyanırlar. Bu özellik onların adenokanserlerden ayrılmasını sağlar. Mezotelyomaların en belirgin özelliği çok sayıda ve uzun mikrovillüslere sahip olmalarıdır; buna karşılık adenokanserlerin mikrovillüsleri kısadır ve glikokaliks ile çevrilidir<sup>31</sup>. MM'ların % 65'i flow sitometride diploid özellik gösterir ve şaşkıncı şekilde proliferasyon hızları düşüktür<sup>32</sup>. Düşük S-fazı fraksiyonu bağımsız prognostik faktördür<sup>33</sup>. Kromozom anomalileri çeşitli olabilir. Genellikle 1, 3, 4, 9, 11, 14 ve 22. kromozomlarda delesyonlar görülür<sup>1, 34</sup>. Kromozom 7'nin kısa kolunun ilave bir kopyasının bulunmasının kötü prognozu gösterdiği

bildirilmiştir<sup>35</sup>. MM hücre serilerinde trombosit kaynaklı büyüme faktörü (plateled derived growth factor-PDGF)'nin fazla miktarda bulunduğu gözlenmiştir<sup>36</sup>. MM'lı hastalarda bir tümör süpresör geni olan p 53'te anormallikler ve onkojen E-ras aktivasyonu bildirilmiştir<sup>37, 38</sup>.

Geleneksel olarak MM'nın diffüz malign bir tümör olarak görüldüğü ve şiddetli göğüs ağrısı yaptığı söylenirse de bu durum ancak ileri evrede görünür. Erken evrede önde gelen semptom dispnedir ve effüzyona bağlıdır. Effüzyon drene edildiği zaman hasta asemptomatik hale gelir. Tümör büyümeye devam ettikçe hasta kendini daha kötü hissetmeye başlar; göğüste hafif fakat sürekli bir huzursuzluk hissi ortaya çıkar. Bu huzursuzluk hissini lokalizasyonu yapılamaz. Hastalığın bu fazında dispne gerçekten düzelebilir. Çünkü tümör büyüdükçe plevral yüzeyler yapışır ve effüzyon rezorbe olur. Yalnızca tümör lokal olarak ilerlediği zaman hastada şiddetli göğüs ağrısı gelişir ki bunun nedeni göğüs duvarı ve interkostal sinirlerin infiltrasyonudur. Göğüste sıkışma hissi ve derin soluk alamama vardır. Nedeni akciğerin lokal olarak büyümüş tümör tarafından tuzaklanması ve restriktif akciğer hastalığının gelişmesidir. Hastalığın son evresinde hem dispne hem de göğüs ağrısı şiddetli ve düzelmez hale gelir. Bu semptomların nedeni akciğerin tuzaklanması, göğüs duvarının katılaşması, mediasteninin ve hasta olmayan akciğerin basıya uğramasıdır. Tümörün effüzyonlu perikarda direkt olarak uzanımı veya miyokardiyuma metastazı dispneyi ağırlaştırabilir. Diafragmaya direkt yayılıma bağlı asit veya metastatik hastalık yüzünden kontrilateral plevral effüzyon bulunabilir. Ekstratorasik metastazların olduğu ileri hastalıklarda kemik ağrısı vardır.

En sık semptomlar, dispne ve göğüs ağrısı, daha az görülen semptomlar ise öksürük, halsizlik, anoreksi, ateş, hemoptizi, ses kısıklığı, disfaji, Horner sendromu, spontan pnömotorakstır.

Muayene bulguları erken evrede nonspesifiktir. İleri evrede kontrakte göğüs duvarı vardır. Bütün hemitoraksta matite ve solunum seslerinde azalma görülür. İnterkostal aralıkların dolduğu görülür. Eğer tümör interkostal aralıklardan dışarı doğru büyümüşse veya önceki torasentez ya da torakotomi insizyonuna implante olmuşsa göğüs duvarında palpabl yumuşak doku kitleleri bulunur. Supraklavikular nodlar ya da batına yayılma varsa asit ve palpabl nodlar vardır.

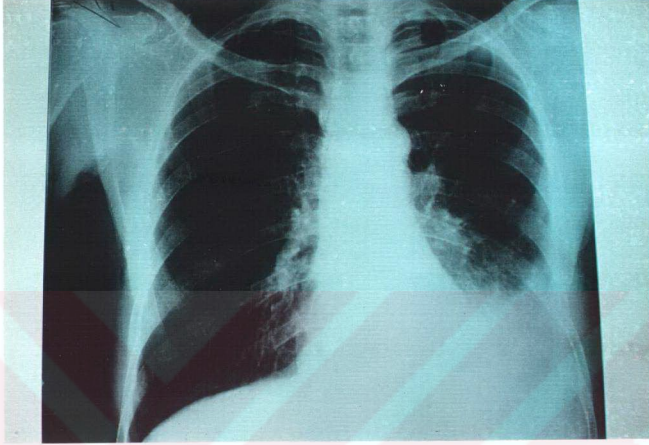
MM'da paraneoplastik sendromlar nadirdir. Görülürse şunlar olabilir: otoimmün hemolitik anemi, hiperkalsemi, uygunsuz ADH salgılanması, trombositozla ilgili olmayan hiperkoagülabilite.

MM'da % 89 oranında EKG anormallikleri olup bunların % 40'ı sinüs taşikardisi, % 20'si hayatı tehdit etmeyen ventriküler veya atrial aritmiler, % 30'u da dal blokları şeklindedir. Her ne kadar otopsi çalışmalarında perikard ve miyokard invazyonuna sık rastlansa da, EKG anormallikleri ölümden 6 ay önce sıklaşır. Bu bulgu EKG bozukluklarının tek başına ilerlemiş hastalıkla ilgili olmadığını düşündürür. ECHO perikard ve miyokard tutulumunu değerlendirmede çok yararlıdır.

MM'da rutin kullanılan herhangi bir tümör markeri yoktur. Bazı hastalarda serum hyaluronan düzeyi yükselmiştir<sup>39</sup>. CA-125 serum markeri olarak ileri sürülmüştür.

Tıpkı kemik tümörlerinde olduğu gibi MM'da da radyolojik çalışmalarla ortaya konan gros patolojik özellikler, eksize edilen mezotelyomalı dokunun incelenmesinden

daha iyi değerlendirilir. Malign mezotleyomayı düşündüren  *radyolojik*  özellikler şunlardır (RESİM - 10):



**RESİM - 10. EFÜZYONU BOŞALTILMIŞ MALİGN MEZOTELYOMA HASTASINA AİT POSTERO-ANTERİOR AKCİĞER GRAFİSİ**

1- Plevrada nodüler kalınlaşma. Genellikle 5 - 15 mm'lik bir kalınlaşma görülür; ancak nadiren 20 - 25 mm'ye çıkabilir. Bazı olgularda pleval sıvı bu bulguyu gizler ve ancak torasentez ya da drenajı sıvı boşaltıldıktan sonra görülebilir.

2- İnterlobar fissürlerde düzensiz kalınlaşmalar. Nedeni visseral plevarın tutulmasıdır. Buna karşın serbest ya da loküle pleval sıvı, fibrozis nedeniyle plevarın kalınlaşması durumlarında da interlobar fissürlerde belirginleşme görülebilir de bu düzenli şekildedir.

3- Lokalize kitle. Bu bulgu kostofrenik açıda loküle sıvı, pleval kalınlaşma (nodüler ya da diffüz) ve serbest pleval sıvıyla birlikte bulunabilir.

4- Hasta taraf hemitoraksında volüm azalması. Nedeni tümörün mediale uzanmasından ötürü oluşabilen bir bronşial obstrüksiyondan ziyade, plevarın diffüz olarak kalınlaşması ve akciğerin tuzaklanması (trapped lung) nedeniyle tam ekspansiyonun olamamasıdır.

5- Nadiren de bu hastalara yapılan torasentezden sonra gelişebilen hidropnömotorakstir. Bu durum persistan bir radyolojik bulgu olarak karşımıza gelebilir. Pnömotoraks, visseral ve/veya parietal plevranın nodüler kalınlaşmasını daha iyi gösterir.

Nonspesifik radyolojik bulgular ise şunlardır: 1- Kostofrenik açılarda küntleşme; 2- Serbest pleval sıvı; 3- Kostaların invazyonu, direkt filmlerden çok CT ile daha iyi değerlendirilir.

Asbestoz maruziyetinin olup olmadığını radyolojiyle değerlendirmek çok zordur. Diffüz pulmoner fibrozis, kalsifiye veya non-kalsifiye pleval plaklar asbestoz lehine bulgulardır.

Metastatik karsinomayı düşündüren radyolojik bulgular:

- 1- Hiler adenopati
- 2- Nodüler pulmoner metastatik hastalık
- 3- Bilateral ayrı pleval kitleler.

Tarıda torasentez genellikle ilk yapılan tanısal işlemdir; çünkü hastada pleval efüzyon vardır. Hastaların % 30 - 50'sinde pleval sıvı sitolojisi pozitifdir. Olguların 1/3'ünde perkütan pleval biyopsi malignensi için kılavuzluk edebilir. Torakoskopi için optimal tanısal bir prosedür olduğunu ve hastaların % 80'inde tanı koyduracağını söyleyen vardır<sup>40</sup>. Torakoskopi ve CT yapılan hastalarda rutinde daha ileri çalışmalara gerek yoktur; bronkoskopi yalnızca primer akciğer kanserini ekarte etmek için yapılır.

Genel bir kural olarak uzak metastazlar yalnızca lokal olarak ilerlemiş intratorasik tümörü olan hastalarda görülür.

MM'da evrelemeyle ilgili kesin bir anlaşma sağlanamamıştır. Çeşitli evreleme yöntemleri ileri sürülmüş olup Uluslararası Kanser Birliği'nin sınıflaması aşağıdadır:

Tx	primer tümör değerlendirilemedi
T0	primer tümör bulgusu yok
T1	primer tümör ipsilateral parietal ve/veya visseral plevrayla sınırlı
T2	İpsilateral akciğer, endotorasik fasya, diafragma ya da perikarddan herhangi birinin tutulması
T3	İpsilateral göğüs duvarı kası, kostalar, mediastinal organ veya dokulardan birine invazyon
T4	Direkt yayılımla kontrateral pleva veya akciğere uzanma, direkt yayılımla periton veya intraabdominal organları tutma, servikal dokuların tutulması
Nx	Servikal lenf nodu metastazı değerlendirilemeyen
N0	Herhangi bir regional lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral bronkopulmoner veya hiler lenf nodlarına metastaz
N2	İpsilateral mediastinal lenf nodlarına metastaz
N3	Kontrateral mediastinal, internal mammal, supraklavikular veya skalen lenf nodlarına metastazlar
Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemeyen
M0	Bilinen uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var



Stage I	T1, N0, M0 T2, N0, M0
Stage II	T1, N1, M0 T2, N1, M0
Stage III	T3, N0, M0 T3, N1, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0
Stage IV	Herhangi bir T, N3, M0 T4, herhangi bir N, M0 Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

Malign mezotelyomalı hastanın ortalama sürvisi 12 aydır. Epitelial tip olanda daha iyi sürvi olduğu söylenmiştir. Göğüs ağrısının olmaması ve genel durumun iyi olması prognozun iyiliği yönündedir. Trombosit sayısının 400,000'in üzerinde olmasının sürviyi kötü etkilediği bildirilmiştir.

Göğüs duvarı ya da mediastende bulunan semptomatik tümör bölgesinin palyatif tedavisi için kullanılan tek yöntem radyasyon tedavisidir. Genellikle üzerinde anlaşılan nokta şudur ki: hemitorasik radyasyon malign mezotelyomanın primer sağaltım formu için kullanışlı değildir. Zira tümörü kontrol etmede etkin olabilen radyasyon dozu altta yatan akciğer veya çevre mediasten yapıları tarafından güvenle tolere edilemez. Radyasyon tedavisi, özellikle ekstraplevral pnömonektomiden sonra hemitoraksa yüksek doz radyasyon vermek olanaklı olduğu zaman adjuvan tedavide rol oynayabilir. Çok lokalize kalmış ve göğüs duvarına invazyondan ötürü ağırlı olan tümörlerin palyasyonunda da yararlı olabilir.

Tedavide yararlı olabilen kemoterapotik ajanlar şunlardır: doxorubicin, detorubicin, ifosfamide, cisplatin, carboplatin, mitomycin, methotrexate, 5-azacytidine ve 5-florourasil. Yanıt oranları tartışmalı olmakla birlikte % 30 - 40 arasında değişmektedir<sup>41</sup>. Kombinasyon tedavisinin tek ajanla tedaviye oranla üstün olduğu kanıtlanmamıştır. İnterferonların mezotelyoma hücre serileri üzerinde direkt antiproliferatif etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Bu maksatla alfa-2a-interferon ve gamma-interferon deneysel amaçla kullanılmıştır.

Cerrahi rezeksiyon MM'lı hastalarda tedavinin asıl yoludur. Uygun şekilde seçilmiş olan hastalarda ekstrasplevral pnömonektomi veya plevrektomi/dekortikasyon bütün tümörün gross olarak rezeksiyonunu sağlar. Hastalığın uzun dönemli kontrolünü sağlamak için uygun adjuvan tedavinin de verilmesi gerekmektedir. Bu konuda prospektif çalışmalardan alınacak sonuçlara gereksinim vardır.

Ekstraplevral pnömonektomi plevranın, akciğerin, ipsilateral hemidiaframanın ve perikardın en-bloc rezeksiyonudur. Plörektomi/dekortikasyon yöntemi ise alttaki akciğere dokunmaksızın bütün gross plevral hastalığın çıkarılmasıdır. Eğer gerekiyorsa hemidiafragma ve perikard da çıkarılır ve rekonstrükte edilir. Palyatif plörektomideyse

yeterli ve sağlam bir plöredez yaparak pleval efüzyonu kontrol altına almak amacıyla parietal plevranın sınırlı rezeksiyonu yapılır. Çok palyatif bir yöntem de torakoskopi ve talc pudrası uygulamadır. Bu genel durumu agresif tedavi için uygun olmayan hastalarda efüzyonları kontrol etmek için yapılır.

Bütün tümörün tam olarak çıkarılması orta derecede ancak kesin bir sürvi artışı sağlar. Cerrahinin mortalitesi % 2 - 30 arasında değişmektedir.

### **Malign Pleval Efüzyonlar**

Malign pleval efüzyon tanısı pleval sıvı veya pleval dokuda kapalı iğne biyopsisi, torakoskopik yapılan biyopsi ya da torakotomi veya otopsiyle malign hücrelerin bulunması yöntemleriyle konur. Malign olduğu bildirilen pleval efüzyonların bir kısmındaysa ne pleval sıvıda ne de pleval dokuda malign hücreler görülmez. Olasılıkla tanısız işlem sırasında bu hücreler yoktur; bunlar "paramalign" efüzyonlar olarak da adlandırılabilir; çünkü bunlara malignite neden olmaktadır ancak ortaya çıkmalarının nedeni plevraya yayılım değildir. Malign pleval efüzyondaki en önemli sorumlu mekanizma pleval boşluğun lenfatik drenajının bozulmasıdır. Lenf dolaşımı pleva stomasından mediasten ve parasternal -internal mammal- lenf nodlarına kadar olan herhangi bir noktada tıkanabilir. Pleval yayılıma inflamatuvar yanıt mikrovasküler permeabilitede ve pleval efüzyonda artışa neden olur. Bu artıştan oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, proteazlar, lenfositler ve immun kompleksler sorumludur. Mediasten lenf nodlarının pleval sıvıyla birlikteliği bildirilmiştir. Pleval efüzyon yokken pleva tümör ile tutulu olabilir. Bu durum sözü edilen mekanizmayı destekler. Pleva sarkomayla tutulduğu zaman pleval efüzyon görülmez; çünkü sarkomanın lenfatik metastazı yoktur.

Bütün malign pleval efüzyonların % 10'undan lenfomalar sorumludur<sup>42</sup>. Non - Hodgkin lenfomada hem direkt pleval tutulum hem de lenfatik obstrüksiyon efüzyondan sorumluyken, Hodgkin lenfomadaki pleval efüzyonun nedeni pleval boşluk lenfatik drenajının bozulmasıdır.

Bütün kanserler plevraya metastaz yapabilirler. Akciğer kanseri plevrayı en sıklıkla tutan kanserdir. Meme kanseri pleval efüzyonların % 25'inden sorumludur. Over ve gastrik kanserler ayrı ayrı pleval efüzyonların % 5'inden sorumludur. Malign pleval efüzyonların % 7'sinde primer odak saptanamaz<sup>42</sup>.

MM'da pleval efüzyon erken bulgudur. Direkt pleval invazyondan ötürü hem kapiller permeabilitede artış hem de lenfatik drenajın bozulması söz konusudur. Tümör ilerlemeye devam ettikçe ve visseral - parietal pleva yaprakları kaynaştıkça sıvı azalır ya da kaybolur. Akciğer kanserli hastalarda hem visseral hem de parietal plevrada metastaz görülür. Visseral metastaz ya komşuluk yoluyla ya da pulmoner arterin invazyonu sonucunda embolizasyon yoluyla olur; kanser hücreleri buradan parietal plevraya geç eder. Plevraya en sık invazyon yapan akciğer ca adenokanserdir; çünkü yerleşimi periferiktir<sup>43</sup>. Akciğer kanserinde bilateral pleval metastazlar görüldüğu zaman hepatik yayılma ve kontralateral akciğerde de genellikle parankimal invazyon görülür. Bir kez kontralateral akciğer metastazı görüldüğu zaman bunu ipsilateral lezyonda olduğu gibi pulmoner arter invazyonu ve embolizasyon izler. Akciğer kanserinde pleval efüzyon ya

ipsilateral ya da bilateral olarak görülür. Tek başına kontralateral olarak görülmez. Hastalar genellikle rutin grafide plevral efüzyon saptanıncaya kadar asemptomatikler<sup>44</sup>. Masif plevral efüzyon görülen hastalarda malignensi en sık görülen nedendir<sup>45</sup>. Kalp büyüklüğünün normal olduğu bilateral efüzyonu gösteren radyografisi olan hastada da neden büyük olasılıkla malign plevral efüzyondur<sup>46</sup>.

Büyük plevral efüzyonlarda -1500 ml- kontralateral mediastinal shift yoksa ayırıcı tanıya şunlar girer:

- 1- Atektaziye neden olmuş ipsilateral ana bronşun karsinoması
- 2- Malign lenf nodlarının neden olduğu fixe mediastinum
- 3- Malign mezotelyoma
- 4- İpsilateral akciğerde geniş plevral efüzyonu taklit eden yaygın tümör infiltrasyonu.

Hodkjin hastalığında plevral efüzyonu olan hastalarda genellikle lenfadenopati ve parenkimal infiltrasyonlar vardır<sup>47</sup>; buna karşın non-Hodkjin lenfomada intratorasik lenfadenopati, pulmoner hastalık veya plevral efüzyonu olan hastaların az kısmında görülür<sup>48</sup>.

Malign mezotelyomada ilk göğüs filminde tek taraflı orta veya büyük plevral efüzyon görülür. Sağaltımsal torasentezi izleyerek plevrada kalınlaşma ya da nodularite görülür. Asbestoz maruziyetinin kanıtları olan interstiyel akciğer hastalığı veya plevra plaklarına, kontralateral akciğer ya da plevrada da rastlanabilir. Karsinomadan ziyade malign mezotelyomanın neden olduğu büyük plevral efüzyonu gösteren radyolojik kanıtlar şunlardır: plevral nodularite, lokulasyona eğilim, kontralateral mediastene kaymanın olmaması<sup>49</sup>.

Malign plevral efüzyonlar seroz, serosanguinoz ya da hemorajik olabilirler. Kanlı efüzyonlar direkt plevral tutulumu ileri sürer, buna karşılık seröz bir efüzyonda ya lenfatik obstrüksiyon ya da atelektazili bir endobronşial lezyon düşünülür. Travma öyküsü olmayan bir hastada plevral sıvıda eritrosit sayısının > 100,000/μl olması maligniteyi düşündürmelidir<sup>50</sup>.

Karsinomatóz plevral efüzyonlar genellikle eksüda şeklinde olup 4 g/dl düzeyinde protein konsantrasyonuna sahiptirler. Malign plevral efüzyonların % 5 - 10'u transüda şeklindedir. Bu transüdaya erken evrede ortaya çıkan bir lenfatik obstrüksiyon, bronş obstrüksiyonundan ötürü atelektazi, veya eşlik eden bir konjestif kalp yetmezliği neden olabilir. Eğer bir efüzyonda LDH düzeyi eksüdatif efüzyonu düşündürür ancak protein düzeyi düşük ise maligniteden kuşulanılmamalıdır<sup>51</sup>. Düşük pH ve düşük glukoz düzeyine sahip olan malign plevral efüzyonlarda sürvi kısadır ve bunlar intraplevral sklerozan ajanlara kötü yanıt verirler<sup>52</sup>.

Lenfomanın neden olduğu plevral efüzyonlar plevral karsinomadakine benzer; buna karşın lenfoma efüzyonları daha az hemorajik olma ve daha az asidoz ve düşük glukoz konsantrasyonu gösterme eğilimindedirler. Malign mezotelyomadaysa plevral sıvı pH'ı ve glukozu düşük, buna karşılık LDH ve protein ise yüksektir; ancak bu değerler plevral karsinomadan ayırıcı fazla değere sahip değildir.

Malign plevral efüzyonda plevra sıvı sitolojisinin tanı değeri % 66, perkütan yapılan plevra biyopsisinin tanı değeri % 46; her iki prosedür birlikte uygulandığında tanı

değeri ise % 73'tür<sup>42</sup>. Eksüdatif plevral efüzyonu olan bazı hastalar tekrarlayan sitolojik muayene ve plevral biyopsilere karşın tanısız kalırlar. Bu durumda obzervasyon, torakoskopi veya açık plevral biyopsi yapılır. Torakoskopi yapıldığında malign plevral efüzyonun tanı yüzdesi % 80 - 97 'dir<sup>53</sup>; bu işlemde mültipl biyopsi örnekleri alınır, her biyopsi için frozen section yapılır; ayrıca visseral plevradan da biyopsi örneği alınır.

Malign plevral efüzyonlar spontan olarak rezerbe olmazlar. Zamanla plevral efüzyonun hacminde artış olur. Carsinoembriyojenik antijen, LDH izoenzimleri, hyaluranic asit ölçümlerinin tanı değeri yoktur. Plevral sıvının kromozomal analizi pahalı olmasına ve her labaratuarda uygulanamamasına karşın lenfoma, lösemi ve mezotelyoma tanısında yararlı olabilir<sup>54</sup>.

Akciğer, mide, over kanseri nedeni olan malin plevral efüzyonlu hastalar, malin plevral efüzyon tanısından birkaç ay sonra ölürler; meme kanserli olanlar kemoterapiye verdikleri yanıt göre 1 yıla kadar yaşayabilirler. Lenfomatöz malign plevral efüzyonu olanda sürvi bu ikisi arasındadır.

Akciğer kanserinde plevral efüzyon görülmesi, genellikle operabilityyi ekarte eder. % 5 kadar hasta ise başka bir sebepten ötürü efüzyonlu olup, bunlar opere olabilir. Akciğer kanserindeki plevral efüzyonun paramalin olduğunu ve hastanın da hala rezeksiyonla tedavi edilebileceğini düşündüren durumlar: squamoz hücre tipi, radyografik volüm kaybı, seröz efüzyon, transüda ve parapnömonik efüzyondur; eğer efüzyonun nedeni klinik olarak bulunamazsa torakoskopi yapılmalıdır.

Hasta cerrahiye aday değilse, malign plevral efüzyon tedavisinde palyatif yöntemler tercih edilir. Bu yöntemler: tekrarlayan terapötik torasentezler (genel durumu kötü ve sürvi kısa olan hastalarda), tüp torakostomisi, sklerozan ajanın torakoskopi yöntemiyle verilmesi, plörektomi (sürvisi aylar olan, genel durumu daha iyi olan veya sklerozan sağaltımı kaldıramayacak hastalara), plevral abrazyon (torakotomi uygulandığında) olabilir. Malign plevral efüzyonda sağaltıma en iyi yanıtı meme kanseri ve melanoma verir. Akciğer kanserli hastaların prognozu kötüdür.

Kemoterapiye iyi yanıt veren hastalar: lenfoma, meme kanseri, ve akciğerin küçük hücreli kanserine bağlı malign plevral efüzyonu olan hastalardır. Karsinomatöz malign plevral efüzyonlarda radyasyon sağaltımının yeri sınırlıdır. Radyoterapi mediasten lenf nodu tutulumlu küçük hücreli kanseri olan veya lenfomalı hastalarda ve efüzyonun şilotoraks olduğu olgularda yararlı olabilir.

Eğer klinisyen dispnenin azalmasında terapötik torasentezin etkisini görmüşse, rekürrens ve semptomların geriye dönüşü hızlıysa, umulan sürvi aylarla ifade edilebiliyorsa, hasta çok kötü değilse ve plevral sıvının pH'ı > 7.30 ise hasta plöredöz için iyi bir adaydır. Akciğerin tam olarak ekspansive olmadığı olgularda plöredöz yararsızdır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi ve Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Klinikleri'nde, Eylül 1995 - Şubat 1997 tarihleri arasında yatarak sağaltım gören MM tanısı konmuş hastalar ve Eylül 1996 - Şubat 1997 tarihleri arasında malign plevral efüzyon nedeniyle yatan hastalar çalışma kapsamına alındı. MM nedeniyle daha önceden operasyona alınmış olan hastalar, kemoterapi ve/veya plörödez uygulanmış olanlar çalışma kapsamına alınmadılar. Ayrıca plevral sıvıları enfeksiyonlu olan veya travmatik nedeni plevral sıvıları olan hastalar ve şilotorakslılar da çalışmaya alınmadılar. Konjestif kalp yetmezliğinin bulunduğu olgulardaysa, kalp yetmezliği tedavi edildikten sonra plevral sıvıdan örnek alındı. Tüberküloza bağlı plevral efüzyon şu kriterlere göre ekarte edildi ve hastalar çalışma dışı bırakıldı: hastada veya ailede tüberküloz öyküsü olması, PPD pozitifliği, akciğer grafisinde tüberkülozu düşündüren lezyonlar (granüloma, kavitasyon vb), balgamda veya mide aspirasyonu sıvısında aside dirençli basil görünmesi, plevral biyopside tüberküloz saptanması (kazeifikasyon, granülom). Plevral sıvıları standart bir hücre üretme yöntemi oluşturmak için deneme amaçlı kullanılan hastalar da kapsam dışı bırakıldılar. Bulunan sonuçlar ε-Testi uygulanarak karşılaştırıldı.

Yukarıdaki kriterlere göre seçtiğimiz hastalarımızın toplam sayısı 21'di. Erkek/kadın oranı 13/8, yaş ortalaması  $61.8 \pm 14.2$  idi. Malign plevral efüzyon ön tanısı almış olan hastalarımızın sayısı 12 idi. Bu grupta E/K oranı 9/3, yaş ortalaması  $53.4 \pm 12.3$  olarak hesaplandı. Malign mezotelyoma grubunu oluşturan 9 hastamızdaysa aynı parametreler sırasıyla şöyleydi: 4/5,  $73 \pm 7.1$  (TABLO-1)

	Plevral Efüzyonlar	Malign Mezotelyomalar	Toplam
Sayı (%)	12 (57)	9 (43)	21 (100)
Yaş ortalaması	$53.4 \pm 12.3$	$73 \pm 7.1$	$61.8 \pm 14.2$
Erkek/Kadın	9/3	4/5	13/8

TABLO -1. HASTALARIN SAYI VE YAŞ ORTALAMALARI

Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi ile Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Klinikleri'nde yatarak sağaltım gören hastalardan plevral sıvı örnekleri alınmıştır. Plevral sıvının elde edilme yöntemleri şunlardır:

- 1- Torasentez

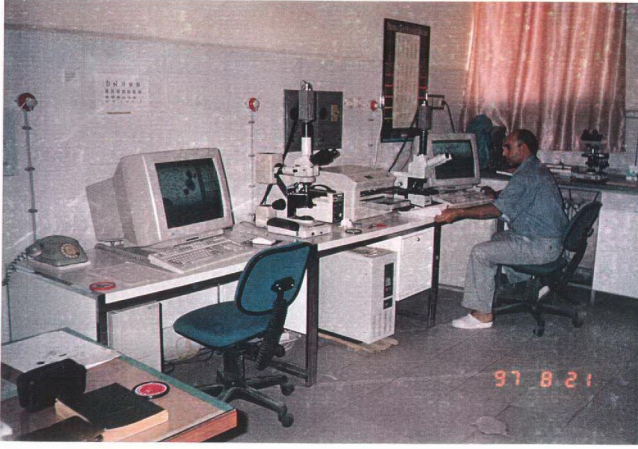
2- Kapalı sualtı drenaj sistemine bağlı tüp torakostomisi (Kapalı Toraks Drenajı - KTD).

3- Toraks ultrasonografisi kılavuzluğunda yapılan torasentez.

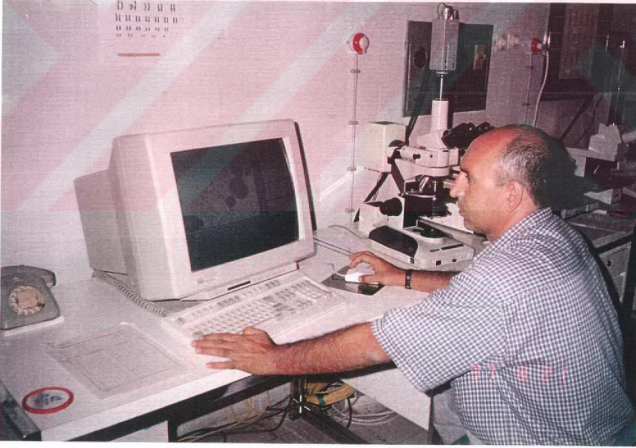
Plevral sıvının alınacağı yerin belirlenmesinde radyolojik yöntemlerden yararlanılmıştır. En sık kullandığımız radyolojik yöntem posteroanterior (P - A) akciğer grafisi ve hasta tarafı gösteren lateral akciğer grafisidir. Akciğer filmleriyle lokalizasyonun iyi yapılamadığı ya da iğne aspirasyonu torasentezin sonuç vermediği olgularda ultrasonografi kılavuzluğunda torasentez yapılmıştır. Az sayıdaki olguda ise kompüterize tomografi (CT) ile torasentez yeri belirlenmiştir. Lateral decubitus pozisyonu hastaların hiçbirinde kullanılmamıştır. Torasentez için en sık kullandığımız bölge posterolateral sinüs olmuştur.

Elde edilen plevral sıvılar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı'na steril şartlarda gönderilmiştir. Çalışmamızın planlandığı dönemde, Genetik Laboratuvarı'nda plevral sıvıda kromozom bakılması konusunda kullanılan rutin bir yöntem yoktu. İlk gönderilen numuneler, genetik uzmanları tarafından uygun bir hücre kültürü üretme ve kromozomları görüntüleme için deneme amacıyla kullanılmıştır. Genetik Laboratuvarı tarafından kültür ve analiz için uygun şekilde yapıldığına karar verildikten sonra plevral sıvı örnekleri ilgili genetik uzmanlarınca incelenmeye başlandı. Laboratuvarın kullandığı yöntem kısaca şöyledir: Plevral sıvı 800 - 1200 rpm santrifüj cihazında santrifüjlenerek 10 ml'lik hacimler halinde kültür kaplarına ekilir. Kültürler 7 gün süreyle CO<sub>2</sub>'de bekletilir. Ardından 2'şer gün arayla incelenerek kültürler tazelenir. Yeter sayıda mitoz oluştuğunda 0.04 µg/ml kolşisin eklenir. 1 - 2 saat beklendikten sonra Tripsin - EDTA ile hücreler alınarak tekrar santrifüjlenir. Ardından hipotonik sıvıda 8 dk ve fiksatifte 3 - 4 kez yıkanarak temizlenir ve lamlara damlatılır. Oda sıcaklığında kuruyan lamalar Giemsa yöntemiyle direkt olarak boyanır. Daha sonra lamalar otomatik karyotipleme cihazında (Applied Imaging) değerlendirilir (Resim 1 ve 2). Kromozomal analiz için geçen zaman periyodu ortalama 11 ± 2 gündür.

Hastalarda plevral iğne biyopsisi, lenf nodu biyopsisi ve kitleden alınan biyopsi materyalleri ile plevral sıvının sitolojik değerlendirmeleri Üniversitemiz Patoloji AD laboratuvarı tarafından yapılmıştır. Sitolojik çalışmada kullandığımız örneklem yöntemi sitogenetik çalışmadakinin aynısıdır. Lenf nodu biyopsisi yapılırken servikal ve scalene lenf nodlarından örnek alınmaya çalışılmıştır. Ayrıca plevral sıvıda LDH, protein ve glükoz düzeylerine bakılmıştır. Plevral sıvılar makroskopik olarak şu üç kategoride sınıflanmıştır: seröz, serohemorajik, hemorajik. Bazı olgularda plevral sıvıda pH değerleri çalışılmış, bazı olgularda da LDH, protein ve glükoz değerleri en az iki kez tekrarlanmıştır.



RESİM - 1. SİTOGENETİK LABORATUARININ GENEL GÖRÜNÜŞÜ



RESİM - 2. BİLGİSAYAR ÜZERİNDE KROMOZOMLARIN İNCELENMESİ

## SONUÇLAR VE ANALİZİ

Çalıştığımız hasta gruplarına ait bulguların özeti TABLO -13 ve 14'de toplu şekilde görülmektedir. Buna göre plevra sıvısı, plevral efüzyon grubunda bulunan 12 hastadan 9'unda (% 75) torasentez yöntemiyle, 3'ünde (% 25) de KTD yöntemiyle elde edilmiştir. Malign mezotelyoma grubunda ise plevra sıvısı toplam 9 hastanın 4'ünden (% 45), torasentezle, 5'inden (% 55) ise Kapalı Toraks Drenaj sistemi uygulanması sırasında elde edilmiştir (TABLO-2).

TORASENTEZ		KTD	
PE	MM	PE	MM
9/12 (% 75)	4/9 (% 45)	3/12 (% 25)	5/9 (% 55)

**TABLO - 2. PE ve MM'da TORASENTEZ VE KTD ORANLARI**

Elde edilen sıvının LDH'nın, kan LDH'ına oranı ortalama olarak PE grubunda 1,029; MM grubundayse 1,575'dir. (TABLO - 3).

SIVI LDH / KAN LDH ORANI	
PE	MM
1,029	1,575

**TABLO - 3. PE ve MM'larda sıvı LDH/kan LDH**

Plevral sıvı proteinin kan proteinine oranı ortalama olarak PE grubunda 0,875, MM grubunda da 1,055 bulunmuştur (TABLO - 4).

SIVI PROTEİN / KAN PROTEİN ORANI	
PE	MM
0,875	1,055

**TABLO - 4. PE ve MM'larda sıvı/kan PROTEİNİ**



Plevral sıvı glüköz düzeyi ortalaması PE grubunda 53,389, MM grubundaysa 44,625 mg/dl bulunmuştur (TABLO - 5).

PLEVRAL SIVI GLÜKOZ DÜZEYİ ORTALAMASI (mg/dl)	
PE	MM
53,389	44,625

**TABLO - 5. PE ve MM'larda GLÜKOZ düzeyi**

Plevral sıvının görünümü MM mezotelyoma grubunda hastaların hepsinde hemorajik; PE grubundaysa 6 hastada seröz, 6 hastada da serohemorajikti.

Sitolojik olarak malignite tanısı plevral efüzyon grubunda iki hastaya, MM grubundaysa 3 hastaya kondu. Her iki grupta da yanlış pozitiflik (sitoloji pozitif olduğu halde benign hastalığın olduğu durum) gözlenmedi. Plevral efüzyon grubunda 7 hastamızda malignite vardı; bu hastaların yalnızca ikisinde plevral efüzyon sitolojisi maligniteyi gösterdi (% 28,5). MM grubundaysa malignitenin sitolojiyle saptanma oranı 9 hastadan 3 tanesinde olanaklı olmuştu (% 33,3) (TABLO - 6).

SİTOLOJİYLE MALİGNİTE SAPTANMASI ORANI (%)	
PE	MM
% 28,5	% 33,3

**TABLO - 6. PE ve MM'larda SİTOLOJİYLE malignite tanısı**

Plevral efüzyon grubunda bulunan hastalarımızda temel radyolojik bulgu kitle görünümüydü; plevral efüzyon hastaların 5 tanesinde bilateral, 7 tanesinde unilateraldi. MM grubundaki 9 hastamızın hepsinde de temel radyolojik bulgu unilateral efüzyondu. Yalnızca 8 numaralı hastamızda başlangıçta bulunan bilateral efüzyon görünümünün nedeni eşlik eden patoloji olarak konjestif kalp yetmezliğinin bulunmasıydı. Konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinden sonra efüzyon tek taraflı hale geldi.

Lenf nodu biyopsisi malign PE'ü olan 7 hastanın hepsine yapılmıştı. Bu hastaların 5'inde servikal ve scalene bölgelerde palpe edilebilen toplam 8 adet lenf nodu vardı. Servikal ve/veya scalene biyopsiyle 4 hastada malignite pozitif, 1 hastadaysa negatifti. Benign PE grubundaysa 1 hastada palpe edilebilen servikal lenf nodu vardı ve biyopsi sonucu negatifti. Bir hastaya ise biyopsi yapılmamıştı. Tüm PE grubunda palpabl lenf nodu olmayan 5 hastaya scalene ve/veya servikal lenf nodu biyopsisi yapıldı ve hiçbirinde pozitif sonuç alınmadı. Buna göre lenf nodu biyopsisiyle malignite saptanma oranı % 57,1 (malign PE'ü 7 hastanın 4'ünde) idi. MM grubundaki 9 hastanın hiçbirinde servikal ve scalene bölgelerde palpe edilebilen lenf nodu yoktu. Bunların 4'ünde servikal ve/veya scalene lenf nodu biyopsisi yapılmış ve hiçbirinde malignite bulunamamıştı (% 0) (TABLO - 7).

LENF NODU BİYOPSİSİYLE MALİGNİTE SAPTANMASI ORANI (%)	
PE % 57,1	MM % 0

$p < 0,05$

**TABLO - 7. PE ve MM'larda LENF NODU BİYOPSİSİYLE malignite tanısı**

Malign PE ve MM grubundaki hastalarda kitle biyopsisiyle % 100 oranında tanı konulmuştur (TABLO - 8).

KİTLE BİYOPSİSİYLE MALİGNİTE SAPTANMASI ORANI (%)	
PE % 100	MM % 100

**TABLO - 8 PE ve MM'larda KİTLE BİYOPSİSİYLE malignite saptanma oranı**

Sitogenetik çalışma PE grubundaki toplam 12 hastanın 2'sinde sonuç vermedi. Sonuç alınamayan hastaların biri non-Hodkjin lenfomalı diğeri ise benign PE'ü olan hastaydı. Sonuç alınan 10 olgunun 5'inde normal kromozomal yapı bulundu. Beş olgudaysa sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerine rastlandı. Yanlış pozitiflik yoktu. MM grubunu oluşturan hastalarımızın birinde sonuç normal kromozomal yapı şeklindeydi; bir hastadan ise sonuç alınamamıştı (TABLO - 9 ve 10).

	Malign PE	Benign PE	Toplam
Sonuç alınamayan	1	1	2
Kromozomal düzensizlik saptanan	5	0	5
Normal bulunan	1	4	5
Toplam	7	5	12

**TABLO - 9. SİTOGENETİK İNCELEME YAPILAN PE HASTALARI**

	MM
Sonuç alınamayan	1
Kromozomal düzensizlik saptanan	7
Normal bulunan	1
Toplam	9

**TABLO - 10. SİTOGENETİK İNCELEME YAPILAN MM HASTALARI**

Buna göre PE grubundaki toplam 12 hastadan, malignitesi olan 7 hastanın 6'sinde sitogenetik çalışma sonuç vermişti ve 5'inde (% 71,5) kromozomlarda sayı ve yapı bozuklukları saptanmıştı, malignitesi olan bir hastadaysa sonuç normal çıkmıştı, dolayısıyla yanlış negatiflik oranı % 14,3; sonuç alamama (başarısızlık) oranı % 14,3 idi. Malign mezotelyoma grubu göz önüne alındığındaysa, sonuç alınamayan bir olgu vardı (başarısızlık % 11). Sitogenetik incelemenin normal olduğu bir hasta vardı (yanlış negatiflik % 11). Malign mezotelyomada plevral sıvıda sitogenetik incelemeyle kromozomal sayı ve yapı düzensizliği bulunan olgu sayısı ise 7 taneydi (% 78) (TABLO - 11).

<b>SİTOGENETİK İNCELEMEYLE MALİGNİTE SAPTANMASI ORANI (%)</b>	
PE % 71,5	MM % 78

**TABLO - 11. PE ve MM'larda SİTOGENETİKLE malignite saptanma oranı**

Plevral sıvıya dökülen malign hücrelerde saptanabilen kromozom sayı ve şekil düzensizlikleri TABLO - 12'de görülmektedir. RESİM - 3'de PE grubundaki 3 no'lu hastaya ait olan normal erkek karyotipine sahip karyogram, Resim - 4'de de aynı gruptan 11 no'lu olguya ait normal dişi karyotip çalışması görülmektedir.

Hasta No	<b>MALİGN PE'da GÖZLENEN KROMOM BOZUKLUKLARI</b>
1	Hipoploidi, hiperploidi
4	hipoploidi
5	Delesyonlar
6	Delesyon ve translokasyonlar
8	Triploidi, delesyon
<b>MM'da GÖZLENEN KROMOZOM BOZUKLUKLARI</b>	
1	Tetraploidi
2	Triploidi, çeşitli kromozomal delesyonlar
3	Hipoploidi, hiperploidi
4	Tetraploidi, triploidi, delesyon ve translokasyonlar
5	Hiperploidi, haç kromozom
6	Delesyon ve translokasyonlar, hipoploidi
7	Hiperploidi, tetraploidi

**TABLO - 12. PLEVRAL EFÜZYONDAKİ MALİGN HÜCRELERİN KROMOZOMAL BOZUKLUKLARI**

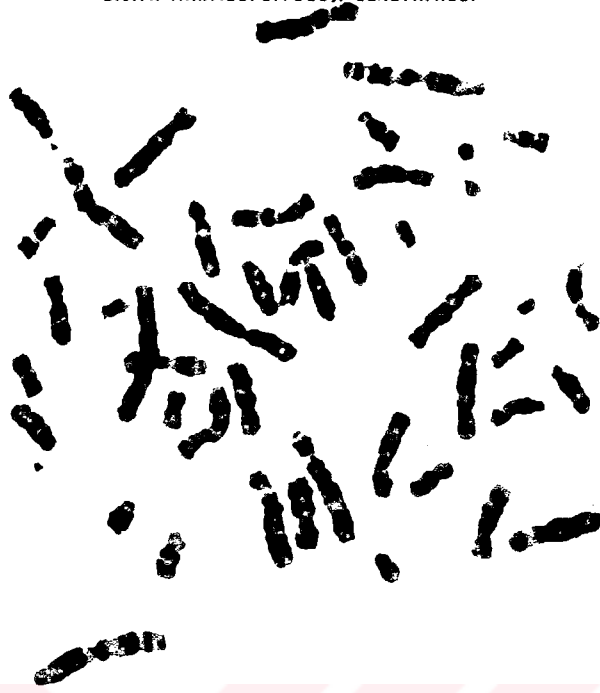
No	Örnekleme	Sitogenetik	Lenf biyopsisi	Kitle Biopsisi	Akciğer grafisi	Sitoloji	Sıvı/kan LDH	Sıvı/kan protein	Sıvı glükozu	Sıvı görünümlü
1	Torasentez	Anomali	(-)	Küçük h. Ca.	Bilateral ef. + kitle	(-)	1,5	1,1	50	Seröz
2	Torasentez	(-)	(+)	Non-Hodkgin	Unilateral ef. + kitle	(+)	0,7	1,2	55	Serohemorajik
3	Torasentez	Normal	(-)	yok	Unilateral ef. + kitle	(-)	2,5	0,6	68	Seröz
4	Torasentez	Anomali	(-)	Non-Hodkgin	Unilateral ef. + kitle	(-)	0,7	1,5	60	Serohemorajik
5	KTD <sup>c</sup>	Anomali	(+)	Küçük h. Ca.	Unilateral ef. + kitle	(+)	0,65	1,4	62	Serohemorajik
6	KTD	Anomali	(+)	Hodkgin	Bilateral ef. + kitle	(-)	0,3	0,8	40	Seröz
7	KTD	Normal	(+)	Squamos h. Ca.	Bilateral ef. + kitle	(-)	3	0,9	yok	Serohemorajik
8	Torasentez	Anomali	(-)	Squamos h. Ca.	Unilateral ef. + kitle	(-)	1	1,2	57	Serohemorajik
9	Torasentez	Normal	(-)	yok	Unilateral ef. + kitle	(-)	0,4	0,5	65	Seröz
10	Torasentez	(-)	yok	(-)	Bilateral ef. + kitle	Yok	0,3	0,4	yok	Seröz
11	Torasentez	Normal	(-)	yok	Bilateral ef. + kitle	Yok	0,6	0,3	75	Serohemorajik
12	Torasentez	Normal	(-)	(-)	Unilateral ef. + kitle	(-)	0,7	0,6	72	Seröz

TABLO - 13. PLEVRAL EFFÜZYONLU HASTA GRUBU

<sup>c</sup>Kapalı Toraks Drenajı

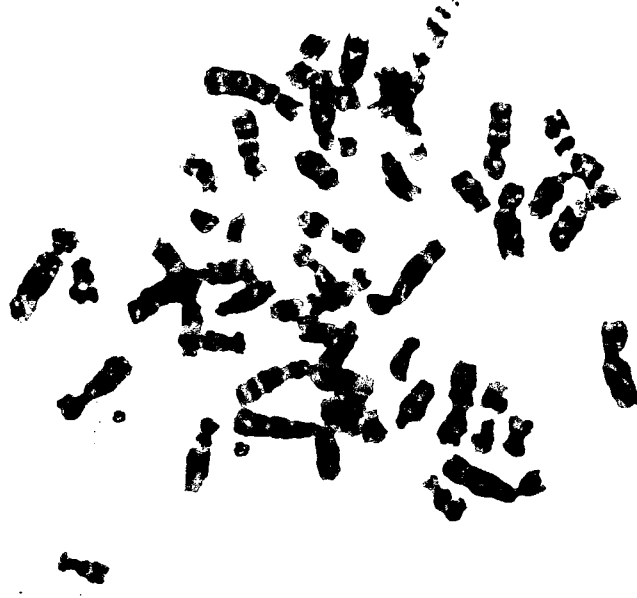
No	Örnekleme	Genetik	LAP	Kitle Biopsisi	Akciğer grafisi	Sitoloji	Sıvı/kan LDH	Sıvı/kan protein	Sıvı glükoz	Sıvı görünümlü
1	Torasentez	Anomali	yok	(+)	Unilateral ef.	(-)	0,7	1,6	45	Hemorajik
2	Torasentez	Normal	yok	(-)	Unilateral ef.	(-)	1,2	1,8	46	Hemorajik
3	Torasentez	Anomali	yok	(+)	Unilateral ef.	(+)	0,8	0,9	54	Hemorajik
4	KTD	Anomali	(-)	yok	Unilateral ef.	(+)	1,1	1,1	30	Hemorajik
5	KTD	Anomali	(-)	(+)	Unilateral ef.	(-)	2,5	0,6	yok	Hemorajik
6	KTD	Anomali	yok	yok	Unilateral ef.	(-)	2,6	0,9	36	Hemorajik
7	KTD	Anomali	yok	yok	Unilateral ef.	(+)	2,8	2,1	38	Hemorajik
8	KTD	Anomali	(-)	(+)	Unilateral ef.	(-)	yok	yok	42	Hemorajik
9	KTD	(-)	(-)	(+)	Unilateral ef.	(-)	0,9	1,6	66	Hemorajik

**TABLO - 14. MALIGN MEZOTELYOMA GRUBU**



RESİM - 3. BENİGN EFÜZYONLU HASTANIN NORMAL ERKEK KARYOTİPİ

D.U.TIP FAK.TIBBI BİYOLOJİ-GENETİK ABD.



D.U.TIP FAK.TIBBI BİYOLOJİ-GENETİK ABD.



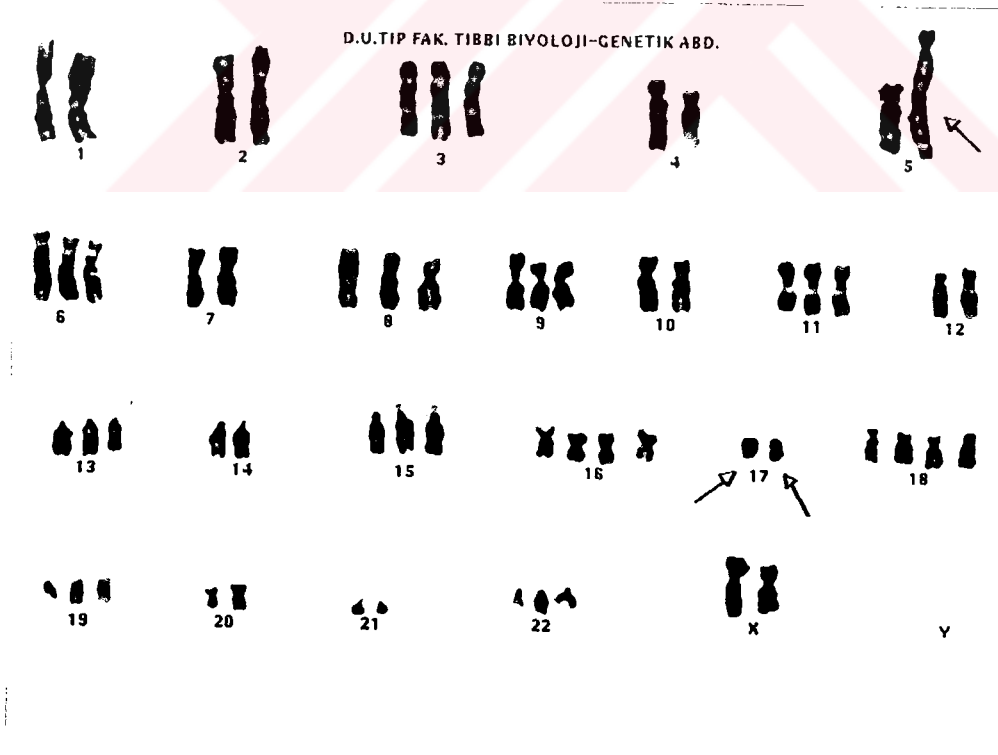
RESİM - 4. BENİGN EFÜZYONLU HASTANIN NORMAL DİŞİ KARYOTİPİ

Resim - 5 ve 6'da PE grubunda 1 ve 6 no'lu hastalara ait olan ve kromozomal yapı ve sayı bozukluklarını gösteren karyogramlar izlenmektedir.



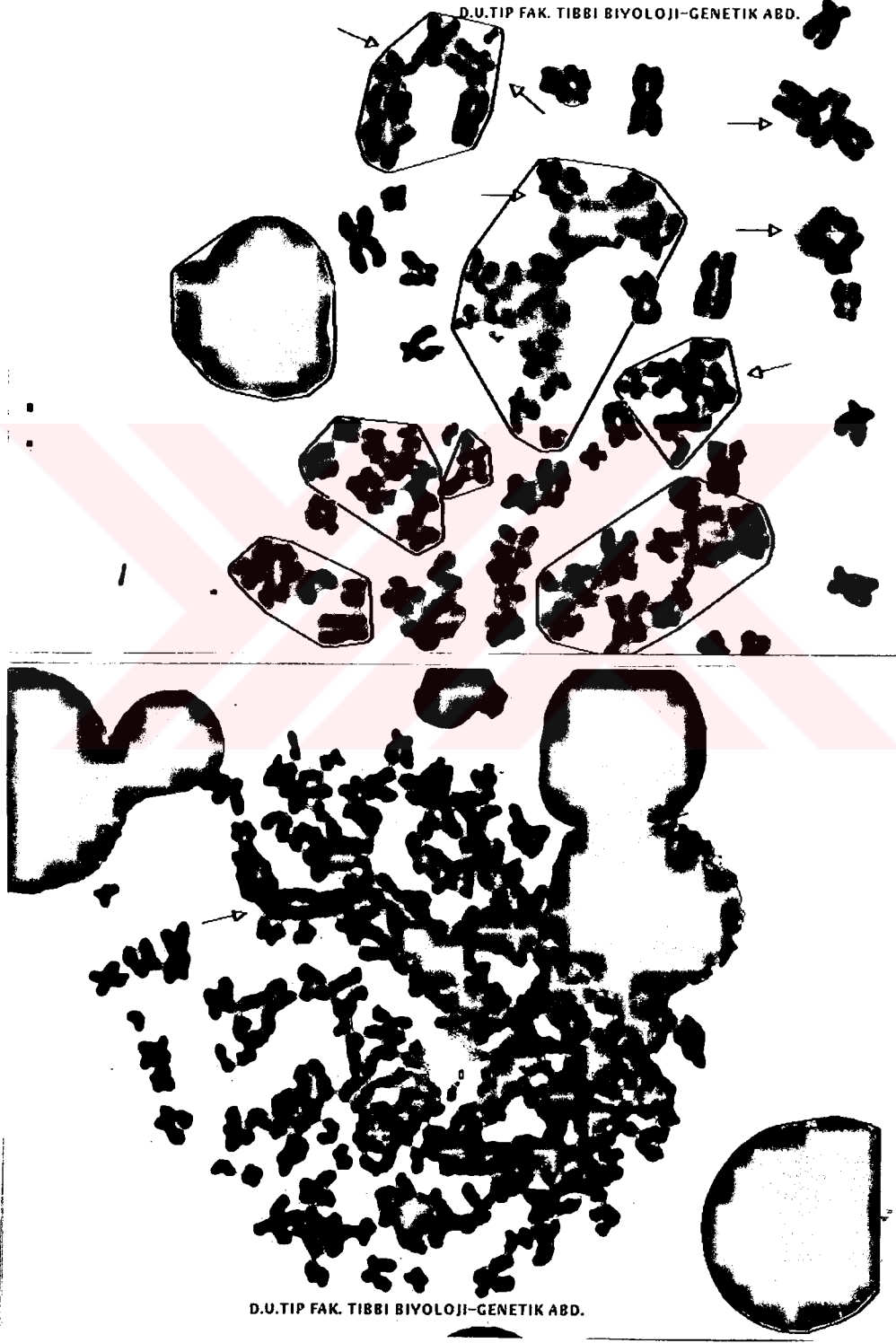
RESİM - 5. HIPOPLOIDI, HIPERPLOIDI GIBI ANOMALİLERİN OLDUĞU MALIGN PE'lu HASTA





RESİM - 6. DELESYON, TRANSLOKASYONLARIN OLDUĞU MALİGN PE'lu HASTA

Malign mezotelyomaya ait kromozomal yapı ve şekil bozuklukları daha belirgindir. Nitekim Resim - 7'de MM grubundaki 5 no'lu olguya ait aşırı derecede aneuploidinin ve haç şeklindeki kromozomların bulunduğu karyotip görülmektedir. Resim 8'de 6 no'lu hastanın, Resim 9'da da 4 no'lu hastanın belirgin yapı, şekil ve sayı bozukluklarını gösteren karyotipler izlenmektedir.

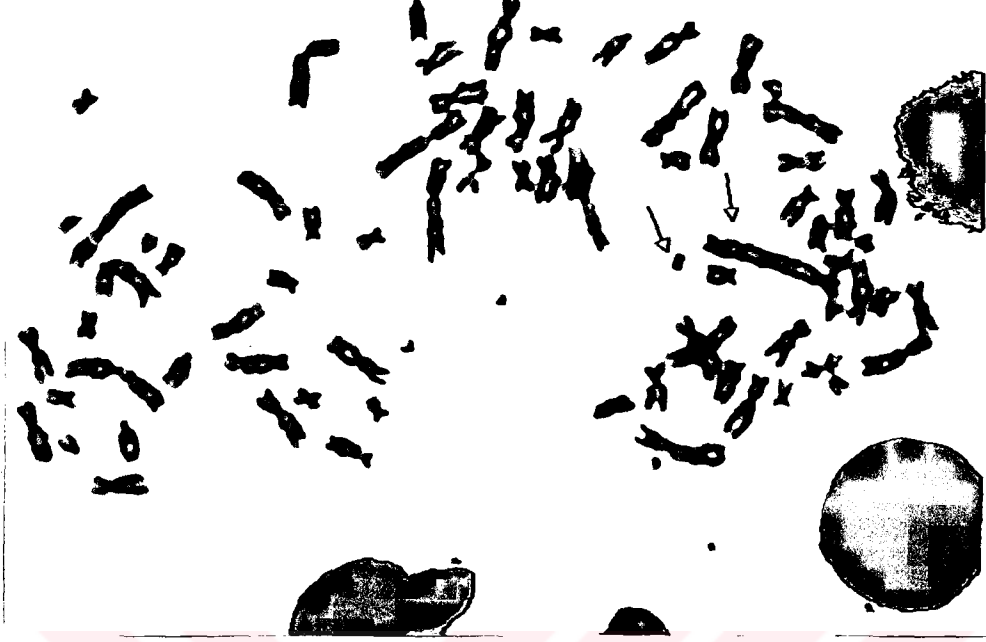


RESİM - 7. MM'li HASTAYA AIT ANORMAL KARYOTİP



RESİM - 8. MALİGN MEZOTELYOMALI HASTAYA AİT ANORMAL KARYOTİP

D.U.TIP FAK. TIBBI BİYOLOJİ-GENETİK ABD.

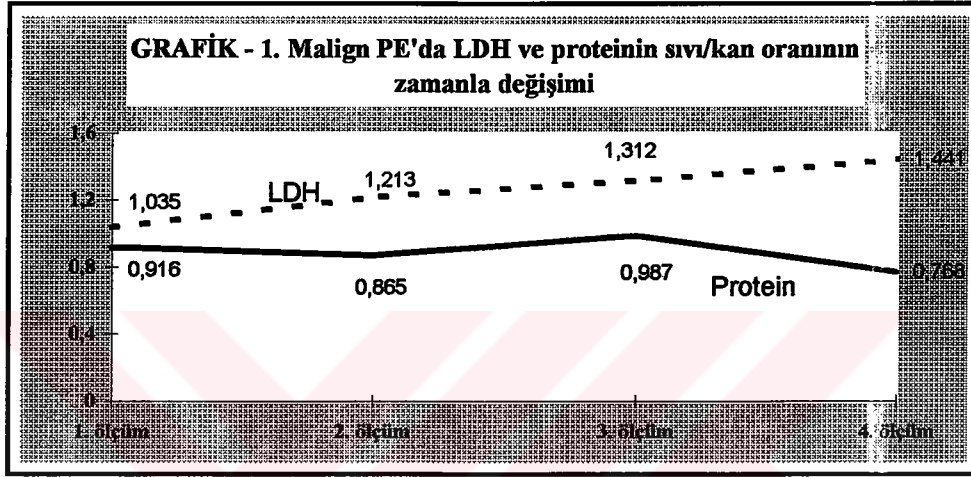


D.U.TIP FAK. TIBBI BİYOLOJİ-GENETİK ABD.

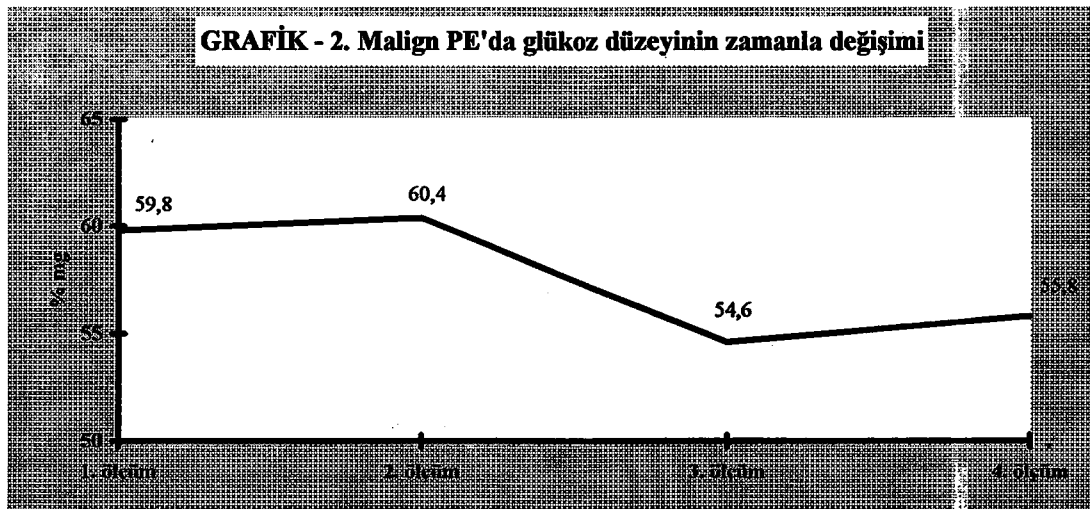
RESİM - 9. MM'li HASTAYA AIT ANORMAL KARYOTİP

Malign mezotelyoma grubunda bulunan 2, 5 ve 9 no'lu olgularla; plevral efüzyon grubunda bulunan 1, 5 ve 8 no'lu olgularda LDH, protein ve glüköz değerleri en az 2 kez tekrarlanmıştır (Tablo - 2 ve 3'de verilen aynı değerler ilk ölçüm değerleridir). Ayrıca MM grubundaki 1 ve 5 no'lu olgularla PE grubundaki 1, 4 ve 8 no'lu olguların plevral sıvılarında pH değerleri de çalışılmıştır. Ek çalışmaların yapıldığı bu grup hastaların hepsinde malignite kanıtlanmıştır. İlk ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki süre ortalama  $12,6 \pm 5,4$ ; ilk ölçümle 4. ölçüm arasındaki süre ortalaması ise  $15,22 \pm 6,1$  gündür.

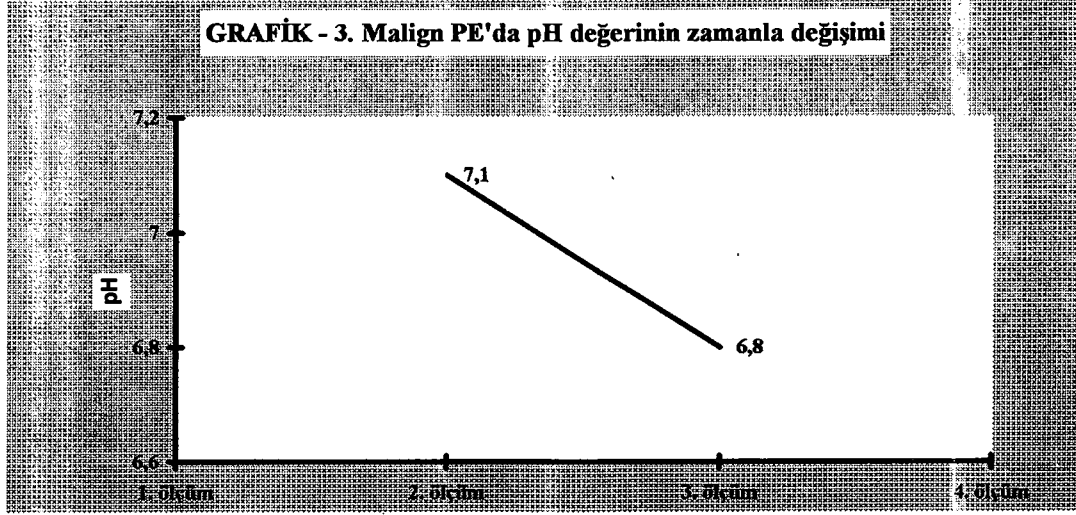
Malign plevral efüzyon grubunda LDH ve proteinin, plevral sıvıdaki değerinin kan plazmasındaki değerine oranı zaman içinde artış eğilimindedir (GRAFİK - 1).



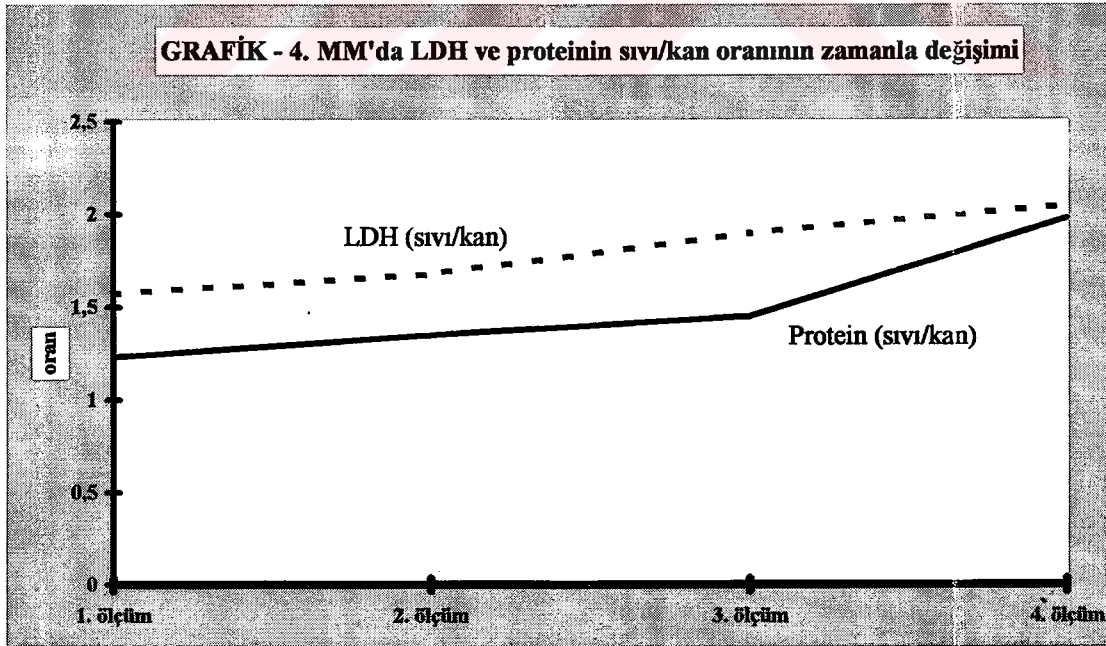
Malign PE'larda glüköz değeri de zamanla düşmektedir (GRAFİK - 2).



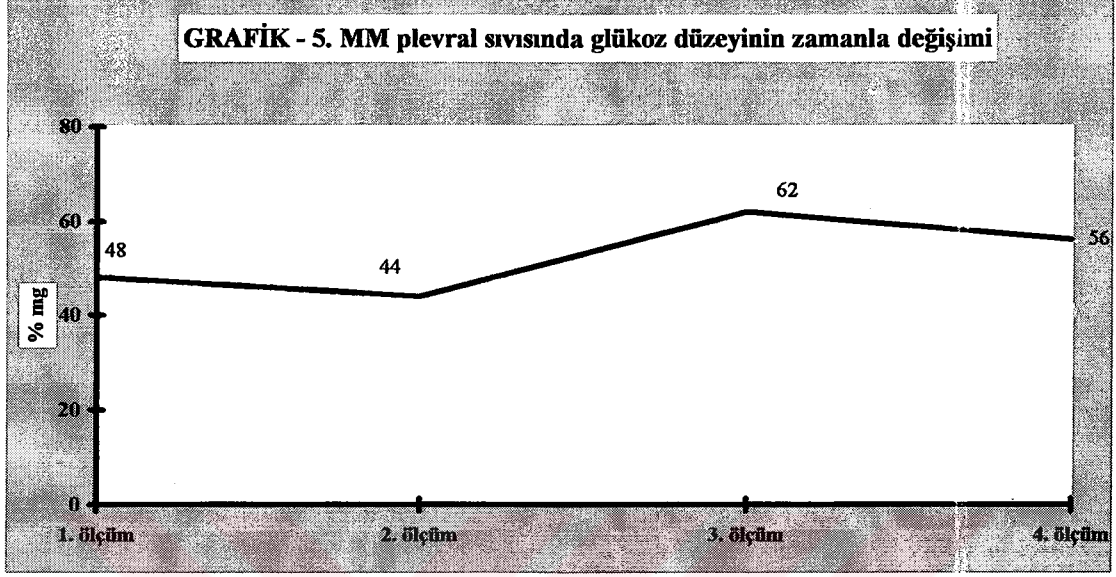
Malign PE'da pH değerinin de zamanla düştüğü görülmüştür (GRAFİK - 3).



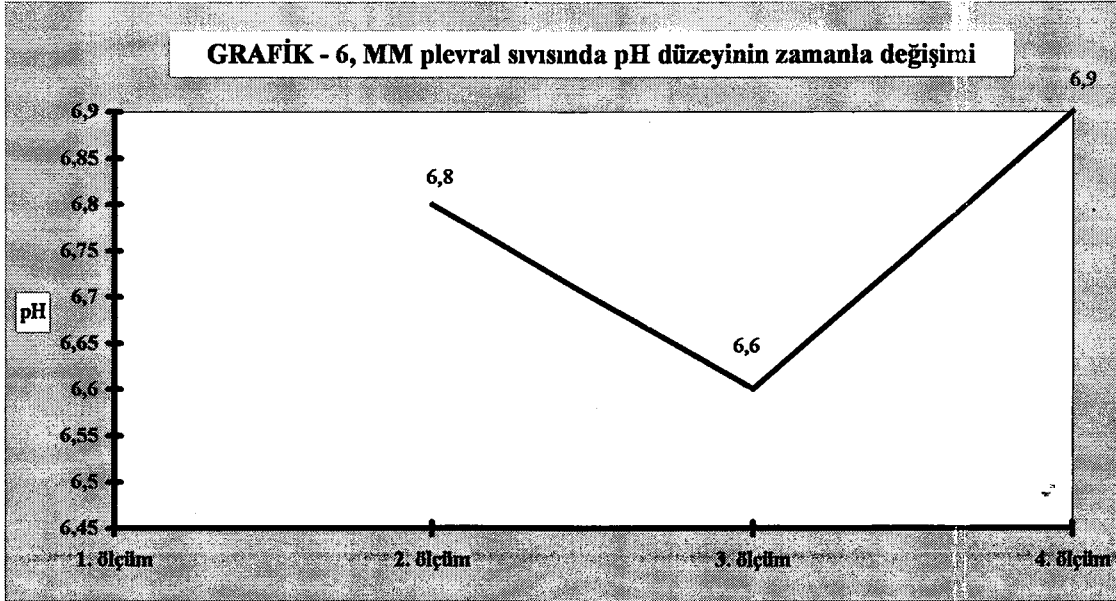
MM grubu göz önüne alındığında LDH ve protein değerlerinin plevral sıvı/serum oranındaki yükselme görülmüştür (GRAFİK - 4).



MM grubunu oluşturan hastalarda plevral sıvı glüköz değerinin seyrine bakıldığında önce yükselme daha sonra nispeten bir düşme görülmektedir (GRAFİK - 5).



MM'lı hastaların plevral sıvı pH değerleri de önce düşüş sonra artış göstermiştir (GRAFİK - 6).



### Sonuçların Özeti:

1- Plevral sıvı LDH'nin kan LDH'ına oranı, hem PE hem de MM grubunda > 0,6'dır.

2- Plevral sıvı proteinin kan proteinine oranı hem PE hem de MM grubunda > 0,5'tir.

3- Plevral sıvı glükoz düzeyi hem PE hem de MM grubunda < 60 mg/dl'dir.

4- Plevral sıvının makroskopik görünümü PE grubunda seröz veya serohemorajik olabilirken, MM grubunda hemorajikti.

5- Temel radyolojik görünüm PE grubunda kitle iken, MM grubunda masif efüzyonu.

6- Sitolojik yöntemle malignite tanısı konma oranı PE grubunda % 28,5; MM grubundaysa % 33,3'dü.

7- Lenf nodu biyopsisiyle tanı konma oranı PE grubunda % 57,1; MM grubunda % 0'dır.

8- Kitle biyopsisiyle tanı konma oranı PE grubunda % 85,7; MM grubunda da % 83,3'dür.

9- Çalışmamızın konusunu oluşturan sitogenetik inceleme söz konusu olduğundaysa, malignite tanısı konma oranı PE grubunda % 71,5, MM grubundaysa % 78 olarak bulunmuştu. Gerek PE ve gerekse de MM grubunda en yüksek tanı oranını % 100 ile kitle biyopsisi vermektedir. Kitle biyopsisinin her iki grupta da sitogenetik incelemeyle elde edilen tanı oranına göre istatistiksel olarak anlamlı farkı vardır ( $p < 0,05$ ).

En invaziv tanı yöntemi olan kitle biyopsisi dışındaki tanı yöntemlerine bakıldığında PE grubunda sitogenetik incelemedekine en yakın tanı oranı % 57,1 ile lenf nodu biyopsisidir. Lenf nodu biyopsisiyle elde edilen malignite tanı oranıyla sitogenetik inceleme sonucu elde edilen oran arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0,05$ ). MM grubunda sitogenetik incelemeye en yakın tanı oranı, kitle biyopsisinin dışında % 33,3 ile sitolojik tanı olup sitogenetik incelemeyle elde edilen oranla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0,05$ ).



## TARTIŞMA

Gibas Z ve ark'nın 14 MM'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tümör hücreleri malign efüzyonlardan ya da tümör kitlesinin kendisinden elde edilmişti. Hastaların %1'i periton tutulumu olanlardı. Hastalarının bir kısmını kemoterapi görenler oluşturmaktaydı. G bantlama yöntemi kullanarak kromozom analizi yapmışlardı. Yazarlar 8 hastada aneuploidi, 2 hastada kromozomlarda yapısal düzensizlikler ve bir hastada da diploid kromozom buldular. Bir hastanın kromozomal yapısını normal bulmuş, iki hastada ise sonuç alamamışlardı<sup>4</sup>. Bizim MM grubumuzda da sonuç alamadığımız bir hasta ve kromozomal yapısını normal bulduğumuz bir hasta vardır. Kromozom analizi sonuçlarımız benzerdir; ancak kromozom analizi yönteminin kullanılışı çok yeni olduğu için bantlama tekniği çok sınırlı sayıda olguda kullanılmış olup sonuçları bilimsel açıdan değer taşımadığından bildirilmemiştir. Nitekim aynı yazarlar 1, 2, 3, 6, 9, 11, 17 ve 22 no'lu kromozomlarda anomali kanıtlamışlar ve bu anomalilerin ayrıntılarını tanımlayabilmişlerdir. Örneğin 1 numaralı kromozomun 1p35-36 noktasında kırılma gözlemlenmişlerdir. Çalışma gruplarındaki hastaların % 42'si (6/14) kemoterapi ve/veya radyoterapi görmekte olan hastalardır. Her iki tedavi şeklinin de kromozomal düzensizlikler yapabildiği bilinmektedir. Bu açıdan bizim çalışma grubumuz sitogenetik çalışma için daha uygun seçilmiş bir hasta grubudur. Öte yandan gözlemledikleri anomaliler içinde MM hastalığına özgü olabilecek bir anomali bildirmedikleri gibi, malign hücrelerdeki kromozom bozuklukları insan solid tümörlerinde ve lösemilerinde görülenlere de benzemektedir<sup>55, 56</sup>. Plevral efüzyondan elde edilen malign hücrelerle, tümörün kendisinden elde edilen malign hücrelerdeki kromozom düzensizlikleri arasında da belirgin bir fark saptanmamıştır. Popescu ve ark'da MM hücre kültürlerinde 1 numaralı kromozomun çeşitli bandlarında kırılma ve translokasyonlar, 7 numaralı kromozomda *met* protoonkojenin bulunduğu bantta kırılmalar, 3 numaralı kromozomda p14-21 bölgesinde delesyon ve translokasyonlar saptamışlardır<sup>1</sup>. Bizim çalışmamızla en fazla ortak olan nokta MM'da çok sayıda heterojen kromozomal düzensizliklerin saptanmasıdır. Bu durum biyopsi yoluyla örnekleme için çok fazla üstün olmadığını düşündürmektedir. Ancak yine de histopatolojik tanının yerini tutmaktan çok uzaktır.

Zimmerman PV ve ark, cerrahi yöntemlerle tedavi uygulanan 100 akciğer kanserli hastadan oluşan bir çalışma grubunda flow sitometri yöntemini kullanarak saptadıkları kromozomal düzensizliklerin (hücre DNA içeriğindeki değişmelerin) prognozla olan ilgisini araştırdılar<sup>57</sup>. Hastalar küçük hücre dışı akciğer kanseri olanlardan seçilmişti ve % 77'si lobektomi, % 19'u pnömonektomi geçirmişlerdi; diğer prosedürler sleeve, wedge ve göğüs duvarı rezeksiyonlarıydı. Anormal hücre DNA içeriği (aneuploidi) birçok solid tümörlerde görülmektedir<sup>58</sup>. Bunn ve ark<sup>59</sup>, aneuploidi'nin olup olmasının veya eğer

varsa derecesinin prognozla ilgisi olmadığını savunurlarken, Volm ve ark<sup>60</sup> belirgin bir ilişkinin olduğunu kaydetmişlerdir. Daha başka yayınlarda da önceden bildirildiği gibi aneuploid tümörleri olan hastalarda prognoz, diploid tümörleri olanlara göre daha kötüdür<sup>61,62</sup>. Laringeal tümörler istisnadırlar; zira bunlarda aneuploid olanların prognozu daha iyidir<sup>63</sup>. Zimmerman PV ve ark yukarıda bildirilen çalışmalarında aneuploid tümörlü hastalarda cerrahi sonrası sağkalım süresini, diploid tümörlü hastalardakinden belirgin şekilde daha kısa bulmuşlardır. Ayrıca aneuploidinin artmasıyla nodal tutulum oranının da artma eğilimi içine girdiğini bildirmişlerdir. Ploidi (diploid ya da aneuploid olma durumu), sağkalımı tek başına etkileyen faktör değildir. Yaş, hastanın performans durumu, histoloji ve TNM evrelemesi cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalımı etkileyen faktörlerdir. Ancak ploidi sağ kalımı etkileyen en önemli belirleyicidir ve hastanın klinik ve patolojik karekteristikleriyle ilgili olmayan bağımsız bir faktör olarak ortaya çıkar<sup>57</sup>. Biz çalışmamızda DNA flow sitometri yönteminden daha üstün olan kromozom analizi yöntemiyle çalıştık; dolayısıyla ploidi konusundaki bulgularımız daha kesindir. Ancak hastalarımızda uzun dönemli izleme olanağımız olmadı. Buna karşın MM'lı hasta grubumuzda aneuploidinin daha belirgin olduğunu gözlemledik. Bu bulgu MM grubunda sürevinin çok kısa olduğu göz önünde tutulduğunda yazarların bulgularıyla uyum göstermektedir.

Hedley DW ve ark, malign efüzyonlarda flow sitometri yöntemini kullanarak hücre DNA içeriğini ölçtüler ve bunu tanısal sitoloji sonuçlarıyla karşılaştırdılar<sup>6</sup>. Olgularını 84 tanesini malign, 35 tanesini de non-malign efüzyonlu olmak üzere 119 adet efüzyonlu hasta oluşturmaktaydı. Efüzyonların tümü serözdü. Sitolojik olarak negatif buldukları hastaların hiçbirinde flow sitometriyle aneuploid hücre bulmamışlardı. Buna karşın bizim malign PE serimizdeki 7 hastadan 4'ünde sitoloji negatif olmasına karşın sitogenetik çalışmada kromozomal düzensizlikler saptanmıştır. Bu uyuşmayan bulgu flow sitometri yönteminin kromozomal analiz yöntemine göre daha az güvenilir olmasına bağlanabildiği gibi, sitolojik örnekleme yetersiz sayıda yapmış olmamıza da bağlanabilir. Zira çalışmamızda tanısal amaçla sitolojik örnekleme her hasta için yalnızca bir kez kullanılmıştı. Yineleyen örnekleme pozitiflik oranının arttığı bildirilmiş ve eğer malignite kuşkusuna varsa örnekleme tekrarlamak gerektiği savunulmuştur<sup>64, 65</sup>. Aynı çalışmada yazarlar sitolojik olarak pozitif olan 30 örnekte flow sitometri yöntemiyle aneuploidi saptayamadılar. Oysa bizim çalışmamızda sitolojiyle pozitif bulunduğu halde sitogenetik anormallik saptanamayan olgu yoktur. Flow sitometrinin düşük güvenilirliğine rağmen gerek Hedley DW ve ark<sup>6</sup>, gerekse de Tirindelli-Danesi T ve ark<sup>8</sup> ploidiyle sağkalım oranı arasında korelasyon bulmuşlardır.

TABLO - 1'de de görüldüğü gibi MM'lı hastaların yaş ortalaması PE'lu hastalardan daha yüksektir. Bu bulgu MM'nın hayatın 6. dekadında pik yaptığını belirten klasik bilgilerle uyum içindedir. Ancak Fraire ve ark<sup>28</sup> çocuklarda, Kane ve ark<sup>66</sup> ise çocukluk dönemlerinde asbestoza maruz kalan genç erişkinlerde MM bildirmişlerdir. MM'nın asıl olarak yaşlı hastalarda görülmesinin nedeni latent peryodunun uzun olmasıdır (en az 20 yıl)<sup>67</sup>. PE grubunda erkek ve kadın hastaların sayısı birbirine yakınken, MM grubunda erkek hastaların sayısı daha fazla olmakla birlikte kadın hastaların sayısı da belirgin sayıdadır; buna karşın Batı Ülkeleri'nde MM bir erkek hastalığıdır<sup>67</sup>. Çünkü Türkiye'de

erionite ve asbestoz maruziyeti daha çok coğrafi nedenlerden kaynaklanıyorken Batı Ülkeleri'nde mesleki nedenlerle maruziyet söz konusudur.

Plevral sıvı, PE grubunda % 75 oranında torasentez ve ultrasonografi kılavuzluğunda torasentez yöntemleriyle elde edildi. MM grubundaysa kapalı toraks drenaj sistemine bağlı tüp torakostomisi uygulanması sırasında yapılan örnekleme daha fazladır (TABLO - 2). Bu farkın nedeni MM'li hastaların daha çok masif efüzyon nedeniyle gelmeleri ve efüzyonun dispneyi ve toraks içi yapılara basıyı azaltmak için boşaltılması gereğidir. Yani PE grubunda örnekleme genellikle salt tanısal amaçla uygulanırken, MM grubunda daha çok sağaltımsal işlem sırasında yapılmıştır. Her iki cerrahi girişimin de morbidite veya mortalite üzerinde herhangi bir etkisini gözlemlenmedi. Örnekleme sırasında dikkat edilmesi gereken konu steriliteyi korumaktır, zira enfekte meteryalin kültürlerde üretilmesi hemen hemen olanaksız olmaktadır.

Light ve ark, bir efüzyonda LDH düzeyinin exüdayı gösterirken, protein düzeyinin exudayla uyumlu olmamasının maligniteyi düşündürmesi gerektiğini bildirmişlerdir<sup>51</sup>. Good ve ark, malign plevral efüzyonlarda pH < 7,30 ve glükoz < 60 mg/dl olduğunu bildirdiler<sup>52</sup>. Sahn ve Good pH ve glüközün düşük olduğu malign plevral efüzyonlarda sağkalım süresinin kısa olduğunu, sitoloji ve plevral biyopsiyle tanının daha kolay konabildiğini ve intraplevral sklerozan ajanlara yanıtın da kötü olduğunu bildirdiler<sup>68</sup>. Ayrıca malign mezotelyomalılarda pH ve glükoz düzeylerindeki düşmenin daha belirgin, protein ve LDH konsantrasyonlarındaki yükselmenin ise daha fazla olduğunu belirttiler. LDH ve protein düzeyindeki yükselmeyi gösteren en kesin kriter bunların plevral sıvı ve serumdaki miktarları arasındaki orandır<sup>51</sup>: plevral sıvı LDH/serum LDH > 0,6; plevral sıvı protein/serum protein > 0,5 olması durumunda LDH ve proteinin plevral sıvı düzeylerinde artma vardır. Biz hem PE hem de MM grubunu oluşturan hastalarımızda LDH, protein ve glükoz düzeylerini çalıştık (TABLO - 3, 4, 5). Ayrıca yukarıda sayılanların ve pH'ın zaman içindeki değişimini de görmeye çalıştık (GRAFİK - 1, 2, 3, 4). Bu değerleri çalışmamızdaki amaç aralarında kromozomal yapı ve sayı düzensizlikleriyle bir korelasyon olup olmadığına bakmaktır. Sıvı LDH/serum LDH oranı PE grubunda 1,029; MM grubunda 1,529 bulundu. Sıvı protein/serum proteini PE grubunda 0,875; MM grubunda 1,055 bulundu. LDH'nin sıvı/serum oranı için verilen > 0,6 kriterine göre, MM grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta da LDH düzeyinde belirgin bir artış vardır. Proteinin sıvı/serum oranı için verilen > 0,5 kriterine göre her iki grupta da protein düzeyinde artma görülmüştür. Ayrıca zaman içinde her iki grupta da LDH ve protein artma eğilimindedir (GRAFİK - 1 ve 4). Glükoz düzeyi her iki grup hastamızda da < 60 mg/dl'dir ve PE grubunda zaman içinde düşme eğilimindeyken MM grubunda yükselme gözlenmiştir (GRAFİK - 2 ve 5). pH değeri söz konusu olduğunda PE grubunda zamanla düşme, MM grubundaysa önce düşme daha sonra yükselme gözlenmiştir (GRAFİK - 3 ve 6). Zaman içindeki değişimleri göstermek için kullandığımız veriler, özellikle pH için olanlar, yetersiz sayıdadır. Öte yandan kromozom analizi sonuçlarımız da oldukça kalitatif kalmıştır. Bundan ötürü yukarıda saydığımız değerlerle kromozomal bozuklukların derecesi arasında korelasyon olup olmadığı ve değerlerin zaman içinde nasıl değiştiği konusunda yorum yapmak için daha ayrıntılı bir çalışmaya gereksinim vardır.

Rusch VW plevra sıvısı sitolojisinin MM'da yalnızca % 30 - 50 oranlarında pozitif olduğunu bildirmiştir<sup>67</sup>. Sahn SA ve ark'da malign PE'larda plevral sıvı sitolojisinin tanı değerinin % 66 olduğunu söylemişlerdir<sup>42</sup>. Sitolojik muayeneyi tanı tönemi olarak kullandığımızda PE grubunda % 28,5; MM grubunda da % 33,3 oranında bir tanı yüzdesi elde ettik (TABLO - 6). MM için literatürde verilen oranla uyumlu olmakla birlikte malign PE için elde ettiğimiz oran literatürde verilenin yarısından azdır. Oysa sitogenetik incelemeyle karşılaştırıldığında bu oranlar oldukça düşük kalmaktadır. Her ne kadar yukarıda da vurguladığımız gibi, sitolojik muayene için örnekleme yinlendiğinde tanı yüzdesinde artış beklense de, yine de sitogenetik çalışmanın daha üstün olduğu düşüncesindeyiz.

Akciğer malignitelerinde metastatik hastalığa bağlı olarak toraksın ötesindeki lenf nodları tutulabilir. Phillips ve Barker palpabl scalane lenf nodu olan hastalarda % 86 oranında başarı bildirmişlerdir<sup>69</sup>. Palpabl scalane lenf nodu olmayan hastalarda lenf nodu biyopsisi yapılması konusunda tartışmalar vardır<sup>70</sup>. Brantigan ve ark akciğer kanseri olan ve palpabl lenf nodu olmayan hastalarda yaptıkları scalane lenf nod biyopsisinde % 20 pozitif sonuç buldular<sup>71</sup>; Bernstein ve ark ise benzer bir hasta grubunda yalnızca % 3,5 oranında pozitiflik saptadılar<sup>72</sup>. Supraklavikular ve nadiren de diğer servikal lenf nodu metastazları % 16 oranında bulunur; aksiller lenf bezleri ise nadiren, komşu göğüs duvarı tutulduğu zaman invazyona uğrarlar<sup>73</sup>. Meersschaut ve ark ise mediastinoskopik yöntemle mediastinal lenf nodlarında tanı oranını mükemmel yakın buldular<sup>74</sup>. Akciğer malignitelerinde mediastinoskopik yöntemle yapılan lenf nodu muayenesinin yerini tutabilecek başka bir lenf nodu muayenesi yoktur. Ancak mediastinoskopinin genel anestezi gerektiren invaziv bir yöntem olduğu göz önüne alındığında, scalene ve supraklavikular lenf nodu biyopsilerine göre sitogenetik yöntem daha üstün bir tanısal değere sahip gibi görünmektedir. Zira scalene lenf nodu biyopsisinde, eğer palpe edilebilen lenf nodu yoksa tanı değeri % 86'dan % 3,5 - 20'ye düşmektedir<sup>69, 71, 72</sup>. Bizim malign PE grubumuzu oluşturan hastalardan palpabl lenf bezi olmayanların hepsinde biyopsi sonucu negatifti. Verdiğimiz % 57,1'lik oran palpe edilebilen lenf nodu olan hastalara aittir ve yukarıdaki belirtilen % 86'lık palpabl scalene lenf nodu biyopsisi pozitiflik oranıyla, % 16'lık servikal lenf nodu biyopsisi pozitifliği arasında bir değerdir. Malign mezotelyoma söz konusu olduğundaysa ne yazık ki lenf nodları tutulumu kesin olarak belirlenemez<sup>67</sup>. Sugarbaker ve ark'nın bildirdiğine göre pozitif mediastinal lenf nodları olan hastaların sürvileri daha kısadır<sup>75</sup>. Ancak bildirildiğine göre sistemik mediastinal lenf nodu disseksiyonu içeren daha geniş bir hasta serisiyle doğrulanması gereklidir<sup>67</sup>. Gerçekte MM hastalığında lenf nodu tutulumuyla ilgili söylenecek çok az şey vardır ve tartışmalıdır. Biz MM'lı hasta grubumuzda servikal - scalene lenf nodu biyopsilerinin hiçbirinde pozitif sonuç alamadık.

Kitle biyopsisi ile kastettiğimiz tanısal işlemler transbronkoskopik biyopsi, açık akciğer biyopsisi, plevra iğne biyopsisi ve rezeksiyondur. Bu invaziv işlemlerin tanısal üstünlükleri bilinmektedir.

MM solid tümörlerin analizi için uygulanabilen standart sitogenetik teknikler kullanılarak incelenebilir; mezotelyomadan alınan numuneler çok uzun sayılmayan bir zaman periyodu içinde kültürde üretilir; rutin yöntemler kullanılarak bandlama tekniği

kullanılabilir; daha da ilerisi, donmuş mezotelyoma hücreleri depolamanın ardından sitogenetik teknikler için yeterli kaliteyi verecek şekilde üretilebilir<sup>4</sup>. İncelediğimiz literatürlerde malignitelere pleural sıvıdaki malign hücrelerin kromozom analizinin ne oranda başarıyla uygulandığı hakkında bir veriye rastlamadık. Bizim çalışmamızda ise PE söz konusu olduğunda sonuç alamama (başarısızlık) oranı % 14,3; MM grubundaysa % 11'di. Başarısızlık, büyük oranda, alınan pleural sıvı örneğinin transport sürecinde enfekte olmasından ya da önceden bulunan subklinik bir pleural enfeksiyonun tanınamamış olmasından kaynaklanmaktaydı. Sitogenetik laboratuvarının pleural sıvıda kromozom analizini yalnızca bu tez çalışması sürecinde yaptığını, dolayısıyla da uygulamanın çok yeni olduğunu da göz önünde bulundurmak gerekir. Ayrıca Hedley DW ve ark'nın sitolojik tanının negatiflik gerekçesi olarak ileri sürdükleri malign hücrelerin pleural sıvıya dökülmemiş olması ya da dökülsel de yakalanamamaları durumu<sup>6</sup>, sitogenetik çalışma için de geçerlidir. Popescu<sup>1</sup> ve Gibas<sup>4</sup> 'ın çalışmalarında sitogenetik çalışma süresi yaklaşık 1 haftadır. Bizim çalışmamızda ise süre ortalama 11 gündür. Uygulamanın rutinleşmesi durumunda sonuç alamama oranında ve zaman periyodunda düşme beklenebilir.

Patologlar pleural mezotelyomanın, plevrayı infiltre eden adenokanserlerden ayırımında zorlanmaktadırlar<sup>76, 77, 78</sup>. Mezotelyomaların tanısında elektron mikroskopisi başarıyla kullanılır<sup>79, 80</sup>. Günümüzde kullanılan immunohistokimyasal yöntemler de ayırımında yararlı olabilir<sup>77, 78</sup>. Pleural sıvıdan elde edilen hücrelerde yapılan kromozom analizinin ayrıca tanıda değeri olmadığını daha önce de belirtmiştik<sup>4, 55, 56</sup>. Buna karşın Frierson ve ark<sup>11</sup> flow sitometri yöntemiyle bulunan kimi aneuploidi durumlarının MM'yı güçlü şekilde gösterdiğinin belirtseler de, ayrıca Volm M ve ark<sup>10</sup> küçük hücre dışı akciğer karsinomalarında araştırdıkları DNA dağılımında kimi bulgular tanımlasalar da, bu konuda yararlı olabilmek için MM'ya ya da adenokanserlere özgü spesifik kromozomal anomalilerin tanımlanması gerekmektedir.

## SONUÇ

Biz bu çalışmada malign plevral efüzyonu olan hastaların plevral sıvılarına dökülen malign hücrelerdeki kromozomların sayı ve yapılarındaki düzensizlikleri inceledik. Plevral sıvıdaki LDH, protein, glükoz ve pH değerlerini çalıştık. Hastalarımızın 9'u malign mezotelyomalı (MM), 7'si malign plevral efüzyonluydu (PE). Siogenetik inceleme süresi  $11 \pm 2$  gündü.

MM hastalarımızın yaş ortalaması, malign PE'lu hastalardan yüksekti ve bunlardaki temel radyolojik bulgu masif plevral sıvıydı. MM'lı hastalarda plevra sıvısı hemorajik, malign PE grubunda ise seröz ya da serohemorajikti. MM'lu hastalarda plevral sıvı örnekleme daha çok plevral sıvının boşaltılması için yapılan Kapalı Toraks Drenajı sırasında yapılmışken, malign PE grubunda örnekleme daha çok tanısız torasentezle yapılmıştı.

Plevral sıvıdaki LDH ve proteinin artması, glükoz düzeyinin düşmesi MM grubunda PE grubuna göre daha belirgindi.

Plevra sıvısındaki malign hücrelerin sitogenetik incelemesiyle PE grubunu oluşturan hastalarımızda % 71,5 oranında tanı konabilmişti. Sitogenetik inceleme % 14,3 oranında başarısız kalmış, % 14,3 oranında da yanlış negatiflik vermişti. Sitolojik yöntemlerle yapılan incelemede ise % 28,5 oranında bir tanı yüzdesi elde edilmişti. Buna göre sitolojik yöntemle göre sitogenetik yöntem anlamlı olarak daha değerlidir ( $p < 0,05$ ). Servikal ve scalene lenf nodları biyopsilerinde ise % 57,1'lik bir tanı oranı elde ettik. Lenf nodu biyopsileri pozitif olan hastaların hepsi palpabl lenf nodlarına sahip malign efüzyonlu hastalardı. Buna göre sitogenetik yöntem lenf nodu biyopsisinden de anlamlı olarak daha değerliydi ( $p < 0,05$ ).

MM grubu söz konusu olduğundaysa, sitogenetik incelemeyle kromozomal sayı ve yapı düzensizliklerine rastanma oranı % 78 idi. Başarısızlık oranı % 11, yanlış negatiflik oranı da % 11 bulundu. Sitolojik incelemenin MM'da maligniteyi gösterme oranı % 33,3 idi ve sitogenetik çalışmanın anlamlı bir üstünlüğü vardı ( $p < 0,05$ ). Servikal-scalene lenf nodu biyopsisinin ise MM'da değeri yoktu (% 0).

MM grubundaki kromozomal düzensizlikler PE grubundakine göre daha belirgindi. Kromozomal düzensizliğin derecesiyle sürvi arasında daha önceden sözü edilen kimi çalışmalarda korelasyon bulunmuşsa da daha uygun hasta grupları ve daha ileri yöntemlerle çalışılması gerekmektedir.

Kromozom analizinin malignitenin ayırıcı tanısında değer sahibi olabilmesi için daha ileri ve geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Buna göre, plevral efüzyonla gelen hastada eğer akciğer grafisi ve plevral sıvı LDH, protein, glükoz ve pH değerleri maligniteyi düşündürüyorsa, sitogenetik çalışmanın malignite tanısı için kullanılması uygun bir tanısız işlem gibi görünmektedir.

## ÖZET

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğiyle Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Klinikleri'nde plevral efüzyon tanısıyla yatan hastalar, benign olaylar, enfeksiyon ve travmatik nedenler ekarte edilerek çalışmaya alındılar. Malign mezotelyoma (MM) tanısı almış olan hastaların sayısı 9'du. Yaş ortalaması  $73 \pm 7.1$ , erkek/kadın oranı 4/5 idi. Plevral efüzyon (PE) grubunu oluşturan hastalarımızın sayısı 12 idi. Yaş ortalaması  $53.4 \pm 12.3$ , erkek/kadın oranı da 9/3 idi. PE'lu hastalarımızı 7'sinde malignite sonradan kanıtlanırken 5'inde benign nedenler bulundu.

Hastalardan plevral sıvı örnekleri torasentez ve kapalı toraks drenajı yöntemleri kullanılarak alındı. Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD laboratuvarında plevra sıvısı örneğindeki hücreler kültürlenerek kromozomal analizleri yapıldı. Bulunan sonuçlar sitoloji ve lenf biyopsisi yöntemleriyle karşılaştırıldı. PE grubunda sitogenetik incelemeyle malignite tanısı konma oranı % 71,5; başarısızlık %14,3; yanlış negatiflik % 14,3 idi. MM grubunda sitogenetik incelemeyle malignite tanısı konma oranı % 78; başarısızlık % 11; yanlış negatiflik % 11 bulundu. Her iki grupta da, hem sitolojik hem de lenf nodu biyopsisine göre sitogenetik incelemenin üstün olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Kitle biyopsisi ise en üstün tanı yöntemi idi. MM grubunda kromozomal düzensizlikler daha belirgindi. Sitogenetik inceleme süresi  $11 \pm 2$  gündü.

# LİTERATÜR

- <sup>1</sup> Popescu NC, Chahinian AP, and Di Paolo: Nonrandom Chromosome Alterations in Human Malignant Mesothelioma. *Cancer Res* 48:142-147, 1988.
- <sup>2</sup> Mark J: Monosomy 14, monosomy 22 and 13q-. Three chromosomal abnormalities observed in cells of two malignant mesotheliomas studied by banding techniques. *Acta Cytol*, 22:398-401, 1978.
- <sup>3</sup> Becher R, Wake N, Gibas T, Ochi H, and Sandberg AA: Chromosome changes in soft tissue sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 72:823-831, 1984.
- <sup>4</sup> Gibas Z, Li FP, Antman KH, Bernal S, Stahel R and Sanberg AA: Chromosome changes in malignant mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 20:191-201, 1986.
- <sup>5</sup> Stenman G, Olofsson K, Mansson T, Hagmar B, and Mark J: Chromosomes and chromosomal evolution in human mesotheliomas as reflected in sequential analyses of two cases. *Hereditas* 105:233-239, 1986.
- <sup>6</sup> Hedley DW, Philips J, Rugg CA and Taylor IW: Measurement of Cellular DNA Content as an Adjunct to Diagnostic Cytology in Malignant Effusions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 20:719-752, 1984.
- <sup>7</sup> Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW, Rugg CA and Musgrove EA: Method for analysis of cellular DNA Content of Paraffin-embedded pathological material using flow cytometry. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 31:1333-1335, 1983.
- <sup>8</sup> Trindelli-Danesi D, Teodori L, Mauro F, Modini C, Botti C, Cicconetti F, Stipa S: Prognostic significance of flow cytometry in lung cancer. A 5-year study. *Cancer* 60:844-851, 1987.
- <sup>9</sup> Schneller J, Eppich E, Greenebaum E, Elequin F, Sherman A, Wersto R, Koss LG: Flow cytometry and feulgen cytophotometry in evaluation of effusions. *Cancer* 59:1307-1313, 1987.
- <sup>10</sup> Volm M, Mattern J, Sonka J, Vogt-Schaden M, Wayss K: DNA distribution in non-small-cell lung carcinomas and its relationship to clinical behavior. *Cytometry* 90:240-243, 1988.
- <sup>11</sup> Frierson H, Mills S, Legier JF: Flow cytometric analysis of ploidy in immunohistochemically confirmed examples of malignant epithelial mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 90:240-243, 1988.
- <sup>12</sup> O'Hara MF, Bedrossian CWM, Johnson TS, Barlogie B: Flow cytometry in cancer diagnosis. *Prog Clin Pathol* 9:135-153, 1984.
- <sup>13</sup> Kricbergs A, Tribukait B, Willems J, Bauer HCF: DNA flow analysis of soft tissue tumors. *Cancer* 59:128-133, 1987.
- <sup>14</sup> Burner G, Rabinovitch PS, Kulander BG, Rusch V and McNutt M: Flow cytometric analysis of malignant pleural mesotheliomas. *Hum Pathol* 20:777-783, 1989.
- <sup>15</sup> Barlogie B, Raber MN, Schumann J, Johnson TS, Drewinko B, Swartzendruber DE, Göhde W, Andreeff M and Freireich EJ: Flow cytometry in clinical cancer research. *Cancer Research* 43:3982-3997, 1983.
- <sup>16</sup> Frankfurt OS, Arbuck SG, Chin JL, Greco WR, Pavelic ZP, Slocum HK, Mittelman A, Piver SM, Pontes EJ and Rustum YM: Prognostic applications of DNA flow cytometry for human solid tumors. *Ann NY Acad Sci* 468:276-290,
- <sup>17</sup> Barlogie B, Drewinko B, Schumann J et al: Cellular DNA content as a marker of neoplasia in man. *Am J Med* 69:195-203, 1980.
- <sup>18</sup> Taylor IW: A rapid single step staining technique for DNA analysis by flow microfluorimetry. *J Histochem Cytochem* 28:1021-1024, 1980.
- <sup>19</sup> Frieman JM et al: Genetics. Chapter 1.
- <sup>20</sup> Sheibani K, Battifora H, Burke J: Antigenic phenotype of malignant mesotheliomas and pulmonary adenocarcinomas. *Am J Pathol* 123:212-219, 1986.
- <sup>21</sup> Churg A: Immunohistochemical staining for vimentin and keratin in malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 9:360-365, 1985.
- <sup>22</sup> Stout AP, Murray MR: Localized pleural mesothelioma. *Arch Pathol* 34:951, 1942.
- <sup>23</sup> 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* 102:1, 1991.
- <sup>24</sup> Barış Yİ: Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara, Turkey: Semik Ofset Matbaacılık, 1987.



- 
- <sup>25</sup> Antman KH, et al: Malignant mesothelioma following radiation exposure. *J Clin Oncol* 1:695, 1983.
- <sup>26</sup> Hammar SP, Bolen JW: Pleural neoplasms. Pulmonary patho. New-York: Springer-Verlag, 1988.
- <sup>27</sup> Peterson JT, Greenberg SD, Buffler PA: Non-asbestos related malignant mesothelioma. *Cancer* 54:951, 1984.
- <sup>28</sup> Fraire AE, et al: Mesothelioma of childhood. *Cancer* 62:838, 1988.
- <sup>29</sup> Hillerdal G: Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 77:321, 1983.
- <sup>30</sup> Cantin R, Al-Jabi M, McCaughey WTE: Desmoplastic diffuse mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 6:215, 1982.
- <sup>31</sup> Burns TR, et al: Ultrastructural diagnosis of epithelial malignant mesothelioma. *Cancer* 56:2036, 1985.
- <sup>32</sup> Burmer GC, et al: Flow cytometric analysis of malignant pleural mesotheliomas. *Hum Pathol* 20:777, 1989.
- <sup>33</sup> Tammilehto L: Malignant mesothelioma: Prognostic factors in a prospective study of 98 patients. *Lung Cancer* 8:175, 1992.
- <sup>34</sup> Hagemeyer A, et al: Cytogenetic analysis of malignant mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 47:1, 1990.
- <sup>35</sup> Tiainen M, et al: Chromosomal abnormalities and their correlations with asbestos exposure and survival in patients with mesothelioma. *Br J Cancer* 60:618, 1989.
- <sup>36</sup> Gerwin BI, et al: Comparison of production of transforming growth factor- $\beta$  and platelet-derived growth factor by normal human mesothelial cells and mesothelioma cell lines. *Cancer Res* 47:6180, 1987.
- <sup>37</sup> Cote RJ, et al: Genetic alterations of the p53 gene are a feature of malignant mesotheliomas. *Cancer Res* 51:5410, 1991.
- <sup>38</sup> Reddel RR, et al: Tumorigenicity of human mesothelial cell line transfected with EJ-ras oncogene. *J Natl Cancer Inst* 81:945, 1989.
- <sup>39</sup> Dahl IMS, et al: A longitudinal study of the hyaluronan level in the serum of patients with malignant mesothelioma under treatment. *Cancer* 64:68, 1989.
- <sup>40</sup> Boutin C, et al: Thoracoscopic diagnosis and staging of pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. *Cancer* 1993.
- <sup>41</sup> Kraup-Hansen A, Hansen HH: Chemotherapy in malignant mesothelioma: a review. *Cancer Chemother Pharmacol* 28:319, 1991.
- <sup>42</sup> Sahn SA: Malignant pleural effusions. *Pulmonary diseases and disorders*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1988.
- <sup>43</sup> Chernow B, Sahn SA: Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 63:695, 1977.
- <sup>44</sup> Weick JK, et al: Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* 31:848, 1973.
- <sup>45</sup> Maher GG, Berger HW: Massive pleural effusions: malignant and non-malignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 105:458, 1972.
- <sup>46</sup> Rabin CB, Blackman NS: Bilateral pleural effusion. Its significance in association with a heart of normal size. *J Mt Sinai Hosp* 24:45, 1957.
- <sup>47</sup> McDonald JB: Lung involvement in Hodgkin's disease. *Thorax* 32:664, 1977.
- <sup>48</sup> Jenkins PF, et al: Non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphatic leukemia, and the lung. *Br J Dis Chest* 75:22, 1981.
- <sup>49</sup> Heller RM, Janower ML, Weber AL: The radiological manifestations of malignant pleural mesothelioma. *Am J Roentgenol* 108:53, 1970.
- <sup>50</sup> Light RW, Erozan YS, Ball WC: Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 132:854, 1973b
- <sup>51</sup> Light RW, et al: Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 77:507, 1972.
- <sup>52</sup> Good JT Jr, et al: The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 78:55, 1980.
- <sup>53</sup> Boutin C, et al: Thoracoscopy. In Chretien J, Bignon J, Hirsch A: *The pleura in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, 1985, p 587.

- 
- <sup>54</sup> Sahn SA: Malignant pleural effusions. *General Thoracic Surgery*, ed: Shields TW, fourth edition. Chapter 63:760, 1994.
- <sup>55</sup> Sandberg AA: *The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia*. Elsevier North-Holland, New York, 1980.
- <sup>56</sup> Yunis JJ: The Chromosomal basis of human neoplasia. *Science* 221:227-236, 1983.
- <sup>57</sup> Zimmerman PV, Hawson GAT, Bint MN, Parsons PG: Ploidy as a prognostic determinant in surgically treated lung cancer. *The Lancet* 5:530-533, 1987.
- <sup>58</sup> Holm LE, Lundquist PG, Silfversward C et al: Histological grading of malignancy in squamous cell carcinoma of the tongue. *Acta Otolaryngol* 94:185-192, 1982.
- <sup>59</sup> Bunn PA, Carney DN, Gazdar AF, Whang-Peng J, Matthews MJ: Diagnostic and biologic implications of flow cytometric DNA content analysis in lung cancer. *Cancer Res* 43:5026-5032, 1983.
- <sup>60</sup> Volm M, Drings P, Mattern J et al: Prognostic significance of DNA patterns and resistive-predictive tests in non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 56:1396-1403, 1985.
- <sup>61</sup> Friedlander ML, Hedley DW, Taylor IW: Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumours. *J Clin Pathol* 37:961-974, 1984.
- <sup>62</sup> Ewers SB, Langstrom E, Baldtorp B et al: Flow cytometric DNA analysis in primary breast carcinoma an clinicopathological correlations. *Cytometry* 5:408-419, 1984.
- <sup>63</sup> Goldsmith MM, Cresson DS, Postma DS et al: Significance of ploidy in laryngeal cancer. *Am J Surg* 152:396-402, 1986.
- <sup>64</sup> Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS: Efficacy of pleural needle biopsy an pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 67:536, 1975.
- <sup>65</sup> Boutin C, Cargnino P, Viallat JR: Thoracoscopy in malignant effusion. *Am Rev Respir Dis* 124:588, 1981.
- <sup>66</sup> Kane MJ, Chahinian AP, Holland JF: Malignant mesothelioma in young adults. *Cancer* 65:1449, 1990.
- <sup>67</sup> Rusch VW: Diffuse Malignant Mesothelioma. *General Thoracic Surgery* , ed: Shields TW, Chapter 61:733, 1994.
- <sup>68</sup> Sahn SA, Good JT, Jr: Pleural fluid pH in malignant effusion: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 108:345, 1988.
- <sup>69</sup> Phillips MS, Barker V: Extrathoracic lymph node aspiration in bronchial carcinoma. *Thorax* 40:398, 1985.
- <sup>70</sup> Mackenzie JW and Noshier JL: Invasive Diagnostic Procedures. *General Thoracic Surgery*, ed: Shields TW, Chapter 17:263, 1994.
- <sup>71</sup> Brantigan JW, Brantigan CO, Brantigan OC: Biopsy of nonpalpable scalene lymph nodes in carcinoma of the lung. *Am Rev Respir Dis* 107:962, 1973.
- <sup>72</sup> Bernstein MP, Ferrara JJ, Brown L: Efectiveness of scalene node biopsy for staging of lung cancer in the absence of palpable adenopathy. *J Surg Oncol* 29:46, 1985.
- <sup>73</sup> Shields TW, Robinson PG ve Radosevich: Lung cancer: etiology, carcinogenesis, molecular biology, and pathology. *General Thoracic Surgery*, ed: Shields TW, chapter 85:1112, 1994.
- <sup>74</sup> Meersschaut D, et al: Repeat mediastinoscopy in the assesment of new and recurrent lung neoplazm. *Ann Thorac Surg* 53:120, 1992.
- <sup>75</sup> Sugarbaker DJ et al: Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:10, 1991.
- <sup>76</sup> Kwee WS, Veldhuizen RW, Golding RP, et al: Histologic distinction between malignant mesotheliomas, benign pleural lesion and carcinoma metastasis. *Virchows Arch* 397:287-299, 1982.
- <sup>77</sup> Battifora H, Kopinski MI: Distinction of mesothelioma from adenocarcinoma. An immunohistochemical approach. *Cancer* 55:1679-1685, 1985.
- <sup>78</sup> Corson JM, Pinkus GS: Mesothelioma: Profile of keratin proteins and carcinoembryonic antigen: An immunoperoxidase study of 20 cases and comparison with pulmonary adenocarcinomas. *Am J Pathol* 108:80-87, 1982.
- <sup>79</sup> Wang N: Electron microscopy in the diagnosis of pleural mesothelioma (Abstr). *Cancer* 31:1046, 1973.
- <sup>80</sup> Davis JMG: Ultrastructure of human mesotheliomas (Abstr). *J Natl Cancer Inst* 52:1715, 1974.