

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU

**MALİGN
PLEVRAL
MEZOTELYOMA
TÜRKİYE
STANDARTLAR
REHBERİ**



TÜRKİYE
MEZOTELYOMA
ÇALIŞMA GRUBU



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

2014

ISBN
978-605-9975-00-1

Editör
Prof. Dr. Muzaffer Metintaş

Kitabın Adı
Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye
Standartlar Rehberi

Yayıncı Sertifika No
19430

Basım Yılı
2014

TÜRKİYE
MEZOTELYOMA
ÇALIŞMA GRUBU
Yayın No: 01

ESOGÜ
AKCİĞER ve PLEVRA KANSERLERİ
UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
Yayın No: 04

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TÜRKİYE STANDARTLAR REHBERİ

www.turkiyemezotelyoma.org

Her türlü yayın hakları Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu adına Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Akciğer ve Plevra Kanseri Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne aittir. Kaynak gösterilerek bilgi aktarılabilir.

Atf için önerilen referans yazımı: Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. Eskişehir: ESOGÜ-APKAM; 2014:-.....



Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği ve Türk Toraks Derneği tarafından malign plevral mezotelyomalı hastaların tanı ve tedavi çalışmalarında kullanılması uygun görülmüştür.

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU

Koordinatörler

Muzaffer Metintaş (Göğüs Hastalıkları, Epidemiyoloji, Klinik, Görüntüleme)

Hasan Fevzi Batırel (Tedavi, Göğüs Cerrahisi)

Dilek Yılmazbayhan (Patoloji)

Yönetim Kurulu

Sedat Altın (İstanbul), Hasan Bayram (Gaziantep), Hasan Fevzi Batırel (İstanbul), Mehmet Bilgin (Kayseri), Hale Başak Çağlar (İstanbul), Figen Deveci (Elazığ), Ahmet Emin Erbaycu (İzmir), Muzaffer Metintaş (Eskişehir), Zehra Seyfikli (Sivas), Abdurraman Şenyiğit (Diyarbakır), Ülkü Yılmaz (Ankara), Dilek Yılmazbayhan (İstanbul), Fulden Yumuk (İstanbul), Adil Zamani (Konya).

Genel kurul

Tüm üyeler

Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu'nun Amaçları

- İlgili klinik ve laboratuvarlarda ortak bir anlayış ve standartta hasta takibi yapacak klinikler için "Türkiye'ye özgü mezotelyoma tanı, takip ve tedavi standartları"nı oluşturmak.
- Türkiye'de mezotelyoma sorununun boyutunu ve geleceğini belirlemek.
- Sürekli kullanılabilir veri depolamak için "iletişim-bilgi ağı ve hasta izlem programı (network)" oluşturmak, programın ülkemiz genelinde yaygın şekilde kullanımını sağlamak.
- Ortak bilimsel çalışmalar yaparak ulusal ve uluslararası literatüre yönlendirici katkılar yapmak.
- Ülke genelinde mezotelyoma ile ilgili farkındalığı arttırmak ve bu hastalığın araştırılmasına yönelik kaynaklar oluşturmak.
- Uluslararası kurum ve kuruluşlarla mezotelyoma konusunda işbirliği yapmak.



**TÜRKİYE
MEZOTELYOMA
ÇALIŞMA GRUBU**

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TÜRKİYE STANDARTLAR REHBERİ

TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü tarafından desteklenen “Mineral Lifleriyle Çevresel ve Mesleksel Temasın Yol Açtığı Akciğer Patolojilerinin Yönetimine Yönelik İşbirliği Ağı” adlı proje kapsamında Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu tarafından hazırlanmış, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Akciğer ve Plevra Kanseri Uygulama ve Araştırma Merkezi kurumsal kimliği altında yayınlanmıştır.

REHBER KULLANIM BİLGİSİ

Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi, yürütölmekte olan projede yer alan hekim ve kliniklerin, malign plevral mezotelyoma hastalarının, başvurudan prognoz sonuna kadar epidemiyolojik değerdendirme, tanı, evreleme, tedavi ve takiplerinde ortak çalışmalar yapılmasına imkân verecek şekilde yönetilebilmeleri için standartlar oluşturmak amacıyla hazırlanmıştır.

Proje boyunca oluşan veriler ile mezotelyoma konusunda uluslararası bilgi birikimine yönlendirici katkılar yapabilecek, çok merkezli ve yüksek hasta sayılı çalışmalar yapılması hedeflendiğinden, rehber hazırlanırken uluslararası benzer çalışmalarda uygun görölen rehber hazırlama yöntemi kullanılmış, kanıta dayalı bir çalışma yapılmıştır. Kullanılan yöntem ilgili bölümde detaylı şekilde anlatılmaktadır.

Rehber, kullanılrlık açısından aşağrdaki özelliklere sahiptir:

1. Malign plevral mezotelyoma hastalığı ile ilgili bütün konu başlıkları bölümler halinde işlenmiştir.
2. Bölümlerde önce konu hakkındaki güncel literatür bilgisini temel özellikleriyle içeren “bilgi” kısmı yer almaktadır.
3. Bilgi kısmını takiben Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu’nun konu hakkındaki önerileri ve belirlenen öneri kanıt düzeyleri bir tablo halinde verilmektedir.
4. Okuyucuların gerektiğinde kıyaslamalar yaparak daha iyi kararlar alabilmeleri ya da eksik gördükleri konularda ek bilgiler edinebilmeleri amacıyla her bölümün son kısmına “ekler” kısmı açılarak yakın tarihlerde yayınlanan *ERS/ESTS* ve *Asbestos Diseases Research Institute* rehberlerinde geçen öneriler sunulmuştur.
5. Tanı ve tedavi ile ilgili bölümlerin sonuna Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu tarafından hazırlanan “tanı” ve “tedavi” çalışmalarında yol gösterici olabilecek algoritmalar yerleştirilmiştir.

Bu çalışma bir proje yönetimine ait alt çalışmadır. Ancak, rehber son derece verimli bir çalışma ortamında, konuyla ilgili Türkiye’nin en önde gelen uzmanlarının katkılarıyla oluşmuştur. Bugünkü bilgilerimize göre rehber ölkemizde kanıta dayalı olarak hazırlanan ilk tanı ve tedavi rehberi olma özelliğini de taşımaktadır.

Rehberin, mezotelyoma ile ilgili meslektaşlarımıza yararlı olması umuduyla, rehberde yer alan değerdere bilim insanı arkadaşlarımıza içtenlikle teşekkür ederiz.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TÜRKİYE STANDARTLAR REHBERİ

Rehber kurulu

Rehber proje koordinatörü: Muzaffer Metintaş

Bölüm koordinatörleri

Patogenez: Hasan Bayram

Epidemiyoloji, Klinik, Görüntüleme, Invaziv tanı: Muzaffer Metintaş

Patoloji: Dilek Yılmazbayhan

Tedavi: Hasan Fevzi Batırel

REHBERİN HAZIRLANMA YÖNTEMİ

Amaç

Malign plevral mezotelyomalı hastaların epidemiyolojik değerlendirilmesi, klinik tanı ve tedavisi için Türkiye genelinde ilgili kliniklerde kullanılacak bir “standartlar rehberi” oluşturmak.

Hedef

- Türkiye klinikleri için malign plevral mezotelyoma hastalarının en doğru biçiminde yönetimini sağlayacak kanıta dayalı öneriler geliştirmek.
- Türkiye klinikleri için malign plevral mezotelyoma hastalarının yönetiminde standart uygulamaları sağlamak.
- Proje içinde yer alan kayıt sistemine (ağ) alınacak hastalarda standardizasyonu sağlamak.

İş

- Belirlenen alt başlıkları mevcut literatür bilgisi ve kanıtlar çerçevesinde yazmak.
- Kayıt sistemine (ağ) hastaların işleneceği kayıt formlarını-sayfalarını yapmak.

Yöntem

- Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu yönetim kurulu tarafından standartlar rehberi için işlenecek konu başlıkları ve alt başlıklar belirlendi.
- Belirlenen başlıklar için çalışacak panelleri belirlemek üzere üye çağırısı yapıldı.
- Katılım istekleri dikkate alınarak Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu yönetim kurulu tarafından rehber başlıklarına göre paneller belirlendi.
- Paneller içinden alt konu başlıklarını yazacak yazarlar belirlendi.
- Alt başlıkları üstlenen yazarlar mevcut literatür bilgisini esas alarak önceden belirlenmiş yazım kurallarına göre pasajlarını hazırladı.
- Yazılan metinler panel üyelerine gönderilerek eleştiri, görüş ve önerileri istendi.
- Panel üyelerinden gelen önerilerle taslak metinler yeniden düzenlendi.
- Taslak metnin son şekli tüm üyelere gönderilerek bilgi ve görüş sahibi olmaları sağlandı.
- Taslak metin geniş katılımlı açık toplantıda gelen öneriler de dikkate alınarak ilgili paneller tarafından son şekline ulaştırıldı.
- Malign plevral mezotelyoma yönetiminde gerekli önerileri geliştirmek üzere paneller tarafından gerekli sorular hazırlandı.
- Konu başlık ve alt başlıklarına göre öneriler geliştirildi.
- Öneriler paneller tarafından incelenerek gerekli görülen değişiklikler ve eklemelerle son şekline ulaştırıldı.
- Paneller tarafından ortak toplantıda geliştirilen önerilerin son şekillerinin kanıt dereceleri ve kanıt düzeyleri belirlendi. Kanıt derecelendirmede Türk Toraks Derneği'nin Rehber, Rapor ve Görüş Belgesi Oluşturma Yönergesi'nde önerilen yöntem esas alındı.¹
- Kanıtlar aşağıdaki bilgilere göre derecelendirildi:¹
 - . Çalışma sonuçlarının genellenebilirliği,
 - . Hedeflenen hasta popülasyonuna uygulanabilirliği,
 - . Kanıtın klinik etkisi,
 - . Elde edilen kanıtın uygulama konusunda ne kadar pratik olduğu.
- Kullanılan kanıt derecelendirme ve düzey belirleme bilgileri Tablo 1 ve 2'dedir.¹
- Rehberin bölüm sonlarına ilgili paneller tarafından belirlenen öneriler ve kanıt düzeylerini gösteren tablolar yerleştirildi.

- Okuyucuların gerektiğinde kıyaslamalar yaparak daha iyi kararlar alabilmeleri ya da eksik gördükleri konularda ek bilgiler edinebilmeleri amacıyla her bölümün son kısmına “ekler” kısmı açılarak konuyla ilgili olarak yakın tarihlerde yayınlanan Asbestos Diseases Research Institute ve ERS/ESTS rehberlerinde geçen öneriler yerleştirildi.²⁻⁴
- Asbestos Diseases Research Institute rehberinde kullanılan derecelendirme / düzey belirleme sistemi Tablo 3’te,³ ERS/ESTS rehberinde kullanılan derecelendirme / düzey belirleme sistemi Tablo 4’te dir.⁴
- Rehberin tanı ve tedavi algoritmalarının verilmesi gereken bölümlerine paneller tarafından geliştirilen tanı ve tedavi algoritmaları yerleştirildi.
- Rehberde yer alan öneriler ve algoritmalar panellerin üzerinde uzlaştığı konuları içermektedir. Üzerinde uzlaşma olmayan hususlar rehberde yer almamıştır.
- Rehberin ilgili pasajlarına kanıtlar ve algoritmalar yerleştirildikten sonra, pasajlar son kontrol, eleştiri ve öneri için panellere gönderildi. Önerilen düzeltmeler yapıldıktan sonra rehber proje yönetim kurulu tarafından bütün halinde son kez inceleme ve onaya sunuldu. Onay sonrası rehber www.turkiyemezotelyoma.org web sayfasında ilgili sekme altına araştırmacıların bilgisine sunuldu. Ayrıca rehberin kitaplaştırılmış basılı metni proje araştırmacılarına gönderildi.

Tablo 1. Türk Toraks Derneği Yönergesi’nde önerilen kanıt dereceleri.

1++	Kaliteli meta-analizler, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesi, ya da yanılma payı düşük randomize kontrollü çalışmalar
1+	İyi yürütülmüş meta-analizler, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesi, ya da yanılma payı düşük randomize kontrollü çalışmalar
1-	Meta-analizler, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesi, ya da yanılma payı düşük randomize kontrollü çalışmalar
2++	Vaka kontrol ya da kohort çalışmalara ilişkin kaliteli, sistematik derlemeler Kaliteli ve yanılma payı düşük, sınırlayıcı faktör içermeyen ya da neden sonuç ilişkisi güçlü vaka kontrol ya da kohort çalışmaları
2+	İyi yürütülmüş ve yanılma payı düşük, sınırlayıcı faktör içermeyen ya da neden sonuç ilişkisi orta derecede güçlü vaka kontrol ya da kohort çalışmaları
2-	Yanılma payı yüksek, sınırlayıcı faktörleri olan ya da neden sonuç ilişkisi zayıf vaka kontrol ya da kohort çalışmaları
3	Analitik olmayan çalışmalar (vaka bildirimleri ya da vaka serileri)
4	Uzman görüşü

Tablo 2. Türk Toraks Derneği Yönergesi'nde önerilen kanıt düzeyleri.

A	1++ olarak derecelendirilen en az bir meta-analiz, randomize kontrollü çalışmalara ilişkin sistemli derleme ya da randomize kontrollü çalışma ve hedef kitleye doğrudan uygulanabilirlik; ya da 1+ olarak derecelendirilen randomize kontrollü çalışmalara ilişkin bir sistemli derleme ya da büyük ölçüde 1+ olarak derecelendirilen çalışmalardan gelen bir delil bütünü, doğrudan hedef kitleye uygulanabilir nitelikte ve sonuçlarda önemli ölçüde tutarlılık göstermesi koşuluyla
B	Büyük ölçüde 2++ olarak derecelendirilen çalışmalardan gelen bir delil bütünü, doğrudan hedef kitleye uygulanabilir nitelikte ve sonuçlarda önemli ölçüde tutarlılık göstermesi koşuluyla; ya da 1++ ya da 1+ olarak derecelendirilen çalışmalardan edinilen deliller
C	Büyük ölçüde 2+ olarak derecelendirilen çalışmalardan gelen bir delil bütünü, doğrudan hedef kitleye uygulanabilir nitelikte ve sonuçlarda önemli ölçüde tutarlılık göstermesi koşuluyla; ya da 2++ olarak derecelendirilen çalışmalardan edinilen deliller
D	Kanıt düzeyi 3 ya da 4 olan deliller bütünü ya da 2+ olarak derecelendirilen çalışmalardan edilen deliller

Tablo 3. Asbestos Diseases Research Institute' nin mezotelyoma yönetiminde kanıta dayalı önerileri için düzey bilgisi.

A	Uygulamaları genel hale getirmek için varolan veriler, kanıtlar güvenilirdir.
B	Uygulamaların birçok durumda yapılabilmesi için var olan veriler, kanıtlar güvenilirdir.
C	Var olan veriler, kanıtlar uygulamaları bazı durumlarda desteklemekle beraber, uygulamalara yansıtılması açısından dikkat edilmelidir.
D	Var olan veriler, kanıtlar yetersizdir ve uygulamaların önerilmesi konusunda çekinceler vardır.

Tablo 4. ERS / ESTS'nin mezotelyoma yönetiminde kanıta dayalı önerileri için derecelendirme / düzey belirleme bilgisi.

Önerilerin Derecesi	Açıklama
Düzyen 1A: Güçlü öneri, bu yönde yüksek kalitede kanıtlar var.	Hastaların büyük çoğunluğu için bir kısıtlamaya gerek olmaksızın çoğu şartlarda uygulanabilir.
Düzyen 1B: Güçlü öneri; bu yönde orta düzeyde kaliteli kanıtlar var.	Hastaların büyük çoğunluğu için bir kısıtlamaya gerek olmaksızın çoğu şartlarda uygulanabilir.
Düzyen 1C: Güçlü öneri; bu yönde düşük kaliteli kanıtlar var.	Güçlü öneriler; ancak daha yüksek kalitede kanıtlar oluşursa değişebilirler.
Düzyen 2A: Zayıf öneri; bu yönde yüksek kaliteli kanıtlar var.	Zayıf öneriler; hasta için en uygun davranışlar hastaların özelliklerine, klinik ve sosyal şartlara bağlı olarak değişebilir.
Düzyen 2B: Zayıf öneri; bu yönde orta düzeyde kaliteli kanıtlar var.	Zayıf öneriler; hasta için en uygun davranışlar hastaların özelliklerine, klinik ve sosyal şartlara bağlı olarak değişebilir.
Düzyen 2C: Zayıf öneri; bu yönde zayıf düzeyde kaliteli kanıtlar var.	Çok zayıf öneriler; hasta için diğer alternatifler daha uygun - mantıklı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Metintaş M, Köktürk N, Sevinç C, Kocabaş A, Seşçuk T, sayiner A. Türk Toraks Derneği Rehber, Rapor ve Görüş Belgesi Oluşturma Yönergesi. Ankara: Türk Toraks Derneği, 2007.
2. Malignant Pleural Mesothelioma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version2. 2012;
3. Organising Committee. Guidelines for the Dignosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. Asbestos Diseases Research Institute; Sydney: 2013
4. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. ERS/ESTS task force. Eur Respir J 2010; 35: 479-95.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TÜRKİYE STANDARTLAR REHBERİ PANEL ÜYELERİ / YAZARLAR

(Soyadı alfabetik sırasına göre)

TEMEL BİLİMLER

Prof.Dr. Hasan Bayram	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Gaziantep
Prof.Dr. Can Erzik	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul
Prof.Dr. Hasan Veysi Güneş	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Eskişehir
Doç.Dr. Ayşe Gül Zamani	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Konya
Yrd.Doç.Dr. Saime Batırel	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, İstanbul
Yrd.Doç.Dr. Ali O Güre	Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara
Uz.Dr. Yasemin Saygıdeğer	Georgetown University Lombardi Comprehensive Cancer Center Department of Molecular Oncology Washington, USA

EPİDEMİYOLOJİ

Prof.Dr. Selma Metintaş	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Eskişehir
Prof.Dr. Tevfik Pınar	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Ankara
Prof.Dr. Mustada Taşdemir	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, İstanbul
Doç.Dr. Cengizhan Açikel	Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Biyostatistik BD, Ankara
Yrd.Doç.Dr. Mehmet Bayram	Bezm-i Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

İŞ - MESLEK

Prof.Dr. İbrahim Akkurt	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Sivas
Prof.Dr. Nurhan Köksal	Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Samsun
Doç.Dr. CebraİL Şimşek	Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

Uz.Dr. Özkan Kaan Karadağ	İstanbul Meslek Hastalıkları Hastanesi, İstanbul
Uz.Dr. Türkan Nadir Öziş	Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Ankara
Uz.Dr. Engin Tutkun	Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Ankara

GÖĞÜS HASTALIKLARI

Prof.Dr. Sabahat Genç Akoğlu	Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Hatay
Prof.Dr. Sedat Altın	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
Prof.Dr. Pınar Çelik	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Manisa
Prof.Dr. Erdoğan Çetinkaya	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
Doç.Dr. Sadettin Çıkrıkçıoğlu	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E ğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
Prof.Dr. Figen Deveci	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Elazığ
Prof.Dr. Mecit Süerdem	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Konya
Prof.Dr. Meral Gülhan	Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
Prof.Dr. Mehmet Karadağ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Bursa
Prof.Dr. Bahar Kurt	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Bolu
Prof.Dr. Muzaffer Metintaş	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Akciğer ve Plevra Kanserleri Uygulama ve Araştırma Merkezi, Eskişehir
Prof.Dr. Arzu Mirici	Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Çanakkale
Prof.Dr. Ömer Özbudak	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Antalya
Doç.Dr. Önder Öztürk	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Isparta
Prof.Dr. Atilla Saygı	Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul
Prof.Dr. Toros Ziya Selçuk	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
Prof.Dr. Zehra Seyfikli	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Sivas

Prof.Dr. Abdurrahman Şenyiğit	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Diyarbakır
Prof.Dr. Gaye Ulubay	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
Prof.Dr. Ahmet Selim Yurdakul	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
Prof.Dr. Adil Zamani	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Konya
Doç.Dr. Guntulu Ak	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Akciğer ve Plevra Kanserleri Uygulama ve Araştırma Merkezi
Doç.Dr. Nur Dilek Bakan	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
Doç.Dr. Serdar Berk	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Sivas
Doç.Dr. Hakan Büyükoğlan	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Kayseri
Doç.Dr. Serhat Çelikel	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Tokat
Doç.Dr. Ali Kadri Çırak	Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir
Doç.Dr. Ahmet Emin Erbaycu	Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir
Doç.Dr. Dilek Ernam	Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
Doç.Dr. Hasan Kahraman	Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Kahramanmaraş
Doç.Dr. Ayşegül Karalezli	Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
Doç. Dr. Gamze Kırık	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Elazığ
Doç.Dr. Murat Kıyık	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
Doç.Dr. Berna Eren Kömürçüoğlu	Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir
Doç.Dr. Emin Maden	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Konya
Doç.Dr. Akif Özgül	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Doç.Dr. Gülcihan Özkan	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
Doç.Dr. Sibel Özkurt	Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Denizli
Doç.Dr. Ekrem Cengiz Seyhan	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
Doç.Dr. Nazan Şen	Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Adana
Doç.Dr. Dursun Tatar	Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir
Doç.Dr. Ufuk Yılmaz	Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir
Doç.Dr. Ülkü Yılmaz	Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara
Yrd.Doç.Dr. Özlem Abakay	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Diyarbakır
Yrd.Doç.Dr. Talat Kılıç	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları AD
Yrd.Doç.Dr. Ümran Toru	Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Kütahya
Yrd.Doç.Dr. Ayşe Yılmaz	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Tokat
Uz.Dr. Nilgün Yılmaz Demirci	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
Uz.Dr. Canan Demir	Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara
Uz.Dr. Eylem Sercan Özgür	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Mersin

PATOLOJİ

Prof.Dr. Rengin Ahıskalı	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, İstanbul
Prof.Dr. Hüseyin Büyükbayram	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Diyarbakır
Prof.Dr. Özlem Canöz	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Kayseri
Prof.Dr. Emine Dünder	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Eskişehir
Prof.Dr. Şahande Elagöz	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Sivas
Prof.Dr. Leyla Memiş	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Ankara
Prof.Dr. Büge Öz	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji AD, İstanbul
Prof.Dr. Dilek Yılmazbayhan	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji AD, İstanbul
Doç.Dr. Funda Demirağ	Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

RADYOLOJİ - NÜKLEER TIP

Prof.Dr. Zeki Dostbil	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Diyarbakır
Prof.Dr. Emre Entok	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Eskişehir
Prof.Dr. Kemal Ödev	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Konya
Prof.Dr. Ragıp Özkan	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Eskişehir
Doç.Dr. Nuri Çağatay Cimşit	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, İstanbul

GÖĞÜS CERRAHİSİ

Prof.Dr. Hasan Fevzi Batırel	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, İstanbul
Prof.Dr. Mehmet Bilgin	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, Kayseri
Prof.Dr. Levent Elbeyli	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, Gaziantep

Prof.Dr. Ahmet Feridun Işık	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, Gaziantep
Prof.Dr. Ömer Soysal	Bezm-i Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, İstanbul
Prof.Dr. Alper Toker	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, İstanbul
Prof.Dr. Salih Topçu	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, Kocaeli
Prof.Dr. Refik Ülkü	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, Diyarbakır
Doç.Dr. Göktürk Fındık	Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara
Doç.Dr. Cansel Atinkaya Öztürk	Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul
Yrd.Doç.Dr. İsa Döngel	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, Isparta
Yrd.Doç.Dr. Volkan Kara	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, İstanbul
Yrd.Doç.Dr. Tunç Laçın	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, İstanbul

MEDİKAL ONKOLOJİ

Prof.Dr. Özden Altundağ	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, Ankara
Prof.Dr. Celalettin Camcı	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, Gaziantep
Prof.Dr. Hasan Şenol Coşkun	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, Antalya
Prof.Dr. Emin Tamer Elkıran	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, Malatya
Prof.Dr. Abdurrahman Işıkoğan	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji AD, Diyarbakır
Prof.Dr. Fulden Yumuk	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, İstanbul
Prof.Dr. Berksoy Şahin	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, Adana
Doç.Dr. Kübra Aydın	Demetevler Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
Doç.Dr. Burçin Budakoğlu	Demetevler Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Doç.Dr. Murat Dinçer	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, Eskişehir
Doç.Dr. Berna Öksüzoğlu	Demetevler Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
Yrd.Doç.Dr. Burhanettin Zincircioğlu	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji AD, Diyarbakır
Uz.Dr. Makbule Özlem Akbay	Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

RADYASYON ONKOLOJİSİ

Prof.Dr. Durmuş Etiz	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, Eskişehir
Doç.Dr. Beste Melek Atasoy	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, İstanbul
Doç.Dr. Hale Başak Çağlar	Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, İstanbul
Yrd.Doç.Dr. Evrim Bayman	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, Eskişehir
Uz.Dr. Züleyha Akgün	Bezm-i Alem Üniveritesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, İstanbul
Uz.Dr. İlknur Alsan Çetin	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, İstanbul

İÇİNDEKİLER

EPİDEMİYOLOJİ	1
PATOGENEZ	17
KLİNİK VE LABORATUVAR	27
Semptom ve fizik muayene	29
Kan ve plevral sıvı laboratuvar bulguları	31
Tümör belirteçleri	32
RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	41
Konvansiyonel grafi	43
Bilgisayarlı toraks tomografisi	44
Manyetik rezonans görüntüleme	47
Ultrasonografi	49
NÜKLEER TIP UYGULAMALARI	55
FDG-PRT/BT görüntüleme	57
Kantitatif perfüzyon sintigrafisi	58
Böbrek sintigrafisi	58
KLİNİK, LABORATUVAR ve GÖRÜNTÜLEME DEĞERLENDİRMELERİ SONRASI ÖNERİLEN TANI ALGORİTMALARI	61
TANIDA İNVAZİV YÖNTEMLER	63
Torasentez	65
Plevra iğne biyopsisi	66
Bilgisayarlı tomografi rehberliğinde plevra iğne biyopsisi	68
Medikal torakoskopi	70
Videotorakoskopi	74
Torakotomi	74
Tanıda diğer invaziv yöntemler	74
Endobronşial ultrasonografi ve özefagial endoskopik ultrasonografi rehberliğinde ince iğne biyopsisi	74
Mezotelyomaya bağlı metastazlardan alınan biyopsiler	75
MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA KAYGILI HASTALARIN İNVAZİV TANISINDA İZLENMESİ UYGUN ALGORİTMA	80
KLİNİK EVRELEME	81
TANI VE EVRELEME SONRASI TEDAVİ KARARI VERMEK İÇİN ÖNERİLEN ALGORİTMA	90
İLK TANI MATERYALLERİ ve PATOLOJİK İNCELEME YÖNTEMLERİ	91
MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TEDAVİSİNDE KEMOTERAPİ	107
Primer tedavi olarak kemoterapi	109
Neoadjuan kemoterapi	111
Adjuan kemoterapi	112
Kemoterapi şemaları	113
KEMOTERAPİYE CEVAP ÖLÇÜMÜ	119
MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ	125
Ekstraplevral pnömonektomi eşliğinde radyoterapi uygulamaları	127
Pnömonektomi yapılmamış hastalarda radyoterapi	129
Palyatif amaçlı radyoterapi	130
Proflaktik radyoterapi	130

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE CERRAHİ UYGULAMALAR	135
Tanı, evreleme ve semptom kontrolünde cerrahi	137
Malign plevral mezotelyoma tedavisinde plörektomi	145
Önerilen plörektomi algoritması	150
Malign plevral mezotelyoma tedavisinde ekstraplevral pnömonektomi	151
Malign plevral mezotelyoma yönetiminde cerrahi evreleme	163
Önerilen cerrahi evreleme ve tedavi algoritması	169
Malign plevral mezotelyoma'da intraoperatif tedavi	171
MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA'DA MULTİMODAL TEDAVİ	175
ÖNERİLEN MULTİMODAL TEDAVİ ALGORİTMASI	184
MEDİKAL DESTEK TEDAVİ	185
PLÖRODEZİS	205
PROGNOZ DEĞERLENDİRME	215

EPİDEMİYOLOJİ

Metin yazarı

Selma Metintaş

(Asbest temaslı iş kolları eki Engin Tutkun tarafından hazırlanmıştır)

Panel

Abdurrahman Şenyiğit, Cebrail Şimşek,
Cengizhan Açikel, Engin Tutkun,
İbrahim Akkurt, Mehmet Bayram,
Mustafa Taşdemir, Nurhan Köksal,
Özkan Kaan Karadağ, Selma Metintaş,
Tevfik Pınar, Türkan Nadir Öziş,
Zehra Seyfikli

MEZOTELYOMA EPİDEMİYOLOJİSİ

Malın mezotelyoma, plevra, periton, perikart veya tunika vajinalis'ten gelişebilen, mezotel hücrelerinden köken alan mezotelyal örtünün primer malın tümörüdür.¹ Mezotelyoma olgularının büyük çoğunluğu - % 90- plevrada görülür.

ETYOLOJİ

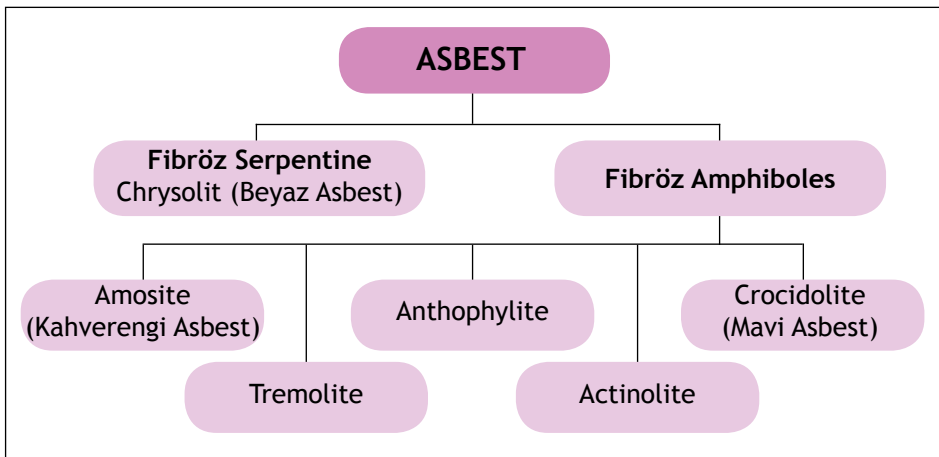
Malın Plevral Mezotelyoma (MPM) etyolojisinde bugün için iyi bilinen iki önemli neden, her ikisi de mineral lif olan asbest veya erionite ile temasıdır.^{1,4}

Asbest teması

Serilere göre değişmekle birlikte, MPM'li olguların % 70-90'ında asbest teması olduğu bildirilmektedir.^{2,3} Hastalığın görülme sıklığı asbestin ticari kullanımının başlamasından önce oldukça seyrektiler. İlk ilişkilendirme 1960 yılında Wagner tarafından Güney Afrika'da crocidolite asbest temaslı 33 mezotelyoma olgusunda bildirilmiştir. Daha sonra 1965-1975 yılları arasında gerçekleştirilen sekiz olgu-kontrol çalışmasında asbest temasının mezotelyoma relatif riskini (RR) 2.3-7.0 oranları arasında arttırdığı belirlenmiştir.⁵ Bir başka çalışmada ise 43 kohort mortalite çalışması özetlenerek temaslı kişilerde orantılı ölüm oranı 2.5 ile 102.3 arasında bulunmuştur.⁶

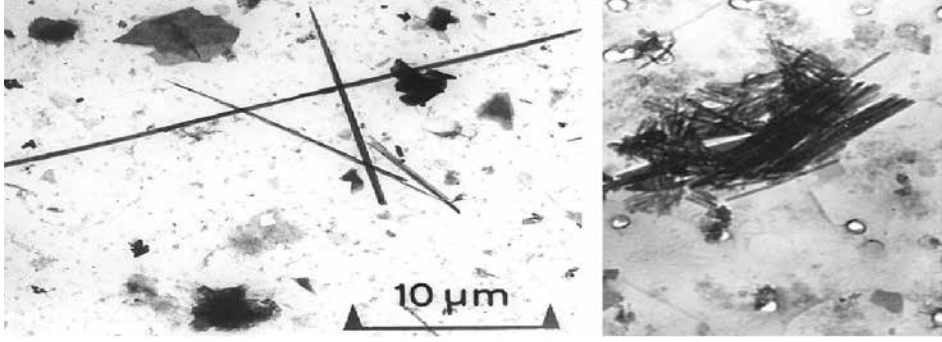
Asbest, serpentine ve amfiboles olarak iki ana gruba ayrılır (**Şekil 1**). Actinolite ve tremolite'nin ticari değeri yoktur.⁴

Tartışmalar bulunmasına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) asbestin tüm tipleri için insanda kansere neden olduğu konusunda yeterince kanıt bulunduğunu kabul etmektedir.⁷ Nitekim Hodgson ve Darnton, ortalama kümülatif temas bildirilen 17 kohorttan oluşan çalışmalarında chrysotile, amosite ve crocidolite için risk



Şekil 1. Asbest lif tipleri

oranını 1:100: 500 olarak hesaplamışlardır.⁸ Günümüzde asbestin sanayide kullanımı, ithalatı ihracatı DSÖ tarafından yasaklanmıştır. Chrysotile dahil olmak üzere hiçbir asbest tipinin karsinojenite açısından güvenilir eşik değeri bulunmamaktadır.⁹



Şekil 2. Solda tremolite tip, sağda chrysotile tip asbest lifleri.

Asbest temas şekli ülkelerin endüstriyel yetenekleri ile ilgilidir. Gelişmiş ülkelerde temasın kaynağı esas olarak mesleki ilişkiler nedeniyledir.

Asbestin yoğun endüstriyel kullanımı 1930 – 1970 yılları arasında en üst düzeye ulaşır. Dünya asbest tüketiminin % 34'ü çatı kaplama malzemelerinde, % 23'ü sürtünme ile ilgili malzemelerin yapısında, % 15'i çimento yapımında, % 8'i gaz maske yapımında ve % 20'si diğer iş kollarında kullanılmaktadır.¹⁰ 1980 yılına kadar dünyada 100 milyon ton asbest üretildiği, bunun % 90'ının chrysotile, kalanının ise crocidolite, amosite ve anthopholite olduğu bilinmektedir.¹¹

Türkiye'de meslek nedenli asbest temasının sonuçları hakkında verilere dayanan bilgimiz ciddi uyarı yapan lokal alan çalışmaları dışında bütün ülke için oldukça kısıtlıdır.^{12,13} Ülkemize, 1983-1993 yılları arasında 310.748 ton, 1993 – 1995 yıllarında 60.691 ton, 1995 – 2005 yılları arasında 100.300 ton olmak üzere, son 30 yılda, en az 471.000 ton asbest ithalatı yapılmıştır. Üretim ise bu rakamın yaklaşık % 10'u kadardır. Dolayısıyla 1983 yılından, asbest kullanımının tam yasaklandığı 2010 yılına değin 500.000 ton asbest Türkiye'de kullanılmış durumdadır ya da kullanılmaktadır. Bu miktarın kullanıldığı ürünler ile ilgili çalışanlar en az önumümüzdeki 30-40 yıl boyunca asbest ile temas edeceklerdir (*DPT Madencilik Özel İhtisas Komisyon Raporu 1996, 2001, 2009-2013*). Dolayısıyla halen bu miktar asbest ülkemizde sanayide ve hayatta dolaşmaktadır. Eski sanayi ürünleri ile çalışan ortamlarda, örneğin gemi tamir, araba tamir-fren balata, inşaat yıkım, kaynakçılık, izolasyon, yangın önleme, jeneratör çalışanlarında ve belki de kayıt dışı olarak küçük sanayi alanlarında asbest temasının hala olduğu bir gerçektir. Sadece 2010 yılında ülkemizde sökülen gemi sayısı 238'dir (*Gemi Geri Dönüşüm Sanayicileri Derneği*). Sanayide kullanılmış olan bu miktar asbest dikkate alındığında, eğer etkin önlemler alınmazsa, yukarıda da değinildiği gibi önumümüzdeki 20 yılda bu temasın

önemli sayıda ilgili hastalıkların gelişmesine neden olacağı açıktır. Metnin sonunda asbest teması olası iş kolları ile ilgili bir tablo yer almaktadır.

Dünya ölçeğinde asbest teması, yalnızca mesleki temasla sınırlı değildir. Asbest teması MPM’da teması, epidemiyolojik olarak aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz:¹⁴

Asbest teması:

1. Mesleki temas (Endüstri nedenli temas)

- i. Primer: Asbest madeni, doğrudan asbest kullanan iş yerleri.
- ii. Sekonder: Asbest içeren madde ile çalışan iş yerleri, örneğin eternit, tekstil sanayii.
- iii. Tersiyer: Meslek ortamından çevresel temas:
 - Domestik temas: İş yerlerinde çalışanların eve getirdikleri elbiseler nedeniyle temas.
 - Yerleşim - İş yerlerine olan komşuluk yoluyla temas.

2. Çevresel temas:

- i. Yaşam ortamlarında kullanılan bazı malzemelerdeki asbest kontaminasyonu nedeniyle genel popülasyonun teması.
- ii. Kırsal alanda asbest teması: Kırsal alanda yaşayan köylülerde gerçekleşen temas.

MPM’de hastalığın cins ve yaş dağılışı, latent süre, temas süresi, temas dozu, eşik değer gibi epidemiyolojik özellikleri temas şekli ile yakından ilişkilidir.

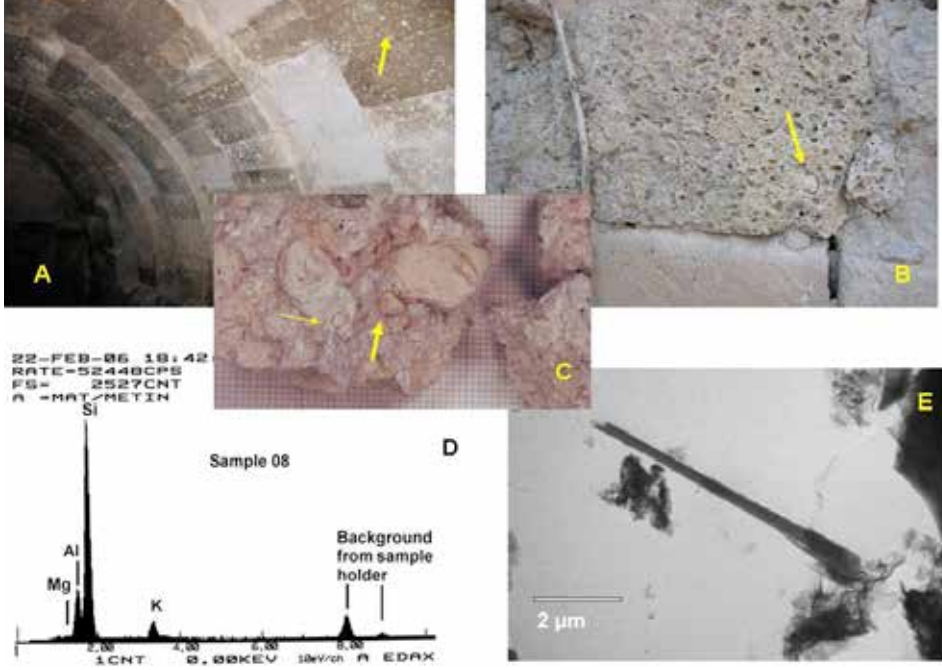
Türkiye’de mesleki asbest temasının boyutu yeterince bilinmemesine karşın, çevresel-kırsal alanda asbest teması ile ilgili oldukça kapsamlı çalışmalarla oluşturulmuş güçlü bir bilgi birikimimiz vardır.

Kırsal alan yaşayanları, çevrelerindeki toprak örtüsünde lokal birikimler halinde bulunan asbestli toprağın ısı ve su yalıtımı özelliklerini öğrendiklerinde “ak toprak”, “çorak toprak”, “geven toprak” gibi özel adlarla adlandırdıkları bu toprağı, evlerin çatılarında örtü, duvarlarında sıva-badana amacıyla yaygın olarak kullanmışlardır. Asbest ile kırsal alanda yaşanan bu temas şekli 1980’li yılların sonuna dek bazı bölgelerimizde yoğun biçimde devam etmiştir.¹⁵⁻²³ Söz konusu toprağın kullanımını yakın yıllarda azalmakla birlikte hala devam etmekte olan köylerimiz vardır.

Türkiye kırsal alanında asbest temasını detaylarıyla belirleyecek Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı çalışmalarının ilk verilerine göre ülkemizde 336,000 kişinin en az 20 yıl süreyle kırsal alanda asbest ile teması olduğunu, yaklaşık 88,000 kişinin de hala kırsal alanda temasa devam ettiği öngörülmektedir.²⁴ Söz konusu plan tamamlanınca çok daha detaylı bilgiye sahip olacağız.

Erionite teması

Mezotelyomaya neden olduğu açık olarak tespit edilen çevresel kaynaklı diğer lifsi mineral bir zeolit olan *erionite*'dir. Erionite, asbest gibi bir fibröz silikattır; volkanik üründür. Ürgüp civarında bazı köylerin yakınında taş-kaya tabakalarında doğal olarak bulunur. Yöre köylüleri tarafından *Akkuşak taşı* olarak adlandırılan bu taş sahip oldukları gözenekli yapı sayesinde hem yalıtım, hem ısı kontrolü özelliğine sahipken, bu sayede kolay kesilir ve hafiftirler. Bölgede yaşayan köylüler, yıllar önce bu kaya tabakalarından kestikleri taşları evlerinin duvarlarında kullanmışlardır (Şekil 3). Erionite'nin yüksek riskte kanserojen olduğu ve yüksek mezotelyoma riski yaptığı ülkemizde yapılan çalışmalarla dünya literatürüne önemli bir bilgi olarak kazandırılmıştır.²⁵⁻²⁷



Şekil 3. Erionite temasına neden olan akkuşak taşı. Sarı ok taşıdaki oyukların içinde bulunan ikinci bir taşla işaret ediyor. İşte erionite bu küçük parçacıklarda mevcut. Bu parçacıklar toprak kıvamında sert ancak kolay ayrılarak toz haline gelebilir.

Asbest ve erionite teması dışında MPM'nin gelişmesinde radyasyon, Simian virus 40 ve genetik yatkınlığın etyolojideki yeri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.^{4,28}

TANIMLAYICI EPİDEMİYOLOJİ

Mezotelyoma yukarıda konu edilen asbest teması nedeniyle son 20-30 yılda gelişmiş ülkelerde önemli bir kanser türü olarak görülmeye başlanmıştır.^{1,29-31} Mezotelyoma, Avusturalya ve gelişmiş Batı ülkelerinde erkekler için görülme sıklığı itibariyle karaciğer, kemik, safra kesesi kanserleri sıklığına ulaşmış olup, önümüzdeki 2-3 dekatta bu sıklığın daha da artması beklenmektedir. Öyle ki, bugün için, gelişmiş ülkelerde bir mezotelyoma endemisinden bahsetmek mümkündür.²⁹⁻³¹

Tüm dünyada MPM insidansı 20 inci yüzyıl ortasından bugüne artmaya devam etmektedir.⁴ Japonya'daki artışın gecikmesi ise asbest kullanımındaki yoğunlaşmanın Batı ülkelerine göre daha geç olmasıdır.

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.³² Gelişmiş ülkelerde vaka sayıları, yıllık insidans ve gelecek için projekte edilen olgu sayıları Tablo 1'de verilmiştir.⁴

Tablo 1. Malign mezotelyoma insidansı ve gelecek için projekte edilen olgu sayısı.

Ülke	Yıl	Olgu	Yıllık insidans ¹	E/K ²	Tahmin edilen pik	Hesaplanan gelecekteki olgu sayısı	Hesaplanan periyod
Avustralya	2008	661	29	4:1	2014-2021	6,500	2004-2060
İngiltere	2009	2,6	29	4,9:1	2011-2015	65,000	2002-2050
USA	2009	-	10	4,6:1	2000-2005	85,000	2008-2054
İtalya	2004	-	24	2,6:1	2015-2024	800/yıl	2012-2024
Japonya	2007	1,1	8	3,5:1	2027	66,000	2003-2050

¹: Milyonda yıllık insidans, ²: Erkek: Kadın oranı

Mezotelyoma insidansı açısından ülkeler arasında ve ülke içinde belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Avrupa ülkelerinin pek çoğunda kaba insidans hızı milyonda 10-20 olgudur.³³

ABD'de, mezotelyoma için gerçek rakam tam olarak bilinmemekle birlikte, bu günlerde yıllık 2,500 civarındaki olgu ile hastalığın çıkabileceği en yüksek sıklığa ulaştığı kabul edilmektedir.^{34,35} Avrupa'da yıllık olgu sayısının yakın zamanda 9,000 civarına ulaşması beklenmektedir.³⁶ İngiltere'de halen yıllık 2,200 mezotelyoma olgusu tahmin edilirken, 2011-2015 yılları arasında sayının 2,200 - 2,500 olgu ile en üst düzeye çıkacağı beklenmektedir.^{36,37} Avustralya'da yıllık mezotelyoma olgu sayısı 600 civarındadır.³⁸

Mezotelyoma riskinin, asbest ile teması olmayan bir popülasyon için 2.2-4/1,000 000 kişi-yıl arasında olduğu bildirilmektedir.^{39,40} Asbest teması olsun olmasın, 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 bildirilmiştir.^{40,41} Erkeklerde insidansın daha yüksek olması mesleki ilişki nedeniyledir.

Endüstrileşmiş ülkelerde mezotelyoma riski, yirminci yüzyılın büyük kısmında (70–80 yıl) asbestin yaygın endüstriyel kullanımı nedeniyle ülkenin asbestle ilgili üretim ve kullanım aktivitesine bağlı olarak artar; örneğin Avustralya'da ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızı normal popülasyonda erkekler için 6.6/100,000, kadınlar için 0.7/100,000 kişi-yıl, İsveç'te erkekler için 2.2/100,000, kadınlar için 0.3/100,000 kişi-yıl olarak rapor edilmiştir.^{38,41} Ancak normal popülasyon dışında asbest ile doğrudan temas eden, yani üretim – işleme işinde çalışan işçilerden oluşmuş kohortlarda bu değerler, doğal olarak, daha yüksektir; 19–122.4/100,000 kişi-yıl.^{41,42}

Asbest ile doğrudan temaslı kişiler, yani asbest temaslı işçiler arasında mezotelyoma orantılı ölüm hızı % 3.9-6 arasında bildirilmiştir.⁴¹

Gelişmekte olan ülkelerde ise asbest teması, sanayinin gelişimine koşut olarak hızla artmaktadır. Gelişmekte olan ülkeler açısından en önemli sorun, rapor edilmeyen olgulardır. Park ve arkadaşları kümülatif asbestos kullanımı ve hastalık insidans hızı arasında ilişkiye dayanarak yaptığı çalışmada hastalık yükünü, Rusya, Kazakistan, Çin, Hindistan ve Tayland için 2008 yılına kadar 15 yıl içinde 39,000 olgu olarak düşünülmüştür.⁴³

Mezotelyoma'da epidemiyolojik verilerin esas alındığı asbest teması tipine göre üç dönem gösterilir:

- Birinci dönem kaba asbestin madenden çıkarılması ve işlenmesi sırasındaki temastır. Wittenoom işçileri bu gruba örnektir. Erkek işçilerin %4.7'si, kadın işçilerinin ise %3.1'inin ölümü mezotelyoma nedeniyledir.⁴⁴
- Hastalığın ikinci dönemi endüstride üretim hatlarında asbest ürünlerinin kullanıldığı dönemdir. Savunma sanayi, izolasyon maddeleri, tekstil, gemi inşaatı, fren balataları üretimi gibi endüstri iş kollarından temas verileri gelmiştir ve gelmeye devam etmektedir.⁴⁵
- Üçüncü dönem ise mesleki temasın yan ilişkileri veya üretilen asbest içerikli maddelerle yaşam sırasında temasın olduğu dönemdir. 1990'lı yıllardan beri oldukça farklı çeşitlilik gösteren değişen risk gruplarında asbest temasının nice likleri bilinmemektedir. Bu temas şekli kısa dönem ve düşük doz olarak kendini göstermektedir. Sıklıkla mesleki olmayan bu temas asbest işçilerinin ailelerinde, asbest endüstrisinin çevresindeki hava kirliliği ya da asbest içeren binalarda olmaktadır. İtalya'da 1993-2001 yılları arasında mesleki olmayan bu temas olguların % 8.3'ünde rastlanırken, ABD'de bu oran % 30' dur. Bu dönem Türkiye'de mezotelyoma epidemiyolojisinin anlaşılmasının önemini artırmaktadır.^{45,46}

Türkiye'de ülke genelinde mezotelyoma epidemiyolojik verileri bulunmamaktadır. Buna karşılık bölgesel araştırmalara dayanan lokal veriler bulunmaktadır. Dünya'da belirlenen en yüksek MPM insidans hızı, doğuştan erionite temaslı

İsveç'te yaşayan Karain'li göçmenlere aittir. MPM insidansı erkekler için 639/100,000 kişi-yıl, kadınlar için 1267/100,000 kişi-yıl olarak belirlenmiştir. MPM nedenli orantılı ölüm hızı % 78 olarak tespit edilmiştir. İlgili hızlar, İsveç popülasyonuna göre erkeklerde 135,5 kat, kadınlarda 1336,3 kat yüksek olduğu, dünya ile kıyaslandığında da erkekler için 229,3 kat, kadınlar için 2004,5 kat yüksek olduğu belirlenmiştir.⁴⁷ Türkiye'de mezotelyoma epidemiyolojisi ile ilgili çalışmaların özeti Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablodaki verilerden görüleceği üzere ülkemizdeki ilgili bölgelerde MPM insidansı oldukça yüksektir. Bunda temas yaşı ve temas dozu etkili faktörler olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2. Türkiye'de mezotelyoma epidemiyolojisi ile ilgili çalışmaların özeti.

Kaynak	Çalışma yeri	Yıl	Hız	Çalışma özelliği
48	İzmir	2001	E: 0.7/100,000 K: 0.3/100,000	Genel popülasyon. İzmir Kanser Kayıt verisi (KIDEM); mortalite
27	Karain	1975-1978	11 ölüm	Erionit temaslı 575 kişilik bir popülasyon
49	Karain, Tuzköy	1979-2003	% 44.5	Erionite temaslı köylerde orantılı ölüm oranı
25	Karain		E: 639/100,000 K: 1267/100,000	Erionit temaslarda mortalite
15	Eskişehir		E: 114.8/100,000 K:159.8/100,000	Asbest temaslı kişilerde mortalite. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında; erkekler 88.3, kadınlar 799 kez daha risikli.
50	Diyarbakır		22.8/100,000	Genel popülasyonda mortalite
51	Maden, Ergani, Çüngüş, Çermik, Siverek	1990-1999	42.9/1,000 000	Asbest temaslarda mortalite
52	Karağı / Isparta	2005	1/132	Asbest temaslı 132 kişide prevalans
53	Çaparkayı/ Çankırı	1988-	4/425 (4 yıllık)	Asbest temaslı 425 kişide mortalite
21	Hekimhan Arguvan/ Malatya	2005	1.45/100,000 7.46/100,000	Asbest temaslarda mortalite
18	Sivas	2010	3 olgu	2,970 taranan kişide prevalans

Kırsal alanda oluşturulan kohortlarda yapılan anlık ölçümlerde havadaki asbest lif miktarı ev içi ortamda 0.009 – 0.28 lif/mL arasında, ev dışı ortamda 0.009-0.04 f/mL arasında bulunmuştur. Ortalama temas süresi 51 yıl olan bir kırsal alan yaşayanda ortalama toplam temas dozu 5.7 lif/mL, yaşam boyu temas dozu ise 0.19 -14.80 lif-yıl/ml olarak hesaplanmıştır.⁵⁴ Bu son rakamlara göre, aslında kırsal alanda yaşam boyu oluşan toplam temas miktarları “düşük değerler” olarak tanımlanamaz.

İş yeri serilerine göre, kırsal alanda temaslı hastaların temas süreleri de oldukça dikkat çekici biçimde farklılık göstermektedir. Örneğin iş yeri serilerinde, asbest ile temas işe başlama ile başlamakta, işçi günde 8 saat, haftada 5 gün, yılda 46–48 hafta temas etmektedir. Böylece 20 yaşında işe başlayıp 30 yıl çalışan birisinin asbest ile temas süresi yaklaşık 60,000 saat olurken, 50 yaşındaki bir kırsal alan çalışanın asbest temas süresi yaklaşık 260,000 saat olmaktadır. Çünkü köy ortamında doğumla başlayan temas, değişen toz konsantrasyonlarında olsa da günün en az 16 saati ve köydeki bir yaşam boyu aralıksız devam etmektedir.^{3,23,50} Ayrıca yapılan ölçümler anlık ölçümlerdir, halbuki yağışlı hava sonrası toprak kurduğunda, rüzgarda, hayvan sürüsü geçerken, temizlik sırasında, aktoprak çıkarılırken, uygulanırken lif seviyeleri anlık ölçümlere göre çok yüksek olabilmektedir. Sonuç olarak, toplam temas ve akciğerdeki lif miktarı, kırsal alanda doğup 50 yıl yaşayan birinde, 20 yaşında işe başlayıp 30 yıl çalışan birine göre neredeyse eşit, belki de daha fazla miktardadır. Nitekim detaylı çalışmalar bu yargıyı doğrulayan akciğer asbest lif miktarları vermiştir.⁵⁵

Mesleksi asbest teması nedenli mezotelyoma olgularında hastalık, ilk asbest temasından 35–40 yıl sonra ortaya çıkar. Bu süreye “latent süre” adı verilir.¹⁴ Temas işe girme ile başladığından mezotelyoma'nın genel olarak saptandığı yaş bu serilerde 60-65 yıl aralığındadır.⁵⁶⁻⁵⁸

Kırsal alanda ise asbest teması doğumla başlar. Bu durumda ‘latent süre’ hastalığın saptandığı yaş olmaktadır. Bu süre ülkemiz serilerinde 50-55 yaş civarındadır. Bu rakam latent süre olarak iş yeri serilerine göre daha uzun, ama kırsal alanda latent süre hastalığın ortaya çıktığı yaş ile aynı olduğundan, hastalığın saptandığı yaş olarak, dikkat çekecek şekilde daha kısadır.^{3,14,15,23,50} Latent sürenin temas dozu yoğunluğuyla ilgili olduğu düşünülmektedir.³⁴

HASTALIK SORUNUNUN GELECEK PROJESİYONU

Asbest'in 1980'lere kadar yaygın kullanımı ve mezotelyoma gelişimi için mesleksi temasta latent sürenin 30–40 yıl olması dikkate alındığında, endüstrileşmiş ülkelerde mezotelyoma insidansının 2020 – 2030 yıllarında en üst değere ulaşmış, sonra yavaş yavaş azalması, 2050'den sonra genel insidansa yaklaşarak önemli bir sorun olmaktan çıkması beklenmektedir.^{2,28-30} Bu seyre göre önümüzdeki 30 yıl boyunca gelişmiş ülkelerde 300,000'den fazla mezotelyoma olgusu beklenmektedir, ancak bu rakamın oldukça iyimser bir sayı olduğuna dair görüşler de vardır.⁴¹

Endüstrileşmekte olan ülkelerde ise asbest kullanımı devam ettiği için durum farklıdır. Bu ülkelerde, Çin, Rusya, Hindistan, Güney Afrika, Kanada, Brezilya, Zimbabve kökenli chrysotile tip asbestin kullanımına halen devam edilmektedir. Bu ilişki nedeniyle söz konusu bu ülkelerde artan bir mezotelyoma sorunu gözlenmektedir.⁵⁹

Gelişmiş ülkelerde asbest kullanımı yasaklanmış olmasına karşın, gelişmekte olan ülkelerdeki artan asbest kullanımı nedeniyle önümüzdeki yıllarda da sorunun dünya genel ölçüğünde artarak devam edeceği hesaplanmaktadır. Bunun birkaç nedeni vardır:

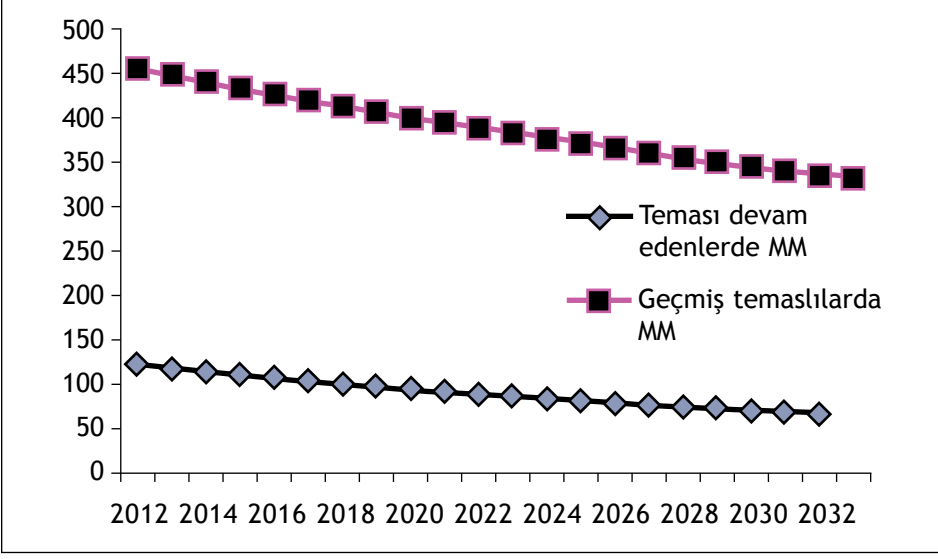
1. Felaketler sonrası yardımcı işçilerin bina, tesis kalıntılarından asbest teması,
2. Bazı ülkelerde asbest üretiminin devam etmesi ve buna bağlı olarak da bazı ülkelerde kullanımın artması. Örneğin Endonezya'da % 20, Hindistan'da % 31, Çin'de % 48 ve Tayland'da % 51 oranında asbest tüketimi artmıştır.^{60,61}
3. Olası yeni etyolojik ilişkiler. Gerçi bu konuda henüz net bilgilerimiz yoktur. Ancak olgu raporları gelmeye başlamıştır. İlginç bir neden "nanotüpler" dir. Nanotüp, çok ince lifsi yapıda olup, yapısal olarak asbest liflerine benzediği gibi, biyolojik olarak da asbest lifi özelliklerine benzer özelliklere sahiptir.⁶²

Türkiye'de kırsal alanda asbest teması 1980'li yıllara kadar yaygın olarak devam etmiş, 1990'larda azalmış, ancak halen kısmen devam etmektedir. Bizim ülkemizde ise halen yıllık yaklaşık 1,000 civarında MPM olgusu geliştiği tahmin edilebilir.

Daha önce de değinildiği gibi bütün Türkiye'de yaklaşık 900.000 kişinin kırsal alandan asbest temaslı olduğu, bunların içinde mezotelyoma riski alacak kadar uzun süre (20 yıl) asbest ile temaslı kişi sayısının yaklaşık 330,000 kişi olduğu öngörülmüştür. Bu popülasyonda 2012 – 2033 yılları boyunca gelişecek mezotelyomalı olgu sayısı 8,543 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4).²⁴

Kırsal alanda halen asbest ile temaslı kişi sayısı yaklaşık 88,000 olarak öngörülmüştür. Bugün olduğu gibi asbest teması devam ederse, 2012 yılından 2033 yılına değin ortaya çıkacak mezotelyoma olgu sayısı 1,884 olarak beklenmektedir (Şekil 4).²⁴

Bu durumda, kırsal alandaki asbest teması dikkate alınırsa ülkemizde MPM insidansının bugünlerde en yüksek seviyede olacağı, 2020' li yıllara kadar mevcut seviyede sürmesi ve sonrasında yavaş bir düşme seyri göstermesi, 2040 lı yıllarda da genel popülasyon düzeyine inmesi beklenebilir. Ancak daha önce de açıkça vurgulandığı gibi ülkemizde mesleksi asbest teması konusunda ülke çapında toplu bilgi verecek veri bilgisi yetersizdir. Kırsal alan kökeni olmayan olgu oranının dikkat çekecek boyutta olması ve 2010 yılı öncesi ithal edilmiş asbest yükünün daha önce değinildiği gibi halen dolaşımda olması nedeniyle küçümsenmeyecek oranda bir mesleki sorun olduğu da dikkate alınmalıdır. Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu 61 ilde yürütülen Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı kapsamında yapılan ve yapılacak olan çalışmalarla ülkemizdeki mezotelyoma riskinin, çevresel ve mesleksi asbest teması ve ilgili sorunlara ait ayrıntılı nicel bilgilerin elde edilebilme şansı



Şekil 4. 2012-2032 yılları arasında asbest teması ve geçmiş temaslarda görülmesi beklenen MPM insidansı.

doğmuştur. İlgili kurumlarımızın bu plan çalışmalarını ciddi şekilde desteklemeleri ve kolaylaştırmaları gerekmektedir.

Ülkemizde erionite teması ise mezotelyoma açısından trajik sonuçlar vermiştir. Ancak erionite teması bugünlerde büyük ölçüde ortadan kalkmış olup, kapsadığı popülasyonun sayısı itibariyle kısıtlı sayıda olguya neden olacak ve önümüzdeki 10 yıl içinde sorun olmaktan çıkacaktır.

ASBEST TEMASI OLAN İŞ KOLLARI

ANA İŞ KOLU	ALT İŞ KOLLARI
Kaba İnşaat ile İlgili İşlerde Çalışan Sanatkarlar	Geleneksel malzeme kullanan inşaat ustaları Tuğla ve taş duvar örücüler Beton ustaları ve diğer ilgili çalışanlar Başka yerde sınıflandırılmamış kaba inşaat ile ilgili işlerde çalışanlar
İnşaat Tamamlayıcı İşler ile İlgili Sanatkarlar	Çatı kaplayıcılar Yer ve duvar döşemecileri ve kaplamacıları Sıvacılar Yalıtım işlerinde çalışanlar (Gemi, apartman vb kazan dairelerinde çalışanlar dahil) Su ve boru tesisatçıları Bina vb ilgili elektrik tesisatçıları
Badana, Boya ve Bina Temizleme İşleri ile İlgili Sanatkarlar	Bina dış yüzeyi temizleyicileri
Madencilik ve İnşaat Sektörlerindeki Nitelik Gerektirmeyen İşlerde Çalışanlar	İnşaat ve İnşaat Bakım İşlerindeki nitelik gerektirmeyen işlerde çalışanlar: Yol, baraj, tünel vb yapılar (Yıkım ve yıkım temizlik işçileri dahil) Bina inşaatındaki nitelik gerektirmeyen işlerde çalışanlar (Yıkım ve yıkım temizlik işçileri dahil)
Tarım Alanında Nitelik Gerektirmeyen İşlerde Çalışanlar	Çiftçi vb toprak işleriyle uğraşanlar
Ağaç, Tekstil, Deri vb Malzemeleri Kullanan Elişi Ustaları	Tekstil, deri vb (özellikle yanmaz malzeme) benzeri malzemeleri kullanan elişi ustaları ve işçileri Serigrafi, blok ve tekstil baskıcıları Başka yerde sınıflandırılmamış tekstil, kürk ve deri ürünleri ile ilgili makine operatörleri
Otomotiv Sektörü Çalışanları (Uçak Sanayi Çalışanları dahil olmak üzere)	Fren balata, mekanik araç elektrik tesisatı, far vb bakım-tamir işleri başta olmak üzere.
Değişik Endüstriyel İş Kollarında Çalışanlar	Kaynak ve döküm işinde çalışanlar Cam sanayi çalışanları Seramik işçileri Çimento fabrikası işçileri Başta asbest madencileri olmak üzere, özellikle yeraltı madenciliğinde çalışanlar Tuğla, kiremit, marley vb malzemelerinde üretiminde çalışanlar Riskli malzemenin depo alanlarında çalışanlar ve meydancılar.

Geçmişte aşağıdaki malzemelerin doğrudan üretiminde yer almış ya da başka üretim türlerinde aşağıdaki malzemeleri kullanmış olan tüm çalışanlar.

KULLANIMI YASAKLANANA KADAR ASBESTTEN ÜRETİLEN MALZEMELER

- Yapıştırıcı ve Yapıştırıcı Nitelikli Çimentolar (Çimento bazlı yapıştırıcı, seramik yapıştırıcısı ve astarları, çimento esaslı yapıştırma harcı, restorasyon macunları, plastik çimento, duvar çimentosu, hazır beton, agrega, Portland çimentosu, ısı yalıtım çimentosu, kaynak elektrodları)
- Kağıt Endüstrisi (Asbest kağıdı, baca içi oluklu levha, kontrplak, mukavva levhalar, ambalaj malzemeleri, çatı kaplama malzemeleri)
- Otomotiv Sanayi (Fren diski ve balatası, kampana, debriyaj ve debriyaj balatası, iletken plakalar)
- Çimento boru ve plakalar, termoplastikler, kimyasallara dayanıklı filtreler
- Asbestli boya, akustik alçıpan, mastik, macun
- Elektrikli Araçlar ve Mekanik Ürünler (Isıtıcılar, kablo ve teller, elektrik panoları, jeneratör, pompa, türbin, valfler, kablo yalıtımı, saç kurutma makinesi, tost makinesi, soba vs.)
- Yer Kaplama Malzemeleri (Marley, yer izolasyon malzemeleri, kiremit, yalıtım süngerleri)
- Evde Kullanılan Ürünler (Bebe pudrası, sigara filtresi, tavan arası izolasyonları, vermekülit gübreler)
- Koruyucu Giysiler (Önlük, koruyucu eldiven, toz maskesi, fırın ve mutfak eldivenleri, itfaiyeci kıyafetleri, yanmaz iş elbiseleri vs.)

KAYNAKLAR

1. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. Lancet 2005; 366: 397-08.
2. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses, and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. Cancer Biol Ther 2002; 1: 350-55.
3. Metintaş M, Özdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. Respir Med 1999; 93: 349-55.
4. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. Ann Cardiothorac Surg 2012; 1: 491-96.
5. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br J Ind Med 1960; 17: 260-71.
6. McDonald C. Epidemiology of Work Related Diseases. London: BMJ Books, 2000.
7. World Health Organisation (WHO). Elimination of asbestos-related diseases. Geneva: WHO; 2006.
8. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. Ann Occup Hyg 2000; 44: 565-01.
9. World Health Organisation (WHO). Environmental Health Criteria. Chrysotile Asbestos Geneva: WHO; 1996.
10. U.S. Environmental protection agency. Integrated risk information system (IRIS) on asbestos. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, Cincinnati, OH.1993.

11. Malcolm R. The geologic occurrences and health hazards of amphibole and serpentine asbestos. In: The asbestos minerals. Rigari FL (ed). Michigan: Malbrown, 1991, pp: 279-319.
12. Akkurt İ, Önal B, Demir AU, Tüzün D, Sabır H, Ulusoy L, Karadağ KÖ, Ersoy N, Çöplü L. Respiratory health in Turkish asbestos cement workers: the role of environmental exposure. *Am J Ind Med* 2006; 49: 609-16.
13. Erdinç M, Erdinç E, Çok G, Polatlı M. Respiratory impairment due to asbestos exposure in brake-lining workers. *Environmental Research* 2003; 91: 151-56.
14. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56: 505-13
15. Metintas S, Metintas M, Uçgun I, Onder U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Chest* 2002; 122: 2224-29.
16. Köksal N, Celik M, Kahraman H, Ekerbiçer HC, Dağlı CE, Ozkan F. Survey of environmental exposure to asbestos in the town of Buyuktatlar, Turkey. *Int J Occup Environ Health* 2012; 18: 130-34.
17. Ates G, Yıldız T, Akyıldız L, Topcu F, Ertürk B. Environmental asbestos-related pleural plaque in southeast of Turkey. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 34-37.
18. Bayram M, Dongel I, Bakan ND, Yalcin H, Cevit R, Dumortier P, Nemery B. High risk of malignant mesothelioma and pleural plaque in subjects born close to ophiolites. *Chest* 2013; 143: 164-171.
19. Abakay A, Kaya H, Sarı H, Şen H ve ark. Diyarbakır ilinde çevresel asbest kullanımının değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2011; 15: 137-43.
20. Gulmez I, Kart L, Buyukoglan H, Er O, Balkanli S, Ozesmi M. Evaluation of malignant mesothelioma in central Anatolia: a study of 67 cases. *Can Respir J* 2004; 11: 287-90.
21. Hasanoglu HC, Yıldırım Z, Ermiş EH, Kilic T, Koksali N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 89-91
22. Özkurt S, Kiter G, Başer S, et al. Yukarıboğaz köylülerinde kalsifik plak sıklığı. *Solunum* 2003; 5: 25-29.
23. Selçuk ZT, Cöplü L, Emri S, Kalyoncu AF, Sahin AA, Barış YI. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. *Chest* 1992;102: 790-96.
24. Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı. Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu (www.turkiyemezotelyoma.org); 2013.
25. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S, Dumortier P. Endemic malignant mesothelioma: exposure to erionite is more important than genetic factors. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 86-93.
26. Baris I, Simonato L, Artvinli M, Pooley F, Saracci R, Skidmore J, Wagner C. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer* 1987; 39: 10-17.
27. Baris YI, Sahin AA, Ozesmi M, et al. An outbreak of pleural mesothelioma and chronic fibrosing pleurisy in the village of Karain/Urgup in Anatolia. *Thorax* 1978; 33:181-92.
28. Carbone M, Ly BH, Dodson R F, Pagano I, Morris PT, DoganU, Gazdar AF, Pass H, Yang H. Malignant mesothelioma: Facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol* 2012; 227: 44-58.
29. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995; 345: 535-39.
30. Cancer Research UK. Statistics. www.cancerresearchuk.org/statistics (accessed Feb 25, 2005).
31. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666-72.
32. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 716-24, 724A-724C.
33. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos. *Ind Health* 2007; 45:379-87.
34. Serman DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 2005;10: 266-83.
35. Occupational Respiratory Disease Surveillance. 2005. Available at <http://www.cdc.gov/niosh/>. Last accessed 20th October 2010.
36. Najib M Rahman, Nabeel J Ali, Gail Brown, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010 65: ii54-ii60

37. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92: 587-93.
38. deKlerk NH, Olsen N, Threlfall T, et al. Mesothelioma survival in Western Australia. Perth: 1th Perth Mesothelioma Centre Symposium, 2004.
39. Barış Yİ. Asbest ve yaptığı hastalıklar. Barış Yİ, Akay H, Emri S (ed). Türkiye'de asbest ve erionite ile ilgili hastalıklar. İç: Türkiye'de Asbest ve Erionite ile İlgili Hastalıklar. *Toraks Dergisi*, 2007;8 (Ek 1): 1-24.
40. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. Philadelphia: Saunders, 1994: 2222-30.
41. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. *Chest* 1994;105:144-50.
42. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. *Cancer* 1993;43:7-26.
43. Camidge DR, Stockton DL, Bain M. Factors affecting the mesothelioma detection rate within national and international epidemiological studies: insights from Scottish linked cancer registry-mortality data. *Br J Cancer* 2006; 95: 649-52.
44. Berry G, Reid A, Aboagye-Sarfo P, et al. Malignant mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom (Western Australia) after more than 50 years follow-up. *Br J Cancer* 2012; 106: 1016-20.
45. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1591- 603.
46. Mirabelli D, Cavone D, Merler E, et al. Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in the Italian National Registry of Mesotheliomas. *Occup Environ Med* 2010; 67: 792-94.
47. Metintaş M, Hillerdal G, Metintaş S: Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow-up of a Turkish emigrant cohort. *Eur Respir J* 1999; 13: 523-26.
48. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994. First results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001; 37: 83-92.
49. Baris YI, Grandjean P: Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 414-17.
50. Şenyiğit A, Babayiğit C, Gökırmak M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000; 67: 610-14.
51. Senyigit A, Dalgic A, Kavak O, et al. Determination of environmental exposure to asbestos (tremolite) and mesothelioma risks in the southeastern region of Turkey. *Arch Environ Health* 2004; 59:658-62.
52. Sahin U, Ozturk O, Songur N, et al. Observations on environmental asbestos exposure in a high risk area. *Respirology* 2009; 14:579-82.
53. Baris YI, Artvinli M, Sahin AA, et al. Non-occupational asbestos related chest diseases in a small Anatolian village. *Br J Ind Med* 1988; 45:841-42.
54. Metintas M, Metintas S, Ak G, Erginel S, Alatas F, Kurt E, Ucgun I, Yildirim H. Epidemiology of pleural mesothelioma in a population with non-occupational asbestos exposure. *Respirology* 2008; 13: 117-21.
55. Dumortier P, Çöplü L, Maertelaer V de, et al. Assessment of environmental asbestos exposure in Turkey by bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1815-24.
56. Nishimura SL, Broaddus VC. Asbestos-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 311-29.
57. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J. Occup. Med.* 1992; 34: 718-21.
58. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12: 972-81.
59. Schuhmann M, Brims FJH, O'Reilly KMA. Asbestos-Related Lung Disease: An Update. *Clinical Pulmonary Medicine* 2011; 18: 265 - 73.
60. Brims FJ. Asbestos—a legacy and a persistent problem. *J R Nav Med Serv.* 2009; 95: 4-11.
61. Virta R. *Minerals Yearbook*. Washington: US Geological Survey. 2007;2008.
62. Poland CA, Duffin R, Kinloch I, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol.* 2008; 3: 423-28.

PATOGENEZ

Yazarlar

Ayşegül Zamani, Canan Demir,
Güntülü Ak, Hasan Bayram,
Saime Batırel, Yasemin Saygıdeğer

Panel

Ali O Güre, Ayşegül Zamani,
Canan Demir, Can Erzik, Güntülü Ak,
Hasan Bayram, Hasan V. Güneş,
Saime Batırel, Volkan Kara,
Yasemin Saygıdeğer

PATOGENEZ

Malign plevral mezotelyoma (MPM)'lı hastaların yaklaşık %80'inde etyolojide asbest teması rol oynar. Ülkemizde MPM'nın en önemli nedeni çevresel asbest teması olup, bu ilişki ilk kez Yazıcıoğlu ve ark. tarafından Diyarbakır yöresinde yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.¹ Aynı yıllarda Barış ve ark. da erionite bağlı MPM oluşumunu Ürgüp ve çevresinde yaptıkları çalışmalar ile göstermişlerdir.² Ancak, Türkiye'de MPM ile mesleki asbest ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Lifli yapıda ve sert karakterde olan asbest lifleri inhalasyon yolu ile alındıklarında akciğer parankimini geçerek plevraya kadar ilerlemektedir. Burada mezotel hücresinde oksidatif stresi artırarak, bir yandan hücre düzeyinde inflamasyon, apoptozis, histon asetilasyonu ve DNA metilasyonunda değişikliklere neden olurken diğer yandan hücrede bir takım zararlı mutasyonlara yol açarak mezotelyoma gelişimine yol açmaktadır. Bu bölümde mezotelyomanın etyopatolojisinde asbest ve simian virüs 40 gibi virüslerin rolü, kromozomal değişiklikler, genetik mutasyonlar ve epigenetik değişiklikler tartışılacaktır.

MEZOTELYOMA ETYOLOJİNDE ROL ALAN FAKTÖRLER VE PATOGENEZDE ROLLERİ

Asbest

MPM gelişiminde asbeste maruziyetin süresi ve yoğunluğu özellikle önemlidir.³ Yapılan çalışmalarda akut ve çok yüksek düzey asbest maruziyetinden kronik ve orta düzeyde olan maruziyetin MPM gelişiminde daha etkili olduğu bulunmuştur.^{4,5} MPM gelişiminde asbest maruziyetinin kesin süresi bilinmemekle birlikte ortalama olarak en az 15 yıl gerektiği bildirilmektedir.^{5,6}

Asbest türlerinin mezotelyoma patogenezindeki rollerine bakılacak olursa; bunların heterojen yapıda olmaları, doğada ve sanayide kullanılan formlarda saf olmalarını nedeniyle patogeneze yönelik doğrudan gözlemler yapabilmek zordur.⁴ Alveollere ulaşan asbest lifleri fagositoz yoluyla atılmaya çalışılır. Eğer lifin boyu alveoler makrofajın fagosite edebileceği kadar kısaysa lif kolaylıkla fagosite edilir, mukosilier temizlikle dışarı atılır. Ancak, lifin fagosite edilemeyecek kadar uzun olduğu durumlarda lif çözünür özellikte değilse (örneğin amfibol grubunda çözünme özelliği yoktur) akciğerden uzaklaştırılmaları mümkün olmaz. Diğer yandan, kısa boylu liflerde de inhale edilen lif miktarı fagositoz kapasitesini aşarsa, fagosite edilemeyen lifler akciğerde birikir. Sonuçta, alveollerde biriken asbest lifleri lenfatikler yoluyla veya doğrudan penetrasyon yoluyla plevraya ulaşabilirler ve böylece; fibrozis, plevral plak ve hatta MPM'ya neden olabilirler.^{4,7}

Asbestin paryetal plevraya ulaştıktan sonra tam olarak hangi mekanizmalarla MPM'ya neden olduğu bilinmemekle beraber, asbest liflerinin hidroksil radikalleri ve superoksit anyonlarının oluşumuna yol açarak mutajenik değişikliklere, DNA zincir kırıkları ve delesyonlara neden olduğu bildirilmektedir.^{8,9} Asbest, DNA hasa-

rını hem doğrudan fiziksel etkileşimle, hem de asbeste yanıt olarak inflamatuvar hücrelerden, mezotel hücreleri ve makrofajlardan reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin salınımını indüklemek suretiyle göstermektedir.⁸⁻¹⁰

Kronik inflamasyon asbest karsinogenezinde önemli bir yere sahiptir. Asbest liflerinin uyardığı makrofajlar *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) ve IL-1 β gibi sitokinler ve mutajenik reaktif oksijen ürünlerini salırlar. Bundan başka, asbest insan mezotel hücrelerinde nekrotik hücre ölümüne neden olmakta,¹¹ bu da ekstraselüler alana *high-mobility group protein B1* (HMGB1) salınımına yol açarak, kronik inflamatuvar bir cevap oluşturmakta ve makrofajların bu alana toplanmasına ve TNF- α salgılamalarına neden olmaktadır. TNF- α , *nuclear factor-kappaB* (NF-kB) yolağını aktive etmek suretiyle insan mezotel hücrelerinin sağ kalımını artırarak hücre proliferasyonunu uyarır. Eğer kritik genetik değişiklikler birikirse mezotelyoma gelişir. Ancak, nekrozun aksine hücreler apoptoz ile ölüme giderse ekstraselüler alana HMGB1 salınımı olmaz ve böylece inflamasyon gelişmez.¹¹

Hücre kültürü çalışmalarında 24 saatlik krizotil maruziyetinin ikincil DNA çift zincir kırıklarına yol açtığı ve DNA tamir mekanizmalarını bozduğu gösterilmiştir.¹² Bundan başka, asbest liflerinin fagositozunun ardından makrofajlar tarafından salınan DNA'ya zarar verici oksiradikaller ve lenfokinler aracılığıyla immun fonksiyonu baskıladıkları bildirilmektedir.^{9,13,14}

Simian virüs 40

Simian virüs 40'ın (SV40) hayvanlarda mezotelyomaya neden olduğu ve asbest karsinogenezisi için ko-faktör olarak etki ettiği geniş kabul görmesine karşın, insanlarda mezotelyoma gelişmesindeki rolü tartışmalıdır.¹⁵⁻¹⁷ Ancak, insan mezotel hücrelerinin SV40 enfeksiyonuna ve transformasyona duyarlı olduğu ve bu virüsün insan mezotel doku kültürlerinde malign transformasyona neden olduğu bildirilmektedir.¹⁸ Kültür ortamında insan mezotel hücreleri hem asbest hem de SV40'a maruz kaldığında sinerjistik etki göstererek, tek başına SV40'a maruz kaldığından daha yüksek oranda transformasyona uğrarlar.¹⁸ Bunun yanında kronik SV40 ve asbest, kemoterapinin oluşturduğu apoptozise karşı da direnç geliştirir.¹⁹ SV40 ve asbest arasındaki bu ko- karsinojenik etki hayvan çalışmalarında da bildirilmiştir.²⁰ İnsanlarda, SV40 ile enfekte kişilerde mezotelyoma gelişmesi için düşük seviyelerdeki asbest temasının yeterli olabileceği düşünülmektedir.²⁰

MALİGN MEZOTELYOMA GELİŞİMİNDE ROL ALAN KROMOZOMAL DEĞİŞİKLİKLER

Deneysel çalışmalar, asbest liflerinin normal insan mezotel hücrelerinde kromozom anormalliklerine neden olduğunu göstermiştir. Hem MPM hücre kültürleri hem de primer tümörlerdeki kromozomal bozukluklar benzeşmektedir.²¹ MPM'daki genomik değişikliklerin standart sitogenetik analizler, floresans in situ hibridizasyon (FISH), klasik karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH), tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve oligonükleotid mikroarray analizi (ROMA) dahil olmak üzere

çeşitli yöntemlerle saptandığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Kromozomal bölge kayıpları, bölge kazanımlarından daha ağırlıklı olarak izlenmektedir. Kayıplar en sık 1p, 3p, 4q, 6q, 9p, 13q, 14q ve 22q bölgelerinde, kazançlar ise 1q, 5p, 7p, 8q ve 17q'dadır (Tablo1).^{21,22}

Tablo 1. Malign mezotelyomada en sık rastlanan genomik kazanımlar ve kayıplar (24 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir).

Malign mezotelyoma tipleri	Kazanımlar	Kayıplar
Epitelial	7q	2p21, 3p14-21, 17p12-pter
Sarkomatöz	5p, 8q, 17q	4q, 4p11-p13/p15, 6q, 7q31-qter, 13, 15q, 18p11.2
Tüm Tipler	1q23/1q32, 5p, 7pq, 8pcen-p12, 8q22-q23, 15q23-qter	1p21, 3p21, 4pq, 5q, 6q, 8p, 9p13-p21, 13q, 14q12-q24, 15q12-14, 17p12-pter, 22q, Y

Akciğer dokusunda asbest liflerinin yüksek içeriği ile 1., 4. ve 9. kromozomların kısmen veya tamamen kayıpları ve ayrıca 1p11-p22 bölgelerini içeren kromozomal yeniden düzenlemeleri arasında anlamlı korelasyon vardır.²³ Asbeste maruz kalan ve kalmayan hastalar genetik değişiklik gösteren bölgeler açısından karşılaştırıldığında 14q11.2-q21 bölgesinin asbest maruziyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁴

Histolojik olarak farklı MPM türlerinde (epiteloid, sarkomatoid ve bifazik) kromozom kayıpları, kazanımları ve bozukluklarının farklılık gösterdiği bildirilmektedir.^{25,26}

MPM'da hastaların sağ kalım süreleri ile kromozomal dengesizlikler arasındaki korelasyon da incelenmiştir. Örneğin, kromozom kopya sayısı ve 7. kromozomun kısa kolunun değişiklikleri ile hayatta kalma süresi arasında ters bir ilişki bulunmuştur.²⁷ CDKN2A gen delesyonu olumsuz bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.²¹ Ameliyattan sonra kısa (en uzun 12 ay) ve uzun sürede hastalığın nüks ettiği MPM hastaları karşılaştırıldığında 9p21.3 delesyonu ile kısa sürede nüks görülen grup arasında bir ilişki olduğu görülmüştür.²⁸

Malign mezotelyoma patogenezinde genetik yatkınlık ve gen mutasyonları

MPM'da genetik yatkınlık düşünülmeyle beraber, bu konudaki araştırmalar halen devam etmektedir. Henüz net bir bilgi olmamakla birlikte, genetik yatkınlık ile en çok ilişkili bulunan gen halen BRCA1 ilişkili protein-1 (BAP1) geni olmuştur.²⁹ MPM'da mutasyonlar daha çok tümör baskılayıcı genlerde görülmektedir ve tümör baskılayıcı genlerin sessizleşmesi, kontrol ettikleri büyümeyi, proliferasyonu v.b. uyaran hücre içi sinyal ileti yollarlarının kontrolsüz şekilde aktive olmasına neden olmaktadır. Mutasyona uğrayan başlıca genler; siklin bağımlı kinaz inhibitor 2A/ Alternatif reading frame (CDKN2A/ARF), nörofibromatozis tip 2 (NF2), BAP1 ve

yakın zamanda bildirilen telomeraz reverse transkriptaz (TERT)'dir.^{21,29-32} Bu genlerdeki mutasyon sıklığının histolojik tiplere göre dağılımı Tablo 2'de görülebilir.

Tablo 2. Malign Mezotelyomada mutasyon sıklığı yüksek bulunan genlerin histolojik tiplere göre dağılımı.

Gen	Epiteloid	Sarkomatoid	Bifazik	Referans	Yöntem
CDKN2A	%67(20/30)*	%100 (3/3)	%100 (6/6)	Bott	Sekans
	%69(49/71)	%100 (5/5)	%84(16/19)	Illei	FISH
	%56(10/18)	%100(22/22)	%88 (7/8)	Wu	FISH
	%77(23/30)	%100 (5/5)	%100(7/7)	Takeda	FISH
NF2	%50(13/26)	-	%22 (4/18)	Thurneyesen	Sekans
	%33(10/30)	%40 (2/5)	%43 (3/7)	Takeda	FISH
BAP1	%21(8/38)	%0 (0/5)	%18(12/68)	Bott	Sekans
	%81(13/16)	%0 (0/2)	-	Yoshikawa	Sekans
TERT	%11(10/95)	%40(6/15)	%19(3/16)	Tallet	RT-PCR

*Parantez içinde mutasyon pozitif bulunan örnek sayısının aynı histolojik tipteki toplam örnek sayısına oranı verilmiştir.

MALİGN MEZOTELYOMA PATOGENEZİNDE EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu gen regülatör proteinlerin DNA'ya bağlanmasını engelleyerek genlerin susturulmasını düzenler. Tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu, buna karşın onkogenlerin ve genomun tekrarlayan elementlerinin hipometilasyonu kanser gelişiminde rol oynar. MPM gelişiminde asbest maruziyeti ile MT1A ve MT2A gen loküslerinin hipermetilasyonu arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır.³⁹ Epiteloid ve sarkomoid mezotelyomada 87 CpG adacıklarının birbirinden farklı metilasyon profilleri sergilediği bulunmuştur.⁴⁰ DNA metilasyon profilinin normal plevrayı MPM gelişen plevradan ayırabildiği ve kısa yaşam süresi göstergesi olduğu ileri sürülmektedir.⁴¹ Gato ve ark. akciğer adenokarsinomları ile MPM'da izlenen metilasyon profilinin ayırıcı tanıda kullanılabileceğini ileri sürmektedir.⁴²

Dokuz aday genin promotör bölgelerine ait metilasyon durum analizi yapılan bir çalışmada; E-cadherin (%71.4) ve FHIT (%78) genlerinin promotör metilasyonlarının ACP1A (%14.3), RASSF1A (%19.5) ve DARK (%20) genlerine göre çok yüksek olduğu bulunmuştur.⁴³ Bir başka çalışmada ise normal akciğer dokularına göre ESR1, SLC6A20 ve SYK genlerinin metilasyonu MPM'lı hastalarda önemli derece yüksek bulunmuştur. Bu genlere ait metilasyonun MPM'ya %92 duyarlılık ve %73 özgüllük gösterdiği bildirilmektedir.³⁹ Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve kromatin immünopresipitasyonu ile 6157 CpG adacığının metilasyonu paralel değerlendirildiğinde KAZALD1, MAPK13 ve TMEM30B genlerinin hiper-

metile olduğu saptanmış, bunun MPM'ya özgün olduğu ve ayrıca tanıda kullanılabilceği düşünülmüştür.⁴² Nelson ve ark. mezotelin (MSLN) geninin normalde plevrada metile olurken bunun tümörlerde kaybolduğunu göstermektedir.⁴⁴

Histon asetilasyonu

Histon asetilasyonu histon asetiltransferazlar (HAT) ve histon deasetilazlar (HDAC) tarafından düzenlenir. Kısaca, histonlar asetillendiği zaman kromatin yoğunluğu azalır genler açılıp okunur ve HDAC'ler devreye girdiğinde kromatin yoğunlaşır, genler kapanır. Kanserlerde tümör baskılayıcı genler HDAC aktivasyonunda artış olmak suretiyle inhibe edilmektedirler. Bunun sonucunda tümör baskılayıcı genlerde heterozigosite kaybı izlenir. Apoptoz, hücre siklusu kontrol mekanizmalarından kaçış ve angiogenezi etkileyen bu durum, MPM hücre dizileri ve fare ksenograft modellerinde yapılan HDAC inhibisyonu çalışmalarında gösterilmiştir.⁴⁵ Çalışmalar, MPM'da ortaya çıkan artmış histon deasetilasyonunun HDAC inhibitörleri ile geri döndürebileceğine ve bu durumun ileride umut verici tedavi alternatifleri arasında yer alabileceğine işaret etmektedir.^{46,47}

KAYNAKLAR

1. Yazicioglu S, Ilçayto R, Balci K, et al. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolite dust. *Thorax* 1980; 35: 564–69.
2. Baris YI, Saracci R, Simonato L, et al. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in Central Turkey. An epidemiological and environmental investigation. *Lancet* 1981; 1: 984–87.
3. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al. Malignant Mesothelioma: Facts, Myths and Hypotheses. *J Cell Physiol* 2012; 227: 44–58.
4. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002; 29: 2–17.
5. Sluis-Cremer GK. Asbestos disease at low exposures after long residence times. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 643: 182–93.
6. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992; 34: 718–21.
7. Boutin C, Dumortier P, Rey F, et al. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 444–49.
8. Robledo R, Mossman B. Cellular and molecular mechanisms of asbestos-induced fibrosis. *J Cell Physiol* 1999; 180: 158–66.
9. Tanaka S, Choe N, Hemenway DR, et al. Asbestos inhalation induces reactive nitrogen species and nitrotyrosine formation in the lungs and pleura of the rat. *J Clin Invest* 1998; 102: 445–54.
10. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1666–80.
11. Yang H, Rivera Z, Jube S, et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 12611–16.
12. Okayasu R, Takahashi S, Yamada S, et al. Asbestos and DNA double strand breaks. *Cancer Res* 1999; 59: 298–00.
13. Rosenthal GJ, Simeonova P, Corsini E. Asbestos toxicity: an immunologic perspective. *Rev Environ Health* 1999; 14: 11–20.

14. Choe N, Tanaka S, Kagan E. Asbestos fibers and interleukin-1 upregulate the formation of reactive nitrogen species in rat pleural mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 226–36.
15. Carbone M, Albelda SM, Broaddus VC, et al. Eighth international mesothelioma interest group. *Oncogene* 2007; 26: 6959–67.
16. Rivera Z, Strianese O, Bertino P, et al. The relationship between simian virus 40 and mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 316–21.
17. Emri S, Kocagoz T, Olut A, et al. Simian virus 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally induced malignant mesothelioma in Turkey. *Anticancer Res* 2000; 20: 891–94.
18. Bocchetta M, Di Resta I, Powers A, et al. Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10214–219.
19. Cleaver AL, Bhamidipaty K, Wylie B, et al. Long-term exposure of mesothelial cells to SV40 and asbestos leads to malignant transformation and chemotherapy resistance. *Carcinogenesis* 2013 (in press).
20. Kroczyńska B, Cutrone R, Bocchetta M, et al. Crocidolite asbestos and SV40 are cocarcinogens in human mesothelial cells and in causing mesothelioma in hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 14128–133.
21. Jean D, Daubriac J, Le Pimpec-Barthes F, et al. Molecular changes in mesothelioma with an impact on prognosis and treatment. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 277–93.
22. Musti M, Kettunen E, Dragonieri S, et al. Cytogenetic and molecular genetic changes in malignant mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 170: 9–15.
23. Tammilehto L, Tuomi T, Tiainen M, et al. Malignant mesothelioma: clinical characteristics, asbestos mineralogy and chromosomal abnormalities of 41 patients. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1373–79.
24. Jean D, Thomas E, Manié E, et al. Syntenic relationships between genomic profiles of fiber-induced murine and human malignant mesothelioma. *Am J Pathol* 2011; 178: 881–94.
25. Krismann M, Muller KM, Jaworska M, Johnen G. Molecular cytogenetic differences between histological subtypes of malignant mesotheliomas: DNA cytometry and comparative genomic hybridization of 90 cases. *J Pathol* 2002; 197: 363e71.
26. Knuutila A, Jee KJ, Taskinen E, et al. Spindle cell tumours of the pleura: a clinical, histological and comparative genomic hybridization analysis of 14 cases. *Virchows Arch* 2005; 448: 135e41.
27. Tiainen M, Rautonen J, Pyrhonen S, et al. Chromosome number correlates with survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 62: 21–24.
28. Ivanov SV, Miller J, Lucito R, et al. Genomic events associated with progression of pleural malignant mesothelioma. *Int J Cancer* 2009; 124: 589–99.
29. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1413–19.
30. Bianchi AB, Mitsunaga S, Cheng J, et al. High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10854–858.
31. Sekido Y, Pass HI, Bader S, et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 1227–31.
32. Tallet A, Nault JC, Renier A, et al. Overexpression and promoter mutation of the TERT gene in malignant pleural mesothelioma. *Oncogene* 2013; doi:10.1038/onc.2013.351
33. Bott M, Brevet M, Taylor BS, et al. The Nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43: 668–72.
34. Illei PB, Rusch VW, Zakowski MF, Ladanyi M. Homozygous deletion of CDKN2A and codeletion of the methylthioadenosine phosphorylase gene in the majority of pleural mesotheliomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2108–13.
35. Wu D, Hiroshima K, Matsumoto S, et al. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *J Clin Pathol* 2013; 139: 39–46.
36. Takeda M, Kasai T, Enomoto Y, et al. Genomic gains and losses in malignant mesothelioma demonstrated by FISH analysis of paraffin embedded tissues. *J Clin Pathol* 2012; 65: 77–82.
37. Thurneysen C, Opitz U, Kurtz S, et al. Functional inactivation of NF2/Merlin in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2009; 62: 140–47.
38. Yokoshiwa Y, Sato A, Tsujimura T, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epitheloid type malignant mesothelioma. *Cancer Sci* 2012; 103: 868–74.
39. Tsou JA, Galler JS, Wali A, et al. DNA methylation profile of 28 potential marker loci in malignant mesot-

- helioma. *Lung Cancer* 2007; 58: 220–30.
40. Christensen BC, Marsit CJ, Houseman EA, et al. Differentiation of lung adenocarcinoma, pleural mesothelioma, and nonmalignant pulmonary tissues using DNA methylation profiles. *Cancer Res* 2009; 69: 6315–21.
 41. Christensen BC, Houseman EA, Godleski JJ, et al. Epigenetic profiles distinguish pleural mesothelioma from normal pleura and predict lung asbestos burden and clinical outcome. *Cancer Res* 2009; 69: 227–34.
 42. Goto Y, Shinjo K, Kondo Y, et al. Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 9073–82.
 43. Fischer JR, Ohnmacht U, Rieger N, et al. Promoter methylation of RASSF1A, RARBeta and DAPK predict poor prognosis of patients with malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2006; 54: 109–16.
 44. Nelson HH, Almquist LM, LaRocca JL, et al. The relationship between tumor MSLN methylation and serum mesothelin (SMRP) in mesothelioma. *Epigenetics* 2011; 6: 1029–34.
 45. Vandermeers F, Sriramareddy SN, Costa C, et al. The role of epigenetics in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 81: 311–18.
 46. Symanowski J, Vogelzang N, Zawel L, et al. A histone deacetylase inhibitor LBH589 downregulates XIAP in mesothelioma cell lines which is likely responsible for increased apoptosis with TRAIL. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 149–60.
 47. Vandermeers F, Hubert P, Delvenne P, et al. Valproate, in combination with pemetrexed and cisplatin, provides additional efficacy to the treatment of malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2818–28.

KLİNİK VE LABORATUVAR

Metin yazarları

Berna Kömürcüoğlu, Dursun Tatar,
Figen Deveci, Ülkü Yılmaz

Panel

Abdurrahman Şenyiğit, Adil Zamani,
Ahmet Erbaycu, Ahmet Selim Yurdakul,
Akif Özgöl, Ali Kadri Çırak, Arzu Mirici,
Atilla Saygı, Ayşe Yılmaz, Ayşegöl Karalezli,
Bahar Kurt, Berna Kömürcüoğlu,
Dilek Ernam, Dursun Tatar, Emin Maden,
Figen Deveci, Gamze Kırkıl, Gaye Ulubay,
Gölcihan Özkan, Güntölü Ak,
Hakan Büyükoğlan, Hasan Kahraman,
Hatice Selimoğlu Şen, Mecit Süerdem,
Meral Gülhan, Mehmet Karadağ,
Murat Kıyık, Muzaffer Metintaş,
Nazan Şen, Nilgün Yılmaz Demirci,
Nur Dilek Bakan, Ömer Özbudak,
Önder Öztürk, Özlem Abakay,
Pınar Çelik, Sadettin Çıkrıkçioğlu,
Sebahat Genç, Sedat Altın, Serdar Berk,
Serhat Çelikel, Sibel Özkurt, Talat Kılıç,
Toros Z Selçuk, Ülkü Yılmaz, Ümran Toru

KLİNİK VE LABORATUVAR

SEMPTOM VE FİZİK MUAYENE

Malign plevral mezotelyoma (MPM), esas olarak asbest teması nedeniyle geliştiğinden, daha çok iyi tanımlanmış kohortlarda, riskli gruplarda beklenen bir hastalıktır. Bu nedenle olgu tanımlaması, olguda hastalık beklentisi nispeten kolay olabilmektedir. Nitekim hastalarının klinik sorgulamasında % 80' inden fazlasında asbest teması anamnezi alınabilir. Hastalığın ortaya çıkış yaşı 60 yıl (50-70 yaş) civarındadır. Ülkemizde asbest temasının daha çok kırsal alanda gerçekleşmesi nedeniyle klinik serilerde hastaların kadın / erkek oranı benzerdir. Bir diğer ifadeyle cinsler arasında farklı risk beklentisi yoktur.¹⁻⁹

- MPM kaygılı hasta klinikte değerlendirilirken kırsal hayat yaşamlarının olup olmadığı, doğum ve yaşamları mutlaka sorgulanmalı, sıva ve badana için uzun yıllar önce olsa bile söz konusu topraklarla sıvalı evlerde yaşayıp, yaşamadıkları öğrenilmeli ve dosyasında kayda geçilmelidir.
- Hastaların meslek sorgulaması da çok önemlidir. MPM kaygısı olan her hasta mesleki yönden ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve mesleki bilgisi iş yeri ismi ile dosyada kayda alınmalıdır. Bu durum ciddi bilgi eksikliği olan ülkemiz için ayrı bir önem taşımaktadır.

MPM, paryetal plevranın her hangi bir yerinden, sıklıkla alt yüzlerinden, küçük nodüller halinde başlar. Tümör genellikle ayrı ayrı odaklar halinde büyür ve gelişir. Bu süreçte hastaların çoğunda plevral aralıkta sıvı oluşur. Nodüller büyüdükçe dökülen hücreler implantasyon metastazları ile yeni tümöral alanlar ortaya çıkmasına neden olur. MPM'li hastaların kliniğinde ortaya çıkan semptom ve fizik muayene bulguları tümörün yukarıda tanımlanan klinik gelişimine uygun özellikler taşır. Plevral sıvı birikimi olguların çoğunluğunda, yaklaşık % 90'ında gözlenir. Sadece plevral tümöral tutulum nedeniyle başvuran hastalar da olabilir.^{2,5,7,10,11}

SEMPTOMLAR

MPM'li hastalarda semptomlar, tümör gelişim seyri, toraksın ve plevral alanın yapısı nedeniyle erken dönemde silitir. Hastalık, ilerledikçe tümörün plevraya yayılması ve sıvı oluşması nedeniyle yakınmalar belirginleşmeye başlar. Yakınmaların başlaması ile tanıya kadar geçen süre ortalama 3-6 aydır.^{4,6,12,13}

En sık saptanan solunumsal yakınmalar:

Nefes darlığı ve/veya göğüs ağrısıdır; her iki yakınma hastalarda benzer oranlarda görülürler (~%60).^{4,13}

Asbest teması hikayesi olan birinde yan ağrısı ve/veya nefes darlığı yakınması varsa mezotelyoma hastalığı riski mutlaka akla gelmelidir.

Nefes darlığı ve göğüs ağrısı, plevral sıvı birikimi ve plevral tümöral yayımın göğüs duvarı veya diyaframı etkilemesi nedeniyle gelişir.

Nefes darlığı yakınmasına kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya asbestozis gibi komorbiditelerin de katkısı olur.¹³

Ağrı başlangıçta nefes almakla ortaya çıkan batıcı tarzda (plörotik) iken, giderek şiddeti artar ve süreklilik kazanır. Tümörün göğüs duvarını invaze ederek interkostal sinirleri tutması sonucu ağrının şiddeti artabilir, non-plörotik karakter öne çıkmaya başlar.^{7,12,13}

Göğüs ağrısı yakınması çok önemlidir. Ağrı şikayeti olup muayene ve konvansiyonel radyolojisinde bulgu olmayan asbest temaslı hastalarda bir süre sonra tipik MPM bulguları geliştiği nadir olmayarak rastlanan bir durumdur.^{7,12,13}

Hastalığın ilerleyen döneminde, tümörün lokal yayımla ilerlemesi sonucu komşu yapılar tutularak ilgili yakınma ve bulgu nedeni olabilirler.^{4,12-15}

Tümörün gelişimine koşut olarak sistemik semptomlar da klinik tabloya eşlik edebilir.^{16,17}

İleri evre olgularda, terminal döneme doğru hematojen ve lenfojen yayım nadir olmayarak görülür. Olguların yaklaşık yarısında ölüm öncesi metastatik lezyonların belirlenebileceği bildirilmektedir.^{4,14-18}

Terminal dönemde akciğere tümör yayımının artması nedeniyle kan dolaşımında şant etkisi ortaya çıkar. Bu etki hastada oksijen destek tedavisine yanıt vermeyen hipoksemiye neden olur ve nefes darlığını daha dramatik hale getirebilir.³

MPM olguları nadiren paraneoplastik sendrom bulguları da gösterebilir.¹⁶

Nadiren de olsa asemptomatik hastalar da olabilir, bunlarda başka bir nedenle yapılan radyolojik tetkiklerde kaygı oluşması sonucu mezotelyoma tanısına ulaşılabilir.^{3,15}

FİZİK MUAYENE BULGULARI

Fizik muayene bulguları yukarıda değinildiği gibi tümörün toraks içi gelişimi, lokalizasyonu ve/veya sıvının varlığına bağlı olarak ortaya çıkar.^{4,6,12,18}

Asbest teması olan birisinde plevral sıvı veya plevral kalınlaşma muayene bulguları MPM kaygısını öne çıkarmalıdır.

Hastalığın ileri dönemlerinde, kalınlaşan plevranın sarması nedeniyle tutulan hemitoraksta volüm kaybı - çökme, göğüs duvarı hareketlerinde azalma gözlenir. Ekspansiyonu kısıtlı, çökük göğüs görünümü donmuş göğüs (frozen chest) olarak tanımlanır.

Bazı olgularda, tanıdan birkaç ay sonra işlem yerinde tümöral lokal yayım nedenli tümör veya nodüler lezyonlar oluşabilir. İleri dönemde göğüs duvarı üstünde bu nodüler lezyonlar işlem yerleri dışında da belirlenebilir. Bu lezyonlar genellikle asemptomatiktir.^{4,12,18} Hastalığın ileri dönemlerinde metastazlara bağlı bulgular gelişebilir:

KAN ve PLEVRAL SIVI LABORATUVAR BULGULARI

Malign plevral mezotelyoma (MPM) tanısında ve prognozun değerlendirilmesinde gerek kanda gerek plevral sıvıda bugüne değin çok sayıda biyolojik faktör çalışılmıştır, ancak MPM'ya özgü kan veya plevral sıvı parametresi tespit edilememiştir.¹⁹⁻²³

- MPM'lı hastalarda erken evrede sadece kan sedimentasyon hızı yüksek çıkabilir.
 - Hastalık ilerledikçe;
 - Anemi,
 - Trombositosis,
- Hipoproteinemi saptanabilir.

Bu bulgular hastalığa özgü değildir, kronik dejeneratif hastalıkların herhangi birisinde karşımıza çıkabilir.

Hastalığın ileri dönemlerinde metastazlara bağlı serum kalsiyum düzeyi ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar olabilir.

PLEVRAL SIVI LABORATUVAR BULGULARI

Plevral sıvı hastalarda genellikle MPM'nın ilk klinik bulgusu plevral sıvı olduğundan, torasentez de ilk tanısal işlem olmaktadır. Tanısal torasentez plevral sıvının kimyasal, sitolojik, mikrobiyolojik ve özel durumlarda genetik analizleri için ölçülü miktarda plevral sıvının alınması işlemidir. Tanısal torasentez için alınması önerilen sıvı miktarı (sitolojik inceleme dahil) 100 ml' dir.^{24,25}

MPM'da plevral sıvı bulguları:

- Eksuda,
- Hastaların yaklaşık yarısında hemorajik görümde,
- Bazı olgularda sıvı yüksek hyaluronik asit içeriği nedeniyle oldukça kıvamlı – az akışkan halde olabilir.^{19,20}

Plevral sıvı örneğinin lam üzerine yayılması ve Wright boyası sonrası mikroskop altında muayene edilmesinde lenfosit hakimiyeti olması beklenir. Sıvıda bir araya gelmiş, hızlı mitoz gösteren atipik mezotel hücrelerinin varlığı (*cell ball*) malign plevral tutulumlar için önemli bir uyarıcı bulgudur, daha ileri inaziv işleri endike eder. Çünkü bu tür hücrelerin yoğun olması plevral aralıkta oldukça hızlı bir mezotelyal proliferasyon olduğuna işaret eder.

Plevral sıvı örneği ayrıca mutlaka sitolojik incelemeye de gönderilir. Alınan sıvı örneğinin sitoloji laboratuvarına olabildiğince erken gönderilmesi uygundur. Örnek oda havasında 4 saat bekleyebilir. Buzdolabının normal rafında 24 saat kadar beklemiş sıvılarda da her türlü analiz yapılabilirdiği, sitolojik analiz için bu sürenin daha da uzun olduğu belirtilmektedir.²⁵⁻²⁷

Sonuç olarak şu iki vurguyu yapabiliriz:

Plevral sıvıda MPM'ya özgün bir test veya bulgu yoktur.

Asbest temaslı bir hastada plevral sıvı tespit edilmişse MPM riski dikkate alınmalı ve incelemeler o yönü de kapsamalıdır.

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Malign plevral mezotelyoma (MPM)'lı hasta idaresinde erken tanı anahtar rol oynamaktadır. Ancak erken tanı bu hastalık için halen kısıtlı oranda hastada mümkün olabilmektedir.²⁸⁻³⁸ Bu noktada MPM erken tanısında serum veya plevra sıvısı tümör belirteçleri çalışmaları üzerine ciddi bir ilgi vardır.³⁹

MPM'da tümör belirteçleri şu amaçlarla kullanılabilir:

1. Tanı / ayırıcı tanı,
2. Tedaviye cevabın ve nüksün tayini,
3. Prognoz tayini,
4. Saha taramalarında riskli kişinin – olası hastanın belirlenmesi.

TANISAL AMAÇLA KULLANILABİLECEK BELİRTEÇLER

Klinik pratikte MPM'nın metastatik malign plevral hastalıklardan, benign plevral hastalıklardan ve benign asbest plörezisi'nden ayırımı önemlidir. Tümör belirteçleri açısından bu amaca yönelik olarak yapılan çalışmalarda aşağıda belirtilen belirteçler en fazla ilgi görenler olmuştur.³⁹⁻⁵⁵

- *Hyaluronan*,
- *Osteopontin*,
- *Mesothelin*; diğer tanımlamayla serum “*soluble mesothelin related peptide*”,
- *Megakaryocyte potentiating factor*.

Hyaluronan (Hyaluronik asit)

Hyaluronan MPM'da tümör hücreleri tarafından salınabildiği için kana da plevral aralığa da artmış miktarda geçebilir.⁵⁵ Yüksek serum seviyelerinin çoğunlukla ileri evre MPM hastalarında tayin edildiği bildirilmiştir.⁵⁵⁻⁵⁷ Yapılan çalışmalarda hyaluronan'ın MPM'yı metastatik plevral hastalıklardan ayırmada bir değer taşıyabildiği, ancak duyarlılık arttıkça, özgüllüğün düştüğü, görülmüştür.^{43,55-58}

Osteopontin

Osteopontin tümör seyri ile ilgili bir glikoprotein olup, MPM dahil olmak üzere değişik tip kanserlerde serum düzeyinin artabileceği belirtilmiştir. Ancak yapılan çok sayıda çalışma sonucu serum osteopontin düzeyinin malign olmayan işlevlerden etkilendiğini ve MPM olmayan asbest nedenli benign hastalıklarda da düzeyinin artabileceği belirlenmiştir. Bu nedenle, henüz MPM'nın tanı aşamasında serum osteopontin düzeyinin diğer plevral malign ve benign patolojilerden ayırımında yeterince etkin olmadığı kanaati vardır.^{40,42,51,54,59,60}

Mesothelin (Mezotelin)

MPM için bilinen en özgün tanisal belirtecin mezotelin olduğu kabul edilir.⁶¹ *Mesothelin*, 31 kDa N-terminal fragmanı olan *megakaryocyte potentiating factor* (NERC/mesothelin) ve 40 kDa C-terminal fragmanı olan *soluble mesothelin related peptide* (CERC/mesothelin) isimli iki fragmanı oluşturacak şekilde fizyolojik olarak ikiye ayrılır.⁶¹ Pasajda bundan sonra *megakaryocyte potentiating factor* (NERC/mesothelin) için “MPF”, *mesothelin* genel adıyla anılan *soluble mesothelin related peptide* (CERC/mesothelin) için de “mezotelin” kısaltması kullanılacaktır.

Bugüne değin yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar bazı araştırmacılara MPM'lı hastaların tanı ve takibinde en umut verici tümör belirtecinin mezotelin olduğu kanaatini vermiş, mezotelin düzeyi ölçen ELISA tabanlı ticari kitlerin mezotelyoma tanısında kullanımını Amerika Food Drug Administration tarafından onaylanmıştır.^{43,49,52,62-64}

Ancak konu edilen yayınlarda mezotelin seviyesinin MPM hastalarının tanısındaki yeterliliğini analiz eden çalışmalarda farklı duyarlılık ve özgüllük seviyeleri

saptanmaktadır; duyarlılık değerleri %40 - %80 aralığında, bu değerlere uygun özgüllük değerleri ise %83-%99 aralığında saptanmıştır.^{43,48,62,63,65-67}

Çalışmalardaki oldukça önemli bir bulgu da mezotelin düzeyinin ancak epitel-yal hücre tipine sahip hastalarda artabildiği, sarkomatöz mezotelyoma'da mezotelin düzeyinin bir değer taşımadığı gözlemdir.^{48,61-63} Bu durum klinik pratikte ciddi bir sorun olmaktadır, tanıda duyarlılığın düşmesinin önemli bir nedenidir.

Mezotelin-CERC fragmanının yukarıda konu edilen yayınlarda verdiği sonuçlar, kısıtlı sayıda da olsa çalışmalara MPF olarak adlandırılan NERC fragmanının da konu olmasını sağlamıştır. Elde edilen değerler mezotelin'in sağladığı değerler ile benzer bulunmuştur.^{34,41}

Gerek mezotelin gerek MPF için yüksek duyarlılık değerlerinin daha çok ileri evre – tümör yükü yüksek hastalarda elde edildiği gözlenmiştir.^{67,68}

Fibulin-3

Fibulin-3 ile ilgili bir tek prospektif çalışmada, plevral sıvı fibulin-3 düzeyleri ELISA ile 74 MPM'li, 39 benign plevral efüzyonlu ve 54 MPM olmayan malign efüzyonlu olgularda çalışılmıştır. MPM'nin diğer nedeni efüzyonlardan ayırımında en iyi *cut-off* değer (duyarlılık %84, özgüllük %92, AUC 0.93) 346 ng/mL olarak bulunmuştur.²³ Bu belirteç MPM tanısında yararlı bir belirteç olabilecek gibi görünse de, bu görüşün bir çok çalışma içinde test edilmesi gerekir.

Bugüne değin yapılan çalışmalarda MPM'yı diğer plevral hastalıklardan ayırt etmede test edilen tümör belirteçlerinin istenilen duyarlılık ve özgüllük değerlerine kavuşamaması üzerine, bazı çalışmalarda tümör belirteçleri kombine edilerek etkinlikleri incelenmiştir. Ancak tümör belirteçlerinden oluşturulan kombinasyonların MPM tanısını arttırmadığı belirlenmiştir.^{43,49,69,70}

Sonuç olarak bugüne değin yapılan çalışmalar *mesothelin* ve *megakaryocyte potentiating faktör*'ün MPM'nin diğer plevral hastalıklardan tanı – ayırıcı tanısında orta derecede duyarlılık, yüksek derecede özgüllük taşıdığı gösterilmiştir (55,56,58-60,62-70).

Bu özellikler her iki belirteç için de ilkesel olarak şu sonucu vermektedir:

Orta derecede duyarlılık ve yüksek özgüllük değerleri bu belirteçlerin negatif çıkması halinde MPM varlığının reddedilemeyeceğini göstermektedir. Tabii bu durum belirteçlerin klinikte tanı amacıyla yararlılıklarını oldukça zayıflatmaktadır.

MPM tanı/ayırıcı tanısında aşağıdaki kanaatleri belirtebiliriz:

1. Rutin klinik pratikte kullanılacak tümör belirteci halen yoktur.
2. Bugüne değin kullanılan ve çalışılan tümör belirteçlerinin duyarlılığı orta derecede, özgüllükleri yüksektir. Bu durumda tümör belirteç seviyesi yüksek olanlarda MPM kaygısı da yüksek olmalı ve bu yönde hasta analiz edilmelidir.
3. Orta derecede duyarlılık nedeniyle tümör belirteç seviyesi düşük olan hastalarda MPM varlığı reddedilemez. Bu durumda diğer klinik, radyoloji ve laboratuvar parametreleri dikkate alınmalıdır.
4. İlk invaziv işlemlerin negatif olduğu histopatolojik incelemenin fibrinöz plörit olduğu hastalarda yüksek tümör belirteci seviyesi ileri invaziv işlemi endike hale getirir (71,72).
5. Tümör belirteçlerinin yüksek seviyeleri kanser hastalarında ileri evre tümöre, bu nedenle daha kötü prognoza işaret edebilir.
6. Düşük seviyede iken yükselen tümör belirteç seviyesi nüks hastalığa işaret edebilir. Ancak bu konuda mezotelyoma takibi için klinik pratikte rutin kullanılacak belirteç halen yoktur.

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
MPM'dan şüphelenilen (ön tanı, olası) hasta klinikte değerlendirilirken kırsal hayat yaşamlarının olup olmadığı, doğum ve yaşam yerleri sorgulanmalıdır.	A
MPM tanı her hasta mesleki yönden ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve iş kolu kayda alınmalıdır.	B
Asbest temaslı kişilerde göğüs ağrısı yakınması MPM şüphesi için önemli bir uyarıcıdır.	B
Asbest teması olan birisinde plevral sıvı veya plevral kalınlaşma saptanması durumunda ön tanıları içerisinde MPM da düşünülmelidir.	B
Hastalığın ileri dönemlerinde, kalınlaşan plevranın sarması nedeniyle tutulan hemitoraksta volüm kaybı - çökme, göğüs duvarı hareketlerinde azalma gözlenir Ekspansiyonu kısıtlı, çökük göğüs görünümü donmuş göğüs (frozen chest) olarak tanımlanır.	C
MPM'lı hastalarda hastalığa özgü laboratuvar bulgusu yoktur.	A
Asbest temaslı bir hastada plevral sıvı tespit edilmişse MPM riski dikkate alınmalı ve incelemeler o yönü de kapsamalıdır.	A
<i>Mesothelin</i> ve <i>megakaryocyte potentiating faktör</i> , MPM' nın diğer plevral hastalıklardan tanı - ayırıcı tanısında orta derecede duyarlılık, yüksek derecede özgüllük değerleri taşır. Orta derecede duyarlılık ve yüksek özgüllük değerleri bu belirteçlerin negatif çıkması halinde MPM varlığının reddedilemeyeceğini göstermektedir.	B

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE”NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Öneriler	Düzyey
Kan <i>soluble mesothelin related peptide (mesothelin)</i> düzeyi ölçümü tında rutin olarak önerilmemektedir.	B

“ERS/ESTS TASK FORCE”UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

MPM'nın klinik bulguları genellikle nonspesifik ve sinsidir, asbest teması öyküsü olan kişilerde dahi tek başına tanısal kriter olarak kullanılmamalıdır (Düzyey 1A).

KAYNAKLAR

1. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–308.
2. Rosaro CM, Lin X, Kamp DW. Update on diagnostic strategies. *Clin Pulm Med* 2012; 19: 282-288
3. Abakay A, Kaya H, Sarı H, Şen H, ve ark. Diyarbakır ilinde çevresel asbest kullanımının değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2011; 15: 137-143.
4. Devci F. Diffüz malign plevral mezotelyomanın klinik özellikleri ve tanısal yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2011; 4: 18-26.
5. Metintaş M, Metintaş S, Ak G, Erginel S, et al. Epidemiology of pleural mesothelioma in a population with non-occupational asbestos exposure. *Respirology* 2008; 13: 117-121.
6. Berk S, Yalcin H, Dogan OT, Epozturk K, et al. The assessment of the malignant mesothelioma cases and environmental asbestos exposure in Sivas province, Turkey. *Environ Geochem Health* 2014; 36: 56-64.
7. Berk S, Dogan OT, Kilickap S, Epozturk K, et al. Clinical characteristics, treatment and survival outcomes in malignant mesothelioma: Eighteen years' experiences in Turkey. *Asian pacific J Cancer Prev* 2012; 13: 5735-5739.
8. Hasanoğlu HC, Yildirim Z, Ermiş H, Kilic T, Koksal N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 89–91.
9. Selcuk ZT, Coplu L, Emri S, Kalyoncu F, Sahin A et al. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey: analysis of 135 cases. *Chest* 1992; 102: 790–796.
10. Harber P, Gee JBL. Clinicians' approach to mesothelioma. In: Pass HI, Vogelzang N, Carbone M, eds. *Malignant Mesothelioma*. New York: Springer; 2005: 364–266.
11. Köksal N, Çelik M, Kahraman H, Ekerbiçer HC, Dağlı CE, Özkan F. Survey of environmental exposure to asbestos in the town of Buyuktatlar, Turkey. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 2012; 18: 130-134.
12. Metintaş M. Mezotelyoma. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds.). *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı*, Cilt 2. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010: 1979-1995.
13. Meerbeeck JP, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: The standard of care and challenges for future management. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011; 78: 92-111.
14. Wolf AS, Richards WG, Tilleman TR, Chiriac L, et al. Characteristics of malignant pleural mesothelioma in woman. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 949-956.
15. Komurcuoglu B, Cirak AK, Kirakli SC, Polat G, et al. Prognostic factors affecting survival in Malignant pleural mesothelioma (Analysis of 125 Subjects). *Tumori* 2013; 6: (Baskıda).

16. Sterman DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 2005; 10: 266-283.
17. Keskin S, Bavbek ES. Kanserli hastada beslenme-II. Kanser kaşeksisi, enteral ve parenteral beslenme. İç: Molinas Mandel N, Onat H (eds). Kanser hastasına yaklaşım; tanı, tedavi, takipte sorunlar. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: 505-511
18. Aydıner A, Ece T, Topuz E (eds). Akciğer Kanseri Tanı-Takip-Tedavi. Antakya Konsensusu. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2010: 195-212.
19. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 13; 353: 1591-1603.
20. Scherpereel A, Astoul P, Baas T et al. ERS/ESTS Task force. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35: 479-495.
21. Metintaş M. Mezotelyoma. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds.). Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı, Cilt 2. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010: 1979-1995.
22. Van der Bij S, Schaake E, Koffijberg H, Burgers JA, et al. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systematic review. *Br Journal Cancer* 2011;104:1325-1333.
23. Pass HI, Levin SM, Harbut MR, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 2012; 367: 1417-27.
24. Daniels CE, Ryu JH. Improving the safety of thoracentesis. *Curr Opin in Pul Med* 2011; 17: 232-236
25. Maskell NA, Butland RJ, on behalf of the BTS pleural diseases group. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003; 58 (Suppl.2): ii8-ii17.
26. Swiderk J, Morcos S, Donthireddy V, Surapaneni R, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest* 2010;137:68-73.
27. Porcel JM. Pearls and myths in pleural fluid analysis. *Respirology*. 2011 ; 16: 44-52.
28. Peto J, Decarli A, Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999;79:666-72.
29. Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 18-25.
30. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92: 587-93.
31. Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 469-77.
32. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1591-603.
33. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
34. Metintas M, Ak G, Erginel S, Alatas F, Yildirim H, Kurt E, Metintas S. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A single institution experience. *Lung Cancer* 2007; 55: 379-87.
35. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp MM Jr, Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-63.
36. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, Yildizeli B, Lacin T, Bostanci K, Akgul AG, Evman S, Yuksel M. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 499-504.
37. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, Colson Y, Linden P, Chang M, Capalbo L, Oldread E, Neragi-Miandoab S, Swanson SJ, Zellos LS. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 138-46.
38. Jett J. Screening for lung cancer: who should be screened? *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1511-14.
39. Scherpereel A, Lee YC. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 339-443.
40. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebailly P, Grégoire M, Porte H, Copin MC, Lassalle P. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2928-35.

41. Shiomi K, Miyamoto H, Segawa T, Hagiwara Y, Ota A, Maeda M, Takahashi K, Masuda K, Sakao Y, Hino O. Novel ELISA system for detection of N-ERC/mesothelin in the sera of mesothelioma patients. *Cancer Sci* 2006; 97: 928-32.
42. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, Carbone M, Webb C, Wali A. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1564-73.
43. Grigoriu B, Chahine B, Zerimech F, Grégoire M, Balduyck M, Copin MC, Devos P, Lassalle P, Scherpereel A. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. *Clin Biochem* 2009; 42: 1046-50.
44. Shiomi K, Hagiwara Y, Segawa T, Maeda M, Miyamoto H, Takahashi K, Sakao Y, Sakuraba M, Hino O. Re-evaluation of plasma osteopontin as a tumor marker for mesothelioma. *Lung Cancer* 2006; 54 (Suppl. 1): S39.
45. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, Grigoriu BD, Robinson BW, Scherpereel A, Cristaudo A, Pass HI, Nackaerts K, Rodríguez Portal JA, Schneider J, Muley T, Di Serio F, Baas P, Tomasetti M, Rai AJ, van Meerbeeck JP. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1541-49.
46. Davies HE, Sadler RS, Bielsa S, Maskell NA, Rahman NM, Davies RJ, Ferry BL, Lee YC. Clinical impact and reliability of pleural fluid mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 437-44.
47. Thylén A, Hjerpe A, Martensson G. Hyaluronan content in pleural fluid as a prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2001; 92: 1224-30.
48. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Grégoire M, Copin MC, Devos P, Chahine B, Porte H, Lassalle P. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1155-60.
49. Creaney J, Yeoman D, Musk AW, de Klerk N, Skates SJ, Robinson BW. Plasma versus serum levels of osteopontin and mesothelin in patients with malignant mesothelioma--which is best? *Lung Cancer* 2011; 74: 55-60.
50. Park EK, Thomas PS, Johnson AR, Yates DH. Osteopontin levels in an asbestos-exposed population. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1362-66.
51. Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, Hof M, Segal A, Musk AW, De Klerk N, Horick N, Skates SJ, Robinson BW. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007; 62: 569-76.
52. Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J, Germonpré P, Bosquée L, De Vuyst P, Legrand C, Kellen E, Kishi Y, Delanghe JR, van Meerbeeck JP. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 620-25.
53. Wai PY, Kuo PC. The role of Osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res* 2004; 121: 228-41.
54. Thylén A, Wallin J, Martensson G. Hyaluronan in serum as an indicator of progressive disease in hyaluronan-producing malignant mesothelioma. *Cancer* 1999; 86: 2000-05.
55. Frebourg T, Lerebours G, Delpech B, Benhamou D, Bertrand P, Maingonnat C, Boutin C, Nouvet G. Serum hyaluronate in malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1987; 59: 2104-47.
56. Hillerdal G, Lindqvist U, Engström-Laurent A. Hyaluronan in pleural effusions and in serum. *Cancer* 1991; 67: 2410-14.
57. Söderblom T, Pettersson T, Nyberg P, Teppo AM, Linko L, Riska H. High pleural fluid hyaluronan concentrations in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999; 13: 519-22.
58. Fedarko NS, Jain A, Karadag A, Van Amer MR, Fisher LW. Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate, and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4060-66.
59. Moschos C, Porfiridis I, Psallidas I, Kollintza A, Stathopoulos GT, Papis SA, Roussos C, Kalomenidis I. Osteopontin is upregulated in malignant and inflammatory pleural effusions. *Respirology* 2009; 14: 716-22.
60. Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, Zhang J, Cox DD, Pingpank J, Alexander R, Willingham M, Pastan I, Onda M. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 447-53.
61. Park EK, Sandrini A, Yates DH, Creaney J, Robinson BW, Thomas PS, Johnson AR. Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population: the dust diseases board cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 832-37.

62. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, Winzell P, Hellstrom KE, Hellstrom I. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612-26.
63. Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, Tran L, Hellstrom I, Hellstrom KE, Miller MC, Verch T, Allard WJ, Pass HI, Sardesai NY. Mesomark: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem* 2007; 53: 666-72.
64. Di Serio F, Fontana A, Loizzi M, Capotorto G, Maggolini P, Mera E, Bisceglia L, Molinini R. Mesothelin family proteins and diagnosis of mesothelioma: analytical evaluation of an automated immunoassay and preliminary clinical results. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 634-38.
65. Park EK, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers for early detection of mesothelioma in asbestos-exposed subjects. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1673-74.
66. Creaney J, van Bruggen I, Hof M, Segal A, Musk AW, de Klerk N, Horick N, Skates SJ, Robinson BW. Combined CA125 and mesothelin levels for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2007; 132: 1239-46.
67. Creaney J, Olsen NJ, Brims F, Dick IM, Musk AW, de Klerk NH, Skates SJ, Robinson BW. Serum mesothelin for early detection of asbestos-induced cancer malignant mesothelioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2238-46.
68. Onda M, Nagata S, Ho M, Bera TK, Hassan R, Alexander RH, Pastan I. Megakaryocyte potentiating factor cleaved from mesothelin precursor is a useful tumor marker in the serum of patients with mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2006;12: 4225-31.
69. Grigoriu BD, Gregoire M, Chahine B, Scherpereel A. New diagnostic markers for malignant pleural mesothelioma. *Bull Cancer* 2008; 95: 177-84
70. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, Segal A, Musk AW, Skates SJ, Robinson BW.J. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 851-57.
71. Metintas M, Ak G, Cadirci O, Yildirim H, Dundar E, Metintas S. Outcome of patients diagnosed with fibrinous pleuritis after medical thoracoscopy. *Respir Med* 2012; 106: 1177-83.
72. Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, Wilkinson EM, Davies RJ, Lee YC. Outcome of atients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 472-477.

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Metin yazarları

Kemal Ödev, Muzaffer Metintaş,
Ragıp Özkan,

Panel

Nuri Çağatay Cimşit, Emre Entok,
Fuat Dede, Kemal Ödev,
Muzaffer Metintaş, Ragıp Özkan,
Zeki Dostbil

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

KONVANSİYONEL GRAFİLER

Konvansiyonel akciğer radyografisi (*pasajda bundan sonra akciğer grafisi olarak geçecektir*) hastalığın ileri dönemlerinde malign plevral mezotelyoma (MPM)'ya bağlı nispeten özgün sayılabilecek radyolojik bulguları güçlü bir şekilde gösterebilir, ancak hastalığın erken dönemlerinde radyografinin diğer plevral hastalıklara göre MPM için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür.¹

Asbest teması olan bir hastanın akciğer grafisinde plevral sıvı veya plevral nodüler tutulum/kalınlaşma bulguları varsa mezotelyoma kaygısı dikkate alınmalıdır.

Akciğer grafisinin iki boyutta görüntü vermesi ve film üzerindeki görünümün dokuların ışın absorpsiyon farklılıklarından kaynaklanması nedeniyle MPM'da plevral patolojilerin radyolojik görünümünü dört grupta toplayabiliriz. Bazı olgularda bu görüntüler birarada olabilir:²⁻⁶

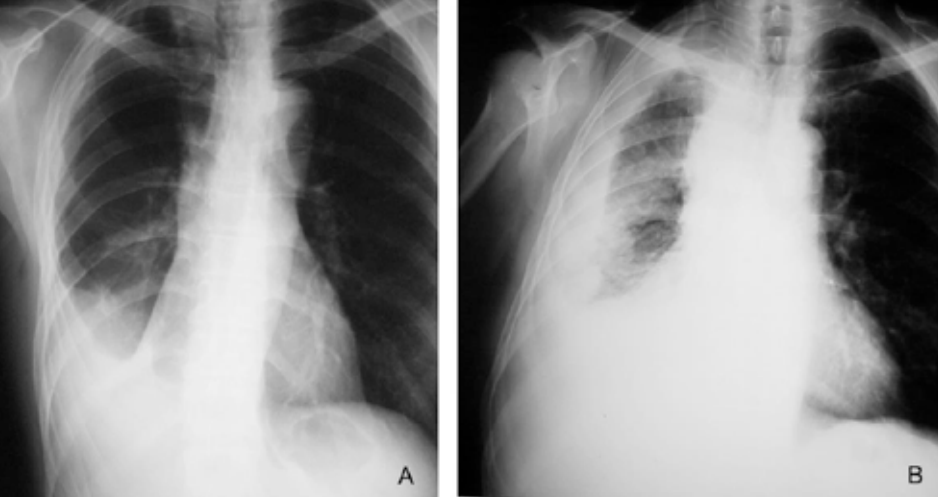
1. Plevral sıvılar,
2. Plevral kalınlaşmalar,
3. Plevraya ilişik nodül – kitle görünümleri,
4. Plevra ile ilişik-komşu yapılarıdaki değişiklikler.

Plevral sıvı olguların % 60'ında tek taraflıdır ve daha çok sağa lokalizedir. Olguların % 5'inde ise iki taraflı sıvı görülür. Hastaların yaklaşık % 10'unda ise plevral sıvı görüntüsü olmayabilir, yalnızca plevral kalınlaşma ya da nodül/kitle görüntüsü olur.⁴⁻⁶ Hastalığın ilerlemesi ile plevradaki değişiklikler plevral sıvı görüntüsüne ilave olarak plevral kalınlaşma ve plevral kenarda nodül/kitle bulguları gelişmesine neden olur.⁴

Plevra kenarı, akciğer grafilerinde sıvı birlikteliği olsun ya da olmasın akciğerin periferinde bir hat şeklinde görülebilir (Resim 1).

Patolojik bir nedenle kalınlaşan plevra, akciğerin periferinde hemitoraksın üst kısımlarından başlayıp, aşağı diyaframa doğru inen radyopak bir hat şeklinde görülür.

MPM'lı olguların % 45-60'ında plevral aralığı ve fissürleri invaze eden düzgün konturlu veya lobule konturlu nodüler plevral kalınlaşma veya kitle görünümü alınır.



Resim 1. Plevral kalınlaşma görüntüleri: A. Diffüz plevral fibrozis (tüberküloz plörezi sekeli). B. Mezotelyoma (*mediasten hattına dikkat; mediastinal plevral kalınlaşma ve göğüs duvarı çökmesine rağmen mediasten yerinde*).

BİLGİSAYARLI TORAKS TOMOGRAFİSİ

Bilgisayarlı toraks tomografisi (BTT), plevral patoloji nedeninin ayırt edilmesi çalışmalarına önemli katkılar sağlar. Gerek plevral gerekse diğer lezyonlar radyografide göre BTT’nde daha güvenilir şekilde gösterilmektedir. Çünkü, daha önce de belirtildiği gibi akciğer grafilerinin iki boyutta görüntü vermeleri ve dansite farkının göreceli olması grafilerde plevral patolojinin varlığı ve niteliği hakkında doğrudan yorum yapılmasını güçleştirir. Halbuki BTT;

- Görüntüye aksiyal ve koronal kesitlerle üçüncü boyutu getirebilir,
- Kontrast madde desteği ile incelenecek yapıların niteliksel analiz ve yorumlanmasına izin verebilir,
- Patolojik değişikliklerin komşu yapılarla olan ilişkisinin değerlendirilebilmesine fırsat verir,
- Histopatolojik tanı almak amacıyla doku temini için lezyona hangi yolla ulaşabileceğimizi gösterebilir.

Yukarıda sıralanan özellikleriyle BTT toraksın değerlendirmesinde oldukça yararlı bir tanı yöntemi gücü kazanır.

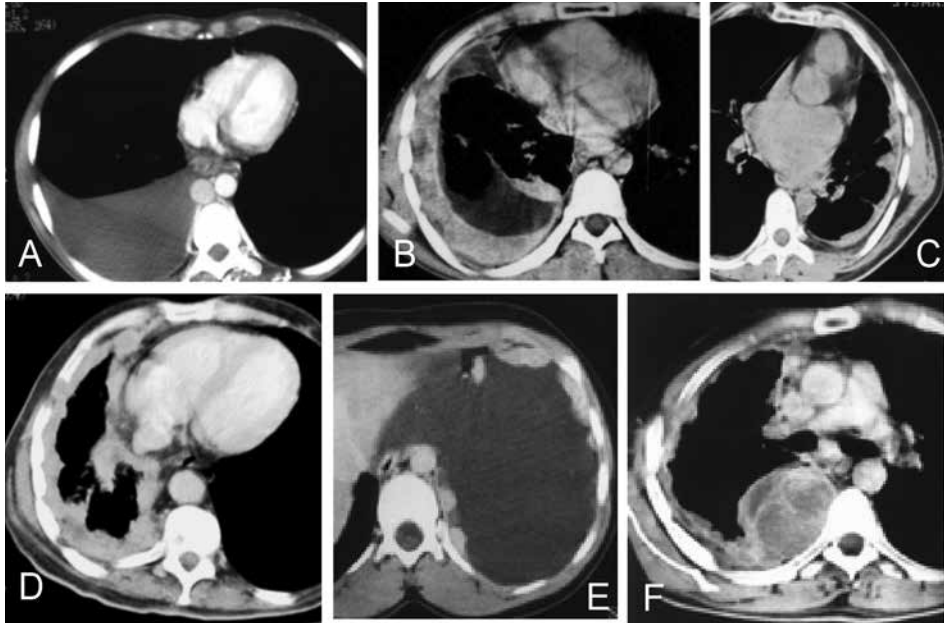
Kontrastlı BTT MPM’ya bağlı plevral lezyonların lokalizasyonlarında, lezyonların yaygınlığının ortaya çıkarılmasında ve tedaviden sonra olguların takibinde rutin olarak kullanılmaktadır.⁷⁻¹⁴

Plevral patolojilerin kontrast madde verilerek çekilen BTT'lerdeki görünümünü aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz :

1. Yalnız plevral sıvı,
2. Plevral düzgün yüzeyle kalınlaşma,
3. Plevral düzensiz yüzeyle kalınlaşma,
4. Plevrada yaygın nodüler kalınlaşma,
5. Plevral kalınlaşmaya eşlik eden dağınık nodüler görünüm,
6. Plevral tabanlı kitle.

Yukarıda sıralanan bulgular MPM olgularının büyük bir kısmında gözlenir.

MPM için tanı değeri çok olmayan “yalnızca sıvı” bulgusu olguların %10'unda gözlenir. Dolayısıyla BTT, MPM'lı olguların önemli kısmında plevral bir değişikliği gösterir (15).



Resim 2. (A) Yalnız plevral sıvı, (B) Mezotelyomalı hastada düzgün yüzeyle plevral kalınlaşma, (C) Asbest temasına bağlı diffüz plevral fibrozisli hastada plevral düzensiz yüzeyle kalınlaşma, (D) Plevrada yaygın nodüler kalınlaşma; mezotelyoma, (E) Plevral kalınlaşmaya eşlik eden dağınık nodüller, (F) Plevral kitle ve nodüler plevral kalınlaşma; mezotelyoma.

MPM'da BTT kesitlerinde ayrıca aşağıdaki özelliklerden birini veya bir kaçını da görebiliriz:^{16,17}

1. Plevranın çepeçevre – halka tarzında tutulumu,
 2. Plevral kalınlaşmanın 1 cm'den daha fazla olması,
 3. Fissürde düzensiz-nodüler kalınlaşma,
 4. Mediastinal plevranın tutulumu,
 5. Komşu yapılarda; perikart, diyafram, göğüs duvarı, komşu organ tutulumları,
- Bazı MPM olgularında asbest temasına bağlı fibröz ya da kalsifiye plevral plaklar, plevral fibrozis bulguları da ek olarak gözlenebilir.

Görüntü çeşitliliği sınırlı ve vurgulayıcı olsa da yukarıda sıralanan bulguları ve özellikleri MPM'nın yanısıra akciğer adenokanserinin plevral tutulumu, meme, over, mide ve lenfomadan kaynaklanan metastatik tümörlere bağlı plevral tutulumlarda da nispeten gözleyebiliriz.¹⁸⁻²¹ Bu nedenle MPM ile metastatik tümörler arasında sadece BTT kesitleri ile ayırıcı tanının yapılması bazı olgularda güç olmaktadır.

Yukarıda sıralanan BTT kesitlerindeki bulgular ve özellikler malign / benign plevral patolojiyi ayırmada yüksek özgüllük değerleri taşır, ancak malign patolojilerin kendi içinde ayırımında ise yetersiz kalırlar (16,17). Yine de “çepeçevre plevral tutulum”, “plevranın nodüler tutulumu” ve “mediastinal plevral tutulum” esas olarak MPM'ı öneren önemli bulgular ve özellikler olarak değerlendirilmelidir.

BTT'nin MPM ve diğer malign plevral patolojilerin tutum veya yayınlığını değerlendirmede sorunlu olduğu yerler aşağıdadır:

1. Göğüs duvarı tutulumu, endotorasik fasiya altına tümör geçişinin tayini,
2. Diyafram tutulumu ve diyafram altı yayım,
3. Perikardın transmural tutulumu,
4. Mediasten organlarının tutulması,
5. Mediastinal lenf nodlarının tayini,

Göğüs duvarı invazyonunun BTT'deki başlıca bulguları; paryetal plevra ile göğüs duvarı arasındaki yağlı doku planlarının oblitere olması, interkostal kasların invaze olması, kostalarda itilme veya dekstrüksiyondur. Ancak bu özellikler kolay seçilemeyebilir.²²

Plevranın çepeçevre tutulumu, kalınlaşmamış ve düzensiz mediastinal plevral tutulum nedeniyle hiler ve mediastinal lenf bezleri ayırımı zor olabilir.²⁰ Özet olarak BTT, aksiyal görüntüler ile kısıtlı olursa yukarıdaki tutulum ayırımları için yetersiz kalabilir ve bu olgularda manyetik rezonans görüntülemenin daha üstün olduğu belirtilmektedir.²³⁻²⁶

Çok kameralı BTT ve koronal kesit imkanlarıyla yukarıdaki sorunlar kısmen aşılmış durumdadır. Ancak mediastinal lenf nodlarının tutulduğuna dair BTT bulguları yeterince etkin değildir. Bu konuya rehberin evreleme ile ilgili bilgiler içeren kısmında tekrar değinilecektir.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MPM hastaları için manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'yi konu edinen yayın sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmalarda MRG'nin malign plevral patolojilerde ayırıcı tanı ve yaygınlık saptamada etkin bir yeri olduğuna dair kanaatler oluşmuştur. Fakat MRG'nin BTT'ye göre daha pahalı olması ve daha az bulunur olması kullanımını sınırlayan faktörlerdir.

MRG'nin T1 ağırlıklı kesitleri plevral aralık ve ekstraplevral yağ dokusu arasında iyi bir rezolüsyonla açık imajlar verebilir. T2 ağırlıklı kesitler ise daha çok dokuya özgün görüntüler verebilir. Özellikle malign tümörlerde kaslara doğru kayan bir dansite yoğunluğu göğüs duvarındaki malign invazyonları değerlendirmede yararlı olur. Bir çalışmada kontrastsız MR incelemede T2 ağırlıklı sekanslarda malign plevral lezyonların intensiteleri toraks duvarı kas yapılarının intensiteleri ile karşılaştırıldığında hiperintens izlenmiştir. Benign plevral hastalık olan olgularda, 16 hastanın 2'sinde plevra hiperintens saptanmıştır. T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens sinyal izlenmesi benign plevral hastalık için güvenilir bir bulgudur. Asbestozla ilişkili plaklar da hipointens görülmektedir.²⁷

Bazı araştırmacılara göre MRG, özellikle BTT'nde yalnız plevral sıvı ile karşımıza çıkan malign plevral tutulumlarda oldukça yararlı olabilir. Bu olgularda yağ baskılı kontrastlı T1 ağırlıklı incelemelerde tutulum olan alanlar ortaya konulabilmektedir.

- Fokal plevral boyanma, nodüler plevral boyanma, mediastinal plevral boyanma malign değişiklikleri temsil etmektedir,
- Ancak düzensiz plevral boyanma, düzenli plevral boyanma ve diffüz pariyetal plevral boyanma hem benign hem de malign lezyonlarda izlenmektedir,
- MPM'da pariyetal plevra ile birlikte viseral plevrada diffüz plevral kalınlaşma ile birlikte boyanma olması beklenmeyen bir bulgudur.

MRG'nin mükemmel kontrast rezolüsyonunun olması tümörün göğüs duvarı ve diyafram uzanımını göstermesini sağlar. Normal yağ planlarının kaybı, mediastinal yağ uzanım, mediastinal yapıların % 50'den fazla oranda tümöral doku ile çevrelenmesi tümör yayılımını gösteren MR bulgularıdır.²⁸



Resim 3. Epitelyal MPM tanılı 64 y kadın olgu: A. Apikal alandan geçen BTT kesitinde sağ göğüs duvarında ve mediastinal plevrada düzensiz kalınlaşma (oklar), B. Kontrastlı T1-ağırlıklı koronal, C. Yağ baskılı T2 -ağırlıklı sagittal MR görüntüsünde sağ apekte lokalize kitlenin göğüs duvarına (ok) ve medias-tene (kısık ok) invazyonu görülmektedir. Ayrıca sağ major fissürde ve mediasti-nal plevrada tutulum vardır (ok).

Bugün için klasik uygulamada MRG multiplanar düzeyde konstrüksiyonlara, örneğin koronal kesitlere fırsat vermesi sayesinde plevral patolojileri değerlendir-medede BTT' ne genel olarak üstün olduğu üç yer vardır (Resim 3) (7,29-32) (*Çok kameralı tomografilerde multiplanar kesitlerle bu sorunun kısmen aşıldığı daha önce belirtilmişti;*

1. Malign patolojilerin göğüs duvarının kas tutulumlarını göstermesi,
2. Malign patolojilerin perikardın transmural olmayan (iç yüzeye ulaşmamış) tutulumlarını göstermesi,
3. Malign patolojilerin diyafram ve altı tutulumlarının değerlendirilmesi.

BTT ve MRG anatomik görüntüleme veren yöntemlerdir, morfoloji hakkında bilgi verirler, ancak bu özellikleri nedeniyle aşağıda belirtilen durumlarda yeterli bilgi vermemektedirler:

1. Plevrada tayin edilebilir nodül, kitle, kalınlaşma veya ek bulgular yoksa MRG'nin kontrast açılımına rağmen, ayırıcı tanı için görüntülemeye hala sorun vardır; tüberküloz, malign, benign inflamasyon ayırımı yeterince yapı-lamamaktadır,

2. Lenfadenopatilerin patolojik tutulumunu ayırt etmede sorun vardır,
3. Prognoz değerlendirme için yeterli değildirler,
4. Tedaviye cevap ölçümü için yeterli değildirler,
5. Nüksü yakalamak için erken yöntemler değildirler,
6. Nodül, kitle veya tipik kalınlaşma olmayan durumlarda histopatolojik tanı için tam doğru yerin tayini konusunda MRG için yeterli araştırma yoktur.

ULTRASONOGRAFİ

Toraks ultrasonografisi plevral patolojilerin tanısındaki önemli yararlılıklarına uygun ölçüde yaygın kullanılmamaktadır. Akciğer grafilerinde plevral sıvı miktarı ortalama 150 ml'ye ulaştığında görünür hale gelirken, ultrasonografi ile çok daha az miktardaki plevral sıvılar tespit edilebilir.

Göğüs duvarı en iyi 5-7,5 MHz frekansında lineer probe ile, akciğer ve plevra patolojileri daha düşük frekanslı 3.5 -5 MHz konveks prob ile, damarsal yapılar ise daha yüksek frekanslı, 10-13 MHz problemler ile görüntülenebilirler.^{33,34}

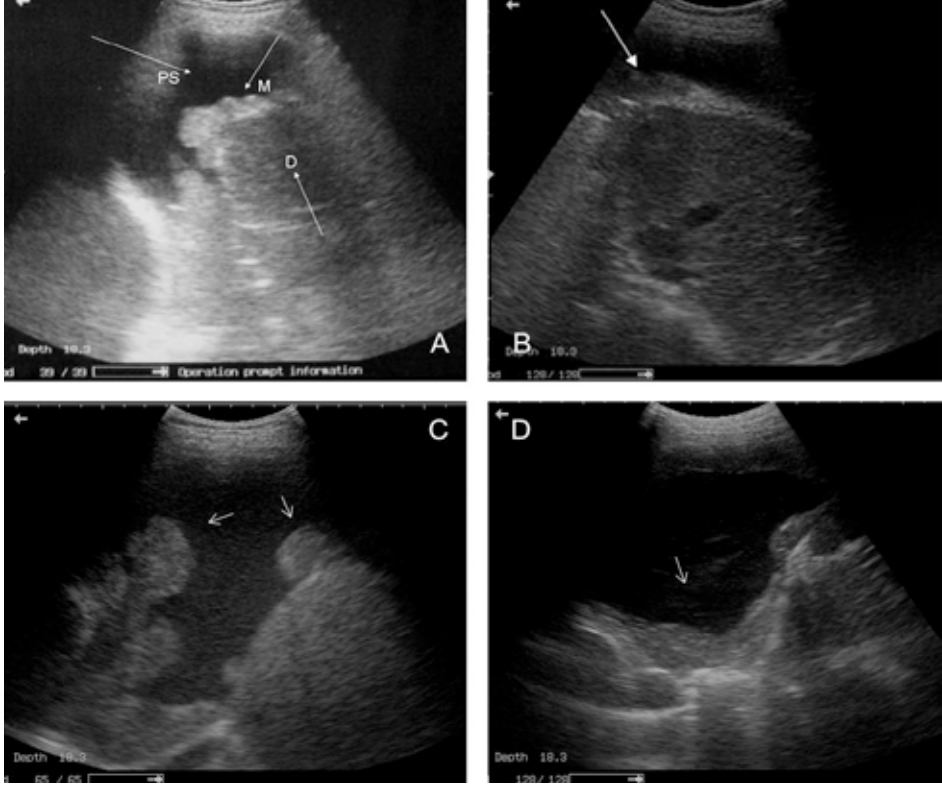
Torasik ultrasonografi kullanım alanları aşağıda belirtilmiştir:

1. Plevral aralıkta az miktarda sıvı tayini,
2. Plevral aralıkta hava tayini,
3. Loküle – ankiste sıvı tayini, ampiyem ayırımı,
4. Plevrada düzensizlikler, kitle, nodül tayini,
5. Diyaframın değerlendirilmesi,
6. Plevral veya periferik akciğerden invaziv örnekleme için lokalizasyon, torosentez, sıvı drenajı, tüp yerleştirimi amacıyla lokalizasyon yapma.

- Ultrasonografide plevra ve diyafram ekojenik görüntü verir (açık-beyaza kaçan renk).
- Akciğer hiperekojendir (beyaz görüntü).
- Normal plevra boşluğu iki plevral ekojen çizgi arasında hipoekoik (siyah hat) olarak görülür.
- Plevral sıvı, özel durumlar dışında -ampiyem, kist hidatik sıvısı- anekoiktir (siyah); iki plevral-ekojenik hat arasında hipoekojen (siyah alan) şeklinde görüntü verir.
- Kollobe akciğer sıvı içinde kısmen ekojenik (açık renk) bir yığın halinde görülür ve solunum hareketleri ile koşut hareketleri tanınmasına yardımcı olur.

- Plevral veya periferik akciğere ait yumuşak doku kitelleri, plevral kalınlaşmalar da anekojenik (siyaha doğru) görüntü verirler.

Göğüsün ön ve arkadan ultrasonografi ile optimal değerlendirilebilmesi için hasta oturur pozisyonda olmalıdır. Kosta aralarının dar olduğu hastalarda eller boynun arkasında birleştirilecek şekilde havaya kaldırılmış olmalıdır.



Resim 5. A. Diyafram (D) üzerinde metastatik (M) nodüler lezyonlar ve plevral sıvı (PS). B. MPM olgusunda diyafragmatik plevrada düzensiz kalınlaşma. C. Akciğer ve diyafram üstünde nodüller (ok). D. Diyafram ve akciğer üzerinde nodüler diffüz plevral kalınlaşma (ok).

Paryetal ve visseral plevral alan arası 1 mm'den küçüktür. Paryetal plevra daha kalın ekojenik bir görünüm sergilerken visseral plevra ultrasonografi ışınlarından kaynaklanan artefakt nedeni ile daha buğulu-bulanık görülür. Her iki plevral yaprak standart ultrasonografik değerlendirmede nadiren görüntülenebilir. Paryetal plevra solunum ile hareket etmezken visseral plevra hareket eder.

Malign plevral patolojilerde ultrasonografi ile plevral kalınlaşma, kostal paryetal ve tik plevrada nodüler değişiklikler görülebilir. Plevral nodüller ultrasonografide

ekojeniktir, yuvarlak veya polipoid olabilir, plevral sıvıdan veya çevre dokudan sınırları belirgin olarak ayrılmıştır.^{34,35}

Visseral plevrada nodül veya benzeri lezyonların tespiti akciğer yüzeylerinin oluşturduğu artefaktlar nedeni ile zordur.³³

MPM olgularında en sık rastlanabilecek bulgular düzensiz, sınırları belirsiz, yer yer açılanmalar yapmış plevral kalınlaşmalar veya eğer varsa nodüller şeklinde elde edilebilecek görüntülerdir.³⁵ Yüksek rezolüsyonlu transduserler kullanılarak göğüs duvarı ve diyafram invazyonu görülebilir.

Plevra hareketleri inspirasyon ve ekspirasyon esnasında görüntülenebilir. Diyaframa yakın solid lezyonların görüntülenmesi öksürme veya derin nefes alıp verme gibi özel manevraları gerektirir. Prob kostaların görüntüye engel olmasını önlemek ve interkostal aralıktan akciğer yüzeyini en iyi görüntüleyebilmek amacı ile longitudinal ve transvers hareket ettirilir. Akciğerin alt yüzü abdominal açıdan görüntülenebilir.³³⁻³⁵

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Asbest teması olan bir hastanın akciğer grafisinde plevral sıvı veya plevral nodüler tutulum/kalınlaşma bulguları varsa MPM kaygısı dikkate alınmalıdır.	B
BTT ve MRG anatomik görüntüleme veren yöntemlerdir, morfoloji hakkında bilgi verirler.	A
Kontrastlı BTT MPM'ya bağlı plevral lezyonların lokalizasyonlarında, lezyonların yaygınlığının ortaya çıkarılmasında ve tedaviden sonra olguların takibinde rutin olarak kullanılabilir.	A
MRG göğüs duvarı, diyafram ve perikard tutulumunu göstermede daha duyarlıdır. Ancak çok kesitli, multiplanar BTT bu alanlarda MRG'ye benzer ölçüde bilgi verebilir.	C
BTT veya ultrasonografi plevra iğne biyopsilerinde yol gösterici olarak kullanılmalıdır.	B
MPM tanılı hastada BTT çekilirken kontrendikasyon yoksa kontrast madde kullanılması, toraks ve üst abdomen birlikte çekilmesi uygundur.	B

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Organising Committee. Guidelines for the Dignosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. Asbestos Diseases Research Institute; Sydney: 2013

Öneriler	Düzyey
Şüpheli veya kesin malign plevral mezotelyoma tanısı olan hastalar tedavi planı için kontrastlı toraks ve batin bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmelidir.	A
Bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi, iğne biyopsisi kılavuzluğunda ve plevral efüzyonun drenajında kullanılmalıdır.	B
Bilgisayarlı tomografi ve/veya PET-BT değerlendirilmesi öncesi plörodezis yapıp yapılmadığı konusunda bilgi sahibi olunmalıdır.	B
Manyetik rezonans görüntüleme malign plevral mezotelyoma hastalarının rutin değerlendirmesinin bir parçası olmamalıdır.	B
Godoloniumlu manyetik rezonans görüntüleme, özel durumların aydınlatılması gerektiği takdirde, diyafram, endotorasik fasya ve göğüs duvarındaki tümör invazyonunu değerlendirmede veya invaziv işleme bağlı göğüs duvarına tümörün lokal yayımını değerlendirmede yararlı olabilir.	C

KLİNİK PRATİK HUSUSLAR

Klinik pratik hususlar
Malign plevral mezotelyoma görüntülemesinde yeni jenerasyon spiral tomografi kullanılmalıdır.

“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Göğüs radyografileri genellikle tek taraflı plevral sıvı veya kalınlaşmayı gösterir. MPM'nın tanısında tek başına göğüs radyografisi kullanılmamalıdır (Düzyey 1A).

Bilgisayarlı toraks tomografi, MPM'nın kesin tanısı için elverişli değildir ancak, diffüz veya nodüler plevral kalınlaşma hastalığı akla getirir (Düzyey 1A).

MRG, MPM'nın tanısında uygun değildir (Düzyey 1B).

KAYNAKLAR

1. Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg SO. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Current Opinion Oncol* 2003; 15: 131-138.
2. Light RW. *Pleural diseases*. Baltimore: Williams&Wilkins; 1995.
3. Light WR, Broaddus VC. Pneumothorax. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 2043-2060.
4. Wechsler RJ, Rao UM, Steiner RM. The radiology of thoracic malignant mesothelioma. *Crit Rev Diagn Imaging* 1984; 20: 238-310.
5. Heller RM, Janower ML, Weber AL. The radiologic manifestations of malignant pleural mesothelioma. *Am J Roentgenol Radium The Nucl Med* 1970; 108: 53-59.
6. İsmail-Khan R, Robinson LA, Williams CC, et al. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *Cancer Control* 2006; 13: 255-263.
7. Kawashima A, Llbshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *AJR* 1990; 155:965-969
8. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1364-1370.
9. Evans AL, Gleeson FV. Radiology in pleural disease: satate of art. *Respirology* 2004; 9: 300-312.
10. Metintaş M, Özdemir N, Işıksoy S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomog* 1995 19: 370-374.
11. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942-947.
12. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997; 10: 1150-1156.
13. Nishimura SL, Broaddus VC. Asbestos-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 311-329.
14. Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, Winant C, Sergent G, De Vuyst P. Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure. *Eur Respir J* 1998; 11: 1021-1027.
15. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, et al. Clinical role of f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002; 122: 1918 - 1924.
16. Metintas M, Uçgun İ, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002; 41: 1-9.
17. Leung AN, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR* 1990; 154: 487-492.
18. Özkan R, Adapınar B, Kaya T ve ark. Malign ve benign plevral lezyonların ayırıcı tanısında bilgisayarlı tomografi bulguları. *TRD* 1996; 1: 238 – 243.
19. Hierholzer J, Luo L, Bittner RC, et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest* 2000;118:604-609
20. Mirvis S, Dutcher J.P, Haney PJ, Whitley NO, et al. CT of malignant pleural mesothelioma. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140: 665-670.
21. Rabinowitz JG, Efremidis SC, Cohen B, et al. A comperative study of mesothelioma and asbestosis using CT and conventional chest radiography. *Radiology* 1982; 144: 453-460.
22. Rusch VW, Godwin JD, Shuman WP. The role of computed tomography scanning in the initial assessment and the follow-up malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 96: 171-177.
23. Şahin AA, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey: CT findings in 84 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:533-537.
24. Müller NL. Imaging of the pleura. *Radiology* 1993; 186: 298-309.
25. Wang Z J, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: Evaluation with CT, MR imaging and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105-119.
26. Mc Loud TC. CT and MR in pleural disease. *Radiol Clin North Am* 1998; 19: 261-276.
27. Falaschi F, Battola L, Mascaldi M et al. Usefulness of MR signal intensity in distinguishing benign from malignant pleural disease. *AJR* 1996; 166: 963-968.

28. Patz EF Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:961-966
29. Knuutila A, Kivisaari L, Kivisaari A, et al. Evaluation of pleural disease using MR and CT. With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol.* 2001; 42: 502-507.
30. Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, Patz EF Jr. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol.* 2002; 29: 26-35.
31. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *RadioGraphics* 2004; 24 :105-119.
32. Salgado RA, Corthouts R, Parizel et al. Malignant pleural mesothelioma with heterologous osteoblastic elements: computed tomography, magnetic resonance, and positron emission tomography imaging characteristics of a rare tumor. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 653-656.
33. Beckh S, Bölskei PL, Lessnau KD. Real-time chest ultrasonography; a comprehensive review for the pulmonologist. *Chest* 2002; 122: 1759-1773.
34. Herth FJF, Becker HD. Transthoracic ultrasound. *Respiration* 2003; 70: 87-94.
35. Reuss J. The pleura. In: Mathis G (ed) *Chest Sonography*, 2nded. Berlin: Springer; 2008: 23-47.
36. Koh DM, Burke S, Davies N, Padley SPG. Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications. *Radiographics* 2002; 22: e1.

NÜKLEER TIP UYGULAMALARI

Metin yazarları

Fuat Dede, Zeki Dostbil

Panel

Nuri Çağatay Cimşit, Emre Entok,
Fuat Dede, Kemal Ödev,
Muzaffer Metintaş, Ragıp Özkan,
Zeki Dostbil

NÜKLEER TIP UYGULAMALARI

FDG-PET/BT GÖRÜNTÜLEME

Endikasyonlar

Tanı aşamasında

Tekrarlayıcı plevral efüzyon ve/veya plevral kalınlaşma varlığında; tanı amacıyla standard onkolojik FDG PET/BT görüntülemesi yapılır. Burada dikkat edilmesi gereken durum; FDG PET/BT incelemesinin talk plörodezis öncesi yapılmasıdır. Bu gereklilik; plörodez işleminin yıllar boyu devam eden ciddi inflamasyona neden olmasıdır. Bilindiği gibi inflamatuvar hücreler yüksek metabolik aktivite göstererek FDG PET/BT’de hatalı pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu duruma takiplerde de azami dikkat edilmeli, hipermetabolik plevral sahalar BT kesitlerinde hiperdens görümlü talk depozitlerinin eşlik edip etmediği araştırılarak raporda bu durum belirtilmelidir.¹

Her ne kadar FDG PET/BT, benign plevral hastalığın malign hastalıklardan ayırt edilmesinde başarıyla kullanılmaktaysa da, yüksek glikolitik metabolizmaları nedeniyle diğer plevral malignitelerle (plevral metastaz, sarkom vb.) MPM’nın ayrımını net olarak yapamaz.¹

Tablo 1. FDG PET/BT, Tanı aşamasında sıklıkla karşılaşılan tuzaklar.

Yanlış negatif durumlar	Yanlış pozitif durumlar
Küçük tümör boyutu	Talk plörodezis
Düşük gradlı tümör	Ampiyem

Bazı MPM hastalarında diffüz plevral kalınlaşma izlenmesine karşın malignite sadece belli bir odakta bulunmaktadır. Böyle bir durumda uygun biyopsi yerinin saptanmasında morfolojik bilgiden (BT) ziyade metabolik görüntüleme (FDG PET/BT) klavuzluğu tanıda çok daha faydalı olmaktadır.²

Evreleme aşamasında

Histopatolojik olarak MPM tanısı almış hastalarda tedavi öncesi evreleme amacıyla standard onkolojik FDG PET/BT görüntülemesi yapılır.¹

İngiltere’den Zahid ve arkadaşları, MPM’nın tanı ve evrelemesinde kullanılacak en iyi görüntüleme metodunu belirleyebilmek amacıyla BT,

MRG, FDG PET ve FDG PET/BT ile ilgili kanıtları derlemiş ve FDG PET/BT’yi gerek tanı gerekse evrelemede kullanılacak en iyi noninvazif yöntem olduğunu belirtmişlerdir.³

Evrelemede PET/BT'nin MRG ve BT üzerine olan üstünlüğü özellikle uzak metastazları göstermedeki başarısızdır. Diğer taraftan PET/BT'nin transperikardiyal ve transdiyafragmatik hastalığın saptanmasındaki kısıtlılığı nedeniyle, bu bölgeler daha dikkatli değerlendirilmelidir.⁴

Radyoterapi (RT) öncesi yeniden evreleme aşamasında

Ekstraplevral pnömonektomi (EPP) sonrası RT yapılması planlanan hastalarda, toraksın kontralateral tarafı, abdomen ya da vücudun herhangi başka bir yerinde uzak hastalığın olmadığına konfirme edilmesi amacıyla çekilir.¹

Prognoz belirlemede

FDG PET/BT'den, MPM'nin tanısında olduğu gibi sağ kalım ve hastalığın nüksünü ön görmeye de kullanılabilir. Sağ kalım, yüksek FDG tutulumu gösteren tümörlerde düşük olanlara göre daha kötü seyretmektedir.⁵

Epitelyal tip MPM'nin FDG afinitesi sarkomatöz ve mikst tip histopatolojiye göre daha düşük düzeydedir.⁶

Takipte yeniden evreleme ve tedavi yanıtının belirlenmesi aşamasında

MPM tanılı hastaların takipleri sırasında yeniden evreleme (tümör belirteçlerinde artış veya yeni bir lezyon gelişiminin gösterilmesi şartıyla) ya da uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla standard onkolojik FDG PET/BT görüntülemesi yapılır. Bazal FDG PET/BT incelemesinin varlığı, tedaviye yanıtın optimum değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Hipermetabolik plevral sahalara BT kesitlerinde hiperdens görünümlü talk depozitlerinin eşlik edip etmediği araştırılarak raporda bu durum belirtilmelidir.

KANTİTATİF PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ

Endikasyon

Cerrahi öncesi değerlendirme aşamasında

Klinik olarak evre I-III olan, histolojik tipi epitelyal veya mikst tip olan olgularda, FEV1 değeri %80'den düşük olan olgular için operabilitenin değerlendirilmesi amacıyla yapılır. Hesaplamalar anterior ve posterior statik görüntülerden, geometrik ortalama yöntemiyle hesaplanır.¹

BÖBREK SİNTİGRAFİSİ

Endikasyon

Radyoterapi (RT) öncesi değerlendirme aşamasında:

EPP sonrası RT yapılması planlanan hastalarda, kontralateral böbrek fonksiyonlarının iyi olduğunun konfirme edilmesi amacıyla çekilir.¹

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
MPM hastalarında tümör yükü fazla değilse, plevral kalınlaşma - plevral lezyonlar 1 cm'nin altında ise PET negatif bulgu verebilir. Hastaların tanı aşamasında bu durum önemlidir. Hastada klinik ve/veya radyolojik olarak MPM kaygısı varsa PET negatifliği olsa da tanı çalışmaları devam etmelidir.	B
MPM hastalarında kullanılacağı zaman PET ve BT ortak kullanılmalı ve füzyon görüntüler elde edilmelidir.	A
PET-BT uzak metastaz ve gerektiğinde mediastinal lenf nodu değerlendirilmesi için daha uygun yöntemdir.	A
Radikal cerrahi tedavi uygulanacak hastalarda PET-BT ile değerlendirme yapılmalıdır.	B
Mediastenin değerlendirilmesinde PET ile BT arasında uyum yoksa invaziv değerlendirme yapılmalıdır.	B
Kemoterapi cevabının BTT ile değerlendirilmesinin yetersiz olduğu hastalarda önceden kullanılmışsa tekrar PET-BT ile ölçüm yapılması uygundur.	C

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Öneriler	Düzyey
FDG-PET olası lenf nodu tutulumu ve uzak metastatik hastalık saptanmasında bilgisayarlı tomografiden daha duyarlı bir yöntemdir ve buralardaki hastalığın varlığı tedavi planını etkileyeceği zaman uygulanmalıdır.	A
FDG-PET gereken durumlarda bu yöntem “FDG-PET Bilgisayarlı Tomografi” birlikteliği ile kullanılmalıdır.	A
FDG-PET ile SUVmax veya TGV ölçümü malign plevral mezotelyoma hastalarında prognostik bilgi sağlar.	C
Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kantitatif FDG-PET parametrelerinin kullanılması sağ kalım beklentisi için bilgi verir.	B
Bilgisayarlı tomografi ve/veya PET-BT değerlendirmesi öncesi plörodezis yapıp yapılmadığı konusunda bilgi sahibi olunmalıdır.	B
Radikal cerrahi tedavi sonrası rekürrens tayininde diğer görüntüleme yöntemleri şüpheli bilgi verirse PET-BT uygulaması gerekir.	B
Cerrahi sonrası rekürrens tayininde PET-BT’de ölçülen SUVmax değeri sağ kalım için bilgi verir.	C

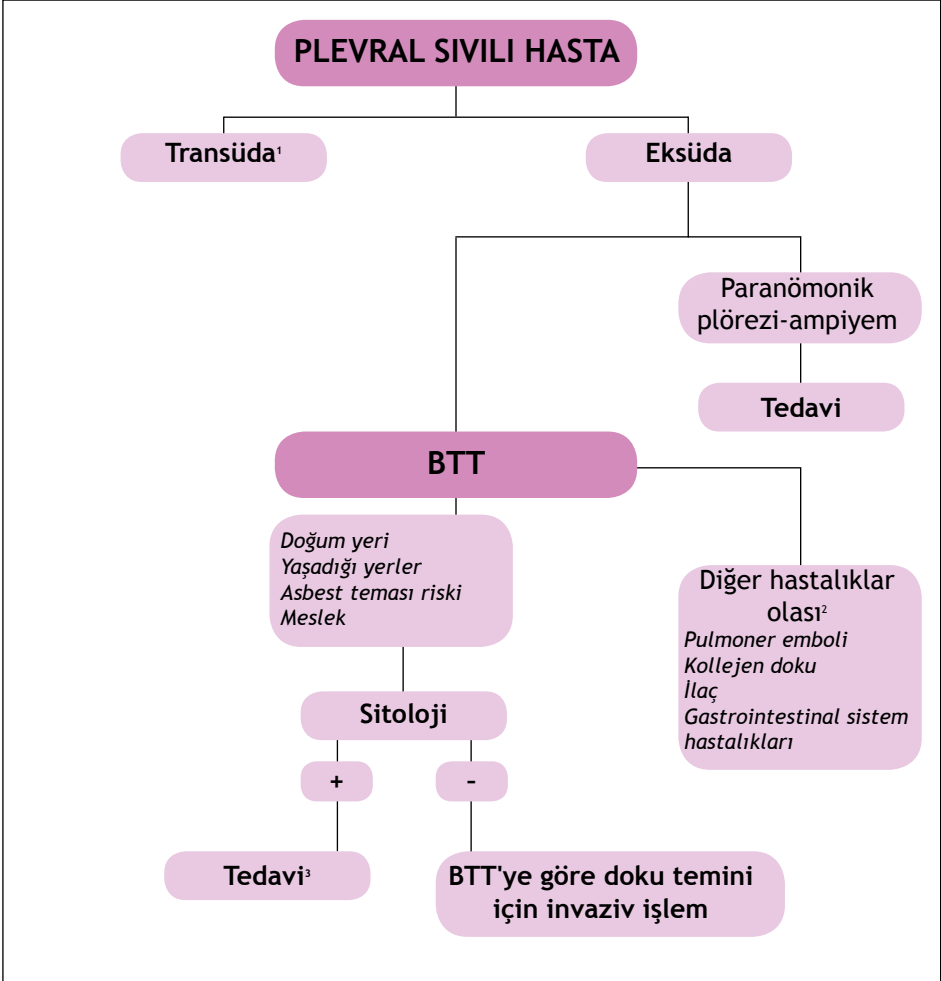
“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

PET mezotelyomanın tanısında hali hazırda faydalı değildir (Düzyey 1C).

KAYNAKLAR

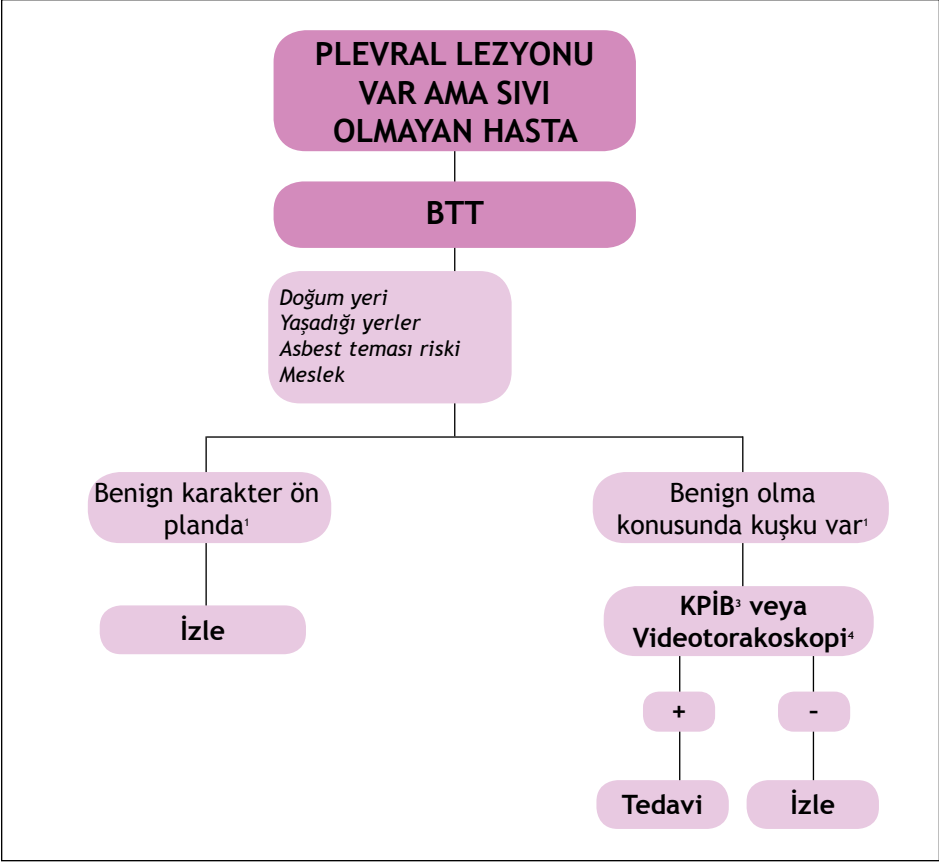
1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Malignant Pleural Mesothelioma. (Version 2.2012) J Natl Compr Canc Netw 2012; 10: 26-41
2. Wang ZJ, Reddy GB, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. Radiographics 2004; 24: 105-119.
3. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural_mesothelioma? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011; 12: 254-259.
4. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 129: 1364-1370.
5. Sharif S, Zahid I, Routledge T, Scarci M. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural_mesothelioma? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011; 12: 806-811.
6. Desai SR, Hansel DM. Pleural tumors. In: Husband JE, Rerzneck RH (eds). Imaging in oncology 2nd ed. London: Taylor & Francis; 2004: 145-158.

KLİNİK, LABORATUVAR ve GÖRÜNTÜLEME DEĞERLENDİRMELERİ SONRASI ÖNERİLEN TANI ALGORİTMALARI



¹Hastanın klinik tablosu ile transüda sonucu uyumlu değilse ikinci kez biyokimyasal sıvı analizleri yapılır. Sonuçlar yine uyumlu değilse ve klinik olarak transüda nedeni olacak bir sorun saptanmamışsa sıvı eksüda gibi davranılır. ²Diğer hastalıklar yönünden sonuç alınamamışsa sitolojik inceleme sürecine dönülür. ³Sitolojik inceleme sonucu MPM şüphesi tam ayırt edilememişse doku tanısı önerilir.

BTT: Bilgisayarlı toraks tomografisi.



¹Radyolog tarafından yapılan değerlendirme. ²Plevral lezyonun benign plevral patoloji olduğu konusunda klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak uyum yoksa invaziv tanı işlemlerine geçilmelidir. Bu konuda PET de fikir verebilir. Ancak plevral lezyonların dağılımı, yerleşimi, kalınlığı ve kanser tutulumlarında adenokanser sıklığı nedeniyle PET negatifliği benign karakter konusunda karar vermek için yeterli değildir. ³KPİB, BTT veya ultrasonografi rehberliğinde kesici iğne ile yapılmalıdır. ⁴KPİB sonucu fibrinöz plörit gelirse hastadaki risk faktörleri dikkate alınarak VATS önerilir veya hasta izlemeye alınır.

KPİB: Kapalı plevra iğne biyopsisi, **PET:** Pozitron emisyon tomografi,

BTT: Bilgisayarlı toraks tomografisi, **VATS:** Videotorakoskopi.

TANIDA İNVAZİV YÖNTEMLER

Metin yazarları

Abdurrahman Şenyiğit, Muzaffer Metintaş

Panel

Abdurrahman Şenyiğit, Adil Zamani,
Ahmet Erbaycu, Ahmet Selim Yurdakul,
Akif Özgül, Ali Kadri Çırak, Alper Toker,
Atilla Saygı, Ayşe Yılmaz, Cansel Atinkaya
Öztürk, Dilek Ernam, Dursun Tatar,
Erdoğan Çetinkaya, Figen Deveci,
Erdal İn, Gülcihan Özkan, Güntülü Ak,
Hasan Batirel, Hasan Kahraman,
Hatice Selimoğlu Şen, Meral Gülhan,
Murat Kıyık, Muzaffer Metintaş,
Nazan Şen, Nilgün Yılmaz Demirci,
Nur Dilek Bakan, Ömer Özbudak,
Önder Öztürk, Saadettin Çıkrıkçioğlu,
Sedat Altın, Serdar Berk, Serhat Çelikel,
Talat Kılıç, Toros Z Selçuk, Ülkü Yılmaz

TANIDA İNVAZİV YÖNTEMLER

Malın plevral mezotelyoma (MPM)'nın tanısı esas olarak tümör dokusunun histopatolojik incelemesini gerektirdiğinden klinik tanı / ayırıcı tanı sürecinde invaziv işlemler -özel durumlar hariç- gerekli olmaktadır.

MPM tanısında sito/histopatolojik tanı için örnek elde etmek amacıyla torasentez, kapalı plevra iğne biyopsisi (perkütan plevral biyopsi), medikal torakoskopi (MT), videotorakoskopi (VATS), torakotomi, özel durumlarda endoskopik ultrasonografi rehberliğinde iğne biyopsisi ve gerektiğinde metastaz alanlarından biyopsi yöntemleri kullanılabilir.

TORASENTEZ

Klinik yakınma ve bulgularla nedenden emin olunulmadığı tüm plevral sıvılarda tanı / ayırıcı tanı amacıyla torasentez endikasyonu vardır.^{1,4} Aşağıda belirtilen durumlarda torasentez yapılmamalıdır:

1. Torasentez kontrol edilmeyen kanama diyatezi olan hastalarda kontrendikedir.
2. Antikoagulan ve özellikle trombolitik ilaç kullanan hastalarda girişim yapılmamalıdır. Bu hastalarda trombosit ya da plazma replasmanı sonrası işlem gerçekleştirilir.³
3. Torasentez sahasında *Herpes zoster* veya piyodermi gibi lokal kutanöz olaylar olması durumunda bu alandan torasentez yapılmamalıdır.

Torasentez fizik muayene ve konvansiyonel grafi rehberliğinde rahatça yapılabilir. Ancak, diyafram yüksekliği gibi bazı durumlarda ultrasonografi son derece yararlı bir yol gösterici olabilir. Basit, ucuz ve hızla kullanılabilen bu yöntemin aşağıdaki durumlarda torasentez öncesi kullanılması önerilir:^{6,7}

1. Diyaframın yüksek olduğu kaygısı varsa (özellikle hiler yerleşimli tümörlerde),
2. Plevral aralıkta yapışıklıklar, poşlar olduğu düşünülüyorsa,
3. Plevral sıvı varlığı konusunda tereddüt varsa,
4. İlk torasentez de sıvı gelmemiş, plevral kalınlaşma kaygısı varsa,
5. Göğüs duvarı kalın kişilerde iğne tercih etmek için.

Tanı amaçlı torasentezin önemli komplikasyonları yoktur. En sık gelişebilecek komplikasyon pnömotorakstır (%4-30).^{5,8,9} Ayrıca dramatik bir tabloya neden olan vazovagal refleks ve nadir de olsa plevra enfeksiyonları gelişebilir.

Vazovagal refleks

Bazen torasentez bradikardi, azalmış kalp atım hacmi, bunun sonucunda kardiyak output ve kan basıncında düşmeyle karakterize vazovagal refleksi uyurabilir. Bu reaksiyon 1 mg IM atropin ile bloke edilebilir, işlemi sonlandırmak ve hastayı trandelenburg pozisyonuna getirmek gerekir. Bu amaçla işlem öncesi premedikasyona gerek yoktur.

Yaklaşık olarak tüm plevral infeksiyonların % 2' si torasentez ile plevra boşluğunun kontaminasyonuna bağlıdır. Bu sebeple işlem sırasında steril çalışılmalıdır.

Tanı amaçlı torasentez sırasında interkostal arterin yaralanması ile hemotoraks nadiren oluşabilir. Yaşlılarda interkostal arterler gerginliklerini kaybederek kıvrımlaşabilirler. Böylece hemotoraks uygun tekniğe rağmen gelişebilir.²

Torasentez sırasında kullanılan materyalden hekim ve yardımcı personele HIV veya hepatit B virüsü geçme riski olduğu çalışma sırasında akılda tutulmalıdır.²

PLEVRA İĞNE BİYOPSİSİ

Plevra iğne biyopsisi (PİB), özel bir iğne yardımıyla paryetal plevradan histopatolojik inceleme için doku örneği alınmasıdır. Teknik torasenteze benzemesine karşın daha invaziv bir işlemdir. Eksüda vasfında plevral sıvısı olup nedeni diğer incelemelerle belirlenemeyen hastalarda endikedir.

PİB, malign veya tüberküloz plörezi olgularında tanıya yardımcı olabilir. Ancak MPM'lı hastalarda kör yapılan PİB ile tanı başarısı % 40-50 civarındadır. Temel sorun plevranın görülmeden rastgele örnek alınmasıdır. İşlemin bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılması tanı değerini artırır.^{10,11}

PİB'nin kör işlem olarak yapılması plörezi tüberküloz riski yüksek hastalar hariç artık önerilmemektedir (3,11,12).

PİB'nden önce hastada aşağıdaki durumlara dikkat edilir:

- İyi bir anamnez ve fizik muayene,
- Hb ve trombosit sayımı,
- aPTT, PT ve INR tetkikleri,
- Akciğer grafisinde göğüs duvarı, kalp, diyafram, mediasten ilişkisi.

Hangi durumlarda PİB uygulaması kontrendikedir?:^{2,4,13}

PİB' nin ana kontrendikasyonu kontrol edilemeyen kanama diyatezidir.

Hasta antikoagülan alıyorsa kesilmeli (aspirin 2 gün, clopidogrel 5 gün, warfarin 4-5 gün önce), kanama parametreleri uzamışsa normal değerlere gelene kadar yapılmamalıdır.

Trombosit sayısı $50.000/mm^3$ ün altında ise yapılmamalıdır (zorunlu veya acil durumlarda işlemden önce trombosit süpsansiyonları veya aferezi verilerek yapılabilir).

Eğer hasta solunum yetmezliğinde ise yapılmamalıdır.

Ampiyem, parapnömonik plörezi varlığında yapılmamalıdır

Piyodermi veya *Herpes zoster* gibi lokal kutanöz lezyonlarda kontrendikedir.

Kooperasyon kurulamayan hastada kontrendikedir.

Diğer akciğerde sıvı, pnömotoraks, plevral kalınlaşma, atelektazi vb sorunlar varlığında, işlem tarafında pnömotoraks veya kanama olursa hastanın riske olacağı unutulmamalıdır. O nedenle diğer tarafta sorun olan hastalarda ya o sorun giderilmesi ya da işlem yapılmamalıdır.

PİB için Abrams, Cope ya da *Tru-cut* iğneleri kullanılabilir.¹⁴ Abrams iğnesi plevradan daha zengin örnekler alınmasını sağlamaktadır. Abrams iğnesinin kullanımını diğerlerine göre daha kolay, kapalı sistemi sayesinde pnömotoraks riski daha düşük, biyopsi örnekleri daha büyük ve terapötik torasentez için ucunun künt olması daha güvenlidir.^{13,14}

PİB için hastaya tanısal torasentezdeki gibi pozisyon verilir. Giriş yeri için genellikle sıvı seviyesinin en az 2 interkostal aralık altı uygun üst sınırdır. Giriş yerinin alt ve lateral sınırları da önemlidir. Yer seçimi konusunda tereddüt olduğunda ultrason kullanılmalıdır. Plevral kalınlaşma olan olgularda diyafram yukarı çıkacağından ultrason rehberliği bu sorunun oluşturacağı komplikasyonları önleyebilir.

Diyafram altından giriş intraabdominal organ laserasyonlarına sebep olabilir.

İnterkostal damarlardan kaçmak için, vertebral kolondan 8-10 cm laterali ve kosta üstü giriş yeri olarak seçilmelidir.

Giriş yerine antiseptik solüsyonla temizlik ve lokal anestezi uygulaması yapılır. Farklı yönlerden biyopsi alınacak olması nedeniyle lokal anestezi geniş bir alana verilmelidir. Anesteziden sonra eğer plevral sıvı aspire edilemiyorsa o aşamada işlemden vazgeçilmeli ya da ultrasonografi ile daha uygun bir alan seçilmelidir.

Nadir olarak plevral efüzyon olmadan da plevral kalınlaşması olan hastalardan plevral biyopsi alınabilir. Ancak bu işlem ultrasonografi veya BT rehberliğinde *Tru-cut* iğne ile yapılır.

Yeterince büyük ve plevra ile uyumlu olduğu görülen en az 3 biyopsi, genellikle de 4-6 adet biyopsi alınması uygundur. İşlem sona erdikten sonra insizyon yeri temizlenerek yara bandı ile ya da gerekirse tek sütür ile kapatılır. Biyopsilerin bir kısmı formolin içine, kalanı da mikrobiyolojik incelemeler için steril serum fizyolojik içine konarak uygun laboratuvarlara gönderilir.^{13,14}

Genel olarak PİB komplikasyonları % 5-9 arasında bildirilmektedir.^{4,13,14} En sık görülen yan etki pnömotoraks olup, sıklığı %3-15 arasında bildirmiştir. Önemli yan etki kanamadır. İnterkostal arter veya ven interkostal aralıktan uygun olmayan girişlerde yaralanırsa hemotoraks gelişebilir. Özellikle diyafram yüksekliği olan ve bu durumun dikkate alınmadığı olgularda plevral biyopsi iğnesi yanlışlıkla karaciğer, dalak veya böbreğe de girebilir. Dalağın penetrasyonu splenektomi gerektirebilir. Bu nedenle sol tarafta torasentez veya plevra biyopsisinin giriş yerini lokalize ederken daha bir dikkat gerekir.

Diğer olası komplikasyonlar ağrı, geçici ateş, hematoma, ampiyem, cilt altı amfizem, vazovagal reaksiyon, girişim yerine tümör yayımıdır.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ REHBERLİĞİNDE PLEVRA İĞNE BİYOPSİSİ

Bilgisayarlı tomografi rehberliğinde plevra iğne biyopsisi (BT-PİB), daha önce değinilen PİB'nin kör yapılması sorununu aşmaya yönelik çabalar sayesinde geliştirilmiş bir yöntemdir.¹⁵⁻¹⁸ Göğüs duvarına bitişik lezyonlarda işlem ultrasonografi ile de yapılabilir.

MPM'lı hastalarda BT rehberliğinde yapılan PİB ile başarılı tanı oranı % 83 olarak bulunmuştur.¹⁰ Benzer yöntem, daha sonraki yıllarda özellikle radyoloji bölümlerinde ve kesici – ince iğneler (*Tru-Cut*) ile değerlendirilmiş ve % 80 üstü başarılı sonuçlar elde edilmiştir. BT- PİB, mezotelyoma tanısı için duyarlılığı % 77 – 93, özgüllüğü % 88-100 olarak belirtilmiştir.^{10,16-21} Bu çalışmalar sonrası daha önce de değinildiği gibi kör yapılan PİB'nin artık terk edilmesi önerilmiştir.

BT rehberliğinde Abrams iğnesi ile plevra biyopsisi

BT rehberliğinde Abrams iğnesi ile plevra iğne biyopsisi (BT-APİB) için hastanın mevcut BT filmi ya da BT kesitlerini içeren CD si yeterlidir. İşlem için tek kullanımlık iğne değil, Abrams iğnesi kullanılabilir. İşlem radyolog tarafından değil, göğüs hastalıkları uzmanı tarafından yapılır. Bu farklılıklar işlemin maliyetinde çok önemli bir düşüğe neden olmaktadır. Çünkü Abrams iğnesi kullanılmaktadır ve zaten PİB gereken her hastanın bir BT'si vardır. BT-APİB'nin güvenlik ve tanı etkinliğinin medikal torakoskopi ile kıyaslandığı randomize çalışmada BT-APİB tanı duyarlılığı % 85.7, medikal torakoskopi % 94.1 bulunmuş, aralarında fark saptanmamıştır. İşlem normal PİB kadar güvenlidir.¹²

Abrams iğnesi ile BT-PİB'nde ana fikir; hastanın mevcut BT kesitlerinin incelenerek, plevradaki lezyonlu yerlerin ya da pleval kalınlaşma alanlarının bulunarak işaretlenmesidir. Ardından bu noktaların belli işaret yerlerinden uzaklıkları iki boyutlu olarak ölçülür. Örneğin skapula alt ucundan 4 cm aşağısı, vertebra spinal çıkıntısından 7 cm laterali. Bu nokta BT çekilir pozisyondaki konumunu oturur veya yatar şekilde alan hastanın üzerinde bulunur ve buradan Abrams iğnesi soku-larak biyopsi yapılır.¹²

BT rehberliğinde kesici iğneler ile pleval biyopsisi

BT rehberliğinde pleval iğne biyopsisi daha çok radyologlar tarafından öne sürül-müş ve uygulanmış bir yöntem olduğundan, ilgili çalışmalarda esas olarak kesici iğne, *Tru-cut* iğne kullanılmıştır. Bu iğnenin kullanıldığı yayınlarda malign pleval patolojiler için duyarlılık % 76-88, özgüllük % 100 olarak rapor edilmiştir.²¹ Kesici iğne, pleval kalınlaşma olan ama pleval sıvı olmayan ya da az miktarda sıvı olan hastalarda, yalnız pleval kitlesi olan hastalarda güvenle kullanılabilir. İleride de değinileceği üzere bize göre en önemli kullanım avantajı burasıdır.

BT'de eğer pleval kalınlaşma ya da lezyon saptanmadı, sadece pleval sıvı göz-lendi ise kural olarak biyopsi için giriş yeri midskapular hat olarak seçilir. Ancak daha önce de değinildiği gibi bu durumda alınan örnek yüzeysel olacaktır ve lezyon ihtiva etme, tanı koyma şansı az olacaktır. Esasen bu durumlarda, ilgili kısımda açıklanacağı üzere, kullanılacak yöntem medikal torakoskopi veya videotorakoskopi olmalıdır.

Az miktarda veya orta miktarda sıvılarda biyopsi giriş yeri ultrason ile belirlenir. Sıvının en fazla ve en serbest olduğu yerden işlem yapılır. Sıvı miktarı çok ise giriş yeri sıvı seviyesinin hemen altı olabilir, ancak giriş yeri seçiminde daima diyafram hattının 2.5 cm üstünde kalınmasına dikkat edilmelidir.^{22,23} İşlem sırasında örnek alınırken hastanın soluğunu tutması istenir. Kesici iğneler için genellikle manuel olan 14-gauge *Tru-Cut* iğnesi kullanılır.^{24,25}

Kesici iğnelerle yapılan biyopsilerin önemli bir avantajı da, yukarıda değinildiği gibi pleval sıvısız hastalarda; pleval kitle, nodüler kalınlaşma veya pleval kalınlaş-ma olan hastalarda da yapılabilir olmasıdır.

Hangi iğne kullanılırsa kullanılsın her işlemden sonra alınan örnekler histopa-tolojik analiz için formolin içinde patoloji bölümüne gönderilir. Tüberküloz kaygı-lı olgularda bir doku örneği tüberküloz doku kültürü için steril şartlarda mikrobi-yoloji bölümüne gönderilmelidir.

Buraya kadar ki bilgiler sonrası dikkat çekmemiz gereken bir husus şudur: Tora-sentez ve kapalı pleval iğne biyopsileri sonrası pleval boşluğa az miktarda da olsa kanamalar olur. Bu kan içeride koagülasyon yolunu başlatabilir. Dolayısıyla kısa süre içinde pleval boşlukta yapışıklıklar, bağlantılar gelişip,

sonraki aşamada gerekecek torakoskopi için plevral boşlukta serbest alan bırakmayabilir. Bu nedenle torasentez sayısını gerektiğinde sınırlı tutup, ilk plevra iğne biyopsisi tanı vermezse ikincisini denememeliyiz. Ayrıca histopatolojik inceleme sonucunu olabildiğince erkenden elde etmeye çalışmalıyız.

MEDİKAL TORAKOSKOPI

Klinik, radyolojik ve laboratuvar çalışmaları ile tanı konulmamış, tanı için doku örnekleme-histopatolojik inceleme gereken eksüda niteliğindeki plevral sıvının eşlik ettiği plevral patolojilerde “medikal torakoskopi”, göğüs hastalıkları ya da göğüs cerrahisi uzmanları tarafından uygulanan güvenli, oldukça etkin ve ucuz bir yöntemdir.²⁶⁻²⁸ MT, yeterli donanımına sahip bronkoskopi salonlarında, lokal anestezi ve hafif sedasyon altında, istemli solunum esnasında uygulanabilir.²⁸⁻³⁰ Son günlerde MT ayaktan hasta şartlarında da kullanılmaya başlanmıştır.

Bazı uygulayıcılar MT’yi, kapalı plevra iğne biopsisine göre daha az damar travması riski nedeniyle, daha güvenli bir işlem olarak kabul etmektedirler.³¹

Malign plevral patolojilerden oluşmuş bir seride MT’nin tanı duyarlılığı % 95, özgüllüğü % 100 olarak belirlenmiştir.³²⁻³⁵ Geniş bir olgu serisinde akciğer kanseri tanısı için duyarlılık % 96, diğer metastazlar için % 96, mezotelyoma için % 92 olarak belirlenmiştir.³¹ MT’ye ait verilen tanı duyarlılıkları videotorakoskopi’ye ait değerler ile hemen hemen benzer olarak verilmektedir.^{28,30,34,36-38}

MT, tanı etkinliğinin oldukça yüksek olması nedeniyle özgün histopatolojik tanı gereken malign plevral tutulum ve tüberküloz plörezi tanısında, makroskopik gözlemin çok önemli olduğu benign asbest plörezi ve romatoid artrit ayırıcı tanısında, ayrıca paramalign sıvı, ilaca bağlı sıvı gibi malign plevral tutulumun dışlanması gereken klinik durumlarda yaygın kullanım yeri bulunmaktadır. Yakın tarihli uluslararası rehberlerin hepsinde MT’nin tanımlanan bu endikasyonlarda kullanımına işaret edilmekte ve önerilmektedir.^{28,34,37,38}

MT için kontrendikasyonlar aşağıda sıralanmıştır. Dikkat edilirse bunların sık karşılaşılabilecek olanları genel olarak göreceli –geçici durumlardır.^{27,34} Göreceli kontrendikasyonlar düzeldiklerinde işleme engel oluşturmazlar.

Mutlak kontrendikasyonlar

- Plevral aralıkta yeterince boşluk olmaması, yoğun yapışıklıklar,
- Koma durumunda veya bilinci kapalı hasta,
- Tip II ağır solunum yetmezliği,
- Vena kava superior sendromu,
- Ciddi pulmoner hipertansiyon,

- Son safha akciğer fibrozisi,
- Hastanın işlemi istememesi.

Göreceli kontrendikasyonla:

- Hastanın genel durum düşüklüğü,
- Şiddetli öksürük nöbetleri,
- Kontrol edilememiş kalp yetmezliği,
- Kontrol edilememiş koroner arter hastalığı,
- Kontrol edilememiş hipertansiyon,
- Hipotansiyon,
- Kanama diatezleri,
- Trombositopeni,
- Göğüs duvarı cilt infeksiyonları,
- Oksijene dirençli hiopoksemi,
- Son üç ayda trombolizis yapılmış olması,
- Ateş,
- Bir saat için tek tarafa dönük yatamama.

İşlemin yapılabilmesi için, plevrada torakoskopun yanlara doğru dönebileceği yeterli boşluk olmalıdır; bu mesafe için 10 cm aralık yeterli olur.

Bazı durumlar MT'nin yan etki riskini arttırabilir:²⁷

- İleri yaş, düşük performans,
- KOAH,
- Kalp yetmezliği, aritmiler, kalp kapak hastalığı,
- Böbrek yetmezliği,
- İnsülin bağımlı diyabet,
- Serebrovasküler hastalıklar,
- Splenektomili hasta.

Ciddi KOAH'lı hastalarda KOAH stabilize edilmeden işlem yapılmamalıdır. Hastalarda PaO₂ 50 mmHg altında ise ya da hiperkapnik iseler MT sırasında alınan sıvıdan daha fazla pnömotoraksi tolere edemeyebilirler, bu hastalarda işlem sırasında işlem pozisyonuna göre oksijen desteği ile oksijenasyonun sağlanacağından emin olunmalıdır. Karşı hemitoraksda plevral kalınlaşma, plevral sıvı, akciğerde yaygın lezyon varlığında da aynı dikkat gerekir. Mümkünse karşı taraftaki sıvı bir veya iki gün önceden boşaltılmalıdır. Aynı dikkat perikart sıvısı için de geçerlidir. Kardiyak sorunu olan hastalarda da kardiyak stabilite sağlandıktan sonra işlem yapılmalıdır. Koagülasyon defektleri işlem öncesi düzeltilmelidir; INR 1.2' nin altında trombosit sayısı tercihan 90.000 /mm³ üstünde olmalıdır.

İşlem için rahatsız edici şiddette öksürüğü olan hastalarda ise işlem öncesi veya işlem sırasında nebulizör ile 2 ml izotonik / 2 ml prilokain karışımı solüsyonun nebulize edilmesi bu rahatsız edici refleksi kırabilir.

MT yapılacak hastada ayrıntılı pulmoner ve kardiyolojik anamnez ile iyi bir fizik muayene en iyi değerlendirmedir. Özellikle göğüs duvarının fiziksel yapısının muayenesi, kostal aralıkların iyi değerlendirilmesi kolay çalışma için yararlı olacaktır.

İşlem öncesi hastanın şu analizlerinin yapılması önerilir

- EKG, serum Hb, trombosit, PT, aPTT, INR seviyeleri,
- Arter kan gazı pO₂, pCO₂, pH veya genel durumu iyi hastada sadece O₂ satürasyon düzeyi,
- Serum BUN, kreatinin ve karaciğer enzimleri,
- Çalışan güvenliği için hepatit belirteçleri,
- Yeni çekilmiş konvansiyonel akciğer grafisi,
- Bilgisayarlı toraks tomografisi (Eğer BT çekilmemişse ultrasonografi ile pleural aralıkta sıvının miktarı, serbest sıvı veya yapışıklıkların olup, olmadığı kontrol edilebilir).

- MT yapılmasında sorun olmadığı anlaşılan ve karar verilen olguda, eğer düşük molekül ağırlıklı heparin alıyorsa işlemden en az 12 saat önce kesilmelidir,
- Aspirin alıyorsa 48 saat önce kesilmelidir,
- Clopidogrel alıyorsa 5 gün önceden kesilmelidir,
- Diğer antikoagülanlar işlemden en az 48 saat önce kesilmeli ve normal INR düzeylerinin oluşmasına dikkat edilmelidir,
- Hasta işlem öncesi 5 saat aç bırakılmalıdır.

İşlemden önce girilecek tarafa hiyatrojenik pnömotoraks yapılır. Bunun için yaklaşık 500 ml sıvı boşaltılıp, takiben boşaltılan sıvı hacmini geçmeyecek kadar hava üçlü musluk takılı 50 ml'lik bir enjektörle içeriye verilir. Ardından PA ve dekubitus yan grafiler çekilerek pleural aralığın ne kadar serbest olduğu, girişin güvenli alanı ve doğru giriş yeri için ön karar verilmiş olunur

İşlemden en az 45 dakika önce atropin 0.5 mg IM ile premedikasyon yapılır. Premedikasyonda ayrıca bir sakinleştirici de kullanılabilir. Aşağıda bilgi verilmiştir.

Premedikasyonda üç amaç vardır: 1 Sedasyon, amnezi ve anksiyetenin alınması, 2. Ağrının engellenmesi, 3. Vaso-vagal refleksin engellenmesi.

Sedasyon için benzodiazepinler tercih edilir; Diazepam veya Midazolam. Ağrı için narkotik analjezik – opioid grubu ilaç kullanılmalıdır; Morfin veya Pethidin. Vaso-vagal refleksi engellemek için de atropin tercih edilir.

Premedikasyonda önerebileceğimiz seçenek aşağıdadır:

İşlemden 45 dakika önce:

- Atropin 0.5 mg SC ve Morfin 10 mg IM.
- İşlem başlarken 1-2 mg IV Midazolam (Gerekirse 30 dakikada bir iki kez daha 1 mg IV Midazolam).

Premedikasyonu takiben hasta masaya alınır, uygun şekilde monitöre bağlanır ve giriş yeri yukarı gelecek şekilde yatırılır. Giriş bölgesi perküsyonla serbest hava yönünden son kez muayene edilir. Eğer radyografiler sonucu veya daha önceki BT sonucu ayrı bir yer belirlenmemişse genellikle orta-arka koltuk altı çizgisi, 5-6. interkostal aralıklar girişe uygun yer olarak seçilir.

Komplikasyonlar

MT, emniyetli, bazı yan etkileri morbidite ve mortalite oranları kapalı plevra biopsisi ya da transtorasik biyopsiden daha yüksek olmayan bir yöntemdir.³⁴ İyi hazırlık yapılmış ve işlemin dikkatli yapıldığı hastalarda ciddi komplikasyonlar oldukça nadirdir. Çeşitli serilerde torakoskopi' nin uzamış hava kaçağı, cilt altı amfizemi, giriş yeri enfeksiyonu gibi major komplikasyon oranı % 3-4, ağrı, taşikardi gibi inör komplikasyon oranı % 8-14, mortalite hızı % 0.01-0.24 olarak bildirilmektedir.^{18,27,34}

MPM'da makrosopik olarak pleural aralıkta gözlenebilecek değişiklikleri şöyle sıralayabiliriz:

1. Nodüler lezyonlar,
2. Kitle veya nodüler lokal alanlar,
3. Lokal pleural düzensizlikler,
4. Lokal şiddetli hiperemik inflamasyon alanları,
5. Plevrada yaygın kalınlaşma.

MPM'da tümör çok yaygın ve ilerlemiş değilse akciğer genellikle normal görünür, lezyonlar paryetal plevra üzerindedir.

MPM'da, özellikle erken olgularda tümörün kendine özgü seyri nedeniyle MT'nin tanıda özel bir yeri vardır. Çünkü MT, hem en uygun ve değişik yerlerden ve yeterli büyüklükte biyopsiler alınarak erken dönemde tanının konulmasına, histopatolojik alt tipin doğru ayırt edilebilmesine hem de akciğerin, perikartın ve diyaframın gözlenmesi ve gerekirse örnekleme imkanı sayesinde doğru evrelemeye imkan sağlar.

VİDEOTORAKOSKOPI

VATS, plevral hastalıkların tanı ve tedavisinde oldukça etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Uygulama ilgili bölümde ayrıntılı olarak işlenmektedir. Burada kısa bir değerlendirme yapılacaktır. VATS, genel olarak özel durumlarda tanı, ama esas olarak cerrahi tedaviler amacıyla gittikçe artan kullanım alanı bulmaktadır. VATS'ın plevral patolojilerin tanısında başarısı % 90'ın üstündedir. Büllöz akciğer ameliyatları, soliter pulmoner lezyonlar, *wedge* rezeksiyonlardan, pnömonektomilere kadar akciğer rezeksiyonları, plörektomi, dekortikasyon, plöroperitoneal şant uygulamaları VATS ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir.³⁹⁻⁴² İşlem öncesi solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları, EKG, tam kan sayımı ve kanama testleri ile hasta değerlendirilmeli, işlem öncesi hastanın BTT'si elde edilerek değerlendirilmelidir.

TORAKOTOMİ

MT ve VATS uygulamalarındaki gelişmeler sonucu tanı amaçlı torakotomi günümüzde oldukça ender durumlarda kullanılmaktadır. Daha çok, diğer yöntemlerle tanı konulamayan, tanı ve aynı seansta tedavi amaçlı cerrahi işlemin mümkün olduğu hastalarda kullanılır.⁴ Konu ilgili bölümde daha geniş olarak işlenecektir.

TANIDA DİĞER İNVAZİV YÖNTEMLER

Endobronşial ultrasonografi ve özefajial endoskopik ultrasonografi rehberliğinde ince iğne biyopsisi

Endobronşial ultrasonografi rehberliğinde ince iğne biyopsisi (EBUS) ve uygun lokalizasyonda lenf nodu tayin edildiği takdirde özefajial endoskopik ultrasonografi rehberliğinde ince iğne biyopsisi (ÖUS), son yıllarda akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri ile kullanımı gittikçe yaygınlaşan yöntemlerdir.⁴³⁻⁴⁶ MPM'nin lenf nodu tutulumunun tayin edilmesi hem tedavi kararı vermede hem de prognoz tayininde önde gelen parametrelerden birisidir. Ancak, ileri cerrahi işlemler dışında klinikte kullanılan mevcut yöntemlerin tatmin edici duyarlılıkları henüz elde edilememiştir. Bu noktada, EBUS/ÖUS, akciğer kanserindeki kullanımının yaygınlığından beklenmedik ölçüde sınırlı çalışmaya konu olmuştur. Bu durumun üç olası nedeni olabilir:

1. MPM'da tanı amacıyla alınacak doku örneğinin immünohistokimyasal yöntemlerle analizine izin verecek ölçüde büyük olması ve yeterince submukoza örneği de içermesi gerekir. EBUS/ÖUS bu konuda mediastenden alınacak örnek açısından yetersiz kalabilir.
2. MPM tanısında mediastinal plevrada belirgin tutulum varsa, o olguda zaten PİB veya MT ile tanı konulabilmesi EBUS/ÖUS gereksinimi bırakmamaktadır.
3. MPM'da mediastinal plevranın da sıklıkla tutulması nedeniyle bu bölgedeki tümöral yapının lenf nodundan ayırımının akciğer kanserine göre her olguda kolay olamamaktadır. Dolayısıyla lenf nodu analizi amaçlandığı için çoğu olguda EBUS/ÖUS yerine cerrahi değerlendirme tercih edilmektedir.

Konu ile ilgili bugüne değin yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmada mediastinal lenf nodu tutulumunun tayin edilmesi amaç edinilmiş, tanı konusu dikkate alınmamıştır. Dört ayrı çalışmada mediastinal lenf nodu tutulumu tayin edilen hasta oranı % 30.4, 32, 38 ve 14.2 olarak belirlenmiş, duyarlılıkları ise akciğer kanserine göre düşük oranda kalmıştır.⁴³⁻⁴⁶

MPM'nin sadece tanısına yönelik EBUS/ÖUS ile yapılmış çalışma yoktur. Bu konu ilgiye açıktır.

Mevcut çalışmalar sonucu bugünkü bilgilerimize göre EBUS/ÖUS;

- MPM olgularında mediastinal lenf nodu tutulumu için görüntüleme yöntemleri çelişkili bilgi veriyorsa, mediastinal lenf nodu örnekleme için EBUS/ÖUS ilk aşamada tercih edilebilecek invaziv yöntem olabilir.
- MPM takip eden kliniklerde, takip sırasında mediastinal lenf nodu gelişimi olursa bu olgularda da nüks açısından ilk işlem EBUS/ÖUS olabilir.

Lenf nodu tutulumu görüntüleme yöntemi ile tespit edilmiş hastalarda EBUS/ÖUS örnekleme MPM için pozitif ise karar vermede bu bulgu yeterlidir. Negatif ise ileri invaziv işlem yapılmalıdır (Bkz. Rehberin "evreleme" ile ilgili bölümleri).

Mezotelyomaya bağlı metastazlardan alınan biyopsiler

Bazı mezotelyoma olgularında, özellikle göğüs duvarı üzerindeki lokal yayım yerlerinden alınan biyopsilerden mezotelyoma tanısı gelebilir. Ancak bu işlemler daha çok o lezyonun mezotelyoma olduğunu tespit etmek veya doğrulamak için yapılır.

İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİNİN GENEL DEĞERLENDİRMESİ

Malign plevral mezotelyoma (MPM) histopatolojik tanısı için doku elde etmede kullanılan invaziv yöntemlerin bugün genel kabul gören değerlendirmeleri aşağıdadır:

1. Kör yapılan kapalı plevra iğne biyopsisi, lezyon görmeden örnek alındığı için düşük tanı başarısına sahiptir ve bu nedenle tüberküloz plörezi riski yüksek hastalar dışında artık kullanılmaları önerilmemektedir.^{11,18,20}
2. MPM'li hastaların klinik başvurularında yapılan bilgisayarlı toraks tomografi değerlendirmelerinde hastaların büyük çoğunluğunda plevral sıvının yanı sıra plevral kalınlaşma, nodül gibi değişikliklerin de saptandığı belirtilmektedir.^{47,48}
3. Bilgisayarlı tomografi rehberliğinde yapılan plevra iğne biyopsilerinin tanı başarısı % 80'e ulaşabilmektedir.^{10-12,17,18,20}
4. MT veya VATS plevral hastalıkların ve MPM'nin tanısında tanı başarısı %90'ın üstüne ulaşabilen, oldukça güvenli tanı yöntemleridir.²⁸⁻³⁶

5. MT imkanı olmayan hastanelerde VATS tercih edilmelidir.
6. MPM' lı hastaların ilk tanı aşamasında hangi invaziv yöntemin seçilmesi gerektiği; hangi hastada KPİB, hangi hastada MT yapılmasının tercih edileceği önemlidir.
7. MT sonrası uzun dönem takipte “yanlış negatiflik oranı” %15-16 olarak gözlenmiş, yanlış negatifliğin MPM olguları için önemli olduğu belirlenmiştir.⁴⁹⁻⁵²
8. MT sonrası malign plevral hastalık için yanlış negatiflik oranı işlemin yapıldığı kliniğin bölgesel mezotelyoma sıklığından etkilenir.
9. MT sonrası tanının fibrinöz plörit geldiği olgularda ne yapılması gerektiği, yani olguların gözlenmesi mi yoksa VATS ya da açık akciğer biyopsisine mi verilmesi gerektiği konusu önemlidir. Bu konuda klinikler yöresel özelliklere göre karar vermelidirler.

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Antitümöral tedavi yapılmayacak hastalarda sitolojik incelemede atipik mezotelyal hücrelerin görülmesi tanı için yeterlidir.	C
MPM' tanısında kliniğin uygun olmasına göre medikal torakoskopi veya videotorakoskopi önerilen tanı yöntemidir.	A
Lokal lezyonu olan veya plevral kalınlaşmaları olan hastalarda görüntüleme yöntemi altında plevra iğne biyopsisi ilk işlem olarak yapılabilir.	B
Plevra iğne biyopsisi, plevra tüberkülozu klinik kaygısı yüksek hastalar hariç kör işlem olarak yapılmamalı, genel olarak tüm hastalarda BTT veya ultrasonografi rehberliği kullanılmalıdır.	A
MPM olgularında mediastinal lenf nodu tutulumu için görüntüleme yöntemleri çelişkili bilgi veriyorsa mediastinal lenf nodu örneklemesi için EBUS/ÖUS ilk tercih edilecek minimal invaziv yöntem olabilir.	C
MPM'da görüntülme yöntemleri ile tayin edilen mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde, cerrahi şansı olan hastalar için EBUS/ÖUS mediastinal lenf nodu tutulumu göstermemişse, mediasteninin bu yönden mediastinoskopi ile değerlendirmesinin yapılması gerekir.	A

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE”NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Öneriler	Düzyey
Bilgisayarlı tomografi rehberliğinde plevra biyopsisi ve videotorakoskopi altında plevra biyopsisi -klinik şüphesi olanlarda- immunhistokimyasal analizleri de kapsayan histolojik tanıya yönelik yeterli miktarda doku elde etmek için önerilmektedir. Bu işlemlerin malign plevral mezotelyoma tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri vardır.	A
Bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi, iğne biyopsisi klavuzluğunda ve plevral efüzyonun drenajında kullanılmalıdır.	B
Biyopsinin önerilemeyeceği ya da gereksiz görüldüğü, malign plevral mezotelyoma için klinik ve radyolojik korelasyonu olan bazı hastalarda plevral sıvının sitolojisinin “atipik mezotelyal proliferasyon” olarak tanımlanması tanı için yeterli olabilir.	C

KLİNİK PRATİK HUSUSLAR

Klinik pratik hususlar
VATS, histopatolojik tanı için yeterli doku örneği almada altın standart olmasının yanı sıra etkili sıvı drenajı ve talk plörodezis yapılmasına da imkan verir.
Plevral aralıkta yapışıklıklar nedeniyle engeller yoksa sitolojik analiz için hücre blokları ve yeterli immünhistokimyasal analizler yapılabilmesi için laboratuvara en az 100 ml plevral sıvı örneği gönderilmelidir. Bu amaçla plevral sıvının alınabilen tüm miktarının gönderilmesi uygundur.

“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Bilgilerimize göre, MPM’da saha taramanın yeri yoktur (Düzyey 1B). Torasik görüntüleme ve / veya biyolojik belirteçlerin faydası, seçilmiş, risk – asbest temas düzeyi yüksek olan popülasyonları içeren gönüllü takip protokollerinde değerlendirilmelidir (Düzyey 1B).

Torasentez tekrarlarından kaçınılmalıdır (Düzyey 1C).

Mezotelyomanın tanısında kör ince iğne biyopsileri öncelikli olarak tavsiye edilmez çünkü duyarlılığı düşüktür (~%30) (Düzyey 1A).

MPM’nın tanısında, preoperatif kontrendikasyon veya plevral yapışıklık olan vakalar hariç torakoskopi yapılması tavsiye edilir (Düzyey 1A).

Torakoskopi tanısal değerlendirme, plevranın tam olarak görsel muayenesine imkan tanıma, çok sayıda derin ve büyük biyopsiler alma imkanı (tümör invazyonunu değerlendirmek için tercihen yağ ve / veya kas içeren) ve vakaların %90’ından fazlasında tanı sağladığı için tercih edilmelidir (Düzyey 1A).

Hem normal hem de görsel olarak anormal olan plevradan biyopsi alınması tavsiye edilir (Düzey 1C). Tek başına frozen doku kesitleri ile mezotelyoma tanısı koymak tavsiye edilmez (Düzey 1B).

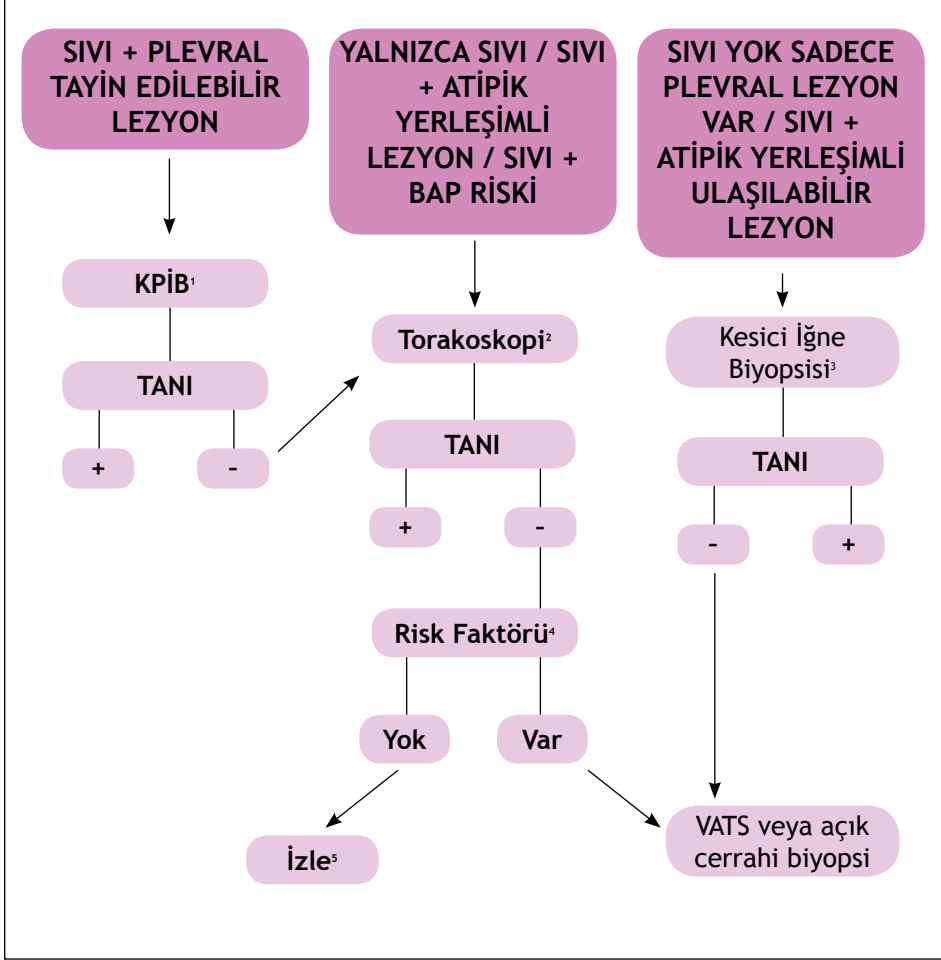
KAYNAKLAR

1. Diacon AH, Brutsche MH, Sole`r M. Accuracy of pleural puncture sites. *Chest* 2003;123:436-441.
2. Müsellim B. Torasentez ve plevra biyopsileri. *Solunum* 2002;4:107-115.
3. Ermerak O, Batirel HF. Diffüz malign plevral mezotelyoma: İnvasiv tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri/J Thorac Surg-Special Topics* 2011; 4: 45-49.
4. Colt H: Drainage and biopsy techniques. In: Light RW, Gary Lee YC, eds. *Textbook of pleural diseases*. London: Hodder Arnold; 2008: 551-565.
5. Petersen WG, Zimmerman R. Limited utility of chest radiograph after thoracentesis. *Chest* 2000;117:1038-42.
6. Kirsch CM. Cirrhotic Hydrothorax and the Law of Unintended Consequences. *Chest* 2000;118:2-4.
7. McCartney JP, Adams JW, Hazard PB. Safety of thoracentesis in mechanically ventilated patients. *Chest* 1993;103:1920-1921.
8. Sokolowski JW Jr, Burgher LW, Jones FL Jr, Patterson JR, Selecky PA. American Thoracic Society. Guidelines for thoracentesis and needle biopsy of the pleura. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:257-258.
9. Gervais DA, Petersein A, Lee MJ, et al. US-guided Thoracentesis: Requirement for Postprocedure Chest Radiography in Patients Who Receive Mechanical Ventilation versus Patients Who Breathe Spontaneously'. *Radiology* 1997; 204:503-506.
10. Metintas M, Özdemir N, Işıksoy S, Kaya T, Ekici M, Erginel S, Harmancı E, Erding P, Ülgey N, Alataş F. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomog* 1995 19: 370-374.
11. Rahman MN, Gleeson FV. Image-guided pleural biopsy. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 331-336.
12. Metintas M, Ak G, Dunder E, Yildirim H, Ozkan R, Kurt E, Erginel S, Alataş F, Metintas S. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010; 137: 1362-1368
13. Buchanan DR, Neville E. *Thoracoscopy for physicians*. London: Arnold, 2004: 47-56.
14. Ogirala RG, Azrieli FM: Thoracentesis and closed pleural biopsy. In: Beamis JE, Mathur PN, eds. *Interventional pulmonology*. New York: McGraw-Hill; 1999: 223-238.
15. Metintas M. Plevra ve hastalıkları. İç: Ozlu T, Metintas M, Karadağ M, Kaya A (ed.). *Solunum hastalıkları temel kitap*. İstanbul: İstanbul Tıp Yayınları; 2010: 1919-1997.
16. Qureshi NR, Gleeson FV. Imaging of pleural diseases. *Clin Chest Med* 2006; 27: 193-213.
17. Adams RF, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology* 2001; 219: 510-14.
18. Benamore RE, Scott K, Richards CJ, Entwisle JJ. Image-guided pleural biopsy: diagnostic yield and complications. *Clin Radiol* 2006;61: 700-705.
19. Matin TN, Gleeson FV. Interventional radiology of pleural diseases. *Respirology* 2011; 16: 419-429.
20. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1326-1330.
21. Helm EJ, Gleeson FV. CT guided pleural biopsy. *Türk Torak Derneği Plevra Bülteni* 2008;2: 87-89.
22. Beckh S, Bölskei PL, Lessnau KD. Real-time chest ultrasonography; a comprehensive review for the pulmonologist. *Chest* 2002; 122: 1759-1773.
23. **Koh DM, Burke S, Davies N, Padley SPG.** Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications. *Radiographics* 2002; 22: e1
24. Chakrabarti B, Ryland I, Sheard J, et al. The role of Abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. *Chest* 2006; 129: 1549-55.
25. Koegelenberg CF, Bolliger CT, Theron J, Walz G, Wright CA, Louw M, Diacon AH. Direct comparison of the diagnostic yield of ultrasound-assisted Abrams and Tru-Cut needle biopsies for pleural tuberculosis. *Thorax* 2010; 65: 857-62.
26. Loddenkemper R: Medical Thoracoscopy. In: *Textbook of pleural diseases*. Light RW, Gary lee, YC, eds. London: Hodder Arnold; 2008: 583-597.
27. Buchanan DR, Neville E: Thoracoscopy for physicians. London: Arnold; 2004: 71-114.

28. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, Chapman SJ, Davies RJ, Downer NJ, Gleeson FV, Howes TQ, Treasure T, Singh S, Phillips GD. British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 (Suppl 2): ii54-60.
29. Lee P, Colt HG. State of the art: pleuroscopy. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 663-670
30. Rodríguez-Panadero F. Medical thoracoscopy. *Respiration* 2008; 76: 363-372.
31. Loddenkemper R, Schonfeld N. Medical thoracoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4:235-8
32. Casal RF, Eapen GA, Morice RC, Jimenez CA. Medical thoracoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 313-320.
33. Janssen JP. Why you do or do not need thoracoscopy. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 117; 213-216.
34. Rodríguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J* 2006; 28: 409-22.
35. Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW, Kirby TJ. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. *Chest* 1995; 108: 828-41.
36. Medford ARL, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Current status of medical pleuroscopy. *Clin Chest Med* 2010; 31: 165-172.
37. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, Rodríguez-Panadero F, Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001;18:402-419.
38. Hooper C, Lee YC, Maskell N. BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 (Suppl 2): ii4-ii17.
39. Kürkçüoğlu C, Karaoğlanoğlu N, Eroğlu A, Ünlü M. Plevral effüzyonlarda videotorakoskopi: 47 olgunun değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerr Derg.* 2000;8:712-714.
40. Rusch VW, Mountain C. Thoracoscopy under regional anesthesia for the diagnosis and management of pleural disease. *Am J Surg* 1987; 154: 274—278.
41. Danby CA, Adebajo SA, Moritz DM. Video-assisted talc pleurodesis for malignant pleural effusions utilizing local anesthesia and I.V. sedation. *Chest* 1998; 113: 739—742.
42. Caccavale RJ, Lewis RJ. Video-assisted thoracic surgery as a diagnostic tool. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB (eds.). *General thoracic surgery*, 5th ed. New York: Lippincott Williams&Wilkins; 2000: 285 – 296.
43. Zielinski M, Hauer J, Hauer L, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 10: 185-189.
44. Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW, Vaporciyan AA, Wu JS, Tsao AS, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Ordonez NG, Smythe WR. Extended surgical staging for potentially respectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1988–1993.
45. Edwards J, Stewart DJ, Martin-Ucar A, Muller S, Richards C, Waller D. The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumectomy for malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:981–987.
46. de Perrot M, Uy K, Anraku M, Tsao MS, Darling G, Waddell TK, Pierre AF, Bezjak A, Keshavjee S, Johnston MR. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:111–116.
47. Leung AN, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR* 1990; 154: 487-492.
48. Metintas M, Uçgun İ, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002;41: 1-9.
49. Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, Wilkinson EM, Davies RJ, Lee YC. Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 38: 472-477.
50. Metintas M, Ak G, Cadirci O, Yildirim H, Dundar E, Metintas S. Outcome of patients diagnosed with fibrinous pleuritis after medical thoracoscopy. *Respir Med* 2012; 106:1177-1183.
51. Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK, Hepper NG. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 145-149.
52. Janssen JP, Ramlal S, Mravunac M. The long-term follow-up of exudative pleural effusion after nondiagnostic thoracoscopy. *J Bronchol* 2004; 11: 169-174.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA KAYGILI HASTALARIN İNVAZİV TANISINDA İZLENMESİ UYGUN ALGORİTMA

Pasajda konu edilen tespit ve sorunları bugüne değin konuyla ilgili çalışmalar dikkate alarak değerlendirdiğimizde aşağıda sunulan algoritma bir bütün halinde MPM tanısında tanı başarısı, güvenlik, maliyet ve hasta konforu açısından uygun görünmektedir:



¹KPIB görüntüleme rehberliğinde yapılmalıdır. ²Torakoskopi, uygulanabilen bölümlerde MT ile uygulanamayan bölümlerde VATS ile yapılabilir. MT uygulanmış ve sonuç «fibrinöz plörit» olarak rapor edilmişse bu durumda hastada risk faktörü varsa VATS önerilir. ³Risk faktörü kliniklerin hasta ve bölge özelliklerine göre klinikler tarafından değerlendirilmelidir. ⁴Risk faktörü yoksa hasta izleme alınabilir. İzlem iki kez 3 ay arayla sonra iki kez 6 ay ve sonrası 12 ay arayla en az 3 yıl sürmelidir.

BAP: Benign asbestos plörezi, KPIB: Kapalı plevra iğne biyopsisi, MT: Medikal torakoskopi, VATS: Videotorakoskopi.

KLİNİK EVRELEME

Metin yazarı

Güntülü Ak

Panel

Abdurrahman Şenyiğit, Adil Zamani,
Ahmet Erbaycu, Ahmet Selim Yurdakul,
Ali Kadri Çırak, Arzu Mirici, Atilla Saygı,
Ayşe Yılmaz, Bahar Kurt,
Berna Kömürcüoğlu, Dilek Ernam,
Dursun Tatar, Emin Maden,
Erdoğan Çetinkaya, Figen Deveci,
Fuat Dede, Gamze Kırkıl, Gaye Ulubay,
Gülcihan Özkan, Güntülü Ak,
Hakan Büyükoğlu, Hasan Kahraman,
Hatice Selimoğlu Şen, Kemal Ödev,
Mehmet Bilgin, Mehmet Karadağ,
Meral Gülhan, Muzaffer Metintaş,
Nazan Şen, Nilgün Yılmaz Demirci,
Nur Dilek Bakan, Ömer Özbudak,
Önder Öztürk, Özlem Abakay,
Pınar Çelik, Ragıp Özkan, Sebahat Genç,
Sedat Altın, Serdar Berk, Serhat Çelikel,
Sibel Özkurt, Talat Kılıç, Toros Z Selçuk,
Ülkü Yılmaz, Ümran Torun, Zeki Dostbil

KLİNİK EVRELEME

Malign plevral mezotelyoma (MPM)'da klinik evreleme öykü, fizik muayene, direkt grafi ve temel laboratuvar testleri ile başlar. Başlangıç aşamasında elde edilen bu bilgiler, doğrudan evreleme hakkında ölçü vermese de, performans durumu, komorbiditelerin varlığı gibi durumların öğrenilmesi ile tedavi şekli ve prognozun belirlenmesine katkı sağlayıcı olabilirler.

MPM'da evre, tedavi şekli ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Bugüne kadar birçok evreleme sistemi önerilmiş olmasına karşın prognozla olan uyumları yeterli bulunmadığından evreleme konusundaki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.¹⁻⁴

MPM için günümüzde en yaygın kullanılan evreleme sistemi 1994'te *International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) ve *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) sponsorluğunda yapılan bir *workshop*'da tartışılıp üzerinde fikir birliğine varıldıktan sonra *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) ve *Union International Contre le Cancer* (UICC) tarafından da onaylanan tümör–nod–metastaz (TNM) bazlı IMIG evreleme sistemidir (*Bkz. Pasaj sonunda ek tablo*).

Bugüne değin önerilen bütün evreleme sistemleri cerrahi bulgular esas alınarak düzenlenmiş, rezektabil tümörün ayırt edilmesini ön planda tutan ve aslında klinik evreleme için pratik olmayan sistemlerdir.

MPM'da lenf nodu tutulum tanımlamaları visseral plevranın lenfatik drenajına uygun tanımlamalardır. Ancak MPM'da hastalığın başladığı yeri, yani paryetal plevrayı drene eden subplevral ve kardiyofrenik nodlar gibi nodal gruplar ilk etkilenen drenaj istasyonları olabilir. Yine mediastinal alandaki plevral kalınlaşmalar hiler ve mediastinal lenf nodlarının görüntülenmesini engelleyebilir.

Epitelyal ve miks tip tümörlerde tanı aşamasında başkaca metastaz yoksa, klinik ve laboratuvar bulgusu yoksa kemik sintigrafisi ve kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme işlemlerine gerek yoktur. Ancak sarkomatöz tümör tipinde her ne kadar cerrahi tedavi seçeneği söz konusu olmasa da prognoz tayini ve ek tedaviler açısından söz konusu tetkikler yapılmalıdır.

Bilgisayarlı toraks tomografisi (BTT), bazı dezavantajlarına rağmen MPM'nin klinik evrelemede önemli bilgiler sağlayan temel görüntüleme tekniğidir (*Bkz. Rehberin ilgili bölümü*). Bu hastalarda BTT spiral teknik ile IV kontrast madde kullanılarak, tüm toraksı ve en az böbrek seviyelerine kadar olan üst abdomeni de içine alacak şekilde, mümkünse sıvı drene edildikten sonra yapılmalıdır.⁵⁻⁸ Koronal görüntülerde mediasten, perikard, göğüs duvarı ve diafram ile tümör ilişkisi çok daha iyi gözlenir.

Toraksın manyetik rezonans görüntüme (MRG)'si rutin kullanımdan ziyade BTT ile kuşkuda kalınan durumlarda başvuru bir yöntemdir. Özellikle godolonyum bazlı kontrast madde kullanılması ile tümör yayımı daha iyi belirlenebilir. Kontrastlı T1 yağ baskılı seriler tümörün komşu yapılara ve interlober fissürlere invazyonunu belirlemede son derece hassastır.

Tümörün lokal yayımını değerlendirmede kullanılan bulgular hem MRG hem de BTT ile saptanabilmesine rağmen, MRG bazı durumlarda BTT'ye üstünlük gösterebilir. MRG'nin göğüs duvarı, mediasten ve diyafram invazyonunu göstermede -en az 32 kameralı/çok dedektörlü olmayan- BTT'den daha üstün olduğu belirtilmektedir.^{8,9}

BTT hakkındaki literatür verilerinin çoğu çok dedektörlü BT'nin kullanıma girmesinden önce yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Çok dedektörlü BTT ile bu değerlendirmelerin daha doğru yapılabildiği söylenebilir. Son yıllarda kontrast maddenin uygun doz ve sürede verilmesi ile daha iyi görüntüler alındığı bildirilmiştir (10).

Lezyonlarda metabolik değerlendirme olanağı sağlayan 18F-florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi anatomik değerlendirme imkanı sağlayamadığından, MPM'nin klinik evrelemede pozitif lenf nodunun gerçek lokalizasyonunu, tümörün mediasten, göğüs duvarı ve diafragma invazyonunu belirlemede kısmen yetersiz kalmaktadır.¹¹ Anatomik ve metabolik değerlendirme imkanını birlikte sunan PET – BT'nin MPM'nin klinik evrelemede BT'nin duyarlılığı, PET'in de özgülüğünü arttırarak, mevcut görüntüleme yöntemlerine göre daha doğru bir evreleme yapma şansı yüksektir. Böylece gereksiz torakotomilerin de önlenilme imkanı artar (*Bkz. Rehberin ilgili bölümü*).¹²⁻¹⁴

PET-BT, diğer malign tümörlerde olduğu gibi MPM için de uzak metastazı belirlemede faydalıdır.

PET – BT ile tümörün lokal yayımı ve lenf nodu tutulumunun belirlenmesine ilişkin literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır. (12–16).

MPM hastalarının çoğunda uygulanan talk plörodezinin neden olduğu inflamasyondan dolayı, plevral bölgede FDG uptake'inin plörodezis sonrası uzun bir süre devam ettiği, bunun da PET ve PET – BT'nin evrelemedeki doğruluğunu etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

Mediasten evrelemede kullanılan minimal invaziv evreleme yöntemleri, endobronşial ultrasonografi veya özefagal ultrasonografi iğne aspirasyonu (EBUS/ÖUS), ilgili bölümde de belirtildiği gibi MPM'da akciğer kanserindeki kadar geniş çalışılmamıştır.¹⁷⁻¹⁹

EBUS/ÖUS ile yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmada bu yöntemlerin mediastinal lenf nodu tutulumunu tayin etmede duyarlılıkları %29 ve 59, negatif kestirim değerleri %58 ve 57 olarak belirlenmiştir.^{17,19}

EBUS/ÖUS için mediastinal evrelemede aşağıdaki kanaati belirtebiliriz:

EBUS / ÖUS mediastinal lenf nodu tutulumunu tayini için klinikte ilk invaziv işlem olarak aşağıdaki durumlarda uygulanabilir:

1. Görüntüleme yöntemi ile patolojik ölçüde mediastinal lenf nodu saptanan hastalarda,
2. BTT veya MRG boyutu ne olursa olsun PET-BT ile SUV değeri patolojik ölçüde olan lenf nodu varlığında,
3. Radikal cerrahi tedaviye girecek hastalarda görüntüleme yöntemi ve PET-BT ile lenf nodu tutulumu olup olmadığına dair çelişkili kanaatler varsa.

Tüm çabalara rağmen klinik evreleme ile patolojik evreleme arasındaki uyum %50 – 60 civarında kalmaktadır ve mevcut evreleme sistemleri klinik evreleme için pratik değildir.

Tablo 1. IMIG Evreleme Sistemi.

<p>T1: 1a: Tümör ipsilateral mediastinal ve diyafragmatik plevra da dahil olmak üzere paryetal plevraya sınırlı; visseral plevra tutulumu yok. 1b: Tümör ipsilateral mediastinal ve tik plevra da dahil olmak üzere paryetal plevrayı tutmuş ve aynı zamanda visseral plevrada seyrek tümör tutulumu var.</p>
<p>T2: Tümör ipsilateral plevrall yüzeylerin birini tutacak (paryetal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Diyafram kasında tutulum, Bir araya gelmiş, bütünleşmiş visseral tümörler (fissürler dahil), Tümörün visseral plevradan akciğer parankimine uzanması.</p>
<p>T3: Lokal ileri, ancak potansiyel rezektabl tümör. Tümör ipsilateral plevrall yüzeylerin tümünü tutacak (paryetal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Endotorasik fasia tutulumu, Mediastinal yağ dokusuna yayılım, Göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılan ancak tam olarak rezektabl soliter tümör, Perikardın transmural olmayan tutulumu.</p>
<p>T4: Lokal ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümör. Tümör ipsilateral plevrall yüzeylerin tümünü tutacak (paryetal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Göğüs duvarına diffüz yayılım veya multifokal tümör odakları (kosta destrüksiyonu var veya yok), Peritona direkt transdiyafragmatik yayılım, Karşı taraf plevraya direkt yayılım, Bir veya birden fazla mediastinal organa direkt yayılım, Vertebral kolona direkt yayılım, Perikardiyal sıvıyla birlikte ya da değil perikardın iç yüzeyine yayılım veya myokard tutulumu.</p>

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.

N1: Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf bezi metastazı.

N2: Subkarinal ya da aynı taraf mediastinal veya internal mammarian lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, internal mammarian; aynı veya karşı taraf supraklavikular lenf bezlerine metastaz.

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

Evre I:

Ia: T1aN0M0

Ib: T1bN0M0

Evre II:

T2N0M0

Evre III:

T3N0-2M0

T1-3N1M0

T1-3N2M0

Evre IV:

T4N0-3M0-1

T1-4N3M0-1

T1-4N0-3M1

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Çok dedektörlü ve kontrastlı BTT ile ilk evreleme değerlendirilmesi yapılmalıdır.	A
BTT'nde karar verilemeyen göğüs duvarı, perikard, diyafram invazyonu kuşkusunda çok kameralı BTT kullanılmıyorsa MRG ek olarak elde edilmelidir.	B
Epitelyal mezotelyoma olgularında uzak metastaz için cerrahiye uygun olmayan hastalarda klinik yakınma, bulgu veya laboratuvar bulgusu yoksa tarama amacıyla PET-BT, serebral MRG veya kemik sintigrafisi çekilmesine gerek yoktur. Ancak uzak metastaz için klinik veya laboratuvar bulgusu olan hastalarda uygun yöntemle inceleme elde edilmelidir. Bifazik mezotelyoma için bu konuda yeterli bilgi yoktur.	B
Kemik metastazı için klinik yakınma veya klinik bulgusu veya laboratuvar bulgusu olan hastalarda PET-BT yapılamıyorsa kemik sintigrafisi elde edilmelidir.	A
Serebral metastaz klinik bulgusu olan hastalarda kontrastlı MRG elde edilmelidir.	A
Sarkomatöz mezotelyoma olgularında PET-BT ve serebral MRG elde edilmelidir.	C
Görüntüleme yöntemleri ve PET-BT mediastinal lenf nodu tutulumu olmadığı konusunda uyum içinde kanaat vermiyorsa EBUS/ÖUS uygulanmalıdır.	C
MPM'da görüntüleme yöntemleri ile tayin edilen mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde, cerrahi şansı olan hastalar için EBUS/ÖUS mediastinal lenf nodu tutulumu göstermemişse mediasteninin bu yönden mediastinoskopi ile değerlendirmesinin yapılması gereklidir.	A

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

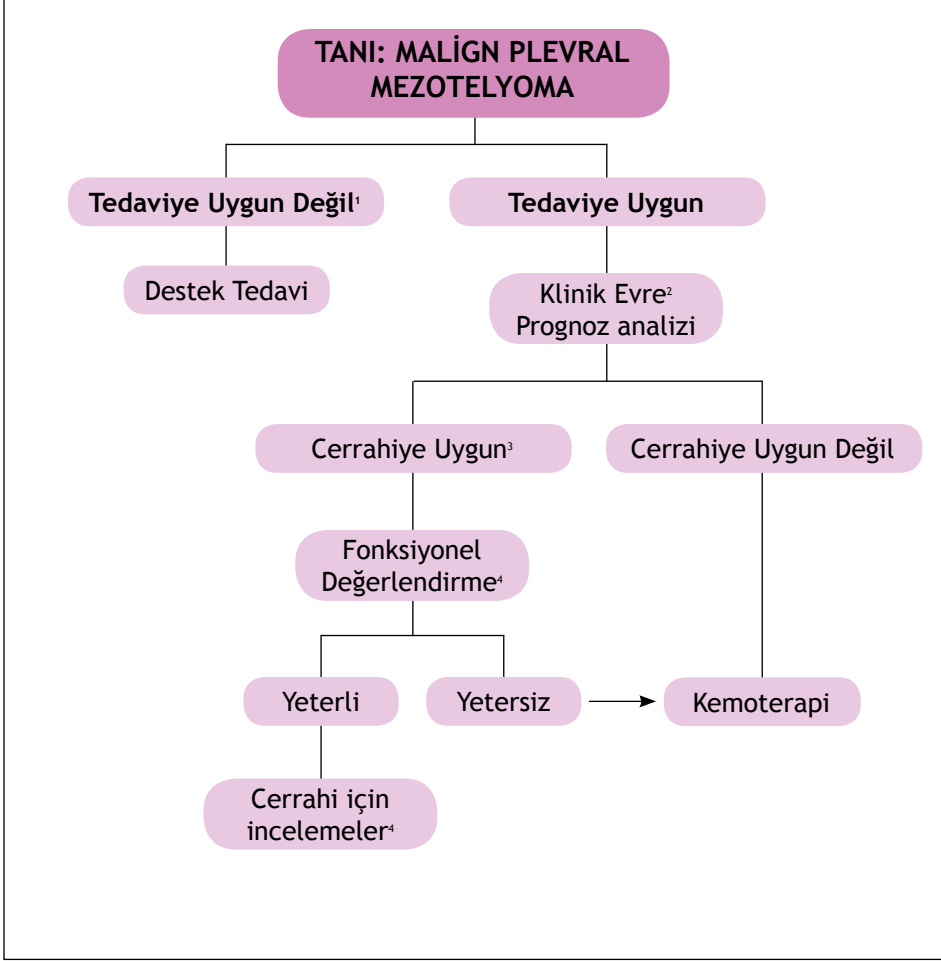
Öneriler	Düzyey
TNM sistemi malign plevral mezotelyomada hastalığı evrelemek için kullanılmalıdır.	B
Mediastinoskopi, radikal cerrahi düşünülen hastalarda N2 düzey nodal hastalığı dışlamak veya görüntüleme yöntemleri ile kesin kanaat oluşmayan belirsizlik durumlarında patolojik tutulumu değerlendirmek ve doğrulamak için ek bir evreleme olarak tavsiye edilir.	B
Malign plevral mezotelyoma yönetiminde EBUS/ÖUS ek olarak kullanılması uygundur. Bu yöntemler N2, T4 ve M1 hastalığı tespit edebilir.	C
İki taraflı torakoskopi ve laparoskopi ile periton lavajı yapılması M1 hastalığı veya sarkomatoid histolojiyi tespit etmede yararlı olabilir. Radikal cerrahi için potansiyel morbidite alan tüm malign plevral mezotelyomalı hastalarda rezeksiyon öncesi genişletilmiş evreleme için de bu yöntemler düşünülmelidir.	B

KAYNAKLAR

1. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura: Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15–24.
2. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1172–8.
3. American Joint Committee on Cancer. Handbook for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co 1993; 137–8.
4. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122–8.
5. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the International Association For the Study of Lung Cancer Mesothelioma Database. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1631–9.
6. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. ERS/ESTS task force. *Eur Respir J* 2010; 35: 479–95.
7. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105–19.
8. Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 961–6.
9. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1039–47.
10. Raj V, Kirke R, Bankart MJ, et al. Multidetector CT imaging of pleura: comparison of two contrast infusion protocols. *Br J Radiol* 2011; 84: 796–9.
11. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 11–6.

12. Sorensen JB, Ravn J, Loft A, et al. Preoperative staging of mesothelioma by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1090–6.
13. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1364–70.
14. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography / computed tomography and, magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: Initial results. *Invest Radiol* 2008; 43: 737–44.
15. Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ, et al. Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2009; 10: 244–8.
16. Pilling J, Dartnell JA, Lang – Lazdunski L. Integrated positron emission tomography - computed tomography does not accurately stage intrathoracic disease of patients undergoing trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 215–9.
17. Rice DC, Steliga MA, Stewart J, et al. Endoscopic ultrasound – guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 862–9.
18. Tournoy KG, Burgers SA, Annema JT, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the preoperative staging of malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6259–63.
19. Nakas A, Waller D, Lau K, et al. The new case for cervical mediastinoscopy in selection for radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 72–6.

TANI VE EVRELEME SONRASI TEDAVİ KARARI VERMEK İÇİN ÖNERİLEN ALGORİTMA



¹Hasta genel durum düşkünlüğü, ciddi komorbiditeler nedeniyle tedaviye uygun olmayabilir veya antitümöral tedavi seçeneklerini istemiyor olabilir. ²Hasta ilgili pasajda belirtilen yöntemlerle klinik olarak evrenir. ³Hasta klinik evre ve akciğer, kalp, diğer fonksiyonları ile cerrahi tedavi seçenekleri yönünden değerlendirilir (Bkz.Rehberin ilgili bölümü). ⁴Hastaya uygulanacak cerrahi tedavi seçeneklerine göre PET, EBUS, mediastinoskopi, bilateral torakoskopi, laporoskopi... (Bkz. Rehberin ilgili bölümü).

PET: Pozitron emisyon tomografi, EBUS: Endobronşial ultrasonografi.

İLK TANI MATERYALLERİ VE PATOLOJİK İNCELEME YÖNTEMLERİ

Metin yazarı

Dilek Yılmazbayhan

Panel

Büge Öz, Dilek Yılmazbayhan,
Emine Dünder, Funda Demirağ,
Hüseyin Büyükbayram, Leyla Memiş,
Özlem Canöz, Pınar Fırat,
Rengin Ahıskalı, Şehande Elagöz

İLK TANI MATERYALLERİ ve PATOLOJİK İNCELEME YÖNTEMLERİ

Malign mezotelyoma, plevranın primer malign tümörüdür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO- 2004) bu tümörü baskın malign elemanın mikroskopik görünümüne göre 4 grupta sınıflandırmaktadır.1-3):

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

Epiteloid mezotelyoma

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

Sarkomatoid mezotelyoma

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

Desmoplastik mezotelyoma

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

Bifazik (mikst) mezotelyoma

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

Malign mezotelyomalar için histolojik derecelendirme kullanılmamaktadır.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA'DA SİTOPATOLOJİK İNCELEME

- Plevra sıvısı
- Transtorasik ince iğne aspirasyonu

Mezotelyomanın mikroskopik tanısında en önemli kriterin invazyonun saptanması olması nedeniyle sitolojik materyale dayanarak tanı verilmesi konusu halen tartışmalıdır. Direkt yaymalarda sıvı bazlı sitoloji kullanılabilir. Havada kurutulmuş preparatlarda Giemsa bazlı boyalar, alkolde fikse edilenlerde ise PAP boyama yöntemi tercih edilmelidir. Önerilen her iki yöntemin bir aada kullanılmasıdır. Hücre bloğunun hazırlanması özellikle immünohistokimyasal inceleme kolaylığını sağlaması nedeniyle gereklidir. Ancak immün-histokimyasal inceleme boyasız yaymalarda ya da zorunlu durumlarda gerekli kimyasal işlemleri takiben rutin boyanmış preparatlar da uygulanabilir.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA'DA BİYOPSİ ÖRNEKLERİNİN PATOLOJİK İNCELEMESİ

Biyopsi

- Kapalı iğne biyopsisi
- Görüntüleme eşliğinde iğne biyopsisi
- Torakoskopik biyopsi
- Açık biyopsi

Rezeksiyon

- Plörektomi
- Ekstraplevral pnömonektomi

İnceleme yöntemleri

Rutin takip

Yüzde 10'luk formalin ya da %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edilen biyopsi materyallerinden rutin takip işleminden sonra elde edilen parafin bloklardan hematoksilin-eozin kesitleri hazırlanarak ışık mikroskopunda incelenir. Bu sırada dokunun durumu ve mikroskopik bulgulara dayanılarak yapılabilecek histokimyasal ve immünohistokimyasal incelemeler planlanır. Bu aşamada daha sonra gerekebilecek genetik incelemeler düşünülerek doku korunarak çalışılmalıdır.

Histokimyasal inceleme

Tanı için şart olmamakla birlikte tanıda yardımcı yöntem olarak PAS, diastazlı PAS, PAS-alcian blue ve müsikarmen boyaları uygulanabilir.

İmmünohistokimyasal inceleme

Burada temel hedef, başta akciğer adenokarsinomu ve diğer metastatik tümörler ile epiteloïd mezotelyoma yanısıra reaktif mezotelyal hücre proliferasyonları ve epiteloïd mezotelyomanın ayırıcı tanısının yapılmasıdır.

Mezotelyoma tanısı için tek bir kesin belirteç bulunmadığı için epiteloïd mezotelyoma-akciğer adenokarsinomu ve diğer metastatik tümörlerin ayırıcı tanısı için en az iki epitelyal, iki mezotelyal immünohistokimyasal belirteci kapsayan panel uygulanması önerilmektedir.

Panelin seçiminde her birimin tecrübelerine dayanarak en iyi sonuç elde ettikleri belirteçleri saptayıp kullanması önerilmektedir. “International Mesothelioma Panel” in önerisi de benzer olup örnek uygulama olarak kalretinin ve WT-1 ile Leu-M1 ve TTF-1 kombinasyonu verilmektedir.

Sarkomatoid mezotelyoma tanısında en fazla yararlanan belirteç sitokeratindir. Bu tümörlerde değişen derecelerde kalretinin pozitifliği de saptanabilmektedir. Mezotelyoma ve reaktif mezotelyal hücre proliferasyonlarının ayırıcı tanısında desmin, EMA, p53, GLUT-1 belirteçleri kullanılabilmele birlikte sensitivite ve spesifite oldukça düşüktür.3) (Tablo 1).

Tablo 1. Malign plevral mezotelyoma için immünohistokimyasal panel.

Mezotelyal belirteçler	Epitelyal belirteçler	Reaktif hiperplazi-mezotelyoma
Kalretinin	TTF-1	WT-1
WT-1	Napsin A	Desmin
Sitokeratin 5/6	CEA	p53
Mezotelin	Ber-Ep4	ki67
HBME-1	B72. 3	Vimentin
Trombomodulin	Leu-M1(CD-15)	PCK
Podoplanin (D2-40)	MOC-31	
	Düşünülen primer tümöre özgü diğer belirteçler	

Genetik analiz

FISH yöntemi kullanılarak p16/ CDKNA2A delesyonunun araştırılması mezotelyoma ile benign reaktif mezotelyal proliferasyonların ayırımında oldukça yararlıdır.

FISH yöntemi ile (CDKN2A) p16 delesyonu araştırmak.

Elektron mikroskopi

Tanıda yardımcı olmakla birlikte pratik rutin uygulama içinde yer almamaktadır.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA HASTALARININ SPESMENLERİNİN İNCELEME PROTOKOLÜ (CAP 2011 ESAS ALINMIŞTIR)

Rezeksiyon Kontrol Listesi

PLEVRA:Rezeksiyon

(Tek bir cevap seçiniz)

Spesmen

- Plevra
- Diğer (*Açıklayınız*)
- Belirlenemedi

Rezeksiyonun Tipi

- Plevral dekortikasyon
- Plörektomi
- Ekstraplevral pnömonektomi
- Diğer (*Açıklayınız*)
- Belirlenemedi

Spesmen Bütünlüğü

- İntakt
- Bütünlüğü bozulmuş
- Belirlenemiyor

Spesmen Tarafı

- Sağ
- Sol
- Belirlenemiyor
- Tümör bölgesi (Tüm alanları işaretleyiniz)
- Paryetal plevra
- Visseral Plevra
- Diafram
- Diğer (*Açıklayınız*)
- Belirlenemiyor

Tümör Büyüklüğü (Sadece lokalize tümörler için)

- Büyük çap (cm)
- Diğer boyutlar(cm) ---- x----

Tümör Dağılımı (Not A)

- Lokalize
- Diffüz
- Belirlenemiyor

HİSTOLOJİK TİP (NOT B)

- Epiteloid mezotelyoma
- Sarkomatoid mezotelyoma
- Bifazik mezotelyoma
- Dezmoplastik mezotelyoma
- Diğer (*Açıklayınız*)

TÜMÖR YAYILIMI

- Paryetal plevra, aynı taraf visseral plevra tutulumu yok
- Paryetal plevra, aynı taraf visseral plevra tutulumu fokal
- Yaygın visseral pleural tümör (fissür tutulumu dahil)
- Diafragma tutulmuş, ancak aşılmamış
- Akciğer parankimi
- Endotorasik faysa
- Mediastinal yağlı doku invaze
- Göğüs duvarına ait yumuşak dokuda soliter odak
- Göğüs duvarına ait yumuşak dokuda diffüz ya da multipl tutulum
- Perikard tutulmuş, ancak aşılmamış
- Kaburga (lar)
- Mediastinal organlar (*Açıklayınız*)
- Diğer (*Açıklayınız*)

Sınırlar (Not D)

- Uygulanabilir değil
- Belirlenemiyor
- Mezotelyoma için negatif
- Mezotelyoma tutulumu var

Sınırları açıklayınız

Tedavi Etkisi

- Uygulanabilir değil
- Belirlenemiyor
- %50 den fazla canlı tümör var
- %50 den az canlı tümör var

PATOLOJİK EVRELEME (TNM) (NOT F)

TNM (Uygulanabilirse)(Tümü seçilebilir)

-m (Multipl Primer Tümör)

-r (Nüks)

-y (Tedavi sonrası)

Primer tümör (pT)

pTX:Primer tümör saptanmadı

pT0:Primer tümör yok

pT1a:Tümör aynı taraf paryetal plevrada sınırlı; ve/veya medyastinal veya diyafragmatik plevra tutulumu mevcut; visseral plevra tutulumu yok.

pT1b: Tümör aynı taraf paryetal plevrayı tutmuş; ve/veya medyastinal veya diyafragmatik plevra tutulumu mevcut; visseral plevra tutulumu var.

pT2:Tümör aynı taraf plevrал yüzeyleri (paryetal, medyastinal, diyafragmatik ve visseral plevra) ve diyafragma kası ya da visseral plevrayı aşmış akciğer parankimini tutmuş.

pT3:Lokal ileri fakat potansiyel olarak rezektabl tümör; aynı taraf plevrал yüzeyleri (paryetal, medyastinal, diyafragmatik ve visseral plevra)tutmuş ve aşağıdakilerden en az birini: Endotorasik faysa, mediastinal yağ doku yayılımı, toraks duvarı yumuşak dokusu içersinde rezektabl soliter nodül, perikardı non transmural tutulum.

pT4:Lokal ileri, teknik olarak inrezektabl tümör, aynı taraf plevrал yüzeyleri (paryetal, medyastinal, diyafragmatik ve visseral plevra) ve aşağıdakilerden en az birini: toraks duvarında diffüz veya multifokal yayılım, ve/veya kot destrüksiyonu; direkt transdiyafragmatik periton yayılımı; karşı plevraya direkt yayılım; medyastinal organlara direkt yayılım; vertebraya direkt yayılım; perikardın iç yüzeyine direkt yayılım ve/veya perikardiyal sıvı; miyokard tutulumu.

Bölgesel Lenf Nodları p(N)

pNX: Bölgesel lenf nodları saptanmadı.

pN0: Bölgesel lenf nod metastazı yok.

pN1:Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf nod metastazı

pN2:Subkarinal veya aynı taraf medyastinal lenf nodları; aynı taraf internal mamaryan ve peridiafragmatik lenf nodları metastazı

pN3:Karşı taraf medyastinal, karşı taraf internal mamaryan, aynı ve karşı taraf supraklaviküler lenf nodları metastazı

Lenf nodu gelmedi veya bulunamadı

İncelenen Lenf Nodlarının Sayısı

Tanımla:

Numara belirlenemedi (Açıkla):

Tutulan Lenf Nodlarının Sayısı

Tanımla:

Numara belirlenemedi (Açıkla):

Uzak Metastas p(M)

Belirlenemiyor

pM1: Uzak metastaz

Biliniyorsa sırala:

EK PATOLOJİK BULGULAR

- Yok
- Asbest cisimleri
- Plevral plak
- Pulmoner interstisyel fibrozis
- İnflamasyon (Tipi)
- Diğer (Açıklayınız)

İleri incelemeler (Tüm Uygulananları Seç) (Not G)

- İmmünohistokimyasal boyalar ve sonuçları
- Histokimyasal boyalar ve sonuçları
- Elektron mikroskopik incelemeler
- Diğer (Açıklayınız)

Klinik Hikaye (Tüm Uygulananları Seç)

- Neoadjuvan tedavi
- Diğerleri (Açıklayınız)

NOTLAR

A. Fokal Tümör

Malign mezotelyomaların çoğu diffüz görünümdeydir. Multipl küçük nodüller, plak benzeri kitleler, belirgin kabuk benzeri yapılar oluşturur. Bununla birlikte az bir kısmı iyi sınırlı lezyonlardır. Bunlar “Lokalize benign mezotelyoma” olarak adlandırılır. Diffüz olanlara göre daha iyi prognoza sahiptir.¹

B. Histolojik Tip

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ- WHO) sınıflaması kullanılmaktadır.² Hammar trafından önerilen daha ayrıntılı bir sınıflama da mevcuttur.³ Bu sınıflamada epiteloid mezotelyoma epitelyal, sarkomatoid mezotelyoma fibröz, bifazik mezotelyoma mikst, desmoplazik mezotelyoma ise sarkomatoid mezotelyomanın varyantı olarak değerlendirilmiştir. DSÖ sınıflamasında, “dezmoplastik mezotelyoma” tanısı için, en az %50 oranında kollagenize dokudan oluşan, atipik hücrelerin storiform ven “paternless” pattern görülen tümoral yapı gereklidir. Epiteloid ve sarkomatoid alanların bir arada olduğu bifazik tipde de her komponent en az %10 oranında olmalıdır.

C. Tümör Yayılımı

Endotorasik faysa tutulumu T3 olarak adlandırılır. Endotorasik faysa paryetal plevranın dışında kas ve kaburgaların altında yer alır. İnvazyonunu histopatolojik olarak değerlendirmek zordur. Çünkü makroskopik ve mikroskopik olarak ayırıcı özellikleri yoktur. Operasyon sırasında cerh tarafından belirlenmelidir.

“American Joint Committee on Cancer” (AJCC) toraks duvarı yumuşak dokuyu soliter bir odak halinde invaze eden tümörleri T3 olarak tanımlamaktadır. Cerrahi literatüre göre göğüs duvarı tanımı kaburgaları, interkostal kasları ve aradaki bağ dokuyu içerir. Kas ve bağ doku “göğüs duvarı yumuşak dokusu” olarak nitelebilir. Bu tanımlamada göğüs duvarı ve paryetal plevra arasındaki bazen ekstra pleval yağ doku olarak da tanımlanan yağ doku yer almamaktadır. Bu nedenle göğüs duvarı içeren piyeslerde optimal patolojik değerlendirme yapılabilmesi için cerrahın işaretlemesi gereklidir.

T4 tanımı lokal ileri, teknik olarak inrezektabl tümörleri içermekle birlikte, radikal ekstraplevral pnömonektomi materyallerinde direkt invaze olmuş dokular olabilir. Bu “diğer” başlığı altında tanımlanmalıdır.

- Periton (diyafragmadan geçerek)
- Karşı taraf plevra
- Vertebra
- Perikardın internal yüzeyi
- Miyokard
- Brakiyal pleksus

D. Sınırlar

Ekstrapulmoner pnömonektomi piyeslerinde tümörün torakstan blok halinde çıkartılması akciğer, plevra, perikard ve diyafragmayı içerdiği için, ekstraplevral pnömonektominin tüm yüzeyi sınır kabul edilir (cerrah tarafından başka bir işaret yoksa)

E. Tedavi Etkisi

Bazı merkezlerde lokal ileri malign mezotelyomada ekstraplevral pnömonektomi öncesi indüksiyon kemoterapisi uygulanmaktadır. Neoadjuvan tedaviye histolojik cevabı derecelendiren formal bir şema olmamakla birlikte, uygun olan piyeslerde genel olarak residüel canlı tümör oranı belirtilebilir.⁴

F. Patolojik Evreleme

Bu protokol AJCC ve “International Union Against Cancer” (UICC) TNM evreleme sistemini içerir.^{5,6} AJCC “International Mesothelioma Interest Group” (IMIG),⁷ tarafından önerilen sistemin AJCC tarafından adapte edilmesi ile oluşmuştur.

AJCC/UICC anlaşmasına göre, “T” daha önce tedavi edilmemiş tümörü tanımlar. “p” sembolü klinik evreleme dışında, histopatolojik (makroskopik-mikroskopik) evrelemeyi gösterir. pT rezeke edilmiş primer tümör veya en yüksek evrelemeyi tanımlayabilen biyopsinin incelenmesini, pN lenf nod metastazını gösterebilen uygun çıkartılmış lenf nodlarını, pM mikroskopik olarak belirlenen uzak metastazı tanımlar. Klinik klasifikasyon (cTNM) hastanın müracaatı sırasında, klinisyen tarafından, tedavi öncesi, patolojik klasifikasyonun yapılamadığı evrelemedir.

Patolojik evreleme primer tümörün cerrahi çıkarımı sonrasında yapılır. Primer tümör tam olarak çıkarılmış olsun ya da olmasın, hastalığın anatomik yayılımının patolojik dokümantasyonudur.

Biyopsi yapılmış bir tümör herhangi bir nedenle çıkartılmamışsa en yüksek T, N ve M1 kategorileri mikroskopik olarak belirlenmiş ise patolojik klasifikasyon ve evreleme yeterli bulunabilir.

EVRE GRUPLARI

Evre I	T1	N0	M0
Evre IA	T1a	N0	M0
Evre IB	T1b	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
EvreIII	T1,T2	N1	M0
	T1,T2	N2	M0
	T3	N0,N1,N2	M0
Evre IV	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
	HerhangiT	Herhangi N	M1

TNM Açıklayıcıları

Özel durumlarda TNM ve pTNM klasifikasyonlarında , “m” takısı ve “y”, “r”, “a” öntakıları kullanılır. Bu takılar evrelemeyi etkilememekle birlikte, farklı analiz gerektiren vakaları işaret eder.

“m” takısı bir bölgede birden fazla tümörü işaret eder ve parantez içine yazılır: pT(m)NM. Diffüz malign mezotelyomada kullanılmaz, multinodüler büyüme patternini, daha çok da tek nodülü tanımlar.

“y” öntakısı multimodal tedavi (neoadjuvan kemoterapi, radyasyon terapisi veya ikisi birden) varlığını gösterir. ycTNM veya pcTNM ilk tanıda kullanılmaz, tedavi sırasında ya da sonrasında kullanılır.

“r” öntakısı hastalısız bir süreyi izleyerek nüks eden tümörlerde kullanılır: rTNM

Ek Açıklayıcılar

Residüel tümör (R)

Küratif amaçlı tedaviden sonra kalan tümörü gösterir.

RX Residüel tümör bilinmiyor

R0 Residüel tümör yok

R1 Mikroskopik residüel tümör

R2 Makroskopik residüel tümör

Cerrah için R sınıflaması tümörün tam çıkartıldığının tesbitidir. Patolog için sınırların belirlenmesidir. Rezeksiyon sınırında tümör varlığı hastada rezidüel tümör varlığını gösterir ve makroskopik / mikroskopik oluşu belirtilmelidir.

Diğer sınıflama sistemleri örneğin Brigham Sınıflama Sistemi de kullanılabilir.⁸ Bu protokol TNM sisteminden biraz farklıdır.

Malign plevral mezotelyomada Brigham Evreleme Sistemi

- Evre I: Paryetal plevra kapsülünün içinde: Aynı taraf plevra, akciğer, perikard, diyafram veya göğüs duvarı hastalığı önceki biyopsi alnalarında
- Evre II: Evre I özellikleri vepozitif intratorasik (NI veya N2) nodlar
- Evre III: Hastalığın göğüs duvarı, medyasten, kalp veya diyaframı geçmesi, periton yayılımı şeklinde lokal yayılım; ve/veya ekstratorasik veya karşı taraf (N3) lenf nodu tutulumu
- Evre IV: Uzak metastaz

Bu sisteme göre, Evre I negatif nodlar ile rezektabl tümörü, evre II rezektabl ancak pozitif nodal hastalığı tanımlar.

EK İNCELEMELER

Histokimya, immünohistokimya ve elektron mikroskopik incelemeler malign mezotelyoma tanısında ve sınıflandırılmasında, önemli katkı sağlar. Bu metodlar epitelo- id tip mezotelyomanın metastatik adenokarsinomlardan, sarkomatoid mezotelyo- manın metastatik ve primer sarkomlardan ayrılmasında yararlıdır. Ancak malign mezotelyomanın reaktif mezotelyal hiperplaziden ayırımında daha düşük yarar sağlar. Mezotelyomada sensitivite ve spesifite yönünden uniform bir immünohisto- kimyasal marker olmadığı için, panel çalışılması önerilmektedir. CAP spesifik bir panel önermemektedir. “International Mesothelioma Panel” geniş spektrumlu sito- keratinler, en az iki mezotelyal marker, kalretinin, sitokeratin 5/6, D2-40 ve en az iki akciğer adenokarsinomlarında pozitif ve mezotelyomada negatif, TTF-1, CEA, Ber-Ep4, Leu M1 ve MOC 31^{9,10} çalışılmasını önermektedir.

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Plevral sıvı sitolojik incelemesi için alınan örneğin tümü gönderilmelidir.	A
Direkt yayma, sıvı bazlı sitoloji yapılabilir. Havada kuruma-Giemsasız boya ve alkolde fiksasyon-PAP boyama, mümkünse iki yöntem birlikte kullanılabilir.	B
Plevral sıvı örneğinde hücre bloğu yapılmalıdır.	B
Zorunlu durumlarda yaymalarda rutin boya soldurularak immünohistokimyasal inceleme denenebilir (özellikle nükleer boyalar).	B
Tanısal amaçlı histopatolojik incelemeler için gönderilen materyalin tümü takibe alınır.	A
Makroskopik özellikler kaydedilir.	B
Yöntemler planlanarak rutin inceleme, histokimyasal ve immünohistokimyasal incelemeler için kesitler yapılır, ileri incelemeleri sağlamak için boyalar dereceli yapılır ve doku korunur.	A
Tüm kesitler kaplı lamlara yapılabilir ve en baştan seri kesitler hazırlanır.	A
Elektron mikroskopik incelemenin küçük biyopside uygulanması önerilmez.	B
Genetik incelemeler planlanıyor ise doku korunur.	B
İmmünohistokimyasal boya paneli için her laboratuvar kontrollü olarak kendi en iyi çalışan panelini kullanabilir.	B
Reaktif proliferasyon / mezotelyoma ayırımı, epitelyal / mezotelyal ayırımına göre daha düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir.	B
Primer tanıda frozen kullanılamaz. Tanı konulmuş vakada cerrahi işlem sırasında gerekli görülen yerlerde frozen yapılır.	A

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Öneriler	Düzyey
Biyopsinin önerilemeyeceği ya da gereksiz görüldüğü, malign plevral mezotelyoma için klinik ve radyolojik korelasyonu olan bazı hastalarda plevral sıvının sitolojisinin “atipik mezotelyal proliferasyon” olarak tanımlanması tanı için yeterli olabilir.	C
Malign plevral mezotelyoma histopatolojik tanısı, subgruplar açısından epitelyal tip, sarkomatöz tip ve bifazik tip olarak standartize edilmelidir. Sarkomatöz tip ve epitelyal tip arasında anlamlı prognostik fark mevcuttur.	B
Malign plevral mezotelyomanın patolojik tanısında immunohistokimyasal belirteçler kullanılmıdır.	B
İmmunhistokimyasal paneller epitelyal komponenti olan malign plevral mezotelyomalar için pozitif (mezotelyal), negatif(karsinomatoz) belirteçler içermelidir. Bu paneller en az bir sitokeratin belirteçi, en az iki mezotelyal belirteç ve en az iki adet karsinomatoz belirteç içermelidir.	B
Epitelyal komponent içeren plevral mezotelyoma benzeri tümörlerde, kalretinin ve TTF-1 rutin olarak bakılması önerilmektedir.	B
Ayrıncı tanıya akciğer kanseri dışı kanserler girdiğinde belirteç panellerine başka ek belirteçler eklenmelidir.	B
Desmoplastik mezotelyoma dahil sarkomatöz malign plevral mezotelyoma da immunprofil epitelyal tip mezotelyomaya göre daha kısıtlıdır. Bunlarda ekspirasyonu değışmekle beraber sitokeratin 5/6, kalretinin, WT1, podoplanin bakılabilir. Sitokeratinleri göstermek önemlidir ve invazyonu değlendirmeyi kolaylaştırır. Bununla beraber sitokeratin negatif sarkomatöz mezotelyomalar da mevcuttur.	B
Malign plevral mezotelyoma tanılı hastalarda doku invazyonu histolojik veya radyolojik olarak ispatlanmalıdır.	B

KLİNİK PRATİK HUSUSLAR

Klinik pratik hususlar
Plevral aralıkta yapışıklıklar nedeniyle engeller yoksa sitolojik analiz için hücre blokları ve yeterli immünhistokimyasal analizler yapılabilmesi için laboratuvara en az 100 ml plevral sıvı örneği gönderilmelidir. Bu amaçla plevral sıvının alınabilen tüm miktarının gönderilmesi uygundur.
Lezyonların anatomik yerleşimi ve yayımı tayin edilmelidir.
Doku invazyonu yoksa histopatolojik sonuç “atipik mezotelyal proliferasyon” olarak verilmelidir.

“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

MPM tanısının daima immunohistokimyasal değerlendirme temelinde olması tavsiye edilir (Düzey 1A).

KAYNAKLAR

1. Allen TC, Cagle PT, Churg AM, et al. Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 866-873.
2. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press; 2004.
3. Hammar S. Pleural diseases. In: Dail D, Hammar S, eds. *Pulmonary Pathology*. 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 1994:1494.
4. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and postoperative high – dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 289-295.
5. Pleural mesothelioma. In: Edge SD, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
6. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind Ch, eds. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2009.
7. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995;108:1122-1128.
8. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993;11:1172-1178.
9. Galateau-Salle F, ed. *Pathology of Malignant Mesothelioma*. London: Springer-Verlag; 2006.
10. Churg A, Cagle PT, Roggli VL, eds. *Tumors of the Serosal Membranes*. AFIP Atlas of Tumor Pathology, 4th series, fascicle 3. Washington, DC: American Registry of Pathology/Armed Forces Institute of Pathology; 2006.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TEDAVİSİNDE KEMOTERAPİ

Metin yazarları

Abdurrahman Işıkdogan, Fulden Yumuk,
Güntülü Ak, Ufuk Yılmaz

Panel

Abdurrahman Işıkdogan, Ali Güre,
Ayşegül Karalezli, Berna Öksüzoğlu,
Burçin Budakoğlu, Celalettin Camcı,
Emin Tamer Elkıran, Fulden Yumuk,
Güntülü Ak, Hasan Şenol Coşkun,
Kübra Aydın, Makbule Akbay,
Murat Dinçer, Muzaffer Metintaş,
Özden Altundağ, Şahin Berksoy,
Ufuk Yılmaz, Ülkü Yılmaz

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TEDAVİSİNDE KEMOTERAPİ

Malign plevral mezotelyoma (MPM)'da kemoterapi uygulamalarını üç başlık altında değerlendirebiliriz:

- Primer tedavi olarak kemoterapi,
- Neo-adjuvan kemoterapi,
- Adjuvan kemoterapi.

MPM'da uzun yıllardır çoğu platin bazlı olan kombine kemoterapi rejimleri tercih edilmektedir. Ancak iki randomize faz III çalışma sonrasında sisplatin – 3. jenerasyon antifolat (pemetreksed veya raltitreksed) kombinasyonunun son yıllarda mezotelyomada standart kemoterapi uygulaması haline geldiği; neo-adjuvan, adjuvan ve primer kemoterapi uygulamalarında bu ajanların yer aldığı görülmektedir.¹⁻² Sisplatin – pemetreksed / raltitreksed'e alternatif olarak sisplatin – gemsitabin ve sisplatin – vinorelbin MPM'da kullanılacak diğer kemoterapi şemaları olarak kabul görmektedir.

PRİMER TEDAVİ OLARAK KEMOTERAPİ

Cerrahi olarak rezeke edilemeyecek ileri evre hastalık veya medikal inoperabil hastalık durumunda uygulanan kemoterapidir. Hastaların büyük çoğunluğu primer olarak kemoterapi ile tedavi edilirler.

Birinci sıra kemoterapi

Bir randomize faz III çalışma sonrası sisplatin – pemetreksed rejimi mezotelyomanın birinci sıra kemoterapisinde bütün dünyada geniş kabul görmüştür. Bu çalışmada, sisplatin – pemetreksed rejimi ile sadece sisplatin göre, daha uzun bir ortanca yaşam süresi (OYS) (12.1 ay ve 9.3 ay), ve progresyonsuz yaşam süresi (PYS) (5.7 ay ve 3.9 ay) ile daha yüksek objektif yanıt oranı (%41.3 ve %16.7) gösterilmiştir.¹

Bir diğer randomize faz III çalışmada, sisplatin ve raltitreksed' den oluşan tedavi, sadece sisplatin tedavisine göre daha uzun bir OYS (11.4 ay ve 8.8 ay), daha yüksek 1-yıllık sağkalım oranı (%46 ve %40) ve objektif yanıt oranı (%23.6 ve %13.6) sağlamıştır.²

Toksisiteyi azaltmak amacı ile sisplatin yerine karboplatin (AUC 5) kullanılması halinde cevap oranları azalırken yaşam sürelerinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir.^{3,4} Bu nedenle, sisplatin toksisitenin sıkıntı oluşturacağı düşünülen hastalarda karboplatin tercih edilebilir.⁵⁻⁷

Yukarıda konu edilen iki randomize çalışma dışında kemoterapotiklerin objektif yararlılığının gösterildiği tamamlanmış başkaca randomize çalışma yoktur. Retrospektif ya da tek yönlü çalışmalar vardır.⁸⁻¹¹

Pemetreksed – platinli ilaç kombinasyonunun yaşlı hastalarda da (70 yaş üstü), daha genç hastalara göre benzer etkinlik sağladığı gözlenmiştir.¹²

Kemoterapi tanıyı takiben erken başlanması daha doğrudur.¹³ Faz III çalışmalarının sonuçları tümör progresyonu veya şiddetli toksisite gelişmediği sürece kemoterapi kür sayısının 4-6 olması uygun görülmektedir.^{1,2}

İdame tedavi

Pemetreksed ve platin kemoterapi kombinasyonu sonrasında yanıt alınan ya da stabil kalan olgularda pemetreksed idamesinin yararlı olduğu belirtilmiştir.^{6,7} Pemetreksed ile idame tedavisinin yararı konusunda doğru değerlendirmeler yapabilmek için geniş hasta sayısı içeren araştırmalara gereksinim vardır.¹⁴

Sonuç olarak

Yukarıda bahsi geçen çalışmalar dikkate alındığında bugün için, 4–6 kür sisplatin – pemetreksed ya da raltitreksed kombinasyon kemoterapisinin cerrahi tedaviye aday olmayan ya da herhangi bir nedenle opere edilemeyen iyi performanslı MPM’lı hastaların primer kemoterapisinde standart yaklaşım olduğunu söyleyebiliriz.

Sisplatin –pemetreksed veya raltitreksed ilaç kombinasyonuna, bu kombinasyonlar kullanılamıyorsa alternatif olabilecek seçenek sisplatin – gemsitabin olarak düşünülebilir.

Platin içermeyen kombinasyonların platin içeren kombinasyonlara göre daha fazla etkinliği gösterilememiştir.

İdame tedavisinin günümüzde yararı henüz gösterilememiştir.

İmmünomodülatör ajanlar, hedef biyoterapiler ve aşuların klinik çalışma protokolleri dışında kullanılması uygun değildir.

İkinci / üçüncü sıra kemoterapi

Primer kemoterapi alan ve progresyon gösteren MPM’lı hastaların bir kısmı iyi performansa sahip olup, kemoterapi almaya istekli olabilirler. MPM’lı olgulardan oluşan faz III ve geniş faz II araştırmalarda hastaların %30-70’inin ikinci sıra kemoterapi aldıkları görülmektedir. Bu olgularda ikinci sıra kemoterapinin yararlı olabileceği yönünde sonuçlar bulunsa da,¹⁵⁻¹⁷ 2. sıra kemoterapinin etkili olup, olmadığı konusunda kesin bir kanaate tam olarak ulaşılamamıştır.

Daha önce pemetreksed tedavisi almayan ve primer kemoterapi sonrası progresyon gösteren olgularda, ikinci sıra pemetreksed ile en iyi destek tedavisini karşılaştıran faz III çalışmada, pemetreksed kolunda yanıt oranları daha yüksek olmuş ve PYS’de iyileşme saptanmış, ancak OYS’nde fark saptanmamıştır.¹⁸

İkinci sıra kemoterapi olarak gemsitabin içeren rejim kullanılan ama az sayıda hasta içeren çalışmalarda, objektif yanıt oranları %20’nin altında olup, PYS 3 aydan kısa OYS ise 10 ay civarında bulunmuştur.¹³

İkinci ve üçüncü sırada vinorelbin kullanılan serilerde ise sonuçlar gemsitabin içeren çalışmalar ile benzerlik taşımaktadır.^{6,7,19}

Hedefe yönelik ilaçların (sorafenib, sunitinib, cediranib, erlotinib, everolimus) MPM tedavisinde 2. sıra olarak kullanıldığında elde edilen sonuçlar yüz güldürücü görünmemektedir.^{20,21}

Sonuç olarak

Birinci sıra platin – pemetreksed kombinasyonu kullanan hastalarda, progresyonsuz yaşam süresi 12 aydan fazla ise pemetreksed tek ilaç veya platin ile kombine olarak ikinci sıra kemoterapide tercih edilebilir.

Bu grupta PYS<12 ay ise vinorelbin ya da gemsitabin tercih edilebilir.

Birinci sıra pemetreksed dışı ilaç kullanan hastalarda, ikinci sıra kemoterapide pemetreksed tercih edilebilir.

İkinci sıra ve üçüncü sıra kemoterapide hedefe yönelik tedavilerin, biyolojik ajanların ve immünoterapinin henüz yararı gösterilememiştir.

NEO-ADJUVAN KEMOTERAPİ

Neo-adjuvan kemoterapi MPM'nın tedavisinde trimodal tedavinin bir parçası olarak radikal cerrahi öncesi uygulanan kemoterapidir. Bu uygulama multimodal tedavi öncesi tedaviye yanıtız hastaların belirlenmesini ve dolayısıyla gereksiz cerrahilerin önlenmesini sağlamanın yanı sıra, ağır bir cerrahi sonrası ortaya çıkabilecek kemoterapiye uyumsuzluk sorununu da ortadan kaldırmaktadır.

- Neo-adjuvan kemoterapi uygulamasındaki amaçlar aşağıda belirtilmektedir:
- Opere olamayacak hastalığı küçülterek operasyon şansını arttırmak,
- Dolaşımdaki hastalığı kontrol altında tutmak ve uzak metastaz olasılığını azaltmak,
- İnvitro kemoterapiyi duyarlılık testi olarak kullanmak (Bu sayede hastalığın biyolojisi ve prognozu hakkında bilgi edinmek; ki çalışmalarda neo-adjuvan kemoterapi sırasında %9'a kadar progresyon görülmüştür).
- Hastanın genel durumu iyi iken kemoterapisini vermek ve hastanın tam doz alma ihtimalini arttırmak.

Neoadjuvan kemoterapi uygulamalarının yer aldığı nispeten geniş ölçekli çalışmalarda hastaların %80 – 95'inin kabul edilebilir toksisite oranları ile 3 veya 4 kür kemoterapiyi tamamladığı, %30 – 40'ında objektif cevap elde edildiği, sonrasında yaklaşık olarak %70 – 75'ine ekstraplevral pnömonektomi ve %50 – 65'ine de radyoterapi uygulanabildiği, böylece multimodal tedavinin tamamlanabildiği görülmektedir.²²⁻²⁵ Dolayısıyla bu süreçte hasta seçimi son derece önemlidir.

Hasta seçiminde dikkat edilecek hususlar şu şekilde sıralanabilir:

- Klinik evre I–III hastalığı olan hastalar
- Epiteloid veya karma histolojisi olan hastalar
- Performans durumu 0–1 olan hastalar
- Trimodal tedavi planına medikal ve psikolojik olarak uygun olan hastalar
- Deneyimli merkezlerde görülen hastalar

Neo-adjuvan kemoterapi uygulamasında dikkat edilecek noktalar:

- Tedaviye başlamadan önce kontrastlı toraks ve abdominal bilgisayarlı tomografi veya FDG–PET (tercih edilir) yapılmalı,
- Neo-adjuvan kemoterapi progresyon veya ciddi toksisite görülmediği sürece 3–4 kür uygulanmalı,
- Karboplatin sispatine nazaran daha iyi tolere edilir, tedavi sonrasında asteni ve performans durumu kötüleşmesi oranları düşüktür,
- Son kemoterapiden 2 hafta sonra kemoterapi öncesi yapılan tetkik ile yeniden tedaviye cevap değerlendirilmeli,
- Hastalar tedavi sırasında yakından izlenmeli, progresyon şüphesi olanlar erken değerlendirmeye alınmalı,
- Cerrahi kemoterapiden 2–6 hafta sonra yapılmalı,
- Preoperatif kardiyopulmoner değerlendirme yapılmalı,
- N2 pozitifliğinin sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik faktör olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç olarak

Neo-adjuvan kemoterapide kullanılan ajanlar öncelikle sispatin – pemetreksed, sispatin – gemsitabin olabilir.²²⁻²⁹ Konuyla ilgili raltitreksed kullanan çalışma bilgisi yetersizdir.

Sispatin – vinorelbin şemasının da tercih edilebilecek uygulamalar arasında yer alabileceği belirtilmektedir.^{25,26}

ADJUVAN KEMOTERAPİ

Cerrahi tedavi, plörektomi/dekortikasyon veya ekstraplevral pnömonektomi (EPP) sonrası trimodalite protokolleri içinde uygulanan kemoterapiye verilen isimdir.

Bugün için adjuvan kemoterapiyi içeren trimodal tedavinin seçilmiş hastalarda hastalığın doğal seyrini olumlu yönde geliştirdiği kabul edilmektedir (*Bkz. Rehberin multimodal tedavi bölümü*).³⁰

1987–93 yılları arasında EPP sonrası adjuvan radyoterapi ve sistemik kemoterapi uygulanan bir çalışmada 49 hastada perioperatif 2 ölüm, 1 hastada ise 5 hafta sonra ölüm görüldü. Adjuvan kemoterapi (siklofosamid – sisplatin – doksorubisin) 35 hastaya uygulandı. Yaşayan 23 hasta için medyan takip süresi operasyondan itibaren 18 aydı, değerlendirilen 46 hastada %54 nüks saptandı ve ilk nüks zamanı 19 ay bulundu.³¹

Trimodal tedavi ile ilgili sisplatin temelli adjuvan kemoterapi kullanılan çok merkezli çalışmaya evre T1–3, N0–2 olan 20 hasta alınmış, bir hastada (%5) postoperatif mortalite, 11 hastada (% 55) ise morbidite saptanmış, trimodal tedaviyi ancak 12 hasta tamamlayabilmiş. OYS 17 ay, lenf nodu tutulumu olmayanlarda 29 ay olarak belirlenmiş.³²

Adjuvan kemoterapi ile ilgili bir başka çalışma 2004–2010 yılları arasında yapılan çalışmada 36 hastaya plörektomi / dekortikasyon ve hipertermik plevral lavaj sonrası profilaktik radyoterapi ve kemoterapiden oluşan multimodal tedavi uygulanmış. Çalışmada OYS 24 ay, 1 ve 2 yıllık sağkalım ise sırasıyla %91.7 ve %61 olarak belirlenmiş.³³

Sonuç olarak

Konu hakkında kanıt düzeyi yüksek geniş serili prospektif randomize çalışmalar olmamasına rağmen elde edilen veriler dikkate alındığında; yaş, komorbid durumu, performans durumu uygun, epitelioid tip histolojiye sahip ve opere edilebilen hastalar multimodal tedaviye adaydırlar.

Son dönemlerde tedavi toleransının daha iyi olması nedeniyle indüksiyon (neo-adjuvan) kemoterapi daha çok önerilmesine rağmen opere edilmiş olgularda postoperatif adjuvan kemoterapi önerilmektedir.

Tercih edilmesi gereken kemoterapi rejimleri ise adjuvan kemoterapi kullanan seriler dikkate alındığında sisplatin – pemetred kombinasyonudur. Bu noktada konuyla ilgili raltireksed içeren çalışma yoktur.

Adjuvan kemoterapi sayısı preoperative dönemde kemoterapi alan hastalarda toplam kür sayısı 4–6 küre tamamlanacak şekilde, almayan hastalarda ise 4 kür olarak uygulanabilir.

KEMOTERAPİ ŞEMALARI

Sisplatin – pemetred şeması 3 haftada bir 75 mg/m² dozunda I.V. sisplatin ve 500 mg / m² dozunda I.V. pemetred olarak uygulanır. Sisplatin – raltireksed şeması ise 3 haftada bir 80 mg / m² dozunda I.V. sisplatin ve 3 mg / m² dozunda I.V. raltireksed şeklinde uygulanabilir.

Pemetred uygulanan hastalarda cilt reaksiyonlarının sıklığını ve şiddetini azaltmak için tedaviden 1 gün önce başlayıp, tedavi günü ve sonrasındaki gün,

toplam 3 gün boyunca, günde 2 kez, oral 4 mg deksametazon verilir. Hematolojik ve gastrointestinal toksisiteyi azaltmak için de tedaviden 5 – 7 gün önce başlayıp, son kürden sonra 21 gün daha devam etmek üzere 400 mcg / gün oral folik asit ve yine tedaviden 1 hafta önce başlayıp tedavi boyunca devam etmek üzere 1000 mcg B₁₂ vitamini I.M. olarak her iki ayda bir uygulanır.

Raltitrekse uygulanan hastalarda herhangi bir premedikasyon ya da vitamin desteği önerilmemektedir.

Tüm şemalarda standart I.V. hidrasyon ve antiemetiklerin gerektiği şekilde kullanılması uygundur.

Biyolojik veya immünolojik ajanları içeren tedavilerin kullanımları günlük prtaikte henüz uygun olmadığı için burada yer almamıştır.

Tablo 1. MPM’da uygulanabilecek kemoterapi şemaları.

Sisplatin 75 mg / m², 1. gün
Pemetrekse 500 mg / m², 1. gün
Her 3 haftada bir

Sisplatin 75 mg / m², 1. gün
Raltitrekse 3 mg / m², 1. gün
Her 3 haftada bir

Sisplatin 80 mg / m², 1. gün
Gemstabin 1000 mg / m², 1., 8., 15. gün
Her 28 günde bir

Sisplatin 75 mg/m²/gün, 1. gün
Gemsitabin 1250 mg/m²/gün, 1. ve 8. gün
Her 21 günde bir

Sisplatin 100 mg / m², 1. gün
Vinorelbin her hafta 25 mg / m²
Her 4 haftada bir

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Cerrahi tedaviye aday olmayan ya da herhangi bir nedenle opere edilemeyen iyi performanslı MPM'lı hastaların primer kemoterapisinde standart yaklaşım bugün için, 4-6 kür sisplatin - pemetreksed ya da raltitreksed kombinasyon kemoterapisidir.	B
Sisplatin -pemetreksed veya raltitreksed ilaç kombinasyonuna, bu kombinasyonlar kullanılmıyorsa alternatif olabilecek seçenek sisplatin - gemitabin olarak düşünülebilir.	C
Sisplatin kullanılmayan hastalarda yerine karboplatin kullanılması önerilir.	B
Platin içermeyen kombinasyonların platin içeren kombinasyonlara göre daha fazla etkinliği gösterilememiştir.	B
İdame tedavisinin günümüzde yararı henüz gösterilememiştir.	B
İmmünomodülatör ajanlar, hedef biyoterapiler ve aşılarnın klinik çalışma protokolleri dışında kullanılması uygun değildir.	A
Birinci sıra platin - pemetreksed kombinasyonu kullanan hastalarda, progresyonsuz yaşam süresi 12 aydan fazla ise pemetreksed tek ilaç veya platin ile kombine olarak ikinci sıra kemoterapide tercih edilebilir.	C
Birinci sıra pemetreksed dışı ilaç kullanan hastalarda, ikinci sıra kemoterapide pemetreksed tercih edilebilir.	B
İkinci sıra ve üçüncü sıra kemoterapide hedefe yönelik tedavilerin, biyolojik ajanların ve immünoterapinin henüz yararı gösterilememiştir.	A
Neo-adjvan kemoterapide kullanılan ajanlar öncelikle sisplatin - pemetreksed, sisplatin - gemitabin olabilir . Konuyla ilgili raltitreksed kullanan çalışma bilgisi yetersizdir.	B
İkinci basamakta vinorelbin şemasının da tercih edilebilecek uygulamalar arasında yer alabileceği belirtilmektedir.	D
Konu hakkında kanıt düzeyi yüksek geniş serili prospektif randomize çalışmalar olmamasına rağmen eldeki veriler dikkate alındığında; yaş, komorbid durumu, performans durumu uygun, epiteloid tip histolojiye ve diğer iyi prognostik faktörlere sahip ve opere edilebilen hastalar multimodal tedaviye adaydırlar.	B
Son dönemlerde tedavi toleransının daha iyi olması nedeniyle induksiyon (neo-adjvan) kemoterapi daha çok önerilmesine rağmen opere edilmiş olgularda postoperatif adjvan kemoterapi de önerilmektedir.	B
Tercih edilmesi gereken kemoterapi rejimleri ise adjvan kemoterapi kullanan seriler dikkate alındığında sisplatin - pemetreksed kombinasyonudur. Bu noktada konuyla ilgili raltitreksed içeren çalışma henüz yoktur.	B
Adjvan kemoterapi sayısı preoperative dönemde kemoterapi alan hastalarda toplam kür sayısı 4-6 küre tamamlanacak şekilde, almayan hastalarda ise 4 kür olarak uygulanabilir.	B
Pemetreksed uygulanan hastalarda cilt reaksiyonlarının sıklığını ve şiddetini azaltmak için deksametazon verilir. Hematolojik ve gastrointestinal toksisiteyi azaltmak için folik asit ve B ₁₂ vitamini uygulanır.	B
Raltitreksed uygulanan hastalarda herhangi bir premedikasyon ya da vitamin desteği önerilmemektedir.	B

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Potansiyel ve uygun hasta yönetim seçeneklerinin tayin edilebilmesi için tedavi öncesi radyolojik ve klinik değerlendirmelerin yanı sıra klinik ve laboratuvar prognostik faktörler de incelemeye alınmalıdır.	C
Radikal tedavi düşünülen hastalarda pulmoner ve kardiyak fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinin yanı sıra hastanın psikolojik durumları ve ko-morbitelerinin değerlendirilmesi de yapılmalıdır.	C
Kemoterapi düşünülen hastalarda tedavi öncesi değerlendirmede hastanın genel durumu ve eşlik eden patolojiler de dikkate alınmalıdır.	C
Malign plevral mezotelyomanın ilk sistemik tedavi seçeneğinde tekli ilaç tedavisinden ziyade kombine kemoterapi (premetreksed ve cisplatin veya karboplatin) kullanılmalıdır.	A

KONSENSUSA DAYALI ÖNERİLER

Klinik pratik hususlar
Palyatif amaçlı kemoterapi alacak olan ya da destek tedavi alacak olan hastalarda rutin mediastinoskopi ya da diğer invaziv tetkikler evrelemede gerekmez.
İmmünojenik tedaviler ya da hedefe yönelik tedaviler klinik protokoller dışında kullanılmamalıdır.

“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Kemoterapi ile tedavi kararı verildiğinde, performans durumu iyi olan (Karnofsky skalasına göre > %60, Eastern Cooperative Oncology Group skalasına göre < 3) hastalar platin ile pemetreksed veya raltitreksed'den oluşan birinci basamak kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilmelidirler (Düzyey 1B).

Kemoterapinin verilmesi geciktirilmemeli ve fonksiyonel klinik bulgular ortaya çıkmadan önce düşünülmelidir (Düzyey 1C).

Kemoterapi progresif vakalarda, Düzyey 3 – 4 toksisite veya kümülatif toksik dozlar da (Düzyey 1A) veya kemoterapiye durağan ya da kısmi yanıt veren hastalarda 6 kür kemoterapi uygulandıktan sonra kesilmelidir (Düzyey 2C).

Birinci basamak kemoterapi ile uzun süreli semptomatik ve objektif cevap alınan hastalar rekürrens durumunda tekrar aynı rejim ile tedavi edilebilirler (Düzyey 2C).

Diğer durumlarda hastalar klinik çalışmalara katılma konusunda cesaretlendirilmelidir (Düzyey 2C).

İmmunomodulasyon ajanlar, hedef biyotedaviler ve aşular klinik çalışmalar dışında MPM'nın tedavisinde kullanılmamalıdır (Düzyey 1C).

Toplam sağ kalım, terapötik protokollerde kemoterapinin etkisini değerlendirmek için tek geçerli kriterdir (Uzman görüşü).

KAYNAKLAR

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–644.
2. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881–889.
3. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1443–448.
4. Santoro A, O'Brien M, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756–53.
5. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, Dienemann H, Galateau-Salle F, Hennequin C, Hillerdal G, Le Pécoux C, Mutti L, Paireon JC, Stahel R, van Houtte P, van Meerbeeck J, Waller D, Weder W; European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons Task Force. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35: 479-95.
6. Remon J, Lianes P, Martínez S, Velasco M, Querol R, Zanui M. Malignant mesothelioma: new insights into a rare disease. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39: 584-91.
7. Nowak AK. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: a review of current management and a look to the future. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 508-15.
8. Castagneto B, Zai S, Dongiovanni D, Muzio A, Bretti S, Numico G, Botta M, Sinaccio G. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 223-26.
9. van Haarst JM, Baas P, Manegold Ch, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG, Mooi WJ, van Klaveren RJ, de Jonge MJ, van Meerbeeck JP. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 86: 342-45.
10. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, de Klerk NH, Robinson BW. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999;17: 25-30.
11. Kalmadi SR, Rankin C, Kraut MJ, Jacobs AD, Petrylak DP, Adelstein DJ, Keohan ML, Taub RN, Borden EC. Gemcitabine and cisplatin in unresectable malignant mesothelioma of the pleura: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9810). *Lung Cancer* 2008; 60 :259-63.
12. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, Favaretto A, Mencoboni M, Grossi F, Cortinovis D, Del Conte G, Ceribelli A, Bearz A, Salamina S, De Vincenzo F, Cappuzzo F, Marangolo M, Torri V, Santoro A. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008; 99: 51-6.
13. O'Brien MER, Watkins D, Ryan C, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial *Ann Oncol* 2006; 17: 270-275.
14. van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 25–30.
15. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005; 16: 923–27.
16. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: Results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75: 360–67.
17. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011; 72: 73–7.

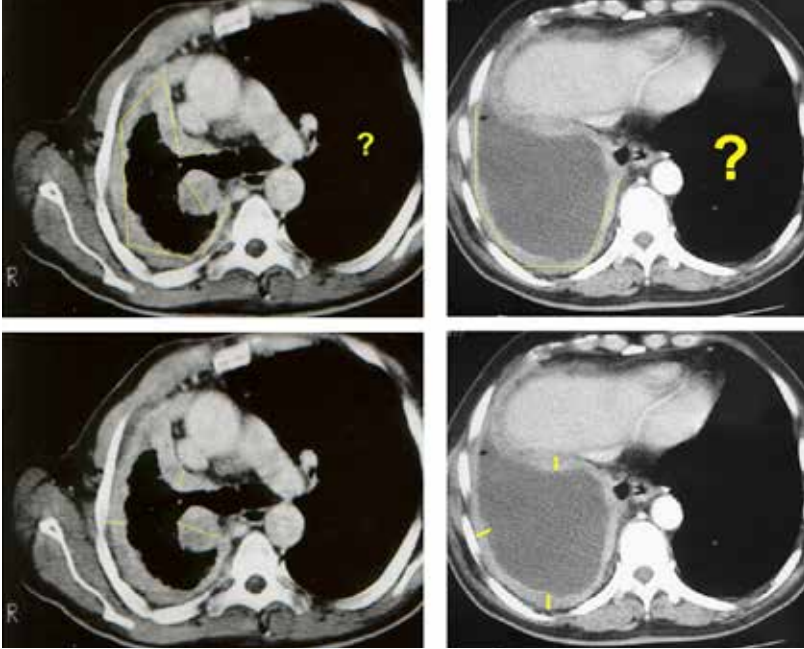
18. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1698–704.
19. Cerosoli GL. Second line chemotherapy in mesothelioma. What is the best evidence? *J Thorac Oncol* 2013; 8: S98–99
20. Garland LL, Ou SH, Moon J, et al. SWOG 0722: A phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 2012; 30: suppl, abstr 7083.
21. Cerosoli GL, Zucali PA. Anti-angiogenic therapies for malignant pleural mesothelioma. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 833–44.
22. Weder W, Stahel R, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196–202.
23. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Extrapleural Pneumonectomy and Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007–13.
24. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 1362–9.
25. de Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1413–8.
26. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, 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.
27. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3451–7.
28. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: A phase II trial. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 289–95.
29. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): Feasibility and results. *Lung Cancer* 2007; 57: 89–95.
30. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54–63.
31. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 334–8.
32. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 499–504.
33. Lang-Lazdunski L, Bille A, Belcher E, et al. Pleurectomy / decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone – iodine followed by adjuvant chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1746–52.

KEMOTERAPİYE CEVAP ÖLÇÜMÜ

Malign plevral mezotelyoma (MPM)'da kemoterapiye cevabın belirlenmesinde esas olarak morfolojik bir görüntüleme yöntemi olan bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. BT kadar yaygın olmasa da bir diğer morfolojik görüntüleme yöntemi olan magnetik rezonans görüntüleme, fonksiyonel değerlendirme sunan pozitron emisyon tomografi (PET) veya PET - BT ve biyolojik belirteçler de bu amaçla kullanılabilir.

MPM'da kemoterapiye cevabın değerlendirilmesinde kullanılan "altın standart" bir yöntem bulunmamaktadır. Bunda MPM'yi diğer solid tümörlerden ayıran kendine özgü nonsferik büyüme özelliğinin rolü büyüktür.

Uzun yıllar tüm solid tümörlerde olduğu gibi MPM'da da *World Health Organization* (WHO)'nun iki boyutlu ölçüm kriterleri kullanılmıştır.¹ Ancak tümörün nonsferik büyüme özelliğinden dolayı iki boyutlu ölçümün bu hastalarda uygulanmasının kolay olmadığı bir gerçektir. Daha sonraki yıllarda solid tümörlerde tedaviye cevabın belirlenmesi için geliştirilen tek boyutlu ölçüm yöntemi olan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (RECIST) MPM'da da kabul görmüştür.² Ancak daha sonra hedef lezyon seçme ve tümörün en uzun çapının ölçülmesi gibi yine tümörün nonsferik büyüme özelliğinden kaynaklanan zorluklar nedeniyle modifiye RECIST kriterleri geliştirilmiş ve MPM'da kemoterapiye cevabın belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır³ (Resim 1).



Resim 1. İlk tanımlanan RECIST kriterleri (üst) ile modifiye RECIST kriterleri uygulama farklılığı (alt).

RECIST kriterleri solid tümörlerde kemoterapi cevabını belirlemedeki sorunların devam etmesi nedeniyle 2009 yılında gözden geçirilmiş ve RECIST version 1.1 olarak yeniden düzenlenmiştir.⁴ Ancak RECIST version 1.1'in mezotelyomadaki kullanımı henüz yaygın değildir.

Cevap ölçümüne başlamadan önce lezyonların ölçülebilen ya da ölçülemeyen lezyonlar olarak ayırt edilmesi ve ona göre değerlendirme yapılması gerekir. Ölçülebilen lezyon denildiği zaman başlangıçta tümörün en az bir boyutta doğru olarak ölçülebilmesi ve bunun için en küçük boyutun BT'de 10 mm (BT kesit kalınlığının 5 mm alınması tercih edilir ve eğer kesit kalınlığı 5 mm'den daha fazla ise ölçülebilen lezyon boyutu BT kesit kalınlığının iki katından daha az olmamalıdır), fizik muayenede 10 mm ve akciğer grafisinde 20 mm olması anlaşılır.⁴ Ölçülebilen lenf nodu ise BT'de kısa aksı ≥ 15 mm olan lenf nodlarıdır. Bu tanımların dışında kalan küçük lezyonlar (10 mm'den küçük lezyonlar veya kısa aksı 10 mm ve üzerinde olup 15 mm'den küçük olan patolojik lenf nodları), plevral veya perikardiyal sıvı, asit ve akciğerin lenfanjitik tutulumu ise ölçülemeyen lezyonlardır.⁴

MPM'da ölçülebilen lezyonlar için kemoterapi cevabının değerlendirilmesinde halen günümüzde en sık kullanılan yöntem modifiye RECIST kriterleridir. Modifiye RECIST kriterlerine göre transvers BT kesitlerinde, birbirinden en az 1 cm uzakta olan 3 farklı kesitte, mediasten veya göğüs duvarına dik olacak şekilde 2 pozisyonda ölçüm yapılır. Elde edilen 6 ölçümün toplamı tek boyutlu ölçümdür. Ölçüm yapılırken bir sonraki değerlendirmelerin aynı yerlerden yapılabilmesi için bazı anatomik nirengi noktaları belirlenir ve tedavi sonrası ölçümler buralara göre yapılır. Ölçümlerin aynı kişiler tarafından aynı kesit kalınlığı kullanılarak yapılması daha sağlıklı bir değerlendirme sunar. Nodal veya cilt altı nodülleri de bu ölçümlere dahil edilir.

Cevap ölçümünde tanımlamalar şöyledir:

Tam cevap: Tüm hedef lezyonların kaybolması

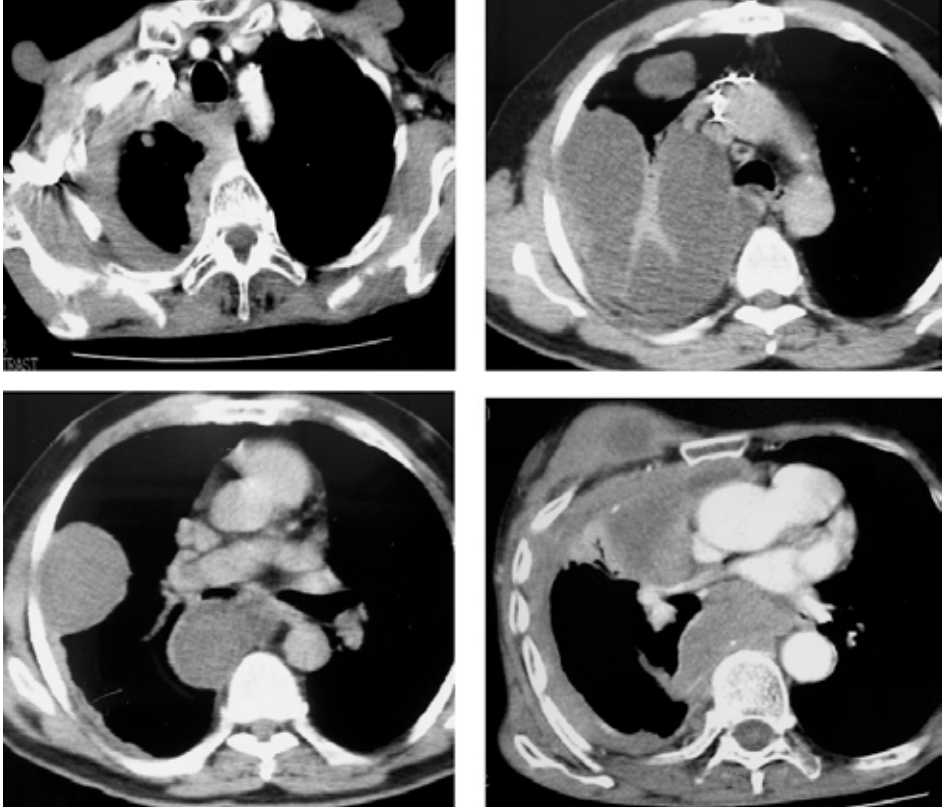
Kısmi cevap: Total tümör ölçümlerinde en az %30 azalma olması

Durağan hastalık: Total tümör ölçümlerinde %30'dan az azalma, %20'den az artma olması

İlerleyen hastalık: Total tümör ölçümlerinde en az %20 artma veya bir veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır.³

Ölçülemeyen lezyonlar için ise RECIST version 1.1 kullanılabilir.⁴ Buna göre tam cevap, tüm non-target lezyonların kaybolması ve lenf nodlarının kısa aksının < 10 mm olması; ilerleme, mevcut non-target lezyonların ilerlemesi veya yeni lezyonların ortaya çıkması; durağan hastalık ise non-target lezyonların devam etmesi olarak değerlendirilir.⁴

Ancak modifiye RECIST ile yapılan değerlendirmeler de yeterince tatmin edici bulunmamış ve özellikle gözlemciler arasında uyumsuzluk sorunu bakımından tartışma konusu olmuştur. Tüm bu sorunlar devam ederken yeni bir değerlendirme yöntemi arama çabaları devam etmektedir.



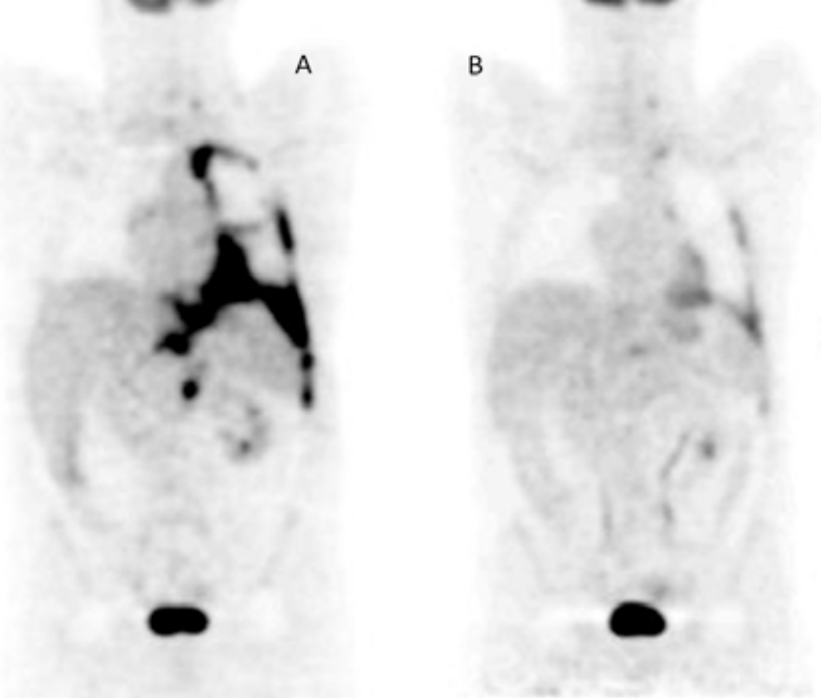
Resim 2. Bir MPM olgusunda dört ayrı yerden alınmış BT kesiti. Bu hastada kemoterapiye cevabı ölçmek RECIST kriterleri ile pek mümkün değil. Karar ancak gözlemlenebilir.

Son yıllarda tümör cevabının volümetrik yöntemler ile üç boyutlu olarak değerlendirilmesi gündemdedir.^{5,6,7} Bu yöntemle tüm lezyonları içerecek şekilde bir değerlendirme yapılıyor olması daha iyi sonuçlar için umut vericidir. Ancak burada cevap kriterlerini belirlemede zorluk olduğu görülmektedir. Üç boyutlu değerlendirme için tek, iki ve üç boyutlu ölçümlerin matematiksel karşılığı dikkate alınır, ki WHO ve RECIST arasında kısmen bu bağlantı kurulmuştur, hastaların çoğu “durağan hastalık” grubuna girmektedir. Bu durum karar vermede klinisyeni zor durumda bırakabilir.

Morfolojik değerlendirmenin dışında MPM’da kemoterapi cevabının FDG – PET ve PET – BT ile metabolik olarak değerlendirilmesi bir diğer güncel çalışma

konusudur.⁸⁻¹² Metabolik değerlendirmeler sırasında *maximum standardized uptake value (SUVmax)*, *average SUV (SUVavg)*, *metabolic tumor volume (MTV)* ve *total lesion glycolysis (TLG)* değerlendirmeye alınan parametrelerdir. Henüz bu konuda geniş kabul gören bir parametre ya da bu parametreler için belirlenmiş bir *cutoff* değeri bulunmamaktadır. Ancak daha önce de değinildiği gibi hastaların önemli bir kısmında BT ile tedaviye durağan cevap alındığı tayin edilmektedir. Bu durumun bir nedeni de tümör dokusu üzerinde gelişen fibrotik yapılanmalar olabilir. Tümöral alanlarda gerileme olsa da BT’de biz bunları “gerileme yok” olarak yorumlayabiliriz. İşte bu durumlarda, yani BT ile karar vermenin zor olduğu durumlarda PET SUV değerleri kıyaslaması ve daha iyisi metabolik tümör volüm ölçümü kıyaslamaları ile daha objektif bir değerlendirme yapılabilir (Resim 3).

Bu hastalarda plevral sıvının palyatif tedavisinde sıklıkla başvurulan talk ile plödodezisin metabolik değerlendirme için zorluk oluşturabilmesi olmaktadır. PET-BT istendiğinde bu durum varsa ilgili birime bilgi verilmelidir.



Resim 3. Kemoterapi öncesi ve 2 kür sonrası PET görüntüleri. Metabolik tümör volümünde % 70 den fazla azalma mevcut. Lezyonların SUV değerinde de dikkat çekilecek şekilde anlamlı düşme mevcut.

MPM’da kemoterapiye cevabın belirlenmesinde *soluble mesothelin related peptide (SMRP)*, *osteopontin* ve *megakaryocyte potentiating factor* gibi bazı biyolojik belirteçler üzerinde de çalışılmaktadır.¹³⁻¹⁷ Ancak bu belirteçlerle ilgili olarak rutin uygulamalar için net bir öneri bulunmamaktadır.

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
MPM hastalarında kemoterapiye cevap modifiye RECIST yöntemi ile yapılmalıdır.	B
Modifiye RECIST yönteminin sağlıklı şekilde uygulanmadığı düşünülen olgularda biri klinisyen diğeri radyolog olmak üzere iki okuyucunun gözlemi ile karar verilmelidir.	B

EKLER

“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

MPM'nın değerlendirilmesi ve takibi için toraks BT tavsiye edilir. Eğer hastaya plörodezis yapılmışsa, tedaviye cevabı en iyi şekilde belirleyebilmek amacıyla, kemoterapiye başlamadan önce toraks BT tekrar edilmelidir (Düzey 1B).

Modifiye RECIST kriterleri tercih edilen tedaviye cevap ölçüm metodudur (Düzey 1B).

KAYNAKLAR

1. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207–14.
2. Therasse P, Arbuç SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–16.
3. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15: 257–60.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–47.
5. Ak G, Metintas M, Metintas S, et al. Three-dimensional evaluation of chemotherapy response in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol* 2010; 74: 130–5.
6. Frauenfelder T, Tutic M, Weder W, et al. Volumetry: an alternative to assess therapy response for malignant pleural mesothelioma? *Eur Respir J* 2011; 38: 162–8. Resim 2
7. Liu F, Zhao B, Krug ML, et al. Assessment of therapy responses and prediction of survival in malignant pleural mesothelioma through computer-aided volumetric measurement on computed tomography scans. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 879–84.
8. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with (18F) fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4587–93.
9. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, et al. Volume-based parameter of 18F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2787–94.

10. Veit-Haibach P, Schaefer NG, Steinert HC, et al. Combined FDG-PET/CT in response evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2010; 67: 311–7.
11. Schaefer NG, Veit-Haibach P, Soyka JD, et al. Continued pemetrexed and platin – based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM): Value of 18F-FDG-PET/CT. *Eur J Radiol* 2012; 81: e19–25.
12. Tsutani Y, Takuwa T, Miyata Y, et al. Prognostic significance of metabolic response by positron emission tomography after neoadjuvant chemotherapy for resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2013; 24: 1005–10.
13. Wheatley-Price P, Yang B, Patsios D, et al. Soluble mesothelin-related peptide and osteopontin as markers of response in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3316–22.
14. Tajima K, Hiramama M, Shiomi K, et al. ERC/mesothelin as a marker for chemotherapeutic response in patients with mesothelioma. *Anticancer Res* 2008; 28: 3933–6.
15. Hollevoet K, Nackaerts K, Gosselin R, et al. Soluble mesothelin, megakaryocyte potentiating factor, and osteopontin as markers of patient response and outcome in mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1930–7.
16. Creaney J, Francis RJ, Dick IM, et al. Serum soluble mesothelin concentrations in malignant pleural mesothelioma: relationship to tumor volume, clinical stage and changes in tumor burden. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1181–9.
17. Mori T, Tajima K, Hiramama M, et al. The N-ERC index is a novel monitoring and prognostic marker for advanced malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2013; 5: 145–8.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Metin yazarları

Beste Atasoy, Esra Kaytan Sağlam,
Hale Başak Çağlar

Panel

Beste Atasoy, Burhanettin Zincircioğlu,
Durmuş Etiz, Esra Kaytan Sağlam,
Evrin Bayman, Hale Başak Çağlar,
Züleyha Akgün

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Malign plevral mezotelyoma (MPM) tedavisinde ve hasta yönetiminde radyoterapi uygulamaları bugüne değin sınırlı ölçüde yer almış olmasına karşın, özellikle yeni geliştirilen tekniklerle gittikçe artan araştırmalara konu olmakta ve yeni protokollerin kurulmasına imkan vermektedir.

MPM’ da radyoterapi uygulamalarını multimodal tedavide adjuvan veya neoadjuvan uygulamalar, palyatif amaçlı uygulamalar ve profilaktik uygulamalar olarak başlıklandırabiliriz.

EKSTRAPLEVRAL PNÖMONEKTOMİ EŞLİĞİNDE RADYOTERAPİ UYGULAMALARI

Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi’nde yapılmış olan faz II çalışma sonucunda ekstraplevral pnömonektomi (EPP) sonrası konvansiyonel fraksiyonasyon ile 54 Gy hemitorasik radyoterapi (RT) uygulaması sonucu lokal kontrolün arttığı gösterilmiş, az oranda görülen rekürrenslerin hepsi RT alan kenarında gözlenmiştir.¹ Bu çalışmada RT genelde iyi tolere edilmiş ve sadece 1 hastada Derece 4 bronkoplevral fistül görülmüştür. Fakat bu çalışmada görülen iyi lokal kontrol oranları başka bazı çalışmalarda gösterilememiştir. Bu çalışmaların çoğunda konvansiyonel radyoterapi teknikleri kullanılmıştır. Ancak genel olarak trimodalite tedavi ile ortalama ≥ 20 ay genel sağkalım oranları sağlamak mümkün olabilir.²

Gupta ve ark.(3)’nin yapmış olduğu bir çalışmada ise konvansiyonel teknikle adjuvan RT uygulanan EPP hastalarında %41 oranında lokal rekürrensler bildirilmiştir. Bu rekürrenslerin bir kısmı RT dozunun düşük olduğu bölgelerdedir. Konvansiyonel RT tekniği ile bu mümkündür çünkü hedef volümün boyutu, şekli ve yakınındaki kritik organların varlığı (kalp, spinal kord, özofagus, kontrateral akciğer ve karaciğer) konvansiyonel teknikle üstesinden gelinemeyecek zorluklar doğurur. Doz düşmeleri *intensity modulated radiotherapy* (IMRT) ile düzeltilebilir. Bu sayede hedef volümde konformal bir doz dağılımı sağlamak mümkün olur.

IMRT ile yapılan adjuvan RT çalışmalarında lokal kontrol oranları daha iyidir. MD Anderson grubu %5 oranında alan içi nüks bildirirken,⁴ van Sandick ve ark.⁵ %9 oranında lokal nüks bildirmişlerdir. Aynı zamanda neoadjuvan KT ve EPP yapılan hastalarda da postoperatif IMRT ile konvansiyonel RT tekniğine göre daha iyi lokal kontrol oranları bildirilmiştir.⁶ Ancak bu sonuçları değerlendirirken örneklem sayısının az olduğuna dikkat etmek gerekir.

Intensity modulated radiotherapy (IMRT) ile toksisite

IMRT’de görülen mükemmel iyi kontrol oranlarına rağmen ciddi pulmoner toksisiteye rastlanmıştır. Rice ve ark.⁷’nin yapmış olduğu bir çalışmada altı hastada pulmoner toksisite nedeniyle ölüm görülmüştür. Pulmoner toksisiteye yönelik analiz-

lerde kontrateral akciğerin 20 Gy alan volümü (V20), 10 Gy alan volümü (V10), 5 Gy alan volümü (V5) ve ortalama akciğer volümü (mean lung dost-MLD)'nin önemli kriterler olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada gözlenen pulmoner ölümlerin hepsinde 5Gy ve üzerinde alan akciğer volümü yüksek oranda saptanmıştır (>%80).

Trimodalite tedavi uygulanan yani tedaviye kemoterapinin eklendiği durumlarda da ciddi pulmoner toksisite bildirilmesine rağmen bu durumu etkileyen en önemli etmen normal doku doz sınırlamalarına sadık kalmaktır.

Allen ve ark.⁸'nin çalışmasında EPP sonrası 2-3 kür KT uygulanan 13 hastaya hemitorasik IMRT uygulanmış ve hastaların 6'sında (%46) RT bitiminden medyan 30 gün sonra Derece 5 pnömoni gözlenmiştir. Radyasyon pnömonisi görülen hastaların normal doku dozlarına bakıldığında hepsinde karşı akciğer V5, V20 ve MLD değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde Kristensen ve ark.⁹ tarafından tedavi edilen 13 hastanın 5 tanesinde Derece 5 radyasyon pnömonisi görülmüş ve bu hastaların hepsinde de normal doku dozları yüksek olarak saptanmıştır.

Bütün bu çalışmalar adjuvan IMRT uygulanan hastalarda akciğer MLD, V20 ve V5 değerlerinin sıkı bir şekilde düzenlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu doz sınırlamalarına uyarak yapılan tedavilerde daha az oranda ciddi pulmoner toksisite bildirilmiştir. Çağlar ve ark.(10)'nın 11 hastalık çalışmasında bu sınırlamalara uyulması nedeniyle hiçbir hastada Derece 3 ve üzeri pulmoner toksisite gözlenmemiştir. Bu çalışmalar doğrultusunda her kliniğin normal dokular için uygulanan doz sınırlamaları olmalıdır ve bunlar standardize edilmelidir.

Intensity modulated radiotherapy (IMRT) tekniği

Yüksek oranda görülen pulmoner toksisite nedeniyle bu hastalarda farklı RT teknikleri denenmiş ve bildirilmiştir. Allen ve ark.¹¹ sınırlı alan IMRT tekniğini tanıtarak tüm hemitorasik kaviteyi iki alana bölmüş ve karşı akciğerin olduğu seviyelerdeki IMRT alan açılarını sınırlamıştır. Bu teknik sayesinde karşı akciğer MLD, V5 ve V20 oranlarını istenen seviyenin altına düşürmek mümkün olmuştur, ancak bu bir dozimetrik çalışmadır, hasta tedavi edilmemiştir.

Bu hastalarda IMRT ilk kullanılmaya başlandığında oldukça iş gücüne mal olan ve optimizasyon süreci uzun ve zahmetli olmaktadır. Bunun en önemli nedeni büyük tedavi volümü ve çok yakın ve pek çok sayıda normal kritik organ olması idi. Halen diğer tedavi planlamalarına göre daha uzun ve zahmetli olmasına rağmen yeni tedavi planlama algortimalleri ile (Pinnacle veya Eclipse gibi) veya gelişmiş multilifler sayesinde mezotelyoma RT'si eskisine göre daha konforlu olarak yapılmaktadır.

Tedaviye bağlı pulmoner toksisitede normal akciğer dokusunun dozları oldukça önemlidir. Özellikle V5 gibi düşük doz alan akciğer volümü IMRT uygulamalarında giderek daha önem kazanmaktadır. Bu nedenle bu dozların doğru hesaplanması ve ölçülmesi de son derece hayattır. Düşük doz bölgelerinin normalden daha düşük olarak hesaplanması beraberinde ciddi sıkıntılar getirir ve bazı planlama sis-

temlerinde rapor edilmiştir. Pinnacle sistemi ile yapılan planlamalarda 10 Gy altında alan volüm hesaplamalarında %25'lik hatalar bildirilmiştir.¹² Bunun en önemli nedeni multilif kolimatörlerden saçılan dozlardır. Bu nedenle özellikle MPM hastalarında postop RT uygulaması yapılırken düşük doz volümünün sağlıklı olarak hesaplanabilmesi için Monte-Carlo veya AAA gibi komplike ve sofistike algoritmalar kullanılması gereklidir.

Teknolojideki gelişmeler sayesinde EPP sonrası hemitorasik IMRT'de de gelişmeler sağlanması mümkündür. Bunların ilk örnek helikal tomoterapidir (HT). HT günlük mega-voltaj BT rehberliğinde uygulanan bir IMRT tekniğidir. HT ile tedavide ışınlama sırasında gantry ve masada kesintisiz ve senkron hareket sağlamak mümkündür. 51 farklı gantry açısı kullanarak mükemmel doz dağılımı sağlamak mümkündür. HT ile linak tabanlı IMRT'e göre daha konformal bir doz dağılımı sağlanmasının mümkün olduğu gösterilmiştir.¹³

Volümetrik ark tedavisi (Rapid Arc) kullanılarak yapılan bir dozimetrik çalışmada da normal IMRT ile yapılan tedavi planlamasına göre daha düşük akciğer V20 oranlarını yakalamak mümkün olmuştur, aynı zamanda bu hastalar için çok önem arz eden makinede kalma süreleri de kısalmıştır.¹⁴

Proton tedavisi ile de akciğer dozlarında IMRT ile elde edilemeyecek oranlarda düşüş sağlanmıştır.¹⁵

Tedavi Önerileri

1. EPP yapılmış olan hastalarda lokal kontrol oranlarını artırmak için ipsilateral yüksek doz hemitorasik radyoterapi yapılması düşünülmelidir.
2. Geniş alan ve hedef hacim ile yüksek riskli dokuların anatomik yakınlığı nedeniyle tedavinin yoğunluk ayarlı radyoterapi ile yapılması doz dağılımının daha iyi olmasına ve riskli dokuların daha az doz almasına olanak sağlar.
3. Yoğunluk ayarlı radyoterapi planlaması yapılırken akciğer, spinal kord, karaciğer, kalp ve böbreklerin aldığı dozların belirli sınırlar içinde olması gerekir.
4. Yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulamasında doz hesaplarının sofistike algoritmalar kullanılarak yapılması gereklidir.
5. Yoğunluk ayarlı radyoterapi gelişmiş cihazlarla yapılabilir (tomoterapi, volümetrik ark tedavi, proton tedavisi).
6. IMRT, mutlaka klinik protokoller içinde uygulanmalıdır.

PNÖMONEKTOMİ YAPILMAMIŞ HASTALARDA RADYOTERAPİ

Bu grup hastalardaki en önemli kısıtlama ipsilateral akciğerdir. Bu hastalarda tedavi edici dozlara çıkılamadığından yüksek tedavi başarılarından bahsetmek mümkün olamamaktadır. Ancak yeni teknolojilerin etkin bir biçimde kullanılması ile bu grup hastalara da RT uygulaması gündeme gelmektedir. İlk olarak İtalya'dan Cilla ve

ark.¹⁶'nın yayınladığı pnömonektomi yapılmamış bir vakada radyoterapi etkin bir şekilde uygulanmış ve toksiste gözlenmemiştir. Yine Çağlar ve ark.¹⁷'nin yaptığı 10 hastalık bir çalışmada da 10 pnömonektomisiz hastanın sadece 1 tanesinde pulmoner toksisteye rastlanmış ve bu hastanın normal doku doz değerlerinin kabul sınırlarının üzerine olduğu gözlenmiştir. Buna göre sıkı doz sınırlamalarına sadık kalındığı takdirde bu hastalara da RT uygulaması güdeme gelebilir. Bu konuyla ilgili çalışmalar yapılması teşvik edilmelidir.

Tedavi Önerileri:

1. Pnömonektomi yapılmamış hastalarda radyoterapi uygulaması standart değildir,
2. Bu grup hastalarda yüksek teknolojik tedavileri sıkı doz sınırlamaları ile uygulandığında başarılı olabilen az sayılı tek merkezli çalışmalar vardır.

Hastada eğer R2 rezeksiyon yapılmış ve büyük tümör dokuları geride kalmışsa, yandaki dokulara dikkat ederek 60 Gy üzerinde radyoterapi uygulanabilir.

PALYATİF AMAÇLI RADYOTERAPİ

Radyoterapi, genel prensibine uygun olarak primer hastalığa bağlı ağrının kontrolünde, ayrıca basıya (yutma güçlüğü, vena kava superior sendromu, spinal kord basısı vb) ve metastaza (beyin, kemik, cilt vb) bağlı semptomların palyasyonunda kullanılabilir. Sağkalıma katkısı olmasa da palyatif radyoterapi yaşam kalitesine anlamlı katkı sağlayabilir. Metastatik hastalık varlığında diğer tümörlerde olduğu gibi 30 Gy (3Gyx10 fraksiyon) uygun bir tedavi seçeneğidir.

Plevral kaynaklı ağrının palyasyonunda, farklı fraksiyon şemalarını içeren çalışmaların incelendiği bir derlemenin sonucu, hiç palyasyonun olmayışından %70'lere varan etkinliği içermesi bakımından çelişkilidir.¹⁸ Literatürde ayrıca günlük dozun yükseltilmesiyle (4 Gy/fraksiyon) palyasyon oranlarının arttığı bildirilmektedir.¹⁹ Bu gibi durumlarda ağrının palyasyonu için dahi olsa toksisteyi göz önünde bulundurarak tedavinin modern radyoterapi teknikleriyle gerçekleştirilmesi önerilir.

PROFLAKTİK RADYOTERAPİ

Boutin ve ark.²⁰, cerrahi işlem sonrası izlem ve insizyon/dren bölgelerine 21 Gy radyoterapi uygulamasını karşılaştırdıkları randomize çalışmalarında ekilmeye bağlı lokal nüks oranının radyoterapiyle azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmayı destekleyen^{21,22} çalışmaların yanında herhangi bir yarar gösterilemeyen^{23,24} çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda uygulanan doz ve seçilen enerji daha düşüktür. Bu nedenle bazı merkezler girişim bölgesi nükslerini önlemek üzere uygun enerji (12-15 MeV elektron) ve fraksiyasyon (7 Gy x 3 fraksiyon) seçimiyle

proflaktik radyoterapi yapmaktadır. Proflaktik radyoterapi verilmeden izlenen bir hasta grubunda proflaktik radyoterapi için uygun hastaların sadece destek tedavisi alan hastalar, multimodal tedavi uygulanmayan torakotomili hastalar, sarkomatöz ve miks hücre tipi olan hastalar olduğu belirtilmiştir.²⁵

Sonuç olarak proflaktik radyoterapi için bir öneri geliştirmek bugünkü verilere göre zordur. Merkezlerin kendi deneyimlerine göre karar vermeleri uygun görünmektedir.

MPM'de konvansiyonel fraksiyon şeması ile radyoterapi önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Malign plevral mezotelyoma için önerilen konvansiyonel radyoterapi dozları

Tedavi Zamanı	Total Doz (Gy)	Fraksiyon Dozu (Gy)	Tedavi Süresi (hafta)
Preoperatif	45-50	1.8-2	4-5
Ameliyat sonrası negatif cerrahi sınır	50-54	1.8-2	4-5
Ameliyat sonrası mikroskopik-makroskopik pozitif cerrahi sınır	54-60	1.8-2	5-6
Reküren nodüller nedeniyle oluşan göğüs ağrısı için palyasyon	20-40	3-4	1-2 veya 2
Çok sayıda kemik veya beyin metastazı	30	3	2
Girişim bölgesi rekürenslerini önlemek için profilaksi amaçlı	21	7	1

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
EPP yapılmış olan hastalarda lokal kontrol oranlarını artırmak için ipsilateral yüksek doz hemitorasik radyoterapi yapılması uygundur	B
Geniş alan ve hacim, yüksek riskli dokuların anatomik yakınlığı nedeniyle tedavinin yoğunluk ayarlı radyoterapi ile yapılması doz dağılımının daha iyi olmasına ve riskli dokuların daha az doz almasına olanak sağlar.	C
Yoğunluk ayarlı radyoterapi klinik protokoller içinde uygulanmalıdır.	B
Pnöminektomi yapılmamış hastalarda radyoterapi uygulaması standart değildir.	C
Hastada eğer R2 rezeksiyon yapılmış ve büyük tümör dokuları geride kalmışsa, yandaki dokulara dikkat ederek 60 Gy üzerinde radyoterapi uygulanabilir. Ancak bu işlem deneyimli merkezlerde ve klinik protokoller dahilinde yapılmalıdır.	D
Ağrının kontrolü amacıyla palyatif radyoterapinin sağkalıma katkısı olmasa da yaşam kalitesine yararlı katkı sağlayabilir.	C
Proflaktik radyoterapi için bir öneri geliştirmek bugünkü verilere göre zordur. Merkezlerin kendi deneyimlerine göre karar vermeleri uygun görünmektedir.	B

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Öneriler	Düzey
Mezotelyoma, yüksek radyasyon dozlarına kısmen duyarlıdır ve radyoterapi plevral kaviteden veya diğer bölgelerdeki metastazlardaki semptomatik tümör kitlelerin palyatif tedavisinde önerilmektedir.	C
50 Gy.den yüksek dozlarda, fazla toksisiteden kaçınmak için, kontralateral akciğer dozları için katı kısıtlanmalı ileri radyoterapi teknolojileri önerilmektedir.	C
Mezotelyomalı hastalarda plevral girişimlerden sonra profilaktik radyoterapi uygulanması hastalığın seyrinde belirgin bir etkisi olmadığından dolayı önerilmemektedir.	C

“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Ağrıyı rahatlatmada amaçlanan palyatif radyoterapi ağırlı göğüs duvarı ve infiltrasyonu veya nodülleri olan vakalarda düşünülebilir (Düzey 2C).

Radyoterapi plörektomi veya dekortikasyondan sonra uygulanmamalıdır (Düzey 1A). EPP'den sonra postoperatif ışınlama yalnızca multimodal tedavinin bir parçası olarak belirli merkezlerde, klinik çalışmalar kapasamında uygulanmalıdır (Düzey 1A).

Faz III randomize çalışmalar olmadığından EPP sonrası adjuvan radyoterapi (minimum doz günlük 1.8 – 2 Gy fraksiyon ile toplam 50 Gy olacak şekilde)'nin etkinlik ve tolerabilitesini değerlendiren prospektif kontrollü çalışmaların yapılması tavsiye edilir (Düzey 1C).

Radyoterapinin rolünü daha iyi belirleyebilmek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Yeni çalışmalar hem lokal kontrol hem de toksisite anlamında radyoterapi tekniklerinin önemini altını çizmektedir (Uzman görüşü).

Bu nedenle, radyoterapinin yalnızca özel merkezlerde uygulanması tavsiye edilir (Uzman görüşü).

KAYNAKLAR

1. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:788–795.
2. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997;63:334–338.
3. Gupta V, Krug LM, Laser B, et al. Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:746–750.
4. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1685–1693.
5. van Sandick JW, Kappers I, Baas P, et al. Surgical treatment in the management of malignant pleural mesothelioma: a single institution's experience. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1757–1764.
6. Buduhan G, Menon S, Aye R, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009;88:870–876
7. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:350–357.
8. Allen AM, Czerminska M, Janne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesotheliom. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:640–645.
9. Kristensen CA, Nøttrup TJ, Berthelsen AK, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2009;92:96–99.
10. Çağlar HB, Batırel HF, Metintaş M ve ark. Malign Plevral Mezotelyomada Trimodalite Tedavi Sonuçları – Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tecrübesi Ulusal Kanser Kongresi 2011.
11. Allen AM, Schofield D, Hacker F, et al. Restricted field IMRT dramatically enhances IMRT planning for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1587–1592.
12. Jang SY, Liu HH, Wang X, et al. Underestimation of low-dose radiation in treatment planning of intensity-

- modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1537–1546.
13. Sterzing F, Sroka-Perez G, Schubert K, et al. Evaluating target coverage and normal tissue sparing in the adjuvant radiotherapy of malignant pleural mesothelioma: helical tomotherapy compared with step-and-shoot IMRT. *Radiother Oncol* 2008;86:251–257.
 14. Scorsetti M, Bignardi M, Clivio A, et al. Volumetric modulation arc radiotherapy compared with static gantry intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma tumor: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:942–949.
 15. Kraysenbuehl J, Hartmann M, Lomax AJ, et al. Proton therapy for malignant pleural mesothelioma after extrapleural pleuropneumectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:628–634.
 16. Cilla S, Digesu C, Silvano G, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in unresected left-sided pleural mesothelioma: a case report. *Tumori* 2010
 17. Çağlar HB, Sözer N, Atalar B ve ark. Pnömonektomi yapılmamış malign plevral mezotelyomalı hastalarda yoğunluk ayarlı radyoterapi ile küratif hemitorasik ışınlama Ulusal Kanser Kongresi 2011.
 18. MacLeod N, Price A, O'Rourke N, Fallona M, Laird B. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Lung Cancer* 2014, 83:133-138.
 19. De Graaf-Strukowska L, Van der Zee J, Van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura: a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:511-516.
 20. Boutin C, Rey F, Vialat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108: 754-758.
 21. Low EM, Khoury GG, Matthews AW, Neville E. Prevention of tumour seeding following thoracoscopy in mesothelioma by prophylactic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995; 7:317-318.
 22. West SD, Foord T, Davies RJ. Needle-track metastases and prophylactic radiotherapy for mesothelioma. *Respir Med* 2006; 100:1037-1040.
 23. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleura mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84: 18-22.
 24. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, Musk AW. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004; 91:9-10.
 25. Metintas M, Ak G, Parspour S, Yildirim H, Erginel S, Alatas F, Batirel HF, Sivrikoz C, Metintas S, Dundar E. Local recurrence of tumor at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2008; 61: 255-261.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE CERRAHİ UYGULAMALAR

Metin yazarları

Ahmet Feridun Işık, Alper Toker,
Hasan Fevzi Batirel, Mehmet Bilgin

Panel

Ahmet Feridun Işık, Alper Toker,
Cansel Atinkaya Öztürk, Göktürk Fındık,
Hasan Fevzi Batirel, İsa Döngel,
Levent Elbeyli, Mehmet Bilgin,
Ömer Sosyal, Refik Ülkü, Salih Topçu,
Tunç Laçın

TANI, EVRELEME VE SEMPTOM KONTROLÜNDE CERRAHİ

Malign Plevra mezotelyoma (MPM)'nin tedavisinde olduğu kadar tanısında, evrelemesinde ve semptom kontrolünde cerrahi yöntemler önemli roller oynayabilir. Bu pasajda cerrahi yöntemlerin tanı, evreleme ve semptom kontrolündeki kullanımları konu edilecektir.

TANI'DA CERRAHİ

MPM tanısında çok farklı invaziv girişimler gerekmektedir. MPM hastaları sıklıkla göğüs hastalıkları kliniklerinde değerlendirilmekte ve perkutan plevral biyopsi, Bilgisayarlı tomografi (BT) altında plevral biyopsi ve medikal torakoskopi gibi yöntemlerle tanı konulmasına çalışılmaktadır. Perkutan plevral biyopsi ile başarı yüzdesi %30-50 arasında değişmektedir.⁴ Özellikle erken evre MPM hastalarında plevral nodüllerin değişik bölgelerde olması nedeniyle tanı koyamama oranı yüksektir. Bununla beraber, BT rehberliğinde yapılan plevral biyopsilerde tanı oranları %84'e ulaşmaktadır.⁵ Medikal torakoskopi ise sınırlı sayıda klinikte yapılmaktadır ve tanı oranları videotorakoskopik biyopsilere yakındır. Genel prensip olarak, tanı koymak için yapılacak invaziv girişimlerin yeri, ileride yapılabilecek insizyonların üzerine gelecek şekilde belirlenmelidir. MPM'nin yüksek lokal rekürens riski nedeniyle bu konuda özellikle dikkatli olunması gerekir.

Plöroskopi

Plöroskopi göğüs cerrahisi kliniklerinde rijit torakoskopi kullanılarak yapılan plevral biyopsi yöntemine verilen genel addır.⁶ Bu yöntemle sadece biyopsi alınacak plevral yüzey görülebilmekte ve büyük biyopsiler alınabilmektedir. İşlem lokal anestezi ve hafif sedasyon ile yapılabileceği gibi, genel anestezi ve çift lümenli entübasyon ile de yapılabilir. İnsizyon, hasta lateral dekübit pozisyonunda iken 6. interkostal aralık ön aksiller hatta gelecek şekilde yapılmalıdır. Bu giriş bölgesi ile diyafram, kardiyofrenik sulkuslar ve alt lobun plevrasına kolaylıkla ulaşılabilir ve patolojik inceleme için yeterli büyüklükte örnekler alınabilir. İşlem sonrası tek bir göğüs tüpü yerleştirilir ve plörektomi planlanan vakalar hariç plörodez işlemi uygulanabilir.

Videotorakoskopik cerrahi

Videotorakoskopik cerrahi (VATS), MPM tanısında, plevral sıvı sitolojisi, plevra biyopsisi, BT eşliğinde iğne biyopsisi gibi yöntemlere alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yöntemlerle karşılaştırılması durumunda, VATS'in avantajları ve dezavantajları pek çok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.⁷⁻¹⁰ Sonuçta genel kanı, VATS'in tanıda duyarlılık ve tutarlılığının diğer yöntemlere üstün olduğu yönündedir. Grossebner'in yapmış olduğu çalışmada, VATS ile tanı oranının %100 olduğu gösterilmiştir.⁹ Makroskopik olarak mezotelyoma pariyetal plevra üzerinde

1-10 mmlik nodüller halinde, üzüm salkımı şeklinde görülür. Sarkomatoid tip mezotelyoma ise genellikle sert fibrotik bir plevra görünümündedir. Tamamen yapışık bir plevral boşluk (fibrotoraks) sarkomatoid tip mezotelyomada daha sıklıkla görülen bir bulgudur. Erken evredeki vakalarda ise plevrada non-spesifik inflamasyon gözlenir.

VATS'ın tanısal değerinin plevral biyopsi ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, 149 hastadan 120 tanesinde kapalı plevral biyopsi yapılmış, 96 hastadan elde edilen materyal patolojik değerlendirme için uygun görülmüştür. Bu 96 sonuçtan 43 tanesi, torakoskopik tanı ile çelişmiş, nonspesifik inflamasyon olarak teşhis almış, 16 hastada MPM tanısı torakoskopi sayesinde konmuştur.¹¹ VATS girişiminin başarılı olmadığı 10 vaka hakkında ise araştırmacılar, plevral yapışıklıkların VATS'ın tanısal değerini düşürdüğünü vurgulamaktadır. VATS ile tanıyı kesinleştirmek için en az 5, tercihen 10 farklı yerden ve özellikle de tümör yükünün en fazla olduğu diyaf-
ragmatik sulkustan biyopsi alınması önerilmektedir.¹²

Torakoskopinin tanısal tutarlılığının yüksekliği Khan ve arkadaşlarının derle-
mesinde de belirtilmektedir.¹³ Bu derlemede ayrıca VATS'ın lokülasyonların ortadan kaldırılması ve sonrasında effüzyonun verimli drenajı, aynı operasyonda tanı ve semptom kontrolünün yapılabilmesi gibi imkanlar nedeniyle de diğer tanısal girişimlere üstün olduğu, ancak açılan göğüs duvarı insizyonları ve tüp traktları boyunca MPM invazyonunun olabilmesinin yöntemin genel kabul gören bir dezavantajı olduğunu bildirmişlerdir. Yazarların bu noktada refere ettikleri çalışma torakoskopi olan hastaların %20 sinde göğüs duvarında nüks olduğunu raporlamaktadır.¹⁴ Bu nedenle işlem sonunda port insizyonunun 1-2 cmlik sınır ile tamamen çıkarılması önerilmektedir.

Görüntüleme yöntemleri ile küratif cerrahiye uygunluk açısından müspet olarak değerlendirilen hastalarda ise, VATS insizyonlarının planlanan cerrahinin insizyon hattı üzerinde olması önerilmekte, tanı/evreleme sonrasında aynı seansta yapılacak talk plörodezin sonradan yapılacak ekstraplevral pnömonektomiye kolaylaştırabileceği, ancak rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesinde, teorik olarak problem yaratabileceği söylenmektedir.⁶

Torakotomi

MPM'de torakotomi ile tanı konulması nadiren gerekir. VATS'ın tanı için rutin olarak kullanılmadığı dönemlerde torasentez ve kapalı plevra biyopsisi ile tanı konulamayan durumlarda torakotomi ile plevral örnekleme uygulanmıştır. Günümüzde VATS ile tanı oranlarının çok yüksek olması nedeniyle, nadiren histolojik subtipleme için ve daha büyük biyopsilerin gerektiği durumlarda, mini torakotomi (5-6 cm) ile örnekleme yapılmaktadır. Bizim kliniğimizde tanı için mini-torakotomi uygulamak zorunda kaldığımız iki vakanın, ikisinde de VATS biyopsileri sonucu mezotelyoma tanısı olmasına rağmen, çok fibrotik bir plevra olması nedeniyle histolojik tanı için büyük biyopsiler gerekmiştir. Her iki hastanın da nihai tanısı sarkomatoid tip mezotelyoma gelmiştir.

EVRELEMEDE CERRAHİ

Mediastinoskopi

MPM'nin multimodalite tedavisi sonucunda bazı önemli prognostik faktörler belirlenmiştir. Bunlar arasında en önemlisi ekstraplevral ve mediastinal lenf bezi metastazıdır.^{15,16} Lenf bezi metastazı bulunan hastalarda multimodalite tedavi sonrası dahi ortalanca sağkalım 9 ay civarındadır.¹⁵ Bizim kliniğimizde yapmış olduğumuz çalışmada ekstraplevral lenf bezi metastazı olan hastalarda, ekstraplevral pnömonektomi, adjuvan yüksek doz radyoterapi ve kemoterapi ile ortalanca sağkalım 13.3 ay olmuştur. Ekstraplevral lenf bezleri genellikle toraks içerisine dağılmış durumda olup, sadece %50'si mediastinoskopi ile ulaşılabilecek istasyonlarda bulunmaktadır. Bu veri Leicester ve Toronto gruplarının yapmış olduğu çalışmalarda da gösterilmiştir.^{17,18} Mediastinoskopi yapıldıktan sonra lenf nodu metastazı bulunan vakalarda, uzak metastaz veya majör organ invazyonu olmayan durumlarda neoadjuvan tedavi önerilmektedir. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan ekstraplevral pnömonektominin sağkalımı yapılan iki çalışmada oldukça yüksek (24 ve 34 ay) bulunmuştur.^{19,20} Bu nedenle özellikle multimodalite tedavi planlanan hastalarda rutin mediastinoskopi yapılması önerilmektedir. Mediastinoskopi sırasında akciğer kanseri evrelemesinde olduğu gibi örnekleme yapılması önerilmektedir. Son zamanlarda pozitron emisyon tomografisi (PET) yapılan hastalarda mediastinal lenf nodları değerlendirilebilmekle beraber, MPM'nin mediastinal plevrayı da tutması, yöntemin duyarlılığını düşürmektedir. Bu konuda yapılan çalışma sayısı az olduğundan hali hazırda multimodalite tedavi planlanan hastalarda rutin mediastinoskopi yapılması mantıklı görünmektedir.²¹

Videotorakoskopik cerrahi

MPM'nin evrelemesinde VATS ile değerlendirme gerekip gerekmediği bir tartışma konusudur. VATS ile sadece plevral boşluk görüntülenebilmekte, tümörün ekstraplevral invazyonuna ilişkin bir bilgi edinilememektedir. MPM'nin evrelemesinde IMIG sistemine göre T1a tümörler sadece pariyetal plevranın tutulduğu durumları ifade etmektedir. T1b ise hem pariyetal, hem de viseral plevranın tutulduğu erken evre tümörleri tanımlamaktadır.²² T1a ve T1b ayrımı ancak VATS ile yapılabilir. Bu ayrım MPM'nin tedavisinde de önemlidir. T1a tümörlerde sadece plörektomi ile hastalığın tedavisi mümkün olabilmektedir. Bunun dışında tümör yükünün çok fazla olduğu durumlarda, hastalığın prognozunun kötü olduğu bilgisi de literatürde yer almaktadır.²³ MPM'de VATS ile lenf nodu örnekleme plevra genellikle kalın olduğu ve mediasten ve endotorasik fasyaya yapışık olduğu için mümkün olmamaktadır.

Laparoskopi

MPM lokal agresif bir tümördür. Transdiyafragmatik invazyon MPM'nin radikal cerrahi ile tedavisi açısından kontraendikasyondur. Manyetik rezonans görüntüleme

transdiyafragmatik invazyon için duyarlı bir yöntem olmasına rağmen, küçük nodülleri veya peritona yerleşen tümör implantlarını göstermemektedir. New York'tan yapılan bir çalışmada laparoskopi ile 12 hastanın 6'sında transdiyafragmatik invazyon (3 hastada sadece peritoneal, 3 hastada batın organ invazyonu) bulunmuştur.²⁴ Fakat bu çalışma 1990'ların başında yapıldığından görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı daha sınırlı olduğu bir dönemin bulgularını yansıtmaktadır. Yakın zamanda Houston'dan yapılan çalışmada, multimodalite tedavi için değerlendirilen 118 hastanın 109'una laparoskopi ve ayrıca 78'ine peritoneal lavaj uygulanmıştır.²⁵ Laparoskopi ile 10 hastada (%9,2) transdiyafragmatik invazyon görülmüştür, 2 hastada ise transdiyafragmatik invazyon görülmemesine rağmen peritoneal sitolojide MPM hücreleri görülmüştür. Bu bulgular ile bazı merkezler preoperatif evaluasyonda laparoskopinin rutin olarak kullanılması gerektiğini savunmaktadır. Fakat laparoskopi genel anestezi, karbon dioksit insüflasyonu ve farklı bir cerrahi disiplin gerektirdiğinden, MPM cerrahisi yapan kliniklerde genel kabul görmemiştir.

Torakotomi

MPM'nin evrelemesinde torakotomiye nadiren ihtiyaç duyulur. Preoperatif radyolojik ve klinik değerlendirme yöntemlerinin yeterli uygulanmasına rağmen torakotomi ile unrezekabl tümör (IMIG evrelemesine göre T4) bulunma oranı %10-20 civarındadır.²⁶ Bu durum sıklıkla göğüs duvarı invazyonu, mediasten ve majör vas-küler yapıların invazyonu şeklinde olmaktadır. Klinik olarak, tanıyı takiben 3 ayı geçmiş, hemitoraksta küçülme olmuş ve göğüs duvarı ağrısı nedeniyle rutin analjezik medikasyon ihtiyacı olan hastalarda hemitoraks dışına invazyon düşünülmelidir. Bu durumlarda cerrahi eksplorasyondan kaçınılması gerekir. Bu gibi durumlarda neoadjuvan tedavi sonrası torakotomi ile evreleme ve hastalığın rezektabilitesinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Klinik olarak evre II ve III MPM hastalarında neoadjuvan kemoterapi, ekstraplevral pnömonektomi ve adjuvan yüksek doz hemitorasik radyoterapi ile 21 hastada 19 ay ortanca sağkalım elde edilmiştir. Hastaların 8'i bu tedavi sonucunda rezektabl hale gelmişlerdir.²⁰

SEMPTOM KONTROLÜNDE CERRAHİ

Tüp drenaj ve VATS plörodezis

VATS yardımı ile plörodez, MPM'nin sebep olduğu plevral effüzyonların palyasyonunda kullanılmaktadır. Plörodez için kullanılan talk, bleomisin, tetrasiklin türevleri gibi sklerozan ajanların etkinlikleri arasında belirgin bir fark gözlenemese de, talk aralarında en maliyet etkin ve hem VATS, hem de toraks tüpü aracılığı ile verilebilmesi dolayısıyla en kullanışlı olarak görünmektedir. Yim ve arkadaşlarının çalışmasında, akciğerlerin rahat ekspansiyon olduğu durumlarda her iki yöntemle de yapılan talk uygulamasından eşit başarı sağlandığı belirtilmiştir.²⁷

Canto ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, sekonder malign efüzyon nedeniyle VATS olup MPM tanısı alan hastalarda talk uygulanmasını en etkili terapötik ve

paliyatif işlem olarak nitelendirmekte, hem konu ile ilgili bu güne kadar üretilmiş literatürün, hem de kendi merkezlerinde edindikleri tecrübenin, bu hasta grubunda daha agresif cerrahi yaklaşımlardan fayda sağlanmadığı yönünde olduğunu vurgulamaktadır.⁸

Kronik plevral drenaj

Malign effüzyon tedavisinde kronik plevral drenaj, uygulandığı hastaların %80-90'ında semptom kontrolünü sağlayabilmektedir, dahası kronik drenaj sonrasında hastaların %40'ından fazlasında 3-4 hafta içinde spontan plörodez bildirilmektedir. Kronik plevral drenaj yöntemini, doksisisiklin plörodezi ile karşılaştıran bir araştırmada, bu yöntemin üstünlüğünün, ayaktan takip edilebilecek hastalarda maliyet etkinlik ve yapılan girişimin daha sonra intratorasik kemoterapi ve talk vb uygulamalarda kolaylık sağlaması noktalarında olduğunu göstermektedir.²⁸ Ayrıca kronik plevral drenaj hastane yatış süresinin kısalığı ve plörodeze göre daha az geç nükse sebep olması açısından da elverişli görülmüştür.

MPM hastalarında ise kronik plevral drenaj, subkutan metastaz ihtimalinin yüksekliği nedeniyle daha az kullanılmaktadır. Bu hasta grubunda kateter traktusu boyunca invazyon, lokal profilaktik radyoterapiye rağmen gelişebilmekte, dolayısıyla yöntemden yararlanım büyük ölçüde azalmaktadır.²⁹

Plörektomi

Plörektomi MPM'de effüzyon kontrolünü sağlamak açısından en önemli yöntemdir. Plörektomi sırasında pariyetal ve viseral plevra tamamen veya parsiyel olarak çıkarılır. Parsiyel plörektomide cerrahın klinik bulgularına göre plevranın belirli bir miktarı çıkarılırken, total plörektomi tekniğinde visseral ve pariyetal plevranın yanı sıra diyafram ve perikarda çıkarılır. Plörektomide makroskopik tümörün tamamı çıkarılamaz. Genellikle akciğer fissürlerindeki tümör geride kalır. Plörektomi sonucunda oluşan mekanik sonuçlar çok etkili bir palyasyon sağlar. MPM'de interkostal aralıklar, kostalar ve diyafram tümör fiksasyonu nedeniyle hareket edemez. Pariyetal plörektomi bu fonksiyonların geri dönmesini sağlar. Plörektominin özellikle kosto-diyafragmatik sulkusa kadar indirilmesi bu açıdan önemlidir. Bu şekilde yapılan pariyetal plörektomi nefes darlığını, özellikle kostalardan kaynaklanan ağrıları azaltır. VATS ile uygulanan pariyetal plörektomi ile Grossebner ve arkadaşları, 15 hastanın 14'ünde 1 yıldan daha uzun süren effüzyon kontrolü sağlamışlardır.⁹ Ülkemizden yapılan bir diğer çalışmada ise Soysal ve arkadaşları, parsiyel ve total plörektomi ile hastaların %85'inde nefes darlığının geçmesini, %96'sında ise effüzyon kontrolü sağlamışlardır.³⁰ Benzer bir çalışmada ise VATS veya torakotomi ile yapılan plörektominin semptom kontrolünde etkili olmakla beraber, 30 günlük mortalitenin yüksek (%7) olduğu belirtilmiştir.³¹ Diğer çalışmalarda plörektomi sonrası mortalite %1-2 arasında değişmektedir.³² Plörektomi sonrası başarısızlık sebepleri arasında visseral plevranın tamamen tümör ile kaplanmış ve ekspansiyon kusuru görülen durumlar olarak gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
2. Zellos LS, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:41-50.
3. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, Bains MS, Downey RJ, Ginsberg RJ. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:788-795.
4. Beauchamp HD, Kundra NK, Aranson R, Chong F, MacDonnell KE. The role of closed pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1992;102:1110-2.
5. Metintaş M, Ozdemir N, İşiksoy S, Kaya T, Ekici M, Erginel S, Harmancı E, Erdiñç P, Ulgey N, Alataş F. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:370-4.
6. Jaklitsch MT, Grondin SC, Sugarbaker DJ. Treatment of malignant mesothelioma. *World J Surg* 2001;25:210-7.
7. Greillier L, Cavaillès A, Fraticelli A, Scherpereel A, Barlesi F, Tassi G, Thomas P, Astoul P. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2007; 110: 2248-2252.
8. Canto A, Guijarro R, Arnau A, Galbis J, Martorell M, Garcia Aguado R. Videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma with associated pleural effusions. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:16-9.
9. Grossebnér MW, Arifi AA, Goddard M, Ritchie AJ. Mesothelioma: VATS biopsy and lung mobilization improves diagnosis and palliation. *Eur J Cardiothor Surg* 1999;16:619-23.
10. Subroto P, Neragi-Miandoab S, Jaklitsch MT. Preoperative assessment and therapeutic options for patients with malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:505-16.
11. Blanc FX, Atassi K, Bingon J, Housste B. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease A 6 year retrospective study. *Chest* 2002;121:1677-83.
12. Bueno R, Reblando J, Glickman J, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Sugarbaker DJ. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1774-6.
13. Khan R, Robinson LA, Williams CC Jr, Garrett CR, Bepler G, Simon GR. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *Cancer Control* 2006;13:255-63.
14. Zellos LS, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002;29:41-50.
15. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp MM Jr, Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:54-65.
16. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, Krug L, Rosenzweig K, Dycoco J, Lee C, Yeoh C, Bains M, Rusch V. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol* 2007;2:957-65.
17. Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar A, Muller S, Richards C, Waller DA. The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:981-87.
18. de Perrot M, Uy K, Anraku M, Tsao MS, Darling G, Waddell TK, Pierre AF, Bezjak A, Keshavjee S, Johnston MR. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:111-16.
19. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, Stahel RA. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004;22: 3451-57.
20. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, Venkatraman E, Vincent A, Heelan R, Akhurst T, Rusch VW. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 2006;1: 289-95.

21. Pilling JE, Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Muller S, O'Byrne KJ, Waller DA. The case for routine cervical mediastinoscopy prior to radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25: 497-01.
22. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:815-26.
23. Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997;4:215-22.
24. Conlon KC, Rusch VW, Gillern S. Laparoscopy: an important tool in the staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1996;3:489-94.
25. Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW, Vaporciyan AA, Wu JS, Tsao AS, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Ordonez NG, Smythe WR. Extended surgical staging for potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1988-93.
26. Achatzy R, Beba W, Ritschler R, Wörn H, Wahlers B, Macha HN, Morgan JA. The diagnosis, therapy and prognosis of diffuse malignant mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989;3:445-48.
27. Yim PC, Chan A, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic Talc Insufflation Versus Talc Slurry for Symptomatic Malignant Pleural Effusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1655-58.
28. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, Ponn R, Olak J, Pollak JS, Lee RB, Payne DK, Graeber G, Kovitz KL. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999; 86:1992-99.
29. James SM, Rahman B, Davies O, Lee G. Catheter-Tract Metastases Associated With Chronic Indwelling Pleural Catheters. *Chest* 2007;131:1232-34.
30. Soysal O, Karaoğlanoğlu N, Demircan S, Topçu S, Taştepe I, Kaya S, Unlü M, Cetin G. Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:210-13.
31. Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A, Muller S, Waller DA. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1117-21.
32. Cowan SW, Pechet TT. Pleurectomy and decortication for malignant mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:517-21.

MALİGN PLEVRA MEZOTELYOMA TEDAVİSİNDE PLÖREKTOMİ

Malign plevral mezotelyoma (MPM)' da cerrahi tedavi amacıyla 2 tip cerrahi geliştirilmiştir. Bunlar ekstraplevral pnömonektomi (EPP) ve plörektomi/dekortikasyon (P/D) ameliyatlarıdır. P/D ameliyatı EPP'den daha sonra mezotelyoma tedavisinde uygulanmaya başlanmış olan bir cerrahi tekniktir. EPP 1970 yıllarında kullanılmaya başlanmışken, P/D 1990'ların ortasında MPM tedavisinde yer almaya başlamıştır.

Plörektomi, plevranın göğüs duvarından ayrılması ve plevranın çıkarılmasıdır. Plörektomi ile amaç, akciğer ve plevrayı saran dokuyu uzaklaştırarak daha rahat nefes almayı, yeniden plevral boşlukta sıvı toplanma ihtimalinin azalmasını sağlamaktır. Dekortikasyon P/D operasyonun ikinci kısmını oluşturur. Amaç akciğer üzerindeki dokunun sıyrılarak akciğerin üzerinin temizlenmesi ve akciğerin genişleyebilmesini sağlamaktır. Plörektomi operasyonuna eklenen dekortikasyon prosedürü ve operasyonda artan radikalite ile EPP'ye yaklaşan sağkalım süreleri ortaya konulabilmektedir.

Hasta seçiminde temel kriter, her hastanın ayrı birer birey olarak değerlendirilmesinden geçer. Hastanın fizyolojik yaşı ve genel sağlık durumu ilk karar verilmesi gereken parametrelerdir. Solunum fonksiyon testleri ve ekokardiyografi ya da stress kardiyak inceleme ile hasta değerlendirilir. Hastaların Miller'in kriterlerine göre standart kardiyopulmoner kriterlere uyması beklenmektedir.¹ Konvansiyonel rezeksiyon için aday olan hastaların solunum fonksiyon testleri beklenenden daha düşük olabilir, bu da genellikle plevrada bulunan effüzyona bağlıdır. Solunum fonksiyon testleri beklenenin altında olduğu durumlarda dahi, effüzyon var ise hasta P/D operasyonu adayı olabilir. Kan biyokimya değerlerinde sorun olmaması ek organ yetmezliği olmadığını göstermek adına önemlidir. Yapılacak olan diğer incelemeler bilgisayarlı toraks tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi ile göğüs duvarının, diyaframın tümör ile ilişkileri ve lenfatik yayılımı belirleyebilir. Yine böyle bir operasyon planlamak için kesin tanı konulmuş bir plevra biyopsisi gerekmektedir.

Rutin incelemelerde hastaya torakoabdominal kontrastlı bilgisayarlı toraks tomografisi yapılması gerekmektedir. MRG diyafram, göğüs duvarı, kalp ve mediastinal organların invazyonunu değerlendirmede kullanılması önerilen bir yöntemdir. Rutin olarak kullanılması önerilmese de Pozitron emisyon tomografi – bilgisayarlı tomografi (PET-BT) bazı merkezlerde MPM hastalarında rutin olarak uygulanmaktadır. Lenf nodu değerlendirilmesi için mediastinoskopi ve transdiafragmaatik invazyonu değerlendirmek için laparoskopik uygulamalarının rutin olarak yapılması önerilmemektedir.²

Plörektomi dekortikasyon operasyonu

Plörektomi dekortikasyon sınırlı ve radikal olarak ayrılmaktadır. Tüm P/D operasyonlarına radikal ya da genişletilmiş P/D demek doğru değildir. Radikal plörektomi

veya genişletilmiş plörektomi operasyonlarının tanımları aşağıda ayrı konu başlığı altında yapılmıştır. P/D operasyonu endikasyonları cerraha veya tümöre bağlı endikasyonlar olarak değişmektedir. Pnömonektomi operasyonunu tolere edemeyecek hastalar için endikasyon konusunda tartışılacak hiçbir durum yokken, kardiyopulmoner rezervleri yeterli olan hastalarda akciğer tutulumu olmadığında EPP'nin gerekliliği tartışmalıdır. Genel olarak P/D için erken evre hastalarda (Butchart 1, IMIG evre T1a-T1b) önerilebileceği bildirilmektedir. Sadece plörektomi uygulanan hastalarda sağkalım süreleri 10-17 ay arasında rapor edilmiştir.^{3,6} Bu kısa süreler hekimleri kemoterapi/radyoterapi ile kombinasyon uygulamalarına itmiştir. Radikal plörektomi ve multimodalite tedavileri birlikte uygulandığında ortaya çıkan sağkalım sürelerinin 16-30 ay arasında olduğu rapor edilmiştir.^{7,8,10}

Radikal plörektomi ve dekortikasyon

Radikal plörektomi/dekortikasyon ile plörektomi dekortikasyon arasındaki farklılığı tanımlanması halen çok kolay değildir. Bu operasyon tekniği Bölükbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğerin korunması, viseral ve parietal plevranın tamamen alınması olarak tanımlamaktadır.¹¹

Bu operasyon tipinde akciğere derin invazyonlar olduğunda wedge rezeksiyonların yapılması önerilmektedir. Frenik sinir, diyafram ve perikardı özellikle de tümörsüz olarak koruyabilmeye dikkat edilir. Ama gerekli görüldüğü ve ciddi infiltrasyonların olduğu durumlarda perikard ve diyaframın rezeksiyon ve rekonstrüksiyonunun göz önüne alınması gerekmektedir. Buna karşın International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee (IASLC) ve International Mesothelioma Interest Group (IMIG) tanım olarak plörektomi dekortikasyon operasyonunu parietal ve viseral plevrada görülebilen makroskopik tümörün çıkarılması olarak tanımlamaktadırlar. Bu grupların tanımında ekstended ya da genişletilmiş P/D operasyonu ise diyafram ve perikarda yapılan ek cerrahi prosedürleri kapsamaktadır.¹²

Radikal plörektomi operasyonunda çoğunlukla diyafram korunabilir. Diyaframın korunması yoluyla postoperatif solunum fonksiyonlarını da koruyabildiğimiz için mümkün ise diyafram rezeksiyonu yapılmaması postoperatif dönemde daha az sorun gelişmesini sağlayabilir. Eğer tümör diyaframa invaze ise veya ful kat tutulum mevcutsa diyafram rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu gerekebilir. Peritonun açılması için gayret sarf edilmelidir. Diyaframın rekonstrüksiyonu 2 mm PTFE veya poliprolen yama ile sağlanabilir.¹¹ Yine perikard için de eğer komplet rezeksiyon uygulanabiliyorsa perikardı açmadan ve intraperikardiyel kontaminasyon yapmadan operasyonu tamamlamak tercih edilen bir yöntemdir. Eğer frenik sinir invaze ise ve diğer alanlarda komplet rezeksiyon uygulanabilme şansı varsa frenik sinir de rezeke edilebilir. Ancak diğer sahalarda makroskopik temizlik sağlanamıyorsa frenik siniri rezeke etmemek gerekir.

Viseral plörektomi radikal P/D nin en önemli unsurlarından birisidir. Viseral plörektomi uygulayabilmek için anesteziistin akciğere PEEP uygulaması gerekir.

Böylece akciğer ve viseral plevra aralarındaki diseksiyon planını bulmak kolaylaşabilir. Visseral plörektomi ve dekortikasyon künt veya keskin diseksiyonla yapılabilir. Fissürler de aynı şekilde diseke edilebilir. Fissürde interlober pulmoner arterlerin diseksiyon sırasında yaralanmanın engellenmesi için PEEP uygulamasına son verilmelidir.

Lenf nodu diseksiyonu olarak ise, sistematik interlobar, hiler, ve mediastinal lenf nodu diseksiyonunun rutin olarak uygulanması önerilmektedir.¹³ Ancak interlober lenf nodları rutin olarak diseke edilmese de tümör tutulumu olduğunda bu lenf nodlarının çıkarılması gerekebilir.¹⁴

Son yıllarda yayınlanan sonuçlar, Radikal P/D multimodalite tedavi ile kombine edildiğinde sağlanan sağkalım sürelerinin, EPP'ye yakın hatta bazı serilerde daha üstün olduğu öne sürülmüştür.¹⁰

Sınırlı plörektomi

VATS plörektomi

Nakas ve arkadaşları 208 hastada 9 yıllık sürede mezotelyoma sebebiyle yapılan tedavi amaçlı girişimleri incelemiştir. Bu hastalar arasında 67 hastaya VATS dekortikasyon uygulanırken diğer hastaların VATS dışı uygulamalara alındığı bildirilmektedir.¹⁵

Bu hastalardan 112'sine EPP ve 29'una P/D uygulanmıştır. VATS P/D grubunda 14 ay ortalama sağkalım tespit edilmişken, EPP'de ortalama sağkalım süresi 11,5 ay bulunmuştur.¹⁵ Altmış beş yaş üstü hastalarda 30 günlük mortaliteleri karşılaştırıldığında, VATS grubunda mortalite %7,1, EPP'de %23 ve açık P/D operasyonunda % 12.5 olarak bulunduğu gösterilmiştir.¹⁵

VATS P/D sonrasında hastaların %58'inde ağrıda ciddi azalma, %83 ünde dispne bulgularında düzelme saptanmıştır. Bu yüzden Nakas ve arkadaşları özellikle 70 yaş üstü hasta grubunda VATS P/D nin üzerinde durulması gereken bir operasyon tipi olduğunu öne sürmektedirler.¹⁵ Halstead ve arkadaşları MPM teşhisi konulmuş olan 79 hastanın 28'inde sadece VATS biyopsi uygularken, 51 hastaya VATS P/D uygulandığını bildirmişlerdir.¹⁶ VATS ile P/D uygulanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 416 gün iken, biyopsi uygulanan hastalarda 127 gün bulunmuştur ($p < 0.001$).

Mezotelyomada VATS ile plörektomi veya P/D yapılan hasta sayısı bir sonuç üretmek için yetersizdir. Elimizdeki küçük seriler bize VATS'ın ileri evre mezotelyomada iyi bir palyasyon yöntemi olduğunu, kesin tanı koyulabilmesi için yeterli doku alınabilmesini sağladığını, effüzyonun daha iyi ve kalıcı olarak boşaltılabildiğini böylece yaşam süresini ve kalitesini arttırabileceğini göstermiştir.

Açık cerrahi ile sınırlı plörektomi

Günümüzde VATS operasyonun başarılı bir şekilde kullanılması ile açık operasyon yani torakotomi yöntemiyle tanısal bir girişim yapılması doğru bir seçenek olarak görülmemektedir.

P/D tek başına uygulandığında güvenilir bir cerrahi teknik olmakla beraber sağkalım süresine katkı vermediği görülmektedir. P/D operasyonu multimodalite tedavinin bir parçası olarak, kabul edilebilir mortalite ve morbidite ile güvenle uygulanabilir bir yöntemdir. Oysa radikal P/D, multimodalite tedavinin bir parçası olarak sağkalım süresini uzatabileceği öngörülebilmektedir. Bazı serilerde radikal P/D nin multimodalite ile uygulandığı durumlarda EPP ve multimodalite tedaviye eşit ortalama sağkalım süreleri elde edilebilir.

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Genel olarak cerrahi tedavi endikasyonları	Kanıt Düzeyi
Cerrahi tekniğe preoperatif radyoloji, klinik evreleme ve son olarak intraoperatif eksplorasyonla karar verilir.	C
Klinik evreleme ve fizyolojik kapasite olarak R1 rezeksiyonun mümkün olduğu hastalarda cerrahi tedavi uygulanabilir.	B
Non-epitelyal histolojide cerrahi dışı ve deneysel tedaviler tercih edilebilir.	C
Klinik olarak lokal rezektabl, fakat ekstraplevral lenf nodu metastazı olan hastalarda neoadjuvan tedavi önerilebilir.	B
Plörektomi için öneriler	Kanıt Düzeyi
Parsiyel plörektomi; toraks içerisinde gross tümör dokusu kalan bütün plevra rezeksiyonlarıdır.	C
Total plörektomi; diyafram ve perikard rezeksiyonunun yapılmadığı, fakat R1 rezeksiyonun mümkün olduğu total plevra rezeksiyonlarıdır.	B
Radikal plörektomi; diyafram ve/veya perikard rezeksiyon ve rekonstrüksiyonunun uygulandığı ve gross tümör dokusunun kalmadığı (R1) plevra rezeksiyonlarıdır.	B

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Öneriler	Düzyey
Torakoskopik plörodezin uygun olmadığı veya başarısız olduğu durumlarda, semptomların kontrol altına alınmasında paliyatif plörektomi/ dekortikasyon düşünülmelidir.	C

“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Plörektomi/dekortikasyon küratif amaçla sunulmamalı ancak hastalarda semptom kontrolü sağlamak için düşünülebilir, özellikle kimyasal plörodezden faydalanamayan hapsolmuş akciğer sendromu olan semptomatik hastalarda (Düzyey 2C), VATS tercih edilir (Düzyey 1C).

KAYNAKLAR

1. Miller JI Jr. Complications of pulmonary surgery: preoperative evaluation. Chest Surg Clin N Am 1992;2:701-711.
2. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. Lung Cancer 2011;71:75-81.
3. Chahinian AP, Pajak TF, Holland JF, Norton L, Ambinder RM, Mandel EM. Diffuse malignant mesothelioma: prospective evaluation of 69 patients. Ann Intern Med. 1982;96:746-755.
4. Ruffie P, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Boutan-Laroze Ruffie P, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Boutan-Laroze, A, Ginsberg R, Ayoub J, Shepherd FA, Evans WK, Figueredo A, Pater JL, Pringle JF, Kreisman H. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. J Clin Oncol. 1989;7:1157-1168.
5. Soysal O, Karaoglanoglu N, Demiracan S, Tupcu S, Tastepe I, Kaya S, Unlu M, Cetin G. Pleurectomy/decortication in malignant pleural mesothelioma: results of surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 1997;11:210-213.
6. Ceresoli GL, Locati L, Ferreri AJ, Cozzarini C, Passoni P, Melloni G, Zannini P, Bolognesi A, Villa E. Therapeutic outcome according to histologic subtype in 121 patients with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2001;34:279-287.
7. McCormack PM, Nagasaki F, Hilaris BS, Martini N. Surgical treatment of pleural mesothelioma. Thorac Cardiovasc Surg. 1982;84:834-842.
8. Mattson K, Holsti LR, Tammilehto L, Maasilta P, Pyrhonen S, Mantyla M, Kajanti M, Salminen US, Rautionen J, Kivisaari L. Multimodality treatment programs for malignant pleural mesothelioma using high-dose hemithorax irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;24:643-650.
9. Lee TT, Everett DL, Shu HK, Figlin RA, Holmes EC. Radical pleurectomy/decortication and intra-operative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;124: 1074-1077.
10. Bolukbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. Lung Cancer 2011; 71: 75-81.
11. Bölükbas S, Eberlein M, Schirren J. Prospective study on functional results after lung-sparing radical pleurectomy in the management of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2012;7:900-905

12. Rice D, Rusch V, Pass H, 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;6:1304-1312.
13. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4:568-577.
14. Bolükbas S, Eberlein M, Schierren J. Videoatlas of radical pleurectomy for malignant pleural mesothelioma. Ann Cardiothorac Surg 2012;1:534-536.
15. Nakas A, Martin Ucar AE, Edwards JG, Waller DA. The role of video assisted thoracoscopic pleurectomy-decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:83-88.
16. Halstead JC, Lim E, Venkateswaran RM, Charman SC, Goddard M, Ritchie AJ. Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma. Eur J Surg Oncol 2005;31:314-320.
17. Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A, Muller S, Waller DA. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:1117-1121.
18. Grossebner MW, Arifi AA, Goddard M, Ritchie AJ. Mesothelioma – VATS biopsy and lung mobilization improves diagnosis and palliation. Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:619-623.
19. Waller DA, Morritt GN, Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. Chest 1995; 107:14-145.

ÖNERİLEN PLÖREKTOMİ ALGORİTMASI



*Lokalize göğüs duvarı invazyonu olan hastalarda parsiyel göğüs duvarı rezeksiyonu da yapılabilir.
MPM: Malign plevral mezotelyoma, IO: İntraoperatif.

MALİGN PLEVRA MEZOTELYOMA TEDAVİSİNDE EKSTRAPLEVRAL PNÖMONEKTOMİ

Malign plevral mezotelyoma (MPM)'da ilk plöropnömonektomi 1949 yılında uygulanmıştır.¹ Bununla beraber, ameliyatın büyüklüğü, tıbbi bilgi ve cihazların yetersizliği nedeniyle mortalitenin çok yüksek olması, yöntemin uygulanabilirliğini sınırlamıştır.²

Günümüzdeki şekliyle ekstraplevral pnömonektomi (EPP) (akciğer, plevra, diyafram ve perikardın en blok rezeksiyonu) tecrübesi, ilk kez 29 hastalık bir seri şeklinde 1976 yılında Dr. Butchart tarafından yayınlanmıştır.¹ Yayınlanan bu ilk seride %31 mortalitenin olması, sınırlayıcı bulunmuş ve yöntem ABD'de bazı merkezlerde uygulanmış, fakat yapılan çok merkezli çalışmada da %15 mortalite görülmüştür.^{2,3} Düşük mortaliteli ilk seri Dr. Sugarbaker tarafından 1991 yılında yayınlanmış ve cerrahi yöntem 1990'lı yılların sonundan itibaren dünyada sayılı merkezlerde uygulanır hale gelmiştir.^{4,5}

Ekstraplevral pnömonektomi tanımı ve endikasyonları

EPP, bir hemitorakstaki akciğer, plevra, diyafram ve gerektiğinde perikardın çıkarılmasıdır. Malign hastalıklarda EPP endikasyonları arasında en sık malign plevral mezotelyoma yer almaktadır. ABD kanser tedavi rehberinde EPP'nin, epitelioid histolojili, plevraya sınırlı, mediastinal lenf bezi tutulumu olmayan erken aşama malign plevral mezotelyoma hastalarında en iyi tedavi yöntemi olabileceği belirtilmektedir.⁶ Radyolojik olarak hastalığın bir hemitoraksa sınırlı olması, transdiyafragmatik, transperikardiyal ve yaygın göğüs duvarı invazyonu bulunmaması gerekir.⁷

Preoperatif değerlendirme

Ameliyat öncesinde hastalar demografik özellikleri, kardiyak, pulmoner, metabolik fonksiyonları açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir. 70 yaş üzerindeki hastalar EPP açısından uygun değildirler.⁸ Cerrahinin büyüklüğü ve komorbiditeler nedeniyle 70 yaş üstü hastalarda daha sınırlı cerrahi girişimler tercih edilmektedir. EPP uygulanacak hastaların Karnofski skorunun 70 üzerinde, kreatinin seviyesinin 2, karaciğer fonksiyon testlerinin 80 IU/L, total bilirubinin 1.9 mg/dL, protrombin zamanının 15 saniyenin altında olması gerekir.⁷

Pulmoner değerlendirme:

Solunum fonksiyon testinde, 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmi (FEV1) 2 L üzerindeki hastalar, solunum kapasitesi açısından EPP olabilirler, fakat fizik olarak iri hastalarda ventilasyon perfüzyon sintigrafisi yaptırmak gerekir.⁷ Solunum fonksiyon testinde, pnömonektomi sonrası FEV1 değerinin en az 1 L olması gerekir. Bu değer diğer pnömonektomilerden farklıdır, çünkü EPP yapıldığına hemidiyafram çıkarılmaktadır ve bu diğer hemidiyaframın çalışmasını etkileyerek solunum dinamiğini bozmaktadır.⁹ Mezotelyomanın asbest maruziyeti sonucu gelişmesi nedeni-

le, radyolojik ve solunum fonksiyonu değerlendirmesinde, restriktif akciğer hastalığı araştırılmalıdır. Şüphe olması durumunda karbon monoksit difüzyon kapasitesine bakılmalıdır.⁹

Kardiyak değerlendirme

Hastalar, pnömonektomi ve eşlik eden perikard rezeksiyonu nedeniyle kardiyak açıdan iyi değerlendirilmelidir. Rutin ameliyat öncesi değerlendirmede koroner arter hastalığı öyküsü, sigara içimi, hiperkolesterolemi ve diyabet sorgulanmalıdır. Rutin kardiyak değerlendirme, elektro- ve ekokardiyografi ile yapılmakla beraber, hastalık öyküsü durumunda egzersiz stres testi, ve gerekirse talyumlu kardiyak sintigrafi veya anjiyografi yapılmalıdır. Ekokardiyografi; ejeksiyon fraksiyonlarının, perikardiyal efüzyonun ve miyokard invazyonunun değerlendirilmesi için yapılır. Ekokardiyografide, sağ ve sol kalp ejeksiyon fraksiyonları en az %45 olmalı ve triküspit yetmezliği bulunmamalıdır.⁹

Radyolojik ve nükleer tıp değerlendirme

EPP uygulanacak hastalarda düz ve yan akciğer grafisi, kontrastlı toraks tomografisi ve toraks manyetik rezonansı yapılması gerekir. Tomografi ve manyetik rezonans en fazla bir ay önce çekilmiş olmalıdır. Toraks tomografisi ve manyetik rezonans; akciğer parenkiminin durumunu, mediastinal lenfadenopatileri, mediastinal, transdiyafragmatik ve yaygın göğüs duvarı invazyonlarını göstermek için yapılır. Çok kesitli bilgisayarlı tomografilerin yaygınlaşması sonucu, yukarıda belirtilen amaçlar için manyetik rezonansın kullanımı azalmıştır. İnfradiyafragmatik veya supraklaviküler lenfadenopatilerin tespiti, karaciğer veya diğer bölgelere metastazları göstermek için pozitron emisyon tomografisi - bilgisayarlı tomografi (PET-BT) yapılmalıdır.⁹ Retrospektif çalışmalarda, malign plevral mezotelyomada PET-BT ile yüksek glukoz tutulumunun kötü prognoz belirtisi olduğu ortaya konmuştur.¹⁰

Ayrıntılı radyolojik değerlendirmeye rağmen hastaların %20'sinde ameliyat sırasında diffüz göğüs duvarı veya diğer bölge invazyonları bulunur.¹¹ Cerrahi irrezekebilirite kriterleri arasında teşhis üzerinden 6 ay geçmiş olması ve ipsilateral hemitoraksta küçülme de yer almaktadır.

Diğer değerlendirmeler

EPP'nin çok büyük bir cerrahi girişim olması nedeniyle, bazı yazarlar ayrıntılı cerrahi evreleme önermektedirler. Bu amaçla hastalara mediastinoskopi, laparoskop ve karşı hemitoraksa evreleme yapılması önerilmiştir.^{12,13} Servikal mediastinoskopi uygulanan 55 hastanın 17'sinde ekstraplevral lenf bezi metastazı bulunurken, metastazların sadece 2'si servikal mediastinoskopi bölgesinde yer aldığı gösterilmiştir.¹² Bir başka çalışmada, radyolojik olarak evre 1-2 malign plevral mezotelyoması olan 30 hastaya mediastinoskopi, laparoskop ve bilateral torakoskopi yapılmış ve 6 hastada daha yaygın hastalık bulunmuştur.¹³

Cerrahi teknik

EPP toraks cerrahisinin en majör ameliyatlarından birisidir. Ameliyatın teknik açıdan kusursuz olması için, aşamaların sıralı ve düzenli bir şekilde yapılması gerekmektedir ve cerrahi teknik morbidite ve mortaliteyi doğrudan etkiler. Postoperatif analjezinin sağlanabilmesi için torasik epidural yerleştirilmesi gerekir.¹⁴ Hastaya çift lümenli tüp ve nazogastrik sonda yerleştirilir. Ameliyatın yapılacağı taraftan, internal jugüler veya subklavyen venden santral damar yolu yerleştirilir. Santral damar yolu haricinde bir veya iki damar yolu daha açılması, ameliyat sırasında yeterli sıvı replasmanı açısından gereklidir. Süperior vena kava etrafında tümör yükünün fazla olduğu durumlarda, diğer damar yollarına ilaveten, alt ekstremiteden damar yolu açılması önerilir.¹⁵

EPP tekniği, sırasıyla ekstraplevral diseksiyon, diyafram, perikard ve akciğer rezeksiyonunu içerir.⁷

Hasta pozisyonu ve insizyon

EPP lateral dekübit pozisyonunda yapılır. Sağ EPP'nin medyan sternotomi ile yapılabileceği de gösterilmiştir ve hasta bu durumda süpin pozisyonunda yatırılır.

Posterolateral torakotomi ile operasyonun gerçekleştirildiği durumda hasta lateral dekübit pozisyonunda yatırılır. Ön aksiller hattın, skapula posterioruna kadar, S şeklinde uzun bir insizyon yapılır. Cilt, cilt altı geçildikten sonra latissimus dorsi kası tamamen kesilir. Daha sonra serratus anterior kası korunarak, kostalara ulaşılır. 6.kosta subperiosteal olarak serbestleştirilir ve kot kesicisi ile kesilir. Ekstraplevral diseksiyona başlanır ve rezektabiliteden emin olduğunda serratus anterior distalinden kesilir. İnterkostal insizyon, anteriorda internal mammaaria damarlarına, posteriorda vertebral kolona kadar uzatılır. Bazı yazarlar diyafram rezeksiyonunda kolaylık sağlamak için, kosta çıkarmadan 5.interkostal aralıktan birinci torakotomi-yi, 8. interkostal aralıktan ikinci torakotomi-yi yaparak EPP'yi uygulamaktadırlar.^{16,17} Sağ EPP'nin medyan sternotomi ile yapılabileceği, Waller ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.¹⁸

Ekstraplevral diseksiyon

Ekstraplevral diseksiyon aşaması, ekstraplevral pnömonektominin en önemli aşamalarından biridir. Ekstraplevral diseksiyonun endotorasik faysa ile plevra arasından yapılması gerekir. Endotorasik fasyanın invaze olduğu bölgelerde lokal eksizyonlar yapılabilir. Cerrahi sırasında tespit edilen diffüz göğüs duvarı, transdiyafragmatik veya mediastinal invazyonlar, kontraendikasyon teşkil eder ve bu durumlarda ameliyat sonlandırılmalıdır. Tümörün endotorasik fasyayı aşmış göğüs duvarını invaze ettiği durumlarda lokal invazyon sözkonusu ise duvar rezeksiyonu yapılabilir. Bu şekilde ileri aşamadaki vakalarda agresif cerrahiye karar verirken tümörün histolojik tipi, evresi ve metastatik mediastinal lenfadenopatilerin varlığı önemlidir.⁷

Sağ EPP'de süperior vena cava ve internal mammaaria arterinin döküldüğü alanın diseksiyonu dikkatli yapılmalıdır. Endotorasik fasyanın invazyonu durumunda

internal mammaia arter ve ven kolayca zedelenebilir. Bu durumda arter ve ven kliplenerek spesimene dahil edilmelidir. Sol EPP'de, subklavyen arterin tümörlü invaze olmadığına dikkat edilmelidir. Diseksiyon sırasında aortanın lateral yüzü rehber alınmalı; vertebral ve kostaların posterior taraflarına bu bölgeden ulaşılmalıdır. Bu teknik ile interkostal arterlerin zedelenmesinin önüne geçilir.

Diyafram rezeksiyonu

Diyafram rezeksiyonu ekstraplevral diseksiyondan sonraki aşamadır. Mezotelyomada tümör yükü kostofrenik sinüslerde en fazladır. Ekstraplevral diseksiyon diyaframın kostal yüzünde, paravertebral sulkusta, kas dokusuna ulaşana kadar yapılmalıdır. Kas dokusuna ulaşıldığında, diyafram lifleri parmakla dönülerek koterle kesmek suretiyle veya traksiyon ile kopartılmak suretiyle serbestleştirilir. Diyafram rezeksiyonuna anterolateralden başlanır ve diyafram kasının altına inildiğinde, eğer invaze değilse periton monte tampon ile diyaframın alt yüzünden serbestleştirilir. Anteromedialde diyafram rezeksiyonu perikard ile birlikte yapılır. Daha sonra lateral ve posteriora doğru diyafragmatik lifler serbestleştirilir. Doğrudan inferior vena kavaya dökülen frenik venler bağlanır veya kliplenir. Sağda inferior vena kava, solda ise özofajiyal hiatus çevresinde diyafram rezeksiyonunun çok dikkatli yapılması ve yeterli diyafram dokusunun bırakılması gerekir.

Perikard Rezeksiyonu

Perikard rezeksiyonuna her iki tarafta da anteriordan başlanır. Perikard makasla kesilebileceği gibi, kanamayı azaltmak için koterle de kesilebilir. Perikard rezeksiyonuna, künt diseksiyona izin vermeyen tümör invazyonlu bölgeden başlanması önerilir. Anteriordan başlayan insizyon süperior ve inferiora doğru uzatılır ve inferiora perikard diyaframla birlikte kesilir. Posteriora özofagusun mesh ile temas etmesine engel olacak kadar perikard kenarı bırakılması önerilir. Sağ taraf perikard rezeksiyonunda inferior ve süperior vena kavalının üzerinde meshi sabitlemek için perikardiyal kenar bırakılmalıdır.

Akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu örnekleme

EPP'de geri dönüşümsüz bir duruma yol açmamak için, en son aşamada akciğer rezeksiyonu yapılır. Gerektiğinde hastada akciğer rezeksiyonundan kaçınılarak radikal plörektomi ile cerrahi sonlandırılabilir. Pulmoner damarlar 30-35 mmlik vasküler stapler ile kesilebileceği gibi, uygun kalınlıktaki ipek dikişlerle bağlanıp, transfiksiyon dikişi konularak klasik metotla da kesilebilir. Sağ akciğerde rezeksiyon intraperikardiyel olarak yapılır ve öncelikle inferior pulmoner ven, daha sonra süperior pulmoner ven ve en son sağ ana pulmoner arter kesilir. Sol akciğerde venler intraperikardiyal, sol ana pulmoner arter ise ekstraprikardiyal olarak kesilir.

Bronş 35 mmlik stapler ile veya tercih edilen bir dikiş ile (4/0 polyglactin, 4/0 polidiaksonon) kapatılıp kesilir. Sağ tarafta bronşun desteklenmesi önerilir. Sol tarafta bronş güdüğü mediasten içerisine yerleştiğinden dolayı desteğe gerek yoktur. Rea ve ekibinin yaptığı 50 hastalık (29 sağ) bir çalışmada bronş perikardiyal flep ile desteklenmiş ve hastaların hiçbirinde bronkoplevral fistül gözlenmemiştir.¹⁹

Evrelemenin doğru yapılabilmesi için akciğer kanser cerrahisinde uygulanan lenf nodu diseksiyonunun yapılması gerekir. Ayrıca diyafragmatik, hiatal ve internal mammaia lenf bezleri de bulunmaları durumunda çıkarılmalıdır.

Diyafram rekonstrüksiyonu

Rekonstrüksiyon suni materyallerle yapılabileceği gibi, olog materyallerle de yapılabilir.^{7,20-22} Kullanılacak materyalin emilmemesi, yeterli güçlülükte olması, aynı zamanda intraabdominal basınç artışlarını kompanse edebilecek esneklikte olması gerekir. Sugarbaker ve ekibi diyafram rekonstrüksiyonu için 2 mm kalınlığındaki 30x20 cmlik politetrafluoroetilen (PTFE) yama kullanmaktadır.⁷ Son yıllarda, yapılan suni diyaframın basınç artışlarını daha iyi kompanse etmesi için, iki adet 30x20 cmlik Goretex yamayı birbirine ortadan zımbalamak suretiyle uygulamaktadırlar. Bu tip yamanın avantajı tomografi sırasında rahatlıkla görülmesi ve radyoterapi planlaması sırasında kolaylık sağlamasıdır. Kullanılabilecek diğer suni materyaller arasında 30x30 cmlik polipropilen yama da bulunmaktadır. Polipropilen yamanın dezavantajı, geçirgenliği nedeniyle bazı vakalarda hızlı bir şekilde toraksın peritoneal sıvı ile dolmasıdır.

Literatürde diyafram rekonstrüksiyonu için latissimus dorsi kası sıklıkla kullanılmıştır.^{22,23} Medial ve lateralden serbestleştirilen latissimus dorsi, 10. interkostal aralıktan toraksa sokularak polydiaxanone dikişlerle sabitlenmektedir. Fascia lata'da EPP sonrası diyafram rekonstrüksiyonu için kullanılmıştır.²³

Perikard rekonstrüksiyonu

Perikardt oluşun boşluk sol tarafta daha büyük, sağ tarafta ise daha küçüktür. Sağ tarafta 15x15 cmlik yama yeterli olurken, sol tarafta genellikle 15x20 cmlik yamaya ihtiyaç duyulur. Perikard rekonstrüksiyonunda yama seçiminde en önemli kriter, kullanılan malzemenin kardiyak irritasyonu en aza indirmesidir.²⁴ Bu amaçla, 0.1 mm inceliğinde PTFE yama kullanılabileceği gibi, emilebilir yama da kullanılmaktadır.

Toraksın kapatılması

Rezeksiyon ve lenf bezi diseksiyonundan sonra toraks içerisi 3-4 kez yıkanır. Bronştan kaçak kontrolü yapılır. Toraksa 28 Fr tek adet dren veya 18 Fr kırmızı lastik tüp konulur. Toraks dreni kostaları kapattıktan sonra klempenir. İntratorasik yamaların bulunması nedeniyle toraks kapamasının çok dikkatli ve özenli yapılması gerekir.

Postoperatif takip

EPP geçiren hastalarda postoperatif morbiditenin yüksek olması nedeniyle, çok sık ve dikkatli takip yapılması gerekir.²⁴ Ameliyathanede hasta uyanmadan önce tek lümenli tüpe geçilerek, fleksibl bronkoskopi yapılması önerilir. Ayrıca hastanın toraks tüpü klempeli tutulmalı ve hasta süpin pozisyona döndürüldüğünde, hastanın cüssesine dikkat edilerek kontrollü ve yavaş bir şekilde, erkek hastalarda sağ taraftan 1000 cc, sol taraftan 750 cc hava boşaltılır. Kadın hastalarda sağ taraftan 750, sol taraftan 500 cc boşaltılır.

Postoperatif erken dönemde hastaların enerji ihtiyaçlarının çok fazla ve plazma protein seviyelerinde düşme olması nedeniyle, total parenteral nütrisyona erken başlanmalıdır. Nazogastrik tüp 24 saat süreyle tutulmalı ve özellikle sol rezeksiyonlardan sonra midenin hava ile şişmiş olmamasına dikkat edilmelidir. Sağ rezeksiyonlardan sonra da midenin aşırı şişkinliği sol alt lobun ventilasyonunu etkileyebilmektedir. Barsak hareketlerinin başlamasıyla oral gıda başlanabilir. Postoperatif 3-4 gün hastanın ağrısı için epidural kateter aracılığıyla analjezi uygulanmalıdır. Bu süreçte, epidural analjeziye sekonder hipotansiyonlarda aşırı sıvı yüklememeye dikkat etmek gerekir. Postoperatif dönemde hastaların saatlik sıvı miktarı 50-100 cc'ye ayarlanır. Ayrıca postoperatif 2.güne kadar 6 saatte bir hemogram kontrolü önerilir. Hemoglobin düzeyinin 10 mg/dL'nin üzerinde tutulması gerekir. Postoperatif erken dönemde şiddetli öksürme veya öğürme, diyafragmatik yamada yırtılma riskini getirir.

Morbidite ve mortalite

EPP morbiditesi çok yüksek ve mortalitesi son yıllarda kabul edilebilir oranlara inmiş bir cerrahi girişimdir. Günümüzde farklı merkezlerde EPP'nin morbiditesi %40-80, mortalitesi ise %4-10 arasında değişmektedir.²⁴

Sugarbaker'ın 496 vakalılık serisinde 20 (%4) hastada mortalite görülmüştür.²⁴ En sık mortalite sebepleri; pulmoner emboli, ARDS ve miyokard enfarktüsüdür. 3 hastada ölüm sebebi bulunamazken, birer hastada kalp herniasyonu, aritmi, böbrek yetmezliği ve heparine bağlı trombositopeni mortalite sebebi olmuştur. Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli 42 hastalık seride ölüm sebepleri, pulmoner emboli, pnömoni ve akciğer ödemi olmuştur. De Perrot'un 62 hastalık serisinde, 4 hasta sağ EPP sonrası kaybedilmiştir ve mortalite sebepleri yine kardiyak aritmi, kardiyak herniasyon, aspirasyon pnömonisi ve bronkoplevral fistül sonrası ampiyem olmuştur.²⁵ Neoadjuvan tedavi sonrası EPP yapılan 63 hastada ise sadece 2 hastada mortalite görülmüş ve biri multiorgan yetmezliğe, diğeri ise pulmoner emboliye sekonder olmuştur.²⁶

De Perrot'un yapmış olduğu çalışmada majör komplikasyon gelişimi için en önemli faktörler; sağ EPP yapılması ve 4 ünitenden daha fazla transfüzyon olarak gösterilmiştir.²⁵ Opitz'in çalışmasında ise; lökosit sayısı, ECOG performansı, histoloji ve cinsiyet ile hesaplanan EORTC prognostik skoru, komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuş, ayrıca cinsiyet ve ameliyat süresi anlamlıya yakın bulunmuştur.²⁶

Kardiyak komplikasyonlar

Akciğer rezeksiyonlarından sonra supraventriküler aritmi görülme sıklığı %10-15'tir.²⁴ Sugarbaker ve ekibinin bir çalışmasında, postoperatif ilk üç gün içerisinde EPP olan 73 hastanın 36'sında atrial fibrilasyon görülürken, plörektomi uygulanan 57 hastanın sadece 9'unda görülmüştür.²⁷ EPP, atriyal fibrilasyon gelişimi için önemli bir faktör olmakla beraber hastanın yaşı (65 yaş üstü) ve koroner arter hastalığının varlığı da, atrial fibrilasyon sıklığını arttırmaktadır. EPP sonrası atrial fibrilasyonun %40 civarında görülmesinin sebepleri; pnömonektomi sonrası pulmo-

ner arter basıncının artması, sağ atriumun erken dönemde genişlemesi, perikarda konulan greftin epikardda inflamasyona yol açmasıdır. Atrial fibrilasyonun tedavisinde öncelikle kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler ve amiodarone kullanılır. Tedaviden amaç hız kontrolünü sağlamaktır. Pnömonektomi hastalarında kardiyoversiyon yapılmamalıdır. Yamanın perikard irritasyonuna bağlı perikardit ve taşikardi görülebilir. Epikardit elektrokardiyografide ST değişikliklerine yol açar, fakat kreatinin fosfokinaz ve troponin T seviyelerinde artma olmaz.

Erken dönem komplikasyonlardan bir diğeri, kardiyak tamponad oluşumudur ve genellikle sıkı yerleştirilmiş bir perikardiyal yamaya veya yama üzerine pencere açılmamasına bağlı gelişir. Özellikle sağ taraf rezeksiyonlarında hasta ameliyat masasında döndürüldüğünde, yama kalbe ve inferior vena kavaya baskı yapar. Buna bağlı dirençli hipotansiyon görülür. Tedavi için reoperasyon ile düzeltme yapılmalıdır. Bir diğer durum ise geç dönemde görülen restriktif kalp yetmezliğidir. Bu problem sol EPP sonrası ve perikardial rekonstrüksiyon yapılmadığı durumlarda görülmüşür ve hastalarda kardiyak dekortikasyon uygulanmak zorunda kalınmıştır.^{28,29}

EPP sonrası miyokard enfarktüsü çok nadirdir.²⁴ Kardiyak herniasyon ise nadiren görülen ve hızlı cerrahi müdahale gerektiren bir durumdur. Sağ EPP sonrası görülür. Genellikle yamanın posteriorundaki dikişlerin atması ve kalbin apeksinin sağ hemitoraksa düşmesi sonucu oluşur. Sugarbaker'ın 328 hastalık serisinde 1 hasta bu şekilde kaybedilirken, Japonya ve İtalya'dan iki vaka acil cerrahi operasyon ile kurtarılabilmıştır.^{24,30,31} Herhangi bir sebeple EPP sonrası kardiyak arrest geliştiğinde toraks açılmalı ve açık resüsitasyon uygulanmalıdır.

Pulmoner komplikasyonlar

En sık görülen pulmoner komplikasyon, akut akciğer hasarı ve ARDS'dir. ARDS gelişimine engel olmak için; ameliyat süresini mümkün olduğu kadar kısaltmak, transfüzyon miktarını azaltmak, subkarinal lenf bezi diseksiyonunu sınırlı tutmak ve postoperatif dönemde sıvı yüklememek önemlidir.^{32,33} DePerrot'nun çalışmasında mortalitelerin tamamı sağ EPP sonrası olmuştur ve birisi bronkoplevral fistüle diğeri ise pnömoniye sekonder görülmüştür.²⁵ Sol EPP sırasında rekürren larinjeal sinir hasarı oluşmamasına dikkat edilmelidir. Rekürren larinjeal sinir hasarı oluşan hastalarda aspirasyonu önlemek ve hastanın etkili öksürmesini sağlamak amacıyla erken dönemde medializasyon yapılması önerilir.³⁴

EPP sonrası pnömoniler, genellikle ağır veya rekürren laringeal sinir paralizisi nedeniyle sekresyonların yetersiz temizlenmesi ve aspirasyona sekonder görülür. Sekresyonlarını iyi temizleyemeyen hastalara fleksibl bronkoskopi yapılmalıdır. Postoperatif oluşan kardiyopulmoner problemlerin sebepleri arasında mediastinal shift oluşması da yer almaktadır. Bu amaçla Sugarbaker ve ekibi postoperatif 3 gün boyunca pnömonektomi boşluğunun kontinü basınç monitorizasyonunu yapmış ve pnömonektomi boşluğundaki taban basıncı 3 mmHg (-6 - +12) olarak ölçmüşlerdir.³⁵ Bu çalışma sonucunda, boşluk basıncında artma durumunda pnömonektomi boşluğundan aralıklı hava boşaltılması ile mediastinal stabilitenin sağlanmasının mümkün olduğu gösterilmiştir.

EPP sonrası bronkoplevral fistül insidansı standart pnömonektomi cerrahisi ile aynıdır.²⁴ Bronkoplevral fistül gelişimi açısından, diyabetik, steroid kullanan, neoadjuvan tedavi almış ve sağ EPP geçirmiş hastalarda dikkat edilmelidir.³⁶

Diğer komplikasyonlar

Teknik komplikasyonlar arasında en sık karşılaşılanı postoperatif kanamadır. Genellikle; yanlış planda ekstraplevral diseksiyon (Endotorasik faysa dışından) ve yetersiz hemostaz, kanamanın önemli sebepleridir. İnternal mammae arter ve ven, özofagus üzerindeki damarlar, epidural venler, interkostal damarlar ve bronşiyal arterler özellikle kontrol edilmelidir.

Diyafram veya perikard yamalarında yırtılmaya bağlı abdominal organların veya kalbin herniasyonu nadir görülen komplikasyonlardır. Diyafram yamalarında yırtıklar genellikle medial alandan olur ve solda yeterli krus kas dokusu kalması herniasyona engel olunması açısından önemlidir.³⁷ Aşırı gergin yama yapılması da yırtılmaların önemli sebeplerindedir. Sağ tarafta ise karaciğerin toraksa herniasyonu görülebilmektedir ve majör pulmoner emboli benzeri bir tablo göstermektedir.³⁸ Ameliyat sonrası erken dönemde (1 hafta) şiddetli Valsalva manevrası, öksürükten kaçınılması gerekmektedir. Perikard yamalarında yırtıklar genellikle yama dikişlerinin perikarda sağlam bir şekilde sabitlenmemesinden kaynaklanır.

Derin ven trombozu, pulmoner emboliye yol açması nedeniyle EPP hastalarında özellikle dikkat edilmesi gereken bir problemdir. Sugarbaker ve ekibi %6,4 insidans bildirmiş ve hastalar taburcu edilmeden önce rutin Doppler ultrason incelemesi önermişlerdir.²⁴ Postoperatif oksijen satürasyonunda oluşan minimal düşme, pulmoner emboli ve derin ven trombozu açısından ileri inceleme yapılmasını gerektirir.

Diğer bir önemli komplikasyon ise ampiyemdir ve neoadjuvan kemoterapi sonrası EPP serileri hariç, insidansı %10'dan düşüktür.^{24,26} Toraks boşluğu içerisinde yamaların bulunması nedeniyle korkulan bir komplikasyondur. Bronkoplevral fistülün eşlik etmediği ilk 1 ay içerisinde gelişen ampiyemlerde, Sugarbaker ve ekibi toraks içerisinde yüksek basınç ile ve antibiyotiklerle yıkanmasını önermektedir.²⁴ Bu tedavi ile yamaların çıkarılmasına gerek kalmadan hastaların iyileşebilecekleri gösterilmiştir. Weder ve ekibi ise hastaları iki gün üst üste açıp debridman uygulamayı önermişlerdir.²⁶

Hayat kalitesi

EPP sonrası hayat kalitesini araştıran az sayıda çalışma vardır.^{39,40} Mineo ve ekibinin yapmış oldukları çalışmada EPP olan hastalara 3, 6, 12 ve 24. aylarda SF-36 formu doldurulmuş ve genel hayat kalitesine bakılmıştır.³⁹ Hastalarda 3. ayda dispne, ağrı ve öksürük semptomlarında anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Birinci yıl sonunda hayatta kalan hastalarda da bu düzelme devam etmiştir. Hollanda'dan yapılan bir diğer çalışmada, iki farklı hayat kalitesi formu kullanılmış ve hayat kalitesi ameliyattan sonra düşmüş, postoperatif 3 ve 6. aylarda ameliyat öncesi seviyesine yükselmiştir.

Sonuç olarak aşağıdaki öneride bulunabiliriz:

EPP, toraks cerrahisinin en büyük ameliyatlarından biridir. EPP'nin düşük mortalite ve morbidite ile yapılabilmesi için, bu konuda özelleşmiş ve donanımını tamamlamış merkezlerde uygulanması önerilir.

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Genel olarak cerrahi tedavi endikasyonları	Kanıt Düzeyi
Cerrahi tekniğe preoperatif radyoloji, klinik evreleme ve son olarak intraoperatif eksplorasyonla karar verilir.	C
Klinik evreleme ve fizyolojik kapasite olarak R1 rezeksiyonun mümkün olduğu hastalarda cerrahi tedavi uygulanabilir.	B
Non-epitelyal histolojide cerrahi dışı ve deneysel tedaviler de tercih edilebilir.	C
Klinik olarak lokal rezektabl, fakat ekstraplevral lenf nodu metastazı olan hastalarda neoadjuvan tedavi önerilebilir.	B

Ekstraplevral pnömonektomi için öneriler	Kanıt Düzeyi
Ekstraplevral pnömonektomi (EPP), bir hemitorakstaki akciğer, diyafram ve plevranın birlikte çıkarıldığı durumdur. Perikard ve/veya peritonun çıkarılıp çıkarılmamasına duruma göre karar verilir.	A
Radikal tedavi düşünülen hastalarda pulmoner ve kardiyak fonksiyon testleri değerlendirilmeli, hastanın psiko-sosyal yönü de bu tedavi için dikkate alınmalıdır.	A
Şüpheli rekürrens takibinde ilk değerlendirme bilgisayarlı toraks tomografisi ile yapılabilir	B

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Öneriler	Düzyey
Radikal tedavi düşünülen hastalarda pulmoner ve kardiyak fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinin yanı sıra hastanın psikolojik durumları ve komorbiditelerinin değerlendirilmesi de yapılmalıdır.	C
Yalnızca uygun prognostik özellikli ve uygun histoloji ve evreye sahip hastalarda, geniş sitoredüktif cerrahiye de içeren radikal tedavi seçeneği önerilmelidir.	A
Radikal cerrahi yaklaşımların uygulanması, ileri düzeyde cerrahi deneyimi ve çok miktarda vakası olan merkezlerle sınırlı tutulmalıdır.	B
Geniş sitoredüktif cerrahi, sadece multimodal tedavinin bir parçası olarak uygulanmalıdır.	B
Şüpheli rekürrens takibi	
Radikal cerrahi tedavi sonrası rekürrens tayininde diğer görüntüleme yöntemleri şüpheli bilgi verirse PET-BT uygulaması gerekir.	B
Cerrahi sonrası rekürrens tayininde PET-BT’de ölçülen SUVmax değeri sağ kalım için bilgi verir.	C

KAYNAKLAR

1. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976;31:15-24.
2. DaValle MJ, Faber LP, Kittle CF, Jensik RJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse, malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1986;42:612-8.
3. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1991;102:1-9.
4. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH, et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy, and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:10-5.
5. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2010;5:1692-703.
6. National Comprehensive Cancer Network. (2011). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: Malignant Pleural Mesothelioma [v.1.2011].
7. Wolf AS, Daniel J, Sugarbaker DJ. Surgical techniques for multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy and pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:132-48.
8. Zellos LS, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:41-50.
9. Zellos L, Sugarbaker DJ. Current surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Curr Oncol Rep* 2002;4:354-60.

10. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:763-68.
11. Yamamuro M, Gerbaudo VH, Gill RR, et al. Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol* 2007;64:356-66.
12. Pilling JE, Stewart DJ, Martin-Ucar AE, et al. The case for routine cervical mediastinoscopy prior to radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:497-501.
13. Alvarez JM, Hasani A, Segal A, et al. Bilateral thoracoscopy, mediastinoscopy and laparoscopy, in addition to CT, MRI and PET imaging, are essential to correctly stage and treat patients with mesothelioma prior to trimodality therapy. *ANZ J Surg* 2009;79:734-38.
14. Ng JM, Hartigan PM. Pain management strategies for patients undergoing extrapleural pneumonectomy. *Thorac Surg Clin* 2004;14:585-92.
15. Ng JM, Hartigan PM. Anesthetic management of patients undergoing extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:21-7.
16. Edwards JG, Martin-Ucar AE, Stewart DJ, Waller DA. Right extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma via median sternotomy or thoracotomy? Short- and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:759-64.
17. Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin* 2004;14:523-30.
18. Martin-Ucar AE, Stewart DJ, West KJ, Waller DA. A median sternotomy approach to right extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1143-45.
19. Hamad AM, Marulli G, Sartori F, Rea F. Pericardial flap for bronchial stump coverage after extrapleural pneumonectomy; is it feasible? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1255-56.
20. Bedini AV, Andreani SM, Muscolino G. Latissimus dorsi reverse flap to substitute the diaphragm after extrapleural pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2000;69:986-88.
21. Kobayashi H, Nomori H, Mori T, et al. Extrapleural pneumonectomy with reconstruction of diaphragm and pericardium using autologous materials. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1630-32.
22. Kageyama Y, Suzuki K, Matsushita K, et al. Diaphragm reconstruction with autologous fascia lata: report of a case. *Surg Today* 1999;29:1285-86.
23. Schiavon M, De Filippis A, Marulli G, Rea F. A new technique of diaphragmatic patch fixation in extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:798-800.
24. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:138-46.
25. de Perrot M, McRae K, Anraku M, et al. Risk factors for major complications after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1206-10.
26. Opitz I, Kestenholz P, Lardinois D, et al. Incidence and management of complications after neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:579-84.
27. Neragi-Miandoab S, Weiner S, Sugarbaker DJ. Incidence of atrial fibrillation after extrapleural pneumonectomy vs. pleurectomy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:1039-42.
28. Hickey EJ, Khan AA, Chambers JB, Lang-Lazdunski L. Constrictive pericarditis after left extrapleural pneumonectomy and radiotherapy for malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2007;2:673-75.
29. Byrne JG, Karavas AN, Colson YL, et al. Cardiac decortication (epicardiectomy) for occult constrictive cardiac physiology after left extrapleural pneumonectomy. *Chest* 2002;122:2256-59.
30. Kawamukai K, Antonacci F, Di Saverio S, Boaron M. Acute postoperative cardiac herniation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:73-74.
31. Sonoda S, Kumagawa Y, Inada E. A case of cardiac herniation after extrapleural pneumonectomy for malignant thymoma. *J Anesth* 2010;24:926-29.
32. Alam N, Park BJ, Wilton A, et al. Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1085-91.
33. Ruffini E, Parola A, Papalia E, et al. Frequency and mortality of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*

2001;20:30-37.

34. Bhattacharyya N, Batirel H, Swanson SJ. Improved outcomes with early vocal fold medialization for vocal fold paralysis after thoracic surgery. *Auris Nasus Larynx* 2003;30:71-75.
35. Wolf AS, Jacobson FL, Tilleman TR, et al. Managing the pneumonectomy space after extrapleural pneumonectomy: postoperative intrathoracic pressure monitoring. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:770-75.
36. Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1367-71.
37. Berry MF, Friedberg J. Chest wall/diaphragmatic complications. *Thorac Surg Clin* 2006;16:277-85.
38. Huwer H, Winning J, Isringhaus H, Kalweit G. Post-pleuropneumonectomy herniation of liver mimicking major pulmonary embolism. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006;14:e60-2.
39. Ambrogi V, Mineo D, Gatti A, et al. Symptomatic and quality of life changes after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Surg Oncol* 2009;100:199-04.
40. Ribi K, Bernhard J, Schuller JC, et al. Individual versus standard quality of life assessment in a phase II clinical trial in mesothelioma patients: feasibility and responsiveness to clinical changes. *Lung Cancer* 2008;61:398-04.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE CERRAHİ EVRELEME

Malign plevral mezotelyoma (MPM), kanserler arasında evreleme açısından en zor tümörlerden birisidir. Tümörün toraks içerisine yaygınlığı ve invazyon bölgelerinin/ derecelerinin farklılığı, lenf nodu istasyonlarının tüm toraks içerisine yaygınlığı evrelemeyi çok zor hale getirmektedir.¹ TNM evrelemesinin sağkalımları yeterince yansıtmaması nedeniyle intraoperatif evrelemeyi daha ön plana çıkarmıştır. Bu amaçla 1999 yılında Sugarbaker ve ekibi tarafından cerrahi ve patolojik bulgulara dayanan bir evreleme sistemi önerilmiştir² (Tablo 1).

Tablo 1. 1999 yılında Sugarbaker ve arkadaşları tarafından önerilen cerrahi evreleme sistemi.

Evre	Tanım
1	Pariyetal plevranın içerisinde sınırlı hastalık ve lenf nodu metastazı olmaması: ipsilateral plevra, akciğer, perikard, diyafram veya eski biyopsi bölgeleri ile sınırlı göğüs duvarı hastalığı
2	Evre birde tanımlanan hastalığa ilaveten pozitif rezeksiyon sınırlarının ve/ veya intraplevral lenf nodu metastazının olması
3	Lokal uzanımlı hastalık: Göğüs duvarı veya mediasten; kalp veya diyafram aracılığıyla periton; veya ekstraplevral lenf nodu metastazı olması
4	Uzak metastaz

Aynı çalışmada sağkalımı belirleyen en önemli belirteçler, bifazik veya sarkomatoid histoloji, ekstraplevral lenf nodu metastazı olması ve gros olarak tümör pozitif (R2) rezeksiyon olmuştur.¹ Bu önemli belirteçlerin ameliyat öncesinde veya sırasında belirlenmesi hastalara en ideal sağkalımı sağlayabilmek açısından çok önemlidir.

T Evresinin değerlendirilmesi

T evresinin belirlenmesi için cerrahi rezeksiyon sırasında tümörün endotorasik fasıyayı aşıp aşmadığını tespit etmek önemlidir.³ Ameliyat öncesi var olan göğüs ağrısı periost invazyonunu gösterir ve tümörün endotorasik fasıyayı aştığını gösterir. Sınırlı bölgesel endotorasik fasya invazyonları cerrahi rezeksiyon açısından kontraendike değildir. İnterkostal aralıktan toraks dışına uzanan bölgesel tümörler rezeke edilebilir. Bununla beraber preoperatif dönemde tespit edilen geniş bir alanda fikse interkostal kas ve kosta invazyonu cerrahi rezeksiyon için kontraendikasyondur. Mezotelyoma cerrahisi uygulanan hastaların %20'sinde preoperatif cerrahiye uygun inceleme sonuçlarına (manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, PET) rağmen, intraoperatif olarak T4 tümörle karşılaşılmaktadır.⁴ Bu hastaların genel özellikleri arasında, küçülmüş hemitoraks, daralmış interkostal aralıklar, teşhisin üzerinde 6 ay geçmiş olması bulunmaktadır.⁵

Mezotelyomada T evresinin cerrahi açıdan diğer iki önemli konusu perikard ve diyafram invazyonudur. Diyafram kas ve perikardın dış yüzey invazyonları cerrahi açıdan kontraendikasyon değildir. Bununla beraber perikardın içine taşmış ve peritonu invaze etmiş tümörlerde cerrahi rezeksiyon sonuçları kötüdür. T evresinin değerlendirmesinde bir başka unsur viseral plevradaki tümör yüküdür. Viseral plevradaki tümör ne kadar kalın olursa olsun, plevra ile akciğer arasındaki plan oluşturulabilir. Bununla beraber fissür içerisinde tümör yükünün fazla olması durumunda pulmoner damarlara invazyon görülebilir. Viseral plevra invazyonu T1b olarak sınıflandırılmaktadır, ama fissür içerisindeki pulmoner arter invazyonu evreleme sisteminde yer almamaktadır.⁶

Rezeksiyon sırasında gros tümör kalması durumunda tümör ve çevresi postoperatif olarak radyoterapi uygulanması amacıyla klip ile işaretlenmelidir.

N Evresinin değerlendirilmesi

MPM'da lenf nodu evrelemesi akciğer kanseri evrelemesi ile aynıdır. Bununla beraber mezotelyoma'nın yayılmasında önemli rol oynayan bazı lenf bezleri bulunmaktadır. Bunlar, internal torasik arter yolunda yer alan lenf bezleri, posterior interkostal lenf bezleri ve diyafragmatik ve hiatal lenf bezleridir.⁷

Yapılan çalışmalarda plevral zarfın içerisindeki ve dışındaki lenf bezlerinin tutulumu kötü prognoz belirteçleri olarak gösterilmiştir.⁸ Sağ taraf rezeksiyonlarda en azından subkarinal, alt paratrakeal, paraözofajiyal ve internal mammaia lenf bezlerinden örnekleme veya diseksiyon yapılması gerekir. Sol taraf rezeksiyonlarda ise subaortik, paraaortik, subkarinal ve internal mammaia lenf bezlerinden örnekleme veya diseksiyon yapılması gerekir. Yeni evrelemede lenf bezleri istasyonlarının tekrar gözden geçirilmesi beklenmektedir.

M Evrelemesi

MPM'nın multimodal tedavi sonrasında en sık rekürens yaptığı organlar kontralateral plevra ve batın boşluğudur. Bu amaçla ABD'den yapılan bir çalışmada hastaların tamamına kontralateral torakoskopi ve laparoskopi yapılmış ve %20 hastada metastatik lezyon bulunmuştur.⁹ Bariz bir nodüler lezyonun görülmediği durumlarda dahi lavaj sitolojisinde mezotelyoma hücreleri görülebilmektedir.

Cerrahi evrelemede patoloji ve kayıt

Rezeke edilen cerrahi spesimenin toraksın hangi bölgesine ait olduğu kaydedilmeli ve bol miktarda örneklenmelidir. Bu örneklerin cerrahi sınır pozitif olan bölgeleri ayrıntılı raporlanmalı ve kaydedilmelidir. Bu hem radyoterapi, hem de rekürens takibi açısından çok önemlidir. Yapılan tüm tedavilere rağmen MPM hastalarının %50'sinde lokorejyonel, %30'un batın nüksü görülmektedir.¹⁰ Patolojik incelemede mikroskopik pozitif olarak raporlanan bölgeye radyoterapi uygulanması gerekir.

VIDEOTORAKSOKOPİK CERRAHİ İLE EVRELEME

Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile akciğerin tamamına yakını, pariyetal plevra, diyafram, perikard ve mediastinumun gözlenebilir ve biyopsiden rezeksiyonlara kadar birçok işlem yapılabilir olması, bu yöntemin mezotelyomada kullanılmasının yaygınlaşmasına neden olmuştur.

VATS uygulanabilmesi için mutlaka plevrada bir kavite oluşturulması gerekir. Bunun için torakoskop girdiğinde pnömotoraks oluşmalı ya da oluşturulmalıdır. VATS yapılacak hastalar majör göğüs cerrahi girişimi yapılacak gibi (solunum fonksiyon testler, arteriyel kan gazları, EKG...) hazırlanmalıdır. Hastalar tek akciğer anestesisini tolere edebilmelidirler. Hasta operasyon masasına alındıktan ve indüksiyon yapıldıktan sonra çift lümenli tüp ile entübe edilmelidir. Hasta standart posterolateral torakotomi insizyonu yapılmış gibi yan pozisyonda yatırılır. Anestezist cerrahi taraftaki tüpü klempledikten sonra cerrahi işleme başlanır.

Lateral dekübit pozisyonunda interkostallerin açılmasını kolaylaştıracak şekilde masa bükülür veya göğüs kafesinin altına yükseklik konur. Cerrah hastanın önünde ya da arkasında yer alabilir. Bazı bölgelerin daha iyi görülebilmesi için masaya pozisyon verilebilir. Diyafram için trandelenburg, apeks için ters trandelenburg, mediasiten için horizontal-lateral rotasyon uygulanabilir.

Aksiller üçgen, toraksa giriş sırasında geniş adele engeli bulunmadığı için en uygun port giriş bölgesidir. Önde pektoral major lateral kenarı, arkada latissimus dorsi lateral kenarı ve aşağıda diyafram ile sınırlıdır. Skapula ucu iki parmak laterali genellikle yapışıklığın olmadığı bir bölgedir. Bu bölge yaklaşık orta aksiller hatta yakın 5., 6., 7. interkostal aralıklara denk gelir. Hastada daha sonra ameliyat yapılma durumu da göz önüne alınarak VATS port insizyonunun 6. interkostal aralık ve ön aksiller hat üzerine yapılması gerekir. Böylece aynı insizyon küratif amaçlı cerrahi sırasında çıkarılabilir.

Toraks'a giriş için cilde yapılan 1-1.5 santimlik insizyon sonrası toraks duvar katları interkostal aralığa kadar makas ile diseke edilir. Bu seviyede 10mm'lik trokarla toraksa girilir. Trokarın göğüs boşluğuna girmesi ile pnömotoraks oluşur. Bu trokarın içinden yerleştirilen skop ile akciğerin yüzeyi, varsa yapışıklıklar ve toraks duvarı gözlenecek sistemik inspeksiyon yapılır. Gerekirse diğer giriş yerleride bu skop eşliğinde uygun yerlerden konulabilir. Endopens, makas, aspiratör kanülü gibi değişik kalınlık ve modellerde imal edilmiştir. Fakat hepsi 5 ve 10 mmlik portlardan geçerler. Disseksiyon, hemostaz, sütür gibi temel teknikler acık cerrahidekine benzer şekilde uygulanabilir. Skop ve çalışma aletlerinin uygun çalışma ortamında olmaları için giriş portları üçgen oluşturacak şekilde belirli uzaklıkta ve birbirlerini belirli açıdan görececek şekilde yerleştirilmelidir. Üçgenin tepesinde torakoskop portu aşağıda ya da yukarıda olabilir, ancak torakoskopun ucu, cerrahin monitöre baktığı istikamete dönük olmalıdır.

İşlem sonrası port için açılan deliklerin birinden toraks dreni konarak sualtı drenajına bağlanmalıdır. Genellikle 24 saat sonra bu dren çekilebilir.

Plevral mayisi veya plevral kitlesi bulunan, tekrarlanan torasentez ve plevra biyopsileri ile teşhis konamayan plevra hastalıklarında torakoskopi kesin teşhis için kullanılabilir. İdiyopatik plevral effüzyon, rekürren malign plevral effüzyon ve plevral kitlelerde torakoskopik biyopsi ile kesin tanı konur. Özellikle tanı konulamayan idiyopatik plevral effüzyonlu olgularda malignite insidansı yüksektir. Torakoskopi çeşitli patolojik incelemelere yeterli materyal sağlayarak kesin tanıya ulaştığı için MPM' da tanı amacıyla kullanılabilinecek mükemmel bir araçtır. Yapılan araştırmalar torakoskopinin %90-95'lik tanı başarı sağladığını göstermektedir. MPM ya da diğer torasik malignitelere mediastinal lenf nodlarının örneklenmesi yapılabilir: metastatik hastalıklara da aynı seansda plörodezis yapılarak hastaları daha sonra sıvı koleksiyonunun olması engellenerek yaşam kalitesinde katkıda bulunulabilir.

MPM'da VATS prensipleri:

En az 6-10 biyopsi alınması gerekir. Mümkünse diyafram, visseral plevra ve parietal plevradan alınması gerekir.

Visseral plevra ve fissürdeki tümör miktarının ayrıntılı değerlendirilmesi gerekir. Bu özellikle plörektomi stratejisi ve evreleme açısından önemlidir.

VATS esnasında göğüs duvarı invazyonu olup olmadığı da değerlendirilebilir. Göğüs duvarı invazyonu şüphesi olan bölgede plevra göğüs duvarından ayrılmaz. Bu durumda neoadjuvan veya küratif medikal tedaviye karar verilir.

Sonuç olarak VATS yaparken her hangi bir yerleşik onkolojik prensipten taviz vermeksizin güvenli ve etkin bir cerrahinin yapılması önemlidir. VATS primer tümörü, plevrayı ve ipsilateral ve posterior mediastinal nodlarını değerlendirmede yararlıdır. Mezotelyomalı bir hastada primer tümörü, plevrayı ve ipsilateral ve posterior mediastinal nodlarını değerlendirmek için iki port yeterli olabildiği gibi bazen tek port girişi ile de aynı işlemler yapılabilir. Aynı taraf mediastinal lenf nodları incelemesi yapılır. Buradan biyopsiler alınır.

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Cerrahi uygulanacak hastalarda preoperatif plevral boşluk varsa VATS ile biyopsi önerilir.	B
Girişimsel işlemlerin giriş yerleri ileride yapılacak cerrahi insizyona uygun olarak seçilmelidir.	A
Ulaşılabilir ekstraplevral lenf nodu metastazı klinik şüphesi varsa mediastinoskopi ve/veya EBUS/ÖUS ile değerlendirme yapılması önerilir.	B
Mediastinal tutulum konusunda şüphe varken EBUS/ÖUS sonucu negatif ise mediastinoskopi yapılmalıdır.	A
Klinik şüphe durumunda kontralateral VATS ve/veya laparoskopi ile biyopsi önerilir.	C
Cerrahi evrelemede VATS ile en az 6-10 biyopsi alınması, tercihen biyopsilerin diyafram, visseral ve pariyetal plevradan alınması önerilir.	B

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

KONSENSUSA DAYALI ÖNERİLER

Klinik pratik hususlar
Paliyatif amaçlı kemoterapi alacak olan ya da destek tedavi alacak olan hastalarda rutin mediastinoskopi ya da diğer invaziv tetkikler evrelemede gerekmez.

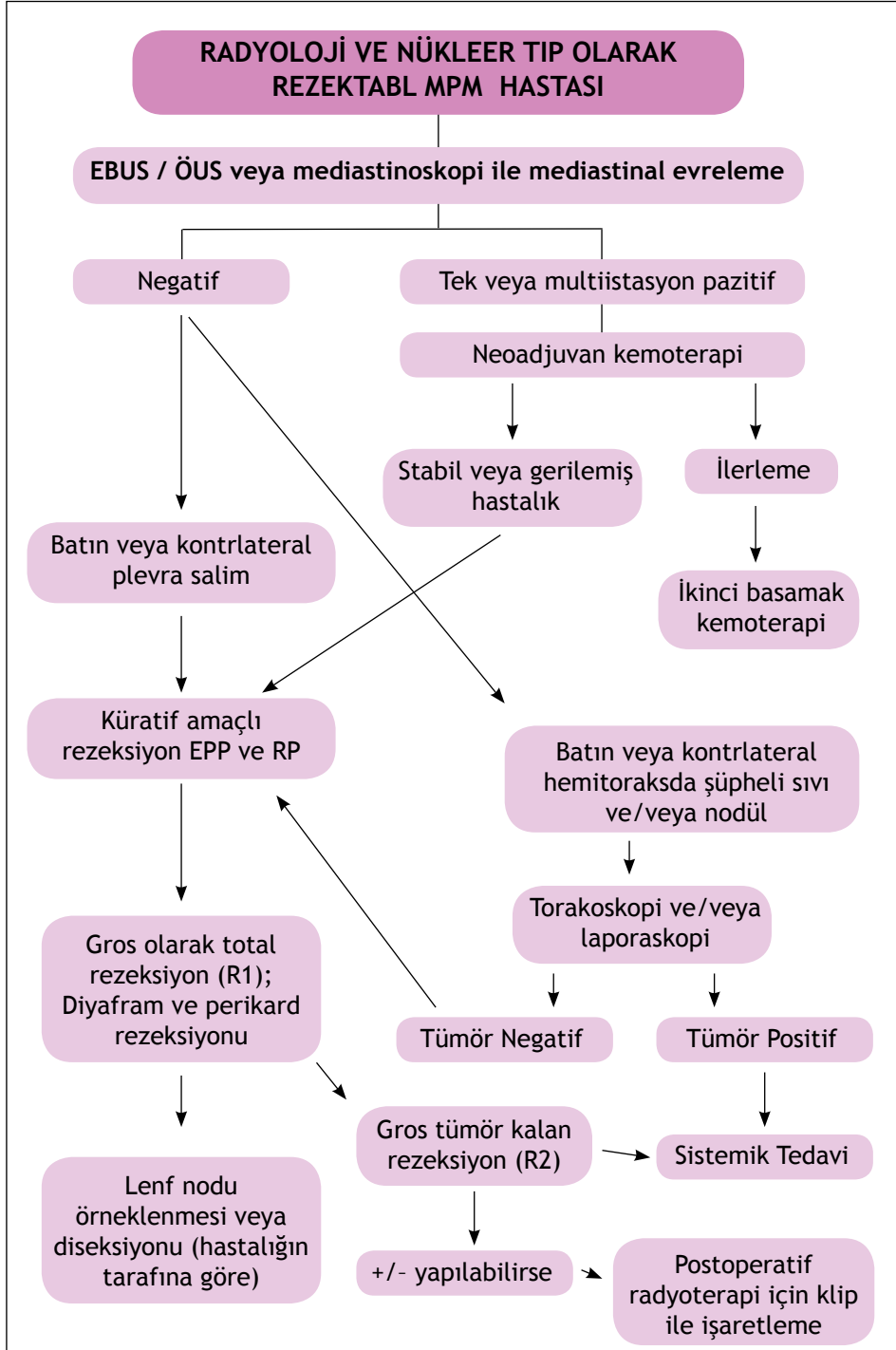
KAYNAKLAR

- Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:815-26.
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:54-65.
- Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, Giroux DJ, Hasegawa S, Kernstine KH, Waller D, Rami-Porta R; 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;6:1304-12.
- Roca E, Laroumagne S, Vandemoortele T, Berdah S, Dutau H, Maldonado F, Astoul P. 18 F - fluoro – 2 –

deoxy - d - glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging in malignant mesothelioma patients: looking from outside is not enough. *Lung Cancer* 2013;79:187-90.

5. Sugarbaker DJ. Clinicopathologic indices can improve patient selection in malignant mesothelioma. *Oncology (Williston Park)* 2012;26:1175-76.
6. Richards WG, Godleski JJ, Yeap BY, Corson JM, Chirieac LR, Zellos L, Mujoomdar A, Jaklitsch MT, Bueno R, Sugarbaker DJ. Proposed adjustments to pathologic staging of epithelial malignant pleural mesothelioma based on analysis of 354 cases. *Cancer* 2010;116:1510-17.
7. Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar A, Muller S, Richards C, Waller DA. The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:981-87.
8. Nakas A, Waller D, Lau K, Richards C, Muller S. The new case for cervical mediastinoscopy in selection for radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:72-76.
9. Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW, Vaporciyan AA, Wu JS, Tsao AS, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Ordonez NG, Smythe WR. Extended surgical staging for potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1988-93.
10. Jänne PA, Baldini EH. Patterns of failure following surgical resection for malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:567-73.

ÖNERİLEN CERRAHİ EVRELEME ve TEDAVİ ALGORİTMASI



MPM: Malign plevral mezotelyoma, EBUS: Endobronşial ultrasonografi biyopsi, ÖÜS: Özefagal ultrasonografi biyopsi.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMADA İNTRAOPERATİF TEDAVİ

MPM ve plevraya sıçramış malign tümörler genel olarak kötü beklenti yaratan ve sağ kalımı kısa olan tümörlerdir. Bu nedenle tedavilerinde de standartlaşmış yöntemler yoktur.^{1,3} Malign plevra sıvılarının tedavisi çoğunlukla hastaları rahatlatmaya yönelik, sıvının boşaltılması ve plevra yapraklarının yapıştırma işlemleridir.⁴ Plevradaki kanserin doğrudan antitümöral tedavisi ise daha çok kemoterapi veya kemo-radyoterapi ile yapılmaya çalışılmaktadır. Ancak ne yazık ki sağ kalımın uzatılmasında bu uygulamaların kayda değer bir katkıları olmamaktadır.

MPM'nın tedavisinde, günümüzde, uygun hastalar için multimodal tedavi yaklaşımı gerekliliği hemen tüm hekimlerin hem fikir olduğu bir konudur. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, gen tedavisi ve fotodinamik tedavi seçenekleri değişik araştırmacılar tarafından deneysel ve klinik düzeyde çalışılmış ve önerilmiştir.⁵⁻¹²

MPM, biyolojik davranışı açısından diğer solid tümörlere benzememektedir. Bu tip kanser hücrelerinde proteaz eksikliği nedeniyle plevra önemli bir sınırlayıcı engel olarak hastalığın yerel kalmasını sağlamaktadır.⁷ Torasentez veya tüp torakotomi ile bu engel bozulmadıkça uzun süre hastalık sınırlı kalmaktadır. Bu özelliği aslında tedavisinde bizlere ipuçları da vermektedir. Zira MPM'lı hastaların %85'inde uzak organ metastazı saptanamamaktadır. Bu da hastaların genel durumunu bozan yerel tutulumlar nedeniyle aksayan kalp-akciğer sorunlarının ölüme yol açtığı düşüncesini doğurmaktadır.

Hipertermik perfüzyon kemoterapisi (HİPEK), aslında uzun yıllardır değişik kanser türlerinde uygulanmaktadır. Özellikle karaciğer ve peritonun hipertermik perfüzyonu çeşitli kanserlerde uygulanmıştır. Kolon ve over kanserine bağlı peritonitis karsinomatozda cerrahi gereklilik sınırlarını genişletmiş ve birincil tümörün çıkarılmasını yaygınlaştırmıştır.¹³⁻¹⁵ Tanı konduğunda veya takip sırasında saptanan periton tutulumu artık ameliyat edilmeme gerekliliği değildir.

Plevrada da, Sugarbaker, Richards, Shigemura, De Bree ve Giovanni gibi araştırmacılar, plevral kanserlerde (birincil veya ikincil) hipertermik tedaviyi uygulamışlar ve sonuçlarını kapsamlı yayınlarla açıklamışlardır.^{1,2,16-19}

HİPEK'in etkisi iki türlü ortaya çıkmaktadır. Birincisi, yüksek ısının tümör hücrelerindeki yıkıcı etkisi, ikincisi de yüksek ısının da yardımıyla verilen kemoterapötik ajanın kanser hücresine girişini arttırmaktır. HİPEK uygulamalarında genellikle sisplatin veya türevleri kullanılsa da başka kemoterapötik ilaçlar da tek başına veya ek olarak tedavi protokollerine girmişlerdir. Sisplatin dozu 50 mg/m² den 400 mg/m² ye kadar geniş bir spektrumda uygulanmıştır.^{1,2,16-21} Toksik doz ve farmakokinetik araştırmalarındaki uygulamalar dozda 250 mg/m²'yi geçmemektedir.¹⁶ HİPEK kimlere, ne zaman ve nasıl uygulanmalıdır? Bu sorunun cevabı yapılacak çalışmaların sonuçlarına göre netleşecektir. Özellikle MPM'da, tedavi stratejisinin belirlenmesinde anahtar soru, akciğeri koruyup korumayacağımız olmalıdır.

HİPEK, MPM için ekstraplevral pnömonektomi sonrasında kalmış olması muhtemel mikroskopik veya makroskopik tümör odakları için uygulanabilir. Akciğeri korumak ve cerrahinin de etkinliğini arttırmak amacıyla dekortikasyon, diyafram rezeksiyonu ve gerekirse perikard rezeksiyonunu takiben uygulanabilir. Ya da dekortikasyonu mümkün kılmak için preoperatif dönemde VATS ile uygulanıp sonrasında major cerrahi işlem gerçekleştirilebilir. MPM dışındaki plevra kanserlerinde sistemik tedaviye destek amaçlı uygulamaların etkinliği yapılacak klinik çalışmalarda ortaya çıkacaktır.

Uygulama yöntemi

HİPEK uygulaması genel anestezi altında cerrahi işlemi takiben yapılır. Zaten bu tedavinin etkili olabilmesi için öncelikle kanseri küçültücü (sitoredüktif) cerrahinin yapılması esastır. Hastalar endotrakeal çift lümen ile entübe edildikten sonra operasyon yerine göre sağ veya sol yan yatar pozisyonda yatırılır ve posterolateral torakotomi kesisi ile 5. interkostal aralıktan toraksa girilir (Resim 1).

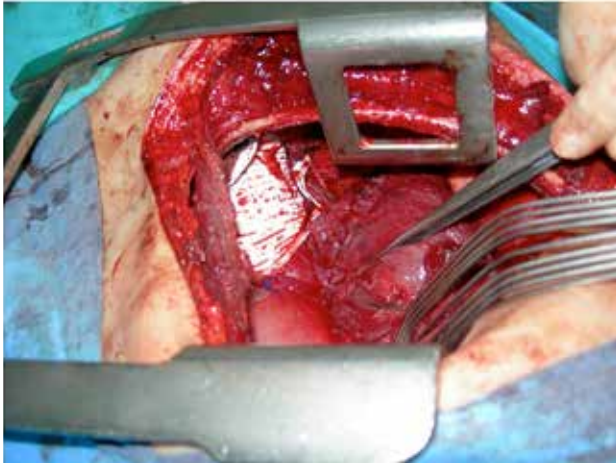


Resim 1. Posterolateral torakotominin cilt kesisi yapılmış hali. Hasta aynı hatta gelen ve daha önce yapılmış torasentez sonrası ortaya çıkan tümör ekimine bağlı yumru izlenmektedir.

Ekstraplevral disseksiyon ile pariyetal plevra düşürülür ve daha sonra plevral mesafeye girilir. Burada amaç, cerrahinin olabirliğinin test edilmesidir. Çünkü kimi hastada plevrayı toraks duvarından ayırmak mümkün olmayabilir. Pariyetal ve mediastinal plevra olabildiğince blok olarak soyulur ve çıkarılır.

Diyafragmatik plevra için bazen daha aşağı bir seviyeden yeni bir cilt kesisi yapmadan kolaylaştırıcı torakotomi yapılır. Diyafragmatik plevra mümkün olduğunca soyularak çıkarılır. Eğer tümör geniş bir alanı soyulamayacak kadar tutmuş ise diyafram rezeksiyonu yapılan işlemlere eklenir ve gerekirse perikard ile birlikte çıkarılarak yapay yama konulur (Resim 2).

Eğer visseral plevrada da tutulum varsa, yine akciğeri korumak esası ile visseral plörektomi de yapılabilir.



Resim 2. Çıkarılan diyafram ve perikardın yerine yapay yama konulur.

Visseral plevranın soyulması, gerekirse visseral plörektomi yapılması ile çoğu zaman istenen başarı elde edilir. Cerrahi işlem bittikten sonra kapamaya geçilir ve katlar anatomik planda kapatılır. Ancak sıvı ve hava drenajı için iki adet göğüs tüpü konur. Bu tüpler aynı zamanda ameliyat sonrası erken dönemde yapılacak olan hipertermik kemoterapi için de kullanılır.

Kullanılan cihazlar temel olarak perfüzyon ilkesi ile çalışır. Kardiyopulmoner bypass cihazından farkı dolaşan sıvının oksijenasyonu değil istenen sıcaklığa çıkarılmasını sağlamaktır.

KAYNAKLAR

1. Shigemura N, Akashi A, Ohta M, Matsuda H. Combined surgery of intrapleural perfusion hyperthermic chemotherapy and panpleuro-pneumonectomy for lung cancer with advanced pleural spread: a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2: 671-675.
2. Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 127-31
3. van Ruth S, Baas P, Zoetmulder FA. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 2003; 123: 551-561.
4. Laisaar T, Palmiste V, Vooder T, Umbleja T. Life expectancy of patients with malignant pleural effusion treated with video-assisted thoracoscopic talc pleurodesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 302-310.
5. Sugarbaker DJ, Garcia JP. Multimodality for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1992; 112: 272-275.
6. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Pleuropneumonectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116: 450-454.
7. Butchart EG. Contemporary management of malignant pleural mesothelioma. *The Oncologist* 1999; 4: 488-500.
8. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1799-1804

9. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, Deschamps C, Cassivi SD, Allen MS, Pairelero PC. Malignant pleural mesothelioma: Surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 257-264
10. Borasio P, Berutti A, Bille A, Lausi P, Levra MG, Giardino R, Ardisson F. Malignant pleural mesothelioma: clinicopathologic and survival characteristics in a consecutive of 394 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 302-313
11. Yan TD, Boyer M, Tin MM, Sim J, Kennedy C, Mclean J, Bannon PG, McCaughan BC. Prognostic features of long-term survivors after surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1552-1556
12. Matzi V, Maier A, Woltsche M, Smolle-Jüttner FM. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2004; 3: 52-56
13. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 254-261
14. van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, Kaag MM, van de Vaart PJ, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions in patients with ovarian cancer: A feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 663-668.
15. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, Rougier P, Ducreux M. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2001 ;92: 71-76
16. Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, Spessa E, Alloiso A, de Cian F, Vannozzi MO. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: A feasibility and pharmacokinetic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 759-765.
17. de Bree E, van Ruth S, Schotborg CE, Baas P, Zoetmulder FA. Limited cardiotoxicity after extensive thoracic surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy with doxorubicin and cisplatin. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14: 3019-3026.
18. Matsuzaki Y, Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Induction of apoptosis by intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14: 161-165.
19. Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Janne PA, Chirieac LR, Yeap BY, Dekkers RJ, Hartigan PM, Capalbo L, Sugarbaker DJ. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1561-1567.
20. De Bree E, Van Ruth S, Baas P, Rutgers EJTh, van Zandwijk N, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002; 121: 480-487
21. Shigemura N, Akashi A, Nakagiri T, Hazama K, Ohta M, Matsuda H. Pleural perfusion thermo-chemotherapy under VATS: a new less invasive modality for advanced lung cancer with pleural spread. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1016-1021.

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA'DA MULTİMODAL TEDAVİ

Metin yazarları

Hasan Fevzi Batirel

Panel

Abdurrahman Şenyiğit,
Ahmet Feridun Işık, Alper Toker,
Fulden Yumuk, Hale Başak Çağlar,
Hasan Fevzi Batirel, Mehmet Bilgin,
Muzaffer Metintaş, Ülkü Yılmaz

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA'DA MULTİMODAL TEDAVİ

Tedavinin amacı

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM), lokal olarak yayılan agresif bir tümördür. MPM'de kemoterapiye cevap oranları ve sağkalım süreleri genel olarak düşüktür. Günümüzde uygulanması kabul gören pemetreksed ve sisplatin'den oluşan iki ilaçlı tedavi ile MPM olgularında ortalama sağkalım 12 ay civarında, 1 yıllık sağkalım %60 civarında olmuştur.¹ MPM'de cerrahi yöntem ve yaklaşımın gelişmesi 1990'lı yıllarda gerçekleşir. Daha önceden sadece plörodez ve parsiyel plörektomi yapılan bu hasta grubunda, radikal plörektomi ve ekstraplevral pnömonektomi düşük mortalite oranları ile yapılabilir hale gelmiştir. Dolayısıyla MPM yönetiminde diğer tedavi yöntemleri de yoğun biçimde araştırılmaktadır. Bu yöntemlerden önem verilen birisi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının birlikte yapıldığı multimodal tedavi çalışmalarıdır.

Multimodal, yani trimodalite tedavinin mantığı, radikal cerrahi ile tümörü makroskopik olarak çıkarmak, radyoterapi ile lokal kontrolü sağlamak ve kemoterapi ile uzak metastaz sıklığını azaltmak veya mikrometastazları yok etmektir. Bu tedavi yönteminin değişik karışımları, tedavi etkinlikleri açısından incelenmiştir. Trimodalite tedavide 3 ana yöntem vardır:

1. EPP sonrası adjuvan amaçlı ardışık radyoterapi ve kemoterapi:^{2,3} Bu yöntemde radyoterapi değişik dozlarda ve tüm hemitoraksa uygulanmaktadır. Kemoterapi genellikle pemetreksed-sisplatin kombinasyonu şeklindedir. Bu tedavi şekli en sık araştırılan ve uzun dönem takipleri oluşmaya başlayan bir yöntemdir.
2. Neoadjuvan kemoterapi sonrası EPP ve radyoterapi:⁴ Bu yöntemde pemetreksed-sisplatin tedavisi sonrası EPP uygulanmakta ve cerrahiden 1 ay sonra radyoterapi başlamaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası EPP halen yeterli kabul görmemiştir. MPM'de kemoterapiye cevap oranlarının düşük olması bazı hastaların tedavi sırasında progrese olmalarına neden olmaktadır.
3. Radikal plörektomi sonrasında adjuvan kemoterapi:⁵ Bu yöntemde hastaya diyafram ve perikard rezeksiyonu ile birlikte total plörektomi yapılmakta ve gözle görülebilen tüm tümöral lezyonlar rezeke edilmektedir. Ardından insizyonlara –her ne kadar etkisi tartışmalı da olsa, profilaktik radyoterapi ve adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır.

Yakın tarihlerde neoadjuvan kemoterapi sonrası plörektomi-dekortikasyon ve radyoterapi uygulamaları da araştırılmaktadır.

Radikal plörektomi, immünoterapi, intraplevral sıcak kemoterapi uygulanması ve anti-anjiyojeniz tedavisi gibi bazı deneysel tedavi yöntemleri çeşitli protokollerin içerisine yerleştirilerek uygulanmaktadır.

Hasta seçimi

MPM'de multimodal tedavinin uygulanabilirliği sınırlı sayıda hastada mümkün olmaktadır. Hastaların pulmoner ve kardiyak fonksiyonlarının yeterli, tümör evresinin erken olması gereklidir. Bu ise hasta grubunun %10-20'si demektir. Ayrıca multimodal tedavi uzun süren ve hastalar açısından hayat kalitesini negatif yönde etkileyen bir tedavi yöntemidir. Tedaviye cerrahi ile başlandıysa operasyon sonrası bir komplikasyon olmaması durumunda hasta 1 ay süreyle dinlenmektedir. Tercihen ameliyattan 4 hafta sonra radyoterapi veya kemoterapi başlamalıdır. EPP yapılan grupta önce radyoterapi tamamlanır, 3-4 hafta sonra kemoterapiye başlanır ve 4 kür uygulanır. Dolayısıyla bu süreç yaklaşık 4-6 ay almaktadır ve herhangi bir komplikasyon durumunda tedavi yarım kalabilmekte veya hiç yapılmamaktadır.

Neoadjuvan tedavi uygulanması durumunda kemoterapiyi takiben hasta 4-6 hafta içerisinde ameliyat edilmektedir.⁶ Hastaların başlangıçta tedavi süreci ile ilgili ayrıntılı bilgilendirilmeleri gerekir.

Ekstraplevral lenf bezi metastazı varlığı ve endotorasik fasya invazyonu olan durumlarda neoadjuvan tedavi ve radikal cerrahi içeren multimodal tedavi protokolü tercih edilebilir.

Multimodal tedavinin unsurları

Multimodal tedavide tümörün makroskopik olarak çıkarılması tedavinin en önemli unsurudur. Bu aşama diğer unsurların başarısını da etkilemektedir.

Uygulanacak cerrahi yöntem

MPM'da cerrahi tedavinin mantığı tümörün makroskopik olarak tamamen çıkarılmasıdır. Çünkü MPM'da sağkalım süresi tedavi sonucunda canlı kalan tümör hücreleri sayısı ile orantılıdır. MPM tedavisinde küratif amaçlı olarak iki cerrahi yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi EPP'dir, ikincisi radikal plörektomidir. EPP ile yukarıda belirtildiği üzere bir hemitorakstaki akciğer, parietal plevra, perikard ve hemidiyafram çıkarılmaktadır. Diyafram ve perikarda rekonstrüksiyon yapılmaktadır.

Radikal plörektomide ise akciğer hariç, pariyetal ve visseral plevra, hemidiyafram ve perikard dokusu çıkarılmakta ve rekonstrüksiyon yapılmaktadır.

Her iki yöntemde de daha önceden yapılan cerrahi müdahale veya torasentez bölgeleri cilt, cilt altı dokusuyla birlikte çıkarılmalıdır.

Radyoterapi

MPM'nin lokal olarak yayılması ve çok kolay implante olması nedeniyle, insizyonlara veya girişim yerlerine profilaktik radyoterapi uygulanması bazı merkezlerde uygulanan bir yaklaşımdır. Bu konuda Boutin'in 1995 yılında yayınlanan randomize çalışmasında, profilaktik radyoterapi alan grupta lokal rekürrens görülmezken, almayan grupta %40 rekürrens görülmüştür.⁷ Ülkemizden yayınlanan 213 hastalık değerlendirilmede de destek tedavisi alan, sadece torakotomi geçiren veya sarkoma-

toid tip MPM'si olan hastalarda profilaktik radyoterapinin uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.⁸

Multimodal tedavide EPP sonrası hemitoraksa yüksek doz radyoterapi (YDRT) verilmesi uzun dönem lokal kontrol açısından yararlı olabilir.⁹ Bununla beraber hemitoraksa komşu olan karaciğer, böbrek, kalp, spinal kord ve diğer akciğer radyoterapiden etkilenebilmektedir. Bu yöntem dışında yoğunluk ayarlı radyoterapi ("intensity modulated radiation treatment" IMRT) EPP ve radikal plörektomi sonrası başarıyla uygulanmaktadır.¹⁰ Bununla beraber IMRT yönteminin diğer radyoterapi yöntemine göre daha fazla pnömonit yapma riski de vardır.

Plörektomi yapılan olgularda akciğerin varlığı toraks boşluğuna yukarıda belirtilen dozlarda radyoterapinin uygulanmasına izin vermemektedir. Bugün için plörektomi uygulanan hastalarda sadece insizyonlara profilaktik radyoterapi verilmektedir. Bazı merkezler kemoterapi verilen hastalarda profilaktik radyoterapiye gerek görmemektedir.

Kemoterapi

Multimodalite tedavide kemoterapi neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanmaktadır. MPM'nin primer tedavisinde 2003'te yayınlanan randomize çalışma sonrası pemetreksed-sisplatin kombinasyonu en etkili tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Gemsitabin-sisplatin, pemetreksed-karboplatin, sadece cisplatin ve raltitreksed-sisplatin gibi değişik kombinasyonlar denenmiştir. Bu kombinasyonlar arasında en iyi ortanca sağkalım 12,1 ay ile pemetreksed-sisplatin kombinasyonunda olmuştur. Multimodalite tedavide adjuvan olarak 3 kür pemetreksed-sisplatin kombinasyonu günümüzdeki veriler ışığında en etkili tedavi yöntemidir.

2007'de İsviçre'den yayınlanan çok merkezli çalışmada neoadjuvan kemoterapi gemsitabin-sisplatin kombinasyonu ve 3 kür olarak uygulanmıştır. Cevap oranı %32 olmuştur.¹¹ ABD'den yayınlanan bir diğer çalışmada neoadjuvan tedavi olarak 4 kür gemsitabin-karboplatin kullanılmış ve kısmi cevap oranı % 33 olmuştur.⁶ Pemetreksed-sisplatin kombinasyonunun kullanıldığı neoadjuvan tedavi protokolü ABD'de çok merkezli olarak uygulanmıştır.¹² Bu çalışmaya 77 hasta alınmış ve cevap oranı %32,5 olmuştur. Hastaların %46'sında kemoterapi sırasında stabil kalmıştır. EPP olan 57 hastada ortanca sağkalım 21,9 ay olmuştur. Bu sonuçlar neoadjuvan tedavi uygulamaları açısından ümit vericidir.

Diğer Yöntemler

EPP dışındaki cerrahi yöntemler arasında multimodalite tedaviye entegre edilen diğer yöntem radikal plörektomidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda intrakaviter sıcak cisplatin uygulamaları önem kazanmaktadır. Radikal plörektomi uygulanan 44 hastada intraoperatif intrakaviter sıcak cisplatin uygulanmış ve 175-250 mg/m² dozda uygulanan ve epitelial tümörü olan hastalarda ortanca sağkalım 26 ay olmuştur.¹³

Bölükbaş'ın 88 hastalık serisinde hastaların %65'inde makroskopik tam rezeksiyon yapılabilmektedir.⁵

İntraplevral interleukin-2 ve subkutan interleukin-2 tedavilerinin entegre edildiği multimodal protokoller, klasik trimodalite tedavi ile aynı sonuçları vermiştir.¹⁴

Sağkalım verileri

Multimodalite tedavinin özellikle erken evre, epitelyal tip ve lenf nodu tutulumu olmayan MPM hastalarında sağkalımın uzadığına dair ümit verici sonuçlar bildirilmektedir.

Tablo 1. Multimodalite ve trimodalite tedavi sonrası sağkalım verileri.

Yazar	Yıl	Hasta Sayısı	Tedavi Şekli	Ortanca Sağkalım (ay)	LN (-) Hastalarda Sağkalım
Sugarbaker ²	1999	183	EPP + RT + KT	19	21
Weder ⁴	2004	45	KT + EPP + RT	23	MB
Flores ¹⁵	2007	208	EPP + RT + KT	20	MB
Rice ¹⁶	2007	100	EPP + IMRT	10	MB
Lang ⁷ Lazdunski	2012	54	RPHL + KT	23	MB
Bolukbas ⁵	2013	88	RP + KT	26	MB

Kısaltmalar: EPP, ekstraplevral pnömonektomi; RP, Radikal plörektomi; RPHL, Radikal plörektomi hipertermik lavaj; RT, radyoterapi; KT, kemoterapi; IMRT, intensity modulated radyoterapi; MB, makalede bildirilmemiş.

Sağkalımı etkileyen en önemli faktörler tümör evresi, lenf nodu tutulumu ve tümör histolojisidir.

Tümör Evresi

Erken tümör evresi MPM'da sağkalımı etkileyen önemli faktörler arasındadır. Hastaların büyük çoğunluğu IMIG sistemine göre evre III olarak başvurmaktadır. Evre I ve II'de tümör makroskopik olarak tamamen rezekte edilebilirken, evre III'te endotorasik fasya ve göğüs duvarı invazyonu bulunmaktadır. Bu hastalarda makroskopik olarak tam rezeksiyon mümkün olmamaktadır. Rusch ve arkadaşlarının bildirdiği EPP ve YDRT yapılan 62 hastada, evre I ve II MPM'de ortanca sağkalım 33,8 ay olurken, evre III ve IV'de 10 aya inmektedir.¹⁸

Bununla beraber IMIG evreleme sisteminin preoperatif evreleme açısından pratik olmaması nedeniyle postoperatif evreleme sistemleri geliştirilmiş ve hücre tipi, ekstraplevral lenf nodu tutulumu, komplet makroskopik rezeksiyon önemli unsurlar arasında yer almıştır. Bu bulgulara göre yapılan analizlerde cerrahi ve patolojik olarak erken evre olan tümörlerde ortanca sağkalım 25 ay olurken, ileri evrede 16 ay olmuştur.

Lenf nodu tutulumu

MPM ve multimodal tedavide lenf nodu tutulumunun sağkalım üzerine önemi birçok çalışmada gösterilmiştir.¹⁹ Ekstraplevral lenf bezleri olarak sınıflandırılan ve plevral zarf dışında yer alan mediastinal (paratrakeal, subkarinal, paraözofajiyal, pulmoner ligaman), internal torasik, diyafragmatik lenf bezlerinin tutulumu kötü prognoz belirtisidir. Waller ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada ekstraplevral lenf bezlerinin %49'unun mediastinoskopi ile ulaşılamayacak istasyonlarda olduğu gösterilmiştir.²⁰ Bu çalışmada metastatik lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında negatif ilişki bulunmuştur.

Histolojik özellikler

MPM'da prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri de epitelyal dışı tümör histolojisidir. Karışık hücreli (epitelyal ve sarkomatöz bölgeleri olan), sarkomatöz veya dezmoplastik mezotelyomada prognoz multimodal tedaviye rağmen son derece sınırlıdır.² Multimodal tedaviye rağmen hastaların büyük bir çoğunluğu ilk 1 yıl içerisinde kaybedilmektedir. Bu hasta grubunda ortalama sağkalım 6 aydır.

Tekrarlama özellikleri

Multimodal tedavi sonrası hastaların büyük bir çoğunluğunda tekrarlama görülmektedir. YDRT ve IMRT uygulamaları sonrası bölgesel tekrarlama %10'un altına inmesine rağmen, hastalarda karşı akciğer, perikard, periton, karaciğer ve karın duvarında metastazlar gelişmekte ve hastalar bu nedenle kaybedilmektedir. Multimodal tedavi uygulanan 35 hastanın 25'inde ortalama süre 19 ay içerisinde tekrarlanma olmuş ve bu tekrarlanmanın %35'i bölgesel, %26'sı abdominal, %17'si karşı hemitoraks ve %8'i diğer uzak bölgelerde görülmüştür.²¹ Bir diğer çalışmada EPP sonrası YDRT alan 54 hastanın 7'sinde bölgesel tekrarlanma, 30'unda uzak metastaz olduğu görülmüştür.¹⁸

Gelecekte beklenenler ve sonuç

MPM'de multimodal tedavi günümüzde düşük mortalite ve kabul edilebilir morbidite ile yapılabilmektedir. Multimodal tedavinin uygulanması ile bölgesel kontrol açısından önemli aşama kaydedilmiştir. Bu başarı erken evre tümörü olan hastalarda sağkalımı da olumlu etkilemekte, uzun dönem sağkalım başarısı elde edilmektedir. Bölgesel olarak ileri evre ve epitelyal histoloji dışı tümörlerde multimodal tedavinin başarısı halen sınırlıdır. Gelecekte daha etkin kemoterapi ilaçları ile ileri evre tümörlerde neoadjuvan tedavi daha etkin olabilecektir. Multimodalite tedavinin içerisine lokal kontrolü arttıracak intrakaviter yöntemlerin eklenmesinin sonuçları beklenmektedir.

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Multimodal tedavi düşünülen hastalarda pulmoner ve kardiyak fonksiyon testleri değerlendirilmeli, hastanın psiko-sosyal yönü de bu tedavi için dikkate alınmalıdır.	A
Cerrahi için rezeksiyon uygulanacak hastalarda, cerrahi diğer tedavi modaliteleri ile birlikte uygulanmalıdır.	B
Radyoterapi esas olarak adjuvan tedavi şeklinde uygulanır.	B
Neoadjuvan kemoterapi, ekstraplevral lenf nodu metastazı ve lokal ilerlemiş hastalık varlığında uygulanır.	B
İntraplevral tedaviler deneysel olarak uygulanabilir.	C
Multimodal tedavinin bu konuda yeterince eğitilmiş, deneyimli özelleşmiş merkezlerde uygulanması önerilir.	A
Multimodal tedaviye girecek hastaların prospektif çalışmalara alınması önerilir.	C

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

KLİNİK PRATİK HUSUSLAR

Klinik pratik hususlar
Yeterli deneyimi olan multidisipliner bir ekip trimodal tedavi için uygun olan hastalara kılavuzluk etmelidir ve devam eden tedavi stratejilerini uyarlamalıdır.
İndüksiyon (neoadjuvan) kemoterapisine rağmen hastalığı ilerleyen MPM hastalarına hemitoraks radyoterapisinden sonra sitoredüktif cerrahi önerilmemelidir.

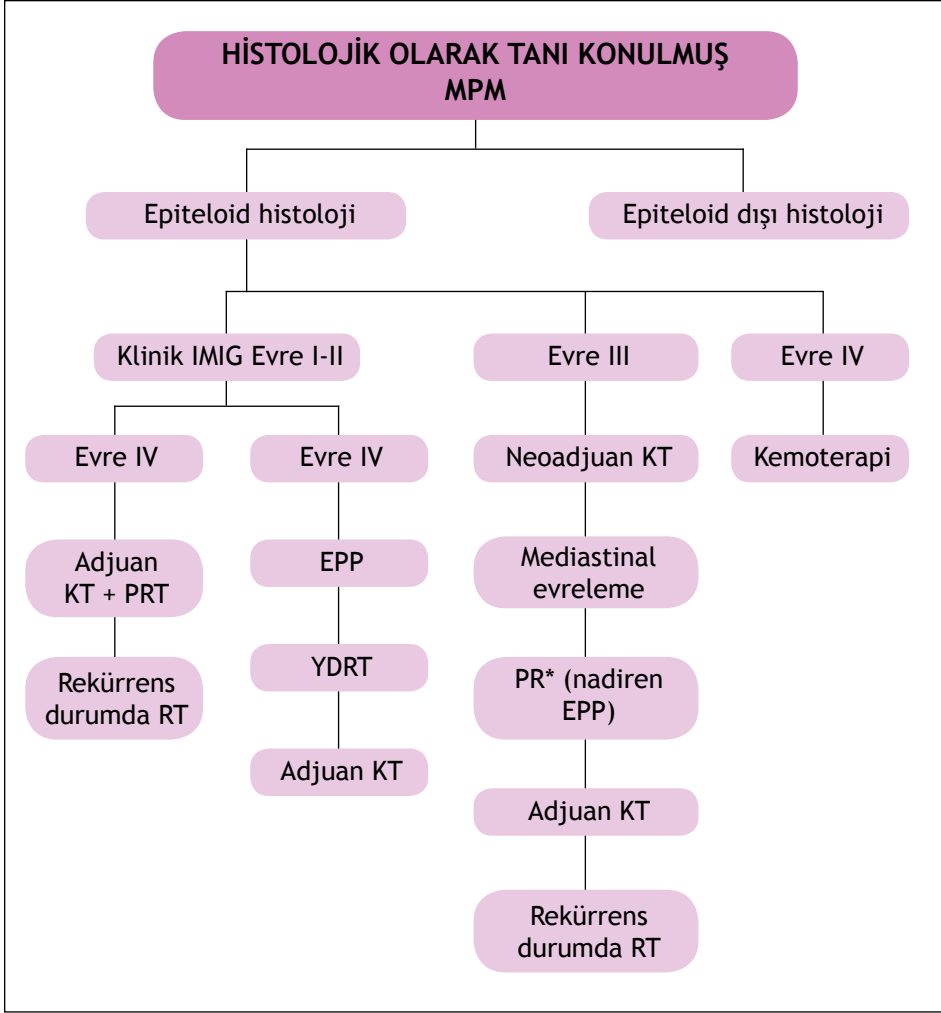
“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Multimodal yaklaşıma aday olarak düşünülen hastalar özel merkezlerde prospektif randomize çalışmalara dahil edilmelidir (Uzman görüşü).

KAYNAKLAR

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21: 2636-44.
2. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:54-65.
3. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008;3: 499-504.
4. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004;22:3451-457.
5. Bölükbas S, Eberlein M, Fissler-Eckhoff A, Schirren J. Radical pleurectomy and chemoradiation for malignant pleural mesothelioma: the outcome of incomplete resections. *Lung Cancer* 2013;81:241-46.
6. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 2006;1:289-95.
7. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108: 754-58.
8. Metintas M, Ak G, Parspour S, Yildirim H, Erginel S, Alatas F, Batirel HF, Sivriköz C, Metintas S, Dundar E. Local recurrence of tumor at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2008;61:255-61.
9. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1685-93.
10. Gupta V, Mychalczak B, Krug L, et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1045-52.
11. Weder W, Stabel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, Lardinois D, Betticher D, Schmid R, Stupp R, Ris HB, Jermann M, Mingrone W, Roth AD, Spiliopoulos A; Swiss Group for Clinical Cancer Research. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007;18:1196-202.
12. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, Flores R, Friedberg JS, Pisters K, Monberg M, Obasaju CK, Vogelzang NJ. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27:3007-13.
13. Richards WLG, Zellos L, Bueno R, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1561-7.
14. Lucchi M, Chella A, Melfi F, Dini P, Ambrogi M, Fino L, Fontanini G, Mussi A. A phase II study of intrapleural immuno-chemotherapy, pleurectomy/decortication, radiotherapy, systemic chemotherapy and long-term sub-cutaneous IL-2 in stage II-III malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:529-34.
15. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, et al. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol* 2007;2:957-65.
16. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Mehran RJ, Roth JA, Liao Z, Smythe WR. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1685-93.
17. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, Steele J, Spicer J. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012;7:737-43.
18. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:788-95.
19. de Perrot M, Uy K, Anraku M, et al. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:111-6.
20. Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar A, Muller S, Richards C, Waller DA. The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:981-7.
21. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997;63:334-38.

ÖNERİLEN MULTİMODAL TEDAVİ ALGORİTMASI



*Intraplevral tedaviler eklenebilir.

MPM: malign plevral mezotelyoma, RP: Radikal plörektomi,

EPP: Ekstraplevral pnömonektomi, KT: Kemoterapi, PRT: Profilaktik radyoterapi, YDRT: Yüksek doz radyoterapi, RT: Radyoterapi.

MEDİKAL DESTEK TEDAVİ

Metin yazarları

Gamze Kırkıl

Panel

Abdurrahman Şenyiğit, Adil Zamani,
Ahmet Erbaycu, Atilla Saygı, Ayşe Yılmaz,
Bahar Kurt, Berna Kömürcüoğlu,
Dilek Ernam, Dursun Tatar,
Figen Deveci, Gamze Kırkıl, Gaye Ulubay,
Gülcihan Özkan, Güntülü Ak,
Hasan Kahraman, Hatice Selimoğlu Şen,
Mehmet Bilgin, Meral Gülhan,
Muzaffer Metintaş, Nazan Şen,
Nilgün Yılmaz Demirci, Nur Dilek Bakan,
Ömer Özbudak, Önder Öztürk,
Özlem Abakay, Pınar Çelik, Sebahat Genç,
Sedat Altın, Serdar Berk, Serhat Çelikel,
Sibel Özkurt, Talat Kılıç, Toros Z Selçuk,
Ülkü Yılmaz, Ümran Toru

MEDİKAL DESTEK TEDAVİ

Destek tedavi; aktif ve kÜRatif tedavilere yanıt vermeme koşulu aranmaksızın, standart tedaviyi tamamlayan tedavi yaklaşımlarının tümüne verilen isimdir. Tüm malign hastalıklarda olduğu gibi malign plevral mezotelyoma (MPM)'da da destek tedavinin amacı hastanın sağlığını, konforunu ve fonksiyonel durumunu en iyi hale getirmek, hasta ve ailelerinin yaşam kalitelerini korumak ve geliştirmektir.

Destek tedavi; semptomların tedavisi, antitümöral tedaviye bağlı sorunların tedavisi ve psikososyal destek tedavisini kapsamaktadır.

SEMPTOMLARIN TEDAVİSİ

MPM'lı hastaların çoğu tanı konulduğu anda palyatif / destek tedaviye ihtiyaç gösterirler, ideal olan semptomatik hastalarda tanıdan şüphelenildiği anda bu tedavilerin başlanmasıdır.

Ağrı

Kanser ağrıları; somatik ağrı, visceral ağrı, nöropatik ağrı, santral ağrı ve sempatik ağrı olarak sınıflandırılabilir.¹

Hastayı değerlendirirken ağrıyı sınıflandırmak önemlidir, çünkü ağrının tipi tedavi seçimini etkiler.

Ağrı tarif eden hastaların değerlendirilmesinde ilk adım ağrının lokalizasyonu, karakteri, şiddeti, orjini/patofizyolojisi, tipi (somatik, visceral veya nöropatik) ve ağrıyı azaltan ve artıran faktörler belirlenmelidir. Ağrının hastanın yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmelidir.² İletişim kurulabilen hastalarda ağrı değerlendirmesinde vizüel analog skalası (VAS) kullanılabilir. Konfüze olan ve mezotelyoma progresyonu nedeni ile ağrısı olan hastalarda Doloplus sklasına eş değer olan davranış değerlendirilmesi yapılabilir.³

Ağrı tarif eden hastalarda “background” ve “breakthrough” ağrıların ayırımı yapılmalıdır:⁴

“Background” ağrı son 1 hafta içinde günde 12 saatten fazla süren veya hasta analjezikleri kullanmazsa ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanır.

“Breakthrough” ağrı ise “background” ağrısı yeteri kadar kontrol altında olan bir hastada spontan veya spesifik tetikleyicilere yanıt olarak ortaya çıkan geçici ağrı ataklarını tarif eder. Genellikle “breakthrough” ağrı hızlı başlangıçlı, çok şiddetli, rölatif olarak kısa süreli (yaklaşık 30 dakika) ve değişken frekanslıdır.⁵

“Breakthrough” ağrılarının tedavisinde yarı ömrü kısa, hızlı etkili opioidler kullanılır. En etkili doz miktarı net olarak tanımlanmasa da günlük toplam opioid dozunun %15’ine denk gelecek dozun ihtiyaç halinde her 2-3 saatte bir tekrarlanması şeklindedir.

Ağrı tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün önerdiği analjezik basamak tedavisinin uygulanması temel prensiptir.⁶ DSÖ ağrının şiddetine göre ilaç dozunu artırmayı önermektedir, aditif etki sağlamak için her basamakta adjuvan ilaçların kullanılabilir (Şekil 1).



Şekil 1. DSÖ’nün kanser ağrısı için önerdiği basamak tedavisi.

Adjuvan ilaç; primer olarak analjezik yapısında olmamakla birlikte, klinik pratikte bağımsız analjezik etkisi olan veya opioidler ile birlikte kullanıldığında aditif analjezik etkileri olan ilaçlardır.

Ağrı tedavisinde kullanılan adjuvan analjezik (AA)’lerin doz şeması tablo 1’de sunulmuştur.⁷

Tablo 1. Ağrı tedavisinde kullanılan adjuvan analjeziklerin doz şeması.

İlaç	Günlük oral doz
<i>Antidepresanlar</i>	
Amitriptilin	10-25 mg 3x1
<i>Antikonvülzanlar</i>	
Karbamazepin	200 mg 2x1
Gabapentin	300 mg 1x1, 3x1
<i>Nöroleptikler</i>	
Haloperidol	2-5 mg 3x1
<i>Benzodiyazepinler</i>	
Diyazepam	2-10 mg 3-4x1
Midazolam	0.3-0.5 mg/kg sc
<i>Antihistaminikler</i>	
Difenhidramin	25-50 mg 4-6x1
<i>Psikostimülanlar</i>	
Metilfenidat	5-15 mg 2-3x1

Ağrı tedavisinde en önemli yeri alan ilaç grubu opioid preparatlarıdır. Opioid tedavisine en düşük dozdan başlanır, etki ve yan etkiler gözlenerek ağrı şiddetine göre doz artışına gidilir. Oral ilaç kullanamayan hastalarda sürekli plazma konsantrasyonunu sağlamak için transdermal yol iyi bir seçenektir. Transdermal uygulanan ilaçlar, fentanil ve buprenorfin'dir.

Bulantı-kusma veya disfaji nedeni ile oral uygulamayı tolere edemeyen, damar yolu açılmaması nedeniyle parenteral tedavi alamayan ve subkutan uygulama için kontrendikasyon varlığı olan hastalarda opioidler sublingual yol ile verilebilir. Bu yöntem özellikle "breakthrough" ağrılarının tedavisinde faydalıdır. Transmukozal fentanil "breakthrough" ağrı tedavisinde tek seçenektir.⁸

Oral ilaç kullanamayan, oral ilaçlarla tolere edilemeyen yan etkiler gelişen ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda transdermal fentanil tercih edilir. Etkisi geç başladığından akut ağrılarda kontrendikedir.⁹ Meperidin etki süresinin kısa olması ve tekrarlayan dozlarının santral sinir sistemi toksisitesine yol açması nedeniyle kanser ağrısının rutin tedavisinde kullanılmaması gerektiği savunulsa da konvansiyonel opioid tedaviye rağmen inatçı ağrıları olan hastalarda intratekal uygulamanın analjezi sağlamada etkin olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Ağrı tedavisinde kullanılan opioid preparatları ve dozları Tablo 2'de sunulmuştur.¹¹

Tablo 2. Ağrı tedavisinde kullanılan opioid preparatları ve dozları.

İlaç	Analjezik dozu	Yarı ömrü	Süresi
Kodein	200 mg oral	2-4 saat	4-6 saat
Morfin	10 mg iv/im/sc, 20-30 mg oral	2-3 saat 2-3 saat	3-4 saat 3-6 saat
Değişken salınlı morfin	20-30 mg oral	2-3 saat	8-12 saat
Sürekli salınlı morfin	20-30 mg oral	2-3 saat	12-24 saat
Hidromorfon	1.5 mg iv/im/sc; 7.5 mg oral	2-3 saat 2-3 saat	3-4 saat 3-6 saat
Değişken salınlı hidromorfon	7.5 mg oral	2-3 saat	24 saat
Oksikodon	20-30 mg oral	2-3 saat	3-6 saat
Değişken salınlı oksikodon	20-30 mg oral	Uygulanabilir değil	8-12 saat
Oksimorfon	1 mg iv/im/sc, 10 mg rektal, 15 mg oral	Uygulanabilir değil	3-6 saat 4-6 saat
Değişken salınlı oksimorfon	15 mg oral	Uygulanabilir değil	12 saat
Levorfanol	2 mg iv/im/sc 4 mg oral	12-15 saat 12-15 saat	3-6 saat 3-6 saat
Metadon	10 mg iv/im/sc 20 mg oral	12-15 saat	6-8 saat
Fentanil	50-100 µg iv/sc	7-12 saat	1-2 saat
Transdermal fentanil	50-100 µg iv/sc	Uygulanabilir değil	48-72 saat
Transmukozal fentanil sitrat	50-100 µg iv/sc	7-12 saat	1-2 saat
Hidrokodeon	30 mg oral	3-4 saat	4-8 saat

Kanser hastalarının %10-20'sinde ağrı kontrolü girişimsel yöntemler ile sağlanabilir.¹² Girişimsel yöntemler; konservatif tedavilere yanıt vermeyen, yanıt verse bile ciddi yan etkiler nedeniyle bu tedavileri kullanamayan, koagülopati, enfeksiyon ve psikolojik bozukluğu olmayan hastalarda, hasta onayı alındıktan sonra uygulanabilen yöntemlerdir. Girişimsel yöntemler basit sinir bloklarından daha invaziv olan nörolitik bloklar veya nörocerrahi yöntemlerine kadar farklı uygulamaları içerir. Beklenen yaşam süresi uygun girişimsel yöntemin seçiminde önemlidir. Bazı yöntemler birkaç gün-hafta süre ile analjezi sağlar, nörolitik bloklar birkaç ay, implante edilen cihazlar birkaç yıl süre ile etkili olabilir.

Nörolojik bütünlüğü bozmadığı için rejyonel analjezik teknikleri (nöroaksiyel opioid ve lokal anesteziik uygulamaları gibi) ilk tercih edilen yöntemlerdir.¹³ Sürekli nöroaksiyel ilaç salınımı perkutan epidural veya intratekal kateterler ile sağlanabilir. İlaçlar eksternal şırınga pompası veya total olarak implante edilen intratekal ilaç salınım (ITDD) sistemleri kullanılarak verilebilir.

İntratekal uygulama için “morfin” altın standart olarak kabul edilmektedir.¹³ İntratekal morfin uygulanan hastaların çoğu opioide tolerans geliştirdiği için, erken dönemde solunum depresyonu gelişimi sık değildir.¹⁴ Hidromorfon, morfinden 5 kat daha güçlüdür, intratekal morfin intoleransı gelişen hastalarda kullanılabilir.¹⁵ Nöropatik ağrı tarifleyen hastalarda morfin ile birlikte intratekal bupivakain kullanılabilir. İntratekal olarak uygulanabilen diğer bir ilaç ziconotid’dir.

Epidural infüzyon ile uygulanan primer ilaçlar opioidlerdir, ancak lokal anesteziikler ile kombine edilmesi etkinliğini artırır.¹⁶ Daha fazla etkinlik için klonidin eklenebilir.

Kanser ağrısı tedavisinde kullanılan diğer bir yöntem intratekal nörolizistir. Bu uygulamada amaç, sadece duysal segmental blok oluşturulmasıdır, herhangi bir motor güçsüzlüğe neden olmaz. Nörolizis için sık kullanılan ilaçlar; %50-%100 alkol ve %7-%12 fenoldür. Kısa yaşam beklentisi (< 1 yıl) olan, iyi lokalize, inatçı ağrısı olan hastalarda intratekal nörolizis uygulanabilir. Özellikle somatik ağrılarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir.¹⁷

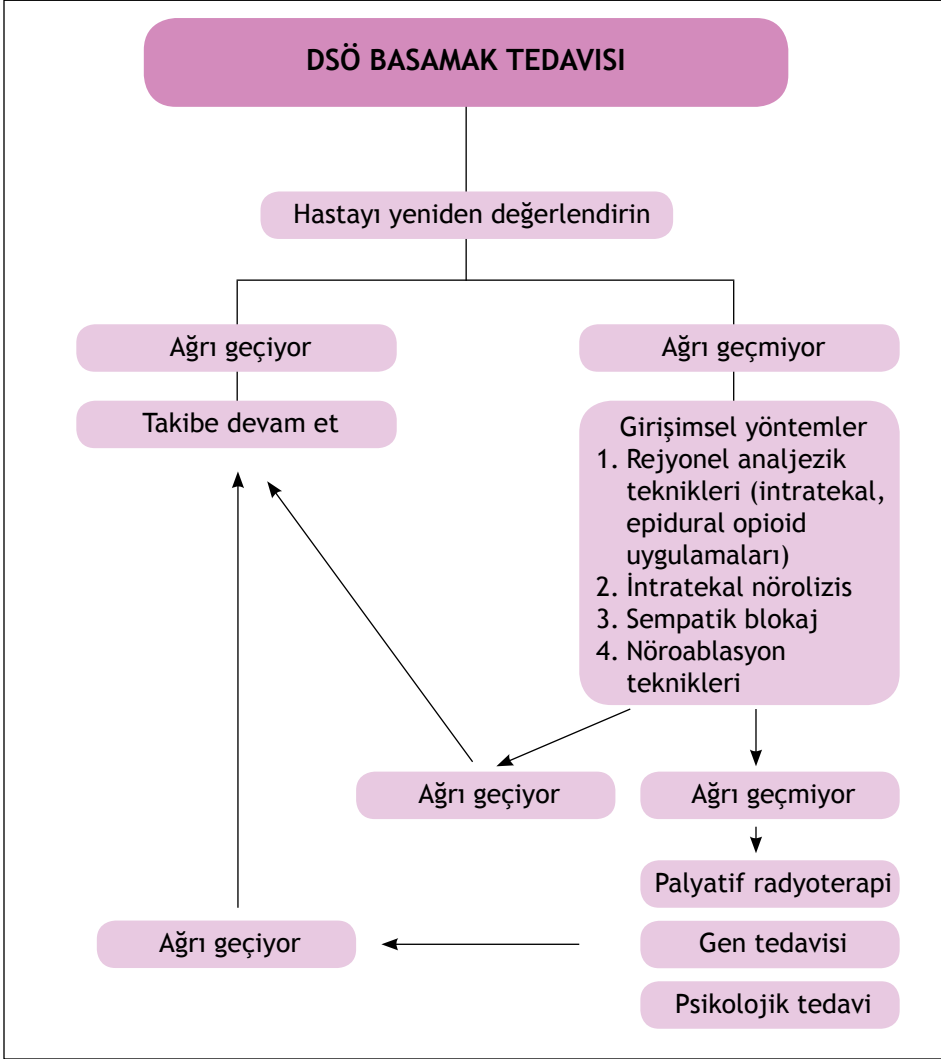
Visseral organlardan kaynaklanan kanser ağrısının tedavisinde sempatik blokaj yöntemleri kullanılabilir. Kanser ağrıları bir veya daha fazla periferik sinir bölgesinde ortaya çıkarsa periferik sinir blokajı yapılabilir. Periferik sinir bloğunda kullanılan nörolitik ajanlar, alkol veya fenoldür.

Konvansiyonel yöntemlerle tedavisi mümkün olmayan ağrılarda nöroablasyon tekniklerinin uygulanması gerekebilir.¹⁸ Periferik ağrılarda periferik nörektomi, rizotomi ve ganglionektomi; santral ağrılarda ise kordotomi, miyelotomi, dorsal kök giriş bölgesi lezyonu (DREZ), spinal kord veya beyin stimülasyonu uygulanabilir.¹⁹

Son yıllarda nöroablasyon yöntemlerinden radyofrekans termokoagülasyon ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.

Özellikle ağrılı göğüs duvarı infiltrasyonları veya nodülleri olan hastalarda palyatif radyoterapi düşünülebilir. Mezotelyoma hastalarının yarısından fazlasında palyatif radyoterapinin etkili ağrı kontrolü sağladığı bilinmektedir.

Ağrı tedavi algoritması Şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 2. Ağrı tedavi algoritması.

Ağrı tedavisinde psikolojik ve farmakolojik tedavilerin birlikte uygulanmasının ağrı tedavisinde daha etkili olacağı bildirilmiştir.²⁰ Hastanın anksiyetesini, analjezik gereksinimini ve analjeziklerin yan etkilerini azaltan ilaç dışı yöntemler; fiziksel metodlar, pozisyon verme, vibrasyon, masaj ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)'tir. Bilişsel davranışsal yöntemlerden gevşeme, biofeedback, hayal kurma, dikkati başka yöne çekme de önerilir.²¹

Dispne

Genel olarak bakıldığında nefes darlığının semptomatik tedavisi üç temel bileşenden oluşur; oksijen tedavisi, farmakolojik tedavi ve genel destek yaklaşımları.

Oksijen tedavisi

Klinik pratikte, hipoksemisi olan hastalarda komforun artırılması için uzun süreli oksijen tedavisi düşünülebilir. Hipoksemisi olmayan hastalarda verilecek oksijen tedavisinin fan veya medikal hava kullanımından daha fazla faydalı olmadığı ispatlanmıştır.²² Birçok hastada yüze soğuk hava üfleyen fan kullanımını dispne hissini azaltmaya yardımcı olabilir.²³

Nefes darlığı özellikle psöşik ve emosyonel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan bir semptom olduğu için, eğer hasta kendini oksijen tedavisi altında güvende hissediyorsa hipoksemi varlığına bakılmaksızın önerilebilir.²⁴

Farmakolojik tedavi

Dispnenin semptomatik tedavisi dendiği zaman opioidler, fenotiyazinler ve benzodiyazepinleri içeren anksiyolitikler akla gelmelidir.

Özellikle ileri evre kanser hastalarında görülen nefes darlığının tedavisinde opioidler ilk seçeneği oluştururlar. Opioidler ile tedaviye düşük dozda başlanıp yavaşça doz artırılması önerilmektedir. Ağrı tedavisinde kullanılan dozlardan daha düşük dozda başlanmalıdır. Genellikle başlangıç dozu 2.5 mg morfin her 4 saatte bir uygulama şeklindedir. Şiddetli dispne algısını azaltmak için başlangıçta günlük total dozun %10-20'si her saat başı verilebilir veya doz her 24 saatte bir %25-50 oranında artırılabilir. Genç hastalarda total dozun iki katı ile başlanabilir ancak ağır KOAH, kronik akciğer ve karaciğer hastalığı olanlarda doz %50 oranında azaltılarak başlanmalıdır. Çok ciddi ve şiddetli nefes darlığı olan yaşamının son dönemindeki hastalarda sürekli infüzyon gerekebilir. Dispne tedavisinde özellikle düşük doz, devamlı salınımlı morfin preparatlarının düzenli kullanımı önerilmektedir.²⁵

Orta-ağır derecede dispnesi olan daha önce opioid kullanmamış hastalarda başlangıç doz şeması Tablo 3'te sunulmuştur. Bu doz önerileri daha önce opioid kullanılan hastalara uygulanamaz, çünkü bu hastalarda doz daha yüksek olmalı ve bireyselleştirilmelidir.

Dispnenin farmakolojik tedavisinde ikinci tercih ilaçlar anksiyolitikler (fenotiyazinler ve benzodiyazepinler)'dir. Fenotiyazin ve benzodiyazepinlerin doz şeması Tablo 4'te sunulmuştur.^{26,27}

Tablo 3. Orta-ağır derecede dispnesi olan daha önce opioid kullanmamış hastalarda başlangıç doz şeması.

İlaç	IV formu	Oral formu
Oksikodon	Yok	5-10 mg
Metadon	2.5-10 mg	5-10 mg
Morfin	2-10 mg	5-10 mg
Hidromorfon	0.3-1.5 mg	2-4 mg
Fentanil	50-100 µg	Yok

Tablo 4. Fenotiyazin ve benzodiyazepinlerin doz şeması.

İlaç	Doz	Doz aralığı
<i>Benzodiyazepinler</i>		
Lorazepam	0.5-1 mg oral	6-8 saat ara ile
Diazepam	5-10 mg oral	6-8 saat ara ile
Clonazepam	0.25-2 mg oral	12 saat ara ile
Midazolam	5-10 mg sc	24 saat ara ile
<i>Fenotiyazinler</i>		
Klorpromazin	7.5-25 mg oral veya sc	6-8 saat ara ile
Metotrimoprazin	2.5-10 mg oral veya sc	6-8 saat ara ile
Levomopromazin	6.25 mg oral	

Dispne tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç inhaler furosemiddir. Diğer tedaviler yetersiz kaldığında 20 mg furosemid 2 mL %0.9 NaCl solüsyonuna katılarak günde 4 kez nebulizatör ile verilebilir.²⁸

Plevra, pulmoner interstisyel mesafe ve hava yollarında tümör progresyonu nedeni ile doku değişiklikleri ortaya çıkan hastalarda deksametazon gibi steroidler sıklıkla başlanmaktadır.²⁹

Genel destek yaklaşımları:

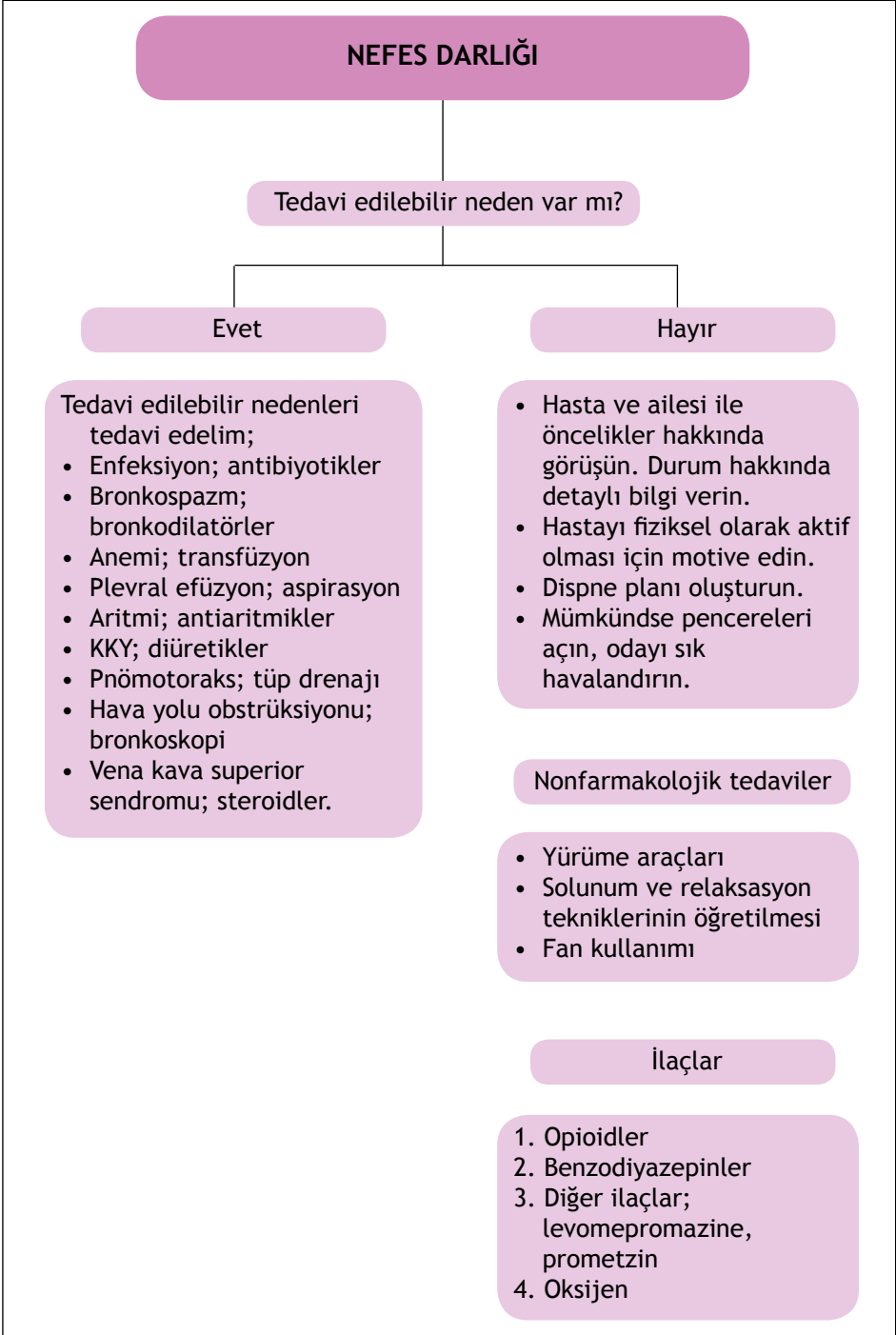
Dispne tedavisinde pulmoner rehabilitasyonun hasta morali ve nefes darlığı algılaması üzerine iyileştirici etkisi olabilir.³⁰

Kanser hastalarında kas güçsüzlüğünün ilerleyici olması nedeni ile noninvaziv mekanik ventilasyondan yararlanılabileceği düşünülebilir.

Anksiyete ve depresyonun belirgin olduğu hastalarda antidepresanlar başlanabilir.³¹

Dispnenin nonfarmakolojik tedavisinde fizyoterapi önemlidir. Fizyoterapistler hastaya evde uygulayabileceği faydalı egzersizler, pozisyonlar ve solunum kontrol teknikleri gösterebilir ve bu şekilde hastaya semptomunu kontrol altına almasında aktif rol verebilir. Ek olarak, gevşeme egzersizleri korku ve paniği azaltır, tüm hastalara bu egzersizler öğretilmelidir.³²

Dispne tedavi algoritması Şekil 3'te sunulmuştur.³¹



Şekil 3. Dispne tedavi algoritması.

Öksürük

Diğer tedavilere yanıt vermeyen ve inatçı öksürük varlığında opioidler önerilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan opioid hidrokodeindir. Kodein 4-6 saatte bir bölünmüş dozlarda 30-60 mg/gün dozunda, hidrokodein ise 4-6 saatte bir 10 mg/gün (maksimum 30 mg/gün) kullanılabilir.³³ Santral etkili opioid olmayan bir antitüsif olan dekstrometorfanın üstünlüğü solunum depresyonu ve bağımlılık yapmamasıdır, dozu 4-6 saatte bir 10-20 mg'dır.

Öksürük tedavisinde periferik etkili antitüsifler de kullanılabilir. En sık kullanılan periferik etkili antitüsifler inhaler lokal anesteziplerdir (bupivakain %0.25 veya lidokain %2). Morfin ve fentanil sitrat gibi ilaçlar nebulizatör ile uygulandığında öksürük kesici etki gösterirler. Bu ilaçlar ancak standart tedavilere yanıt vermeyen dirençli hastalarda son seçenek olarak kullanılmalıdır. Nebülize ilaç dozları Tablo 5'te sunulmuştur.³⁴

Tablo 5. Nebülize ilaç dozları.

İlaç	Doz	Doz aralığı
Lidokaine	%2 lidokain 100 mg (5 mL)	20-160 mg/gün
Hidromorfin	1-2 mg	Her 2 saatte bir
Fentanil sitrat	25-50 µg	Her 2 saatte bir

Uykusuzluk ve Yorgunluk

Kanser hastalarında uykusuzluk ve yorgunluk sıklıkla eş zamanlı ortaya çıkar.

Yorgunluk tedavisi; spesifik (yorgunluğun potansiyel reverzibl nedenini hedefleyen) ve semptomatik tedavi şeklinde yapılabilir. Spesifik tedavide anemi, metabolik ve endokrin bozukluklar, enfeksiyonlar, sıvı ve elektrolit dengesizliği ve kardiyak disfonksiyonun tedavisi yapılır. Spesifik nedenler tanımlanamaz veya düzeltilemezse semptomatik tedavi yapılır; eğitim, danışmanlık, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviler uygulanır. Yorgunluk tedavisinde kullanılan farmakolojik ilaçlar; kortikosteroidler, progestasyonel ilaçlar ve psikostimülan ilaçlardır. Depresyon tedavisi için antidepresanlar, anemi için eritropoetin kullanılabilir. Nonfarmakolojik tedaviler; fonksiyonel kapasite ve aktivite toleransını iyileştirmek için egzersiz programları, kognitif değişiklikleri düzeltici tedaviler, ruh halinin iyileştirilmesi, uyku ve yeme problemi olan hastalarda nütrisyonel ve uyku müdahalelerinin yapılmasıdır.³⁵

Anoreksi

Anoreksi tedavisinde ilk adım reverzibl etkenlerin tedavisidir; stomatit, konstipasyon, ağrı veya dispne gibi kontrolsüz şiddetli semptomlar, deliryum, bulantı-kusma, depresyon, gastroparezi tedavisi yapılmalıdır. Nonfarmakolojik tedavi nütrisyonel destek ve fiziksel aktivite artışını içerir. Hastalara yüksek kalorili diyetler önerilmelidir.

Megestrol asetat günde 800 mg kullanıldığında iştahı artırır ve kilo artışına neden olur. Megestrol tedavisine olanzapine eklenmesi iştahı ve kilo alımını artırır.³⁶

Anoreksi tedavisinde kortikosteroidler de kullanılabilir. Günde 4-16 mg dekzametazon tedavisinin iştahsızlığı düzelttiği gösterilmiştir.³⁷ Eğer 3-5 gün içinde istenen etkiler gözlenmezse kortikosteroidler kesilmelidir.

Günlük 7.5-15 mg dronabinol tedavisinin iştahı artırdığı ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir.³⁸

TEDAVİYE BAĞLI SORUNLARA YAKLAŞIM

Bulantı kusma

Antiemetik tedavide kortikosteroidler önemli bir yer tutmaktadır. Tek başına kullanıldıklarında düşük emetojenik potansiyelli kemoterapötiklerin neden oldukları bulantı/kusmada oldukça etkilidirler. Akut ve gecikmiş emeziste diğer antiemetiklerle birlikte kullanımları çok faydalıdır.

Metoklopramid standart dozda dopaminerjik D₂ antagonizması ile düşük emetojenik potansiyelli kemoterapötiklerin neden oldukları bulantı/kusmanın profilaksisinde ve diğer ajanların kullanımı sonrası gelişen “breakthrough” emeziste kullanılmaktadır.

Orta ve yüksek emetojenik potansiyelli kemoterapiler için uygulanan profilaktik antiemetik tedavide kullanılan majör ilaçlar 5-HT₃ reseptör antagonistleridir.

Kemoterapi ve radyoterapi risk kategorisine göre antiemetik dozları Tablo 6 ve 7’de sunulmuştur.³⁹

Tablo 6. Kemoterapi risk kategorisine göre antiemetik dozları.

Risk kategorisi	Kemoterapi günündeki doz	Takip eden günlerdeki doz
Yüksek emetik risk		
<i>NK1 antagonisti</i>		
Aprepitant	125 mg oral	2 ve 3. günlerde 80 mg oral
Fosaprepitant	150 mg IV	
5 HT₃ antagonisti		
Granisetron	2 mg oral, 1 mg veya 0.01 mg/kg IV	
Ondansetron	Günde 2 kez 8 mg oral, 8 mg veya 0.15 mg/kg IV	
Palonosetron	0.50 mg oral, 0.25 mg IV	
Dolasetron	Sadece 100 mg oral	
Tropisetron	5 mg oral, 5 mg IV	
Ramosetron	0.3 mg IV	

Tablo 6. Kemoterapi risk kategorisine göre antiemetik dozları. (Devam)

Risk kategorisi	Kemoterapi günündeki doz	Takip eden günlerdeki doz
<i>Kortikosteroid*</i>		
Dekzametazon	12 mg oral veya IV	2-3 veya 2-4. günlerde 8 mg oral veya IV
Orta emetik risk‡		
<i>5 HT₃ antagonisti</i>		
Palonosetron	0.50 mg oral, 0.25 mg IV	
<i>Kortikosteroid</i>		
Dekzametazon	8 mg oral veya IV	2 ve 3. günlerde 8 mg
Düşük emetik risk		
<i>Kortikosteroid</i>		
Dekzametazon	8 mg oral veya IV	

* Hastalar aprepitant almıyorsa deksametazon dozu 1. gün 20 mg, 2-4. günler 16 mg olarak ayarlanmalıdır.

‡ NK1 antagonisti kullanılacaksa yüksek emetik risk dozları kullanılmalıdır, deksametazon sadece 1. gün 12 mg verilmelidir.

Tablo 7. Radyoterapi risk kategorisine göre antiemetik dozları.

Risk kategorisi	Doz	Şema
Yüksek emetik risk		
<i>5 HT₃ antagonisti</i>		
Granisetron*	2 mg oral; 1 mg veya 0.01 mg/kg IV	5-HT ₃ antagonistleri her fraksiyondan önce ve tüm radyoterapi boyunca verilir, radyoterapi bitiminden sonra en az 24 saat devam edin
Ondansetron*	Günde 2 kez 8 mg oral, 8 mg veya 0.15 mg/kg IV	
Palonosetron †	0.50 mg oral, 0.25 mg IV	
Dolasetron	Sadece 100 mg oral	
Tropisetron	5 mg oral, 5 mg IV	
<i>Kortikosteroid</i>		
Dekzametazon	4 mg oral veya IV	1-5. fraksiyonlar sırasında
Orta emetik risk		
<i>5 HT₃ antagonisti</i>		
	Yukarıdaki ilaçlardan herhangi biri kullanılabilir, tercih edilen seçeneklere dikkat edin †	5-HT ₃ antagonistleri her fraksiyondan önce ve tüm radyoterapi boyunca verilir 1-5. fraksiyonlar sırasında
<i>Kortikosteroid</i>		
Dekzametazon	4 mg oral veya IV	

Tablo 7. Radyoterapi risk kategorisine göre antiemetik dozları (Devam).

Risk kategorisi	Doz	Şema
Düşük emetik risk		
5 HT ₃ antagonisti	Yukarıdaki ilaçlardan herhangi biri kullanılabilir, tercih edilen seçeneklere dikkat edin	5 HT ₃ antagonistleri kurtarıcı veya profilaksi; kurtarıcı olarak kullanıldığında profilaktik tedavi radyoterapi bitimine kadar devam etmelidir
Minimal Emetik Risk		
5 HT ₃ antagonisti Dopamin reseptör antagonistleri Metoklopramid Proklorperazin	Yukarıdaki ilaçlardan herhangi biri kullanılabilir, tercih edilen seçeneklere dikkat edin 20 mg oral 10 mg oral veya IV	Kurtarıcı tedavi olarak herhangi bir sınıf ilaç önerilebilir, kurtarıcı olarak kullanıldığında profilaktik tedavi radyoterapi bitimine kadar devam etmelidir

* Tercih edilen ilaçlar

† Bu uygulamada palonosetronun doz sıklığı ile ilgili yeterince veri yoktur. Önerilen her 2 ve 3. Günler kullanılmasıdır

Anemi

Ağır semptomatik anemi (Hb < 8 g/dL) varlığında 24 saat içerisinde eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Eğer bir hastada maksimum eritropoez stimulan protein (ESP) uygulamasına rağmen anlamlı yanıt alınamıyorsa (4-6 haftada Hb değerinde 1-2 g/dL artışı) ESP sonlandırılmalıdır.⁴⁰

Mukozit

Tedavi ilişkili mukozit varlığında oral bakım protokolü uygulanmalıdır. Eğer bir hastaya yüksek doz kemoterapi ve/veya total vücut ışınlanması uygulanırsa, profilaktik palifermin kullanımı önerilebilir.

Diyare

Kemoterapi alan bir hastada diyare riski yüksek ise tedavi başlamadan önce veya tedavi süresince antidiyareik ilaç başlanmalıdır.⁴⁰

Deliryum

İleri evre > 65 yaş olan bir hastanın kognitif fonksiyonları başvurunun ilk 48 saatinde değerlendirilmelidir. Hastada belirgin huzursuzluk varsa antipsikotikler başlanabilir.

PSİKOSOSYAL DESTEK TEDAVİ

İleri evre solunum sistemi hastalığı olan hastalarda depresyon, anksiyete ve panik atak sıklığıdır.

Depresyon, anksiyete ve panik atağı olan hastaların tedavisinde ilaç tedavisi ile birlikte veya ilaçsız danışmanlık hizmeti verilmelidir. Depresyon tedavisinde metilfenidat (hasta anksiyöz değilse, hızlı sonuç alınmasına gerek yoksa), serotonin geri alım inhibitörleri ve daha nadir olarak trisiklik antidepressanlar; anksiyete tedavisinde benzodiyazepinler ve buspiron; panik atak tedavisinde serotonin geri alım inhibitörleri kullanılır.⁴¹ Farmakolojik tedavi dışında kognitif-davranışsal tedaviler de önemlidir.

Ölüm anı çok yaklaştığında veya hasta yoğun bakım ünitesine alındığında deliryum tablosu görülebilir.⁴² Ajite deliryum tedavisinde hızlı sonuç almak için haloperidol başlanabilir.⁴³ Ajitasyon uzadığında kombinasyon tedavileri (oral haloperidol veya ikinci kuşak nöroleptik ilaç ile birlikte benzodiyazepin) kullanılabilir.⁴⁴

Maneviyat hasta merkezli olmalıdır, klinisyen sadece destekleyici olmalıdır.

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
MPM tedavisi ilgili disiplinlere ait hekimlerin yanı sıra kanser hemşiresi, sosyal çalışmacı, psikolog, din psikoloğu, diyetisyen ve fizyoterapistti de içeren eğitilmiş bir ekip tarafından yürütülmelidir.	A
Ağrı kontrolünde Dünya Sağlık Örgütü önerilerine uyularak tedavi verilmelidir.	B
Ağrı bölgesi lokalize edilebilirse palyatif amaçlı radyoterapi önerilir.	C
Nefes darlığını azaltmak için oksijen tedavisi yararlı olabilir.	D
Nefes darlığını azaltmak için düşük doz opioidler yararlı olabilir.	B
Hastaların beslenme ve uyku sorunları üzerinde de tedavi amacıyla ciddi şekilde çaba gösterilmelidir.	B

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Öneriler	Düzyey
Nefes darlığının şiddetini azaltmak için düzenli oral düşük doz yavaş salınımlı opioidler verilmelidir.	B

KLİNİK PRATİK HUSUSLAR

Klinik pratik hususlar
Malign mezotelyomalı hastalar ihtiyaçları temelinde, zamanında palyatif tedavi uzmanına sevk edilmelidir.
Malign mezotelyomalı hastalar için DSÖ kanser ağrısı yönetim rehberinin önerileri izlenmelidir.
Tedaviye yanıtız veya inatçı ağrısı olan hastalar için bir palyatif tedavi uzmanı multidisipliner onkoloji ekibine kısa sürede dahil edilmelidir.
Ağrılı göğüs duvarı infiltrasyonu veya nodülü olan hastalar için palyatif radyoterapi düşünölmelidir.
Bilgileri kişilerin şahsi ihtiyaçlarına göre belli zamanlarda uyarlamak için: <ul style="list-style-type: none"> • Bireylere net bilgilendirme yapın • Önemli bilgileri tekrarlayın ve özetleyin • Soru sorulmasını teşvik edin • Şahısların anlamalarını kontrol etmek ve sağlamak amacıyla ilaveten yazılı, görsel ve işitsel bilgiler sunun.
Hastalar fizyolojik sıkıntılarını ve karşılanmamış ihtiyaçları açısından izlenmelidir.
Hasta ve hasta bakımını üstlenenler ihtiyaç olduğunda gerekli danışmanlık servislerine sevk edilmelidir.
Hasta bakımını üstlenenlere bilgilendirme, rehberlik ve duygusal destek verilmesi sağlanmalıdır.
Konsültasyonlar malign plevral mesotelyoma hastalarının bakımında uzman hemşireler tarafından sağlanmalıdır.
MPM hastaları ile ilgilenen uygulayıcıların yasal sorumluluklarının olduğunun farkında olmaları ve hastaları buna göre yönlendirmeleri gerekmektedir.
Hastanın tanı aşamasından itibaren takibi ve yönetimi ilgili dal uzman hekimlerinin yanı sıra kanser hemşiresi, psikolog, sosyal çalışmacı, hasta bakıcı gibi kanser takibinde uzmanlaşmış multidisipliner bir takım (MDT) tarafından yapılmalıdır.
MDT hasta ve hasta yakınlarını seyir hakkında iyice aydınlatmalı, değişen durumlar hakkında hasta ve yakınlarını zamanında ve açıkça bilgilendirmelidir.
Kanser hemşiresi hastanın yönetiminde ve hasta yakınları ile ilgide koordinatör durumundadır.

Klinik pratik hususlar

Mezotelyoma tanısı konulan bir merkezde cerrahi tedavi deneyimine sahip uzmanlar da dahil tüm tedavi seçeneklerinin tartışılabilmesi için uzmanlar yoksa multidisipliner takımın olduğu merkezlere tedavi ve izlem şemaları bakımından konsülte ettirilmeli ve görüş alınmalıdır.

Hastanın takip süre aralıkları ve şekli hasta semptomları, hastalığın evresi, uygulanan tedavi özellikleri baz alınarak ayarlanmalıdır.

Mezotelyoma konusunda eğitilmiş sağlık profesyonelleri (paramedik) hastanın semptom kontrolü ve yaşam kalitesinin artırılmasında MDT'ın en önemli elemanları arasında yer alırlar.

“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Her hasta iyi destek tedavisi almalıdır (Düzyey 1A).

Görsel analog ağrı değerlendirme yönteminin kullanılması kanserde ağrı yönetimini iyileştirir (Düzyey 1C).

Eğer hastanın ilerleyen hastalık veya ağrıya bağlı olarak bilinç sorunu varsa, ağrı Doloplus skalası gibi davranışları değerlendiren yöntemlerle değerlendirilebilir (Düzyey 1C).

Mezotelyomada ağrı kontrolü kanserde ağrı yönetiminin ilkelerini izlemelidir (Düzyey 1C).

Mezotelyomada ağrının kompleks doğasına bağlı olarak, sıklıkla opioidlere ilave analjezi gerekebilir. Dirençli ağrı durumunda ağrı yönetimi veya palyasyon konusunda uzman olan birimlerin görüşü istenmelidir (Düzyey 1C).

Uzman tavsiyesine bağlı olarak ve riskler ile faydaların göz önünde bulundurulması ile nadiren nöroablatif teknikler gerekebilir (Düzyey 2C).

Ağrı için palyatif radyoterapi önerilebilir, tümör nodüllerine bağlı ağrı tedavisinde etkindir (Düzyey 2C).

Düşük doz oral morfin dispne hissini azaltılmasında ve bu şekilde de ilişkili anksiyetinin azaltılmasında faydalı olabilir (Düzyey 1A).

Oksijen nefes darlığı yakınması için yardımcı olabilir ancak, oksijen saturasyonunun düşüğünün kanıtı olmadan kullanılmamalıdır (Düzyey 1C).

KAYNAKLAR

1. Lema MJ, Day MR, Myers P: Cancer pain. In: Raj PP (ed.) Practical management of pain, 3rd ed, USA: Mosby; 2000: 241-254.
2. Anderson KO. Assessment tools for the evaluation of pain in the oncology patient. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 259-264.
3. Scherpereel A, French Speaking Society for Chest Medicine (SPLF) Experts Group. Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 1265-1276.
4. Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13: 331-338.
5. Marchetti P, Voltz R, Rubio C, et al. Provision of Palliative Care and Pain Management Services for Oncology Patients. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 17-27.
6. Cancer pain relief. World Health Organization. 1986 [cited 15 Sept 2011];[1-79 pp.] Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43944>.
7. Schrijvers D. Pain control in cancer: recent findings and trends. *Annals of Oncology* 2007; 18 (Supplement 9): 37-42.
8. Grape S, Schug SA, Lauer S, Schug BS. Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs* 2010; 70: 57-72.
9. Güzeldemir E. Kanser Ağrısı. In: Ağrı ve tedavisi. GATA 2000; 61-80.
10. Vranken JH, van der Vegt MH, van Kan HJ, Kruijs MR. Plasma concentrations of meperidine and normeperidine following continuous intrathecal meperidine in patients with neuropathic cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 665-670.
11. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 377: 2236-2247.
12. Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer* 2002; 94: 3049-3056.
13. Tay W, Ho KY. The role of interventional therapies in cancer pain management. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 9899-97.
14. Scherens A, Kagel T, Zenz M, Maier C. Long-term respiratory depression induced by intrathecal morphine treatment for chronic neuropathic pain. *Anesthesiology* 2006; 105: 431-433.
15. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the Management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. *Neuromodulation* 2007; 10: 300-328.
16. Krames ES, Lanning RM. Intrathecal infusion analgesia for nonmalignant pain: analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without bupivacaine. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 539-548.
17. Gerbershagen HU. Neurolysis. Subarachnoid neurolytic blockade. *Acta Anaesthesiol Belg* 1981; 32: 45-57.
18. Kanpolat Y, Savas A, Ucar T, Torun F. CT-guided percutaneous selective cordotomy for treatment of intractable pain in patients with malignant pleural mesothelioma. *Acta Neurochirurgica* 2002; 144: 595-599.
19. Breivik H. The future role of the anaesthesiologist in pain management. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 922-926.
20. Chapman E, Hughes D, Landy A, et al. Challenging the representations of cancer pain: experiences of a multidisciplinary pain management group in a palliative care unit. *Palliative and Supportive Care* 2005; 3: 434-9.
21. Kuzeyli Yıldırım Y. Kanser ağrısının non-farmakolojik yöntemlerle kontrolü. In: Uyar M, Uslu R, Kuzeyli yıldırım Y (eds.) Kanser ve Palyatif Bakım. İzmir Meta; 2006: 97-129.
22. Uronis HE, Currow DC, McCrory DC, et al. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2008; 98: 294-299.
23. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 39(5): 831-838.
24. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB; American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 368-403.

25. Currow DC, McDonald C, Oaten S, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 388–399.
26. Thomas JR, von Gunten CF. Management of dyspnea. *J Support Oncol* 2003; 1: 23–34.
27. Johanson GA. Midazolam in terminal care. *Am J Hosp Palliat Care* 1993; 10: 13–14.
28. Kohara H, Ueoka H, Aoe K, et al. Effect of nebulized furosemide in terminally ill cancer patients with dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 962–967.
29. Matsuo N, Morita T, Iwase S. Efficacy and undesirable effects of corticosteroid therapy experienced by palliative care specialists in Japan: a nationwide survey. *J Palliat Med* 2011; 14: 840–845.
30. Bausewein C. Recent developments in managing breathlessness: *Progress in Palliative Care* 2007; 15: 279–284.
31. Bausewein C, Simon ST. Shortness of breath and cough in patients in palliative care. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 563–572.
32. Taylor J. The non-pharmacological management of breathlessness. *End of Life Care* 2007; 1: 20–29.
33. Homsy J, Walsh D, Nelson KA. Important drugs for cough in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9: 565–574.
34. Lingerfelt BM, Swainey CW, Smith TJ, Coyne PJ. Nebulized lidocaine for intractable cough near the end of life. *J Support Oncol* 2007; 5: 301–302.
35. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14: 151–161.
36. Navari RM, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer* 2010; 18: 951–956.
37. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001; 9: 386–389.
38. Walsh D, Kirkova J, Davis MP. The efficacy and tolerability of longterm use of dronabinol in cancer-related anorexia: a case series. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 493–495.
39. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189–4198.
40. Lorenz KA, Dy SM, Naeim A, et al. Quality Measures for Supportive Cancer Care: The Cancer Quality-ASSIST Project. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 943–964.
41. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 47–54.
42. Stiefel F, Fainsinger R, Bruera E. Acute confusional states in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 94–98.
43. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753–1762.
44. Mazzocato C, Stiefel F, Buclin T, Berney A. Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinician: II. Neuroleptics. *Support Care Cancer* 2000; 8: 89–97.

PLÖRODEZİS

Metin yazarları

Hakan Büyükoğlan, Mehmet Bilgin

Panel

Abdurrahman Şenyiğit, Adil Zamani,
Ahmet Erbaycu, Ahmet Selim Yurdakul,
Ali Kadri ırak, Arzu Mirici, Atilla Saygı,
Ayşe Yılmaz, Bahar Kurt,
Berna Kömürcüoğlu, Cansel Atinkaya
Öztürk, Dilek Ernam, Dursun Tatar,
Emin Maden, Figen Deveci,
Gamze Kırkıl, Gaye Ulubay,
G lcihan  zkan, G nt l  Ak,
Hakan Büyükoğlan, Hasan Kahraman,
Hatice Selimoğlu Şen, Mehmet Bilgin,
Mehmet Karadağ, Meral Gülhan,
Muzaffer Metintaş, Nazan Şen,
Nilgün Yılmaz Demirci, Nur Dilek Bakan,
Ömer  zbudak,  nder  zt rk,
Özlem Abakay, Pınar elik, Sebahat Genç,
Sedat Altın, Serdar Berk, Serhat elikel,
Sibel  zkurt, Talat Kılıç, Toros Z Selçuk,
Ülkü Yılmaz,  mran Toru

PLÖRODEZİS

Tekrarlayan malign plevral sıvıların kontrolü ve oluşturacağı klinik sorunlardan korunmak amacı ile plevral aralığın oblitere edilme işlemine “plörodezis” adı verilir.¹⁻³

Plörodezis, plevral sıvının drene edilmesinden sonra mekanik olarak (abrazyon, cerrahi plörektomi) veya kimyasal iritanların (talk, doksisisiklin vb.) plevral aralığa uygun şekilde verilmesiyle visseral ve paryetal plevranın birbirine yapıştırılmasıdır. Bu yazıda malign plevral mezotelyoma (MPM) hastalarında plevral aralığa sklerozan ajan uygulanması yoluyla gerçekleştirilen plörodezis işlemi konu edilecektir.

MPM’li bir hastada plörodezis kararı vermeden önce aşağıdaki hususlar dikkatle gözden geçirilmelidir:

- Semptomlar (özellikle nefes darlığı) direkt olarak sıvı ile ilişkili midir?
- Sıvı ile tümör yükü arasındaki oran nedir?
- Sıvı tekrarlayıcı mıdır?
- Sıvı boşaltılınca akciğer ekspanse olabilecek midir?
- Sıvı boşaltılınca visseral ve paryetal plevra yapraklar karşılıklı olarak bir araya gelebilecek midir?
- Hastanın yaşam beklentisi nedir?

Plörodezis işlemi için plevral aralığa sklerozan ajanın uygulanmasından sonra plevrada yoğun inflamasyon, koagülasyon, fibrin birikimi, fibroblast aktivitesinde ve kollojen üretiminde artış ortaya çıkar.^{4,5}

Plörodezis amaçlı kullanılan kimyasal ajanlar

Plörodezis için ideal sklerozan ajan aşağıda belirtilen özelliklere sahip olmalıdır:⁶

- Yüksek derecede etkili olmalı (yüksek molekül ağırlıklı, düşük bölgesel klirens, hızlı sistemik klirens, dik bir doz-yanıt eğrisi),
- Kolay uygulanabilir olmalı,
- Ucuz olmalı,
- Yan etkileri az olmalı,
- Kemoterapi etkisini engellememeli.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan sklerozan ajanlar talk ve tetrasiklidir. İlk plörodezis işlemi olarak intraplevral aralığa talk uygulamasının yayınlandığı 1935 yılında bu yana plörodezis amacıyla 30’dan fazla ajan denenmiştir. Ancak etkinlik, güvenilirlik ve kullanılabilirlik açısından bu yazı kapsamında talk konu edilmektedir.^{6,7}

Talk günümüzde en etkili sklerozan ajan olarak kabul edilir.⁸ Plevra içine vermek üzere kullanılan talk asbestten arındırılmıştır.⁹ Evlerde kullanılan kimyasal talk da genellikle <50mm partikül boyutlarındadır ve asbest içermez. Talk, göğüs tüpü

içinden bulamaç (slurry) veya medikal torakoskopi sırasında pudra olarak uygulandığında oldukça etkili ve ucuz bir plörodezis ajanı olarak iş görebilir. Talkın optimal dozu tam olarak belirlenememiş olsa da genellikle 5-6 gram kullanılması tavsiye edilmektedir. Talk imal edildiği anda steril değildir, ancak sterilizasyon sonrası 1 yıl süreyle bakteri içermeden kalabilir.¹⁰ Komplikasyonlar kısmında değinilecek nedenlerden dolayı plörodezis amacıyla kullanılacak talk büyük partikül boyutlarına sahip olmalıdır, yani partikül büyüklüğü >15 mikron olan granüle formun kullanılması tavsiye edilmektedir.^{8,11,12} Bu amaçla özel satılan talk ürünleri vardır. Ülkemizde bulunan kozmetik talk da büyük partikül boyutludur. Kozmetik talk cam tüplere 5-6 gram konulup, steril edilerek kullanılabilir.

Pudra ya da bulamaç olarak kullanılan talkın başarı oranları çeşitli çalışmalarda % 81-100 olarak bulunmuştur. Pudra ve bulamaç arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda ise iki teknik için başarı hızları arasında belirgin fark bulunmamıştır.¹³

Uygulama

Plörodezis işlemi iki yolla uygulanabilir; göğüs tüpü içinden ya da medikal torakoskopi sırasında pulvarizasyon şeklinde.

Tüp torakostomi

Plörodezis işlemi öncesi paryetal ve visseral plevranın birbirlerine temasını sağlayabilmek için plevral alandaki hava ya da sıvının tam olarak çıkarılması gerekir. Bu amaçla işlem öncesi hastaya göğüs tüpü takılır. Geleneksel olarak sklerozan ajanların intraplevral uygulanması ve malign plevral sıvıların drenajı için büyük boyutlu tüpler (24-32 F) kullanılmakta idi. Ancak büyük boyuttaki tüpler hastaya önemli derecede rahatsızlık vermekte ve hareketini kısıtlamaktadır. Küçük boyutlu kateterler (8-14 F) ile yapılan çalışmalarda da büyük boyutta tüp kullanılan çalışmalara benzer başarı oranları rapor edilmiştir. Plörodezis başarı hızı üzerine günümüzde yayınlanan kontrollü randomize çalışmalarda kateter boyutları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.^{14,15} Kuşkusuz küçük boyuttaki kateterler hasta tarafından daha iyi tolere edilmekte ve daha az rahatsızlık vermektedir. Küçük boyuttaki kateterlerin bir diğer avantajı ise malign sıvıların ayaktan tedavisinde de kullanılabilmesidir.

Plörodezis işlemi öncesi günlük sıvı drenajı 150 ml altına düştüğünde ve radyolojik olarak akciğerin tam ekspansiyonu sağlandığında sklerozan ajan tüp içinden plevra boşluğa verilir. Bu amaçla 5-6 gr toz talk 100-150 ml serum fizyolojik içinde karıştırılarak iyice eritilir ve bulamaç haline getirilir. Bu bulamaç göğüs tüpü içinden akıtılarak plevra boşluğa gönderilir.

Sklerozan ajanların plevra içine verilmesi ağrılı olabilir. Talk kullanılan hastaların % 70'inde, doksisisilin kullanılanların ise % 60'a dek varan bölümünde şiddetli ağrı bildirilmiştir.¹⁶ Ağrıyı azaltmak için sklerozan ajan öncesi intraplevral aralığa tüp içinden 100 ml serum fizyolojikte dilüe edilmiş 3mg/kg dozda lidokain (maksimum 250 mg) uygulanması yararlı olabilir.⁸ Bu amaçla hastaya ayrıca sistemik

narkotik ajan, anksiyolitik ajan ya da non-steroid olmayan analjezikler de verilebilir.

Sklerozan ajan plevra içerisine enjekte edildikten sonra tüp bir saat boyunca klemplenir-kapatılır.¹ Hastanın değişik yönlere çevrilmesinin başarı şansını artırdığını gösteren kanıtlar net olmasa da bazı klinisyenler sıvılaştırılmış talkın yayılmasının zor olması ve bir yere yığılması şansı nedeniyle hastanın işlemi takiben 10 dakika ara ile sağ yanı, sol yanı, yüz üstü ve sırt üstü pozisyonlara çevrilmesini tavsiye ederler.

Tüp tekrar açıldıktan sonra drenaj yeterli değilse tüp -20 cmH₂O basınç oluşturulacak şekilde negatif basınca bağlanabilir.^{17,18}

Tüpün çekilmesi için geleneksel yaklaşım sklerozan ajan verildikten sonra tüpün çıkarılması için gelen sıvının 24 saatte 150 ml' nin altına düşmesi şeklindedir. Drenajın daha fazla devam ettiği durumlarda 48- 72 saat sonra tekrar plörodezis yapılması düşünülebilir. Bazı klinisyenler sklerozan enjeksiyonundan 24 saat sonra gelen sıvı miktarına bakılmaksızın tüpün çekilmesini tavsiye etmektedirler.^{18,19}

Göğüs tüpü drenajı 48-72 saat sonra hala fazla ise (>250 ml/24 saat) kullanılan ilk doz ile aynı dozda sklerozan ajan uygulanması tekrarlanmalıdır.³ Başarısız tüp torakostomi plörodezis sonrası torakoskopik plörodezis denenebilir.

Talk bulamaçın dezavantajları uniform bir dağılım olmaması, talkın belli bölgelerde birikerek plevral lokülasyon oluşmasını kolaylaştırması, bulamaçın bir likit süspansiyon olması nedeniyle plevral yüzeylerle doğrudan temasın kısa olmasıdır. Bu dezavantajların plörodezis başarısına nasıl ve ne oranda yansıtıldığını tam olarak bilmiyoruz. Bu nedenle MPM'li hastalarda tanı amacıyla torakoskopi yapıyorsa ve sonrası plörektomi planlanmayacaksa işlem sırasında talk pudraj yapılması doğru yaklaşım olacaktır.

Talk pudraj

Talk pudraj, 4 – 5 gr toz halindeki talkın intraplevral olarak medikal torakoskop içinden pulvarizatör aracılığı ile uygulanmasıdır.

Torakoskop içinden gönderilen pulvarizatör ile kostal ve diyafragmatik paryetal plevral yüzler üzerine, visseral plevral yüzler üzerine pulvarizatörün kanalı döndürülerek toz halinde talk püskürtülür. Ardından göğüs tüpü bırakılarak torakoskopi işlemi sonlandırılır. Göğüs tüpü çıkışta kapatılmaz. Günlük sıvı takibi 150 ml'ye düştüğünde akciğer de ekspanse ise tüp çekilir.

Talk pudraj yöntemi ile bulamaç halinde talk uygulamasının karşılaştırıldığı 482 hastalık randomize bir klinik çalışmada 30 günlük başarı oranlarının talk pudraj yönteminde daha yüksek olduğu (%78 karşılık %71) tespit edilmiştir. Solunum yetmezliği yakınması ise talk pudraj yapılan grupta daha fazla bulunmuştur (%8'e karşı % 4).²⁰

Plörodezis işleminin başarısı

Uygun şekilde seçilmiş hastalar ve özenli şekilde uygulanan teknikler ile yapılan plörodezis işlemi sonucu hastaların önemli çoğunluğunda malign sıvı kontrol edilebilir. Plörodezis başarısı erken dönemde (7 gün) ve geç dönemde (1 ay) ölçülür. Geç dönem esas alınır.

Plörodezis sonrası, plörodezis uygulamasının başarısı üç kategoride değerlendirilir:

Tam başarı: Plevral sıvıya bağlı semptomların azalması ve sonrasında akciğer grafisinde sıvı toplanmamasıdır.

Kısmi başarı: Plevral sıvıya bağlı nefes darlığı yakınmasında azalma olmasına rağmen, akciğer grafisinde kısmen sıvının kalmasıdır. Rezidüel sıvı başlangıçtaki sıvının % 50' sin den daha azdır ve tekrar boşaltıcı torasentez ihtiyacı yoktur.

Başarısız: Sıvının tekrar oluşması ve sıvıya bağlı semptomların devam etmesidir.

Plörodezis işleminin başarısız olmasını bazı faktörlerin kolaylaştırdığı belirtilmektedir.

Başarılı bir plörodezis için hastaya ve uygulamaya ait bazı faktörlerin dikkate alınması gerekir. Bu faktörler aşağıda yer almaktadır:

- Başarılı bir plörodezis oluşturmak için sklerozan ajan en geniş mezotelyal yüzeye, yani mezotelyal hücrelere temas etmelidir. Mezotelyal yüzey yaygın olarak tümör veya fibrin ile kaplı ise işlemin başarısız olma şansı yüksek olur. Bir diğer ifadeyle plevral yüzeylerde yaygın tümöral invazyon varsa, plevra yüzeyler tümöral lezyonlarla kaplı ise iritan maddelerin mezotelyal hücreler ile temas şansı azalacağından söz konusu biyolojik süreç te zayıf bir şekilde başlatılır.
- Akciğerin tam ekspansive olmaması (kalın plevral yüzeyler nedeniyle akciğer ekspansive olmazsa) iki plevral yaprak karşılıklı temas edemeyeceğinden plörodezis de başarılı olamaz.^{21,22}
- Sistemik kortikosteroid kullanımı durumunda kimyasal plörodezis işleminin başarısı azalmaktadır.²³
- İşlem sonrası ağrı nedeniyle non-steroid antiinflatuvar ajanların kullanımında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu ilaçların uygulanması plörodezis başarısı için güvenli değildir.
- Plevral manometre ile ölçülen plevral elastansın 19 cm-su/L'den daha fazla olması yine tuzak akciğer veya hapsolmuş akciğer durumuna işaret eder.²⁴

Plörodezis başarısını göstermede spesifik bir kimyasal belirteç yoktur. Ancak plevral sıvı pH değeri 7.20 altında olması ve/veya plevral sıvı glukoz düzeyinin 60 mg/dL altında olması durumunda başarısızlık şansı yüksek olacaktır.²⁵⁻²⁸

Plörodezis uygulamasından en az 48 saat önce non-steroid antiinflatuvar ilaçlar veya steroid kullanımı varsa kesilmeli, işlemten hemen sonra da 3-4 gün kullanılmamalıdır.^{29,30}

Komplikasyonlar

Talk ile ilişkili komplikasyonlar özellikle steril ve asbest içermeyen talk kullanıldığında seyrekdir. Ağrı, geçici hipotansiyon, ateş gibi minör komplikasyonlar olabileceği gibi, nadiren hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar da bildirilmiştir.

Göğüs ağrısı ve ateş talk uygulaması sonrası en sık görülen yan etkileridir. Talk vakaların %16-69' unda (genellikle <38°C) ateşe neden olur, karakteristik olarak uygulamadan 4-12 saat sonra meydana gelir ve 72 saatten daha uzun sürmesi beklenmez.³¹

Talk uygulaması sonrası ampiyem, aritmiler ve solunum yetmezliğini de içeren şiddetli yan etkiler rapor edilmiştir. Aslında steril talk uygulandığında ampiyem riski çok düşüktür; bakteriyel ampiyemin sıvı talk ile % 0-11, talk pudraj ile % 0-3 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir.³²

Tekrarlayıcı malign plevral sıvılı hastalar genellikle altta yatan başka bir hastalığa sahip olduklarından, göğüs tüpü yerleştirilmesi veya herhangi bir plörodezis ajanının uygulanması esnasında supraventriküler aritmilere eğilimli olurlar.^{33,34} Aritmi dışında kardiyak arrest, göğüs ağrısı ve hipotansiyon gelişen olgular da bildirilmiştir.³⁵ Plörodezis sonrası hafif derecede sistemik inflamasyon bulguları; ısı artışı, beyaz küre sayısında artış ve cRP düzeylerinde artış görülebilir.^{1,32}

Talk uygulaması sonrası endişe edilen en önemli yan etki solunum yetmezliği ve adult respiratuvar distres sendromu (ARDS) olmuştur. Talk plörodezis uygulaması sonrası solunum yetmezliği gelişmesi için en olası neden küçük partikül boyutlu talk kullanılmasıdır. Çünkü plevral alan içine verilen talk, inflamasyonlu plevral membranlar aracılığıyla akciğer kan dolaşımına - sistemik dolaşıma rahatlıkla geçebilir.³⁶⁻³⁸

Ender de olsa bildirilen olgu raporları nedeni ile hayatı tehdit eden yan etki riskine bağlı olarak plörodezis uygulamalarında talk kullanımını önermeyen araştırmacılar da vardır.³⁵ Bu noktada doğru olan küçük partikül boyutlu talk kullanılmasıdır.^{11,12,32}

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Tekrarlayan plevral sıvı durumunda sıvının kontrolü amaçlı plörodezis, hastalığın erken, sıvının yoğun olduğu ve nefes darlığının sıvıya bağlı olduğundan emin olduğumuz hastalara uygulanmalıdır.	B
Plörodezis sonrası kemoterapi verilmeyecekse uygulama yerine profilaktik radyoterapi verilmesi işlem yerine lokal tümör yayımını önlemede yararlı olabilir.	D
İleri dönem, tümör yükünün fazla olduğu, donmuş akciğer olan olgularda plörodezisin yararı olmayacaktır.	B
Plörodezis yapılması için karar verilemeyen durumlarda plevral elastans ölçümü yönlendirici olabilir.	C
Plörodezis plörektomi planlanan hastalara uygulanmamalıdır.	A
Plörodezis ekstraplevral pnömonektomi yapılacak hastalara uygulanabilir.	B
Plörodezis için kullanılması uygun ajan talkdır.	B
Torakoskopi yapılan hastalarda eğer daha sonra tedavi amaçlı plörektomi planlanmıyorsa işlem sırasında talk pudraj yapılması uygun olur.	B
Bulamaç şeklinde talk uygulaması sonrası hastanın yatak içinde sağ-sol, yüz üstü-sırt üstü döndürülmesi uygun olur.	C
MPM'lı hastalarda plörodezis yerine tünel kateter uygulamaları konusunda yeterli kanaat yoktur.	A
Fizyolojik kapasitesi cerrahi tedaviye yeterli olmayan ve tekrarlayan efüzyonu olan hastalarda tercihen talk kullanılarak medikal torakoskopi veya VATS ile plörodezis yapılması önerilir. Torakoskopik işleme uygun olmayan hastalarda plörodezis yatak başında göğüs tüpü içinden verilebilir.	A
Tekrarlayan plevral sıvı durumunda kontrol amaçlı parsiyel plörektomi ve/veya şant tedavilerine hastanın duruma göre karar verilmesi önerilir.	D

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Öneriler	Düzey
Torakoskopik plöredezis, mezotelyomada tekrarlayan malign plevral efüzyonların kontrol altına alınmasında etkili bir tedavi seçeneğidir.	B

“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Eğer plörodezis hastalığının erken döneminde, sıvı lokule olmadan, akciğer fikslemeden ve henüz genişleme yeteneği varken yapılırsa daha etkili olur (Düzey 1C).

Tekrarlanan aspirasyonlar veya kalıcı drenler oldukça dayanıksız hastalarda tekrarlayan sıvıların yönetiminde bazen en pratik yol olabilir (Düzey 2C).

Plörodezis tekrarlayan efüzyonların önlenmesinde faydalıdır. Steril talk diğer ajanlara tercih edilir (Düzey 1A).

Plörodezis hastalık seyrinde erken dönemde yapıldığında en etkindir (Düzey 1C), ancak tanı için yeterli doku elde edilmeden önce yapılmamalıdır (Düzey 1A).

KAYNAKLAR

1. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58: ii29.
2. Light RW. Pleural effusions. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-1977.
3. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, Rodriguez Panadero F, Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001; 18: 402-419.
4. Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration* 2012;83: 91-98.
5. Mutsaers SE, Prele CM, Brody AR, Idell S. Pathogenesis of pleural fibrosis. *Respirology* 2004; 9: 428-40.
6. Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Therapeutic local procedures: pleurodesis. In: *Pleural Diseases*. Loddenkemper R, Antony VB (Eds). Leeds: ERS Journals Ltd. 2002: 311-326.
7. Ukale V, Agrenius V, Hillerdal H, et al. Pleurodesis in recurrent pleural effusions: a randomized comparison of a classical and a currently popular drug. *Lung Cancer* 2004; 43: 323-28.
8. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 (Suppl 2): ii32-40.
9. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, et al. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001; 119:1901-10.
10. Sahn SA. Talc should be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2023-024.
11. Noppen M. Who's (still) afraid of talc? *Eur Respir J* 2007; 29:619.
12. Rossi VF, Vargas FS, Marchi E, et al. Acute inflammatory response secondary to intrapleural administration of two types of talc. *Eur Respir J* 2010; 35:396 -01
13. Dresler CM, Olak J, Herndon JE et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127:909-15
14. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, Dennie C, Bociek G. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 19-25.
15. Saffran L, Ost DE, Fein AM, Schiff MJ. Outpatient pleurodesis of malignant pleural effusions using a small-bore pigtail catheter. *Chest* 2000; 118: 417-21.
16. Pulsiripunya C, Youngchaiyud P, Pushpakom R, et al. The efficacy of doxycycline as a pleural sclerosing agent in malignant pleural effusion: a prospective study. *Respirology* 1996; 1: 69-72.
17. Spiegler PA, Hurewitz AN, Groth ML. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *Chest* 2003; 123:1895-901.
18. Goodman A, Davies CW. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomised trial. *Lung Cancer* 2006; 54:51-57.
19. Villanueva AG, Gray AW Jr, Shahian DM, et al. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994; 49:23 -28.

20. Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127:909 -15.
21. Huggins JT, Doelken P, Sahn SA: The unexpandable lung. *F1000 Med Rep* 2010; 2:77 -87
22. Doelken P. Clinical implications of unexpandable lung due to pleural disease. *Am J Med Sci* 2008; 335:21-28
23. Haddad FJ, Younes RN, Gross JL, Deheinzeln D. Pleurodesis in patients with malignant pleural effusions talc slurry or bleomycin? Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2004; 28: 749-54.
24. Feller-Kopman D, Parker MJ, Schwartzstein RM. Assessment of pleural pressure in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 2009; 135:201.
25. Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997; 10: 1648-54.
26. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Sanchis J, et al. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration* 1998; 65:108.
27. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest* 2000;117:87 -95.
28. Aelony Y, King RR, Boutin C. Thorascopic talc poudrage in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998; 113: 1007-012.
29. Hunt I, Teh E, Southon R, Treasure T. Using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) following pleurodesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 102-04.
30. Xie C, Teixeira LR, McGovern JP, Light RW. Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1441-444.
31. West SD, Davies RJO, Lee YCG. Pleurodesis for malignant pleural effusions: current controversies and variations in practices. *Curr Opin Pulm Med* 2004, 10: 305-10.
32. Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, et al. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 377 - 87.
33. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999; 177: 437-40.
34. Brant A, Eaton T. Serious complications with talc slurry pleurodesis. *Respirology* 2001; 6: 181-85.
35. Light RW. Disease of the pleura: the use of talc for pleurodesis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6: 255-58.
36. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA, Baeza B, Crespo M, Garcia-Valero J. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 348-55.
37. Yıldırım H, Metintaş M, Uçgun I, et al. Talc pleurodesis; systemic inflammatory response. *Turkish Respiratory Journal* 2006; 7: 65-70.
38. Fraticelli A, Robaglia-Schlupp A, Riera H, Monjanel-Mouterde S, Cau P, Astoul P. Distribution of calibrated talc after intrapleural administration: an experimental study in rats. *Chest* 2002; 122: 1737-741.

PROGNOZ DEĞERLENDİRME

Metin yazarları

Ahmet Emin Erbaycu

Panel

Abdurrahman Şenyiğit, Adil Zamani,
Ahmet Emin Erbaycu, Ahmet Selim Yurdakul,
Ali Kadri Çırak, Arzu Mirici, Atilla Saygı,
Ayşe Yılmaz, Bahar Kurt,
Berna Kömürcüoğlu, Dilek Ernam,
Dursun Tatar, Emin Maden, Figen Deveci,
Gamze Kırkıl, Gaye Ulubay,
Gülcihan Özkan, Güntülü Ak,
Hakan Büyükoğlu, Hasan Kahraman,
Hatice Selimoğlu Şen, Mehmet Bilgin,
Mehmet Karadağ, Meral Gülhan,
Muzaffer Metintaş, Nazan Şen,
Nilgün Yılmaz Demirci, Nur Dilek Bakan,
Ömer Özbudak, Önder Öztürk,
Özlem Abakay, Pınar Çelik, Sebahat Genç,
Sedat Altın, Serdar Berk, Serhat Çelikel,
Sibel Özkurt, Talat Kılıç, Toros Z Selçuk,
Ülkü Yılmaz, Ümran Toru

PROGNOZ DEĞERLENDİRME

MPM'nın prognozu, genel olarak iyi değildir. Geniş olgu serilerinde yaşam süresi 6–17 ay arasında, ortalama 12 ay civarında veya altında verilmektedir.¹⁻³ Çünkü MPM yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden, standart tedavi yöntemlerine iyi yanıt vermeyen bir klinik durumdur, median sağkalım bir yıl civarındadır. Diğer yandan yeni tedavi seçenekleri eskiye göre daha iyi, ama orta derecede bir palyasyon ve tümör cevabı, nispeten uzun yaşam süresi sağlamaktadır.^{4,5}

Prognostik faktörler

Prognostik faktörler, hastaya veya tümöre ait, hastanın tedaviye vereceği cevabı ve olası yaşam seyir ve süresini kestirmeye yarayacak tedavi öncesi tayin edilen klinik veya biyolojik karakteristiklerdir. Prognostik faktörleri klinik ve laboratuvar faktörler, genetik faktörler, inflamatuvar belirteçler, görüntüleme (FDG), biyolojik belirteçler olarak gruplandırabiliriz.

Klinik faktörler

MPM için prognozun değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Erken dönem çalışmalarda epitelyal hücre tip, erken evre (evre I,II), genç yaş, Karnofsky performans indeksi yüksek olan hastaların diğerlerine göre daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmektedir.^{2,6,7} Serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi ≥ 500 IU/L, serum trombosit sayısı $>400,000$ /mL, göğüs ağrısı olma,⁸ erkek cins ve yüksek kan beyaz küre sayısı⁷ kötü prognoza işaret eden bulgular olarak verilmiştir. Yüz olguluk bir seride de, epitelyal hücre tipi, evre I hastalık, 75 yaş altı olma, Karnofsky indeksi 70 ve üstü olma ve serum LDH 500 IU/L altı olma daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur.²

Türkiye kökenli yakın tarihli bir çalışmada komorbidite varlığı, nefes darlığı bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Yine bu çalışmada kemoterapi alma - verilen kür sayısındaki artmaya paralel olarak prognoz üzerine olumlu bir faktör olarak değerlendirilmiştir.⁹ Yine Türkiye kökenli bir başka çalışmada ileri evre hastalık, N2 lenf nodu tutulumu, uzak metastaz varlığı, sarkomatöz histoloji kötü prognoza işaret eden faktörler olarak tanımlanmıştır.¹⁰

The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program raporunu oluşturan 1,475 MPM'li hastayı kapsayan retrospektif seride yaş, cinsiyet, tümör evresi, tedavi ve coğrafik alan önemli prognostik faktörler olarak belirtilmiş, düşük hemoglobin, yüksek laktat dehidrogenaz, yüksek lökosit ve yüksek trombosit düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹¹ Konu ile ilgili bugüne değin yapılan önemli çalışmalar arasında yer alan üç çalışmada da değişik faktörlere göre geçerliliği kuvvetli kanıt değeri taşıyan üç ayrı prognostik skor geliştirilmiştir: CALGB (Cancer and Leukaemia Group B) ve iki adet EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışması.^{7,8,12,13}

CALGB çalışmasında klinik performans skorunda düşme, ≥ 75 yaş, göğüs ağrısı varlığı, trombosit sayısının $\geq 400 \times 10^3$, ≥ 500 IU olması kötü prognozla uyumlu

bulunmuştur.⁸ EORTC erken çalışmasında klinik skor düşüklüğü, epitelyal olmayan hücre tipi, erkek cins olma, tanının kesin olmaması, lökosit sayısının $\geq 8.3 \times 10^9$ olması,⁷ sonraki çalışmada da evre 3, 4 hastalık olma, epitelyal olmayan hücre tipi, teşhiste 50 günden fazla gecikme, trombosit sayısının $\geq 350 \times 10^{12}$ olması, hemoglobin son ayda değişiminin > 1 gr/dl olması, ağrı ve iştah kaybı varlığı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.¹³

Yukarıda konu edilen çalışmalar prognoz olarak MPM'nin heterojen bir karaktere sahip olduğunu göstermektedir. Kötü prognoz faktörü içermeyen olgu grubunda 1 yıllık sağkalım beklentisi % 40 iken, kötü prognoz faktörü içeren grupta bu oran % 12'dir.¹⁴

Genetik parametreler

Kanserde hastalığa özel mutasyonlar potansiyel hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinin önünü açmakta, doğru prognoz tahminlerine imkan verme potansiyeli de taşımaktadır.¹⁵ MPM genetiğinde keşfedilmiş 9p21'de sık P16/CDKN2A homozigot delesyonu gibi tespitler hastanın prognozu ile uyumlu bulunmuştur.¹⁶

İnflamatuvar belirteçler

Mevcut bilgiye göre, lokal ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin değerli birer prognostik biyobelirteç olma potansiyeli vardır. CD8+ T lenfositler gibi inflamatuvar ürünler iyi, M2 makrofajlar da kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek C-reaktif protein ve nötrofil-lenfosit oranı tarafından yansıtılan sistemik inflamatuvar cevabın kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair deliller vardır. Aynı çalışmalarda bu cevabın yerleşimi ve tipinin MPM'li hastanın genel seyrini etkilediği belirlenmiştir. Klinik pratikte kullanılması için, bu potansiyel inflamatuvar biyobelirteçlerin geçerlilik çalışmasının prospektif olarak yapılması gereklidir. Ayrıca MPM'de immün sistem ve inflamatuvar cevabın daha iyi anlaşılması ile yeni tedavi modalitelerinin de önü açılacaktır.¹⁷

Plevral sıvıda inflamatuvar süreç parametrelerinin incelendiği bir çalışmada MPM hastaları için inflamasyon ile yaşam süresi arasında ters bir ilişki olduğu gözlenmiştir.¹⁸ Son yıllarda birkaç malign veya non-malign hastalıkta serum nötrofil-lenfosit oranı bir prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır. Bu ölçüm sayesinde klinisyenler yoğun tedavi programından daha çok hangi hastaların faydalanacağını anlayıp, uygun olmayan hastalarda gereksiz tedavilerin önüne geçebilecektir.¹⁹

FDG-PET

Niceliksel FDG-PET tekniğinin MPM'de prognostik bulgu sunmakta yararlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Ancak henüz optimal değerlendirme metodu tanımlanmamıştır. Genelde yüksek tümör ve tümöral alanlarda saptanmış yüksek SUV değerleri kısa median sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.²⁰ Diğer bir PET parametresi olan toplam glikolitik tumor hacminin de fonksiyonel düzeyde metabolik aktiviteyi yansıttığı gözlenmiştir. Başlangıçta yüksek toplam glikolitik hacmin kemoterapi uygulanacak hastalarda kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{21,22}

Biyolojik belirteçler

Serum biyobelirteçlerinin prognoz ile ilişkisi daima ilgi gören konulardır. MPM için mezotelin, osteopontin ve hyaluronan düzeylerinin yüksekliği ile kötü prognoz

arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar vardır.²³⁻²⁶ Ancak konu ile ilgili bilgiler klinik uygulamalarda genellemeler yapmak için yeterli değildir.

Tedaviye göre prognoz

Kemoterapi

Yakın yıllarda yapılan iki önemli randomize çalışma, platin ile birlikte pemetreksed ya da raltitreksed kombinasyonun tek ajan sisplatin'e göre anlamlı yaşam süre uzaması sağladığını bildirmektedir.^{13,27} İyi destek tedavi ile kemoterapinin irdelendiği İngiltere'de yapılan bir randomize faz III çalışmada aktif semptom kontrolü ile kemoterapi kolu arasında sağ kalım ve yaşam kalitesi bakımından fark saptanmamıştır.²⁸ Ancak bu çalışma kullanılan kemoterapi ajanlarının mezotelyoma için standart olmadığı ve istatistiksel gücünün zayıf olduğu yönünde eleştiriler almıştır. Dolayısıyla bugün geçerli görüş konu edilen rejimlerin uygun hastalarda olumlu prognostik katkı sağladığı yönündedir.

Kemoterapi alan grupla iyi destek tedavisi alan grup yaşam süreleri ve prognoz karakterleri yönünden kıyaslanmış, kemoterapi alan grubun iyi destek tedavisi alan gruba göre anlamlı olarak uzun yaşadığı belirlenmiştir (11,3 aya karşın 8 ay). Kemoterapi alan hastaların ortanca yaşam süreleri objektif cevaplılar ile stabil hastalığı olan veya progressif hastalığı olanlar arasında, stabil hastalığı olan ile progressif hastalığı olanlar arasında anlamlı şekilde farklı çıkmıştır. Evre 3 ve 4 hastalığı olan epitelyal hücre tipine sahip hastalarda kemoterapi yaşam süresini anlamlı olarak uzatmıştır (12 aya karşın 4 ay). Evre 1 ve 2 hastalık arasında kemoterapi ile detsek tedavi arasında yaşam süre farkı bulunmamıştır. Farklı kemoterapi rejimleri arasında da yaşam süre farkı belirlenmemiştir.²⁹

Kemoterapi ile tedavi edilen MPM hastalarında performans status ECOG >0, evre 4 hastalık, miks veya sarkomatöz hücre tipi kısa *progressif free survival* ile uyumlu bulunmuştur.³⁰

Tedaviye göre prognozun analiz edildiği bir çalışmada, tedaviye göre düzeltme yapıldıktan sonra bütün hasta grubu için Karnofsky PS \leq 70, sağ taraf tümör, serum LDH seviyesi >500 IU(-1), non-epitelyal hücre tipi ve evre 3,4 hastalık kötü prognozla uyumlu bulunmuştur. Antitümöral tedavi verilmeyen, iyi destek tedavisi ile izlenen grupta Karnofsky PS \leq 70, serum LDH seviyesi >500 IU(-1) non-epitelyal hücre tipi ve evre 3,4 hastalık kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Kemoterapi ile tedavi edilen grupta tek kötü prognostik faktör Karnofsky PS \leq 70 olmuştur. Sağ tarafta tümör olma ve non-epitelyal hücre tip ise multimodal grup için kötü prognoz belirteci olarak değerlendirilmiştir.³¹

MPM hastalarında palyatif tedavi seçeneği olan talk ile plörodezis uygulamasının yaşam süresini uzattığı öne sürülmüştür.³²

Cerrahi tedavi

Bugüne değin MPM tedavisinde cerrahi uygulamalar ve cerrahi ile kombine kemoterapi/radyoterapi uygulamaları çok sayıda araştırmaya konu olmasına rağmen

henüz genel kabul görebilen standartlar oluşturulamamıştır. Farklı araştırma bulguları esas alınarak yoğun bir tartışma ortamı halen devam etmektedir.

Cerrahi kliniklerden kökenli yayınlarda genel olarak cerrahi tedavi ile kombine kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilen hastalarda ortanca sağkalımın uzadığı, bunun tolere edilebilir bir toksisite ile sağlandığı tartışılmaktadır.³³⁻³⁵ Ancak multimodal (trimodal) tedavinin sağkalıma olumlu etkisi henüz randomize çalışmalar ile kanıtlanamamıştır.

Cerrahi tedaviye ilave kemoterapi/radyoterapi için erken evre, epitelyal tip, lenf nodu tutulumu olmaması sağkalımı etkileyen faktörlerdir.^{36,37} Epitelyal olmayan hücre tipi ve sağ taraflı tümör multimodal tedavi alanlarda iyi olmayan prognozla ilişkili bulunmuştur.³¹

Evre I ve II'de tümör makroskopik olarak tamamen rezekte edilebilirken, evre III'te endotorasik fasya ve göğüs duvarı invazyonu bulunmaktadır. Bu hastalarda makroskopik olarak tam rezeksiyon mümkün değildir. Ekstraplevral pnömonektomi ve yüksek doz radyoterapi yapılan 62 hastada, evre I ve II MPM'da ortanca sağkalım 33,8 ay, evre III ve IV'te 10 ay olmuştur.³⁸

Ekstraplevral lenf bezleri olarak sınıflandırılan mediastinal (paratrakeal, subkranial, paraözofajiyal, pulmoner ligaman), internal torasik, diyafragmatik lenf bezlerinin tutulumu kötü prognoz belirtisidir. Metastatik lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında negatif ilişki vardır.^{39,40} Toronto çalışmasında lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ortanca sağkalım 29 ayken, metastaz durumunda 10 ay olmuştur.⁴¹ Sugarbaker'ın çalışmasında ekstraplevral lenf nodu metastazı bulunmayan hastalarda ortanca sağkalım 21 ayken, metastazı olan hastalarda 9 ay olmuştur.³⁶

Miks hücreli (epitelyal ve sarkomatöz bölgeleri olan), sarkomatöz veya dezmoplastik mezotelyomada prognoz trimodalite tedaviye rağmen son derece sınırlıdır. Trimodalite tedaviye rağmen hastaların büyük bir çoğunluğu ilk bir yıl içerisinde kaybedilmektedir. Bu hasta grubunda ortalama sağkalım altı aydır.³⁹ Maksimal cerrahi sitoreduksiyon, yeni radyoterapi yöntemleri ve etkin kemoterapi kombinasyonlarının multimodalite tedavisi şeklinde bir arada kullanılması belli subgruplarda sağkalımı kısmi ölçüde iyileştirmektedir. Akciğer koruyucu cerrahi, cerrahi temelli multimodalite tedavisi uygulanan hastalarda pulmoner fonksiyonlarda ve sağkalımda avantaj sağlayabilmektedir.

Diğer tedavi uygulamaları

İmmunoterapi ve gen tedavisi gibi deneysel tedaviler ümit vaatmektedir. Bunların gelecekte multimodal tedavi protokollerindeki standard tedaviye eklenebilecekleri öne sürülmektedir.⁵

Değişik çalışmalar göstermiştir ki hastalık sistemik etkilenimlerle hızlı bir seyir gösterdiğinden hastalığa özgü multidisipliner özgün tedavi stratejileri geliştirilmelidir. Tümör genomu ve ilişkili patofizyolojik olayların incelenmesi bu süreçte önemli bir basamaktır.⁴²

TÜRKİYE MEZOTELYOMA ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Erken evre, epitelyal hücre tipi ve iyi klinik performans durumu iyi prognoz ile ilişkili önemli faktörlerdir.	A
LDH, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, Hb düzeyi, kilo kaybı, ağrı yakınmaları konusunda farklı değerlendirmeler vardır.	B
Kantitatif PET, yani yüksek SUV değeri veya yüksek tümör glikolitik hacim kötü prognozu işaret edebilir. Ama bu konuda niceliksel değerleri belirleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.	C
N2 hastalık cerrahi tedavi için kötü prognoz işaretidir.	B
Biyolojik belirteçler umut vermektedir, ancak henüz rutin klinik kullanımları uygun değildir.	A

EKLER

“ASBESTOS DISEASES RESEARCH INSTITUTE” NİN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Öneriler	Düzye
Temel prognostik değerlendirme hastaya ait önemli klinik biyolojik ve görüntüleme faktörlerinin değerlendirilmesini içermelidir.	
Epiteloid histolojik tip ve performans durumu ≤ 1 relatif olarak olumlu prognostik faktörlerdir.	A
Erkek cinsiyet, kilo kaybı ve göğüs ağrısı olumsuz prognostik faktörlerdir.	B
Artmış beyaz hücre sayısı olumsuz bir prognostik faktördür.	B
İnflamasyonun diğer belirteçleri olumsuz bir prognozu gösterir.	C
FDG-PET ile SUVmax veya glikolitik tümör volümü (TGV) ölçümü malign plevral mezotelyoma hastalarında prognostik bilgi sağlar.	C
Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kantitatif FDG-PET parametrelerinin kullanılması sağ kalım beklentisi için bilgi verir.	B
Tedavi süresince	
Nodal evre ≤ 1 , minimal rezidüel hastalık ve epiteloid histoloji olumlu prognostik faktörlerdir.	A
Tedavi seyrince <i>serum soluble mesothelin related peptide</i> seviyesinin artması olumsuz prognostik faktördür.	B

“ERS/ESTS TASK FORCE” UN MEZOTELYOMA YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Hastanın performans durumu ve histopatolojik alt tip hali hazırda klinik olarak önemi olan iki prognostik faktördür ve malign mezotelyomalı hastaların yönetiminde rutin olarak kullanılabilirler (Düzey 2A).

Yaş, cins, evre, belli semptomların olması ya da olmaması ve hematolojik faktörler gibi prognostik kapasitesi olan diğer parametreler başlangıçta kaydedilmeli ve klinik çalışmalarda bildirilmelidir (Düzey 2A).

KAYNAKLAR

1. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995;108:1122–1128.
2. Metintaş M, Metintaş S, Uçgun İ, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med* 2001;95:829–835.
3. Ruffie PA. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 328–34.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2012.
5. Haas AR, Serman DH. Malignant pleural mesothelioma update on treatment options with a focus on novel therapies. *Clin Chest Med* 2013; 34: 99–111.
6. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4,710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 321–43.
7. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 145–52.
8. Herndon JE, Green MR, Chahinian P, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B. *Chest* 1998;113:723–731.
9. Gonlugur U, Gonlugur TE. Prognostic factors for 100 patients with malignant pleural mesothelioma. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 65–69.
10. Kömürçüoğlu B, Cırak AK, Kiraklı SC, Polat G, Yücel N, et al Prognostic factors affecting survival in malignant pleural mesothelioma: analysis of 125 subjects. *Tumori* 2014; 100: 50-54.
11. Spirtas R, Connelly RR, Tucker MA. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *Int J Cancer* 1988; 41: 525-30.
12. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35: 479-95.
13. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexid in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-9.
14. Ray M, Kindler HL. Malignant Pleural Mesothelioma. An Update on Biomarkers and Treatment. *Chest* 2009; 136: 888–96.
15. **McMillan R, Zauderer M, Bott M, Ladanyi M. Important recent insights into the genetics and biology of malignant pleural mesothelioma.** *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 462-5.
16. López-Ríos F, Chuai S, Flores R, et al. Global gene expression profiling of pleural mesotheliomas: overexpression of aurora kinases and P16/CDKN2A deletion as prognostic factors and critical evaluation of microarray-based prognostic prediction. *Cancer Res* 2006; 66: 2970-9.
17. **Linton A, Zandwijk N, Reid G, et al. Inflammation in malignant mesothelioma - friend or foe?** *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 516-22.
18. Gonlugur TE, Gonlugur U. Pleural fluid findings as prognostic factors for malignant pleural mesothelioma.

- J Clin Lab Anal 2008; 22: 334-336.
19. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001; 102: 5-14.
 20. Basu S, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Current Evidence Base of FDG-PET/CT Imaging in the Clinical Management of Malignant Pleural Mesothelioma: Emerging Significance of Image Segmentation and Global Disease Assessment. *Molecular Imaging and Biology* 2011; 13: 801-11.
 21. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med* 2007; 48: 1449-58.
 22. Nowak AK, Francis RJ, Phillips MJ, et al. A novel prognostic model for malignant mesothelioma incorporating quantitative FDG-PET imaging with clinical parameters. *Clinical Cancer Research* 2010; 16: 2409-17.
 23. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612-6.
 24. Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1564-73.
 25. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2928-35.
 26. Creaney J, Dick IM, Segal A, Musk AW, Robinson BW. Pleural effusion hyaluronic acid as a prognostic marker in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 82: 491-8. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.09.016.
 27. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
 28. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 1685-94.
 29. Metintas M, Ak G, Erginel S, Alatas F, Yildirim H, Kurt E, Metintas S. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A single institution experience. *Lung Cancer*. 2007; 55: 379-387.
 30. Francart J, Vaes E, Henrard S, Legrand C, Baas P, Gaafar R, van Meerbeek JP, Sylvester R, Robert A. A prognostic index for progression-free survival in malignant mesothelioma with application to the design of phase II trials: a combined analysis of 10 EORTC trials. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 2304-2311.
 31. Ak G, Metintas S, Metintas M, Yildirim H, Erginel S, Kurt E, Alatas F, Cadirci O. Prognostic factors according to the treatment schedule in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 1425 - 1430.
 32. Ak G, Metintaş M, Yildirim H, Metintaş S, Dündar E, Erginel S, Alataş F. Pleurodesis in follow-up and treatment of malignant pleural mesothelioma patients. *Tuberk Toraks*. 2009; 57: 22-31.
 33. Powell CA, Halmos B, Serge P, Sinkam N. Update in lung cancer and mesothelioma 2012. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 157-66.
 34. Van Schil PE, Opitz I, Weder W, De Laet C, Domen A, Lauwers P, Hendriks JM, Van Meerbeek JP. Multimodal management of malignant pleural mesothelioma: where are we today? *Eur Respir J*. 2014 Feb 13 (in publication).
 35. Aigner C, Hoda MA, Lang G, Taghavi S, Marta G, Klepetko W. Outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34: 204-207.
 36. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-65.
 37. Batirel HF. Malign pleural mezotelyomada trimodalite tedavi. *TTD Plevra Bülteni* 2009; 3: 19-29.
 38. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 788-95.
 39. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 499-504.
 40. Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar A, et al. The pattern of lymph node involvement influences outcome

- after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 981-7.
41. de Perrot M, Uy K, Anraku M, et al. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 111-6.
 42. Jean D, Daubriac J, Le Pimpec-Barthes F, et al. Molecular changes in mesothelioma with an impact on prognosis and treatment. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 277-293.