

KLİNİK

Hastalığın ortaya çıktığı yaş:

DMPM, mesleki temasda ilk temasdan genellikle 30-40 yıl sonra ortaya çıkar; yani hastalığın ortaya çıkış süresi mesleki temaslı serilerde 30-40 yıl civarındadır (18,20,23). Temas işe girme ile başladığından, yani 20 yaşlarında başladığından DMPM'nin genel olarak saptandığı yaş iş yeri serilerinde 60 yıl (50-70 yaş aralığı) civarında olur (20).

Kırsal alandaki çevresel asbest temasında bu değerler biraz değişiklik gösterir. Asbest veya erionite teması kırsal alanda doğumla başlar. Bu durumda hastalığın ortaya çıkış süresi, hastalığın saptandığı yaş olmaktadır; bu süre ülkemiz serilerinde 50-55 yaş civarındadır. Bu rakam hastalığın ortaya çıkış süresi olarak iş yeri serilerine göre daha uzun, ama hastalığın saptandığı yaş olarak daha kısadır (3,24,34,35). Erionite ile temaslı DMPM olgularında ortalama yaş daha düşük; 40-50 yıl yaş aralığı arasındadır (35). Bu farklılık da erionite'nin asbeste göre daha güçlü bir karsinojen olduğuna bir başka kanıttır.

Endüstrileşmiş ülkelerden gelen DMPM olgu serilerinde erkek / kadın oranının 10/1 - 3/1 arasında olduğu bildirilmektedir (36,37). Buna karşın, kırsal alanda kadın ve erkek için yaşam şekli aynı olduğundan riskin paylaşımı da eşit olmaktadır, yani ilgili olgu serilerinde erkek/kadın oranı 1 civarındadır (3,32,35).

İş yeri serilerine göre, çevresel temaslı hastalarda, hastalığın seyrinin bazı özellik farklılıkları göstermesi doğaldır. Çünkü temas edilen doz özellikleri farklıdır, değişik tip liflerle temas vardır, temas eden popülasyonun yaşam tarzı farklıdır (bir geup işçi yaşamı, diğer grup kıyılı yaşamı). Örneğin iş yeri serilerinde, asbest ile temas işe başlama ile başlamakta, işçi günde 8 saat, haftada 5 gün, yılda 46-48 hafta temas etmektedir. Halbuki köy ortamında doğumla başlayan temas, değişen toz konsantrasyonlarında olsa da günün 24 saati sürmekte ve köydeki yaşam boyu devam etmektedir (3). Kırsal alanda sorunlu asbest lifinin tremolite veya actinolite olduğu gösterilmiştir.

Öte yandan, şimdiye değin yapılan çalışmalarda iş yeri ortamlarında havadaki lif miktarının, kırsal alandaki lif miktarlarına göre yüksek olduğu saptanmıştır (11,18,38). Genel olarak işyeri serilerinde 1960'lı yıllar sonrası havadaki lif konsantrasyonu 20 f/ml seviyelerini aşmamıştır (39). Ülkemize ait kırsal alan serilerinde ise havadaki lif konsantrasyonları 0.009-0.28 lif/ml arasında bulunmuştur (11). Ancak kırsal alanda lif konsantrasyonları iklim ve davranış şartlarına göre değişir. Örneğin rüzgarlı ve kuru havada lif miktarı artar. Ev içinde süpürge ile temizlik sonrası lif miktarı önemli ölçüde artabilir; bir çalışmada süpürge öncesi lif miktarı ml'de 0.14 iken süpürge sonrası 0.94'e çıkmıştır (40). Yani iş yeri serileri ile kırsal alan serilerindeki yükseklik farkı görecilidir; çünkü hem günlük temas kırsal alandaki aktivitelerde çok değişebilir, hem de daha önce belirtildiği gibi kırsal alanda temas doğumla başlar. Bu durumda toplam temas ve akciğerdeki lif miktarı, kırsal alanda doğup 40 yıl yaşayan birinde, yıllık temas süresi yaklaşık 8,700 saat olarak hesaplanırsa 40 yaşındaki toplam

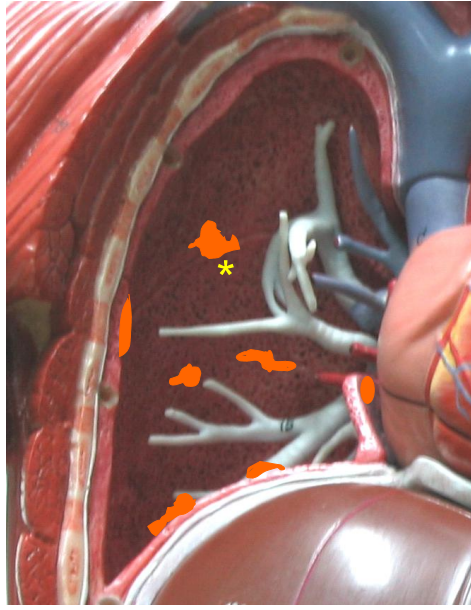
temas süresi 340,000 saat olmaktadır. Oysa aynı yaşrtaki bir işçi eğer 20 yaşında işe başladıysa 20 yıl sonra 80,000 saat toplam temas üsresine ulaşmaktadır (38). Böylece her iki kişi arasındaki toplam temas edilen lif miktarı hemen hemen eşit olarak kabul edilebilir; belki de kırsal alndakinde daha fazla miktardadır. Nitekim detaylı çalışmalar bu yargıyı doğrulayan akciğer asbest lif miktarları vermiştir (38). Çevresel asbest veya erionite temasında saptanan DMPM rastlanma hızları bu yargıyı destekleyen diğer bulgulardır (11,24).

Hastalığın ortaya çıkışı ve seyri:

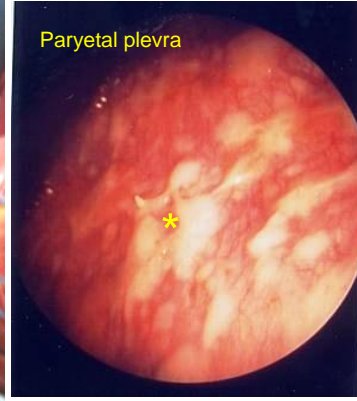
DMPM' nin patogenezi, halen tam olarak anlaşılammıştır. Ancak asbestin canlı dokuyla ilişkisi konusunda önemli ölçüde bilgi sahibiyiz. Asbest lifleri inhale edildikten sonra aerodinamik yapıları nedeniyle bronşların içlerinde kolaylıkla ilerleyerek akciğerin periferik bölgelerine ulaşabilir, buralardan da visseral plevraya ulaşabilirler. Lenf kanallarına ulaşan lifler de paryetal plevraya ulaşabilir. Plevral boşlukdaki asbest lifleri, lenfatik klirense paralel olarak paryetal plevradaki stoma-lenfatik ağızların girişlerinde kümeler yaparak birikir (44). Asbestin bronşial sisteme girdikten sonraki lifsel ayrışımı bu seyri kolaylaştırır. (5).

Lifler buldukları yerlerde makrofaj nitelikli hücrelerce fagosite edilmeye çalışılırlar, ancak fiziksel yapıları nedeniyle fagositoz tam olarak mümkün olmadığı gibi, fagositoz sonrası seyir makrofaj aleyhine döner; makrofajlar parçalanırlar ve içlerindeki enzimler, sitokinler ve superoksid radikalleri gibi öldürücü maddeler ortaya çıkar; böylece asbest lifleri hem mutajenik-kanserojenik hem de fibrojenik aktiviteyi başlatabilirler (45,46). Ayrıca lifler, temas ettikleri hücrelerdeki genetik elemanlara yaptıkları fiziksel travma ile, özellikle hücre bölünmesi sırasında kromozom anomalilerine de neden olabilirler (45,47). Mezotel hücreleri asbest ile etkilenime, diğer sistem hücrelerine göre çok duyarlıdırlar (48,49).

DMPM' da tümör, patolojik olarak paryetal plevradan orijin alan küçük mikroskopik nodüller şeklinde, genellikle tek taraflı ve hemitoraksın alt yarısından başlar. Tümörün genellikle aynı anda birkaç yerden başlayarak büyüdüğü düşünülmektedir. Tümör büyürken plevral boşluğa doğru uzantılar oluşturarak gelişir. Bu yapılardan yoğun bir şekilde malign hücreler soyularak dökülür, yer çekimi etkisiyle bu hücre kümelerinin özellikle diafragmatik plevral yüzey olmak üzere alt plevral yüzeylerde birikerek ekimi yoluyla yeni tümöral alanlar oluşur (Şekil 11) (50).

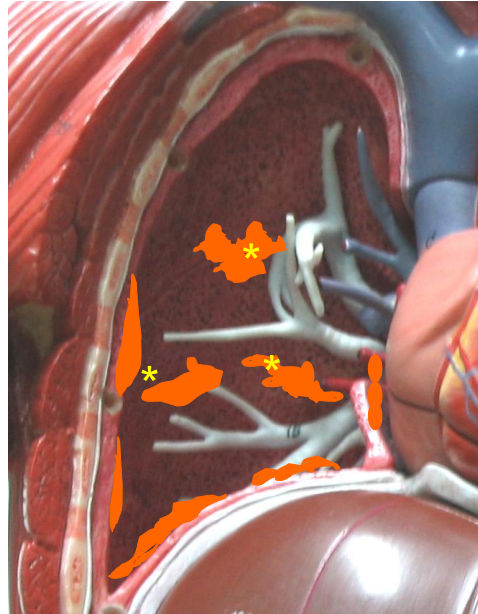


Şekil 11:
Mezotelyoma'da
hastalığın seyri

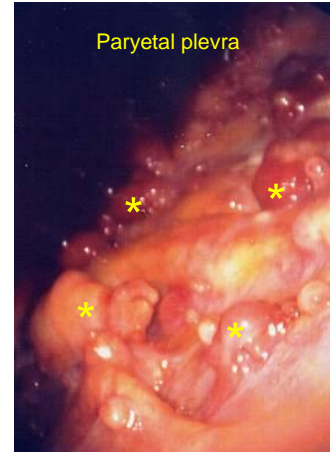


Tümör paryetal plevra
üzerinde aynı anda değişik
yerlerden başlar.

Tümör, plevral yüzeyler boyunca göğüs duvarının içinde, akciğerin etrafında çepeçevre yayılarak gelişir (Şekil 12).



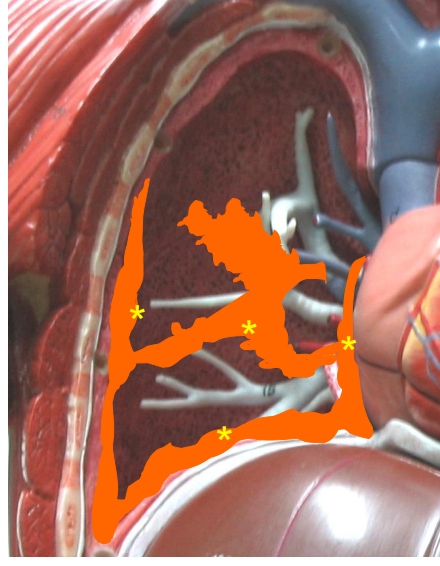
Şekil 12: Mezotelyoma'da
hastalığın seyri



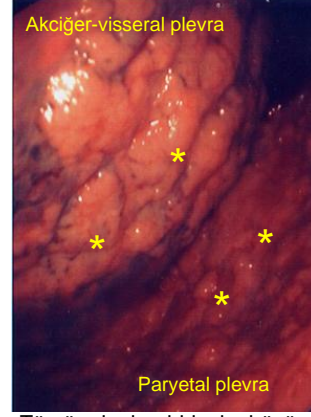
Tümör parçaları gittikçe
büyüme ve lokal yayılma ile
büyür, yeni tümör adacıkları
oluşur.

DMPM, kan ve lenf yoluyla da yayım yapabilir; ancak tümörün kendine özgü ortaya çıkış ve yukarıda seyri belirtilen davranış biçimi nedeniyle, belirgin yayım şekli lokaldir. Tümör paryetal plevral yüzeyden göğüs duvarına, diafragma ve diafragma altı alana, visseral plevral yüzeye buradan akciğerlere ve mediastene yayılır (Şekil 13). Böylece, olguların çoğunda akciğerleri ve komşu yapıları çepeçevre, zırh gibi saran geniş yüzeyli bir tümöral kitle ortaya çıkar. Bu seyir sırasında her iki plevral yapraklar arasında sıvı da toplanır. Tanı döneminde ve

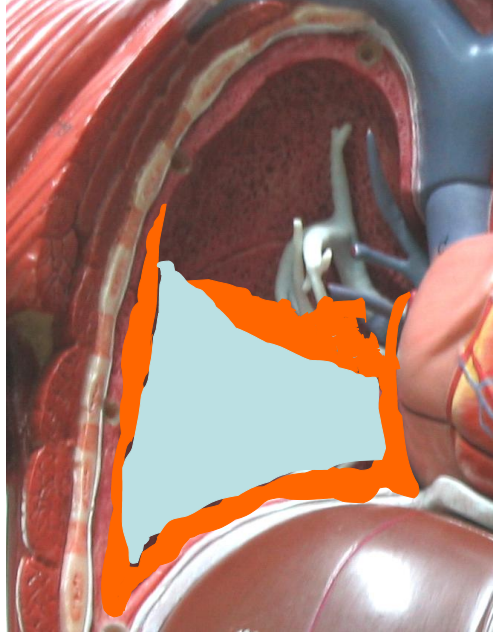
erken seyirde göğüs dışı yayım-metastazlar enderdir, ancak hastalığın geç-terminal döneminde olguların en az yarısında metastaz gelişir.



Şekil 13: Mezotelyoma'da hastalığın seyri



Tümör alanları birleşip, büyür ve tüm göğüs duvarı ile artık akciğerin üzerindeki visseral plevrayı da sarar.



Şekil 13 ek: Mezotelyoma'da hastalığın seyri - sıvı

Tümörün bu gelişme seyri sırasında plevra yaprakları arasında kalan boşluklarda da sıvı toplanır.

Patoloji:

Malign mezotelyoma, 1999 WHO/IASLC sınıflandırması ile epiteloid (epitelyal), sarkomatoid (sarkomatöz) ve bifazik (miks) mezotelyoma olarak üç gruba ayrılmaktadır (53). Ayrıca sarkomatoid formun bir varyantı olarak bildirilen desmoplastik mezotelyoma vardır. (53,54).

Serilerde olguların büyük çoğunluğunu -yaklaşık % 50- epitelyal tip oluştururken, ikinci sırayı bifazik tip alır, yaklaşık % 30 civarında bir oranla görülür. Sarkomatöz tipin görülme oranı ise % 10-20 arasındadır (19,23,51,56,57).

Klinik tablo; şikayetler, muayene bulguları:

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

Şikayetler: Klinik ilk değerlendirmede en sık rastlanan yakınmalar "nefes darlığı" ve "göğüs ağrısı" dır. Nefes darlığı plevral sıvı veya kalınlaşmış plevra'nın yaptığı daraltma etkisi nedeniyledir. Ağrı sıklıkla göğüs yan duvarı üzerinde, yayılan tarzda ve künt bir niteliktedir. Ağrı bazen batıcı karakter de gösterebilir. Bu yakınmalardan sonra, daha az oranda da olsa sistemik semptomlar (ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı,..) vardır. Diğer sistemlere ait bulgular, başvuruda oldukça nadirdir, bunlar da esas olarak tümörün lokal yayım özelliği ile ilgilidir; örneğin "yutma güçlüğü", "karında şişlik / sıkıntı hissi". Söz konusu bu yayım yakınmaları hastalığın ilerlemesiyle belirginleşir. Hastalarda semptom başlangıcından ilk başvuruya kadar geçen süre bir kaç haftadan 8 aya kadar değişmekle birlikte, genellikle 3 ay civarındadır (19,23,35,49).

Fizik muayene bulguları: Tümörün kendine özgü davranış biçimine bağlı olarak "hareketsiz yada hareketleri kısıtlanmış bir göğüs duvarı" ve o tarafta "plevral sıvı / plevral kalınlaşma muayene bulguları" hemen her olguda saptanan temel fizik muayene özelliğidir. Tümörün yerleşimi olguların % 95 - 97' sinde tek taraflı, çoğu olguda (% 65) ise sağ taraftır. Öte yandan, tümörün göğüs duvarı içinde, akciğer etrafında tüm plevral yüzeyler boyunca çepeçevre yayımı sonucu, serilere göre değişen oranda olmak üzere, olguların yaklaşık % 40 - 50' sinde tutulan göğüs tarafında kaburgaların birbirine yaklaşması ve omuzun çökmesi ile "tek taraflı çökük göğüs duvarı" saptanır (Şekil 14).



Şekil 14
Tümörün tüm göğüs duvarı ve akciğer üzerinde yaygın yayımı nedeniyle göğüs duvarı o tarafta içeri doğru çöker, omuz aşağı iner, tek taraflı asimetric görüntü ortaya çıkar.

Ancak nadir de olsa tutulan göğüste genişleme mümkündür. Bu bulgu çok miktarda sıvısı olan ve plevral kitlenin büyük yada yaygın olmadığı olgularda saptanabilecek, dolayısıyla nadiren (% 3-10) rastlanan bir özelliktir. Söz konusu bu temel bulgular dışında, göğüs duvarı içinde tümörün kendine özgü davranış biçimi/yayımı nedeniyle, ender de olsa cilt altında bezeler, kitleler, boyun ve yüzde şişme, yutma güçlüğü, kalp çarpıntısı bulguları tanımlanmıştır. Bazı kişilerde biyopsi veya su alınan alınan yerlerde tümörün lokal olarak dışarı büyümesi sonucu eski işlem yerlerinde sert kitleler ele gelebilir (Şekil 15). Bu endişe edecek bir durum değildir; hastanın yaşam süresini etkilemez, sadece estetik bozukluk yapar. Bu ek bulgular hastalığın ilerlemesine koşut olarak daha sık görülür (19,23,35,57,58).



Şekil 15

Eski işlem – müdahale bölgesine tümörün lokal yayımı. Bu yaşamı etkileyen bir sorun değildir. Tedaviye cevap verir. Eğer işlem sonrası düşük doz radyoterapi verilseydi bu sorun büyük ölçüde olmazdı.