



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİ ALAN MALİGN PLEVRA MEZOTELYOMA
HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ ¹⁸F-FDG PET/BT'DE
VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN VE BU
PARAMETRELERİN TEDAVİ SONRASI ¹⁸F-FDG PET/BT'DE
DEĞİŞİMİNİN GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. FARİS TÜZÜN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİ ALAN MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA
HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ ¹⁸F-FDG PET/BT'DE
VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN VE BU
PARAMETRELERİN TEDAVİ SONRASI ¹⁸F-FDG PET/BT'DE
DEĞİŞİMİNİN GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. FARİS TÜZÜN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MUHAMMET ALİ KAPLAN

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ ,Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Muhammet Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Prof. Dr. Zülfükar YILMAZ ,Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY,Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğretim Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN’a teşekkürlerimi sunarım.

Tez ile ilgili PET-CT parametrelerinin elde edilmesinde ve teknik konularda desteğini esirgemeyen Doç.Dr. Halil KÖMEK, Doç.Dr .Bekir TAŞDEMİR’ e ve Uzm. Dr. İhsan KAPLAN’a teşekkürü borç bilirim. Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran değerli danışman hocam Prof.Dr. Muhammet Ali KAPLAN’a sonsuz teşekkür eder saygılarımı sunarım.

İstatistik konusunda tezimde çok büyük emeği olan, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren Doç. Dr. Halil KÖMEK ‘e tekrardan teşekkürlerimi sunarım

Daima dostluklarından destek ve güç aldığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma özellikle; Uzm Dr. Ömer Faruk ELÇİÇEK ve Uzm . Dr. M. Sıddık DİLEK ‘e teşekkürler.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda her konuda desteğini benden esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkürler

Hayatımı anlamlandıran eşim Büşra, kızım Nergis ve oğlum Mustafa Rubar’ a
Sevgilerimle...

Dr. Faris TÜZÜN

DIYARBAKIR/2022

ÖZET

Amaç: Malign mezotelyoma; plevra, periton, perikardiyum ve tunika vajinal gibi yapıların mezotel yüzeyinden kaynaklanan prognozu kötü olan nadir bir malignitedir. Malign mezotelyoma tanı ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda malign plevral mezotelyoma hastalarında PET-CT parametrelerinin sağkalımı predikte etmede etkilerini incelemeyi amaçladık.

Metot: Verilerine ulaşılabilen 36 malign mezotelyoma hastasının verileri retrospektif olarak tarandı. Tedavi öncesi PET-BT görüntülemeleri ve tedavi yanıtı değerlendirme için ikinci PET-BT görüntülemeleri elde edilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar, tedavi öncesi ve sonrası PET-BT görüntülemeleri hastane kayıt sisteminden incelendi. Hastaların tedavi öncesi PET-BT’de elde edilen parametreleri SUVmax1, MTV1, TLG1, Plevra kalınlık1 ve tedavi sonrası PET-BT’de elde edilen parametreler SUVmax2, MTV2, TLG2, Plevra kalınlık2 olarak ifade edildi. Hastaların tedavi sonrası alınan PET-BT görüntülemelerinde alınan sonuçları, tedavi öncesi PET-BT’ye göre parametrelerde görülen değişimler Δ MTV, Δ TLG, Δ SUVmax, ve Δ Plevra Kalınlık olarak yüzde değişim cinsinden ifade edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 19’u (%52,8) erkek, 17’si (%47,2) kadın idi. Hastaların yaş medyan değeri 57,5 yıl (35-76) idi. Hastaların takip süresi medyan değeri 15,9 ay (3-43) olarak saptandı. Hayatta kalan hastaların Δ MTV medyanı -61,80 ([-100]-165) cm³, ölen hastaların medyanı ise -9,22 ([-100]-582) cm³ olarak saptandı(p=0,65). Hayatta kalan hastaların Δ TLG medyanı -77 ([-100]-326) ml*cm³, ölen hastaların ise 6,45 ([-100]-1132) ml*cm³ olarak bulundu(p=0,002). Δ SUVmax açısından hastalar incelendiğinde hayatta kalan hastaların medyanı -24,39 ([-100]-45), ölen hastaların medyanı 0,57 ([-61]-100) idi(p=0,381). Hayatta kalan hastaların Δ Plevra Kalınlık medyanı -17,36 ([-61]-180) ölen hastaların medyanı 0,69 ([-78]-260) olarak tespit edildi(p=0,373).

ROC analizi yapılarak parametreler için belirlenen cut-off değerlerine göre hastalar iki gruba ayrılarak sağkalım durumları incelendi. Tüm hastalar için medyan sağkalım

18,8 ay (%95GA=13,9-23,6) olarak hesaplandı. TLG2 değeri <158 olan hastalar için medyan sağkalım 29,9 (%95 GA=15,3-44,4) ay, >158 olan hastalar için medyan sağkalım 16 (%95 GA=9-23) olarak saptandı(P=0,009). MTV2 <63,9 olan hastalar için sağkalım 29,9 (%95 GA=15,3-44,4) ay, >63,9 olan hastalar için medyan sağkalım 16 (%95 GA=8,9-23) olarak saptandı(p=0,007). ΔMTV <-54,03 olan hasta grubu için medyan sağkalım 29,9 (%95 GA=27,5-32,2) ay, >-54,03 olan hastalar için medyan sağkalım 16 (%95 GA=12,4-19,5) ay olarak tespit edildi(p=0,002). ΔTLG <-62,58 olan grubun medyan sağkalımı 30,9 (%95 GA=28-33,7) ay, >-62,58 olan hastalar için medyan sağkalım 16 (%95 GA=12,1-19,8) olarak saptandı(p=0,001). TBR2 değeri <1,84 olan hastaların medyan sağkalımı 29,9 (%95 GA=14-45,7) ay, >1,84 olan hastalar için ise medyan sağkalım 16 (%95 GA=11,2-20,7) saptandı(p=0,039). SUVmax1 değeri <7.95 olan hastalar için medyan sağkalım 29,3 ay (%95 GA=14-44,6), >7.95 olan hastalar için medyan sağkalım 17,1 ay (%95 GA=15,2-19) olarak saptandı(p=0,312). ΔPlevra kalınlığına göre yanıtli hastalar için medyan sağkalım 29,3 ay (%95 GA=15,6-43), yanıtli olmayan hastalar için medyan sağkalım 17,1 ay (%95 GA=14,8-19,3) olarak saptandı(p=0,182).

Sonuç: ΔSUVmax metabolik parametrelerinin sağkalım ile ilişkili olduğu çalışmalar olsa da bu konuda net bir görüş birliğı yoktur. Plevra kalınlığı ve Δplevra kalınlığı sağkalımı göstermede anlamlı bulunmadı. ΔMTV ve ΔTLG gibi volümetrik parametreler ise hem bizim çalışmamızda hem literatürdeki çalışmalarda da genel sağkalımı predikte etmede istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Buradan yola çıkarak PET-BT’de elde edilen volümetrik parametrelerin sağkalım göstermede metabolik parametrelerden ve plevra kalınlığından daha değerli olduğu söylenebilir. Bu sonucun genel kabul görmesi ve klinik olarak kullanılması için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Mezotelyoma, PET-BT, Volümetrik parametreler

ABSTRACT

THE EFFECT OF VOLUMETRIC PARAMETERS IN BASELINE 18F-FDG PET/CT AND THE CHANGE OF THESE PARAMETERS IN 18F-FDG PET/CT AFTER TREATMENT ON GENERAL SURVIVAL IN MALIGN PLEURAL MESOTHELIOMA PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY

Purpose: Malignant mesothelioma; It is a rare malignancy with a poor prognosis originating from the mesothelial surface of structures such as the pleura, peritoneum, pericardium, and tunica vaginal. Imaging methods are used to evaluate the diagnosis, prognosis, and treatment response of malignant mesothelioma. In our study, we aimed to examine the effects of PET-CT parameters on predicting survival in patients with malignant pleural mesothelioma.

Methods: The data of 36 patients with malignant mesothelioma, whose data were available, were reviewed retrospectively. Patients who had PET-CT scans before treatment and second PET-CT scans for treatment response evaluation were included in the study. Demographic characteristics of the patients, laboratory, pre- and post-treatment PET-CT images were analyzed from the hospital registry system. The parameters obtained in PET-CT before the treatment were expressed as SUVmax1, MTV1, TLG1, Pleural thickness1 and the parameters obtained in PET-CT after the treatment were expressed as SUVmax2, MTV2, TLG2, Pleural thickness2. The results of the post-treatment PET-CT images of the patients and the changes in the parameters compared to the pre-treatment PET-CT were expressed as Δ MTV, Δ TLG, Δ SUVmax, and Δ Pleura thickness as percentage changes.

Results: Of the 36 patients included in the study, 19 (52.8%) were male and 17 (47.2%) were female. The median age of the patients was 57.5 years (35-76). The median follow-up period of the patients was 15.9 months (3-43). The median Δ MTV of the surviving patients was -61.80 ([-100]-165) cm³, and the median of the deceased patients was -9.22 ([-100]-582) cm³ (p=0.65). The median Δ TLG of the surviving patients was -77 ([-100]-326) ml*cm³, and 6.45 ([-100]-1132) ml*cm³ for the deceased patients (p=0.002). When the patients were examined in terms of Δ SUVmax,

the median of the patients who survived was -24.39 ([-100]-45), and the median of the patients who died was 0.57 ([-61]-100) ($p=0.381$). The median Δ Pleural Thickness of surviving patients was -17.36 ([-61]-180), and the median of those who died was 0.69 ([-78]-260) ($p=0.373$).

By performing ROC analysis, patients were divided into two groups according to the cut-off values determined for the parameters and their survival status was examined. Median survival for all patients was 18.8 months (95%CI=13.9-23.6). Median survival was 29.9 (95% CI=15.3-44.4) months for patients with a TLG2 value <158 , and 16 (95% CI=9-23) for patients with a TLG2 value >158 ($P=0.009$). Survival was 29.9 (95% CI=15.3-44.4) months for patients with MTV2 <63.9 , and median survival was 16 (95% CI=8.9-23) for patients with >63.9 ($p=0.007$). Median survival for patients with Δ MTV <-54.03 29.9 (95% CI=27.5-32.2) months, median survival for patients >-54.03 16 (95% CI=12.4- 19.5) months ($p=0.002$). The median survival of the group with Δ TLG <-62.58 was 30.9 (95% CI=28-33.7) months, the median survival for patients with >-62.58 was 16 (95% CI=12.1-19.8) was detected ($p=0.001$). Median survival for patients with TBR2 <1.84 was 29.9 (95% CI=14-45.7) months, and median survival for patients with >1.84 was 16 (95% CI=11.2-20.7) detected ($p=0.039$). For patients with SUVmax1 value <7.95 , the median survival was 29.3 months (95% CI=14-44.6), and for patients with >7.95 , the median survival was 17.1 months (95% CI=15.2-19)($p=0.312$). According to Δ Pleural thickness, the median survival for responding patients was 29.3 months (95% CI=15.6-43), and the median survival for nonresponders was 17.1 months (95% CI=14.8-19.3)($p=0.182$).

Conclusion: Although there are studies in which Δ SUVmax metabolic parameters are associated with survival, there is no clear consensus on this issue. Pleural thickness and Δ pleural thickness was not found to be significant in predicting survival. Volumetric parameters such as Δ MTV and Δ TLG were found to be statistically significant in predicting overall survival both in our study and in studies in the literature. Based on this, it can be said that the volumetric parameters obtained in PET-CT are more valuable than metabolic parameters and pleural thickness in demonstrating survival. More studies are needed for this result to be generally accepted and used clinically.

KEYWORDS: Mesothelioma, PET-CT, Volumetric parameters

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLOLAR	xi
ŞEKİLLER	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3.1. Plevra	3
2.1.1. Plevranın anatomisi	3
2.1.2. Plevranın histolojisi ve fizyolojisi	4
3.2. Malign Plevral Mezotelyoma (MPM)	5
2.2.1. Tanım.....	5
2.2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans	5
2.2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.2.4. Asbest	6
2.2.5. Patogenez ve Histopatoloji.....	8
2.2.6. Klinik ve Laboratuvar	9
2.2.7. Radyolojik ve PET/BT Görüntüleme	11
2.2.8. Histolojik Tanı	13
2.2.9. Klinik Evreleme	13
2.2.10. Tedavi	15
3. MATERYAL VE METOT.....	17
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi	17
3.2. İstatiksel Analiz	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	35
6. KAYNAKLAR	39

ÖZGEÇMİŞ.....	45
----------------------	-----------



SİMGELER VE KISALTMALAR

5-FU	5 Florourasil
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMPK	Adenozin monofosfat aktive protein kinaz
APC	Antijen prezente eden hücreler
BHK	Böbrek Hücreli Karsinom
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kalsiyum
Cr	Kreatinin
CRP	C-Reaktif Protein
CTLA-4	Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen-4
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPO	Eritropoetin
FDA	Food and Drug Administration
FLT3	FMS Related Tyrosine Kinase
GSK	Genel Sağlık
Hb	Hemoglobin
HCV	Hepatit C Virüsü
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
HIF	Hypoxia Induced Factor
HPRC	Hereditör Papiller Renal Kanser

HSK	Hastaliksız Sağkalım
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IMDC	İnternational Metastatic Renal Cell Carsinoma Database Consortium
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MR	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PDGF	Platelet İlişkili Büyüme Faktörü
PDL-1	Programmed death-ligand 1
PET BT	Pozitron Emisyon Tomografisi
PSK	Progresyonsuz Sağkalım
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
PTHrP	Parathormon benzer peptid
RT	Radyoterapi
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGF	Transforming Growth Factor
TKİ	Tyrosine Kinase Inhibitor
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis

TSC	Tüberoz Skleroz Kompleksi
UICC	Union for International Cancer Control
UISS	UCLA Integrated Staging System
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VHL	Von Hippel-Lindau



TABLÖLAR

Tablo 1.1: Plevra sıvısının özellikleri	5
Tablo 1.2: Asbest temas şekilleri(24)	7
Tablo 1.3: MPM’de IMIG evreleme sistemi (TNM)	14
Tablo 4.1 Demografik ve tümör özellikleri.....	22
Tablo 4.2 Tedavi öncesi parametrelerin karşılaştırılması	23
Tablo 4.3: Tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılması	24
Tablo 4.4: İkinci PET-CT’de ilk PET-CT’ye göre oluşan farkın karşılaştırılması....	25
Tablo 4.5 Sensitivite ve spesifisite oranları	26
Tablo 4.6: ROC analizi sonuçları.....	28
Tablo 4.7: Sağkalım analizleri	30

ŞEKİLLER

Şekil 1: Plevra Yapısı.....	3
Şekil 2: MPM'nin PET BT görüntüsü(61).....	12
Şekil 3:ROC Curve	27
Şekil 4: TLG2 Sağkalım Grafiği.....	31
Şekil 5: MTV2 Sağkalım Grafiği.....	31
Şekil 6: Δ MTV Sağkalım grafiği	32
Şekil 7: Δ TLG Sağkalım grafiği	32
Şekil 8: TBR2 Sağkalım grafiği.....	33
Şekil 9: SUVmax1 sağkalım grafiği	33
Şekil 10: Δ Plevra kalınlığı sağkalım grafiği	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign mezotelyoma plevra, periton, perikard ve tunika vajinalis mezotel hücrelerinden köken alan, mezotel örtünün primer malign tümörüdür. Vakaların yaklaşık %80'i plevral kökenlidir(1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 3000 yeni olgu görülmektedir(2). Mezotelyoma sıklığı yaş ile artmakta olup malign plevral mezotelyomada (MPM) ortalanca tanı yaşı 72'dir. Tanı sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %10'dur(1). Türkiye'de yapılmış bir çalışmada ortalama yaş erkeklerde 57, kadınlarda 54 ve tüm hastalarda 55,8 olduğu görülmüştür(3). Türkiye verilerine göre 2020 yılında 896 yeni mezotelyoma vakası görülmüş, 5 yıllık prevelans ise 100.000'de 1,4 olarak saptanmış(4).

Histolojik olarak baskın malign kısmın mikroskopik görünümüne göre; epitelioid, sarkomatoid ve bifazik olmak üzere üç alt tipi vardır. En sık görülen histolojik alt tip epitelioid tiptir(5).

Asbest ve perionit malign plevral mezotelyoma gelişimi ile ilişkili en önemli risk faktörleridir. Asbest doğada uzun lifler halinde bulunur, serpantin ve amfibol olarak iki ana tipi vardır. Daha az kanserojen olan serpantin lifi krizotil, dünyada üretilen ve kullanılan asbestlerin %90'dan fazlasını oluşturur(6). Lenfoma nedeniyle radyoterapi alımı mezotelyomanın gelişmesi için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir(7).

MPM tanısında konvansiyonel grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi (PET/ BT) kullanılmaktadır.

MPM tedavisinde cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) ajanları kullanılabilir. Cerrahi tedavide amaç tümörün sitoreduksiyonu ve total rezeksiyonudur. Cerrahi tedavi performansı iyi, evre I-IIIa, iyi histolojik tip olan hastalara önerilmektedir. RT multimodal tedavinin bir parçası olup tek başına önerilmemektedir. RT tek başına palyatif olarak da kullanılabilir (ağrı, bronşiyal ve özefageal bası, kemik ve beyin metastazına bağlı semptomlarda).

Tedavinin en önemli basamaklarından biri de kemoterapi (KT)'dir. KT neoadjuvan, adjuvan ve primer tedavi olarak verilebilir. Ayrıca son yıllarda tedavide hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi kullanılmaktadır. Güncel tedavi yaklaşımları sağ kalımda iyileşme sağlamış olsa da halen 5 yıllık sağ kalımı oldukça kötü bir malignitedir. Asbest maruziyetini (çevresel ve mesleki) en aza indirmek için çalışmalar yapmak önem arz etmektedir.

Tedavide gelişmeler ile görüntüleme de önem kazanmakta ve yanıt değerlendirmede birçok yeni yöntemin geliştirilmesi son dönemin popüler konularındandır. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (18F-FDG PET-CT), MPM hastalarının tanı ve tedavi değerlendirilmesinde kullanılan en değerli görüntüleme yöntemlerinden biridir. Tedavi öncesi PET_BT'deki SUVmax (maximum standardized uptake value) değerinin prognostik değeri vardır(8). Ayrıca kemoterapi sonrası tedavi yanıtı değerlendirmek tedavi devamı veya tedavi değiştirme açısından oldukça kritiktir. PET-BT'de ölçülen SUVmax, SUVmean gibi tümör metabolik parametreleri tedavi yanıtı değerlendirme için kullanışlıdır(9). MTV ve TLG gibi tümör metabolik volüm parametreleri de tedavi yanıtı değerlendirmede kullanılan parametrelerdir. Francis RJ tarafından yapılan bir çalışmada MTV(metabolik tümör volümü) ve TLG(total lezyon glikolizis) gibi tümör metabolik volüm parametrelerinin de tedavi yanıtı değerlendirmede ve sağkalımı belirlemede SUVmax'tan daha üstün olduğu gösterilmiştir(10).

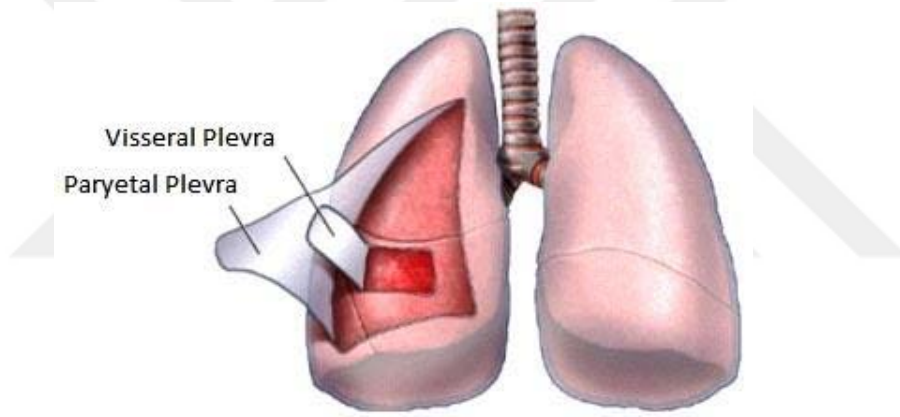
Bu çalışmada MPM nedeniyle takip ve tedavisini yaptığımız hastaların demografik, klinik ve patolojik özelliklerini tespit etmek, hastaların tedavi yanıtlarını inceleyerek tedavi yanıtlarını ve sağkalımı en iyi predikte eden PET-BT parametrelerini araştırmayı amaçladık. PET-BT volümetrik parametrelerinin SUV ölçümünden sağkalımı göstermede daha üstün olup olmadığını, ayrıca PET-BT volümetrik ve metabolik parametrelerinin de bilgisayarlı tomografiden daha üstün olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

3.1. Plevra

2.1.1. Plevranın anatomisi

Plevra, her iki toraks kavitesinin içini ve akciğerleri saran seröz bir zardır. Parietal plevra ve viseral (pulmoner) plevra adı verilen iki kısımdan oluşur. Parietal plevra, toraks duvarının iç yüzüne yapışmıştır; viseral plevra ise akciğerlerin dış yüzüne yapışık olan bölümdür. Parietal ve viseral plevralar birbirlerinden ayrı zarlar olmayıp bu iki plevra bölümü birbirinin devamıdır (Şekil 1)(11).



Şekil 1: Plevra Yapısı

Parietal ve viseral plevralar arasında kapiller bir aralığa benzer kavitas pleuralis (plevra boşluğu-kavitesi) bulunur. Plevral kavite tamamen kapalı bir kese olup, içerisinde çok az miktarda seröz kaygan bir plevra sıvısı bulunur. Plevranın iç yüzü skuamöz endotel ile örtülüdür. Bu yüz düzgün, pürüzsüz bir yüzeye sahiptir. Yüzeylerin bu düzgünlüğü ve plevra sıvısının oluşturduğu kayganlık sayesinde viseral plevra akciğerlerin hareketlerine uyumlu olarak parietal plevra üzerinde kolayca kayar, sürtünme minimuma inmiş olur(11–13).

Parietal plevra, zengin bir arteriyel beslenme ağına sahiptir. Kostal plevra a.interkostalis posteriorlar ve a.torasika interna'nın dalları tarafından beslenir. Mediastinal plevra a.bronkialisler, a.frenika superior, a.torasika interna ve mediastinal

arterlerin dalları tarafından beslenir. Parietal plevranın venöz damarları arterleri takip ederler. Venlerin büyük kısmı azigos venöz sistemine dökülür ve onun yoluyla da v.kava superiora drene olur. Viseral plevra, bronşiyal arterlerden beslenir. Viseral plevranın venöz dönüşünün büyük kısmı pulmoner venlere olmaktadır. Parietal plevranın duyusu somatik sinirler tarafından alınır. Sinirler ağrı, dokunma ve ısı duyularını alır. Viseral plevranın innervasyonu, plevraya gelen arterlerin çevresinden gelen otonom sinirler tarafından yapılmaktadır. Sinirler dokunma, ısı ve ağrı duyusuna karşı hassas olmayıp sadece gerilme duyusuna karşı hassastırlar (11–15).

2.1.2. Plevranın histolojisi ve fizyolojisi

Mezoderm kökenli plevra iki yaprağa sahiptir; parietal plevra, mediastinum ve diyafragma dâhil tüm toraks boşluğunun iç yüzünü döşer. Visseral plevra ise akciğerlere sıkıca yapışarak onları izole ederken, bağ dokusu da akciğerin interlobar ve interlobüler bağ dokusu septalarıyla devam eder. Parietal plevra visseral plevradan daha kalındır. İki tabaka arasında yaklaşık 20µm'lik potansiyel bir plevral aralık bulunur. Plevral boşlukta yaklaşık 10mL'lik plevral sıvı bulunur. Plevral sıvı, kayganlaştırıcı bir yüzey oluşturarak, solunum hareketleri esnasında her iki yaprağın birbiri üzerinde düzgün hareketine ve sürtünmenin önlenmesine olanak sağlarken, diğer taraftan alveolar ödem ve pnömotoraks gelişiminde önleyici bir mekanizma oluşturur(11,16,17).

Plevranın esas olarak görevi plevral boşluktaki hareket dinamiğini sağlamak, akciğerlere şekil vermek ve akciğerlerin harcadığı enerji kaybını azaltmaktır(2,3). Hem parietal hem de visseral plevra yüzeyi tek tabakalı yassı mezotel hücreleri ile kaplıdır. Bu hücrelerde bol miktarda mikrovillüsler de görülür. Mikrovillüslerin fizyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, plevra sıvısını emerek visseral plevranın kapasitesini arttırmak veya özellikle toraks alt alanlarında sürtünmeyi azaltmak için göğüs duvarı ve akciğer arasında hyalürik asitten zengin glikoprotein ağı örmeğidir. İki plevra tabakası arasında bulunan ve 70 kg ağırlığında sağlıklı erişkinde yaklaşık 15 ml'den fazla olan plevra sıvısı, ince bir film tabakası oluşturarak kayganlık sağlar ve plevral yaprakların birbiriyle sürtünmesini önler. Ayrıca bu sıvı sürekli olarak sekrete edilerek yenilenir(18,19).

Normal bir insanda plevral sıvı oluşum hızı 0,01 ml/kg/saat ve geri emilebilme kapasitesi 0,28 ml/kg/saat yani 28 kat fazladır. Bundan dolayı normal şartlarda plevral boşlukta aşırı sıvı birikmesi oldukça zordur. Plevral sıvının özellikleri Tablo 2.1 de verilmiştir (11,19).

Tablo 1.1: Plevra sıvısının özellikleri

Hacim	0,1-0,2 ml/kg
Hücre sayısı • Monosit • Lenfosit • Granülosit	1000-5000 / m ³ %30-75 %2-30 %0-2
Protein • Albümin	1-2 gr/dL %50-70
Glikoz	Plazma düzeyine yakın
LDH	Plazma düzeyinin %50'sinden az
pH	Plazma değerinden yüksek

3.2. Malign Plevral Mezotelyoma (MPM)

2.2.1. Tanım

Malign mezotelyoma plevra, periton, perikard ve tunika vajinalis mezotel hücrelerinden köken alan, mezotel örtünün primer malign tümörüdür. Vakalar yaklaşık %80'i plevral kökenlidir(1).

2.2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Mezotelyoma asbest teması nedeniyle son 30 yılda gelişmiş ülkelerde önemli bir kanser türü olarak görülmeye başlanmıştır. Tüm dünyada MPM insidansı 20. yüzyıl ortasından bugüne artmaya devam etmektedir(20). Mezotelyoma insidansı ülkeler arasında ve ülke içinde belirgin farklılıklar göstermektedir. Avrupa ülkelerinin pek çoğunda kaba insidans hızı milyonda 10-20 olgudur(21).

DSÖ mortalite verilerine göre 1994 ve 2008 yılları arasında yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızı milyonda 4.9, ölümden ortalama yaş 70 ve erkek- kadın oranı 3.6:1'dir (22).

Türkiye'de ülke genelinde mezotelyoma epidemiyolojik verileri bulunmamaktadır. Orta ve Güneydoğu Anadolu'da MPM önemli bir halk sağlığı problemidir (23). Ayrıca Kapadokya bölgesinde 3 köyde (Tuzköy, Karain ve Sarı hıdır) asbest olmayan diğer bir mineralin (erionit) MPM epidemisine yol açtığı bulunmuştur (24).

2.2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Malign plevral mezotelyoma (MPM)'lı hastaların yaklaşık %80'inde etyolojide asbest teması rol oynar (25). Ülkemizde MM'nın en önemli nedeni çevresel asbest teması olup, bu ilişki ilk kez Yazıcıoğlu ve ark. tarafından Diyarbakır yöresinde yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (26). Ayrıca Barış ve ark. da erionite bağlı MPM oluşumunu Ürgüp ve çevresinde yaptıkları çalışmalar ile göstermişlerdir (27).

MPM etyopatolojisinde asbest, simian virus 40 gibi virüslerin rolü, radyasyon, kromozomal değişiklikler, genetik mutasyonlar ve epigenetik değişiklikler gösterilmiştir (25).

2.2.4. Asbest

Çalışmalarda farklı oranlar verilse de, MPM öyküsü olanların %70-90'ında asbest teması görülmüştür (28,29). Asbest, bir grup hidratlı magnezyum silikat lifli minerallerin ticari adıdır (30). Asbest toprakta ve kayada uzun lifler halinde oluşur. Serpentine ve amfiboles olmak üzere iki ana tip vardır(31). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) asbestin tüm tiplerinin insanda kansere neden olduğu konusunda yeterince kanıt bulunduğunu kabul etmiştir(32) .

Gelişmiş ülkelerde asbest teması genel olarak endüstriyel meslek teması ile olmaktadır. Türkiye'de kırsal alanlarda yaşayanların, asbestli toprağı ısı ve su yalıtımı, badana ve sıva olarak kullanmaları sonucu bölgesel olarak yoğun asbest teması olduğu bildirilmiştir. Asbest temas şekilleri Tablo 2.2'de verilmiş (27).

Diyarbakır Ergani, Çüngüş ve Çermik'te asbest teması olan popülasyonda mortalite, genel popülasyon mortalitesinden yüksek bulunmuştur (33,34)

Tablo 1.2: Asbest temas şekilleri(25)

1. Mesleki temas (Endüstri nedenli temas) • Primer: Asbest madeni, doğrudan asbest kullanan iş yerleri. • Sekonder: Asbest içeren madde ile çalışan iş yerleri, örneğin eternit, tekstil sanayi. • Tersiyer: Meslek ortamından çevresel temas: - Domestik temas: İş yerlerinde çalışanların eve getirdikleri elbiseler nedeniyle temas. - Yerleşim – İş yerlerine olan komşuluk yoluyla temas.
2. Çevresel temas: Yaşam ortamlarında kullanılan bazı malzemelerdeki asbest kontaminasyonu nedeniyle genel popülasyonun teması. Kırsal alanda asbest teması: Kırsal alanda yaşayan köylülerde gerçekleşen temas.

Erionit teması

Mezotelyomaya neden olduğu tespit edilen diğer bir lifsi mineral erionit'dir. Erionit, asbest gibi bir fibroz silikattır; volkanik üründür. Ürgüp civarında taş-kaya tabakalarında doğal olarak bulunur. Daha önce ev duvarlarında kullanılmıştır (25). Erionit'in yüksek riskte kanserojen olduğu ve mezotelyomaya neden olduğu bildirilmiştir (35).

Diğer etyolojik faktörler

Simian virüs 40 (SV40) plevral yüzeye enjekte edilen hayvanlarda altı ayda MPM geliştiği gösterilmiştir (36).

Radyoterapi verilen hastalarda ışınlanan sahada ya da komşu alanlarda MPM geliştiği gösterilmiştir (37).

Ayrıca genetik olarak HLA-B41,B48,DR16'ya sahip dokularda mineral fiber maruziyeti sonrası mezotelyoma riskinin yükseldiği bildirilmiştir(38). BRCA1 ilişkili

Protein 1 (BAP1) geninde germ hattı mutasyonunun da mezotelyoma etiyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir(39).

2.2.5. Patogenez ve Histopatoloji

Alveollere gelen asbest lifleri fagosite edilir. Lif boyu makrofajların fagosite edebileceği kadar kısaysa kolaylıkla fagosite edilir, mukosilier mekanizmayla atılır. Lifin boyu uzunsa ve lif çözünür özellikte değilse akciğerden uzaklaştırılmaz. İn hale edilen kısa boylu lifler fagositoz kapasitesini aşıyorsa, fagosite edilemeyen lifler akciğerde birikir. Alveollerde biriken asbest lifleri lenfatikler yoluyla veya doğrudan penetrasyon yoluyla plevraya ulaşır. Fibrozise, plevral plaka ve malign plevral mezotelyomaya neden olabilirler (6,40,41).

Kronik inflamasyon asbest karsinogenezinde önemli bir yere sahiptir. Asbest liflerinin uyardığı makrofajlar tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve IL-1 β gibi sitokinler ve mutajenik reaktif oksijen ürünlerini salarlar. Asbest insan mezotel hücrelerinde nekrotik hücre ölümüne neden olmaktadır. Ekstraselüler alana yüksek mobilite grubu proteini B1 (HMGB1) salınımına yol açarak, kronik inflamatuvar bir cevap oluşturmakta ve makrofajların bu alana toplanmasına ve TNF- α salgılamalarına neden olmaktadır. TNF- α , nuklear faktör-kappaB (NF-kB) yolağını aktive etmek suretiyle mezotel hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Genetik değişiklikler birikirse mezotelyoma gelişir. Ancak, nekrozun aksine hücreler apoptoza giderse ekstraselüler alana HMGB1 salınımı olmaz ve inflamasyon gelişmez(6,42).

Erken evre MPM, pariyetal plevrada daha belirgin olan ancak viseral plevrayı da tutan çok sayıda küçük nodül olarak ortaya çıkar. Tümör ilerledikçe, bu nodüller pariyetal ve viseral plevrayı birleştiren kalınlaşmış bir tümör olarak birleşir(5).

Hastaların çoğunda plevral efüzyon oluşur. Nodüller büyüdükçe dökülen hücreler implantasyon metastazları ile yeni tümöral alanlar ortaya çıkmasına neden olur. Plevral sıvı birikimi olguların yaklaşık %90'ında gözlenir(5,6).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO- 2004) MPM'yi baskın malign elemanın mikroskopik görünümüne göre 4 grupta sınıflandırmaktadır(25,43–45):

- Epiteloid mezotelyoma
- Sarkomatoid mezotelyoma
- Desmoplastik mezotelyoma
- Bifazik mezotelyoma (mikst).

Epiteloid mezotelyoma

En sık görülen alt tiptir (>%50). Epiteloid morfolojidedir. Genellikle tekdüze bir görünümde olmakla birlikte anaplastik şekilleri de görülür. Çeşitli histolojik alt tipleri vardır. En yaygın olanları mezotelyal hücreleri andıran, göreceli olarak iyi diferansiye hücrelerden oluşan tübülopapiller, adenomatoid ve solid tipleridir. Daha az görülen epiteloid formlar arasında şeffaf, desiduoid, adenoid kistik, taşlı yüzük hücreli ve küçük hücreli tipler bulunur. Birkaç morfolojik tip aynı tümör içinde görülebilir ya da tek tip baskındır(25).

Sarkomatoid mezotelyoma

Mezotelyomaların %10-20'sini oluşturan sarkomatoid mezotelyoma, malign mezenkimal tümörlere benzer özellikler taşımakta olup gelişigüzel dağılıma sahip ya da fasiküller oluşturmuş işsi hücrelerden meydana gelir. Sarkomatoz doku içinde nadiren osteoid/kemik ya da kıkırdak gibi heterolog diferansiyasyon sahaları bulunabilir(25).

Desmoplastik mezotelyoma

Tümörün en az %50'sini oluşturan yoğun kollajen dokusuyla ayrılmış, girdapsı ya da gelişigüzel yerleşen atipik hücreler bulunur. Mikroskopik olarak kolaylıkla ploritisle karışabilir(25).

Bifazik (mikst) mezotelyoma

Epiteloid ve sarkomatoid formların aynı tümör içinde bir arada yer aldığı bifazik (mikst) mezotelyoma, mezotelyomaların %30 kadarını oluşturur. Tümörün bifazik olarak sınıflandırılabilmesi için her bir komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir(25).

2.2.6. Klinik ve Laboratuvar

Malign mezotelyoma genellikle ileri yaşlarda, asbeste maruziyetinden yıllar sonra göğüs ağrısı, dispne, öksürük, ses kısıklığı, gece terlemesi veya disfaji gibi semptomlar ortaya çıkar. Kemik, karaciğer veya merkezi sinir sistemi metastazlarına bağlı semptomlar gelişebilir. Semptomlar tanı konmadan aylarca önce ortaya çıkabilir. Brakiyal plexusun tutulumu nörolojik defisitlere neden olabilir. Diyafram boyunca büyüme bağırsak obstrüksiyonuna yol açarak karın ağrısı, şişkinlik ve kusmaya neden olabilir. Vena kava superior sendromu görülebilir. Kardiyak tutulum aritmilere veya kalp yetmezliğine yol açabilir. MPM intravasküler trombüs, gezici tromboflebit, trombositoz, hipoglisemi, çeşitli nörolojik bozukluklar ve hiperkalsemi gibi paraneoplastik sendromlara yol açabilir(6,46).

Fizik muayene bulguları tümörün toraks içi gelişimi, lokalizasyonu ve plevral effüzyon varlığına bağlı olarak ortaya çıkar. Asbest teması olan birisinde plevral sıvı veya plevral kalınlaşma muayene bulguları MPM düşündürür. Hastalığın ileri dönemlerinde, kalınlaşan plevranın sarması nedeniyle tutulan hemitoraksta volüm kaybı - çökme, göğüs duvarı hareketlerinde azalma gözlenir. Ekspansiyonu kısıtlı, çökük göğüs görünümü donmuş göğüs (frozen chest) olarak tanımlanır. Bazı olgularda, tanıdan birkaç ay sonra işlem yerinde tümoral lokal yayım nedeni tümör veya nodüler lezyonlar oluşabilir. İleri dönemde göğüs duvarı üstünde bu nodüler lezyonlar işlem yerleri dışında da belirlenebilir. Bu lezyonlar genellikle asemptomatiktir(25,47–49).

MPM'ya özgü kan veya plevral sıvı tetkiki tespit edilmemiştir (50,51).

MPM'lı hastalarda erken evrede sadece kan sedimantasyon hızı yüksek çıkabilir. Hastalık ilerledikçe anemi, trombositosis ve hipoproteinemi saptanabilir. Bu bulgular hastalığa özgü değildir, kronik dejeneratif hastalıkların herhangi birisinde karşımıza çıkabilir. Hastalığın ileri dönemlerinde metastazlara bağlı serum kalsiyum düzeyi ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar olabilir(25).

Plevral sıvı hastalarda genellikle MPM'nın ilk klinik bulgusu plevral sıvı olduğundan, torasentez de ilk tanısal işlem olmaktadır. MPM'da plevral sıvı bulguları:

- Eksuda
- Hastaların yaklaşık yarısında hemorajik görünümde

- Bazı olgularda sıvı yüksek hyaluronik asit içeriği nedeniyle oldukça kıvamlı – az akışkan halde olabilir(50,51).

Plevral sıvı hücre sayımında lenfosit hâkimiyeti olması beklenir. Sıvıda bir araya gelmiş, hızlı mitoz gösteren atipik mezotel hücrelerinin varlığı (cell ball) malign plevral tutulumlar için önemli bir uyarıcı bulgudur, daha ileri invaziv işleri endike eder. Çünkü bu tür hücrelerin yoğun olması plevral aralıkta oldukça hızlı bir mezotelyal proliferasyon olduğuna işaret eder(25).

2.2.7. Radyolojik ve PET/BT Görüntüleme

MPM’de standart posterior-anterior (PA) akciğer grafilerinde plevral sıvı ve plevral kalınlaşma genellikle tek bulgu olarak görülmektedir ve bu bulgular hastalığın ileri evrelerinde kısmen özgün sayılabilecek radyolojik bulgulardır. Fakat hastalığın erken evrelerinde PA akciğer grafisinin MPM için sensitivite ve spesifitesi düşüktür(52).

MPM’de plevral patolojilerin radyolojik görünümeleri; Plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, plevrayla ilişkili nodül/kitle görünümü, plevraya komşu yapılardaki değişiklikler şeklinde olabilir. Bu görünümeler ayrı ayrı ve beraber görülebilir. Efüzyon olguların yarısından fazlasında tek taraflıdır ve daha çok sağdadır. Olguların % 5’inde ise iki taraflı efüzyon görülür. Hastaların yaklaşık % 10’unda efüzyon görüntüsü olmayabilir, yalnızca plevral kalınlaşma ya da nodül/kitle görülebilir (53–56).

Konvansiyonel grafinin erken evrede yetersiz olması nedeniyle MPM şüphesi olanlarda kontrastlı BT rutin olarak istenen radyolojik tetkik olmuştur. Kontrastlı BT plevral lezyonların lokalizasyonunu, yaygınlığını göstermede ve tedavi takibinde standart olarak kullanılmaktadır(57–59).

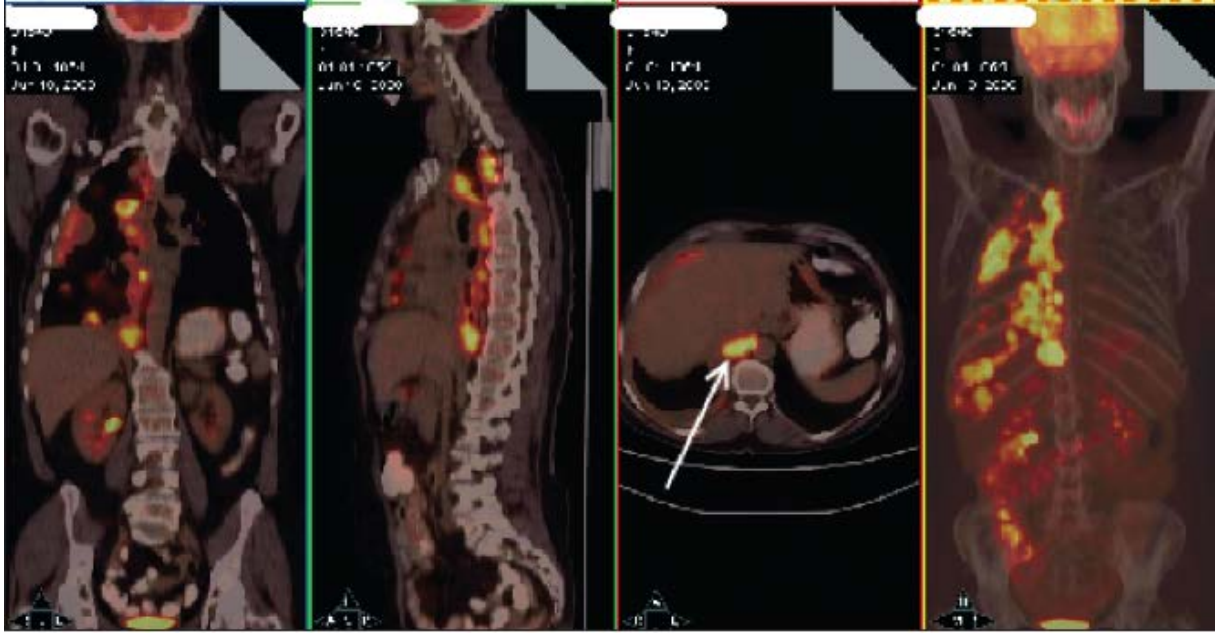
BT en sık görülen bulgular tek taraflı efüzyon, plevrada kalınlaşma, plevral nodüller (>1 cm) ve interlober fissür kalınlaşmasıdır (57). Kalsifiye plevral plaklar da izlenebilir. Ancak bu görünümeler başka malign ve benign plevral hastalıklarda da izlenebilir(60).

Morfolojik yapıdan çok hastalığın metabolik aktivitesini ortaya koyan F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) ile PET/BT görüntüleme malign plevral tutulumun tansında BT’den daha başarılıdır. MPM’ların çoğunlukla artmış glukoz

metabolizmalarından dolayı yüksek FDG afinitesine sahip olmaları FDG-PET'in tanıdaki etkinliğini artırır. Genellikle hastalığın tuttuğu kalınlaşmış plevral yüzeyler orta-yüksek derecede FDG birikimi ile PET görüntülerinde kendini gösterir(61).

Malign benign plevral lezyon ayırımında PET-BT'nin duyarlılığı %90-95, özgüllüğü %75-80 olarak verilmektedir. Ancak aktif granülomatoz ve enflamatuvar süreçler de yüksek metabolik aktivite göstererek tümörü taklit edebilir. Talk plörödez uygulanması, enflamatuvar plorit, benign asbest plakları ve tüberküloz plörit en sık rapor edilen yalancı pozitiflik nedenleridir. Talk plörödez uygulanması yıllar süren yalancı FDG-PET pozitifliğine yol açmaktadır(61–63).

MPM'de kesin tanı görüntüleme rehberliğinde yapılan perkütan biyopsi materyalinin histolojik incelenmesi ile konur. Yeterli örnekleme ve immunohistokimyasal incelemeye rağmen tanı koymak zor olabilmektedir. FDG-PET görüntülemesinde metabolik olarak en aktif olan bölgelerden biyopsi yapılması örnekleme doğruluğunu önemli ölçüde artırır(61).



Şekil 2: MPM'nin PET BT görüntüsü(61)

Malign hasta grubunda standardize edilmiş maksimum uptake değerleri (SUV maks) benign patolojilere göre belirgin olarak yüksektir(64). Cut-off değeri 3 alındığında özgüllüğün %100'e ulaştığı belirtilmektedir(65).

SUV değerleri yüksek (>10) olan hastaların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu görülmüş olup, SUV değerlerindeki her bir birim artış ölüm riskini %5 arttırdığı bildirilmiştir(66). Başka bir çalışmada düşük FDG tutulumu (SUV maks <4) olan hasta grubunun yaşam süresinin belirgin uzun olduğu (24 aya 14 ay) bildirilmiştir(67). Yüksek SUV değerleri prognostik bir belirteç olarak tedavi planlamasında ve hasta seçiminde yol gösterici olabilir(64). 35 hasta ile yapılan bir çalışmada tedavi sonrası SUVmax değeri ve Δ SUVmax (Δ SUVMAX= [tedavi sonrası SUVMAX-tedavi öncesi SUVMAX]/ tedavi öncesi SUVMAX x 100) değerlerinin tedavi yanıtı göstermede kullanılabileceği bildirilmiş(68). 41 hasta ile yapılan başka bir çalışmada tedavi yanıtı değerlendirmede SUVmax'ın önemi olmadığı sonucuna varılmış(69). Aynı çalışmada volümetrik bir parametre olan TLG'nin (total lezyon glikolizi) sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiş. Başka bir çalışmada ise TLG ve MTV(metabolik tümör volüm) gibi volümetrik parametrelerin prognostik değerinin SUVmax'tan daha üstün olduğu gösterilmiş(70).

2.2.8. Histolojik Tanı

MPM tanısı esas olarak tümör dokusunun histopatolojik incelemesiyle konur. sito/histopatolojik tanı için örnek elde etmek amacıyla torasentez, kapalı plevra iğne biyopsisi (perkutan plevral biyopsi), medikal torakoskopi (MT), videotorakoskopi (VATS), torakotomi ve gerektiğinde metastaz alanlarından biyopsi alma yöntemleri kullanılabilir(25).

Diyarbakır'da 177 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 144 (%81) epitelioid tip 33 (%21) diğer histolojik tip olarak saptanmış(8). Aynı bölgede 72 hasta ile yapılan yapılan bir diğer çalışmada ise hastaların 14 hastanın histolojik tipi ayırt edilememiş, histolojik tipi ayırt edilebilen 58 hastanın 46'sı(%79,3) epitelioid, 12'si (%20,6) bifazik tip olarak bulunmuş(71).

2.2.9. Klinik Evreleme

MPM için en yaygın kullanılan evreleme sistemi International Mesothelioma Interest Group (IMIG) ortaya çıkarılan tümör–nod– metastaz (TNM) bazlı IMIG evreleme sistemidir(25). (Tablo 2.2.).

Bilgisayarlı toraks tomografisi (BTT), bazı dezavantajlarına rağmen MPM'nin klinik evelemesinde önemli bilgiler sağlayan temel görüntüleme yöntemidir. Bu hastalarda BTT spiral teknik ile IV kontrast madde kullanılarak, tüm toraksın ve en az böbrek seviyelerine kadar olan üst abdomeni de içine alacak şekilde, mümkünse sıvı drene edildikten sonra yapılmalıdır(25,51,72,73).

Anatomik ve metabolik değerlendirme imkânını birlikte sunan PET/BT'nin MPM'nin klinik evrelemesinde BT'nin duyarlılığı, PET'in de özgülüğünü arttırarak, mevcut görüntüleme yöntemlerine göre daha doğru bir evreleme yapma şansı verir. Gereksiz torakotomilerin yapılmasını azaltma imkanı oluşur(25,74,75).

Tablo 1.3: MPM'de IMIG evreleme sistemi (TNM)

T1a	Tümör aynı taraf mediastinal ve diyafragmatik plevra da dâhil olmak üzere pariyetal plevraya sınırlı-visseral plevra tutulum yok.
T1b	Tümör aynı taraf mediastinal ve diyafragmatik plevra da dâhil olmak üzere pariyetal plevrayı tutmuş ve aynı zamanda visseral plevrada seyrek tümör tutulumu var.
T2	Tümör aynı taraf plevrall yüzeylerin birini tutacak (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak: diyafragma kasında tutulum, bir araya gelmiş-bütünleşmiş visseral tümörler (fissürler dâhil), tümörün visseral plevradan akciğer parankimine uzanması.
T3	Lokal ileri, ancak potansiyel rezektabl tümör: Tümör aynı taraf plevrall yüzeyleri tutacak (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Endotorasik fasya tutulumu, mediastinal yağ dokusuna yayılım, göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılan ancak tam olarak rezektabl soliter tümör, perikardın transmural olmayan tutulumu.

T4	Lokal ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümör: Tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Göğüs duvarına diffüz yayılım veya multifokal tümör odakları (kosta destrüksiyonu var veya yok) , peritona direkt transdiyafragmatik yayılım, karşı taraf plevraya direkt yayılım, bir veya birden fazla mediastinal organa direkt yayılım, vertebral kolona direkt yayılım, perikard sıvısı ile birlikte veya olmayan perikardın iç yüzeyine yayılım veya miyokard tutulumu.
N (node)	
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.
N1	Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf nodu metastazı.
N2	Subkarinal ya da aynı taraf mediastinal veya internal mamariyan lenf bezlerine metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, internal mamariyan, aynı veya karşı taraf supraklavikular lenf bezlerine metastaz.
M (Metastaz)	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
Evre	
Ia	T1a N0 M0
Ib	T1b N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0-2 M0 T1-3 N1 M0 T1-3 N2 M0
IV	T4 N0-3 M0-1 T1-4 N3 M0-1

2.2.10. Tedavi

Malign Plevral Mezotelyoma tedavisi cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedaviler kullanılarak yapılmaktadır. İleri evre hastalarda sadece palyatif destek öneren yaklaşımlar da mevcuttur.

Cerrahi olarak rezeke edilebilen hastalıkta ve uygun hastalarda ilk seçenek cerrahi tedavidir. Cerrahi olarak rezeke edilemeyecek ileri evre hastalık veya medikal inoperabil hastalık olanlarda ilk tedavi seçeneği kemoterapidir. Hastaların büyük çoğunluğu primer olarak kemoterapi ile tedavi edilirler(25).

NCCN 2021 kılavuzuna göre klinik evre IIIB veya IV, sarkomaid alt tip olan veya medikal inoperabil olan hastalarda performans skoruna göre hastalar iki gruba ayrılmaktadır. Performans skoru 0-2 arası olanlarda sistemik kemoterapi verilmesi veya izlem yapıp progresyon olunca sistemik kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Performans skoru 3-4 olan hastalara ise palyatif destek tedavisi önerilmektedir(76).

NCCN 2021 kılavuzuna göre klinik evre I-IIIa olan ve epiteloid veya bifazik histolojik alt tip olan hastalarda cerrahi öncesi ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir. Uygun olan hastalarda cerrahi eksplorasyon yapıp anrezektabıl olanlarda sistemik kemoterapi, rezektabıl olanlarda plörektomi/dekortikasyon veya ekstraplevral pnömonektomi yapılması önerilmekte. Cerrahiden önce indüksiyon kemoterapisi (pemetrexed + sisplatin/karboplatin) verilmesi de bir seçenek olarak belirtilmekte(76).

Kemoterapi olarak farklı protokoller mevcuttur. NCCN 2021 kılavuzuna göre önerilerin birinci sıra kemoterapi olarak pemetrexed+sisplatin, pemetrexed+sisplatin+bevacizumab ve nivolumab , ipilimumab (hastalık progresyonuna kadar, kabul edilemez toksisiteye kadar veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda 2 yıla kadar) rejimleridir. Ayrıca gempitabin, sisplatin, pemetrexed ve vinorelbin'in kullanıldığı rejimlerinde bazı koşullarda yararlı olduğu belirtilmiştir(76).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi

Bu çalışmaya 01.01.2017–01.01.2022 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji kliniğinde Malign Plevral Mezotelyoma tanısıyla takibi yapıp, verilerine ulaşılabilen erişkin 36 hasta retrospektif olarak tarandı.

Bu tez çalışması için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 12.05.2022 tarihli 133 numaralı kararı ile izin alınmıştır.

Hasta dosyaları taranarak hastaların yaş, cinsiyet, doğum yeri, tümör tarafı, , tanı tarihi, histolojik alt tipi, uygulanan kemoterapi varlığı ve sağkalım süreleri belirlendi.

Çalışmaya alınan hastalar kemoterapi tedavisi öncesi ve sonrası 18F-FDG PET/CT görüntülemesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp bilim dalında veya Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp bilim dalında çekilmiş olan malign plevral mezotelyoma tanısı almış ve 18 yaş üstü hastalardır. İkinci primer malignite tanısı olan, plevral efüzyonu olan, takip ve tedavisi dış merkezlerce yapılan , iki 18F-FDG PET/BT arası 6 aydan fazla olan ve bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta dosyaları, demografik özellikleri, klinik özellikleri incelendi, olguya ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırıldı, yaşam analizleri yapıldı. Tümörün histopatolojik tipi incelendi. Genel sağkalım (OS) tüm popülasyon için hesaplandı ve başlangıç ve ara 18F-FDG PET/BT muayenelerinde değerlendirilen yarı niceliksel ve niceliksel parametrelerle ilişkilendirildi; bunlara SUVmax, metabolik tümör volümü (MTV), toplam lezyon glikolizi (TLG), SUVmax'taki yüzde değişim (Δ SUVmax) ve TLG'deki yüzde değişim (Δ TLG), plevral kalınlık dahildir.

Genel sağkalım, tedavi öncesi 18F-FDG PET/BT tarihinden ölüme kadar veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalıksız sağkalım, erken evre hastalarda kür sağlandıktan sonra nüks gelişene kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım, tedavi başlangıcından hastalık progresyonuna veya tedaviyle

elde edilen yanıtın yetersiz olduğuna ve tedavi yaklaşımının değiştirilmesine karar verildiği tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi.

18F-FDG PET/BT çekim protokolü

Tüm hastalardan en az 6 saat önceden yemek yememeleri ve intravenöz (IV) glukoz alımının durdurulması istendi. FDG enjeksiyonundan önce fingerstick yöntemiyle kan glukoz değerlerinin ≤ 140 mg/dl olduğu teyit edildi. 3,5-5,5 MBq/kg olacak şekilde (18F) FDG enjeksiyonu yapıldıktan 1 saat sonra supin pozisyonda verteksten uyluğun ortasına kadar Discovery IQ 4 ring 20 cm axial FOV (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) ve Siemens Horizon (Siemens Knoxville, TX, USA) PET/CT cihazları ile görüntüler alındı. Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara 1,5 ml/kg olacak şekilde IV noniyonik kontrast madde enjeksiyonu yapıldı.

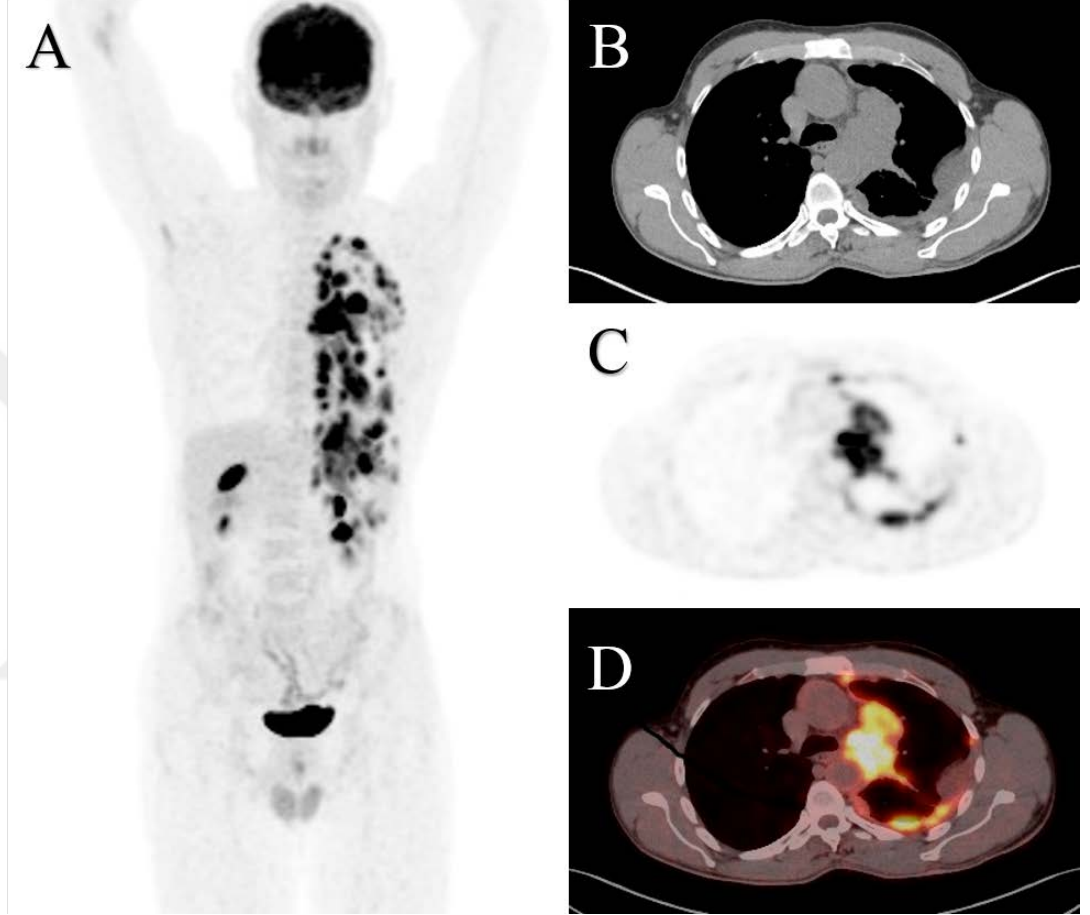
18F-FDG PET/BT görüntülerinin değerlendirilmesi

SUV, ilgi alanı (volume of interest) içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (kBq/mL)/enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (kBq)/gram cinsinden vücut ağırlığıdır. SUV değerleri arasında klinik pratikte en çok kullanılan SUVmax değeridir. SUVmax değerinin hesaplanmasında lezyon çevresine çizilen ilgi alanı içinde yer alan ve maksimum aktiviteye sahip pixelden yapılan ölçüm dikkate alınır. MTV, lezyon çevresinden çizilen ROI ile ölçülen üç boyutlu total volümü göstermektedir. TLG ise MTV ile SUVmean değerlerinin çarpımından elde edilmektedir.

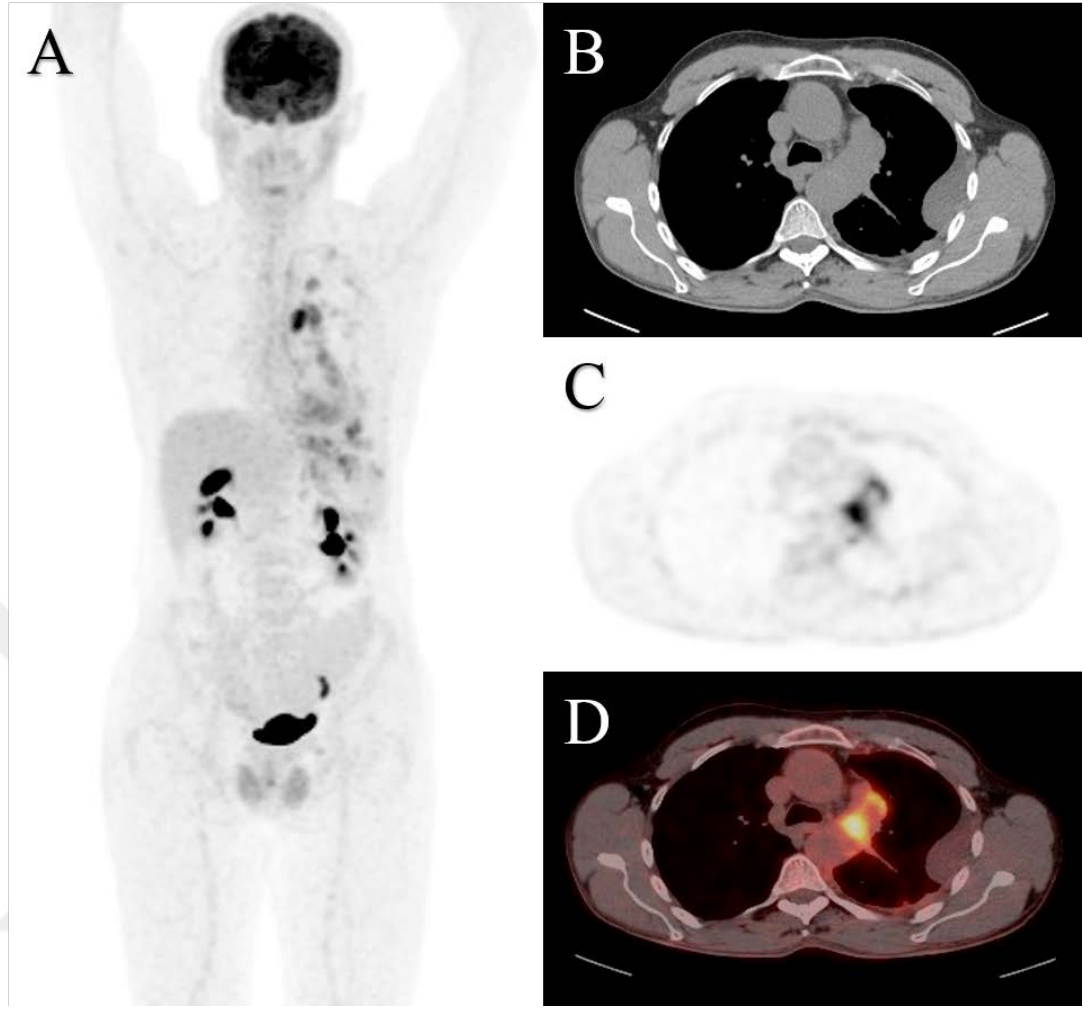
Tüm 18F-FDG PET/BT görüntüleri Advantage Workstation software version AW 4.7 (GE Healthcare Milwaukee, WI, USA) yazılımı kullanılarak en az 10 yıllık deneyimli 2 nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası PET/BT görüntülerden Her üç düzlemde tümör dokusunu içine alacak şekilde manuel olarak volume of interest (VOI) ler çizildi. %40 SUV threshold kullanılarak metabolik tümör volumü (MTV) ve total lezyon glikolizi [TLG (MTV x SUVmean)] değerleri, SUVmax (maksimum standardize uptake), SUVpeak, en yüksek SUVpeak (Highest SUVpeak) değerleri cihaz tarafından otomatik olarak verildi. Ayrıca karaciğerden 2 cm lik VOI çizilerek background için SUVmax değerleri elde edildi, tümörden elde edilen SUVmax değerleri background değerlerine oranlanarak

tumor/background(TBR) değerleri elde edildi. Ayrıca Δ MTV, Δ TLG, Δ SUVmax, Δ HighestSUVpeak ve Δ kalınlık değerleri hesaplandı.

Δ parametre= (tedavi sonrası parametre-tedavi öncesi parametre)/ tedavi öncesi parametre x 100



Resim 1: Tedavi Öncesi (A:MIB, B:CT, C:PET, D: Füzyon imajları)



Resim 2: Tedavi Sonrası (A:MIB, B:CT, C:PET, D: Füzyon imajları)

3.2. İstatiksel Analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Nümerik veriler normallik açısından Kolmogorov Smirnov ile değerlendirildi. Kategorik veriler yüzde olarak, nümerik veriler normal dağılım gösterenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayanlar ise medyan (min-max değer) olarak verildi. Normal dağılıma uyan nümerik veriler Student T testi ile normal dağılım göstermeyen nümerik veriler ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Anlamlı parametrelerin cut-off değeri, sensisvite ve spesifisite analizleri ROC analizi ile yapıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Sağkalım hızlarının karşılaştırılması Log-rank testi ile hesaplandı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Merkezimizde son 5 yılda takip edilen 250 hastanın verileri geriye dönük incelendi. 70 hastanın ilk 18F-FDG PET/BT ve tedavi sonrası 18F-FDG PET/BT sonuçlarına ulaşıldı. 36 hastanın ilk 18F-FDG PET/BT ile tedavi sonrası 18F-FDG PET/BT arasındaki süre 6 aydan daha kısa olduğu için bu 36 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 19'u (%52,8) erkek, 17'si (%47,2) kadın idi. Hastaların yaş medyan değeri 57,5 yıl (35-76) idi. Hastaların takip süresi medyan değeri 15,9 ay (3-43) olarak saptandı. Takipleri esnasında 20 hasta hayatını kaybetmiş. Hayatta olan hastaların takip süresi medyan değeri 15,7 ay (10-43), ölen hastaların takip süresi ise 15,9 ay (3-38) olarak bulundu.

31 hastanın histolojik alt tipi epiteloid, 2 hastanın sarkomotoid, 2 hastanın miks, 1 hastanın ise histolojik alt tip bilgisine ulaşamadı. Epiteloid alt tip hastaların 14'ü (%45,2) hayatta 17'si (%54,8) ölmüş, sarkomotoid olan 2 hasta da ölmüş, miks olan 1 hasta hayatta 1 hasta ise ölmüş olarak saptandı(0,447).

16 hastanın tümör yerleşimi sağ hemitoraksta, 18'i sol hemitoraksta, 2 hasta ise bilateral yerleşimli idi. Sağ hemitoraks yerleşimli olan hastaların 5'i (%31,3) hayatta, 11'i (68,8) ölmüş, sol hemitoraksta yerleşimli olanların 10'u (%55,6) hayatta, 8'i (%44,4) ölmüş, bilateral yerleşimli hastaların 1'i hayatta, 1'i ölmüş olarak bulundu (0,358).

Tümör lokalizasyonu 34 hastanın KMD, 2 hastanın kostal idi. Lokalizasyonu KMD olan hastaların 15'i (%44,1) hayatta, 19'u (%55,9) ise ölmüş iken lokalizasyonu kostal olan hastaların 1'i hayatta, 1'i ölmüş olarak tespit edilmiştir(p=1).

Aldığı tedaviler incelendiğinde 25 hasta PMX+PLT (pemetrexed+platin), 11 hasta ise PMX+PLT+Beva (pemetrexed+platin+bevacizumab) tedavilerinin almıştı. PMX+PLT alan hastaların 9'u (%36) hayatta, 16'sı ölmüş iken, PMX+PLT+Beva alan hastaların 7'si (%63,6) hayatta, 4'u (%36,4) ölmüş olarak tespit edildi(p=0,159).

Tablo 4.1 Demografik ve tümör özellikleri

	Hayatta (n=16)	Eksitus (n=20)	Total (n=36)	P değeri
Yaş (yıl)	56 (35-69)	61 (42-76)	575 (35-76)	0,094
Cinsiyet				
Erkek	9 (%47,4)	10 %(52,6)	19 (%100)	0,97
Kadın	7 (%41,2)	10 (58,8)	17 (%100)	
Alt tip				
Epiteloid	14 (%45,2)	17 (%54,8)	31(%100)	0,447
Sarkomotoid	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)	
Miks	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	
Hemitoraks				
Sağ	5 (%31,3)	11 (68,8)	16 (%100)	0,358
Sol	10 (%55,6)	8 (%44,4)	18 (%100)	
Bilateral	1(%50)	1 (%50)	2 (%100)	
Lokalizasyon				
KMD	15 (%44,1)	19 (%55,9)	34 (%100)	1
Kostal	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	
Aldığı Tedavi				
PMX+PLT	9 (%36)	16 (%64)	25 (%100)	0,159
PMX+PLT+Beva	7 (%63,6)	4 (%36,4)	11 (%100)	

KMD: Kostomediastendiyafraqma, PMX+PLT: Pemetrexet+platin, PMX+PLT+Beva: Pemetrexet+platin+bevasizumab

Hayatta kalan ve ölen hastaların tedavi öncesi MTV1 medyanı sırasıyla 46,4 (4,4-557,1) cm³ ve 130 (2,8-863) cm³ idi. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p=0,203). Hayatta kalan hastaların TLG1 medyanı 141,1 (8,5-2880) ml*cm³ ölmüş olanların TLG1 medyanı 431,8 (9,8-5308) ml*cm³ idi. TLG1 açısından hayatta kalan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p=0,152). Hayatta kalan hastaların SUVmax1 medyanı 5,35 (2,1-16,1), ölen hastalar ise 9 (3,3-28,9) idi(p=0,054). HighestSUVpeak1 değerleri hayatta olan hastaların medyanı 3,9 (1,5-12,8), ölen hastaların ise medyanı 6,2 (2,2-24,9) idi(p=0,098). Hayatta kalan hastaların TBR1 medyanı 1,92 (0,55-6,44), ölen hastaların ise 3 (0,87-12,57) idi(p=0,092). Hayatta kalan hastaların plevra kalınlık1 medyanı 13,5 (5-61), ölen hastaların ise 19 (5-42) olarak tespit edildi(p=0,565).

Tablo 4.2 Tedavi öncesi parametrelerin karşılaştırılması

	Hayatta (n=16)	Eksitus (n=20)	Total (n=36)	P değeri
MTV1 (cm³)	46,4 (4,4-557,1)	130 (2,8-863)	113,5 (2,8-863)	0,203
TLG1 (ml*cm³)	141,1 (8,5-2880)	431,8 (9,8-5308)	400,5 (8,5-5308)	0,152
SUVmax1	5,35 (2,1-16,1)	9 (3,3-28,9)	7,95 (2,1-28,9)	0,054
HighestSUVpeak1	3,9 (1,5-12,8)	6,2 (2,2-24,9)	5,2 (1,5-24,9)	0,098
TBR1	1,92 (0,55-6,44)	3 (0,87-12,57)	2,58 (0,55-12,57)	0,092
Plevra Kalınlık1	13,5 (5-61)	19 (5-42)	17,5 (5-61)	0,565

MTV: Metabolik tümör volumü TLG:Total lezyon glikolizi SUVmax:Maximum standardized uptake value TBR: tumorSUVmax/background(Karaciğer SUVmax)

Hastaların tedavi sonrası MTV2, TLG2, SUVmax2, HighestSUVpeak2, TBR2 ve plevra kalınlık2 değeri olarak hayatta kalan ve ölen hastalar arasında fark açısından incelendi. MTV2 hayatta kalan hastalar için medyan 19,3 (0-229) cm³, ölen hastalar

için 147,3 (0-980) cm³ olarak saptandı(p=0,045). Hayatta kalan hastaların TLG2 medyanı 54,4 (0-1045,9) ml*cm³, ölen hastaların ise 460,7 (0-5447) ml*cm³ olarak tespit edildi(p=0,026). Hayatta kalan hastaların SUVmax2 medyanı 6,05 (0-11,9), ölen hastaların ise SUVmax2 medyanı 8,35 (1,6-29) idi(p=0,043). HighestSUVpeak2, hayatta kalan hastaların medyanı 3,85 (0-8,8), ölen hastaların medyanı ise 4,95 (0-25,5) olarak saptandı.(p=0,065). Hayatta kalan hastaların TBR2 medyanı 1,65 (0-3,5), ölen hastaların medyanı 2,38 (0,4-12) olarak bulundu(p=0,039). Plevra kalınlık2 değerleri incelendiğinde hayatta kalan hastaların medyanı 14,5 (6-36), ölen hastaların medyanı 16,5 (4-64) olarak tespit edildi(p=0,389).

Tablo 4.3: Tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılması

	Hayatta (n=16)	Eksitus (n=20)	Total (n=36)	P değeri
MTV2 (cm³)	19,3 (0-229)	147,3 (0-980)	49,5 (0-980)	0,045*
TLG2 (ml*cm³)	54,4 (0-1045,9)	460,7 (0-5447)	158 (0-5447)	0,026*
SUVmax2	6,05 (0-11,9)	8,35 (1,6-29)	6,25 (0-29)	0,043*
HighestSUV peak2	3,85 (0-8,8)	4,95 (0-25,5)	4,6 (0-25,5)	0,065
TBR2	1,65 (0-3,5)	2,38 (0,4-12)	1,84 (0-12)	0,039*
Plevra Kalınlık2	14,5 (6-36)	16,5 (4-64)	15,5 (4-64)	0,389

MTV: Metabolik tümör volumu TLG:Total lezyon glikolizi SUVmax:Maximum standardized uptake value TBR: tumorSUVmax/background(Karaciğer SUVmax)

Hastaların tedavi sonrası alınan 18F-FDG PET/BT görüntülemelerinde alınan sonuçları, tedavi öncesi 18F-FDG PET/BT 'ye göre parametrelerde görülen değişimler Δ MTV, Δ TLG, Δ SUVmax, Δ HighestSUVpeak, Δ TBR ve Δ Plevra Kalınlık olarak yüzde değişim cinsinden ifade edildi. Hayatta kalan hastaların Δ MTV (cm³) medyanı -61,80 ([-100]-165) cm³, ölen hastaların medyanı ise -9,22 ([-100]-582) cm³ olarak saptandı(p=0,65). Hayatta kalan hastaların Δ TLG medyanı -77 ([-100]-326) ml*cm³,

ölen hastaların ise 6,45 ([-100]-1132) ml*cm³ olarak bulundu(p=0,002). Δ SUVmax açısından hastalar incelendiğinde hayatta kalan hastaların medyanı -24,39 ([-100]-45), ölen hastaların medyanı 0,57 ([-61]-100) idi(p=0,381). Hayatta kalan hastaların Δ HighestSUVpeak medyan değeri -27,33 ([-130]-52) iken ölen hastaların medyanı 4,54 ([-196]-51) olarak tespit edildi(p=0,047). Δ TBR sonuçları incelendiğinde hayatta kalan hastaların medyanı -40,12 ([-100]-25), ölen hastaların -6,82 ([-77]-105) olarak saptandı(p=0,408). Hayatta kalan hastaların Δ Plevra Kalınlık medyanı -17,36 ([-61]-180) eksitus olanların medyanı 0,69 ([-78]-260) olarak tespit edildi(p=0,373).

Tablo 4.4: İkinci PET-CT’de ilk PET-CT’ye göre oluşan farkın karşılaştırılması

	Hayatta (n=16)	Eksitus (n=20)	Total (n=36)	P değeri
Δ MTV (cm ³)	-61,80 ([-100]-165)	-9,22 ([-100]-582)	-54 ([-100]-582)	0,65
Δ TLG (ml*cm ³)	-77 ([-100]-326)	6,45 ([-100]-1132)	-62,58 ([-100]-1132)	0,022*
Δ SUVmax	-24,39 ([-100]-45)	0,57 ([-61]-100)	-22,22 ([-100]-100)	0,381
Δ HighestSUVpeak	-27,33 ([-130]-52)	4,54 ([-196]-51)	-7,14 ([-196]-52)	0,047*
Δ TBR	-40,12 ([-100]-25)	-6,82 ([-77]-105)	-30,85 ([-100]-105)	0,408
Δ Plevra Kalınlık	-17,36 ([-61]-180)	0,69 ([-78]-260)	-11,32 ([-78]-260)	0,373

MTV: Metabolik tümör volumu TLG:Total lezyon glikolizi SUVmax:Maximum standardized uptake value TBR: tumorSUVmax/background(Karaciğer SUVmax)

SUVmax1, TLG2, MTV2, Δ MTV, Δ TLG, Δ HighestSUVpeak, TBR2 ile sonuç değişkeni eksitus (mortalite) olacak şekilde ROC analizleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı. SUVmax1 için cut-off 7,95 olarak belirlendiğinde sensitivite %63, spesifisite

%62 olarak hesaplandı. TLG2 için cut-off 158 olarak belirlendiğinde sensitivite %57, spesifisite %56 olarak hesaplandı. MTV2 için cut-off 63,9 olarak belirlendiğinde sensitivite %57, spesifisite %62 olarak hesaplandı. Δ MTV için cut-off -54,03 olarak belirlendiğinde sensitivite %68, spesifisite %68 olarak hesaplandı. Δ TLG için cut-off -62,58 olarak belirlendiğinde sensitivite %73, spesifisite %75 olarak hesaplandı. Δ HighestSUVpeak için cut-off -7,27 olarak belirlendiğinde sensitivite %63, spesifisite %62 olarak hesaplandı. HighestSUVpeak2 için cut-off 4,6 olarak belirlendiğinde sensitivite %57, spesifisite %56 olarak hesaplandı. TBR2 için cut-off 1,84 olarak belirlendiğinde sensitivite %63, spesifisite %62 olarak hesaplandı.

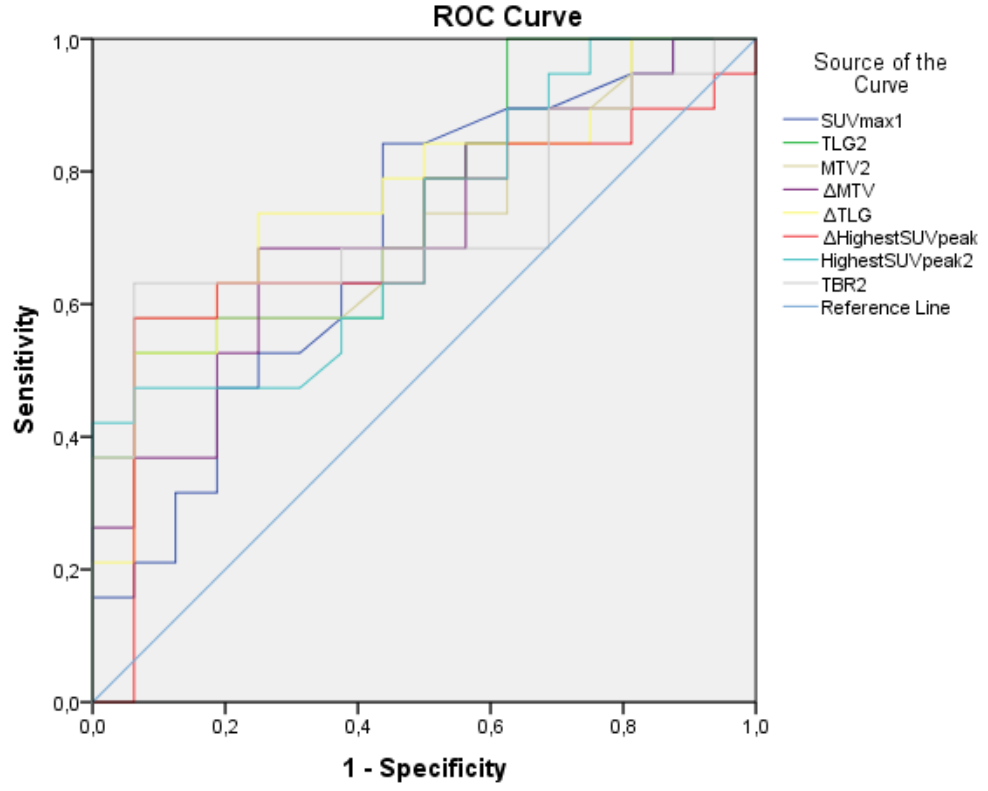
Tablo 4.5 Sensitivite ve spesifisite oranları

Parametre	Cut-off	Sensitivite	Spesifisite
SUVmax1	7,95	%63	%62
TLG2 (ml*cm ³)	158	%57	%56
MTV2 (cm ³)	63,9	%57	%62
Δ MTV (cm ³)	-54,03	%68	%68
Δ TLG (ml*cm ³)	-62,58	%73	%75
Δ HighestSUVpeak	-7,27	%63	%62
HighestSUVpeak2	4,6	%57	%56
TBR2	1,84	%63	%62

MTV: Metabolik tümör volumu TLG:Total lezyon glikolizi SUVmax:Maximum standardized uptake value TBR: tumorSUVmax/background(Karaciğer SUVmax)

Yapılan ROC analizlerinde SUVmax1 için AUC 0,69 güven aralığı ise 0,51-0,89 olarak saptandı(p=0,049). TLG2 için AUC 0,75 güven aralığı ise 0,59-0,91 olarak saptandı(p=0,011). MTV2 için AUC 0,73 güven aralığı ise 0,56-0,91 olarak saptandı(p=0,02). Δ MTV için AUC 0,71 güven aralığı ise 0,54-0,88 olarak saptandı(p=0,031). Δ TLG için AUC 0,76 güven aralığı ise 0,59-0,92 olarak saptandı(p=0,009). Δ HighestSUVpeak için AUC 0,69 güven aralığı ise 0,51-0,88

olarak saptandı($p=0,047$). HighestSUVpeak2 için AUC 0,71 güven aralığı ise 0,54-0,88 olarak saptandı($p=0,03$). TBR2 için AUC 0,72 güven aralığı ise 0,55-0,9 olarak saptandı($p=0,022$).



Şekil 3:ROC Curve

Tablo 4.6: ROC analizi sonuçları

Parametre	Area under curve (AUC)	Standart Hata	P değeri	%95 Güven aralığı
SUVmax1	0,69	0,09	0,049*	0,51-0,87
TLG2	0,75	0,08	0,011*	0,59-0,91
MTV2	0,73	0,08	0,020*	0,56-0,89
Δ MTV	0,71	0,08	0,031*	0,54-0,88
Δ TLG	0,76	0,08	0,009*	0,59-0,92
Δ HighestSUVpeak	0,69	0,09	0,047*	0,51-0,88
HighestSUVpeak2	0,71	0,08	0,030*	0,54-0,88
TBR2	0,72	0,08	0,022*	0,55-0,9

MTV: Metabolik tümör volumu TLG:Total lezyon glikolizi SUVmax:Maximum standardized uptake value TBR: tumorSUVmax/background(Karaciğer SUVmax)

Sağkalım açısından hastalar incelendiğinde tüm hastalar için medyan sağkalım 18,8 ay (%95GA=13,9-23,6) olarak hesaplandı. TLG2 değeri cut-off 158 olacak şekilde kategorik bir değişkene dönüştürülerek sağkalım analizi yapıldığında TLG2 değeri <158 olan hastalar için medyan sağkalım 29,9 (%95 GA=15,3-44,4) ay, >158 olan hastalar için medyan sağkalım 16 (%95 GA=9-23) olarak saptandı(P=0,009). Hastalar MTV2 değeri 63,9 altında ve üstünde olarak iki gruba ayrıldığında MTV2 <63,9 olan hastalar için sağkalım 29,9 (%95 GA=15,3-44,4) ay, >63,9 olan hastalar için medyan sağkalım 16 (%95 GA=8,9-23) olarak saptandı(p=0,007). Δ MTV değeri için -54,03 sınır kabul edildiğinde Δ MTV <-54,03 olan hasta grubu için medyan sağkalım 29,9 (%95 GA=27,5-32,2) ay, >-54,03 olan hastalar için medyan sağkalım 16 (%95 GA=12,4-19,5) ay olarak tespit edildi(p=0,002). Hastalar Δ TLG değeri -62,58 altında ve üstünde olarak iki gruba ayrıldığında Δ TLG <-62,58 olan grubun medyan sağkalımı 30,9 (%95 GA=28-33,7) ay, >-62,58 olan hastalar için medyan sağkalım 16 (%95 GA=12,1-19,8) olarak saptandı(p=0,001). TBR2 değeri için 1,84 sınır kabul edilerek hastalar iki grupta incelendiğinde TBR2 değeri <1,84 olan hastaların medyan sağkalımı 29,9 (%95 GA=14-45,7) ay >1,84 olan hastalar için ise

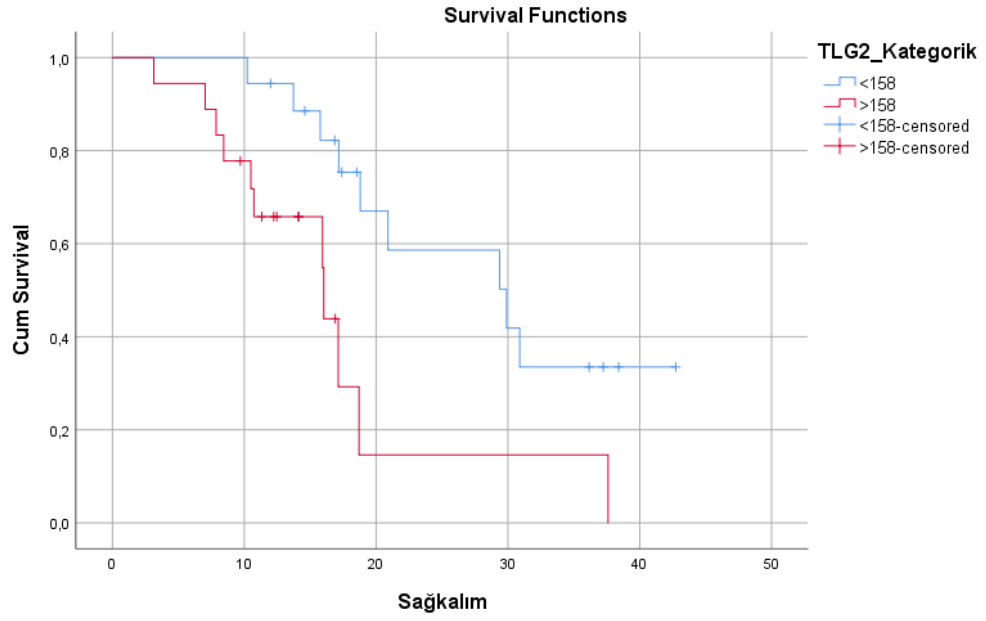
medyan sağkalım 16 (%95 GA=11,2-20,7) saptandı($p=0,039$). SUVmax1 değeri <7.95 olan hastalar için medyan sağkalım 29,3 ay (%95 GA=14-44,6), >7.95 olan hastalar için medyan sağkalım 17,1 ay (%95 GA=15,2-19) olarak saptandı($p=0,312$). Δ Plevra kalınlığına göre yanıtlı hastalar için medyan sağkalım 29,3 ay (%95 GA=15,6-43), yanıtısz olan hastalar için medyan sağkalım 17,1 ay (%95 GA=14,8-19,3) olarak saptandı($p=0,182$). Hastaların sağkalım analiz sonuçları tablo 4.7’de gösterilmiştir.



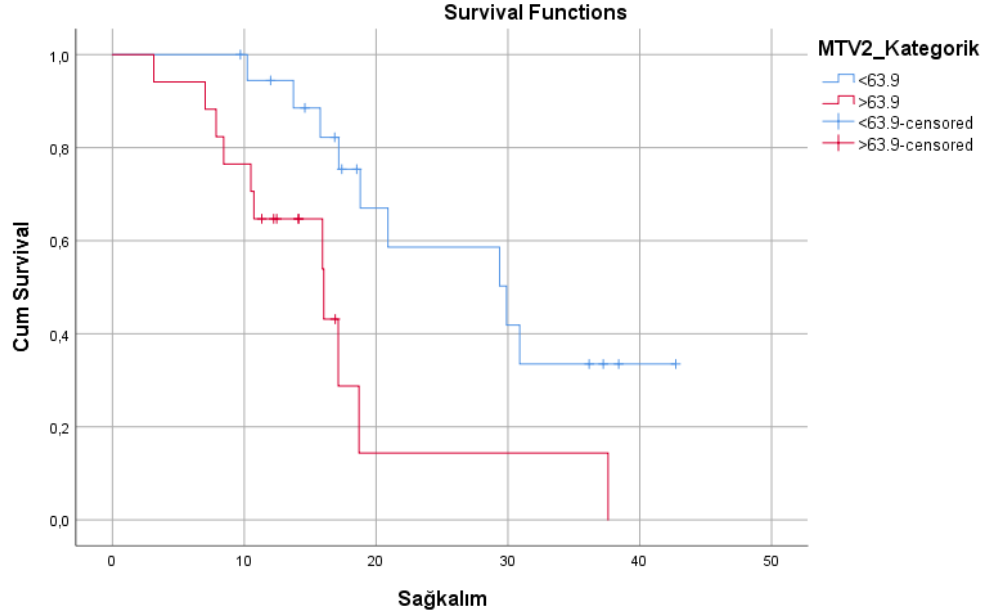
Tablo 4.7: Sağkalım analizleri

Parametre	Medyan Sağkalım (ay)	%95 GA	P değeri
Tüm Hastalar	18,8	13,9-23,6	
TLG2 (ml*cm³)			
<158	29,9	15,3-44,4	0,09*
>158	16	9-23	
MTV2 (cm³)			
<63,9	29,9	15,3-44,4	0,007*
>63,9	16	8,9-23	
ΔMTV (cm³)			
<-54,03	29,9	27,5-32,2	0,002*
>-54,03	16	12,4-19,5	
ΔTLG (ml*cm³)			
<-62,58	30,9	28-33,7	0,001*
>-62,58	16	12,1-19,8	
TBR2			
<1,84	29,9	14-45,7	0,039*
>1,84	16	11,2-20,7	
SUVmax1			
<7.95	29,3	14-44,6	0,312
>7.95	17,1	15,2-19	
ΔPelvra kalınlığı			
Yanıtlı	29,3	15,6-43	0,182
Yanıtız	17,1	14,8-19,3	

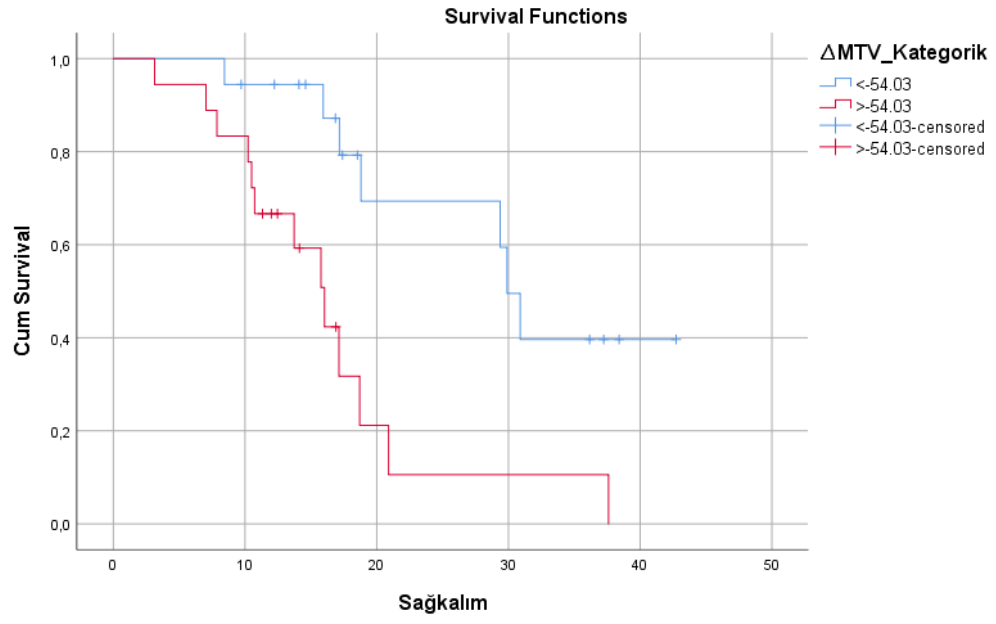
MTV: Metabolik tümör volumu TLG:Total lezyon glikolizi SUVmax:Maximum standardized uptake value TBR: tumorSUVmax/background(Karaciğer SUVmax)



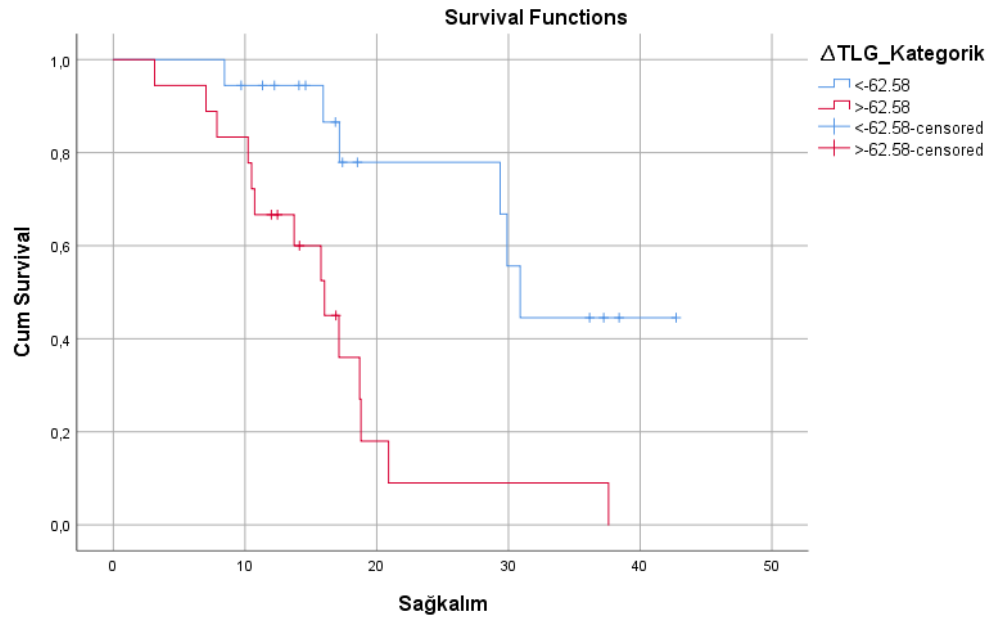
Şekil 4: TLG2 Sağkalım Grafiği



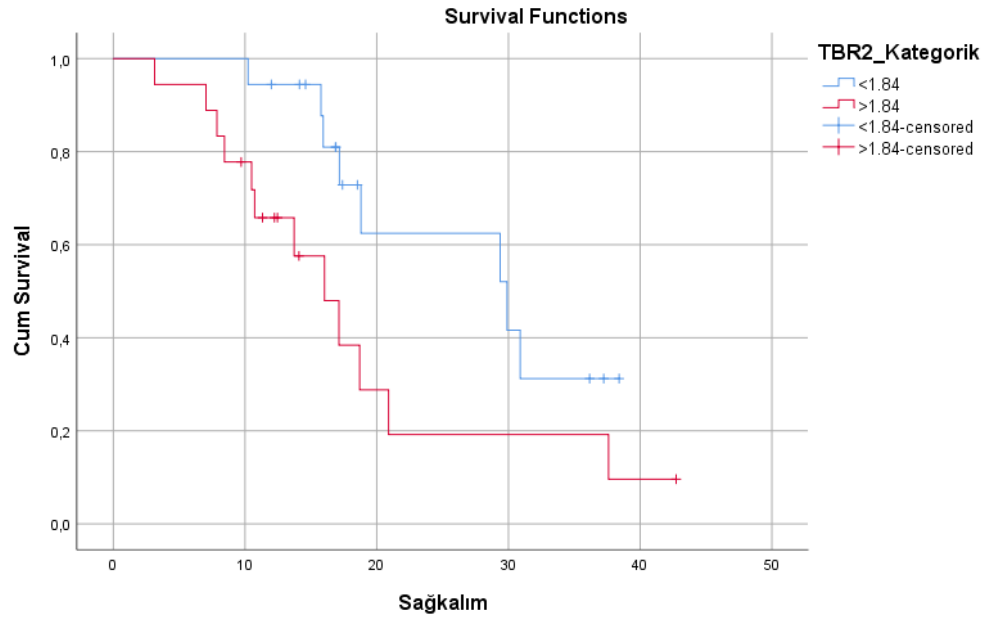
Şekil 5: MTV2 Sağkalım Grafiği



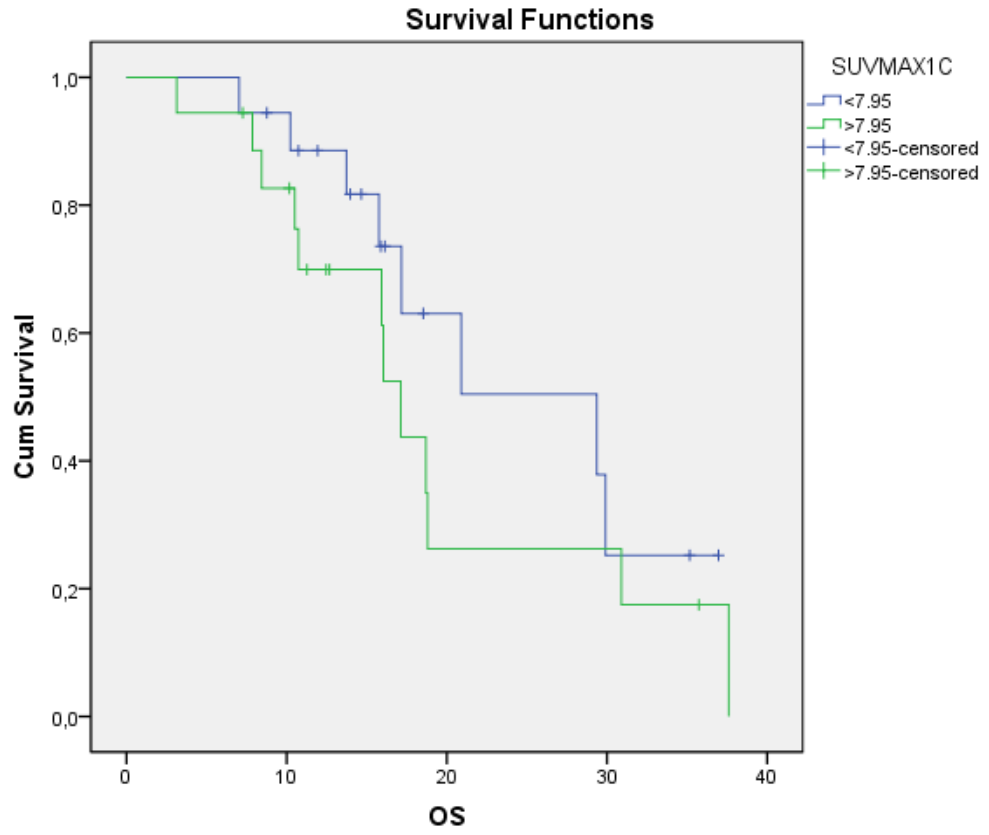
Şekil 6: ΔMTV Sağkalım grafiği



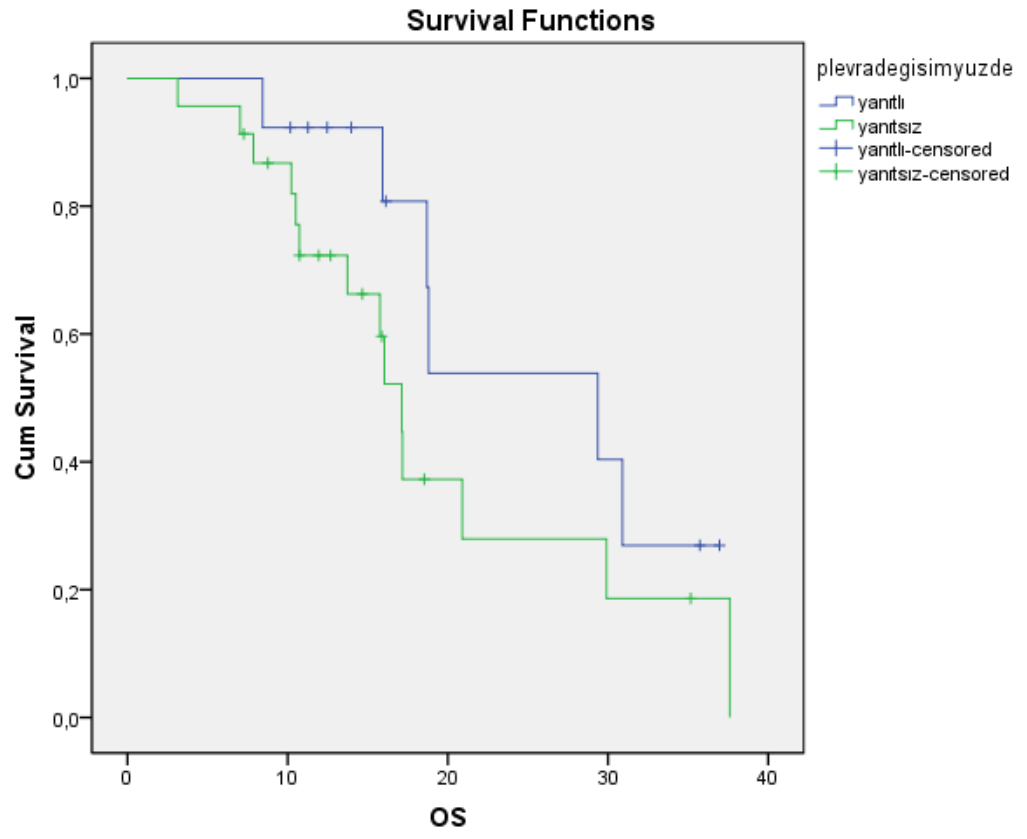
Şekil 7: ΔTLG Sağkalım grafiği



Şekil 8: TBR2 Sağkalım grafiği



Şekil 9: SUVmax1 sağkalım grafiği



Şekil 10: Δ Plevra kalınlığı sağkalım grafiği

5. TARTIŞMA

Mezetelyoma, plevra, periton, perikardiyum nadiren tunika vajinalis'ten köken alan nadir görülen, genellikle asbest maruziyeti ile ilişkili agresif bir tümördür. Mezetelyoma tanı ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde 18F-FDG PET/BT en değerli yöntemlerden biridir. Hastalığın tedavi yanıtı değerlendirilirken genellikle 18F-FDG PET/BT'de elde edilen SUVmax değerleri kullanılırken son yıllarda MTV, TLG, HighestSUVpeak, plevra kalınlığı gibi parametrelerde önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda hastaların SUVmax1(tedavi öncesi) ve Δ SUVmax ([Tedavi sonrası-tedavi öncesi]/tedavi öncesi) değerleri hayatta kalan ve ölen hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Hayatta kalan hastaların SUVmax1 medyanı 5,35 (2,1-16,1), ölen hastaların ise 9 (3,3-28,9) idi($p=0,054$). SUVmax1 değeri <7.95 olan hastalar için medyan sağkalım 29,3 ay (%95 GA=14-44,6), >7.95 olan hastalar için medyan sağkalım 17,1 ay (%95 GA=15,2-19) olarak saptandı($p=0,312$). Schaefer ve arkadaşlarının 41 hasta ile 2012'de yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer olarak genel sağkalım ile SUVmax1 veya Δ SUVmax değerleri arasında korelasyon saptanmamış(69). Klabatsa ve arkadaşlarının 60 hasta ile 2014'te yaptıkları çalışmada hastaların SUVmax1 değerleri yapılan univariate analizde SUVmax1 değerinde her 5 birim yükselme için hazard ratio 1.26 (%95 GA=1.00–1.58) olarak saptamış($p=0,051$)(77). Lee ve arkadaşlarının 13 hasta ile 2010'da yaptıkları çalışmada SUVmax1 değeri tedaviye yanıtı hastalar için $9,5\pm4,9$, tedaviye yanıtı olmayan hastalar için $11\pm6,5$ olarak saptanmış($p=0,724$)(78). Akdeniz ve arkadaşlarının 29 hasta ile 2020'de yaptıkları çalışmada hayatta kalan hastaların SUVmax1 medyanı 6,3 (3,4-20), eksitus olan hastaların ise SUVmax1 medyanı 8,8 (1,5-18,1) olarak tespit edilmiş($p=0,512$)(9). Zuccali ve arkadaşların 142 hasta ile 2017'de yaptıkları çalışmada yapılan univariate analizde SUVmax1 değerinde her bir birimlik artış için hazard ratio 1,1 (%95 GA= 1,04-1,16) olarak saptanmış($p<0,001$). Aynı çalışmada yapılan univariate analizde Δ SUVmax değerinin 10 birimlik yükselmesi için hazard ratio 1,09 (%95 GA=1,04-1,15) olarak bulunmuş($p<0,001$). Ayrıca aynı çalışmada SUVmax1 ve Δ SUVmax değerlerinin yüksek olması daha kısa sağkalım süresi ile

ilişkili bulunmuş(79). Abakay ve arkadaşlarının 177 hasta ile 2013'te yaptıkları çalışmada SUVmax1 değeri <5 olan hastaların medyan sağkalımı 14 ay (%95 GA=1,3-16,6), SUVmax1 değeri >5 olan hastaların ise medyan sağkalımı 10 ay (%95 GA= 8,1-11,8) olarak saptanmış(p=0,013)(8). Flores ve arkadaşlarının 137 hasta ile 2006'da yaptıkları çalışmada SUVmax değeri <10 olan hastaların medyan sağkalımı 21 ay, SUVmax1 değeri >10 olan hastaların medyan sağkalımı 9,7 ay olarak gözlenmiş(p=0,02)(80). Hall ve arkadaşlarının 73 hasta ile 2017'de yaptıkları çalışmada SUVmax1 değeri <10,6 olan hastaların medyan sağkalımı 17,5 ay (9-24,5), SUVmax değeri >10,6 olan hastaların ise medyan sağkalımı 8,9 ay (5,9-16) olarak saptanmış(p=0,001). Tekrar aynı çalışmada tedavi sonrası 9 haftalık ve 9 aylık progresyonsuz sağkalımlar incelendiğinde Δ SUVmax değeri progresyon gösteren hastalarda, progresyon göstermeyen hastalardan daha yüksek saptanmış(81).

Yaptığımız çalışmada hayatta kalan ve ölen hastalar arasında MTV1 (tedavi öncesi) değerleri anlamlı farklılık saptanmazken Δ MTV ([Tedavi sonrası-tedavi öncesi]/tedavi öncesi) daha düşük olan hastaların saha uzun sağkalıma ulaştığı saptandı. Çalışmamızda Δ MTV <-54,03 olan hasta grubu için medyan sağkalım 29,9 (%95 GA=27,5-32,2) ay, >-54,03 olan hastalar için medyan sağkalım 16 (%95 GA=12,4-19,5) ay olarak tespit edildi(p=0,002). Hall ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MTV1 değeri >460 olan hastaların medyan sağkalımı 8,8 ay (5,9-14,6) iken MTV1 değeri <460 olan hastaların medyan sağkalımı 18,7 ay (9,1-24,5) olarak saptanmış(p<0,001). Ayrıca aynı çalışmada hastaların 9 ay takip süresi sonunda progresyon gelişmeyen hastaların Δ MTV değeri, progrese olanlarınkinden daha düşük saptanmış.(81). Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MTV1 değeri daha düşük olan hastaların progresyonsuz sağkalımlarının daha uzun olduğu saptanmış. Aynı çalışmada tedavi yanıtı hastaların MTV1 değeri 70.1 ± 85.4 iken tedaviye yanıtı olmayan hastaların MTV1 değeri 676.4 ± 1019.6 olarak bulunmuş(p=0,045)(78). Klabatsa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MTV değeri > 755 olan hastaların medyan sağkalımı 6,4 ay iken MTV1 değeri <755 olan hastaların medyan sağkalımı 14,4 ay olarak saptanmış(p=0,001)(77). Akdeniz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MTV1 değeri <113 olan hastaların genel sağkalımı $24,6 \pm 4,1$ ay iken MTV1 değeri >113 olan hastaların genel sağkalımı $8,2 \pm 1,3$ ay olarak saptanmış(p=0,002)(9).

Çalışmamızda hastaların TLG1 (tedavi öncesi), TLG2 (tedavi sonrası) ve Δ TLG ([Tedavi sonrası-tedavi öncesi]/tedavi öncesi) değerleri incelendiğinde; Hayatta kalan hastaların TLG1 medyanı 141,1 (8,5-2880) ml*cm³ ölen hastaların TLG1 medyanı 431,8 (9,8-5308) ml*cm³ idi. Hayatta kalan hastaların TLG2 medyanı 54,4 (0-1045,9) ml*cm³, ölen hastaların ise 460,7 (0-5447) ml*cm³ olarak tespit edildi(p=0,026). Hayatta kalan hastaların Δ TLG medyanı -77 ([-100]-326) ml*cm³, ölen hastaların ise 6,45 ([-100]-1132) ml*cm³ olarak bulundu(p=0,002). Ayrıca daha yüksek TLG2 ve Δ TLG değerlerine sahip hastaların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu gözlemlendi. Zuccali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TLG1 değeri <534,3 olan hastaların medyan sağkalımı 13,3 ay, TLG1 değeri >534,3 olan hastaların medyan sağkalımı ise 5,6 ay olarak saptanmış(p<0,001). Δ TLG değeri <-30 olan hastaların medyan sağkalımı 7,9 ay, Δ TLG değeri >-30 olan hastaların medyan sağkalımı 5,6 ay olarak saptanmış(p<0,001)(79). Francis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Δ TLG değerinde 10 birimlik azalma için hazard ratio 0,7 (%95 GA=0,58-0,90) olarak tespit edilmiş(p=0,008)(10). Klabatsa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TLG1 değeri >2,914 ml olan hastaların medyan sağkalımı 6,4 ay, TLG1 değeri <2,914 olan hastaların medyan sağkalımı 18,1 ay olarak saptanmış(p<0,001)(77). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da TLG1 düzeyi daha yüksek hastaların daha kısa sağkalıma ulaştıkları gözlenmiş(p=0,009). Aynı çalışmada ayrıca tedaviye yanıtı olan hastaların TLG1 değeri $389,2 \pm 492,9$ iken tedaviye yanıtı olmayan hastaların TLG1 değeri $2666,7 \pm 4122,7$ olarak saptanmış(p=0,093)(78). Akdeniz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hayatta kalan hastaların TLG1 medyanı 238 (36-1320), ölen hastaların TLG1 medyanı 1674 (96-18927) olarak saptanmış(p<0,001). Ayrıca aynı çalışmada TLG1 değeri <419,5 olan hastaların genel sağkalımı $22,4 \pm 4,2$ iken TLG1 değeri >419,5 olan hastaların genel sağkalımı $8,5 \pm 1,3$ olarak saptanmış(p=0,008)(9).

18F-FDG PET/BT ve bilgisayarlı tomografi sonuçlarına göre değerlendirilen mRECIST kriterlerinin karşılaştırıldığı 2017 yılında 82 hasta ile Kanemura ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarına göre tedavi yanıtını değerlendirmede ve progresyonsuz sağkalımı tahmin etmede 18F-FDG PET/BT daha üstün bulunmuş(82). Schafer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 18F-FDG PET/BT 'de elde edilen MTV ve TLG sağkalımı tahmin etmede anlamlı bulunmasına rağmen, mRECIST değerlendirmesi daha üstün bulunmuş(69).

Sonuç olarak; SUV_{max1} ve Δ SUV_{max} değerleri gibi metabolik parametrelerinin sağkalım ile ilişkili olduğu çalışmalar olsa da bu parametreler sağkalımı ngrmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışlar. Δ MTV ve Δ TLG gibi volümetrik parametreler ise hem bizim çalışmamızda hem literatürdeki çalışmalarda genel sağkalımı predikte etmede istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Buradan yola çıkarak 18F-FDG PET/BT’de elde edilen volümetrik parametrelerin sağkalım göstermede metabolik parametrelerden daha değerli olduğu söylenebilir. Bu sonucun genel kabul görmesi ve klinik olarak kullanılması için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca 18F-FDG PET/BT ile BT’nin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda 18F-FDG PET/BT sağkalımı öngörmede daha üstün bulunmuş, bizim çalışmamızda da 18F-FDG PET/BT volümetrik parametreleri plevra kalınlığından daha üstün bulundu. Fakat bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. Lancet 2005; 366: 397–08.
2. <https://www.cancer.org/cancer/malignant-mesothelioma.html>.
3. Metintas M, Ozdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. Respir Med. 1999;93:349-355.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49.
5. Pathology and Genetics: Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, IARC, 2004.
6. Ocak B, Çubukçu E. Malign plevral mezotelyoma. Dinçer M, editör. Nadir Tümörler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.19-25.
7. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, et al. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2006;107:108.
8. Abakay A, Komek H, Abakay O, Palanci Y, Ekici F, Tekbas G, et al. Relationship between 18 FDG PET-CT findings and the survival of 177 patients with malignant pleural mesothelioma. :9.
9. Akdeniz N, Küçüköner M, Kaplan MA, Urakçi Z, Karhan O, Yerlikaya H, et al. The Effect of Metabolic PET Parameters on Survival Outcome in Malignant Pleural Mesothelioma. Dicle Tıp Derg. 2020 Mar 18;16–23.
10. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, Boucek JA, Nowak AK, Phillips M, et al. Early Prediction of Response to Chemotherapy and Survival in Malignant Pleural Mesothelioma Using a Novel Semiautomated 3-Dimensional Volume-Based Analysis of Serial 18F-FDG PET Scans. J Nucl Med. 2007 Sep 1;48(9):1449–58.
11. Şahin N. , Karadayı Ş. , Katrancıoğlu Ö. (2018). Her Yönüyle Plevra Ve Hastalıkları. Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları No: 170.
12. Ozan Anatomi, Prof. Dr. Hasan Ozan, 3. Baskı, 2013.
13. Anatomi, Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Prof. Dr. Alaittin Elhan, Güneş Kitabevi, 1997.
14. Cunningham's Text-Book of Anatomy, Fifth Edition, Edited by Arthur Robinson, 1918.
15. Gray's Anatomy, 38. Edition, Edited by Peter L. Williams, 1995.
16. Light, Richard W. Pleural Diseases. 5. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2007.

17. Wiener-Kronish J.P, Matthay, M A. Pleural Effusions Associated with Hydrostatic and Increased Permeability Pulmonary Edema. CHEST. 93(4): 852 - 858.1988.
18. Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura: physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. In: Chrétien J, Bignon J, Hirsch, A(Eds), The Pleura in Health and Disease. New York: Marcel Dekker, 1985; 30: 169.
19. Agostoni E, Zocchi L. Pleural liquid and its exchanges. Respiratory Physiology & Neurobiology 2007;159:311–323.
20. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. Ann Cardiothorac Surg 2012; 1: 491-96.
21. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos. Ind Health 2007; 45:379-87.
22. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. Bull World Health Organ 2011; 89: 716-24, 724A-724C.
23. Barış Y. Asbestos and Erionite Related Chest Diseases. Ankara: Semih Ofset Matbaacılık, 1987: 62-109.
24. Barış Y, Bilir N, Artvinli M, et al. An epidemiological study on an Anatolian village environmentally exposed to tremolite asbestos. Br J Ind Med 1988; 45: 838-40.
25. Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. Eskişehir: ESOGÜ-APKAM; 2014.
26. Yazicioglu S, Ilcayto R, Balci K, et al. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolite dust. Thorax 1980; 35: 564–69.
27. Baris YI, Saracci R, Simonato L, et al. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in Central Turkey. An epidemiological and environmental investigation. Lancet 1981; 1: 984–87.
28. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses, and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. Cancer Biol Ther 2002; 1: 350–55.
29. Metintaş M, Ozdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. Respir Med 1999; 93: 349–55.
30. Gürbüz M., Utkan G. Malign Plevral Mezotelyoma Yönetimi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):24-28.
31. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses, and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. Cancer Biol Ther 2002;1:348 353.
32. World Health Organisation (WHO). Elimination of asbestos-related diseases. Geneva: WHO; 2006.

33. Şenyiğit A, Babayiğit C, Gokirmak M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000; 67: 610–14.
34. Senyigit A, Dalgic A, Kavak O, et al. Determination of environmental exposure to asbestos (tremolite) and mesothelioma risks in the southeastern region of Turkey. *Arch Environ Health* 2004; 59:658-62.).
35. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S, Dumortier P. Endemic malignant mesothelioma: exposure to erionite is more important than genetic factors. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 86-93.
36. Cicala C, Pompetti F, Carbone M. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *The American journal of pathology*. 1993;142(5):1524.
37. H. Yang, J. R. Testa, and M. Carbone, “Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis,” *Curr. Treat. Options Oncol* 2008; 9:147-157.
38. Harvey I. Pass Nicholas T. Vogelzang, Steven M, Hahn Michele Carbone. Benign and Malignant Mesothelioma. *CANSER principles & practice of oncology*. Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business 2008; 8:1835-1862.
39. Ohar J.A., Cheung M., Talarchek J. ve ark. Germline BAP1 mutational landscape of asbestos-exposed malignant mesothelioma patients with family history of cancer. *Cancer research*, 2016. 76(2): p. 206-215.
40. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002 Feb;29(1):2–17.
41. Boutin C, Dumortier p, Rey F, et al. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am j Respir Crit Care Med*. 1996;153:444–9.
42. Yang H, Rivera z, jube s, et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *proc Natl Acad sci UsA*. 2010;107:12611–6.
43. Allen TC, Cagle PT, Churg AM, et al. Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 866- 873.
44. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press; 2004.
45. Hammar S. Pleural diseases. In: Dail D, Hammar S, eds. *Pulmonary Pathology*. 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 1994:1494.
46. Socola F, Loaiza-Bonilla A, Bustinza-Linares E, Correa R, Rosenblatt JD. Recurrent Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Like Syndrome as a Paraneoplastic Phenomenon in Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol Med*. 2012;2012:1–5.

47. Deveci F. Diffuz malign plevral mezotelyomanın klinik özellikleri ve tanısal yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics 2011; 4: 18-26.
48. Berk S, Yalcin H, Dogan OT, Epozturk K, et al. The assessment of the malignant mesothelioma cases and environmental asbestos exposure in Sivas province, Turkey. Environ Geochem Health 2014; 36: 56-64.
49. Metintaş M. Mezotelyoma. İc: Ozlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds.). Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı, Cilt 2. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010: 1979-1995.
50. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med 2005; 13; 353: 1591-1603.
51. Scherpereel A, Astoul P, Baas T et al. ERS/ESTS Task force. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2010; 35: 479-495.
52. Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg SO. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. Current Opinion Oncol 2003; 15: 131-138.
53. Wechsler RJ, Rao UM, Steiner RM. The radiology of thoracic malignant mesothelioma. Crit Rev Diagn Imaging 1984; 20: 238-310.
54. Heller RM, Janower ML, Weber AL. The radiologic manifestations of malignant pleural mesothelioma. Am J Roentgenol Radium The Nucl Med 1970; 108: 53-59.
55. İsmail-Khan R, Robinson LA, Williams CC, et al. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. Cancer Control 2006; 13: 255-263.
56. Light RW. Pleural diseases. Baltimore: Williams&Wilkins; 1995.
57. Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. AJR 1990;155:965-969.
58. Evans AL, Gleeson FV. Radiology in pleural disease: state of art. Respirology 2004; 9: 300-312.
59. Nishimura SL, Broaddus VC. Asbestos-induced pleural disease. Clin Chest Med 1998; 19: 311-329.
60. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. AJR Am J Roentgenol 1990; 154: 487-92.
61. Sönmezoğlu K. Malign Plevral Mezotelyomada Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Görüntüleme. TTD Plevra Bülteni Cilt:3 Sayı:1, 2009.
62. Masaki Yamamuro, Victor H. Gerbaudo, Ritu R. Gill, Francine L. Jacobson, David J. Sugarbaker, Hiroto Hatabu. Review Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma Eur J Radiol 2007; 64: 356-66.

63. Kwek BH, Aquino SL, Fischman AJ. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and CT after talc pleurodesis. *Chest* 2004; 125: 2356-60.
64. Özmen Ö. The Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/ Computed Tomography Imaging in Mesothelioma. *Nucl Med Semin* 2018;4:52-57.
65. Yildirim H, Metintas M, Entok E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/ computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol* 2009;4:1480- 1484.
66. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:763-768.
67. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:11-16.
68. Asabella AN, Altini C, Fanelli M, Ferrari C, Lavelli V, Ranieri G, et al. 18F-FDG PET/CT in therapy response and in predicting responders or non-responders in malignant pleural mesothelioma patients, by using semi-quantitative mRECIST and EORTC criteria. :7.
69. Schaefer NG, Veit-Haibach P, Soyka JD, Steinert HC, Stahel RA. Continued pemetrexed and platin-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM): Value of 18F-FDG-PET/CT. *Eur J Radiol.* 2012 Jan;81(1):e19–25.
70. Taralli S, Giancipoli RG, Caldarella C, Scolozzi V, Ricciardi S, Cardillo G, et al. The Prognostic Value of 18F-FDG PET Imaging at Staging in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: A Literature Review. *J Clin Med.* 2021 Dec 22;11(1):33.
71. Öz F. Malign Plevral Mezotelyomada Plevrektomi-Dekortikasyon Etkinliğinin Değerlendirilmesi. Dicle University; 2021.
72. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the International Association For the Study of Lung Cancer Mesothelioma Database. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1631–9.
73. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelima: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105–19.
74. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1364–70.
75. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography / computed tomography and, magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: Initial results. *Invest Radiol* 2008; 43: 737–44.
76. Guidelines Detail [Internet]. NCCN. [cited 2022 Jul 1]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>

77. Klabatsa A, Chicklore S, Barrington SF, Goh V, Lang-Lazdunski L, Cook GJR. The association of 18F-FDG PET/CT parameters with survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Feb;41(2):276–82.
78. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, Kim BT, Kim J, Shim YM, et al. Volume-Based Parameter of 18F-FDG PET/CT in Malignant Pleural Mesothelioma: Prediction of Therapeutic Response and Prognostic Implications. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17(10):2787–94.
79. Zucali PA, Lopci E, Ceresoli GL, Giordano L, Perrino M, Ciocia G, et al. Prognostic and predictive role of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM) treated with up-front pemetrexed-based chemotherapy. *Cancer Med*. 2017 Oct;6(10):2287–96.
80. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Oct;132(4):763–8.
81. Hall DO, Hooper CE, Searle J, Darby M, White P, Harvey JE, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT and dynamic contrast-enhanced MRI as imaging biomarkers in malignant pleural mesothelioma. *Nucl Med Commun*. 2018 Feb;39(2):161–70.
82. Kanemura S, Kuribayashi K, Funaguchi N, Shibata E, Mikami K, Doi H, et al. Metabolic response assessment with 18F-FDG-PET/CT is superior to modified RECIST for the evaluation of response to platinum-based doublet chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol*. 2017 Jan;86:92–8.

ÖZGEÇMİŞ

Batman’da doğdum. İlköğretimi Batman’da okudum. Liseyi Batman Fen Lisesi’nde tamamladım. 2012 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2012 ile 2018 yılları arasında Batman’da pratisyen hekim olarak çalıştım. Ağustos 2018 yılından beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

.



