



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TANISINDA 18F-FDG PET / BT GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

DR. İHSAN KAPLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2020



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TANISINDA 18F-FDG PET / BT GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

DR. İHSAN KAPLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. AYTEN GEZİCİ

DİYARBAKIR-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleri ile mesleki gelişimimde katkıları olan başta tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Ayten GEZİCİ'ye, sayın hocam Doç. Dr. Bekir TAŞDEMİR'e ve sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi. Şadiye ALTUN TUZCU'ya,

PET/BT öğrenmemde katkıları olan Uzm. Dr. Musa HAMİDİ'ye,

Rotasyon eğitimlerimde Endokrinoloji Anabilim Dalı sayın hocam Prof. Dr. Alpaslan Kemal Tuzcu'ya, Radyoloji Anabilim Dalı sayın hocam Prof. Dr. Cihan Akgül Özmen'e ve Kardiyoloji Anabilim Dalı sayın hocalarıma,

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım mesai arkadaşlarıma ve nükleer tıp personeline,

Tezimin istatistik hesaplamalarında emeği geçen Dr. Öğr. Üyesi. İsmail YILDIZ'a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan anneme ve babama, hayatımı anlamlandıran eşime ve kızıma sonsuz şükranlarımı ve sevgilerimi sunarım.

DİYARBAKIR-2020

DR. İHSAN KAPLAN

ÖZET

Amaç: MPM ön tanısı ile FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hastalarda plevral kalınlığın boyutu, plevral kalınlığın SUVmaks'ı, mediastinal lenf nodunun boyutu ve mediastinal lenf nodunun SUVmaks'ının hastalığın tanı veya ayırıcı tanısında yardımcı olabilirliğini araştırdık.

Materyal ve Metod: Mayıs 2018 ile Şubat 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına, MPM ön tanısıyla başvuran ve FDG PET/BT görüntülemesi yapılan 54 hastayı retrospektif olarak inceledik. FDG PET/BT görüntüleme sonrası yapılan histopatolojik inceleme sonucu 23'ü MPM (Grup 1), 11'i mezotelyoma dışı malignite (Grup 2), 11'i normal (Grup 3), 9'u plevrit (Grup 4) ve 20'si benign (Grup 5) (normal ve plevrit toplamı) olduğu anlaşıldı. MPM ile diğer grupların plevral kalınlığın boyutu, plevral kalınlığın SUVmaks'ı, mediastinal lenf nodunun boyutu ve mediastinal lenf nodunun SUVmaks parametrelerini karşılaştırdık.

Bulgular: MPM ile diğer plevral patolojiler karşılaştırıldığında plevral kalınlığın SUVmaks'ını istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p<0,001$). MPM ile mezotelyoma dışı maligniteler grubunu karşılaştırdığımız parametreler istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. MPM ile normal grubu karşılaştırıldığında plevral kalınlığın SUVmaks'ını istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p=0,001$). MPM ile plevrit grubunu karşılaştırdığımız parametreler istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. MPM ile benign grubu karşılaştırıldığında plevral kalınlığın SUVmaks'ını istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p=0,005$).

Sonuç: MPM'yı diğer plevral patolojilerden ayırt etmede plevral kalınlığın SUVmaks değerini kullanılabileceğinin sonucuna vardık. MPM ile mezotelyoma dışı malignite grubunu kullandığımız parametrelerle ayırt edilemeyeceğinin sonucuna ulaştık. MPM ile normal grubunu plevral kalınlığın SUVmaks değeriyle ayırt edebileceğimizin sonucuna vardık. MPM ile plevrit grubunu kullandığımız parametrelerle ayırt edilemeyeceğinin sonucuna ulaştık. MPM ile benign grubunu plevral kalınlığın SUVmaks değeriyle ayırt edebileceğimizin sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Malign Plevral Mezotelyoma, FDG, PET/BT, SUVmaks

ABSTRACT

Purpose: We investigated the size of the pleural thickness, SUVmax of the pleural thickness, the size of the mediastinal lymph node, and the SUVmax of the mediastinal lymph node in the diagnosis or differential diagnosis of patients with FDG PET/CT imaging.

Materials and Methods: Between May 2018 and February 2020, we retrospectively analyzed 54 patients who applied to Dicle University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine with a preliminary diagnosis of MPM and underwent FDG PET/CT imaging. After histopathological examination after FDG PET/CT imaging, 23 MPM (Group 1), 11 non-mesothelioma malignancy (Group 2), 11 normal (Group 3), 9 pleuritis (Group 4) and 20 'si benign (Group 5) (normal and sum of pleuritis). We compared MPM and the size of the pleural thickness of the other groups, the SUVmax of the pleural thickness, the size of the mediastinal lymph node and the SUVmax of the mediastinal lymph node.

Results: When MPM and other pleural pathologies were compared, we found a statistically significant difference in SUVmax of the pleural thickness ($p < 0.001$). We did not find any statistically significant difference between parameters compared with MPM and non-mesothelioma group of malignancies. When MPM and normal group were compared, we found a statistically significant difference in SUVmax of pleural thickness ($p = 0.001$). We did not find a statistically significant difference between the parameters we compared MPM and pleuritis group. When MPM and benign groups were compared, we found a statistically significant difference in SUVmax of pleural thickness ($p = 0.005$).

Conclusion: We came to the conclusion that the SUVmax of pleural thickness can be used to differentiate MPM from other pleural pathologies. We came to the conclusion that the MPM and non-mesothelioma malignancy group cannot be distinguished by the parameters we use. With MPM, we concluded that we can distinguish the normal group with the SUVmax of the pleural thickness. We came to the conclusion that the MPM and the pleuritis group cannot be distinguished by the

parameters we use. We concluded that we can distinguish the benign group with MPM by the SUVmax of the pleural thickness.

Keywords: Malignant Pleural Mesothelioma, FDG, PET/CT, SUVmax



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AUC: Eğri Altındaki Alan

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

18F-FDG: 18-F-Florodeoksiglukoz

FM: Fizik Muayene

GLUT: Glukoz Taşıyıcı Transmembran Protein

KT: Kemoterapi

MM: Malign Mezotelyoma

mm: Milimetre

MPM: Malign Plevral Mezotelyoma

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

RT: Radyoterapi

ROC: Alıcı Çalışma Karakteristikleri

SUVmaks: Standart Maksimum Tutulum Değer

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tüm grupların plevral kalınlığının mm boyutu, plevral kalınlığının SUVmaks'ı, mediastinal lenf nodu mm boyutu ve mediastinal lenf nodu SUVmaks'ların karşılaştırılması.	18
Tablo 2: MPM grubu ile mezotelyoma dışı malignite grubunun karşılaştırılması. ..	19
Tablo 3: MPM grubu ile normal grubunun karşılaştırılması.....	20
Tablo 4: MPM grubu ile plevrit grubunun karşılaştırılması.	21
Tablo 5: MPM grubu ile benign grubunun karşılaştırılması.	23

ŞEKİL ve RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1: Plevra anatomisi. En içte viseral plevra, ortada plevral kavite, en dışta paryetal plevra (sağdaki küçük şekil).....	3
Resim 1: 70 yaşında, erkek hastada MPM'nın bifazik alt tipi.....	17
Resim 2: 52 yaşında, kadın hastada MPM'nın epiteloid alt tipi.....	22

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Plevra Anatomisi	2
2.2. Plevra Embriyoloji ve Histolojisi	3
2.3. Plevra Fizyolojisi.....	3
2.4. Asbestte Bağlı Benign Plevral Lezyonlar	3
2.4.1. Plevral efüzyon ve asbestoz plörezisi	3
2.4.2. Plevral fibrozis	4
2.4.3. Plevral plak	4
2.4.4. Round atelektazi.....	4
2.5. Mezotelyal Tümörler	4
2.5.1. Epiteloid mezotelyoma.....	5
2.5.2. Sarkomatoid mezotelyoma	5
2.5.3. Desmoplastik mezotelyoma	5
2.5.4. Bifazik mezotelyoma	5

2.5.5. İyi diferansiye papiller mezotelyoma	6
2.5.6. Adenomatoid tümör	6
2.6. Malign Plevral Mezotelyoma	6
2.6.1. Tanım	6
2.6.2. Etiyoloji ve risk faktörleri	7
2.6.3. Epidemiyoloji ve insidans	7
2.6.4. Klinik semptomlar	8
2.6.5. Fizik muayene bulguları	9
2.6.6. Laboratuvar bulguları	9
2.6.7. PET/BT görüntülemesi	9
2.6.7.1. 18F-FDG metabolizması	9
2.6.7.2. PET/BT endikasyonları	10
2.6.7.3. Tanı	10
2.6.7.4. Evreleme	11
2.6.7.5. Tedaviye yanıt	12
2.6.7.6. Prognoz	12
2.6.8. Tanı	12
2.6.9. Evreleme	13
2.6.10. Tedavi	13
3. MATERYAL VE METOD	14
3.1. Vaka Grubu	14
3.2. Vakalar	14
3.3. Yöntem ve Cihaz Bilgisi	15
3.4. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ	26
7. KAYNAKLAR	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign mezotelyoma (MM), mezotelyal zarın primer malign tümürüdür. En sık plevradan (%60-70), ikinci sıklıkta peritondan (%20-25) köken alır (1).

Tanı genellikle ileri evrede konulabildiğinden tedavisi zor kanserlerdir. Tanı sonrası ortalama sağkalım yaklaşık olarak 1 yıl olup, 5 yıllık sağkalım %10'dur ve tedavi ile kür çok nadir görülmektedir. Dünyada ortalama tanı yaşı 72 olup erkeklerde sık görülür (2).

Histolojik olarak epiteloid, sarkomatoid ve bifazik olmak üzere üç tipi vardır. En sık görülen histolojik subtip epiteloid Malign plevral mezotelyoma (MPM)'dir (4).

Plevranın en sık primer malignitesi mezotelyoma, en sık sekonder (metastaz) plevral malignitesi ise akciğer adenokarsinomunun plevra metastazıdır (50,51).

Mezotelyoma hastalarında yapılan Toraks BT'de %75'inde plevral effüzyon ve %90'ında plevral kalınlaşma izlenmektedir. Bazen sadece plevral effüzyon izlenebilmektedir. MPM tanısı için nodüler kalınlaşma kuvvetli belirtilerin başında gelmektedir (52).

Radyolojik yöntemler MPM'nin morfolojik değişiklikleri hakkında bilgi vermesine rağmen birçok olguda bu bilgiler yeterli değildir. Bu nedenle morfolojik değişikliklerin yanısıra hastalığın metabolik durumu hakkında bilgi veren 18-F-Florodeoksiglukoz (18F-FDG) Pozitron Emisyon Tomografi (PET)/Bilgisayarlı Tomografi (BT) yöntemiyle MPM tanı ve ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.

Toraks BT ile plevral kalınlaşması olduğu belirlenmiş MPM ön tanısıyla PET/BT görüntüleme amacıyla kliniğimize başvuran ve daha sonra histopatolojik inceleme yapılan hastalar alındı. MPM ve diğer plevral patolojisi olan hastalarımızın plevral kalınlığın boyutları, plevral kalınlığın SUVmaks (maksimum standart tutulum değeri), mediastinal lenf nodunun boyutları ve mediastinal lenf nodunun SUVmaks karşılaştırılarak tanı veya ayırıcı tanısına gitmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

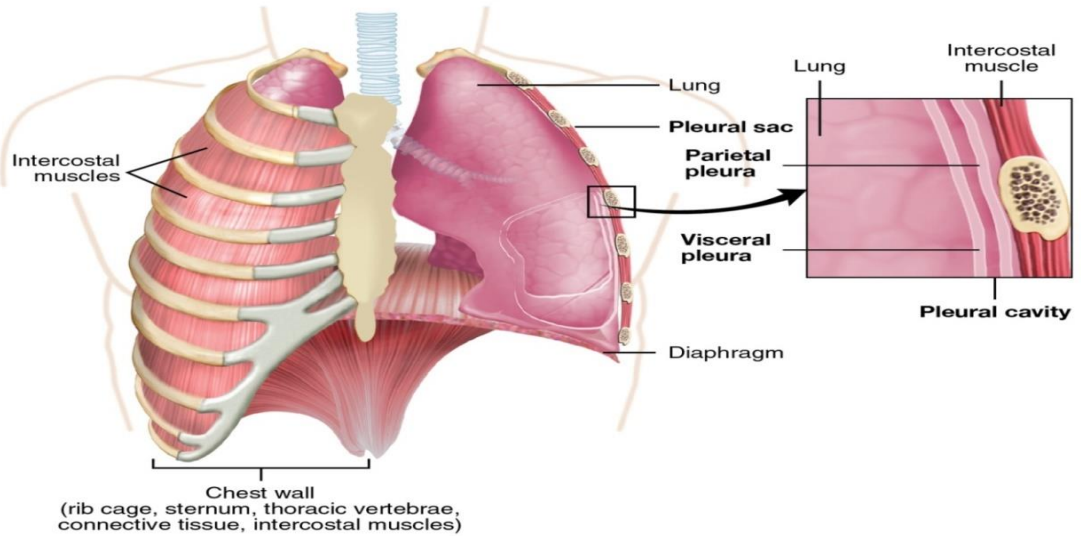
2.1. Plevra Anatomisi

Plevra, toraks kavitesi içerisinde her iki akciğerin etrafını ve toraks iç duvarlarını örten bir seröz zarın adıdır. Plevra, torasik boşluğu üç ayrı bölüme ayırır; medialde mediasten ve lateralde her iki akciğerleri çevreleyen plevral bölüm olarak (5).

Plevra kapladığı yere göre paryetal ve viseral plevra (pulmoner plevra) olarak iki kısma ayrılır. Her iki akciğeri ve fissürlerin içini sıkıca saran zar viseral plevra, her iki akciğeri, mediasteni ve diyafragmayı saran paryetal plevradır. Paryetal ve viseral plevralar arasında kalan aralığa plevral boşluk denir. Bu boşluğun içerisinde kapiller ağ sistemine benzer yapı ve onunda içerisinde çok az miktarda plevra sıvı bulunmaktadır (6).

Paryetalin arter ve venleri birlikte hareket eder. Venöz sistemi genellikle azigosa ve sonrada v.kava superiora dökülür. Viseral plevranın arteriyel beslenmesi bronşiyal veya pulmoner arterlerden beslenebilirler. Venöz dönüşünün büyük bir kısmı pulmoner venlere drene olurlar (7,8).

Paryetal plevranın lenfatik drenajı interkostal, parastrenal, diyafragmatik ve posterior mediastinal lenf nodlarından sağlanmaktadır. Viseral plevranın ise komşu akciğer parankimine ait lenfatiklerden sağlanır (9).



Şekil 1: Plevra anatomisi. En içte viseral plevra, ortada plevral kavite, en dışta paryetal plevra (sağdaki küçük şekil).

2.2. Plevra Embriyoloji ve Histolojisi

Plevralar, primitif mezodermden köken alırlar. Somatik ve splanknik mezodermden gelişirler. Somatik mezoderm, farklılaşarak mezotel hücrelerine evrilir. 3.-4. haftalarda intraembriyonik sölom bölümlenmeyle peritoneal, perikardiyal ve plevral kavitelerini meydana getirirler (10,11).

2.3. Plevra Fizyolojisi

Plevralar seröz zardan meydana gelirler, solunum hareketleri sırasında akciğerin üzerinde yaygın bir yüzey oluştururlar. Plevranın asıl işlevi solunum esnasında plevral boşluktaki hareket sağlamak, akciğerlerdeki sürtünmeyi azaltmak ve akciğerlerin harcadığı enerji kaybını düşürmektedir (12).

Plevral zarlar arasında yaklaşık 15 ml'den fazla olan plevra sıvı bulunur, bu sıvı yenilenir ve miktarı vücut kitle indeksine göre değişir (13).

2.4. Asbestte Bağlı Benign Plevral Lezyonlar

2.4.1. Plevral effüzyon ve asbestoz plörezisi

Asbestin ilk maruziyetten sonra yaklaşık 10 yıl içerisinde meydana gelmektedir. Plevral effüzyon asemptomatik de olabilir, ateş, göğüs ağrısı (plevral ağrı), lökosit artışı ve sedimantasyon yüksekliği de olabilir. Effüzyon aspire edildiğinde genellikle az miktarda ve kanlı görünümde malignite kuşkusu uyandırmaktadır. İlerlemiş durumda, diffüz plevral fibrozise gibi o zaman dekortikasyona ihtiyacı olabilir. Asbest maruziyeti sonucu gelişmiş plöreziler malign plevral mezotelyoma gelişiminde rol oynamaz (14).

2.4.2. Plevral fibrozis

Asbeste kronik maruz kalanlarda viseral plevranın yaygın fibrotik kalınlaşma göstermesidir. Genellikle asbest işçilerin inhalar maruziyeti ile hemitoraksların kostofrenik açılarının kapanmasıyla ortaya çıkar. Asemptomatik seyreder ve radyolojik bir bulgudur. Bu asemptomatik plevral effüzyonların organizasyonunun sonucu meydana gelmektedir (15).

2.4.3. Plevral plak

Kronik asbest maruziyetinin sonucu oluşan plevral fibrozisin daha ileri bir formu olup patolojik olarak ayrımı yapılmıştır. Asbestin türlerinin birçoğuyla beraber oluşmasına rağmen özellikle antofil türü plevral plak oluşmasında daha çok yer almaktadır. Yaklaşık ilk maruziyetten sonra 15-30 yıl içerisinde meydana gelmektedir. Oluşan plağın şiddeti maruz kalınan asbestin miktarı ve süresiyle ilişkilidir. Oluşan bu sert plevral plak mezotelyoma veya akciğer karsinomu herhangi bir ilişkisi bulunmamaktadır. Her iki plevral tabaka genellikle multifokal ve bilateral yerleşimli olmaktadır (16).

2.4.4. Round atelektazi

Plevral fibrozisin yama tarzında ve lokalize halidir. Bu görünüm radyolojik incelemelerde periferik akciğer tümörüne benzetilmektedir. Hastaların % 25 inde her iki hemitoraksta görülür, anamnezde asbest maruziyeti vardır. MPM'nın öncü lezyonu değildir (17,18).

2.5. Mezotelyal Tümörler

MM, diffüz MM ve lokalize MM olarak ikiye ayrılır (22). Diffüz MM plevral yüzeylerin tamamında, lokalize mezotelyoma ise bölgesel gelişmektedir. Bu diffüz MM'ların klinik özellikleri, etiyolojisi ve lokalizasyonları genellikle benzer özellikler gösterirler. Lokalize MM, diffüz MM göre çok nadirdir. Asbest maruziyetinin rolü daha netlik kazanmamıştır. Lokalize MM, diffüz MM'ya göre daha iyi prognoza sahiptir (24-28).

Mezotelyoma sınıflandırması (DSÖ 2015)

Diffüz MM; Epiteloid, sarkomatoid, desmoplastik ve bifazik mezotelyoma alt tipleridir.

Lokalize MM; Epiteloid, sarkomatoid, iyi farklılaşmış papiller mezotelyoma ve adenomatoid tümör alt tipleridir.

2.5.1. Epiteloid mezotelyoma

Genellikle paryetal plevrada ve nadir olarak da viseral plevrada küçük nodüller şeklinde gelişmektedir. İlerleyen zamanlarında nodüler yapılar birleşir ve akciğeri çepeçevre saran diffüz kalınlaşmalar halini alır. Genellikle interlober fissürlerde gelişir ve büyürler zamanla plevrada birkaç cm kalınlığa ulaşırlar. Epiteloid MM'yı plevrayı tutan özellikle akciğer adenokarsinomundan ayırt etmek çok önemlidir ve bunu immünohistokimya ile yapılabilir (24-26).

2.5.2. Sarkomatoid mezotelyoma

Plevranın tüm yüzeylerini sarabilmekte plevra tabanlı kitle veya diffüz plevral kalınlaşma şeklinde izlenir (26).

2.5.3. Desmoplastik mezotelyoma

MM bu alt tipi organize plevrit karışabilmektedir. Epiteloid alt tipi ile yapılan karşılaştırmada agresif ve ileri yaşta görülmekte olup klinik bulguları daha şiddetli olmaktadır. Kemiğe metastazı yapabilir ve sağkalımı 6 ay kadardır (27).

2.5.4. Bifazik mezotelyoma

MM'nin patolojik komponentlerinde en azından birinden %10 oranında bulundurması gerekmektedir. Hastaya verilecek tedavi yaklaşımını belirlemek ve prognoz tayininde bulunmak için patoloji raporunda sarkomatoid komponentin varlığı ve oranını belirtilmesi gerekmektedir. Sarkomatoid ve desmoplastik

mezotelyomaların prognozu epiteloid mezotelyomadan daha kötü seyretmektedir (28).

2.5.5. İyi diferansiye papiller mezotelyoma

İnvazyon yapmadan yüzeysel yayılım gösteren, mezotel hücrelerden köken alan, agresif sitolojik özelliklere sahip olmayan papiller yapılar içeren nadir mezotelyoma türüdür. Bu tümörler daha çok peritoneal yerleşimli nadiren plevral yerleşimli oldukları görülür. Plevral nodülerite olmadan tek taraflı plevral effüzyon ile izlenir. Bu mezotelyoma türü lokalize veya multifokal olabilmektedir (29).

2.5.6. Adenomatoid tümör

Genellikle tesadüfen tanı konur. Viseral plevra ve paryetal plevrada lokalize olabilir, plevrada çok nadir görülmektedir. Prognozları genellikle iyidir ve total rezeksiyon ile kür sağlanmaktadır (25,27).

2.6. Malign Plevral Mezotelyoma

2.6.1. Tanım

MM plevral, peritoneal ve perikardiyal kavitenin serozal yüzeylerinden köken alan progresif seyirli hastalıklardır. Bu hastalık grubunda en sık plevral kaynaklı tümörler görülmekte ve yaklaşık %90 oranındadır. MPM plevranın en sık görülen primer malign tümörüdür (19,20).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) plevra tümörleri sınıflandırmasına göre tümörler diffüz ve lokalize olarak gruplandırılmaktadır. Mikroskopik görünümüne göre yapılan sınıflamada; Epiteloid, Bifazik, Sarkomatoid ve Desmoplastik tip olarak 4 gruba ayrılır. MPM alt tiplerinde en sık görüleni yaklaşık %50'lik oran ile epiteloid alt tip olup %30'unu bifazik alt tipi, %10-20 kadarının ise sarkomatoid alt tipi olmakta desmoplastik alt tipi ise çok nadir görülmektedir (21,22).

MPM genellikle diffüz plevral kalınlaşmalar, multiple küçük nodüller ve plak benzeri kitlelerden oluşur. Hastaların çok az kısmında ise sınırları belirli lezyonlar olarak izlenir ve daha iyi prognoz sergilerler. Bunlar “lokalize malign mezotelyoma” olarak adlandırılır (21,23).

2.6.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

MPM risk faktörleri arasında asbest, erionit, radyasyon, Simian virüs 40 (SV40) ve genetik faktörler (BRCA1 vb.) yer almaktadır (30,31).

Sigara bir risk faktörü olmamakla birlikte, asbest maruziyeti ile oluşan riski arttırmaktadır. MPM’da asbest en önemli risk faktörüdür (32).

Bir grup hidratlı magnezyum silikat lifli minerallerin ticari adı asbesttir. Asbest toprakta ve kayada uzun lifler halinde oluşur (33). DSÖ, bütün asbest tiplerinin insanda kansere sebep olması noktasında, yeterince delil olduğunu kabullenmektedir. Ülkemizde meslek kaynaklı asbest maruziyeti hakkındaki veriler çok kısıtlıdır (34,35).

İlimiz (Diyarbakır) asbest maruziyetinin çok olduğu yerlerdendir (36). Erionit, MPM’ye neden olduğu tespit edilen çevresel kaynaklı diğer lifsi bir mineral olup fibroz silikattır. Ürgüp civarındaki bazı yerleşim yerlerindeki kaya tabakalarında bulunan volkanik bir maddedir (37). Kırvalda asbest içeren toprakları duvarlarda sıvamakta ve barınakların ısı yalıtımında kullanılmaktadır (35).

SV 40 virüsü MPM gelişiminde rol aldığını dair çok sayıda makale bulunmaktadır (38).

2.6.3. Epidemiyoloji ve insidans

Asbest maruziyetinden bağımsız olarak MM insidansı erkeklerde % 0.001, kadınlarda % 0,00002’dir. Türkiye Mezotelyoma Sürveyansı’nda Türkiye geneli için MM insidansı % 0,0002, asbest temaslı kişilerde ise 79/100.000 kişi-yıl olarak hesaplanmıştır. Türkiye’de yıllık olgu sayısının 1,100 civarında olması beklenmektedir. Metintas ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada 379 köyde asbest

maruziyetinin devam ettiği ve 2013'ten 2033'e kadar en az 2511 yeni MM olgusu beklendiği belirtilmiştir (39,40,41).

2.6.4. Klinik semptomlar

MPM hastalığı yaklaşık 60 (40-70) yaş civarında ortaya çıkmaktadır. Hastaların klinik sorgulamasında genellikle % 80' inden fazlasında asbest maruziyeti anamnezi alınmaktadır. Ülkemizde bu maruziyet daha çok kırsal alanda yaşama bağlı ortaya çıksa da sanayi kaynaklı da olabilir. Hastalığın cinsiyet açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (39).

MPM paryetal plevranın sıklıkla alt kesimlerinde olmak üzere küçük nodüller olarak izlenmeye başlar. Daha sonra tümör büyür ve birleşme eğilimi gösterir. Bunlar gelişirken plevral kavitede sıvı birikmeye başlar. Plevral effüzyon hastaların yaklaşık % 90'ında izlenmektedir. Bazı hastalar sadece plevral effüzyon ile bile başvurabilir. Semptomlar tümörün olduğu lokalizasyon ile ilerleyiş paternine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Anatomisinden dolayı başlangıçta semptomlar belirgin değildir. Ancak hastalığın ilerlemesiyle yaygın plevraya tutulum, akciğere ve çevre dokulara uzanım göstermesi ve plevral effüzyon oluşmasıyla klinik oturur. Klinik şikayetler dispne ve toraks ağrısı olup benzer oranlarda görülmektedir (yaklaşık %60). Toraks ağrısı başlangıçta solunumla meydana gelir (plörotik) ve daha sonra daimi olur. Sinir tutulumuna bağlı olarak zamanla ağrı karakteri değişir ve solunumdan bağımsızlaşır. Semptomlar genellikle sağ plevrada daha baskın olarak hissedilir. Daha az sıklıkla görülen klinik semptomlar ise; öksürük, halsizlik/iştahsızlık, kilo kaybı, yutma güçlüğü, toraks duvarında nodül/kitle ve vena kava superior sendromdur. Nadiren de o hastalar asemptomatik olup başka nedenlerle yapılan radyolojik tetkikler sonucu mezotelyoma tanısı alabilirler (42-45).

MPM nadiren paraneoplastik sendromlar olabilir, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, nefrotik sendrom, hipoglisemi, dissemine intravasküler koagülasyon, periferik sensorimotor polinöropati, antifosfolipid sendrom ve hemolitik anemi gibi hastalıklarla gelebilir (46).

2.6.5. Fizik muayene bulguları

Fizik muayene (FM) bulguları hastalığın lokalizasyonu, ilerleme paterni ve plevral effüzyon varlığına gibi durumlara bağlı olarak ortaya çıkabilen bulgulardır. Özellikle asbest maruziyeti olan hastalarda plevral effüzyon veya plevral kalınlaşmaya bağlı FM bulgularına rastlanır. Mezotelyoma hastalarında genellikle tek taraflı olup sağ hemitoraksta yerleşimli daha baskındır. Hastaların %90'nın fazlasında başvuruda esnasında plevral effüzyon belirlenmektedir. Plevral effüzyonun varlığına bağlı olarak solunum seslerinde azalma, vibrasyon kaybı ve matite FM de tespit edilebilir. Çomak parmak ve metastaz geliştiğinde metastaza bağlı bulgular da izlenebilir. Mezotelyoma hastalığının progresyonu ile akciğerin ekspansiyonu ileri derecede kısıtlanır. Ayrıca hastalığın mediastinal invazyon sonucu; yutma güçlüğü, perikard effüzyonu, vena kava superior sendromu ve frenik sinir felci de gelişebilmektedir. Toraks duvarına invaze olursa şiddetli ağrılara neden olur (47-49).

2.6.6. Laboratuvar bulguları

MPM tanısında ve prognozun değerlendirilmesi amacıyla plevral sıvıda ve kanda farklı parametrelere bakılmış MPM'nın tanısında kullanılacak materyallere ulaşamamıştır. Başlangıçta sedimantasyon artışına rastlanılabilir. Bunların hiçbirisi hastalığa özgü olmayıp birçok hastalıkta karşımıza çıkabilecek nonspesifik bulgulardır. Trombositosis nonspesifik bulgular içerisinde en sık izlenendir (48,49).

2.6.7. PET/BT görüntülemesi

2.6.7.1. 18F-FDG metabolizması

PET/BT malignite görüntülemesinde en sık kullanılan FDG radyofarmasötikidir. FDG radyofarmasötüğün yarılanma ömrü 110 dakika ve enerjisi 511 keV'dir. Malignitelerde hücre yüzeyinde GLUT-1 (Glukoz Taşıyıcı Transmembran Protein) ve GLUT-5 gibi glukozu taşıyan moleküllerin sayısı ve glukoz kullanımı artmaktadır. Ve bu moleküller FDG tutulumunu sağlar. Bu mekanizma sayesinde glukozun malign hücrelerinin içerisine geçişi artmıştır. Malign hücrelerin, glukoz metabolizmasındaki ilk enzimi olan heksokinazın aktivitesi de olduğundan yüksektir.

Malign hücredeki bu değişiklik sonucu FDG vücuttaki malign tümör odaklarda birikmesini ve kolayca tanınmasını sağlamaktadır. FDG'nin afinitesi tümör hücresinin agresifliği ve canlı tümör hücrelerinin miktarıyla orantılıdır. Bundan dolayı FDG PET/BT çok sayıda kanserin noninvaziv görüntülenmesini sağlamaktadır. SUVmaks, verdiğimiz FDG maddesinin tutulumunu ifade eder. Malignitelerde FDG uptake değeri hastalığın şiddetini gösterir (53,54).

2.6.7.2. PET/BT endikasyonları

- 1- Tanı
- 2- Evreleme
- 3- Tedavi yanıt
- 4- Prognoz

2.6.7.3. Tanı

BT'de non-kalsifiye plevral kalınlaşmaların/açıklanamayan effüzyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan FDG PET/BT benign ve malign plevral hastalıkları tanı/ayırıcı tanısında BT den daha iyi olduğu kanıtlanmıştır. PET/BT plevral tutulumu olan hastaların ayırımında ziyade hastalığın varlığı veya yaygınlığı hakkında bilgi vermektedir (55).

Yapılan bir çalışmada MPM ve benign plevral hastalıkların ayırıcı tanısında FDG PET/BT görüntülemenin yüksek sensitivite % 94,1 ve spesifite %100 olduğunu kanıtlanmıştır (56).

Anatomik görüntüleme yapan bütün modaliteler benign/ malign ayrımını yapamaz. Kesin tanıyı invaziv (biyopsi veya cerrahi) işlem sonucu patolojiye giden materyallerin incelemesi sonucu tanı konur. Ancak MPM tanısında invaziv işlemlerde bazen tanısal olamamaktadır. Şüpheli plevral kalınlaşmalardan biyopsi ve şüpheli effüzyonlardan ise torasentez ile yapılan sitolojik incelemeler önerilir (57).

Diffüz plevral kalınlaşma olan hastalardan yapılan biyopsi bazen sadece bir odakta MPM ait bulgu tespit edilebilir. Bu durumda uygun biyopsi yerinin tayini için

FDG PET/BT ile tanısal amaçlı görüntüleme yapılmalıdır. FDG ile yapılan PET/BT çalışması MPM'ya özgü bir çalışma ve radyofarmasötik değildir. Tekrarlayan masif plevral effüzyon varlığında plevral yaprakları yapıştırmak anlamına gelen “Talk Plörede” tedavi amacıyla yapılan bir yöntemdir. Talk plörede sonrası plevrada irritasyon oluşturarak sonunda fibrozise giden ve iki plevral yaprak arasındaki mesafenin kapanmasına neden olan kalıcı kronik enflamasyon sürecidir. Talk plörede uygulanmış hastalarda işlem sonrası 10. ayda artmış plevrada FDG tutulumu tanımlamıştır. Literatürde birkaç vakada 20 yıl sonra bile artmış FDG tutulumları gösterilmiştir. Genellikle talk uygulamasına alanda FDG tutulumu benzer değerlerde kalırken yeni gelişen odaklar metastaz açısından şüpheli kabul edilmelidir. (58,59).

2.6.7.4. Evreleme

MPM genellikle lokal olarak yayılır, paryetal plevraya, viseral plevraya, toraks duvarına ve çevresinde kaslara, kostal kemiklere, diyafragma ve diyafragma inferioruna, mediastinal yapılara ve mediastinal lenf nodlarına yayılarak akciğeri çepeçevre sarmaktadır. Toraks ve çevre yapıları dışında yapılan tüm vücut taramada varsa uzak metastazları göstermektedir. MPM hastalığı olanlarda PET/BT tümörün anatomik lokalizasyonunu, yaygınlığını belirlemek ve toraks dışı tutulumları tespit etmektir. Yapılan bir çalışmada PET/BT'in hastaların % 89'unda metastaz varlığı veya yokluğu görüntülerle gösterilmiş ve gereksiz torakotomileri önlediği ortaya konmuştur (60). Evreleme amacıyla sadece FDG PET/BT'nin nodal evrelemede duyarlılığı düşük olabilir. PET/BT görüntüleme, nodal evreleme amaçlı yapılmış çalışmada sensitivite düşük ve spesifite ise yüksek bulunmuştur (61). Bu da bize nodal tutulumları doğrulamak için FDG PET/BT'nin tek başına yeterli olmadığı cerrahi veya histopatolojik olarak doğrulanması gerektiğini gösteriyor. FDG PET/BT tümörün M evresini değerlendirmede diğer yöntemlere oldukça üstündür (63). Ekstratorasik metastazı olan hastalarda yapılan bir çalışmada primer plevral lezyonlardaki SUVmaks'ı, metastazı olmayanlara göre oldukça yüksek bulunmuştur (64).

2.6.7.5. Tedaviye yanıt

MPM tanısı olan hastaya uygulanan kemoterapi (KT) veya radyoterapi (RT) sonrası durumunun değerlendirilmesi için FDG PET/BT görüntüleme yapılmalıdır. BT ile yapılan değerlendirmede rezidü ile fibrozis ayrımını yapmamaktadır. Tedaviye yanıt değerlendirmesi yapılacak hastaya bazal FDG PET/BT görüntülemesinin olması gerekir. Çünkü tedaviye yanıtta bazal PET/BT ile güncel PET/BT karşılaştırılır ve hastalığın durumu hakkında fikir verilmesi gerekmektedir (65).

2.6.7.6. Prognoz

MPM da yüksek FDG tutulumu gösterenlerde sağ kalım, düşük FDG tutulumu gösterenlere göre daha kötü seyretmektedir. FDG tutulum düzeyi yani yüksek SUVmaks (>10) değeri primer tümörde kötü sağkalım demektir (66).

FDG tutulum düzeyleri histopatolojik alt tipe göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin epiteloid tip MPM düşük mitoz hızı ve yavaş büyüme hızı gösterir ve bu da sarkomatoid ile miks tip MPM göre düşük düzeyde FDG tutulumuna neden olur. Yüksek SUVmaks olan hastalarda sağ kalımı süresi düşük SUVmaks'ı olanlara göre yaklaşık 2 kat fark edilir (62).

2.6.8. Tanı

MPM hastalığının kesin tanısı sitolojik ve histopatolojik inceleme sonucu konur. Ancak hasta ilk olarak klinik şikayetler ile gelir. Alınan anamnezde asbest maruziyeti varsa ve fizik muayenede şüpheli durumlarda radyoloji ve laboratuvar tetkiklerine başvurulur (67).

Plevra kalınlaşması ve/veya tekrarlayan plevral effüzyonu olan MPM şüphesi olan hastaları araştırmak gerekir. Öncelikle kontrastlı toraks BT görüntüleme yapıp plevral lezyon veya effüzyon varlığını, lokalizasyonunu ve yaygınlığı hakkında bilgi sahibi olunmalıdır (68,69).

Plevral effüzyon varlığında yapılacak işlem torasentez ile sitolojik inceleme yapmaktadır. Tabi sitolojik inceleme ile tanı yaklaşık %40 civarında olmaktadır (70). Plevral kalınlaşma varlığında ise perkütan iğne biyopsisi (Ultrasonografi veya BT eşliğinde) tanı amaçlı histopatolojik inceleme yapılır. Kapalı yapılan plevral iğne biyopsisi yaygın olarak kullanılmakla beraber tanı koydurucu maalesef bazen yeterli olmamaktadır. Torakoskopide veya torakotomi bu tip durumlarda kullanılabilir (71). MPM, hastaların BT sonrası plevral kalınlaşma veya effüzyon varlığını saptandıktan sonraki biyopsi aşamasından önce PET/BT yapılması önerilir. Hem hastalığın yayılımı-yaygınlığı hakkında hem de biyopsi alınacak yerin iyi belirlenmesi için gerekli bir görüntüleme yöntemidir. Hastalığın en aktif olan yerinden yani FDG tutulumunun en yoğun yerden alınarak tanı şansı artırılır. Aynı zamanda gereksiz biyopsi tekrarından kurtulmuş olunur (72).

2.6.9. Evreleme

MPM tedavi uygulanmadan önce evreleme yapılmalıdır. Toraksı ve tüm vücudu değerlendirdiği için güncel olarak FDG-PET/BT önerilir. FDG-PET/BT görüntülemeye beyin, karaciğer, yumuşak doku veya şüpheli durumlarda kontrastlı BT ve/veya kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme yapılabilir. Talk plöredex uygulanması planlanan hastada evreleme veya tedavi öncesi FDG-PET/BT görüntüleme yapılmalıdır. Çünkü talk plöredex sonrası plevrada inflamasyona neden olur SUVmaks değerinin yüksek çıkmasına ve yanlış pozitifliğe lehine yorumlanmasına neden olur. FDG-PET/BT görüntülemesinde sonrası şüpheli lezyonları veya lenf nodlarını değerlendirmek için mediastinoskopi veya endobronşiyal ultrasonografi yapılabilir (73,74).

2.6.10. Tedavi

MPM tedavisinde cerrahi, KT ve RT ajanları kullanılabilir. Cerrahi tedavide amaç tümörün gross sitoreduksiyonu ve makroskobik total rezeksiyonudur. Cerrahi olarak ekstraplevral pnömonektomi veya plörektomi/dekortikasyon ameliyatları yapılabilir. Cerrahi tedavi performansı iyi, medikal operable, evre I-III ve iyi histolojik tip olan hastalara önerilmektedir. RT multimodaliter tedavinin bir parçası olup tek başına RT

önerilmemektedir. RT mezotelyomanın göğüs ağrısı, bronşiyal ve özefageal obstrüksiyon, kemik ve beyin metastazına bağlı semptomların palyasyonunda etkindir. Cerrahi sonrası RT lokal rekürrens oranlarını azaltabileceği gibi plevral müdahalelerde operasyon hattındaki rekürrensleri önleyebilir (75).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Vaka Grubu

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına Mayıs 2018 ile Şubat 2020 tarihleri arasında MPM ön tanısıyla başvuran hastaların çekilmiş olan FDG PET/BT görüntüleri retrospektif olarak inceledik.

3.2. Vakalar

Toraks BT ile plevral kalınlaşması olduğu belirlenmiş MPM ön tanısıyla FDG PET/BT görüntülemesi amacıyla kliniğimize başvuran ve sonrasında da histopatolojik inceleme yapılmış 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların histopatolojik inceleme sonucu 23'ü MPM (Grup 1), 11'i mezotelyoma dışı malignite (Grup 2), 11'i normal plevral doku (Grup 3), 9'u plevrit (Grup 4) olduğu anlaşıldı. Ayrıca histopatolojileri normal ve plevrit gelen hastalar toplanıp benign hastalar (Grup 5) olarak kabul edildi.

Yaptığımız çalışmada plevral kalınlığın boyutu ve plevral kalınlığın SUVmaks'ı ile mediastinal lenf nodunun uzun boyutu ve mediastinal lenf nodu SUVmaks'ına bakıldı.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 06.02.2020 tarihli 99 sayılı kararı ile retrospektif olarak yapılmasına onay verilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. MPM ön tanısıyla gelen hastaların BT ile plevral kalınlaşması olduğu gösterilmiş ve FDG PET/BT görüntülemesi yapılmış olması.

2. FDG PET/BT görüntüleme sonrası plevral kalınlaşma alanından histopatolojik inceleme yapılmış olması.

Dışlanma Kriterleri

1. Plevral kalınlık boyutu ile mediastinal lenf nodu boyutu ölçülemeyen (5 mm altında) hastalar 0 (sıfır) olarak alındı (BT rezolüsyonu).
2. Plevral effüzyonu olup effüzyondan histopatolojik inceleme sonucu MPM tanısı konulan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Görüntülerin Değerlendirilmesi

SUVmaks ölçümü; Plevral kalınlaşma alanları içerisinde metabolik olarak en yoğun bölgeye dairesel olarak ROI (regions of interests) çizilerek semikantitatif olarak ölçüm yapıldı.

Kalınlık ve boyut ölçümü; Plevral tutulumun en kalın olduğu yerden ve en büyük mediastinal lenf nodunun çapı ölçüldü.

3.3. Yöntem ve Cihaz Bilgisi

FDG PET/BT görüntüleme işlemi için hasta en az 6 saat aç olmalı ve kan şekeri ≤ 140 mg/dl olmalı. Hastalara 0,1 mCi/kg dozda FDG iv olarak enjekte edildi. Enjeksiyonu sonrası hasta bir saat kadar ilacın vücutta dağılması için kurşun kaplamalı özel odada bekletilir ve BT ile tüm vücut taraması (verteksten dizlere kadar) yapıldı. Takiben PET ile tüm vücut emisyon tarama yapıldı.

Bölümümüzde 2016 model Siemens Horizon marka, 3D-TOF özelliği bulunan PET/BT cihazı kullanıldı. Cihazın kesit kalınlığı 3 mm olup görüntüler PET iterative, BT bp-LOR rekonstrüksiyon işlemine göre oluşturulmaktadır. Anatomik detay ve atenuasyon düzeltmesi için kullanılan düşük doz BT cihazının 80 mA ve 120 kV değerlerine ayarlanmıştır (Siemens Healthcare, GmbH Henkestrasse 127, 91052 Erlangen, Germany).

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistik hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Üçten fazla grubun arasında nicel bir değişken açısından farklılık olup olmadığının test edilmesi için nonparametrik Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Bu teste p değeri $\leq 0,05$ 'in olan değerlerin istatistiksel anlamlı farklılık olduğu kabul edildi. İki grup karşılaştırmalarında nonparametrik Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Bu teste p değeri $\leq 0,005$ 'in olan değerlerin istatistiksel anlamlı farklılık olduğu kabul edildi.

MPM hastalarını ayırt etmek için plevral kalınlığın SUVmaks'ın cut-off değeri ROC eğrisi analizi ile yapıldı. Sonuçlar sürekli değişkenler için değişken normal dağılım gösteriyorsa ortalama $\pm$ std. sapma değerleri, normal dağılım göstermiyor ise ortanca (minimum–maximum) değerleri verilerek gösterildi.

4. BULGULAR

Hastaların 28'i kadın (% 52) ve 26'ı erkek (% 48), ortalaması yaşı 59 (27 $\pm$ 87) olarak bulduk.

Hastaların 23'ü MPM (% 43), 11'i mezotelyoma dışı maligniteler (% 20), 11'i normal (% 20) ve 9'u plevrit (% 17) olduğu tespit edildi.

Grup 1'de yer alan 23 MPM hastasından; 18'i (% 78) epiteloid alt tipi ve 5'i (% 22) bifazik alt tipidir.

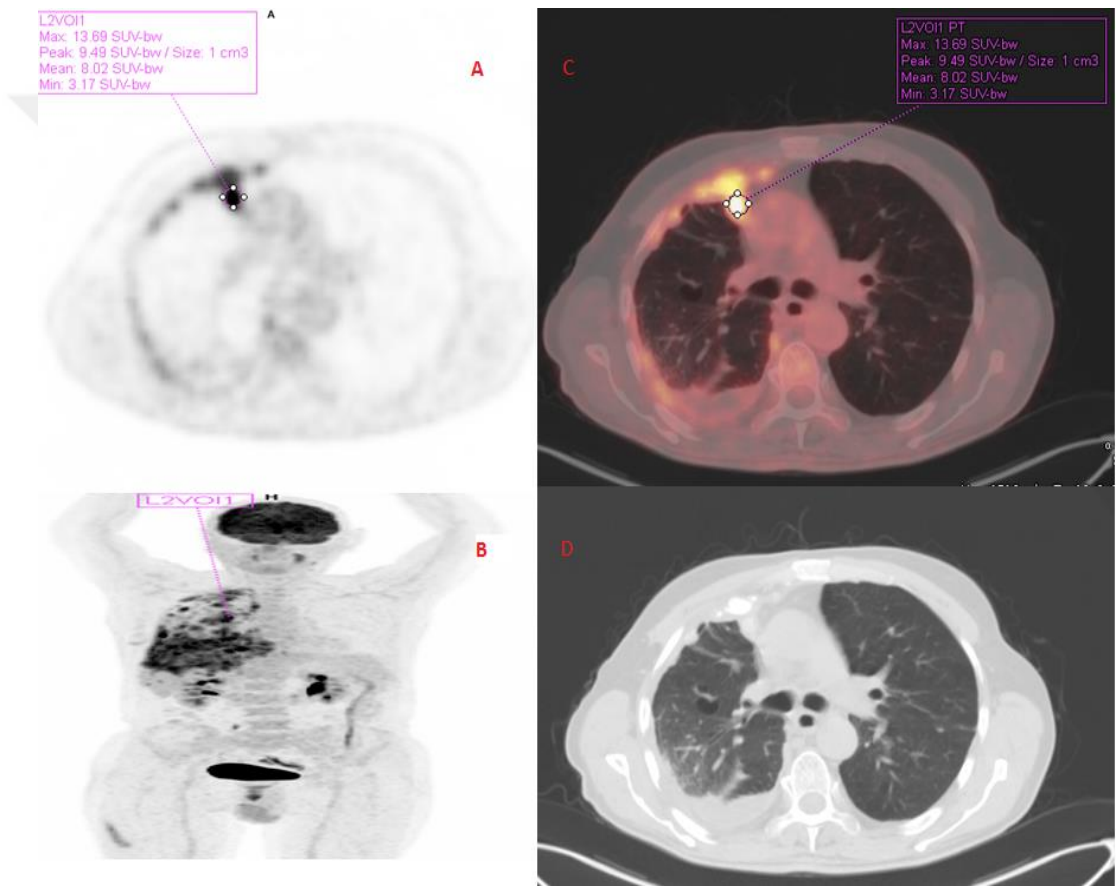
Grup 2'de yer alan 11 mezotelyoma dışı malignite hastasından; 10'u (% 90) akciğer kanseri ve 1'i (% 10) prostat kanseridir. Bu hastalar plevral yerleşimli akciğer ca veya plevral metastaz gösteren akciğer veya prostat ca'lı hastalardan oluşmaktadır.

Grup 3'te yer alan 11 hastanın histopatolojisi normal bulundu.

Grup 4'te yer alan 9 plevrit hastasından; 1'i (% 11) granülomatöz plevrit, 1'i (% 11) subakut-kronik plevrit, 3'ü (% 33) kronik plevrit, 4'ü (% 45) subakut plevritti.

Grup 5'te yer alan 20 benign hastasından; 11'i normal ile 9'u ise plevrit olan hastalardı.

Resim 1: 70 yaşında, erkek hastada MPM'nın bifazik alt tipi ve sağ akciğerde yaygın plevral tutulumu izlenmektedir. Plevral kalınlığın en geniş yerindeki ölçümü 12,7 mm ve SUVmaks:13,6 ile mediastinal lenf nodunun uzun çapın ölçümü 8 mm ve SUVmaks:4,2 olarak bulduk. Sol üst (A) PET aksiyal görüntüsü, sol alt (B) MIP (Maksimum İntensite Projeksiyonu) görüntüsü, sağ üst (C) PET/BT aksiyal görüntüsü, sağ alt (D) BT aksiyal görüntüsü.



Tablo 1: Tüm grupların plevral kalınlığın mm boyutu, plevral kalınlığın SUVmaks'ı, mediastinal lenf nodu mm boyutu ve mediastinal lenf nodu SUVmaks'ların karşılaştırılması.

	Plevral Kalınlığın mm Boyutu	Plevral Kalınlığın SUVmaks'ı	Mediastinal Lenf Nodu mm Boyutu	Mediastinal Lenf Nodu SUVmaks'ı
Chi-quare	8,452	22,039	2,559	8,235
df	4	4	4	4
Asymp. Sig.	0,076	0,000	0,634	0,083

Tüm gruplar arasındaki karşılaştırmada; plevral kalınlığın en geniş yerinden yapılan mm boyut ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık ($p=0,076$) (Tablo 1).

Tüm gruplar arasındaki karşılaştırmada; plevral kalınlığın SUVmaks'ları istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p<0,001$) (Tablo 1).

Tüm gruplar arasındaki karşılaştırmada; mediastinal lenf nodunun uzun çapın mm boyut ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık ($p=0,634$) (Tablo 1).

Tüm gruplar arasındaki karşılaştırmada; mediastinal lenf nodunun SUVmaks'ları istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık ($p=0,083$) (Tablo 1).

ROC eğri analizi ile SUVmaks cut-off değeri 8,45 alındığında MPM grubunu tespit etmede %65,2 sensitivite ve %74,2 spesifiteye olup istatistiksel olarak anlamlıdır (AUC: Eğri Altındaki Alan 0,67).

Tablo 2: MPM grubu ile mezotelyoma dışı malignite grubunun karşılaştırılması.

Gruplar		MPM	Mezotelyoma Dışı Maligniteler
Sayı (N)		23	11
Plevral Kalınlığın mm Boyutu	mean±SD	17,52±14,10	13,45±6,42
	median(min-max)	14,0(0,0-55,0)	13,0(5,0-28,0)
	p değeri		0,658
Plevral Kalınlığın SUVmaks'ı	mean±SD	9,55±5,43	11,01±5,34
	median(min-max)	10,7(2,3-24,3)	8,6(2,8-38,4)
	p değeri		0,927
Mediastinal Lenf Nodu mm Boyutu	mean±SD	9,00±6,16	10,72±4,62
	median(min-max)	9,0(0,0-18,0)	12,0(0,0-16,0)
	p değeri		0,326
Mediastinal Lenf Nodu SUVmaks'ı	mean±SD	4,16±4,25	5,82±3,08
	median(min-max)	3,7(0,0-19,30)	5,8(0,0-11,9)
	p değeri		0,023

MPM hastalarında plevral kalınlığın en geniş yerinden yapılan mm boyut ölçümleri mean±SD 17,52±14,10 ve median (min-max) 14,0(0,0-55,0) olarak bulduk (Tablo 2-4).

Mezotelyoma dışı malignite hastalarında plevral kalınlığın en geniş yerinden yapılan mm boyut ölçümleri mean±SD 13,45±6,42 ve median (min-max) 13,0(5,0-28,0) olarak bulduk (Tablo 2).

MPM ile mezotelyoma dışı maligniteler arasındaki plevral kalınlığın en geniş yerinden yapılan mm boyut ölçümleri karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,658) (Tablo 2).

MPM hastalarında plevral kalınlığın SUVmaks'ları mean±SD 9,55±5,43 ve median (min-max) 10,7(2,3-24,3) olarak bulduk (Tablo 2-4).

Mezotelyoma dışı malignite hastalarında plevral kalınlığın SUVmaks'ları mean±SD 11,01±5,34 ve median (min-max) 8,6(2,8-38,4) olarak bulduk (Tablo 2).

MPM ile mezotelyoma dışı maligniteler arasındaki plevral kalınlığın SUVmaks'ları karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,927) (Tablo 2).

MPM hastalarında mediastinal lenf nodunun uzun çapın mm boyut ölçümleri mean±SD 9,00±6,16 ve median (min-max) 9,0(0,0-18,0) olarak bulduk (Tablo 2-4).

Mezotelyoma dışı malignite hastalarında mediastinal lenf nodunun uzun çapın mm boyut ölçümleri mean±SD 10,72±4,62 ve median (min-max) 12,0(0,0-16,0) olarak bulduk (Tablo 2).

MPM ile mezotelyoma dışı maligniteler arasındaki mediastinal lenf nodunun uzun çapın mm boyut ölçümleri karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,326) (Tablo 2).

MPM hastalarında mediastinal lenf nodu SUVmaks'ları mean±SD 4,16±4,25 ve median (min-max) 3,7(0,0-19,3) olarak bulduk (Tablo 2-4).

Mezotelyoma dışı malignite hastalarında mediastinal lenf nodu SUVmaks'ları mean±SD 5,82±3,08 ve median (min-max) 5,8(0,0-11,9) olarak bulduk (Tablo 2).

MPM ile mezotelyoma dışı maligniteler arasındaki mediastinal lenf nodunun SUVmaks'ları karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,023) (Tablo 2).

Tablo 3: MPM grubu ile normal grubunun karşılaştırılması.

Gruplar		MPM	Normal
Sayı (N)		23	11
Plevral Kalınlığın mm Boyutu	mean±SD	17,52±14,10	7,72±5,27
	median(min-max)	14,0(0,0-55,0)	7,0(0,0-17,0)
	p değeri	0,026	
Plevral Kalınlığın SUVmaks'ı	mean±SD	9,55±5,43	2,92±1,75
	median(min-max)	10,7(2,3-24,3)	2,9(0,5-6,6)
	p değeri	0,001	
Mediastinal Lenf Nodu mm Boyutu	mean±SD	9,00±6,16	6,72±7,61
	median(min-max)	9,0(0,0-18,0)	5,0(0,0-20,0)
	p değeri	0,350	
Mediastinal Lenf Nodu SUVmaks'ı	mean±SD	4,16±4,25	3,15±3,33
	median(min-max)	3,7(0,0-19,3)	4,1(0,0-8,6)
	p değeri	0,709	

Normalin plevral kalınlığının en geniş yerinden yapılan mm boyut ölçümleri mean±SD 7,72±5,27 ve median (min-max) 7,0(0,0-17,0) olarak bulduk (Tablo 3).

MPM ile normalin arasındaki plevral kalınlığının en geniş yerinden yapılan mm boyut ölçümleri karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,026) (Tablo 3).

Normalin plevral kalınlığının SUVmaks'ları mean±SD 2,92±1,75 ve median (min-max) 2,9(0,5-6,6) olarak bulduk (Tablo 3).

MPM ile normalin arasındaki plevral kalınlığının SUVmaks'ları karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (p= 0,001) (Tablo 3).

Normalin mediastinal lenf nodunun uzun çapın mm boyut ölçümleri mean±SD 6,72±7,61 ve median (min-max) 5,0(0,0-20,0) olarak bulduk (Tablo 3).

MPM ile normalin arasındaki mediastinal lenf nodunun uzun çapın mm boyut ölçümleri karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,350) (Tablo 3).

Normalin mediastinal lenf nodu SUVmaks'ları mean±SD 3,15±3,33 ve median (min-max) 4,1(0,0-8,6) olarak bulduk (Tablo 3).

MPM ile normalin arasındaki mediastinal lenf nodunun SUVmaks'ları karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,709) (Tablo 3).

Tablo 4: MPM grubu ile plevrit grubunun karşılaştırılması.

Gruplar		MPM	Plevrit
Sayı (N)		23	9
Plevral Kalınlığının mm Boyutu	mean±SD	17,52±14,10	14,66±13,26
	median(min-max)	14,0(0,0-55,0)	12,0(5,0-49,0)
	p değeri	0,502	
Plevral Kalınlığının SUVmaks'ı	mean±SD	9,55±5,43	6,80±5,34
	median(min-max)	10,7(2,3-24,3)	4,8(2,9-19,4)
	p değeri	0,276	
Mediastinal Lenf Nodu mm Boyutu	mean±SD	9,00±6,16	7,66±7,88
	median(min-max)	9,0(0,0-18,0)	8,0(0,0-19,0)
	p değeri	0,655	
Mediastinal Lenf Nodu SUVmaks'ı	mean±SD	4,16±4,25	2,97±3,51
	median(min-max)	3,7(0,0-19,3)	3,5(0,0-10,6)
	p değeri	0,445	

Plevritin plevral kalınlığının en geniş yerinden yapılan mm boyut ölçümleri mean±SD 14,66±13,26 ve median (min-max) 12,0(5,0-49,0) olarak bulduk (Tablo 4).

MPM ile plevrit arasındaki plevral kalınlığının en geniş yerinden yapılan mm boyut ölçümleri karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,502) (Tablo 4).

Plevritin plevral kalınlığının SUVmaks'ları mean±SD 6,80±5,34 ve median (min-max) 4,8(2,9-194) olarak bulduk (Tablo 4).

MPM ile plevrit arasındaki plevral kalınlığının SUVmaks'ları karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,276) (Tablo 4).

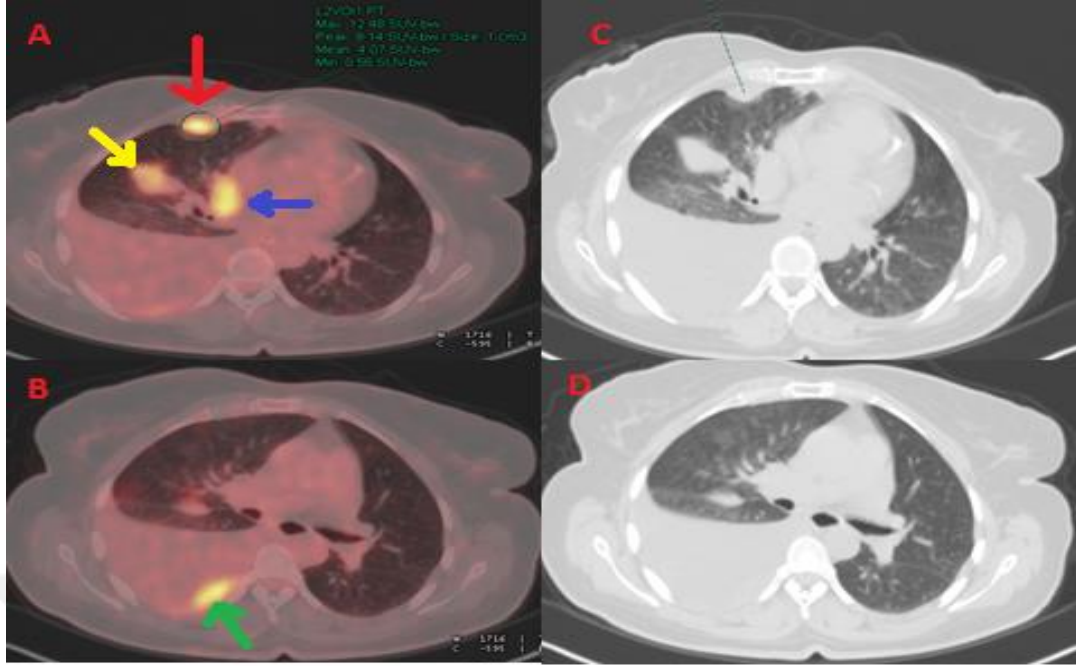
Plevritin mediastinal lenf nodunun uzun çapın mm boyut ölçümleri mean±SD 7,66±7,88 ve median (min-max) 8,0(0,0-19,0) olarak bulduk (Tablo 4).

MPM ile plevrit arasındaki mediastinal lenf nodunun uzun çapın mm boyut ölçümleri karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,655) (Tablo 4).

Plevritin mediastinal lenf nodu SUVmaks'ları mean±SD 2,97±3,51 ve median (min-max) 3,5(0,0-10,6) olarak bulduk (Tablo 4).

MPM ile plevrit arasındaki mediastinal lenf nodunun SUVmaks'ları karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (p= 0,445) (Tablo 4).

Resim 2: 52 yaşında, kadın hastada MPM'nın epiteloid alt tipi. Plevral kalınlığının en geniş yerindeki ölçümü 55 mm ve SUVmaks:12,4 ile mediastinal lenf nodu uzun çapın ölçümü 9 mm ve SUVmaks:2,1 olarak bulduk. Sağ akciğerde anterior kostal plevral tutulumu (**Kırmızı ok**), mediastinal plevral tutulumu (**Mavi ok**), major fisür tutulumu (**Sarı ok**) ve plevral efüzyondaki kalınlaşma alanı (**Yeşil ok**) gösterilmiştir. Sol üst ve alt (**A ve B**) PET/BT aksiyal görüntüsü, sağ üst ve alt (**C ve D**) BT aksiyal görüntüsü.



Tablo 5: MPM grubu ile benign grubunun karşılaştırılması.

	Plevral Kalınlığın mm Boyutu	Plevral Kalınlığın SUVmaks'ı	Mediastinal Lenf Nodu mm Boyutu	Mediastinal Lenf Nodu SUVmaks'ı
Z	-1,867	-2,838	-0,881	-0,694
Asymp. Sig. (2 tailed)	0,062	0,005	0,378	0,488

MPM ile benign grubun plevral kalınlığının en geniş yerinden yapılan mm boyut ölçümleri karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık ($p= 0,062$) (Tablo 5).

MPM ile benign grubun plevral kalınlığının SUVmaks'ları karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p= 0,005$) (Tablo 5).

MPM ile benign grubun mediastinal lenf nodunun uzun çapın mm boyut ölçümleri karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık ($p= 0,378$) (Tablo 5).

MPM ile benign grubun mediastinal lenf nodunun SUVmaks'ları karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık ($p= 0,488$) (Tablo 5).

5.TARTIŞMA

MPM, peritoneal ve perikardiyal kavitenin serozal yüzeylerinden köken alan progresif seyirli hastalıklardır. Bu hastalık grubunda en sık plevral kaynaklı tümörler görülmekte ve yaklaşık %90 oranındadır. MPM plevranın en sık görülen primer malign tümörüdür (19,20).

Tanı genellikle ileri evrede konulabildiğinden tedavisi zor kanserlerdir. Tanı sonrası ortalama sağkalım yaklaşık olarak 1 yıl olup, 5 yıllık sağkalım %10'dur ve tedavi ile kür çok nadir görülmektedir. Dünyada ortalama tanı yaşı 72 ve erkeklerde kadınlara göre 3,6 kat daha fazla görülür (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 600 MPM hastasının 333'ü (%55,5) erkek, 267'si (%44,5) kadındı ve hastaların yaş ortalaması $61,1 \pm 11,7$ (26-90) yıldır (3).

Çalışmamızda MPM hastalarında 15'i (% 65) kadın ve 8'i (% 35) erkektir. Hastaların ortalama yaşı ise 59 olarak bulundu. Yaptığımız karşılaştırmada; hastaların ortalama yaşı benzer olmasına rağmen kadın hasta oranımız daha yüksek izlendi.

Çalışmamızda MPM ile diğer plevral patolojileri cinsiyet açısından yapılan karşılaştırmada; MPM hastaların kadın, diğer plevral patolojilerin ise erkek cinsiyetin baskın olduğu görüldü.

MPM (ortalama yaşı 59) ve mezotelyoma dışı maligniteler (ortalama yaşı 60) ileri yaşlarda görülürken, plevrit gibi benign bir durum ise daha genç yaşta (ortalama yaşı 44) görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada, 31 hastanın 17'si malign (MPM), 14'ü benign (9 asbest plörezisi ve 5 diffüz plevral fibrozis) oluşan iki grupta ortalama SUVmaks'ı MPM olgularında $6,5 \pm 3,4$ ve benign plevral hastalıklar için $0,8 \pm 0,6$ bulundu ($p < 0.001$). İki plevral hastalık grubunu karşılaştırıldığında, SUVmaks için 2,2'lik cut-off değerinde sensitivite % 94,1 ve spesifite % 100 olarak bulundu (56).

Çalışmamızda 23 MPM hastasının SUVmaks'ı $9,55 \pm 5,43$ ile 11 normalin plevral tutulum SUVmaks'ı $2,92 \pm 1,75$ olup aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı fark

bulduk ($p=0,001$). FDG PET/BT görüntüleme MPM ile normal plevral tutulumun tanı/ayırıcı tanısında kullanılabilir.

Çalışmamızda 23 MPM hastasının SUVmaks değeri $9,55 \pm 5,43$ ile 9 plevrit hastasının SUVmaks değeri $6,80 \pm 5,34$ ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık ($p=0,276$). FDG PET/BT görüntüleme, mezotelyoma ile plevriti ayırt edemedi.

ROC eğri analizi ile SUVmaks cut-off değeri 8,45 alındığında MPM grubunu tespit etmede %65,2 sensitivite ve %74,2 spesifiteye olup istatistiksel olarak anlamlıdır (AUC:0,67). SUVmaks cut-off değerimizin yüksek olmasının nedeni hasta gruplarımızın farklılığından kaynaklanmaktadır.

Yapılan bir çalışmada 37'si MPM ve 13'ü benign plevral patolojisi olan hastalarda, MPM için SUVmaks cut-off 2,5 alındığında sensitivite % 91,8 ve spesifite % 61,5 olarak bulundu (76).

Çalışmamızda ise ROC eğri analizi ile SUVmaks cut-off değeri 8,45 alındığında MPM grubunu tespit etmede %65,2 sensitivite ve %74,2 spesifiteye olup istatistiksel olarak anlamlıdır (AUC:0,67). Hasta grupların farklılığından dolayı bulunan sonuçlarda farklılık izlenebilmektedir.

Yapılan bir çalışmada, 42'si benign hastalar (sarkoidoz, tüberküloz ve lenfadenit) ve 52'si malign hastalar (lenfoma ve metastatik hastalık); malign hastaların mediastinal lenf nodları uzun çapı 6.04 ± 3.83 mm olup SUVmaks'ı 12.59 ± 5.50 olarak bulundu. Benign hastaların mediastinal lenf nodları uzun çapı 2.86 ± 1.02 cm olup SUVmaks 13.10 ± 5.21 olarak bulundu (77).

Çalışmamızda MPM hastaların mediastinal lenf nodları uzun çapı $9,00 \pm 6,16$ mm olup SUVmaks'ı $4,16 \pm 4,25$ olarak bulduk. Mezotelyoma dışı malignite hastaların mediastinal lenf nodları uzun çapı $10,72 \pm 4,62$ mm olup SUVmaks'ı $5,82 \pm 3,08$ olarak bulduk. Normal hastalarda mediastinal lenf nodları uzun çapı $6,72 \pm 7,61$ mm olup SUVmaks'ı $3,15 \pm 3,33$ olarak bulduk. Plevrit hastalarında mediastinal lenf nodları uzun çapı $7,66 \pm 7,88$ mm olup SUVmaks $2,97 \pm 3,51$ olarak bulduk.

Yaptığımız karşılaştırmada; çalışmamızın mediastinal lenf nodları uzun çapı daha büyük ancak SUVmaks değerlerin belirgin daha düşük bulduk. Hasta gruplarımızın

farklılığından kaynaklandığını düşünüyoruz. Kendi gruplarımız arasında yaptığımız karşılaştırmada ise malign hastalıkların (MPM ve mezotelyoma dışı maligniteler) mediastinal lenf nodları uzun çapı benign hastalıklardan (normal ve plevrit) daha yüksek değerlerde olup ayırıcı tanıda yardımcı olacağı görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada, 35 hastada histopatolojik sonuçları 20'si benign (12 tüberküloz ve 8 sarkoidoz) ve 15'i malign (lenfoma) olan hastaların mediastinal lenf nodlarının SUVmaks'ı değerlendirildi. Benign mediastinal lenf nodlarının SUVmaks'ı 5.02 ± 3.26 arasında ve malign mediastinal lenf nodlarının SUVmaks'ı ise $10,8 \pm 8.12$ arasında bulunmuştur. Benign ve malign patoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0,0059$) (78).

Çalışmamızda MPM hastaların mediastinal lenf nodları SUVmaks'ı $4,16 \pm 4,25$, mezotelyoma dışı malignite hastaların mediastinal lenf nodları SUVmaks'ı $5,82 \pm 3,08$ olarak bulduk. Normal hastalarda mediastinal lenf nodları SUVmaks'ı $3,15 \pm 3,33$ olarak bulduk. Plevrit hastalarında mediastinal lenf nodları SUVmaks'ı $2,97 \pm 3,51$ olarak bulduk.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grupların farklılığından dolayı istatistiksel olarak farklı sonuçlar bulduk. Ancak malign hastalıkların (mezotelyoma ve mezotelyoma dışı maligniteler) mediastinal lenf nodları SUVmaks'ları benign hastalıklardan (normal ve plevrit) daha yüksek değerlerde olup malign ile benign plevral patolojilerde ayırıcı tanısında yardımcı olacağı görülmektedir.

6. SONUÇ

MPM'yı diğer plevral patolojilerden ayırt etmede plevral kalınlığın SUVmaks değerini kullanılabileceğinin sonucuna vardık.

MPM ile mezotelyoma dışı malignite grubunu kullandığımız parametrelerle ayırt edilemeyeceğinin sonucuna ulaştık.

MPM ile normal grubunu plevral kalınlığın SUVmaks değeriyle ayırt edebileceğimizin sonucuna vardık.

MPM ile plevrit grubunu kullandığımız parametrelerle ayırt edilemeyeceğinin sonucuna ulaştık.

MPM ile benign grubunu plevral kalınlığın SUVmaks değeriyle ayırt edebileceğimizin sonucuna vardık.

Yaptığımız çalışmada, FDG PET/BT görüntüleme ile plevral kalınlığın en geniş yerinden mm boyut ölçümü yapan çalışmalar olmadığından karşılaştırma yapılamadı.

Yapılmış çalışmalarda, FDG PET/BT görüntülemeyle plevral effüzyonun SUVmaks tutulumunu ya da plevral kalınlığın SUVmaks tutulumunu ölçerek MPM tanısına gidilmeye çalışılmıştı. Bizim çalışmamızda ise MPM ön tanısıyla başvuran hastaları gruplandırıp farklı parametreler ile malign ve benign plevral hastalıkları tanı/ayırıcı tanısına gitmeye çalıştık. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar MPM ön tanısıyla FDG PET/BT görüntüleme yapılması halinde plevral kalınlığın SUVmaks değeri tanı veya ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği göstermiş olduk. Yaptığımız çalışmayı destekleyecek başka çalışmalara rastlayamadık. Çalışmamızın hasta sayısının artırılması ile MPM tanısı veya ayırıcı tanısı için daha önemli bilgiler vereceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

- 1.Turkey Asbestos Control Strategic Plan Final Report. Turkish Thoracic Journal 2015; 16 (Suppl 2): S1-S24.
2. Metintas M, Ozdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. Respir Med. 1999;93:349-355.
3. Selma Metintas, Guntulu Ak, Muzaffer Metintas. Trends in malignant pleural mesothelioma in Eskisehir province of Turkey from January 1990 to December 2016. European Respiratory Journal 2017;50: PA1591.
4. Pathology and Genetics: Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, IARC, 2004.

5. Elaine N. Marieb, Patricia Brady Wilhelm, And Jon Mallatt. Human Anatomy 8. Edition, 2017; S.698-699.
6. John T. Hansen. Netter's Clinical Anatomy 4. Edition, 2019; S101.
7. Gray's Anatomy The Anatomical Basis Of Clinical Practice 41. Edition Published 2016; S.899-903.
8. F. Paulsen And J. Wasckhke. Sobotta Atlas of Anatomy Internal Organs. II, 16. Edition, 2018: S.66-67.
9. Yalcin NG, Choong CKC, Eizenberg N. Anatomy And Pathophysiology Of The Pleura And Pleural Space. Thorac Surg Clin. 2013;23(1):1-10.DOI:10.1016/J.Thorsurg.2012.10.008.
10. Dudek, Ronald W. Embryology. 5. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011.
11. Langman's Medical Embryology T. W. Sadler 2014; S.225-227
12. Agostoni E, Zocchi L. Pleural liquid and its exchanges. Respiratory Physiology & Neurobiology 2007;159:311–323.
13. Bodega, F., Tresoldi, C., Porta, C., Zocchi, L., Agostoni, E., 2006. Distribution and mixing of a liquid bolus in pleural space. Respir. Physiol. Neurobiol. 2006;150:287–299.
14. Gaensler EA, Kaplan AI. Asbestos pleural effusion. Ann Intern Med 1971;74:178–91.
15. Miles SE, Sandrini A, Johnson AR, et al. Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: A review. J Occup Med Toxicol 2008;3:20.
16. Baris YI, Sahin AA, Ozesmi M, et al. An outbreak of pleural mesothelioma and chronic fibrosing pleurisy in the village of Karain/Urgup in Anatolia. Thorax 1978;33:181–92.
17. Menzies R, Fraser R. Round atelectasis. Pathologic and pathogenic features. Am J Surg Pathol 1987;11:674–81.
18. Şahin E, Karadayı Ş, Katrancioğlu Ö, et al. Her Yönüyle Plevra ve Hastalıkları 2018; S.52-53.

19. Tischoff I, Tannapfel A. [Mesothelioma]. *Der Pathologe*. 2017;38(6):547-60.
20. Dağlı A. Diffüz plevral malign mezotelyomada patolojik tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics*. 2011;4(1):50-7.
21. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(2):142-54.
22. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. 21994. p. 2222-30.
23. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(1):89-108.
24. Ordonez NG. Pleomorphic mesothelioma: report of 10 cases. *Mod Pathol*; 2012: 1011-22.
25. Metintaş M, Batirel HF, Yılmazbayhan D. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartları Rehberi. 2014:1-27.
26. Kadota K, Suzuki K, Colovos C, et al. A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol* 2012; 25: 260-71
27. Corrin B. *Pathology of the Lungs. Pleura and Chest Wall*. 3 rd ed. London, Churchill Livingstone; 2011:707-737.
28. Klebe S, Mahar A, Henderson DW, et al. Malignant mesothelioma with heterologous elements: clinicopathological correlation of 27 cases and literature review. *Mod Pathol* 2008; 21: 1084-94.
29. Churg A, Allen T, Borczuk AC, et al. Well-differentiated Papillary Mesothelioma with invasive foci. *Am J Surg pathol* 2014; 38:990-8.
30. Gibb H, Fulcher K, Nagarajan S et al. Analyses of radiation and mesothelioma in the US Transuranium and Uranium Registries. *Am J Public Health*. 2013;103:710-716.

31. Panou V, Gadiraju M, Wolin A et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2018;36:2863-2871.
32. Frank E. Mott. Mesothelioma: A Review. *Ochsner J*. 2012;12:70–79.
33. 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.
34. 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;153:444–449.
35. Metintaş S. Epidemiyoloji. Metintaş M(Edit) Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartları Rehberi. Türkiye Mezotelyoma Çalışma grubu. 2014:3-16.
36. Işık R, Metintaş M, Gibbs AR, et al. p53, p21 and metallothionein immunoreactivities in patients with malignant pleural mesothelioma: correlations with the epidemiological features and prognosis of mesotheliomas with environmental asbestos exposure. *Respir Med* 2001;95:588-93.
37. 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.
38. Emri S, Kocagöz T, Olut A, et al. Simian virüs 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally in malignant pleural mesothelioma in Turkey. *Anticancer Res* 2000;20:891-4.
39. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92: 587-593.
40. Metintaş S, Batirel HF, Bayram H, et al. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: pii: E1293. DOI: 10.3390/ijerph14111293.

41. Metintaş S, Batirel HF, Bayram H et al. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14.
42. Deveci F. Diffuz malign plevral mezotelyomanın klinik özellikleri ve tanısal yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2011; 4: 18-26.
43. Meerbeeck JP, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: The standard of care and challenges for future management. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011; 78: 92-111.
44. Roca E. ve Astoul P. Malignant pleural mesothelioma signs and symptoms. *Lung Cancer Management*, 2015. 4(5): p. 205-209.
45. Metintaş M. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. In: Grubu TMC, editor. 2014;S.30.
46. Pass H.I., Carbone M., Krug L.M. ve ark. Cancer: principles & practice of oncology. 2015. 1738-1761.
47. Robinson B, Musk A, Lake R. Malignant mesothelioma. *Lancet*. 2005;366(9483):397-408.
48. Metintaş M. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. In: Grubu TMC, editor. 2014;S.31.
49. Berk S, Dogan O, Kilickap S, Epozturk K, Akkurt I, Seyfikli Z. Clinical characteristics, treatment and survival outcomes in malignant mesothelioma: eighteen years' experience in Turkey. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2012;13(11):5735-9.
50. Hasan Tahsin Sarısoy, Nagihan İnan, Ali Demirci. Plevra Patolojilerinde Radyolojik Görüntüleme 'Plevra Hastalıkları ve Tedavisi Syf 10-15 Derman Tıbbi Yayıncılık (Kasım 2011) Ankara.
51. Venkata Bandi, William Lunn, Armin Ernst, Ralf Eberhardt, Hans Hoffmann, and Felix J. F. Herth ,Ultrasound vs. CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study.' *Chest* 2008; 133: 881-886.

52. Ritu R. Gill, Samuel Patz, Iga Muradyan, Ravi T. Seethamraju ,Novel MR Imaging Applications for Pleural evaluation' Magn Reson Imaging Clin N Am 23 (2015) 179–195.
53. Zhu A., Shim H. Current Molecular Imaging Positron Emitting Radiotracers in Oncology. Nucl Med Mol Imaging 2011;45:1-14.
54. Garcia C, Gebhart G, Flamen P. New PET imaging agents in the management of solid cancers. Curr Opin Oncol.2012;24(6):748-55.
55. Sun Y, Yu H, Ma J, Lu P. The Role of 18F-FDG PET/CT Integrated Imaging in Distinguishing Malignant from Benign Pleural Effusion. PLoS One. 2016, 25;11(8):e0161764.
56. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E, Erginel S. 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(12):1480-4.
57. Lovrenski A, Panjković M, Tegeltija D, Latinović LT, Krcešinac J. The role of cytological evaluation of pleural fluid in diagnosing malignant mesothelioma. Med Pregl. 2012;65(1-2):5-8.
58. Murray JG, Erasmus JJ, Bahtiarian EA, Goodman PC. Talc pleurodesis simulating pleural metastases on 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography. AJR Am J Roentgenol. 1997;168(2):359-60.
59. Vandemoortele T, Laroumagne S, Roca E, Bylicki O, Dales JP, Dutau H, Astoul P. Positive FDG-PET/CT of the pleura twenty years after talc pleurodesis: three cases of benign talcoma. Respiration. 2014;87(3):243-8.
60. Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, Sasse KC, Merrick SH, Hawkins R, Caputo G, Jablons D. Positron emission tomography with f18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;120(1):128-33.
61. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, Munden RF, Marom EM, Rice DC, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with

potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(6):1364-70.

62. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(4):640-6

63. Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ, Aughenbaugh GL, Nichols Iii FC, Aubry MC, Jett JR. Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer.* 2009;10(4):244-8.

64. Lee ST, Ghanem M, Herbertson RA, Berlangieri SU, Byrne AJ, Tabone K, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with malignant pleural mesothelioma. *Mol Imaging Biol.* 2009;11(6):473-9.

65. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, Rodari M, Lutman RF, Salamina S, Incarbone M, Alloisio M, Santoro A. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol.* 2006, 1;24(28):4587-93.

66. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(4):763-8.

67. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine.* 21994. p. 2222-30.

68. Van Zandwijk N., Clarke C., Henderson D. ve ark. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis,* 2013. 5(6): p. E254-307.

69. Kindler H.L., Ismaila N., Armato S.G. ve ark. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol,* 2018. 36(13): p. 1343-1373.

70. Sterret G, VVhitaker D, Shilken K, VValters M. Fine needle aspiration cytology of malignant mesothelioma. *Açta Cytol* 1987;31:185-93.

71. Armato S.G., 3rd, Coolen J., Nowak A.K. ve ark. Imaging in pleural mesothelioma: A review of the 12th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*, 2015. 90(2): p. 148-54.
72. Metintas M, Ak G, Parspour S, Yildirim H, Erginel S, Alatas F, et al. Local recurrence of tumor at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2008;61(2): 255-61. Epub 2008 Mar 4.
73. Kindler H.L., Ismaila N., Armato S.G. ve ark. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2018. 36(13): p. 1343-1373.
74. Bonomi M., De Filippis C., Lopci E. ve ark. Clinical staging of malignant pleural mesothelioma: current perspectives. *Lung Cancer (Auckl)*, 2017. 8: p. 127-139.
75. Bayram M, Özkan D, Hayat E et al. Asbestos-Related Diseases in Turkey: Not Only Caused by Naturally Occurring Fibers, but Also by Industrial Exposures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;199:656-659.
76. Elboğa U, Yılmaz M, Uyar M, Zeki Çelen Y, Bakır K, Dikensoy O. Plevral patolojilerin ayırıcı tanısında FDG PET-BT'nin rolü: *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012 Temmuz-Ağustos; 31 (4) : 187-91.doi: 10,1016 / j.remn.2011.06.002. E pub 2011 Eylül 22.
77. Congcong Yu, Xiaotian Xia, Chunxia Qin, Xun Sun, Yongxue Zhang, and Xiaoli Lan. Is SUVmax Helpful in the Differential Diagnosis of Enlarged Mediastinal Lymph Nodes? ; *Hindawi Contrast Media & Molecular Imaging* Volume 2018, Article ID 3417190, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2018/3417190>.
78. Arvind Kumar, Roman Dutta, Umashankar Kannan, Rakesh Kumar, Gopi Chand Khilnani, Siddhartha Datta Gupta. Evaluation of mediastinal lymph nodes using 18F-FDG PET-CT scan and its histopathologic correlation: *Annals of Thoracic Medicine - Vol 6, Issue 1, January-March 2011*.DOI: 10.4103/1817-1737,74270.