



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMADA
PLEVREKTOMİ-DEKORTİKASYON ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. FUNDA ÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR

-2021-





T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMADA
PLEVREKTOMİ-DEKORTİKASYON ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. FUNDA ÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. REFİK ÜLKÜ

DİYARBAKIR

-2021-

Tüm asistanlık hayatım boyunca gösterdikleri, sevgi, sabır ve anlayış, verdikleri bilgi, emek, destek ve katkılarından dolayı hem bilimsel hem de etik yönlerini hep takdir ettiğim, asistanları olmakla kendimi şanslı saydığım ve daima örnek alacağım başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. Refik ÜLKÜ' ye, çok değerli klinik hocalarım; Prof. Dr Serdar Onat, Prof. Dr Fatih Meteroğlu, Doç. Dr Menduh Oruç' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Daima dostluklarından destek ve güç aldığım, tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım kliniğimiz hemşire ve personeline,

Eğitim hayatımın en başından elimden tutup benden emeklerini ve güvenlerini esirgemeyen İşleyen ailesine, can dostum Pelin İşleyen Polat'a,

Hayatım boyunca her adımını örnek aldığım, yeğeni olmaktan gurur duyduğum; Prof. Dr Tülay Çardaközü' ne,

Ve aileme, her şeyimi borçlu olduğum aileme teşekkürlerimle...

ÖZET

Malign plevral mezotelyoma (MPM) %90'ı plevral kaynaklı, periton ve perikardın seröz yüzeylerinden, nadiren de testiste tunica vajinalisten gelişen, nadir görülen, agresif seyirli sıklıkla mesleksi ve çevresel maruziyetle ortaya çıkan mezotelyal örtünün primer malign tümörüdür.

MPM' de %70-90 mesleksi veya çevresel temas bildirilmektedir. Mesleksi asbest maruziyetine bağlı MPM daha erken yaşlarda görülmekle birlikte yaş ilerledikçe risk daha fazla artmaktadır.

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. Geniş olgu serilerinde yaşam süresi 7-17 ay arasında saptanmıştır.

Epiteloid, sarkomatoid ve bifazik alt tipleri bulunmaktadır. Epiteloid tip en sık görülen tip olup prognozu bifazik ve sarkomatoid tiplerden daha iyidir.

MPM tüm dünyada hızla yaygınlaşmaktadır, bu da mezotelyoma tedavisi yönündeki çalışmaları son yıllarda iyice arttırmıştır. Hala standart bir tedavisi olmayan MPM' de; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi tek veya kombine şekilde kullanılarak denenmektedir. Cerrahi, makroskopik komplet rezeksiyon olacak şekilde ekstraplevral pnömonektomi (EPP) veya extended plörektomi/dekortikasyon şeklinde yapılır. Günümüzde cerrahi tedavi ile kombine uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin genel sağkalımı arttırdığı yönündeki düşünceler, yapılan çalışmalarda seçilmiş bir hasta grubunda bu kombinasyonun yararlı olabileceği yönündedir.

Malign plevral efüzyon (MPE) kimyasal plöredesis için en yaygın kabul gören endikasyondur. En sık kullanılan sklerozan ajan talktır. Talk plöredesis plevral boşluğun obliterasyonudur. Plevrada inflamasyon oluşturarak mezotel hasarı ve fibroblast proliferasyonunun stimülasyonu ile pariyetal ve visseral plevra yapraklarının birbirine yapışması sağlanır. MPM'de palyatif bir tedavi şeklidir.

Bu çalışmanın amacı kliniğimize MPM tanısıyla başvuran hastaların gerek plörektomi ve dekortikasyon ile gerek talk plöredeze uygulaması ile genel sağ kalım sürelerini değerlendirmek ve genel sağ kalımlarında etkili olabilecek diğer faktörleri belirlemektir. Hastalarda ortalama sağkalım ve ortalama sağkalıma etkili olabilecek faktörler araştırılmak üzere P/D yapılan 36 hasta ile talk plöredeze uygulanan 36 hasta toplam 72 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamızda, yapılan cerrahinin tipi, tümör tarafı, sitolojik inceleme sonuçları, kemoterapi, radyoterapinin uygulanmasının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ancak P/D yapılan grupta genel sağkalım yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Cerrahi, dekortikasyon, plevrektomi, malign plevral mezotelyoma, talk, plöredeze

ABSTRACT

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare and aggressive primary malignant tumor of the mesothelial covering and mostly associated with occupational and environmental asbestos exposure, 90% of which originate from the pleura, develop from the serous surfaces of the peritoneum and pericardium, and rarely from the tunica vaginalis in the testis. Occupational or environmental contact is reported 70-90%. Although it is seen at earlier ages due to occupational asbestos exposure, the risk increases more with age.

According to WHO mortality data, the age-adjusted mortality rate between 1994 and 2008 was 4.9 per million, the mean age at death was 70, and the male-female ratio was 3.6:1. In large case series, life expectancy was found 7-17 months. There are epithelioid, sarcomatoid and biphasic subtypes. The epithelioid type is the most common type and has a better prognosis than biphasic and sarcomatoid tumors. MPM is rapidly spreading all over the world, which has significantly increased efforts to treat mesothelioma in recent years. Surgery, chemotherapy and radiotherapy are tried alone or in combination in malignant pleural mesothelioma, which still does not have a standard treatment. Surgery is performed as extrapleural pneumonectomy (EPP) or extended pleurectomy/decortication for macroscopic complete resection. Today, the thoughts that chemotherapy and radiotherapy combined with surgical treatment increase overall survival suggest that this combination may be beneficial.

Malignant pleural effusion (MPE) is the most common and widely accepted indication for chemical pleurodesis. The most commonly used sclerosing agent is talc. Talc pleurodesis is obliteration of the pleural space. By creating inflammation in the pleura, mesothelial damage and stimulation of fibroblast proliferation allow the parietal and visceral pleural sheets to adhere to each other. It is a palliative form of treatment in MPM.

The aim of this study is to evaluate the overall survival times of patients admitted to our clinic with the diagnosis of MPM, both with pleurectomy and

decortication and with talc pleuridesis, and to determine other factors that may affect their overall survival. Totally 72 patients, 36 patients who underwent P/D and 36 patients who underwent talc pleurodesis, were included in our study in order to investigate the factors that may affect the average survival and average survival of the patients.

In our study, the type of surgery performed, tumor side, cytological examination results, the effect of chemotherapy and radiotherapy on survival were not found to be statistically significant, but overall survival in the P/D group was found to be statistically significantly better than the talc pleurodesis group.

Keywords: Surgery, decortication, pleurectomy, malignant pleural mesothelioma, talc, pleuredesis

İÇİNDEKİLER:

Teşekkür.....	4
Özet.....	5
İngilizce Özet (Abstract).....	7
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	10
Tablolar Dizini.....	12
Şekiller Dizini.....	13
Grafikler Dizini.....	14
1.Giriş ve Amaç.....	15
2.Genel Bilgiler.....	16
2.1.Tanım	16
2.2.Etiyoloji ve Epidemiyoloji	16
2.3.Patoloji	20
2.4.Klinik	24
2.5.Radyoloji	25
2.6.Tanı	28
2.7.Evreleme	31
2.8.Tedavi	33
3.Gereç ve Yöntemler	44
4.Bulgular.....	45
5.Tartışma.....	57
6.Sonuç.....	62
7.Kaynaklar.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT:	Alanin aminotransferaz
ASCO:	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
AST:	Aspartat aminotransferaz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CEA:	Karsinoembriyonik antijen
CK:	Sitokeratin
CRP:	C-Reaktif protein
DiK:	Disemine intravasküler koagülasyon
EBUS:	Endobronşiyal ultrasonografi
EPP:	Ekstraplevral pnömonektomi
ERS:	Avrupa Solunum Derneği
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FDG-PET/BT:	Fluorodeoksiglukoz-PET/BT xi
FEV1:	Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü
HİPEK:	Hipertermik intratorasik kemoterapi
H&E:	Hematoksilen&Eozin
IARC:	International Agency for Research on Cancer
IMIG:	Uluslararası Mezotelyoma İlgi Grubu
IMRT:	Intansif modulated radiotherapy
KT:	Kemoterapi
MKR:	Makroskopik komplet rezeksiyon
MPM:	Malign plevral mezotelyoma
MPE:	Malign plevral efüzyon
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NCCN:	Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
P/D:	Plörektomi/dekortikasyon
PAAG:	Posterioanterior akciğer grafisi
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
PLT:	Trombosit
RT:	Radyoterapi
SSS:	Santral sinir sistemi

SV40: Simian virüs 40

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

VATS: Video torakoskopik cerrahi

VKI: Vücut kitle indeksi

WBC: Beyaz kan hücresi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Asbest lif tipleri

Tablo 2. Mezotelyomanın histopatolojik subtipleri

Tablo 3. Butchart evreleme sistemi

Tablo 4. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi

Tablo 5: P/D ve talk plöredez hastalarının cinsiyet dağılımları

Tablo 6: P/D hastalarının yaşadıkları ilçe dağılımları

Tablo 7: P/D ve talk plöredez hastalarının tutulan hemitoraks dağılımları

Tablo 8: P/D ve talk plöredez hastalarının histopatolojik subtip dağılımları

Tablo 9: P/D ve talk plöredez hastalarının sitoloji sonuçlarının dağılımları

Tablo 10: P/D ve talk plöredez hastalarının lenf nodu tutulum dağılımları

Tablo 11: P/D yapılan ve talk plöredez uygulanan hastalarının evreleri

Tablo 12: Uygulanan cerrahi teknik dağılımları

Tablo 13: P/D hastalarının aldığı tedavi rejimlerinin özeti

Tablo 14: P/D ve talk plöredez hastalarının sağ kalım durumları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Asbest lifinin elektron mikroskobundaki görüntüsü

Şekil 2: Epiteloid tip malign mezotelyoma

Şekil 3: Sarkomatoid tip malign mezotelyoma

Şekil 4: Bifazik malign mezotelyoma

Şekil 5: MPM nedeni ile volüm kaybetmiş hemitoraks

Şekil 6: MPM' de PAAG'de izlenen kalsifik plaklar ve plevral efüzyon

Şekil 7: MPM' de CT'de izlenen diffüz plevral kalınlaşma

Şekil 8: MPM' de MRG 'de izlenen plevral kalınlaşma ve plevral efüzyon

Şekil 9: MPM' de PET/CT 'de izlenen metabolik tutulum

Şekil 10: MPM' de plevral kitlelerin ve efüzyonun videotorakoskopik görüntüsü

Şekil 11: P/D' de pariyetal plevranın ekstraplevral soyulması

Şekil 12: Plörektomi materyali

Şekil 13: MPM hastalarının yönetimi algoritması

Şekil 14: Torasentez ile boşaltılan plevral efüzyon öncesi ve sonrası PAAG

Şekil 15: Küçük çaplı drenaj kateteri uygulaması

Şekil 16: Küçük çaplı drenaj kateteri ile boşaltılan plevral efüzyon öncesi ve sonrası PAAG

Şekil 17: Torakoskopik Talk pudraj uygulaması

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: P/D yapılan 65 yaş üstü ve 65 yaş altı hastaların Kaplan- Meier yaşam eğrileri

Grafik 2: P/D yapılan hastaların patolojik tiplerine göre Kaplan- Meier yaşam eğrileri

Grafik 3: P/D yapılan ve Talk plöredex uygulanan Evre IB hastaların medyan yaşam süresi grafiği

Grafik 4: P/D yapılan ve Talk plöredex uygulanan Evre II hastaların medyan yaşam süresi grafiği

Grafik 5: P/D yapılan ve Talk plöredex uygulanan Evre III hastaların medyan yaşam süresi grafiği

Grafik 6: P/D yapılan ve talk plöredex uygulanan hastaların Kaplan- Meier yaşam eğrileri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Plevra; mezotel hücrelerinden oluşan, göğüs boşluğunun iç yüzeyini ve akciğer yüzeyini kaplayan bir zardır. Akciğer yüzünü saran kısmına visseral plevra, göğüs duvarını örten kısma ise pariyetal plevra adı verilmektedir. Malign mezotelyoma; periton ve plevra gibi seröz yüzeylerden kaynaklanan nadir görülen agresif seyirli bir tümördür (1). Hastalığın yaklaşık %80'i plevrayı, %15-20'si peritonu, %1'i perikardı ve %1'den azı da tunika vajinalisi tutar (2).

Türkiye'de asbest içermeyen erionit liflerinin mezotelyomanın önemli nedeni olduğu gösterilmiştir. Bu oran birçok kaynakta %70 olarak belirtilmiştir (3,4). MPM gelişiminde suçlanan diğer bir faktör, Simian Virüs 40 (SV40) olmuştur (5,6). Etiyolojide asbest ve erionite temasın yanı sıra, Human Lökosit Antijen – HLA (B41,B48,DR16) varlığı da diğer olası nedenlerdendir (7).

Malign plevral mezotelyoma (MPM) şüphesi olan hastalar genellikle dispne ve göğüs ağrısı ile başvurabileceği gibi yorgunluk, göğüs duvarında şişlik, kilo kaybı, iştahsızlık, öksürük gibi nonspesifik şikâyetlerle de başvurabilirler (8).

Malign plevral mezotelyoma ön tanılı hastalara plevral sitoloji, torakoskopik veya açık plevral biyopsi gibi çeşitli yöntemler ile patolojik tanı konulabilir. Tanı konulduktan sonra, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) gibi yöntemler kullanılarak hastalığın evresi belirlenmelidir.

Hastalığın patolojik alt tipi, evresi ve hastanın performans durumu göz önünde bulundurularak, tedavide cerrahi, radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapi ya da sadece destek tedavisi verilmesine karar verilir (8).

Malign plevral mezotelyomada histolojik tip en önemli prognostik faktör olup epitelioid tip MPM' nin sarkomatoid ve bifazik tiplerden anlamlı olarak daha iyi sağkalım süresi vardır (9,10). Histopatolojik alt tip, yaş, cinsiyet, hastanın performans durumu, hastalığın evresi önemli prognostik faktörlerdendir. Geniş olgu serilerinde yaşam süresi 7-17 ay arasında saptanmıştır (11). 5 yıllık surveyin %10' dan az olduğu kötü prognozlu bir hastalıktır (12).

Bizim bu çalışmadaki amacımız; kliniğimizde 2010-2020 yılları arasında Malign Plevral Mezotelyoma tanısı ile takip ettiğimiz hastaların, klinik ve patolojik özelliklerini tespit ederek, hastalara uygulanan cerrahi veya palyatif

tedavi (talk plöredes) cevaplarını, yan etkilerini, sağkalım sürelerini ve sağkalım sürelerine etki edebilecek faktörleri inceleyerek değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

TANIM:

Primer plevral tümörler, tüm plevral tümörlerin %2-3'ünü geçmezler. Plevral tümörlerin büyük kısmını metastatik neoplaziler oluşturmaktadır.

Primer plevral tümörler; Malign plevral mezotelyoma ve fibröz mezotelyoma (soliter fibröz mezotelyoma) olmak üzere iki grupta incelenir. "Fibröz mezotelyoma" veya "plevranın benign soliter fibröz tümörü" olarak tanımlanan tümör plevrada lokal başlayıp yavaş ilerlerken, Malign plevral mezotelyoma ise aynı anda birkaç odaktan başlayıp, komşuluk yoluyla çepçevre yayılması nedeniyle difüz malign mezotelyoma olarak da adlandırılır.

Mezotelyoma, mezotel hücrelerden köken alan, plevra, periton ve perikardı döşeyen mezotelyal örtünün en sık izlenen primer tümörü olup, %80 olguda plevra kaynaklı iken, %20 olguda ise peritoneal kaviter, perikard veya testiste tunika vajinalisten kaynaklanmaktadır.

MPM son derece agresif seyreden ve tedavi edilmemiş olgularda ortalama yaşam süresinin 4-8 ay gibi kısa olduğu malign bir hastalıktır.

EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ:

Mezotel hücrelerinden köken alan ve olguların %90'ından fazlasının plevradan kaynaklandığı plevranın primer malign tümörü olan mezotelyomanın epidemiyolojik verileri ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde insidansı yıllık milyonda 8-29 vaka, erkek/kadın oranı yaklaşık 4/1 olarak bildirilmiştir (13).

Dünya nüfusunun MPM insidans ve/veya mortalite açısından büyük bir kısmını içine alan (14,15) ve özellikle hala asbest kullanan ülkeler (Doğu

Avrupa, Asya, Güney Amerika ve çoğu Afrika ülkeleri gibi (16)) hakkında mezotelyoma ile ilgili net veriler olmadığı görülmektedir.

Dünya genelinde en yüksek insidans oranları Avrupa (İngiltere, Hollanda, Belçika, Malta) ve Okyanusya'da (Avustralya ve Yeni Zelanda) rapor edilmiştir.

Gelişmiş ülkelerde etiyolojide yer alan asbest maruziyetinin daha çok mesleki olmasından dolayı erkeklerde görülme insidansı, kadınlarda görülme insidansından daha yüksektir. Sanayide asbest kullanımının birçok ülkede yasaklanması ile gelecekte insidansının azalacağı öngörülmektedir. Ancak ülkemizde olduğu gibi kırsal bölgelerde çevresel asbest maruziyetinin azalmakla birlikte halen devam etmesi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada erkek/ kadın insidansı oranı 1.4/1 olarak saptanmış ve oranın bu kadar yakın olmasının sebebi; her iki cinsinde aynı yaşam alanlarında benzer doz ve sürede asbeste maruz kalmasına bağlanmıştır (17).

Epidemiyolojik çalışmalar uzun süreli ve yoğun asbest maruziyeti olan bireylerin sadece %5'inde mezotelyoma geliştiğini, buna karşın mezotelyoma tanısı alan hastaların en az %80'inde asbest teması olduğunu saptamıştır (18). Mesleki asbest maruziyeti, erkeklerde vakaların >%80'inden sorumludur (19,20). Asbest temasından bağımsız tüm dünya için belirlenen ortalama yıllık mezotelyoma riski erkekler için 1.3/100,000 kişi-yıl, kadınlar için 0.2/100,000 kişi-yıl olarak belirtilmiştir (21-22).

MPM ile asbest arasındaki ilişkiyi gösteren ilk epidemiyolojik çalışmalardan biri Wagner ve arkadaşları tarafından 1960'lı yıllarda Güney Afrika maden işçilerinde rapor edilmiştir ve daha sonraki çalışmalarda da bu ilişki net bir şekilde ortaya konmuştur.

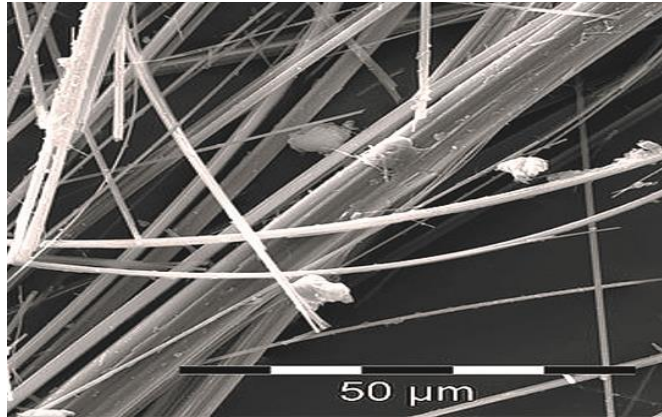
Asbest; MPM'nin başlıca etiyolojik ajanıdır. Asbest terimi, çok ince liflerden oluşan, kendi aralarında serpantin (krisotil) ve amfibol (krosidolit, amosit, antofillit, tremolit ve aktinolit) grubu olarak ikiye ayrılan 6 silikat mineralini ifade eder (Tablo 1). Krizotil, akciğerlerde amfibollerden daha az biopersistandır.

Krizotil, amosit ve krosidolit yaygın olarak endüstriyel amaçlarla kullanılmaktadır.

Tablo 1. Asbest lif tipleri

A. Fibröz serpentin krizotil (Beyaz asbest)
B. Fibröz amfiboller
a. Amosit (kahverengi asbest)
b. Antofilit
c. Krosidolit (Mavi asbest)
d. Tremolit
e. Aktinolit

Doğada en yaygın olarak bulunan asbest %95 ile krizotil asbesttir. Doğada yaygın olarak bulunan ve boyutları bir kaç mikron olup, boy/en oranı 3'ün üzerinde olan asbestler ısı ve kimyasallara dirençlidir (Şekil 1). Lifli yapıları sayesinde kolayca inhale edilebilirler ve akciğer parankimini geçerek plevraya kadar ilerleyebilirler.



Şekil 1: Asbest lifinin elektron mikroskopundaki görüntüsü

Asbestin kanserojen özelliği kanıtlandıkça 2000'li yıllara doğru tüm dünyada kullanımı yasaklanmaya başlanmıştır. Ancak yasaklar öncesinden süregelen temas, yasadışı çeşitli alanlarda kullanımının devam etmesi veya

kırsal alanda çevresel asbest maruziyetin sürmesi nedeniyle 2020 yılında hastalığın tüm dünyada pik yapacağı öngörülmektedir.

Asbest plevrada mezotel hücrelerinde oksidatif stresi artırarak TNF alfa, NF- κ B gibi sitokinleri salgılatarak apoptozis ve çeşitli mutasyonlara neden olurlar. Böylece kronik inflamasyon ve sonuçta plevral kalınlaşma ve plak, plevral efüzyon, perikard, plevra veya peritonda Malign Mezotelyoma gelişimine neden olabilirler (23).

WHO asbestin tüm tiplerinin kanserojen olduğunu bildirmiştir (24). Başta MPM olmak üzere akciğer, larinks, over kanseri gibi pek çok maligniteye neden olabilen asbeste maruziyet çevresel ya da mesleki nedenlerle olabilmektedir. Çevresel asbest teması yaşam alanlarında kullanılan malzemelerin asbest ile kontaminasyonu ile oluşmaktadır. Isı ve su yalıtım özelliği bulunan ve asbest içeren 'beyaz toprak' olarak adlandırılan toprağın ev yapımında, sıva ve boya yapımında kullanılması zamanla aşınan ve çeşitli etmenlerle solunum havasına karışan asbestin inhalasyonu ile MPM gerçekleşmektedir.

Gelişmiş ülkelerde asbest teması genellikle mesleki nedenlerle olmaktadır ve endüstriyel nedenli asbest maruziyetinin en sık olduğu alanlar; asbest madenleri, çimento sanayi, tekstil sanayi, savunma sanayi, izolasyon malzemeleri ve fren balatası üretim alanları, gemi inşaatı gibi iş kollarıdır (25).

Asbest maruziyeti ile mezotelyoma oluşumu arasında doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir (26); Asbest maruziyetinin ardından MPM'nin ortalama 40 (15-67) yıl latent süresi vardır (27). Bu süre mesleki nedenle asbest maruziyeti olanlarda daha kısa iken çevresel maruziyette daha uzun olarak hesaplanmıştır.

MPM gelişiminde suçlanan diğer bir faktör, Simian Virüs 40 (SV40) olmuştur (6,7). SV40 onkojenik özellik gösterebilen bir virustür. Bu konudaki bilimsel verilere göre genel kanı; hayvan deneylerinde ve hücre kültürlerinde mezotel hücrelerinin SV40 enfeksiyonuna duyarlı olduğu, SV40 enfeksiyonunun asbest maruziyeti ile birlikte bulunduğu ko-karsinojenik etki gösterebileceği yönünde idi. Ancak 2014 yılında, IARC, simian virüs 40'ın

insanlar için kanserojen (grup3) şekilde sınıflandırılmayacağını yayınlamıştır (28).

Etiyolojide asbest ve erionite temasın yanı sıra Human Lökosit Antijen – HLA (B41, B48, DR16) varlığı da diğer olası nedenlerden biridir (8).

Mezotelyoma tanısı konmuş ebeveynleri ve kardeşleri olanlarla yapılan ailesel çalışmalarda denekler için artan bir risk bildirmiştir (29-31). Bu gözlemler bu ailelerde mezotelyoma riskinin artmasında rol oynayan transkripsiyon ve DNA onarımının modülasyonunda yer alan ve bir tümör baskılayıcı olan BRCA1 ile ilişkili protein (BAP)-1 geninin tanımlanmasına yol açmıştır (32-38). Mezotelyoma ile ilişkili olabilecek yeni lokusları belirlemeye yönelik çalışmalar mevcuttur (37).

İyonize radyasyon (esas olarak terapötik radyasyon) mezotelyoma için bir risk faktörüdür (39), ancak asbest maruziyetine göre mezotelyoma vakalarının çok küçük bir kısmını oluşturur (16). Tütün kullanımı MPM için bir risk faktörü değildir.

PATOLOJİ:

MPM, deneyimli patologlar tarafından bile koyulması zor bir teşhistir. Aktif tümör varlığına rağmen, tekrarlanan sitolojik incelemeler ve biyopsilerde bile tümör izlenemeyebilir.

Malign plevral mezotelyomanın histolojik alt tiplerinin yaklaşık %50-60'ı epiteloid, %30-40'ı bifazik, %10'u ise sarkomatoid tiptedir (40). Epiteloid tip MPM karsinom hücrelerine benzer özelliklerde hücrelerden oluşur. Işık mikroskopisinde tümör olduğu ispatlanmasına rağmen, adenokarsinom ve mezotelyoma ayırt edilemeyebilir. Ayrımın net yapılabilmesi için çoğu kez ileri histokimyasal, immünohistokimyasal incelemeler gerekebilir.

Örneğin mezotelyomanın her üç tipi de keratin flamanları içerir. Bu özellik mezotelyomanın sarkomatoid tipinin gerçek sarkomlar ya da psödosarkomatöz fibröz reaksiyondan ayrılmasında yardımcı olabilmektedir. Mezotelyoma ve adenokarsinomların ayırıcı tanısındaki diğer önemli bir özellik de sitoplazmik keratinin farklı molekül ağırlıklarında olmasıdır.

Mezotelyomalarda genellikle hem yüksek, hem düşük molekül ağırlıklı keratinler izlenirken, adenokarsinomlarda düşük molekül ağırlıklı keratin ekspresyonu üzerinde durulmaktadır.

Mezotelyoma ve adenokanser arasındaki ayırimda hala en güvenilir ve adeta rutin uygulamaya giren tek belirleyicisi CEA' dır. Mezotelyomada CEA sabit negatif iken adenokarsinomda pozitif boyanma vermektedir.

Vimentin, özellikle epiteloid tip mezotelyomalarda pozitif iken, adenokarsinomlarda ise çoğunlukla negatif olup, iki tümör arasındaki ayırimda mezotelyomalardaki sitokeratin ve vimentin ko-ekspresyonu değerli bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

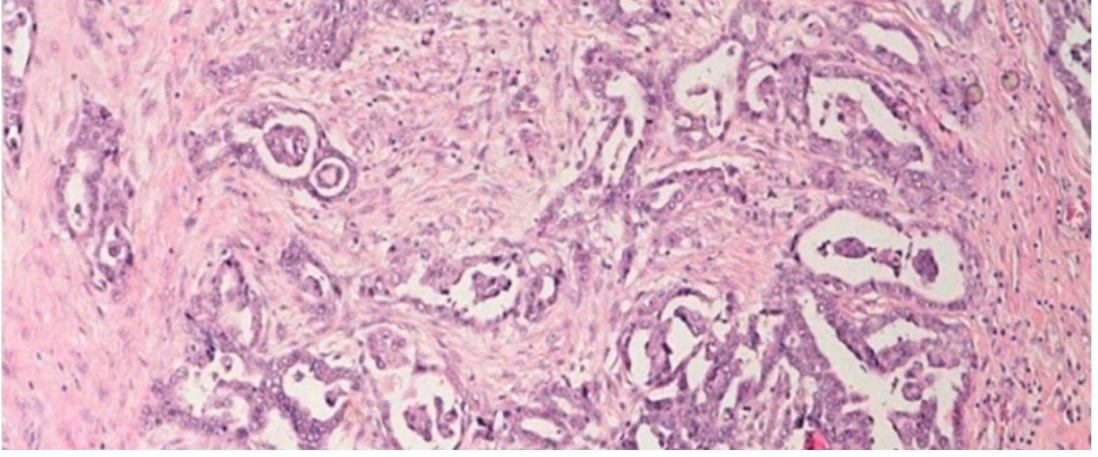
Epiteloid ve sarkomatoid tip mezotelyomalar kendi içlerinde de histolojik alt tiplere ayrılarak geniş bir morfolojik yelpaze göstermektedirler. Malign plevral mezotelyomada izlenen bu heterojenite birçok kanser türünü, lenfoma ve melanomu taklit edebileceğinden tanı konulması zordur (41).

Epiteloid histoloji en iyi sonuç veren tip iken sarkomatoid tip en kötü prognoza sahiptir. Bazı epiteloid mezotelyomaların alt tipleri daha da iyi prognoza sahipken (papiller, asiner, trabeküler) diğerlerinin daha kötü prognoza (solid, mikropapiller) sahip olduğu bilinmektedir.

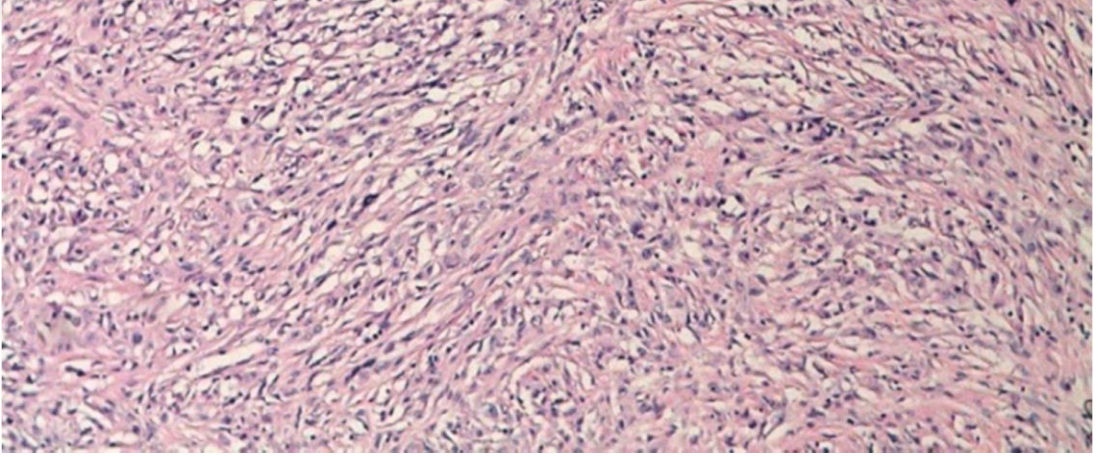
Bifazik mezotelyoma %10'dan fazla epiteloid ve sarkomatoid bileşenler gerektirir. Bifazik tanıda sarkomatoid komponent yüzdesi <%80 ise mezotelyoma daha iyi bir prognoza sahiptir.

Tablo 2. Mezotelyomanın histopatolojik subtipleri (42)

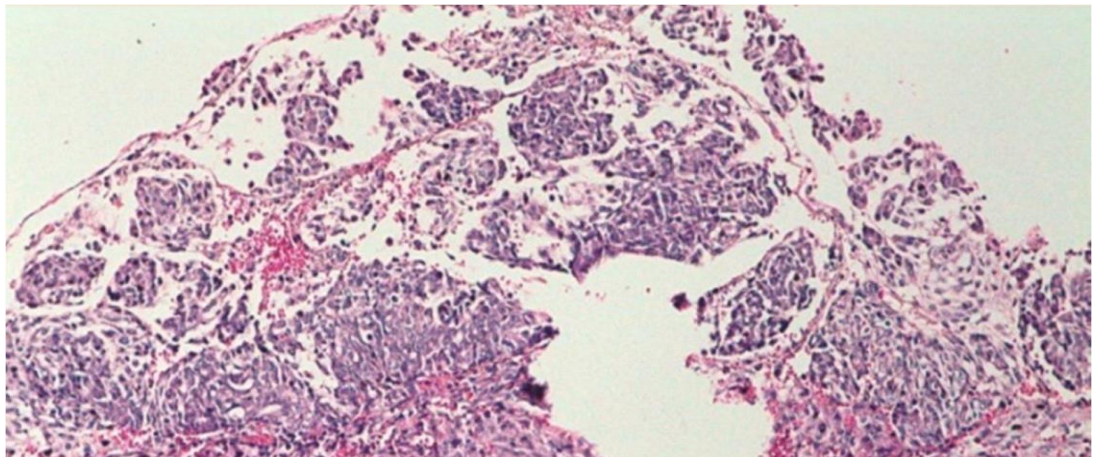
A. Epitelioid tip
Tübülopapiller
Trabeküler
Asiner
Adenomatoid
Solid
Şeffaf hücreli
Desiduoid
Adenoid kistik
Taşlı yüzük
Küçük hücreli
Rhabdoid
Pleomorfik
B. Sarkomatoid tip
Klasik (iğsi hücreli)
Desmoplastik
Heterolog differansiasyon (osteosarkomatöz, kondrosarkomatöz, vs.)
C. Bifazik (mikst) tip
Mikst epitelioid + sarkomatoid



Şekil 2. Epiteloid tip malign plevral mezotelyoma (x100, H&E) (43)



Şekil 3. Sarkomatoid tip malign plevral mezotelyoma (x100,H&E) (43)



Şekil 4. Bifazik malign plevral mezotelyoma (x100,H&E) (43)

MPM'de tümör genellikle tek taraflı küçük nodüller şeklinde başlar. Tümör plevraya uzantılar oluşturarak gelişir. Yer çekimi etkisiyle dökülen malign hücreler özellikle diyafragmatik ve alt plevral yüzeyde birikerek implantasyon metastazı yoluyla yeni tümoral alanlar oluşturur. Bu şekilde büyüyen tümör plevral yüzeyler boyunca çepeçevre yayılarak gelişir. MPM'de lenfojen ve hematojen yayılım diğer tümörler kadar sık görülmez. En sık görülen yayılım şekli lokal yayılımdır.

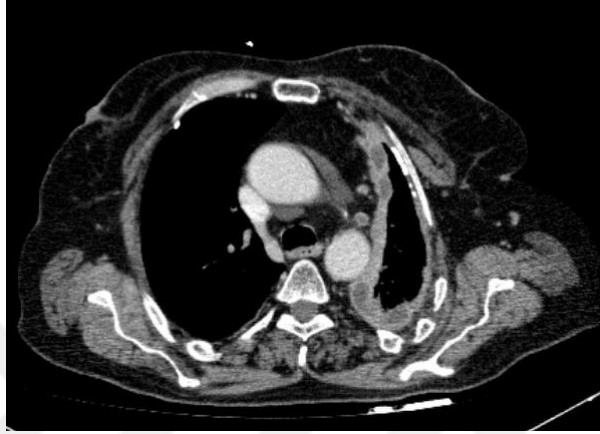
KLİNİK:

MPM'nin klinik belirtileri genellikle sinsidir ve spesifik değildir. Daha önce asbeste maruz kalmak tek başına tanı kriteri olarak kullanılmamalıdır.

MPM'li hastaların çoğunda belirtiler başlangıçta göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük gibi non-spesifiktir. Bunu halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar izleyebilir. Hastalığın erken dönemlerinde plevral efüzyon varsa, dispne ilk belirgin semptomdur. Mediastinal invazyon sonucu disfaji, frenik sinir paralizisi, perikardiyal efüzyon ve vena kava süperior sendromu ortaya çıkabilir. MPM'de paraneoplastik sendromlar nadir görülmekle birlikte; DİK, tromboflebit, trombositoz, hipoglisemi ve hiperkalsemi görülebilmektedir (44-46). En dikkat çekici laboratuvar bulgusu hastaların %60-90'ında görülebilen trombositozdur (trombosit (PLT)>400.000) ve hastaların yaklaşık %15'inde de PLT sayısı 1.000.000 üzerinde olabilir (41).

MPM hastalarının fizik muayene bulguları tümörün toraks içi gelişimi ve plevral sıvının varlığına göre gelişir. Tümörün yerleşimi olguların %95-97'sinde tek taraflı, olguların çoğunda (%65) sağ taraftadır. Bu doğrultuda fizik muayenede; plevral sıvı/ plevral kalınlaşma muayene bulguları (matite, seslerin alınamaması), tutulan hemitoraksta volum kaybı, frozen chest (donmuş göğüs), girişim yerlerinde tümör implantasyonu (göğüs duvarında kitle), Horner Sendromu, Vena Kava Süperior Sendromu ve çomak parmak izlenebilir.

MPM' de uzak metastaz çok nadir görülür. Uzak metastazlar kemik, karaciğer ve SSS' de görülebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde varsa metastaza bağlı fizik muayene bulguları görülmeye başlanabilir. Başlangıçta plöritik olan göğüs ağrısı tümörün göğüs duvarına doğru büyümesi ve interkostal sinirleri tutması ile şiddetlenir.



Şekil 5. MPM nedeni ile volüm kaybetmiş hemitoraks

RADYOLOJİ:

MPM'de radyolojik değerlendirmeler, direkt akciğer grafileri (posteroanterior ve/veya lateral akciğer grafileri), bilgisayarlı toraks tomografi (BT), ultrasonografi, PET-BT ve MRG ile yapılmaktadır.

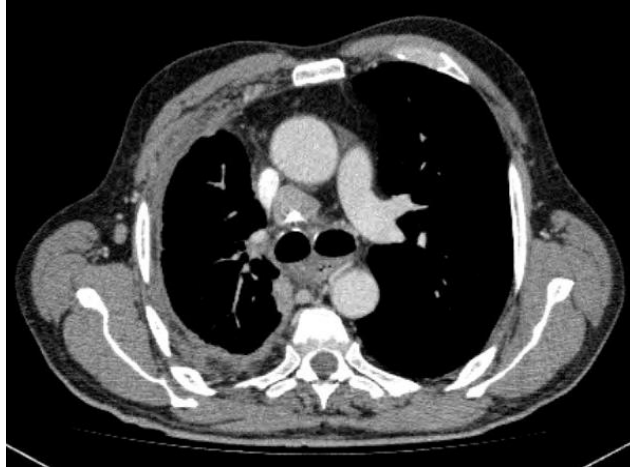
PAAG ilk başvuru radyolojik yöntem olmasına rağmen bulgular genellikle nonspesifiktir. MPM' de PAAG' de plevral efüzyon, hemitoraksta volum kaybı, interkostal aralıkta daralma, plevral kalınlaşma, nodüler veya lobüler plevral kitle, kalsifik plevral ve diafragmatik plaklar değerlendirilebilir (Şekil 6).

Göğüs radyografisi MPM tanısı için tek başına kullanılmamalıdır. Çoğu çalışmada göğüs radyografisinde plevral plakların saptanması temel alınırken, son zamanlarda bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak MPM ile plevral plaklar arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (47). Ancak bazı yazarlar bunun mümkün olmadığını ileri sürmüşler plevral plakların sadece asbest maruziyetinin bir göstergesi olamayacağını yayınlamışlardır (48).



Şekil 6. MPM' de PAAG'de izlenen kalsifik plaklar ve plevral efüzyon

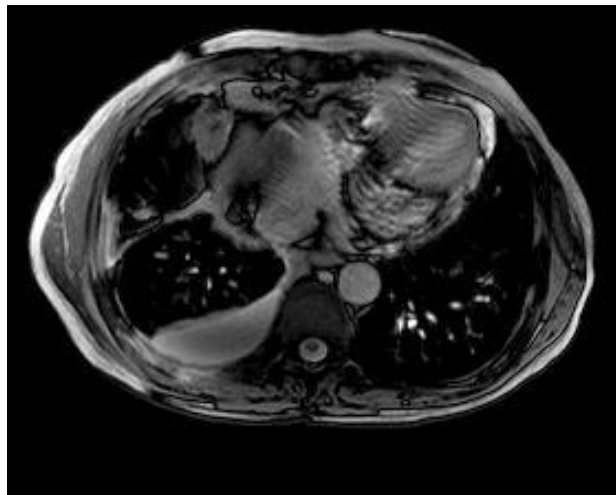
MPM şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde İntravenöz kontrast madde ile Toraks BT taramaları tercih edilen ilk modalitedir.



Şekil 7. MPM' de CT'de izlenen diffüz plevral kalınlaşma

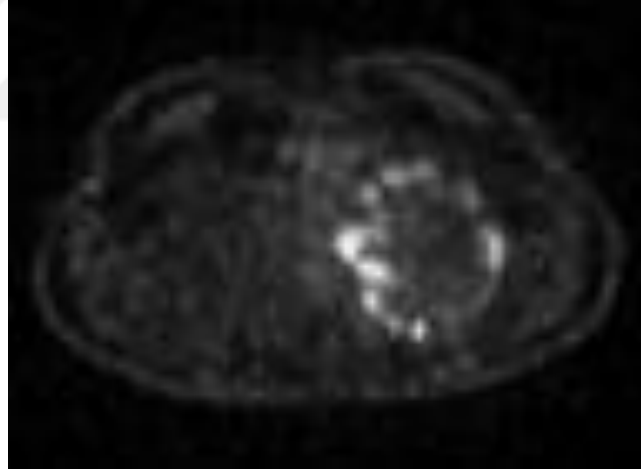
BT; lezyonun yaygınlığını göstermesi, biyopsi yapılacak yerin ayrıntılı belirlenmesi ve evreleme yapılabilmesi açısından PAAG' den daha üstündür. CT'de en sık izlenen bulgu plevral efüzyondur. Olguların %74'ünde plevral efüzyon, %20-50'sinde plevral kalsifikasyonlar bulunmaktadır. Özellikle plevrayı çepeçevre saran plevral kalınlaşma, nodüler tarzda plevral kalınlaşma, 1 cm'den fazla pariyetal plevra kalınlaşması interlober fissürün kalınlaşması ve mediastinal plevra tutulumu MPM lehine değerlendirilmektedir (49) (Şekil 7).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle diyafragma, perikard ve periton invazyonunu diğer radyolojik tetkiklerden daha iyi göstererek mediasten ve toraks duvarında hastalığın yayılımını belirlemede yardımcı olur (50). MRG, MPM için BT kadar etkin bir yöntemdir. PET-MRG evrelemede en az PET-CT kadar doğru olabilir (51). T2 ağırlıklı yağ baskılamasız kesitlerde sıvı daha beyaz, tümör içeren düzensiz plevra daha gri tonda kolaylıkla ayırt edilebilir (Şekil 8). T1 ağırlıklı kontrastlı kesitlerde ise tümöral işlevli plevral alanlar kontrastla boyanarak rahatlıkla seçilebilir. MPM hastalarının tanısında ve evrelemesinde maliyetinin yüksek olması, kullanılabilirlik alanının sınırlı olması ve uzun görüntüleme süresi nedeniyle MRG yaygın olarak kullanılmamaktadır.



Şekil 8. MPM' de MRG 'de izlenen plevral kalınlaşma ve plevral efüzyon

PET-BT plevral hastalığın hem metabolik hem de anatomik değerlendirmesinde önemli bir tamamlayıcı tetkiktir (Şekil 9). Bazı çalışmalara göre benign ve malign plevral hastalıkları birbirinden ayırmada (sensitivite% 91-%100 ve spesifite %78) PET-BT'nin faydalı olduğu gösterilmiştir (52-54). Fakat önemli ölçüde yalancı pozitiflik durumları da (asbest ile ilişkili hastalıklar, parapnömonik efüzyon, üremik plevral hastalık, talk plörediz vb.) mevcuttur. MPM'li hastada en uygun biyopsi alanını belirlemek için PET-BT yararlıdır. MPM'li hastalarda evreleme yapmak, tedaviye cevabı değerlendirmek, nüks olup olmadığını anlamak ve prognozu değerlendirmek için kullanılabilir. PET-CT' nin sensitivitesi N1 (%38) ve T4 (%67) hastalıkta düşüktür (55). PET-CT, BT ile karşılaştırıldığında evre II (%77'ye karşı %100, $P < 0.01$) ve evre III (%75 vs %100, $P < 0.01$) için spesifitesi daha yüksektir (56).



Şekil 9. MPM' de PET-BT 'de izlenen FDG tutulumu

TANI:

Hastalığın tanısında, invaziv tanı yöntemleri çok önemlidir. Kullanılan invaziv tanı yöntemleri arasında başlıca; torasentez (sitolojik değerlendirme amacıyla), perkütan plevra biyopsisi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve torakotomi sayılabilir.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), semptomatik plevral efüzyonla başvuran hastada ilk olarak torasentez yapılmasını ve mezotelyoma tanısını koyabilmek için ilk olarak plevral sitoloji yapılmasını önermektedir. Ancak plevral sıvı örneklemesiyle tanı şansı son derece düşüktür, yaygın kanaat bu yöntemin duyarlılığının % 10'un altında olduğudur. Bununla birlikte, çoğu efüzyona MPM'nin epiteloid tipi neden olur, çünkü sarkomatoid mezotelyoma genellikle serozal boşluğa hücre dökmez (57). Sitolojide malignite için en önemli kriter olan subplevral yağ dokusu invazyonu tespit edilemeyeceğinden benign plevral lezyonlardan ayırımı tek başına mümkün olmayabilir.

Onkolojik tedavi planlanan hastalarda klinik evresi hakkında bilgiyi arttırması, histolojik tanı konulmasına izin vermesi ve mezotelyomanın alt tiplerinin belirlenmesini sağlaması açısından torakoskopik biyopsi önerilmektedir. Ayırıcı tanının mezotelyomayı içerdiği plevral efüzyonlu olgularda teşhiste torakoskopik biyopsiler (lokal veya genel anestezi altında gerçekleştirilir) altın standarttır. VATS plevral biyopsiler; %95 duyarlılık, %100 özgüllüğe sahiptir (Şekil 10). Medikal torakoskopiye benzer, ancak hiçbir randomize çalışma 2 prosedürü doğrudan karşılaştırmamıştır. VATS lokal anestezi altında entübe olmayan hastalarda da gerçekleştirilebilir (58). Tümörün yağ ve/veya kas invazyonunu kanıtlamak için farklı yerlerden, tam kalınlıkta birden fazla biyopsi alınması gerekir (59).



Şekil 10. MPM'de plevral kitlelerin ve efüzyonun video torakoskopik görüntüsü

Torakoskopik biyopsi yapılırken göğüs duvarına tümör implantasyonunu önlemek amacıyla minimal insizyon (iki veya daha az) önerilir. Fakat tedavi planlanan mezotelyoma şüpheli hastalarda eğer tümör torakoskopik girişimi önlüyorsa mümkün olan en küçük insizyon ile açık plevra biyopsisi alınmalıdır. VATS insizyonları genel olarak olası torakotomi insizyonları ile aynı doğrultuda olmalıdır (60). Bu gelecekteki cerrahi sırasında tümör nüksünü önlemek için VATS traktını da aynı anda çıkarmak için önemlidir (61,62). Girişim yolu metastazlarının insidansı mevcut literatürde <%1 ila %10 arasında rapor edilmektedir (63,64).

Eski biyopsi traktından ya da skar dokusundan tümör dokusunun yayılması kötü prognostik göstergedir (65).

Lokal ileri hastalığa sekonder plevral obliterasyon nedeniyle VATS'ın mümkün olmadığı durumlarda CT veya torasik ultrasonografi eşliğinde iğne biyopsisi uygulanabilecek başka bir yöntemdir. Bu nedenle MPM'nin doğru teşhisi için torakotomi genellikle gerekli değildir.

Görüntü eşliğinde iğne biyopsileri plevral kalınlaşması olan hastalarda yüksek tanı oranlarına sahiptir ve özellikle torakoskopi için uygun olmayan düşükün hastalarda yararlıdır.

Kör iğne biyopsileri; Abrams'ın duyarlılığı maligniteler için %27 ile %60 arasındadır (66,67) ve mezotelyoma teşhisi için duyarlılığı çok daha düşüktür. Bir dizi gözlemsel çalışmada; ultrason veya BT kılavuzluğunda biyopsilerin, kör plevral biyopsiye göre duyarlılığının üstün olduğu rapor edilmiştir (68,69). Şüpheli mezotelyoma olgularında biyopsi traktı boyunca tümör ekiliminin meydana gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Mezotelyoma; yeterli bir doku örneği ve 2015'te güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histolojik sınıflandırmasına dayanan tamamen histolojik bir tanıdır (70).

EVRELEME:

MPM, evreleme ile ilgili problemlerin en sık yaşandığı ve en tartışmalı olduğu tümördür. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda genelde Butchart evreleme sistemi (1976) kullanılmıştır (Tablo-3). Bu sistemde, lenf bezi tutulumu ve göğüs duvarı invazyonu dahil edilmediği için bu evreleme sistemi sağkalım süresini belirlemek açısından yetersizdir.

Tablo 3: Butchart evreleme sistemi

Evre	Tanım
1	Tümör pariyetal plevra kapsülü içinde sınırlı, örneğin; ipsilateral plevra, akciğer, perikard ve diyafram tutulumu
2	Tümör göğüs duvarı veya mediastinal yapıları (özefagus, kalp, karşı plevra, lenf nodları) invaze etmiş
3	Tümör diyaframa penetre olmuş, peritonu ve karşı plevrayı tutmuş, göğüs dışı lenf nodu tutulumu
4	Uzak organ metastazları

Radyoloji ve invaziv tanıda artan yeni uygulamalar ve elde edilen bilgiler ile prognozla daha iyi ilişki kurulan UICC (Union Internationale Contre la Cancer)'nin TNM evreleme sistemi geliştirilmiştir (40).

TNM sınıflandırmasının kullanımı yeni yaygınlaşırken, MPM tanı ve tedavisinde artan yeni bilgilerden sonra 1994 yılı Haziran ayında, “International Association for the Study of Lung Cancer” VII. Dünya Konferansı’nda, “International Mesothelioma Interest Group (IMIG)’ üyesi Rusch ve arkadaşları yine TNM evreleme sistemine dayanan bir evreleme sistemi önermişlerdir (Tablo 4). Böylelikle MPM’nin kötü prognozunu düzeltebilmek için, bundan sonra yapılacak prospektif çalışmalarda, hastaların IMIG sistemine göre evrelenmesi ve bilinen prognostik faktörlere göre sınıflanması kabul görmüştür (71).

Artık neredeyse bütün kliniklerde IMIG evrelemesi kullanılmaktadır.

Tablo 4: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi

T1a	Tümör ipsilateral pariyetal plevrayı ve/veya mediastinal, diyafragmatik plevrayı tutmuştur, visseral plevra tutulumu izlenmez.
T1b	Tümör tüm ipsilateral pariyetal plevrall yüzeylerin yanında minimal de olsa visseral plevra tutulmuştur.
T2	Tümör tüm ipsilateral plevrall yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur: -Diyafram kası -Visseral plevra altındaki akciğer parankimi
T3	Lokal olarak ileri ancak hala rezektabl tümör evresidir. Tümör ipsilateral plevrall yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseralplevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur: -Endotorasik fascia -Mediastinal yağ tabakası -Göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılmış, çıkarılabilir konumda tek bir tümör odağı -Perikardın nontransmural tutulumu
T4	Lokal olarak çok ilerlemiş, unrezektabl tümör evresidir. Tümör ipsilateral plevrall yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur: -Göğüs duvarında multifokal tümör kitleleri vardır, beraberinde kot destüksiyonları olabilir -Tümör direkt diyaframı geçerek peritona ilerlemiştir -Karşı plevra tutulumu -Bir veya daha çok mediastinal organ tutulumu -Spinal kord invazyonu -Perikardın iç yüzeyi (efüzyonlu veya efüzyonsuz) ve beraberinde miyokard tutulumu
NX	Rejyonel lenf nodu tutulumu belirlenememiş
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	Ipsilateral bronkopulmoner ve hiler lenf nodu metastazı
N2	Subkarinal veya ipsilateral mediastinal lenf nodları ve beraberinde ipsilateral internal mammaryen lenf nodları metastazı
N3	Kontralateral mediastinal, internal mammaryen, ipsilateral veya kontralateral supraklaviküler lenf nodları metastazı
MX	Uzak metastaz varlığı tayin edilememiş
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Evre	Tanım
------	-------

Ia	T1aN0M0
Ib	T1bN0M0
II	T2N0M0
III	Herhangi bir T3M0 Herhangi bir N1M0 Herhangi bir N2M0
IV	Herhangi bir T4 Herhangi bir N3 Herhangi bir M1

Yeni evreleme sisteminde (2020); MPM lenfatik drenajının, akciğer parankimal tümörleri drenajından farklı olduğu göz önünde bulundurularak lenf nodu evrelemesi revize edilmiştir.

NX	Rejyonel lenf nodu tutulumu belirlenememiş
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral bronkopulmoner, hiler veya mediastinal (internal mamarian lenf nodları beraberinde, peridiyafragmatik, perikardiyal yağ dokusu veya interkostal lenf nodları) lenf nodları
N2	Kontralateral mediastinal, internal mammaryen, ipsilateral veya kontralateral supraklaviküler lenf nodları metastazı

TEDAVİ:

1-Malign Plevral Mezotelyomada Cerrahi Tedaviler:

Malign plevral mezotelyoma (MPM) tedavisinde cerrahi; tanı, evreleme ve tedavide önemli bir rol oynar. MPM tedavisinde cerrahinin amacı diğer onkolojik cerrahilerde olduğu gibi tümörün makroskopik komplet rezeksiyonudur. Küratif veya palyatif amaçlı uygulanabilir. Hastalar histolojik olarak tanı konulduktan sonra medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi ve cerrahi ekiple multidisipliner olarak evrelendirilip değerlendirilmelidir.

MPM hastalığında cerrahi medikal olarak opere olabilen evre I- III hastalarına önerilir (72). NCCN 2019 güncellemesinde evre I- III hastalara cerrahi önerilirken, evre IV hastalara histolojik tipine bakılmaksızın cerrahi önerilmez (73).

Cerrahi makroskopik komplet rezeksiyon olarak multimodal tedavi olacak şekilde ekstraplevral pnömonektomi (EPP) veya extended plörektomi/dekortikasyon şeklinde yapılır.

P/D tüm plevranın ve tümörün çıkarılması, EPP ise tutulan plevra, akciğer, diyafram ve sıklıkla perikardın en bloc olarak çıkarılmasıdır (74). Her iki cerrahi yöntemde de mediastinal lenf nodu diseksiyonu en az 3 istasyon olacak şekilde yapılmalıdır.

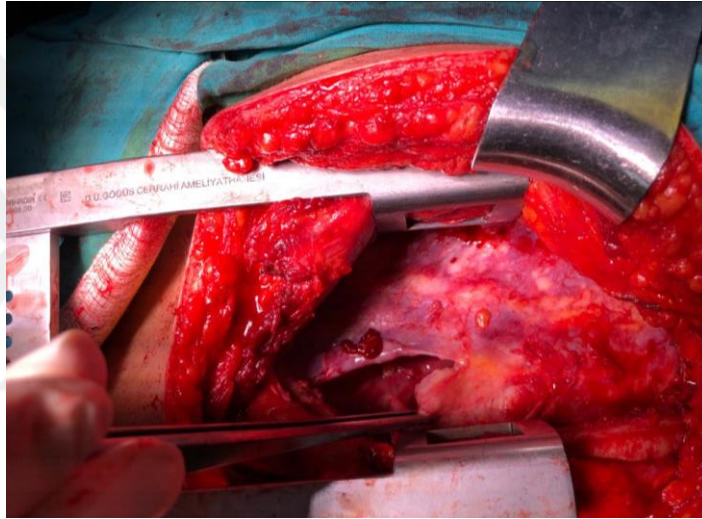
Bir hastanın EPP adayı olarak kabul edilebilmesi için; Karnofsky performans skoru >70 , karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal, oda havasında $pCO_2 <45$ mmHg ve $pO_2 > 65$ mmHg, tümör aynı taraf hemitoraks ile sınırlı, ilerlemiş göğüs duvarı tutulumu olmamalı ve tahmini postoperatif FEV1 > 0.8 lt olmalıdır.

EPP yapılırken sırasıyla insizyon ve pariyetal plevranın gözlenmesi, tümörün göğüs duvarından tamamen ayrılması için ekstraplevral diseksiyon, hiler yapıların ayrılması ile birlikte akciğer, plevra, perikard, diyaframın en bloc rezeksiyonu, radikal lenf nodu diseksiyonu ve diyafram ve perikard rekonstrüksiyonu yapılır (75).

Yapılan çalışmalarda 12 aylık surveye bakıldığında EPP (%34,8) ile non-EPP (%42,3) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (76-78).

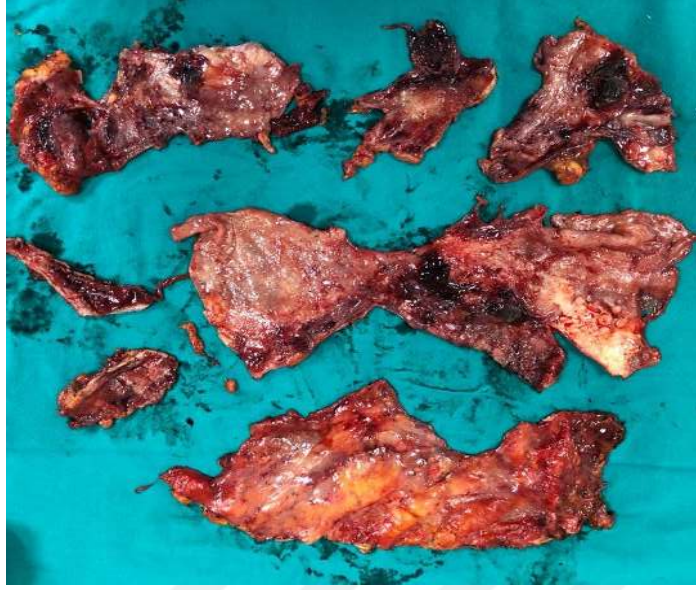
MPM tedavisinde P/D tedavisi ilk olarak tümör nedeniyle oluşan dispne, öksürük ve göğüs ağrısı gibi semptomların palyasyonu amacıyla başlamıştır. Zamanla hastalığın makroskopik olarak temizlenmesi amacıyla çok çeşitli adjuvan tedaviler ile birlikte kombinlenerek, EPP' ye göre daha düşük morbidite ve mortalite oranları ile uygulanabilir hale gelmiştir (79). EPP ve P/D tüm potansiyel hastalık bölgelerini ortadan kaldırmak için diyafram rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonunu içerir ve bu nedenle yüksek oranlarda abdominal nüks görülür (80).

Plörektomi, tümörün plevrada sınırlı kaldığı evre-I (T1aN0M0, T1bN0M0) hastalarda tercih edilen bir operasyondur. Tüm pariyetal plevra ve perikardın akciğer apeksinden diyaframa kadar soyularak çıkarılması esasına dayanır (Şekil 11). Bu yöntemle pariyetal plevranın büyük bir kısmı çıksa da bir kısım mediastinal ve diyafragmatik plevra tamamen çıkarılamaz. Operasyon mortalitesi %1-2 oranındadır (81). Yapılan çeşitli çalışmalarda, ortalama sağkalım süresi 6,7-21 ay arasında değişmektedir (82). Palyatif olması açısından, tekrarlayan plevra sıvısının önlenmesinde en etkili yoldur.



Şekil 11. P/D’ de pariyetal plevranın ekstraplevral soyulması

P/D, pariyetal ve visseral plevranın perikard ve hemidiyaframın korunarak total rezeksiyonu iken extended P/D ise makroskopik tüm tümörü ortadan kaldırmak için perikard ve hemidiyafram rezeksiyonunu da içerir (83) (Şekil 12). En sık görülen komplikasyon ise uzamış hava kaçağı ve uzamış göğüs tüpü drenajıdır (84).



Şekil 12: Plörektomi materyali

Genel olarak EPP ile P/D karşılaştırılması zordur. Makroskopik komplet rezeksiyon yapılabilecek olgularda P/D birinci tercih olarak önerilir. Aksi durumda EPP önerilir. MARS 2 çalışmasıyla bu 2 prosedür karşılaştırılmaktadır. Ayrıca bu çalışma ile cerrahiye eklenecek immunoterapi veya kombine tedavide umut verici hedef tedavilerin çalışması da sürmektedir (85).

Parsiyel plörektomi - talk plöredezis karşılaştırması yapılan çalışmada ise PP' de cerrahi komplikasyonlar (%31) talk plöredeze göre (%14) daha yaygın görülmüştür ve hastanede ortalama yatış süresi 7 gün (5-11) olup, talk plöredezen (3 gün) daha uzundur (86).

2- Malign Mezotelyomada Radyoterapi ve Kemoterapi

Belli bir doku hasarını göze alarak en büyük faydayı elde etmeye terapötik indeks denir. Tüm tedavilerde olduğu gibi kanser tedavisinde uygulanan radyoterapide de risk-fayda dengesi iyi sağlanmalıdır. Akciğer, radyoterapiden birkaç ay sonrasında pnömonit ve birkaç yıla kadar uzayabilen sürede fibrozis geliştiren, orta-geç yanıtı bir organdır. Geniş alanlara

uygulanacak radyoterapi, oluşabilecek yan etkiler nedeniyle doz kısıtlamalarına neden olmaktadır.

ASCO 2018'e göre;

MPM' de en sık lokal nüks izlendiği için, radyoterapiyle lokal kontrolün iyileştirilmesine çalışılmaktadır. En iyi sonuçlar indüksiyon kemoterapisi sonrası ekstraplevral pnömonektomi (EPP) veya plörektomi/dekortikasyon (P/D) ve adjuvan radyoterapi ile medyan sağkalım 20 aydır (87).

Şiddetli pulmoner toksisite potansiyeli sebebiyle, akciğer koruyucu sitoredüktif cerrahi geçirecek hastalar için neoadjuvan radyasyon tedavisi önerilmemektedir.

Akciğer koruyucu sitoredüktif cerrahi (P / D veya EPD) uygulanan hastalara hemitorasik adjuvan IMRT tedavisi önerilebilir. Potansiyel olarak toksik olan bu rejim, deneysel olarak yalnızca deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

Standart dozlardaki palyatif radyoterapi, hastaların yaklaşık %50'sinde belirgin ağrı rahatlaması sağlayabilir. Radyoterapi tedavisi, lokalize hastalığı olan, göğüs ağrısı, bronş veya özofagus tıkanıklığı olan hastalarda, kemik ve beyin metastazlarında ve diğer mezotelyoma ile ilişkili semptomatik bölgelerin rahatlaması için MPM'li hastalarda hipofraksiyone rejimlerle palyatif tedavi olarak düşünülmelidir (88-91). Nüks oluşmasını önlemek için girişim yollarına profilaktik ışınlanması önerilmemekte sadece girişim yollarında histolojik pozitiflik izlenirse ise adjuvan RT önerilmektedir (92-94).

Radyasyon Tedavisinden Sonra Mezotelyoma Cerrahisi (SMART) geçiren hasta popülasyonunda tahmin edilebileceği gibi, ameliyat edilemez ilerlemiş hastalığı olan hastalara göre nispeten daha uzun hayatta kalma süreleri vardır (95).

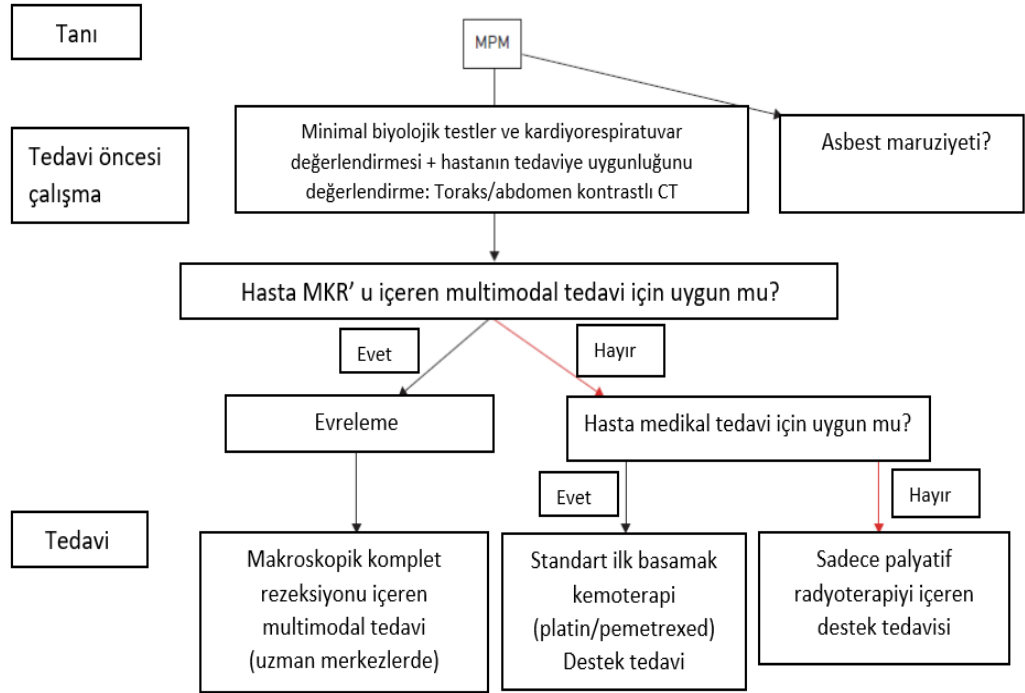
MPM tedavisinde, sıklığı giderek artmasına rağmen henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır.

Kemoterapi, medikal olarak opere olabilen hastalarda multimodal tedavi yöntemi (KT, cerrahi ve hemitorasik radyoterapi)'nin bir parçası olarak uygulanmaktadır. Yani medikal olarak opere olabilen evre I ile evre IIIA

arasındaki hastalara cerrahi öncesi ya da cerrahi sonrasında KT verilebilmektedir. Makroskopik tam rezeksiyon ve kemoterapi (platin/pemetrekset doublet) içeren multimodal tedavi, her iki tekli modaliteden tedaviye bağlı morbidite, mortalite ve artan maliyete rağmen sağkalım açısından daha üstün tespit edilmiştir (96).

Medikal olarak cerrahiye uygun olmadığı kabul edilen hastalar, cerrahiye kabul etmeyen hastalar ve evre IIIB ve evre IV hastalarda ise tek başına KT önerilen tedavi yöntemidir (97,98).

Her ne kadar kemoterapinin hastalara fayda sağladığı gösterilmişse de, kemoterapinin optimal süresi, tedavinin kesilme süresi hakkında tutarlı bir sonuç yoktur.



Şekil 13: MPM hastalarının yönetimi algoritması (99)

Malign Mezotelyomada Sıcak Kemoterapi (Hipek);

MPM'de cerrahinin etkinliğini arttıran bir tedavi yöntemidir. Lokal bir tedavi yöntemi olması nedeniyle, kemoterapinin sistemik yan etkilerini azaltır. Tedavinin etkin olabilmesi için öncelikle tümörün komplet rezeksiyona uygun olması gerekmektedir.

Kemoterapötik ajanların intratorasik kaviteye infüzyonu, plevral yüzeydeki malign hücrelerin, bu ajanlara yüksek dozda maruz kalmasına yol açar. Bununla birlikte, ilaçların toraks boşluğundan sınırlı emilimi nedeniyle sistemik konsantrasyon toksik düzeyin altında kalır ve sistemik yan etkiler azalır.

Tedaviye en iyi yanıt veren tip epiteloid tip mezotelyoma olup, HİPEK için ana endikasyonu oluşturur (100,101) . Histopatolojik olarak ispatlanmış lenf nodu metastazı olsa dahi prognozu diğer tiplere göre daha iyidir (100,102). Bifazik tipte de seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Sarkomatoid tip ise en kötü prognozlu tiptir ve HİPEK endikasyonu yoktur.

HİPEK tedavisinin etkili olabilmesi için öncelikle tümörün komplet rezeksiyona uygun olması, hastalığın hemitoraksa sınırlı olması, transdiyafragmatik ya da transperikardiyal invazyon ve yaygın göğüs duvarı tutulumu olmaması gerekmektedir. Ekstratorakal metastaz olmadığı kanıtlanmalıdır. Hastanın kardiyopulmoner rezervi yeterli olmalı, hepatik ve renal fonksiyonları ($AST < 80$ iu/L, $PT < 15$ sn, Kreatinin < 2 mg/dl) uygun olmalıdır.

Kullanılan ana kemoterapötik ajan sisplatindir. Sisplatin tek başına kullanılabileceği gibi kombinasyon kemoterapisi şeklinde de uygulanabilir (102). Bu amaçla adriamisin (15-25 mg/m²), mitomisin (10 mg/m²), doksorubisin (100 mg) kullanılabilir.

Postoperatif dönemde görülen en sık komplikasyon, dekortikasyonun yol açtığı kan kaybına bağlı olarak, %50'ye varan oranla anemidir (103,104). Anemiyi %29 oranında bildirilen böbrek yetmezliği izler (102,103). Hastaları ilacın nefrotoksik etkisinden korumak için dikkatli hidrasyon, sodyum tiosülfat ve amifostin de kullanılabilmektedir.

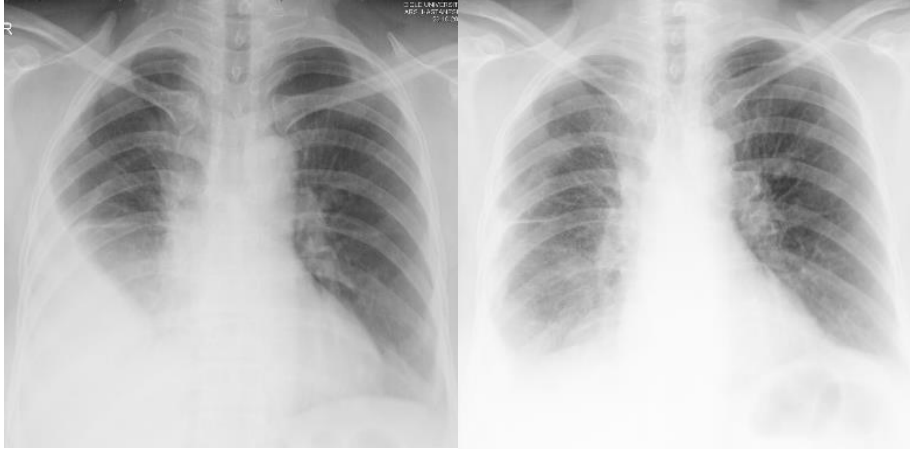
3- MPM' ye Bağlı Efüzyonlarda Tedavi:

MPM'de efüzyon varlığı genellikle kür sağlanamamış ileri evre malignite göstergesidir (105). Beklenen sağkalım süresi hastadan hastaya değişmek ile birlikte, hastanın genel durumu ve beklenen sağkalımı da göz önüne alınarak hastaya özgü palyatif bir tedavi planı yapılmalıdır. Tedavide ana hedefler, efüzyonun drenajı ile semptomların rahatlatılması, yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve tekrar sıvı birikiminin önlenmesidir, tedavi daha çok palyasyon amaçlıdır. En belirgin semptom sıvının miktarı ile orantılı olarak akciğerde gelişen pasif atelektazi sebebiyle oluşan dispnedir. Dolayısıyla tedavinin amacı dispnenin ortadan kaldırılmasıdır.

Tedavi seçenekleri; Torasentez, plevral kateter, tüp torakostomi ve kimyasal plöredex, plörektomi, plöroperitoneal şant uygulamasıdır.

Torasentez, daha çok genel durumun kötü ve sağkalım süresinin kısa olduğu düşünülen olgularda belirli aralıklarla efüzyonun boşaltılması için tercih edilen invaziv bir yöntemdir (106,107). Semptomatik rahatlamayı sağlamak için tekrarlanan torasentezler ile plevral sıvı boşaltılır. Uygun olan drenaj; torasentez ile aynı anda maksimum 20 mL/kg sıvı boşaltılmasıdır. Drenaj sağlanırken reekspansiyon akciğer ödeme dikkat edilmelidir (108). Sık tekrarlayan torasentezler ampiyem oluşumuna yol açabilir. Bu nedenle her işlem öncesi steriliteye azami özen göstermek gerekir. Torasentez sonrası semptomatik düzelme sağlansa bile hastaların %98-100'ünde tekrar sıvı birikir (109).

Trombosit sayısı 25000'in altında olan hastalarda ve kreatinin değeri 6 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda, kanama eğilimi artacağı için torasentez kontraendikedir ve pnömotoraks; torasentezin %11 oranında en sık görülen komplikasyonudur.



Şekil 14: Torasentez ile boşaltılan plevral efüzyon öncesi ve sonrası

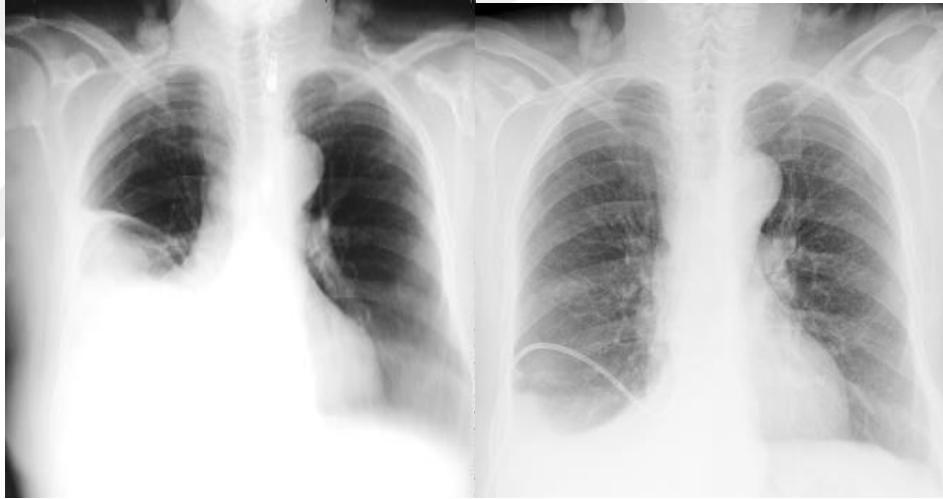
PAAG

Tüp torakostomi; 3 aydan daha uzun süre yaşam beklentisi olan hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olabilir (110,111). Plevral efüzyonun drenajı için 28F veya 32F gibi geniş çaplı toraks tüplerinin kullanılması, gerektiğinde kimyasal plörediz yapılabilmesi tüp torakostominin avantajlarındanıdır. Genellikle hastaların %80'inde 1 ay içerisinde plevral efüzyon tekrarlar.

Küçük çaplı drenaj kateteri (10F-14F); MPM efüzyonlarının semptomatik tedavisinde ve plöredizde oldukça etkili olup, tüp torakostomiye göre daha kolay uygulanır ve hasta açısından daha konforludur.



Şekil 15: Küçük çaplı drenaj kateteri uygulaması



Şekil 16: Küçük çaplı drenaj kateteri ile boşaltılan plevral efüzyon öncesi ve sonrası
PAAG

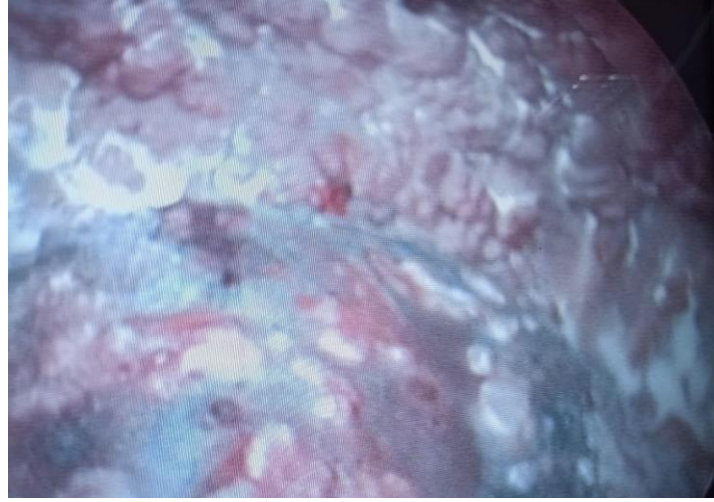
Kalıcı intraplevral kateter plöredez işlemlerinin başarısız kaldığı inatçı plevral efüzyonlarda ve akciğerin ekspanse olmadığı hapsolmuş akciğer tablosunda tercih edilebilir. Lokal anestezi ile steril şartlarda silastik bir kateter (10-14F) cilt altı tünel oluşturularak intraplevral aralığa yerleştirilir. Herhangi bir plöredez gerekliliği olmaksızın sıvının sürekli olarak drenajını sağlayan basit ve etkili bir yöntemdir.

Plöroperitoneal şant hapsolmuş akciğer olgularında veya plevral efüzyonun kontrol altına alınamadığı durumlarda alternatif bir tedavi yöntemidir ve cilt altına yerleştirilen bir pompa yardımı ile plevral efüzyon, peritoneal boşluğa drene edilir.

4-MPM' ye Bağlı Efüzyonlarda Plöredéz:

Plevral boşluğu ortadan kaldırma işlemidir. Plöredéz ile plevrada inflamasyon oluşturarak mezotel hasarı ve fibroblast proliferasyon stimülasyonunun sağlanması ile parietal ve visseral plevra yapraklarının birbirine yapışması sağlanır. Böylece plevral boşlukta tekrarlayan sıvı birikmesi önlenerek semptomların ortadan kaldırılması hedeflenir.

Plevral boşluğa sklerozan ajanların verilmesi ile kimyasal olarak veya abrazyon gibi mekanik yöntemlerle de plöredéz uygulanabilir. Kimyasal plöredézde diffüz enflamatuvar reaksiyon ile plevral fibrozis oluşturulması sonucu sıvı toplanmasının engellenmesi amaçlanır. Plöredézde tartışmalı da olsa birçok çalışma talkın plevral boşlukta efüzyon nüksünü önlemede diğer yöntemlere göre daha başarılı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle günümüzde en çok tercih edilen sklerozan ajan talktır (109). Deneysel çalışmalar, mezotel hücrelerinin talk ile uyarılması sonucunda intraplevral fibrozis geliştirebilme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (109). Ayrıca talk, normal mezotel hücrelerinde yapmamakla birlikte malign mezotel hücrelerinde apoptoza neden olur ve plevral boşluktaki anjiogenetik dengeyi etkiler (112). MPM'ye bağlı efüzyonda plöredéz amaçlı kullanılacak olan talkın partikül boyutu >15mm ve asbest içermeyen formda olmalıdır. Göğüs tüpünden süspansiyon şeklinde sıkıştırılmış talk püresi şeklinde veya toraskoskopiden bir püskürtücü ile talk pudraj şeklinde uygulanabilir (Şekil 17). Yapılan çalışmalar talk pudraj kullanımı lehine hafif bir üstünlük olduğunu gösterse de, sıvının kontrolü ve nüksü açısından her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (113).



Şekil 17: Torakoskopik Talk pudraj uygulaması

Plöredeizde sık kullanılan diğer sklerozan ajanlar tetrasiklin ve bleomisinidir. Tetrasiklinin mezotel hücrelerini uyardığı, fibroblastlara yönelik büyüme faktörünü serbest bıraktığını gösteren kanıtlar vardır ve bu durumun plevral fibrozun indüklenmesinde rol oynadığı belirtilmektedir (112). Tetrasiklin ile efüzyonun kontrolü için bildirilen başarı oranları %59-94 arasında değişmektedir (114).

Bleomisin, sklerozan etkili antineoplastik bir ajandır. Bazı çalışmalarda intraplevral aralığa uygulanmasını takiben %45 oranında sistemik emilime uğradığı rapor edilmesinin yanı sıra önemli bir şekilde myelosüpresyona neden olmamaktadır (115). Plöredeiz başarı oranı %58- 85 arasındadır ve talk plöredeze bir üstünlüğü gösterilememiştir (116).

MPM hastaları için kaliteli palyatif bakım hayati önem taşır, çoğu için de hastalıklarının seyri sırasında bir aşamadan sonra semptom kontrolü gerekecektir.

3-GEREC VE YÖNTEMLER

Kliniğimize 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında başvuran Malign Plevral Mezotelyoma tanılı hastalar retrospektif olarak tarandı. İkinci

primer malignite tanısı alan, takip ve tedavisi dış merkezlerce yapılan, tanı sırasında ileri derecede organ yetmezliği (kalp, karaciğer, böbrek) olan ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Malign Plevral Mezotelyoma tanısı alan ve tarafımızca plörektomi ve dekortikasyon yapılan 36 hasta ile talk plöredez uygulan 36 hasta değerlendirildi. Çalışmamıza toplam 72 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaşları 35-78 arasındaydı.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak hastaların yaş, cinsiyet, asbest maruziyeti geçmişi, soy geçmişi, tümör tarafı, plevral efüzyon varlığı, plevral mayi sitolojisi, tanı tarihi, histolojik alt tipi, tanı evresi, postoperatif gerçekleşen komplikasyonlar, uygulanan cerrahi yöntemler, patolojik lenf nodu tutulumları, cerrahi sonrası uygulanan RT-KT varlığı ve sağkalım süreleri belirlendi. Hastaların evrelemesi International Mesothelioma Interest Group tarafından hazırlanan "IMIG" Evrelendirme Sistemine göre yapıldı. Evreleme işlemi için toraks BT, MRG ve endike olduğu durumlarda PET-BT kullanıldı.

Hastaların sağkalım süreleri ölen hastalar için ölüm tarihleri ile tanı tarihleri arası süre alınırken, sağ olan hastalar için son kontrol tarihleri ile tanı tarihleri arasındaki süreler hesaplandı. Hastalarımıza ait eksik bilgiler hasta yakınlarından telefonla bilgi alınarak veya Ölüm Bildirim Sistemi kayıtlarından sorgulanarak tamamlandı.

Veriler SPSS 24 programı yardımıyla hazırlanan veri tabanına girildi ve istatistiki testler tekrar bu program ile yapıldı. Çalışmada sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier ve Mann-Whitney U metodu ile yapıldı. Genel sağkalım ise; tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak değerlendirildi. "p" değerleri 0,05'den küçük olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmamız için Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih:13.10.2021) alınmıştır.

4-BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'ne 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında başvuran MPM tanılı hastalar retrospektif olarak tarandı. İkinci primer malignite tanısı olan, takip ve tedavisi dış merkezlerce yapılan, tanı öncesinde ileri derecede organ yetmezliği (kalp, karaciğer, böbrek) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Malign Plevral Mezotelyoma tanısı alan plörektomi ve dekortikasyon yapılan 36 hasta ile, inoperabl kabul edilen veya cerrahiyi kabul etmediği için talk plöredez uygulanan 36 hasta tespit edildi. Çalışmamıza toplam 72 hasta dahil edildi.

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan 36 hastanın 13'ü (%36,1) kadın, 23'ü (%63,9) erkek, medyan yaş 57,3 (35-78) idi. Talk plöredez uygulanan 36 hastanın 15'i (%41,7) kadın 21'i (%58,3) erkek, medyan yaş 69 (36-85) idi (Tablo 5).

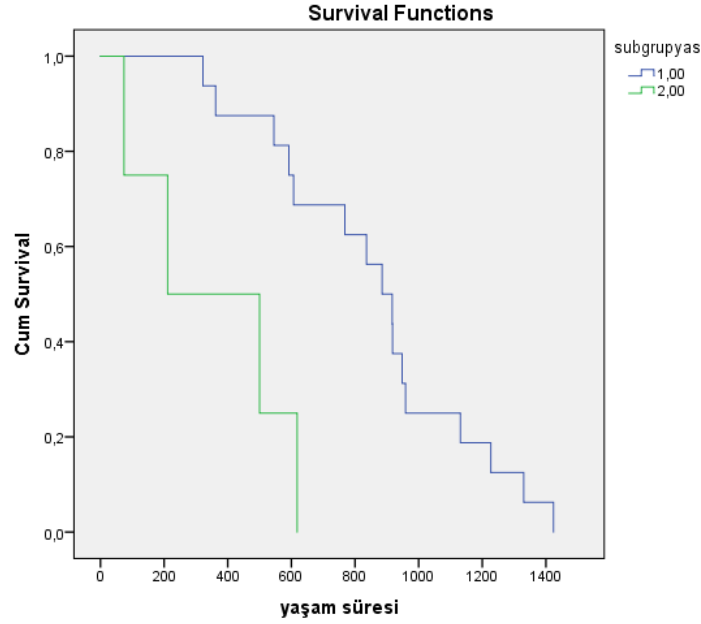
Tablo 5: (P/D) ve talk plöredez hastalarının cinsiyet dağılımları

	Plörektomi/dekortikasyon (P/D)	Talk plöredez
Kadın	13 (%36,1)	15 (%41,7)
Erkek	23 (%63,9)	21 (%58,3)

Çalışmamızda P/D yapılan grupta cinsiyetin surveye etkisi araştırıldığında; toplam 23 erkek hastadan 15'i, 13 kadın hastadan ise 5' i hayatını kaybetmiş olup, erkeklerin ortalama sağkalım süreleri 712 gün, kadınların ortalama sağkalım süreleri 896 gün hesaplanmış, istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ($p>0.005$). Talk plöredez uygulanan hastalarda erkeklerin ortalama sağ kalım süreleri 272 gün, kadınların ortalama sağkalım süreleri 319 gün olup, cinsiyetin ortalama yaşam süresine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ($p>0.005$)

P/D yapılan grupta 65 yaş ve üstü ve 65 yaş altı hastaların sağkalım üzerine etkisi araştırıldığında 65 yaş ve üstü hastaların ortalama sağkalım süresi 350

gün, 65 yaş altı hastaların ortalama sağkalım süresi 860 gün hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p=0.001$) (Gafik 1).



Grafik 1: P/D yapılan 65 yaş üstü ve 65 yaş altı hastaların Kaplan- Meier yaşam eğrisi

(1: 65 yaş altı, 2: 65 yaş ve üstü)

Talk plöredex yapılan grupta ise 65 yaş ve üstü hastaların ortalama sağ kalım süresi 300 gün, 65 yaş altı hastaların ortalama sağkalım süresi 268 gün hesaplanmış olup yaşı sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ($p>0.005$) .

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan 36 hastanın 18' i Ergani, 5'i Dicle ilçelerinde yaşamlarını sürdürmekte idi (Tablo 6).

Tablo 6: (P/D) hastalarının yaşadıkları ilçe dağılımları

Memleket	Hasta sayısı	Yüzdesi
Ergani	18	%50,0
Dicle	5	%13,9
Diyarbakır	1	%2,8
Siverek	2	%5,6
Mardin	1	%2,8
Kulp	1	%2,8
Lice	1	%2,8
Genç	1	%2,8
Bağlar	2	%5,6
Hani	1	%2,8
Çermik	1	%2,8
Kızıltepe	1	%2,8
Elazığ	1	%2,8
TOPLAM	36	%100

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan 36 hastanın 18' inde (%50) sağ hemitoraks, 18'inde (%50) sol hemitoraks tutulumu izlenmiştir. Talk plöredeze uygulanan 36 hastanın ise 22' sinde (%61,1) sağ hemitoraks, 14' ünde (%38,9) sol hemitoraks tutulumu izlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: (P/D) ve talk plöredeze hastalarının tutulan hemitoraks dağılımları

Tutulum olan taraf	Plörektomi/dekortikasyon (P/D)	Talk plöredeze
Sağ	18 (%50)	22 (%61,1)
Sol	18 (%50)	14 (%38,9)

Talk plöredeze uygulanan hastalar uygulanan hemitoraksa göre değerlendirildiğinde; sağa talk plöredeze uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi 296 gün, sol tarafa talk plöredeze uygulanan hastaların ortalama yaşam

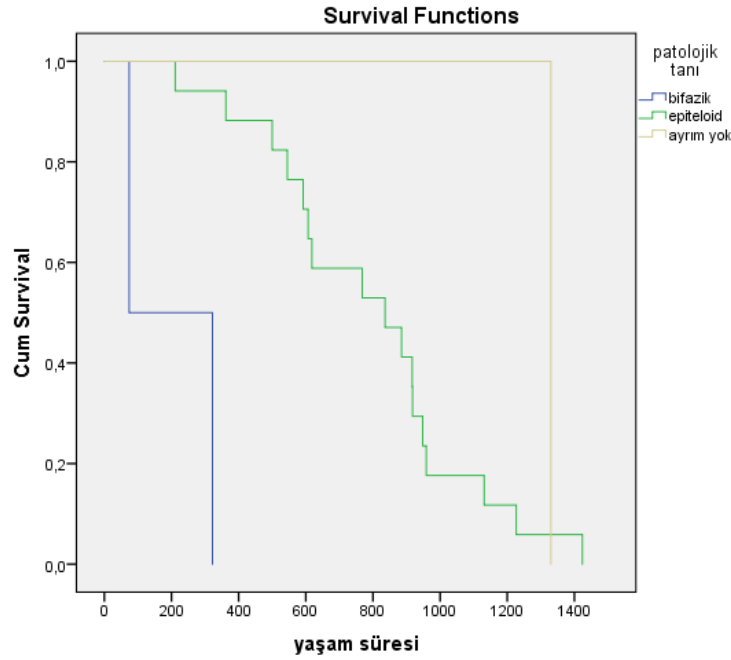
süresi 281 gün olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.005$). Aynı şekilde P/D uygulanan hastalarda da tutulan hemitoraksın sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ($p>0.005$).

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan 36 hastanın patoloji sonuçları; 30'u (%83,3) Epiteloid Tip, 4'ü (%11,1) Bifazik Tip olarak raporlandırılmış. 2 (%5,6) hastada histopatolojik ayırım yapılamamıştır. Talk plöredeze uygulanan 36 hastaların ise 16'sı (%44,5) Epiteloid Tip, 8'i (%22,2) Bifazik Tip olarak raporlandırılmış. 12 (%33,3) hastada histopatolojik ayırım yapılamamıştır (Tablo 8).

Tablo 8: (P/D) ve talk plöredeze hastalarının histopatolojik subtip dağılımları

Patoloji	Plörektomi/dekortikasyon (P/D)	Talk plöredeze
Epiteloid Tip	30 (%83,3)	16 (%44,5)
Bifazik Tip	4 (%11,1)	8 (%22,2)
Ayırım yapılamayan	2 (%5,6)	12 (%33,3)

P/D yapılan grupta hastaların yaşam süreleri patolojik tiplerine göre değerlendirildiğinde ise; Epiteloid Tip MPM hastalarının ortalama yaşam süresi; 791 gün, Bifazik Tip MPM hastalarının ortalama yaşam süresi 198 gün olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p=0.000$) (Grafik 2).



Grafik 2: P/D yapılan hastaların patolojik tiplerine göre Kaplan- Meier yaşam eğrisi

Talk plöredez uygulanan hastalarda ise patolojik tipin ortalama yaşam süresi üzerine etkisi anlamlı değerlendirilmemiştir ($p>0.005$)

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan 36 hastanın 33'ünde (%91,7) plevral efüzyon tespit edilmiş olup 3 (%8,3) hastada yalnızca plevral kalınlaşma izlenmiştir.

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan 36 hastanın sitoloji sonuçları; 14'ü (%38,9) benign sitoloji, 2'si (%5,5) malign sitoloji, 15' i (%41,7) atipik mezotelyal proliferasyon, 5' i (%13,9) malignite kuşkulu sitoloji olarak raporlanmıştır. Talk plöredez uygulanan 36 hastanın sitoloji sonuçları; 13'ü (%36,1) benign sitoloji, 5' i (%13,9) malign sitoloji, 11' i (%30,6) atipik mezotelyal proliferasyon, 7 'si (%19,4) malignite kuşkulu sitoloji olarak raporlanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: (P/D) ve talk plöredez hastalarının sitoloji sonuçlarının dağılımları

Sitoloji	Plörektomi/dekortikasyon (P/D)	Talk plöredez
Benign sitoloji	14 (%38,9)	13 (%36,1)
Malign sitoloji	2 (%5,5)	5 (%13,9)
Atipik mezotelyal proliferasyon	15 (%41,7)	11 (%30,6)
Malignite kuşkulu sitoloji	5 (%13,9)	7 (%19,4)

P/D ve talk yapılan hastaların sitoloji sonuçlarına göre ortalama yaşam süreleri karşılaştırıldığında iki grupta istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ($p>0.005$).

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan 36 hastanın 7' sinde (%19,4) histopatolojik incelemede pozitif lenf nodu tutulumu izlenirken, 29 (%80,6) hastanın lenf nodu patoloji sonuçları negatif olarak değerlendirilmiştir. Talk plöredez uygulanan 36 hastanın lenf nodları PET- CT ile değerlendirilmiş olup; 22'sinde (%61,1) patolojik FDG tutulum izlenirken, 14' ünde (%38,9) PET-CT ' de FDG tutulum izlenmemiştir (Tablo 10).

Tablo 10: (P/D) ve talk plöredez hastalarının lenf nodu tutulum dağılımları

Lenf Nodu Tutulumu	Plörektomi/dekortikasyon (P/D)	Talk plöredez
Var	7 (%19,4)	22 (%61,1)
Yok	29 (%80,6)	14 (%38,9)

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan 36 hastanın 17' si (%47,2) Evre IA, 10'u (%27,8) Evre IB, 7'si (%19,4) Evre II, 2'si (%5,6) Evre III hastalar olup (P/D) yapılan Evre IV hasta bulunmamaktadır. Talk plöredez uygulanan 36 hastanın 13'ü (%36,1) Evre IB, 6' sı (%16,7) Evre II, 7'si (%19,4) Evre III, 10'u

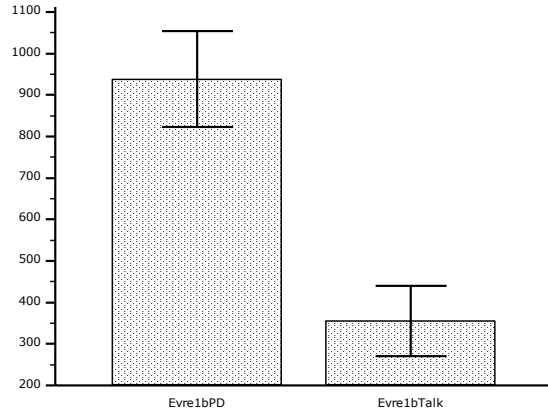
(%27,8) Evre IV hastalar olup talk plöredeze uygulanan Evre IA hasta bulunmamaktadır (Tablo 11).

Tablo 11: (P/D) yapılan ve talk plöredeze uygulanan hastalarının evreleri

Evre	Plörektomi/dekortikasyon (P/D)	Talk plöredeze
Evre IA	17 (%47,2)	0 (%0)
Evre IB	10 (%27,8)	13 (%36,1)
Evre II	7 (%19,4)	6 (%16,7)
Evre III	2 (%5,6)	7 (%19,4)
Evre IV	0 (%0)	10 (%27,8)

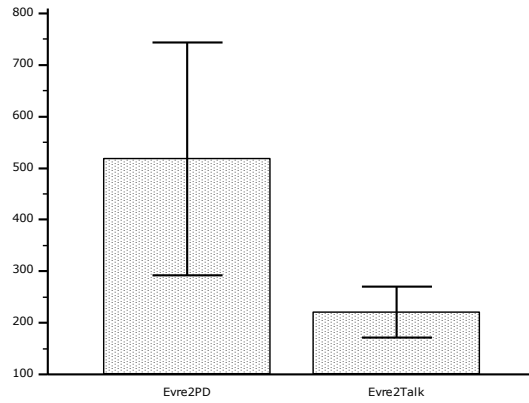
Kaplan-Meier Methoduna göre P/D yapılan hastaların klinik evreleri ile ortalama yaşam süreleri değerlendirildiğinde; Evre IA hastaların ortalama yaşam süresi 736 gün, Evre IB hastaların 938 gün, Evre II hastaların 518 gün ve Evre III hastaların 893 gün hesaplanmıştır. Bu durum talk plöredeze uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri ile karşılaştırıldığında ortalama olarak ciddi fark izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.005$). Anlamlı değerlendirilmemesinin sebebini çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına bağlamaktayız.

Talk plöredeze ve P/D yapılan hastaların evrelerini kendi aralarında karşılaştırdığımızda; Evre IB P/D yapılan 10 hastadan 5'i hayatını kaybetmiş, 5'i ise hala hayattadır. Mortalite %50 olarak hesaplanmıştır. Evre IB talk plöredeze yapılan 13 hastadan 2' si hayatta 11' i hayatlarını kaybetmiştir. Mortalite % 84,6 'dır. Ortalama yaşam süreleri P/D için 938, talk plöredeze için 355 gün olan Evre IB hastalar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,001$) (Grafik 3).



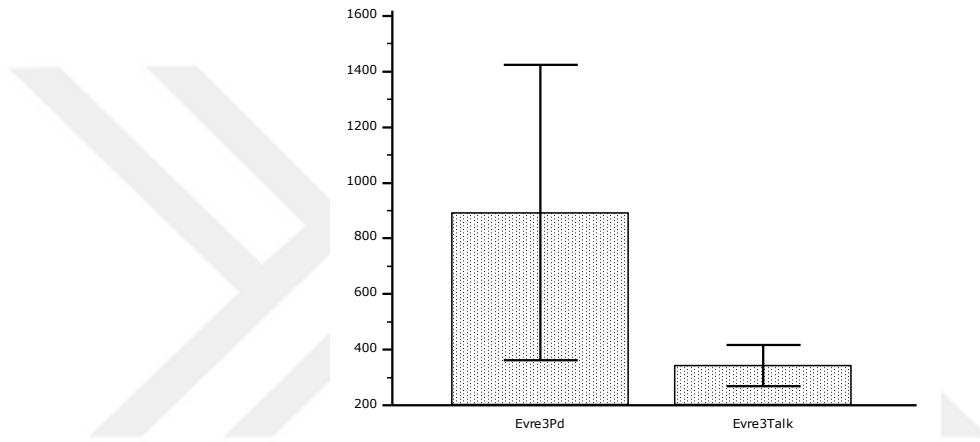
Grafik 3: P/D yapılan ve Talk plöredezi uygulanan Evre IB hastaların medyan yaşam süresi grafiği

Evre II P/D yapılan 7 hastadan 4'ü hayatını kaybetmiş, 3'ü ise hala hayattadır. Mortalite %57,1 olarak hesaplanmıştır. Evre II talk plöredezi yapılan 6 hastadan 6'sı da hayatlarını kaybetmiştir. Mortalite % 100' dür. Ortalama yaşam süreleri P/D' de 518 gün ve talk plöredezi 220 gün olan Evre II hastalar istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilememiştir ($p=0,3$)(Grafik 4).



Grafik 4: P/D yapılan ve Talk plöredezi uygulanan Evre II hastaların medyan yaşam süresi grafiği

Evre III P/D yapılan 2 hastadan 2'si de hayatını kaybetmiş; mortalite %100 olarak hesaplanmıştır. Evre III talk plöredez yapılan 7 hastadan 7'si de hayatlarını kaybetmiş mortalite % 100 hesaplanmıştır. Ortalama yaşam süreleri P/D' de 893 gün ve talk plöredezde 342 gün olan Evre III hastalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,05$)(Grafik 5). Ancak P/D yapılan hastalardan biri 1424 gün hayatta kalarak ortalama yaşam süresini Evre II hastalardan uzun hesaplanmasına sebep olmuştur.



Grafik 5: P/D yapılan ve Talk plöredez uygulanan Evre III hastaların medyan yaşam süresi grafiği

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan hastalardan 12'sine (%33,3) ekstended plörektomi, 13'üne (%36,1) plörektomi ile birlikte diyafram rezeksiyonu, 2'sine (%5,6) plörektomi ile birlikte perikard rezeksiyonu, 9 (%25) hastaya ise yalnızca Plörektomi/dekortikasyon yapılmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Uygulanan cerrahi teknik dağılımları

Cerrahi Teknik	Hasta sayısı
Extended P/D	12 (%33,3)
Yalnızca plörektomi	9 (%25)
Plörektomi+diyafram rezeksiyonu	13 (%36,1)
Plörektomi+perikard rezeksiyonu	2 (%5,6)

Extended P/D yapılan hastaların sağkalım süresi ortalama 799 gün, yalnızca P/D yapılan hastaların sağ kalım süresi ortalama 749 gün hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ($p>0.005$).

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan hastalar postoperatif KT/RT alması açısından değerlendirildiğinde; 23 (%63,9) hasta hem RT hem KT, 7 (%19,4) hasta yalnızca KT, 1 (%2,8) hasta yalnızca RT almış olup, 5 (%13,9) hasta RT/KT reddetmiş postoperatif herhangi bir tedavi almamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: (P/D) hastalarının aldığı tedavi rejimlerinin özeti

	Hasta sayısı
KT+RT	23 (%63,9)
Yalnız KT	7 (%19,4)
Yalnız RT	1 (%2,8)
Tedavi almamış	5 (%13,9)

Multimodal tedavisi tamamlanan 23 hastanın 11'i hayatlarına devam etmekte olup, 12 hasta hayatlarını kaybetmiştir. Hastaların sağkalım süresi ortalama 851 gündür. Postoperatif KT-RT almayı reddeden 5 hastanın ise 3'ü hayatta, 2'si hayatını kaybetmiş olup ortalama sağ kalımları 218 gündür (77-362) .

Talk plöredeze uygulanan 36 hastanın 9'una talk intraoperatif pudraj şeklinde uygulanmış olup; bu hastaların 3'ü evre IB, yaş ortalamaları 75.3 olup (74-77) hastalar P/D cerrahisini kabul etmemiş ve postoperatif onkoloji kliniğine yönlendirilmiştir. Talk plöredeze uygulanan hastalar küçük çaplı kateter yardımıyla plöredeze ve intraoperatif talk pudraj uygulaması şeklinde karşılaştırıldığında ise uygulama yapılan hastaların evrelerinin heterojenitesi nedeniyle yaşam süreleri arasındaki fark anlamlı değerlendirilememiştir ($p>0.005$).

Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan hastaların 4'ünde postoperatif enfeksiyon, 3'ünde uzamış hava kaçağı izlenmiş olup, geri kalan 29 hastada postoperatif komplikasyon izlenmemiştir. Talk plöredeze uygulanan 36 hastanın 2'sinde uygulama sonrası şiddetli göğüs ağrısı ve nefes darlığı tarif edilmiştir.

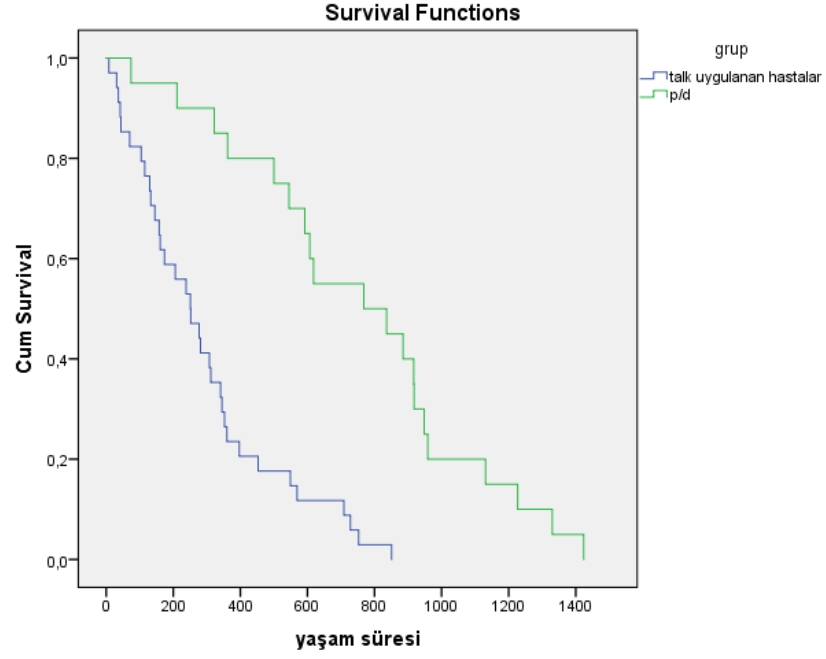
P/D yapılan hastalar 01.09.2021 tarihi itibarı ile değerlendirildiğinde; bu hastalardan 16'sı (%44,4) hala hayatta olup, 20 (%55,6) hasta hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastaların ortalama yaşam süresi 798 gün olarak hesaplanmıştır. Talk plöredeze uygulanan hastaların surveylerine bakıldığında ise 01.09.2021 tarihi itibarı ile yalnızca 2 (%5,6) hasta hayatta olup, 34 (%94,4) hasta hayatını kaybetmiştir. Bu hastaların ortalama yaşam süresinin 290 gün olduğu görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14: (P/D) ve talk plöredeze hastalarının sağkalım durumları

	Plörektomi/dekortikasyon (P/D)	Talk plöredeze
Sağ	16 (%44,4)	2 (%5,6)
Exitus	20 (%55,6)	34 (%94,4)

Talk plöredeze ve P/D yapılan grupların ortalama yaşam süreleri karşılaştırıldığında; Talk uygulanan grubun ortalama yaşam süresi 290 gün,

P/D uygulanan grubun ortalama yaşam süresi 798 gün olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p=0.000$) (Grafik 6).



Grafik 6: P/D yapılan ve talk plöredez uygulanan hastaların Kaplan- Meier yaşam eğrileri

5- TARTIŞMA

Bu çalışmamızdaki amacımız; kliniğimizde 2010-2020 yılları arasında Malign Plevral Mezotelyoma tanısı ile takip ettiğimiz hastaların, klinik ve patolojik özelliklerini tespit ederek, hastalara uygulanan cerrahi veya palyatif tedavi cevaplarını, yan etkilerini, sağkalım sürelerini ve sağkalım sürelerine etki edebilecek faktörleri inceleyerek karşılaştırmalı değerlendirmektir.

Malign plevral mezotelyoma; plevra ve periton gibi seröz yüzeylerden kaynaklanan agresif seyirli bir tümördür (1). Hastalığın yaklaşık %80'i plevrayı, %15-20'si peritonu, %1'i perikardı ve %1'den azı da tunika vajinalisi tutmaktadır (2).

MPM; etiolojisinde önemli rol oynayan asbestin solunum yoluyla alınmasına bağlı olarak en sık (%90) plevrada görülür (117-119). Ülkemizde ise asbestin toprakta bol bulunduğu Eskişehir, Kütahya, Sivas, Diyarbakır, Sakarya ve Yozgat illerinin kırsal kesimlerinde asbest, ev yapımında, izolasyonunda ve boyanmasında 1990'lara kadar yaygın olarak kullanılmıştır.

Malign plevral mezotelyomanın cerrahi tedavisinde; Pariyetal plevranın üzerindeki tümör ile birlikte endotorasik fasyadan ayrılıp soyulmasına plörektomi denir. Dekortikasyon ise visseral plevra üzerindeki fibrin ve tümörlü dokunun visseral plevrayla veya visseral plevrayı bırakarak eksizyonu demektir. MPM için cerrahi olarak tam remisyon elde etmek teknik olarak zordur; bu nedenle de yapılacak cerrahinin amacı maksimum sitoredüksiyon elde etmektir. Tedavide EPP ve P/D olmak üzere iki temel cerrahi yöntem vardır (120).

Yapılan çalışmalarda P/D'nin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini ve EPP ile karşılaştırıldığında sağkalım süresinin kötü olmadığını gösterilmektedir. Bu nedenle hala EPP, seçilmiş vakalarda yapılsa bile; MPM'li hastalar için mümkün oldukça radikal P/D önerilmektedir (121,122).

Malign plevral mezotelyomada oluşan efüzyonda hasta inoperabl kabul edilmiş ise veya hasta cerrahiyi kabul etmiyorsa en sık uygulanan palyatif tedavi yöntemi plöredozdur. Plevral boşluğa sklerozan ajan verilmesiyle oluşan

irritasyon ile plevrada yapışıklıklar sağlanır. İdeal sklerozan ajanın yüksek etkinlik oranına sahip olması, ucuz olması, önemli yan etkilerinin olmaması ve kolay uygulanabilir olması gereklidir. Talk bu özellikleri sahip olduğundan sıkça kullanılmaktadır. Göğüs tüpünden veya ince çaplı toraks kateterinden süspansiyon şeklinde sıkıştırılmış talk püresi şeklinde veya toraskoskopiden bir püskürtücü ile talk pudraj şeklinde uygulanabilir.

Yayınlanan birçok seride malign plevral mezotelyomalı olguların %50-80' inde asbest maruziyeti bildirilmiştir. Bizim serimizde ise anamnez ile elde edebildiğimiz kadarıyla hastaların %94,4 'ünde asbest temasının olduğu saptanmıştır.

Chapman ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık 5. ve 6. dekadlarda ve erkeklerde daha fazla görülmektedir (123). Van Gerwen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MPM erkeklerde daha sık saptanmıştır (124). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak medyan yaş 63,13 (35-85) ve hastaların 44' ü (%61,1) erkek idi.

Yaş ile ortalama sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar mevcuttur (125). Ancak literatürdeki çalışmaların çoğu tanı yaşı arttıkça ortalama yaşam süresinin kısaldığını göstermiştir (126-128). Çalışmamızda P/D uygulanan grupta 65 yaş altı hastaların sağkalımları ortalama 860 gün, 65 yaş ve üstü hastaların ortalama sağkalım süreleri 350 gün tespit edilmiş, tanı yaşı arttıkça ortalama yaşam süresinin kısaldığı istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p=0.001$).

Taioli ve arkadaşlarının çalışmasında kadınların erkeklerden 3 kat daha uzun sağkalım süresine sahip olduğu gösterilmiştir (5 yıllık survey erkeklerde %4,5 saptanırken kadınlarda %13,4 bulunmuştur, ($p<0,0001$) (129). Mencoboni ve arkadaşlarının çalışmasında ise cinsiyet ile ortalama sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (80). Bizim çalışmamızda da P/D yapılan erkeklerin ortalama sağkalımları 712 gün, kadınların ortalama sağ kalımları 896 gün; talk plörede yapılan erkeklerin ortalama sağkalımları 272 gün, kadınların ortalama sağkalımları 319 gün hesaplanmış olup P/D yapılan

ve talk plöredeze uygulanan hastalarda cinsiyet ile ortalama sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.005$).

Edwards ve Flores'in çalışmalarında patolojik alt tipi epiteloid olan hastaların ortalama yaşam sürelerinin, epiteloid tip olmayan hastalardan daha uzun olduğu görülmüştür (130,131). Çalışmamızda P/D yapılan gruptaki hastaların yaşam süreleri patolojik tiplerine göre değerlendirildiğinde ise; 2 hastamızın patolojik tip ayrımı yapılamamış olup, Epiteloid Tip MPM hastalarının ortalama yaşam süresi; 791 gün, Bifazik Tip MPM hastalarının ortalama yaşam süresi 198 gün olarak hesaplandı. Epiteloid alt tipli hastaların ortalama yaşam süresi, epiteloid olmayan hastalardan daha uzundur ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$).

Billé ve ark. çalışmasında tümörü sağ plevrada olan hastaların medyan yaşam süresi 13,1 ay, sol plevrada olanların ise 14,3 ay olarak bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ($p=0,47$) (132). Çalışmamızda da talk plöredeze uygulanan hastalar, uygulanan hemitoraksa göre değerlendirildiğinde; sağa talk plöredeze uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi 296 gün, sol tarafa talk plöredeze uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi 281 gün olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.005$). Aynı şekilde P/D uygulanan hastalarda da tümörün sağ veya sol plevrada olması ile ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.005$).

Malign plevral mezotelyoma ile ilgili yayınlanan bir çok çalışmada erken evre (Evre-I ve II) ve epitelial tipin istatistiksel olarak anlamlı derecede sağ kalımı uzattığı bulunmuştur (133-135). Bizim çalışmamızda Evre I ve II hastalarda ortalama yaşam süresi sırasıyla 808 ve 518 gün hesaplanmış olup sayısal olarak Evre I hastaların ortalama yaşam süresi Evre II' den fazladır. Çalışmamızda hasta sayısı az olduğu için tüm evreler göz önünde bulundurulduğunda sağkalımda evreler arası ortalama yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilememiştir. Ancak P/D yapılan hastalarda epiteloid

tip, sağkalımı anlamlı derecede uzattığı gösterilirken ($p=0.000$) , talk uygulanan grupta anlamlı değerlendirilmemiştir ($p=0.159$).

Talk plöredez ve P/D yapılan hastaların evrelerini kendi aralarında karşılaştırdığımızda; Evre IB P/D yapılan 10 hastadan 5'i hayatını kaybetmiş, 5'i ise hala hayattadır. Mortalite %50 olarak hesaplanmıştır. Evre IB talk plöredez yapılan 13 hastadan 2' si hayatta 11' i hayatlarını kaybetmiştir. Mortalite % 84,6 'dır. Ortalama yaşam süreleri sırasıyla 938 ve 355 gün olan Evre IB hastalar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Rintoul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parsiyel plörektomi - talk plöredezis sonuçları karşılaştırıldığında; PP' de cerrahi komplikasyonlar (%31) talk plöredeze göre (%14) daha yaygın görülmüştür (86). Bizim çalışmamızda ise Plörektomi/dekortikasyon (P/D) yapılan hastaların 4' ünde postoperatif enfeksiyon, 3' ünde uzamış hava kaçağı izlenmiş olup (%19,4) , geri kalan 29 hastada postopertatif komplikasyon izlenmemiştir. Talk plöredez uygulanan 36 hastanın 2'sinde (%5,5) uygulama sonrası şiddetli göğüs ağrısı ve nefes darlığı tarif edilmiştir. Literatürle uyumlu değerlendirilmiştir.

Edward ve arkadaşlarının yatak başı uygulanan talk plöredez ve cerrahi plöredez sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmasında; cerrahi plöredez uygulanan hastalardaki; başarı oranı, surveyi ve hastanede kalış süreleri göz önünde bulundurulduğunda yatak başı plöredezden üstünlüğü gösterilememiştir (136). Bizim çalışmamızda da 9 hastaya VATS ile plöredez, 27 hastaya yatak başı talk plöredez uygulanmış olup; VATS ile plöredez uygulanan grubun ortalama yaşam süresi 250 gün iken yatak başı plöredez uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi 305 gün hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ($p>0.005$).

Hem talk pudra hemde bulamaç uygulaması sonrası Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), pnömoni, ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (137). Ancak bizim çalışmamızda talk plöredez uygulanan 36 hastanın hiçbirinde bu komplikasyonlar izlenmemiştir.

Geniş olgu serilerinde yaşam süresi ortalama 12 ay (6-17 ay) veya altında verilmektedir (71). Çalışmamıza dahil edilen 36 P/D yapılan ve 36 talk

plöredeze uygulanan toplam 72 hastanın ortalama yaşam süreleri hesaplandığında literatür ile uyumlu olarak 15,9 (1-47) ay bulunmuştur.

Domen ve ark. yaptığı çalışmada; cerrahi yapılan hastalarda cerrahi yapılmayan hastalara göre surveyin daha uzun olduğu saptanmıştır (138). Cerrahi uygulanan 36 hastanın 16'sı yaşamakta olup (%44.4), talk plöredeze uygulanan 36 hastanın 2'si (%5.5) yaşamaktadır. Talk uygulanan grubun ortalama yaşam süresi 290 gün, P/D uygulanan grubun ortalama yaşam süresi 798 gün olup, cerrahi yapılan grupta genel sağkalım yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0.000$) daha iyi bulunmuştur.



6- SONUÇLAR

Malign plevral mezotelyoma tanısıyla başvuran hastalarda ortalama sağkalım ve ortalama sağkalıma etkili olabilecek faktörler araştırılmak üzere P/D yapılan 36 hasta ile talk plöredez uygulanan 36 hasta toplam 72 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak medyan yaş 63 (35-85) idi ve erkek (%61,1) hastalar çoğunlukta idi.

Geniş olgu serilerinde yaşam süresi ortalama 12 ay (6-17 ay) veya altında verilmektedir. Bizim çalışmamızda da sağkalım 15,9 (1-47) ay olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur. Cinsiyete göre sağkalıma baktığımızda P/D yapılan ve talk plöredez uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamış olsa da kadınlarda sağkalım oranları rakamsal olarak daha iyidir.

Histolojik tipe göre değerlendirildiğinde; P/D yapılan hastalarda epitelyal tip histolojiye sahip olanlar ortalama yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilirken, plöredez uygulanan hastalar grubunda epitelyal histolojik tip istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Yaşın 65'in altında olması prognoz açısından olumlu değerlendirilip, bu yaş grubunda ortalama sağkalım P/D yapılan hastalarda, talk plöredez uygulanan hastalardan daha fazladır ($p:0.001$). P/D yapılan grupta ($P=0.000$) ortalama sağkalım anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalığın evresi, yapılan cerrahinin tipi, tümör tarafı, sitolojik inceleme sonuçları, kemoterapi, radyoterapinin uygulanmasının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup, bu durumun hasta sayısının yetersiz olmasına ve hasta dağılımının homojen olmamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

P/D uygulanan 36 hastanın 16'sı halen yaşamakta olup (%44.4), talk plöredez uygulanan 36 hastanın 2'si (%5.5) yaşamaktadır. Cerrahi yapılan grupta genel sağkalım yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0.000$) daha iyi bulunmuştur.

Uygun evre, hasta performansı, yaşı ve histopatolojik tip göz önünde bulundurularak ilk planda hastalara multimodal tedavi uygun görülürken,

beklenen surveyin kısa olduğu olgularda daha az invaziv olan talk plörediz seçilmelidir.

Mezotelyoma göz önünde bulundurulduğunda; cerrahi olmayan multimodal yönetim ile agresif cerrahi (EPP ve P/D) karşılaştırabilmemiz için randomize kontrollü yaklaşımlara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.



7- KAYNAKLAR

- 1- Robinson B.W. ve Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med. 2005;353(15):1591-1603.
- 2- Tischoff I., Neid M., Neumann V. ve ark. Pathohistological diagnosis and differential diagnosis. Recent Results Cancer Res. 2011;189:57-78.
- 3- Emri S, Demir A, Doğan M et al. Lung disease due to environmental exposures to erionite and asbestos in Turkey. Toxicol Lett. 2002;127:251-7
- 4- Metintas S, Metintaş M,Uçgun I et all. Malignant Mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: follow- up of a Turkish cohort living in rural area. Chest. 2002;122:2224-9.
- 5- Carbone M, Pass HI, Rizzo P, et al. Simian virüs 40-like DNA sequence in human pleural mesothelioma. Oncogene. 1994; 9:1781-1790.
- 6- Parker C, Neville E. Management of malinant mesothelioma. Thorax. 2003; 58:809-813.
- 7- Karakoca Y, Emri S,Bağcı T et al. Environmentally – induced malignant pleural mesothelioma and HLA distribution in Turkey. İnt J Tuberc Lung Dis.1998; 2:1017-1022
- 8- Ettinger D.S., Wood D.E., Stevenson J. ve ark. Malignant Pleural Mesothelioma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2019; Version 2.2019:1-45.
- 9- Meyerhoff R.R., Yang C.F., Speicher P.J. ve ark. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. J Surg Res. 2015;196(1):23-32.

- 10- Rusch V.W., Giroux D., Kennedy C. ve ark. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(11):1631-9.
- 11- Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Adoption of pleurectomy and decortication for malignant mesothelioma leads to similar survival as extrapleural pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:478–484.
- 12- Viscardi G, et al. How I treat malignant pleural mesothelioma? *ESMO Open.* 2020;4:e000669. doi:10.1136/esmoopen-2019-000669
- 13- Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, Le GV, Hara T, Sorahan T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ.* 2011; 89:716-724
- 14- Bianchi C, Bianchi T. Global mesothelioma epidemic: trend and features. *Indian J Occup Environ Med.* 2014;18:82–8.
- 15- Odgerel C-O, Takahashi K, Sorahan T, Driscoll T, Fitzmaurice C, Yoko-O M et al. Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data. *Occup Environ Med.* 2017;74:851–8.
- 16- Røe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev.* 2015;24:115–31.
- 17- Berk S, Yalcin H, Dogan OT, Epozturk K, Akkurt I, Seyfikli Z. The assessment of the malignant mesothelioma cases and environmental asbestos exposure in Sivas province, Turkey. *Environ Geochem Health.* 2014;36(1):55-64.

- 18- Becklake MR, Bagatin E, Neder JA. Asbestos-related diseases of the lungs and pleura: uses, trends and management over the last century. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11: 356–69.
- 19- Lacourt A, Gramond C, Rolland P, Ducamp S, Audignon S, Astoul P et al. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* 2014;69:532–9.
- 20- Ferrante D, Mirabelli D, Tunesi S, Terracini B, Magnani C. Pleural mesothelioma and occupational and non-occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment. *Occup Environ Med.* 2016;73:147–53.
- 21- Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. Philadelphia: Saunders.1994;2222–30.
- 22- Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. *Chest.* 1994;105:144–50.
- 23- Carbone M, Bedrossian CWM . The Pathogenesis of Mesothelioma Semin *Diagn Pathol.*2006; 23(1):56-60.
- 24- World Health Organisation (WHO). Elimination of asbestos-related diseases. Geneva: WHO; 2006.
- 25- Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med.*2005; 353: 1591- 1603.
- 26- Berman DW, Crump KS. A meta-analysis of asbestos-related cancer risk that addresses fiber size and mineral type. *Crit Rev Toxicol.*2008;38:49–73.
- 27- Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med.*1992;34:718–21.

28- International Agency for Cancer Research (IARC). IARC Monographs—Malaria and Some Polyomaviruses (SV40, BK, JC, and Merkel Cell Viruses), Volume 104. Reviews of Human Carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014.

29- Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and familial risk of pleural mesothelioma in Sweden: a national cohort study. *Eur Respir J.*2016;48:873–9.

30- Ascoli V, Romeo E, Carnovale Scalzo C, Cozzi I, Ancona L, Cavariani F et al. Familial malignant mesothelioma: a population-based study in central Italy (1980-2012). *Cancer Epidemiol.* 2014;38:273–8.

31- de Klerk N, Alfonso H, Olsen N, Reid A, Sleith J, Palmer L et al. Familial aggregation of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom, Western Australia. *Int J Cancer.*2013;132:1423–8.

32- Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet.* 2011;43:1022–5.

33- Cheung M, Talarchek J, Schindeler K, Saraiva E, Penney LS, Ludman M et al. Further evidence for germline BAP1 mutations predisposing to melanoma and malignant mesothelioma. *Cancer Genet.* 2013;206: 206–10.

34- Cheung M, Kadariya Y, Talarchek J, Pei J, Ohar JA, Kayaleh OR et al. Germline BAP1 mutation in a family with high incidence of multiple primary cancers and a potential gene-environment interaction. *Cancer Lett.* 2015;369:261–5.

35-Cheung M, Testa JR. BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.*2017;6:270–8.

36- Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G et al. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer.*2013;13:153–9.

37- Betti M, Aspesi A, Biasi A, Casalone E, Ferrante D, Ogliara P et al. CDKN2A and BAP1 germline mutations predispose to melanoma and mesothelioma. *Cancer Lett.*2016;378:120–30.

38- Andujar P, Lacourt A, Brochard P, Pairon J-C, Jaurand M-C, Jean D et al. Five years update on relationships between malignant pleural mesothelioma and exposure to asbestos and other elongated mineral particles. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2016;19:151–72.

39- Farioli A, Ottone M, Morganti AG, Compagnone G, Romani F, Cammelli S et al. Radiation-induced mesothelioma among long-term solid cancer survivors: a longitudinal analysis of SEER database. *Cancer Med.*2016;5: 950–9.

40- Pass H.I., Carbone M., Krug L.M. ve ark. Cancer: principles & practice of oncology.2015;1738-1761.

41- Karpathiou G., Stefanou D. ve Froudarakis M.E. Pleural neoplastic pathology. *Respir Med.*2015;109(8):931-43.

42- Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:647-67.

- 43- Ozcan SS. Mezotelyoma ile mezotelyal proliferasyon ayırımında IMP3, PHH3 ve P16 belirteçlerinin immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Uzmanlık Tezi, Kayseri 2015
- 44- Socola F, Loaiza-Bonilla A, Bustinza-Linares E, Correa R ve 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;6:19348.
- 45- Wong SF, Newland L, John T, White SC. Paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis as an initial presentation of malignant pleural mesothelioma: a case report. *J Med Case Rep.*2012; 6:261.
- 46- Li JY, Yong TY, Kuss BJ, Klebe S, Kotasek D, Barbara et al. Malignant pleural mesothelioma with associated minimal change disease and acute renal failure. *Ren Fail.*2010;32:1012.
- 47- Pairon J-C, Laurent F, Rinaldo M, Clin B, Andujar P, Ameille J et al. Pleural plaques and the risk of pleural mesothelioma. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:293–301.
- 48- Maxim LD, Niebo R, Utell MJ. Are pleural plaques an appropriate endpoint for risk analyses? *Inhal Toxicol.*2015;27:321–34.
- 49- Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol.*2002;41:1-9.
- 50- Browne K: Asbestos-related disorders. *Occupational Lung Disorders* 3. Baski (Ed: Parkes WR)'da. Oxford, Butterworth-Heinemann Ltd. 1994; 411-505.

- 51- Martini K, Meier A, Opitz I, Weder W, Veit-Haibach P, Stahel RA et al. Diagnostic accuracy of sequential co-registered PET+MR in comparison to PET/CT in local thoracic staging of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*.2016;94:40–5.
- 52- Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*.1998; 114: 713-22.
- 53- Duysinx B, Nguyen D, Louis R. Evaluation of pleural disease with 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Chest*.2004; 125 (2): 489-93.
- 54- Kramer H, Pieterman MR. PET for the evaluation of pleural thickening observed on CT. *J NuclMed*.2004; 45: 995-8.
- 55- Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2011;12:254–9.
- 56- 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: 1364–70.
- 57- Churg A, Roggli V, Galateau-Salle F. Tumours of the pleura. In Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al. (eds). *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2015.
- 58- Bueno R, Opitz I; IASLC Mesothelioma Taskforce. Surgery in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1638–54.

- 59- Opitz I. Management of malignant pleural mesothelioma – the European experience. *J Thorac Dis.* 2014; 6: 238–252.
- 60- Yanagawa J, Rusch V. Surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin.* 2013;23:73–87.
- 61- Bölükbaş S, Eberlein M, Schirren J. Video-atlas of radical pleurectomy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1:534–36.
- 62- Bölükbaş S, Eberlein M, Schirren J, Pleurectomy/decortication for the treatment of malignant pleural mesothelioma. In: Kuzdzal J (ed). *ESTS Textbook of Thoracic Surgery.* Cracow: Medicina Praktyczna. 2014, 313–20.
- 63- Thomas R, Budgeon CA, Kuok YJ et al. Catheter tract metastasis associated with indwelling pleural catheters. *Chest.* 2014; 146(3): 557–562.
- 64- Bertolaccini L, Viti A, Terzi A. To seed or not to seed: the open question of mesothelioma intervention tract metastases. *Chest.* 2014; 146(3): e111.
- 65- Bolukbas S, Eberlein M, Kudelin N, Demes M, Stallmann S, Fisseler-Eckhoff A et al. Factors predicting poor survival after lung-sparing radical pleurectomy of IMIG stage III malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:119–23.
- 66- Tomlinson JR, Sahn SA. Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 1987;9:30–6.
- 67- Escudero Bueno C, Garcí'a CM, Cuesta CB et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med.* 1990;150:1190–4.

- 68- Heilo A, Stenwig AE, Solheim OP. Malignant pleural mesothelioma: US guided histologic core-needle biopsy. *Radiology*. 1999;211:657–9.
- 69- Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, Schubert PT, Wright CA, Bolliger CT et al. Safety and yield of ultrasound-assisted transthoracic biopsy performed by pulmonologists. *Respiration*. 2004;71:519–22.
- 70- 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. *J Thorac Oncol*. 2016;11:142–54.
- 71- International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1995; 108: 1122-8.
- 72- Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2011;12: 201-206.
- 73- Kim S, Bull D A, Garland L, Khalpey Z, Stea B, et al. Is There a Role for Cancer-Directed Surgery in Early-Stage Sarcomatoid or Biphasic Mesothelioma? *Ann Thorac Surg*. 2019 Jan;107 (1):194-201
- 74- Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. Recommendations for Uniform Definitions of Surgical Techniques for Malignant Pleural Mesothelioma: A Consensus Report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol*. 2011 Aug;6 (8):1304-12.
- 75- Garcia J, Richards W, Sugarbaker D: Surgical Treatment of Malignant Mesothelioma. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1998.

76- Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011;12:763–72.

77- Bovolato P, Casadio C, Bille` A, Ardisson F, Santambrogio L, Ratto GB et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma? : a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol.* 2014;9:390–96.

78- Kucukoner M, Ali Kaplan M, Inal A et al. Clinical characteristics, treatment and survival outcomes in malignant pleural mesothelioma: an institutional experience in Turkey. *J BUON.* 2014;19:164–70.

79- Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:472–80.

80- Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2013;8:238-45.

81- Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest.* 1999;116: 504-20.

82- Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest.* 1995; 107: 332-44.

- 83- Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1304–12.
- 84- Flores R M, Pass H I, Seshan V E, Dycoco J, Zakowski M, et all. Extrapleural Pneumonectomy Versus pleurectomy/decortication in the Surgical Management of Malignant Pleural Mesothelioma: Results in 663 Patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Mar;135 (3):620-6.
- 85- Lim E. Surgery for Mesothelioma- MARS 2 update 2017.
- 86- Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1118–27.
- 87- Froment, M.A., Frechette, E., and Dagnault, A. Prophylactic irradiation of intervention sites in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol.* 2011;101:307–310
- 88- Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist.* 2011. 16(3): 359-65.
- 89- Van Zandwijk N., Clarke C., Henderson D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2013. 5(6): 254-307.
90. Baldini E.H. Radiation therapy options for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009. 21(2):159-63.

91- Macleod N, Price A, O'Rourke N, et al. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer*. 2014;83:133–8.

92- 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):1343-1373.

93- Clive A.O., Taylor H., Dobson L. ve ark. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016. 17(8):1094-1104.

94- Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and largebore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (smart): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1094–104

95- Woodard GA , Jablons DM Surgery for pleural mesothelioma, when it is indicated and why: arguments against surgery for malignant pleural mesothelioma. *Translational lung cancer research*. 2020; 9:86-91

96- De Bondt C, Psallidas I, Van Schil PEY, van Meerbeeck JP. Combined modality treatment in mesothelioma: a systemic literature review with treatment recommendations. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7: 562–73.

97- Bovolato P, Casadio C, Bille A, Ardisson F, Santambrogio L, Ratto GB, et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural

mesothelioma? : a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. J Thorac Oncol. 2014 Mar;9 (3):390-6.

98- Ellis P, Davies AM, Evans WK, Haynes AE, Lloyd NS; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol. 2006;1 (6):591-601.

99- Opitz I, Scherpereel A, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur J Cardiothorac Surg. 2020;58:1–24.

100- Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY, Wolf AS, DaSilva MC, Baldini EH et al. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145:955-63.

101- Bertoglio P, Ambrogi MC, Chella A, Aprile V, Dini P, Korasidis S et al. Is less also better? A single-institution experience on treatment of early stage Malignant Pleural Mesothelioma. Eur J Surg Oncol. 2017;43:1365-71.

102- Ried M, Eichhorn M, Winter H, Grutzner U, Lindner M, Hatz RA et al. Expertenempfehlung zur Anwendung der Hyperthermen Intrathorakalen Chemotherapie (HITOC) in Deutschland. Zentralbl Chir. 2018;143:301-6.

103- Migliore M, Calvo D, Criscione A, Palmucci S, Sanza GF, Caltabiano R et al. Pleurectomy/decortication and hyperthermic intrapleural chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: initial experience. Future Oncol. 2015;11:19-22.

- 104- Kerscher C, Ried M, Hofmann HS, Graf BM, Zausig YA. Anaesthetic management of cytoreductive surgery followed by hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:125.
- 105- Murty SC. Surgical perspectives on management of malignant pleural effusions. *Clin Pulm Med*. 2015;22:74-8.
- 106- Murthy SC, Rice TW. Surgical management of malignant pleural effusions. *Thorac Surg Clin*. 2013;23 (1):43-9.
- 107- Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB et al. Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group; North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005;127 (3):909-15.
- 109- Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001; 22 (6): 607-616.
- 110- Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant
Türk Göğüs Cerrahisi Derneği 1998 pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307 (22):2383-9.
- 111- Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg*. 2000;69 (2):369-75.

- 112- Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J*. 2001;18 (2):402-19.
- 113- Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 (6);30:827-32.
- 114- Fiocco M, Krasna MJ. The management of malignant pleural and pericardial effusions. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1997;11 (2):253-65.
- 115- Nikbakhsh N, Pourhasan Amiri A, Hoseinzadeh D. Bleomycin in the treatment of 50 cases with malignant pleural effusion. *Caspian J Intern Med*. 2011;2 (3):274-8.
- 116- Habal P, Omran N, Kovacicova K, Chek J, Jankovicova K, Mandak J. Perspective in predicting the effect of pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116 (5):285-8.
- 117- Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos in the Southeast of Turkey: CT findings in 117 patients. *Respiration*. 2000; 67: 615-22.
- 118- Baris Y, 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: 984-7.
- 119- Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002; 29: 18-25.
- 120- Schirren M., Sponholz S., Oguzhan S. ve ark. Surgical therapy of malignant pleural mesothelioma. *Chirurg*. 2016. 87(5): 455-66.

- 121- Wolf A.S. ve Flores R.M. Current Treatment of Mesothelioma: Extrapleural Pneumonectomy Versus Pleurectomy/Decortication. *Thorac Surg Clin.* 2016; 26(3): 359-75.
- 122- Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S. ve Athanassiadi K. Updated meta-analysis of survival after extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 67(3):312-320.
- 123- Scagliotti GV, Novello S. State of the art in mesothelioma. *Annals of Oncology.* 2005; 16 (supplement 2): ii240-5.
- 124- Van Gerwen M., Alpert N., Wolf A. ve ark. Prognostic Factors of Survival in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma; an analysis of the National Cancer Data Base. *Carcinogenesis.* 2019.
- 125- Berardi R., Fiordoliva I., De Lisa M. ve ark. Clinical and pathologic predictors of clinical outcome of malignant pleural mesothelioma. *Tumori.* 2016;102(2): 190-5.
- 126- Herndon J.E., Green M.R., Chahinian A.P. ve ark. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest,* 1998; 113(3):723-31.
- 127- Wang S., Ma K., Chen Z. ve ark. A Nomogram to Predict Prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma. *World J Surg.* 2018; 42(7): 2134-2142.
- 128- Mencoboni M., Filiberti R.A., Taveggia P. ve ark. Clinical Features and Treatment Outcome of Malignant Pleural Mesothelioma. *Oncol Res Treat.* 2017; 40(6):364-369.

- 129- Taioli E., Wolf A.S., Camacho-Rivera M. ve ark. Women with malignant pleural mesothelioma have a threefold better survival rate than men. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98(3):1020-4.
- 130- Edwards J.G., Swinson D.E., Jones J.L. ve ark. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest.* 2003; 124(5):1916-23.
- 131- Flores R.M., Zakowski M., Venkatraman E. ve ark. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(10): 957-65.
- 132- Billé A., Krug L.M., Woo K.M. ve ark. Contemporary analysis of prognostic factors in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology.* 2016; 11(2):249-255.
- 133- Rush VW, Venkatraman E. The Importance of Surgical Staging in the treatment of Malignant Pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111: 815-26.
- 134- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, Decamp MM, Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ. Resection Margins, Extrapleural Nodal Status and Cell Type Determine Postoperative Long-Time Survival In Trimodality Therapy of Malign Pleural Mesothelioma: Results In 183 Patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 117: 54-65.
- 135- Rush VW, Ennapadam S, Venkatraman ES. Important Prognostic factors In Patients with Malignant Pleural Mesothelioma, Managed Surgically. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1799-1804.
- 136- Fysh E, Tan S, Read C et al. Pleurodesis outcome in malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* 2013; 68:594–596

137) Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. Chest. 1994;106:1215-1222.

138-Domen A., De Laet C., Vanderbruggen W. ve ark. Malignant pleural mesothelioma: single-institution experience of 101 patients over a 15-year period. Acta Chir Belg. 2017; 117(3):157-163.

