



T.C.
TOKAT
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA HASTALARIMIZIN
KLİNİK, PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ, UYGULANAN
TEDAVİLER, SAĞKALIM VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

Dr. Ayhan AÇLAN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2019



T.C.
TOKAT
GAZIOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGN PLEVURAL MEZOTELYOMA HASTALARIMIZIN
KLİNİK, PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ, UYGULANAN
TEDAVİLER, SAĞKALIM VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN
FAKTÖRLER

Dr. Ayhan AÇLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özge GÜMÜŞAY

TOKAT
2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve birikimleri ile mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Faruk Kutlutürk'e olmak üzere, Doç. Dr. Şafak Şahin'e, Doç. Dr. Türker Taşlıyurt'a, Doç. Dr. Abdullah Özgür Yeniova'ya, Doç. Dr. Ayşe Kefeli'ye, Dr. Öğr. Üyesi Süheyla Uzun'a, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Kevser Demir'e teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Özge Gümüşay'a ve çalışmamızın istatistik aşamasında emeği geçen Dr. Öğr. Üyesi Osman Demir'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitiminde beraber çalıştığım başta asistan doktor arkadaşlarım olmak üzere, tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde en büyük katkı sahipleri, her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Ayhan Açlan

ÖZET

Malign plevral mezotelyoma (MPM) nadir görülen ve prognozu kötü bir hastalıktır. Epiteloid, sarkomatoid ve bifazik alt tipleri vardır. Tedavisinde cerrahi, radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapi kullanılır. Bu çalışmada amaç MPM hastalarının patolojik özelliklerini, uygulanan tedavileri, sağkalım ve sağkalıma etki eden faktörleri belirleyebilmektir.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak 01.01.2012 ile 01.02.2019 tarihleri arasında MPM patolojik tanısı nedenli kliniğimize başvurmuş 75 hastanın dosyalarından klinik, histolojik ve patolojik özellikleri, klinik evreleri, performans durumları, tedaviye başlamadan önceki laboratuvar bulguları ve aldığı tedaviler ile aldığı tedavilerin yan etkileri belirlendi. Genel sağkalım süresi (OS) ve progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) üzerindeki etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda kadın/erkek oranı 1,34:1 idi. En sık başvuru şikayeti dispneydi. Hastalara en sık torakoskopik plevra biyopsisi ile tanı konulmuştur. Patolojik alt tip olarak hastalarda en çok epiteloid tip mevcuttu. Hastalığın medyan tanı yaşı 63 bulunmuştur. Hastaların OS ve PFS'si sırası ile 14,9 ve 9,87 ay olarak bulundu. Hastaların %89,3'ü kemoterapi tedavisi (sadece kemoterapi, kemoterapi+RT, kemoterapi+cerrahi, kemoterapi+cerrahi+RT) almıştır. Birinci basamak tedavide platin bazlı ajan ile pemetreksed kemoterapi rejimleri uygulanmıştır. Birinci basamak kemoterapi sonrası en sık görülen yan etki trombositopenidir. Hastalığın metastazı en çok kemikte saptanmıştır. Çalışmamızda yaş ile OS arasında ters orantılı ($p=0,005$), albümin ile OS arasında doğru orantılı ($p=0,001$), albümin ile PFS arasında doğru orantılı ($p=0,001$) bir ilişki bulundu. Performans Skoru (ECOG PS) <2 olan hastaların, ECOG PS ≥ 2 olan hastalardan OS'si ($p=0,038$) ve PFS'si ($p=0,035$) daha uzun bulundu. Epiteloid tip olan hastaların, epiteloid olmayan tip hastalardan OS'si ($p=0,043$) daha uzun bulundu. Klinik evre II olan hastaların OS'si; evre IIIB ($p=0,035$) ve evre IV'ten ($p=0,015$), evre IIIA hastaların OS'si ise; evre IIIB ($p=0,015$) ve evre IV'ten ($p=0,015$) daha uzun bulundu.

Birinci basamak kemoterapi tedavisinde platin+pemetreksed alan hastaların medyan OS'si 16,43 ay, medyan PFS'si 9,87 ay bulundu. Birinci basamak

kemoterapi alan hastaların OS'si almayan hastalardan daha uzun bulundu ($p=0,008$). Birinci basamak kemoterapi alan hastaların %58,2'sine ikinci basamak kemoterapi tedavisi verilmiştir. Cerrahi olan hastaların olmayan hastalardan OS'si daha uzun bulundu ($p=0,021$).

Sonuç olarak; yüksek albümin değeri, ECOG PS<2 uzun OS ve uzun PFS ile ilişkili bulundu. Genç yaş, epiteloid tip, birinci basamak kemoterapi tedavisi almak, cerrahi olmak uzun OS ile ilişkili bulundu. Klinik evre II; evre IIIB ve evre IV'ten, evre IIIA ise evre IIIB ve evre IV'ten daha uzun OS ile ilişkili bulundu.



ABSTRACT

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare disease with a poor prognosis. It has epithelioid, sarcomatoid and biphasic subtypes. Surgery, radiotherapy (RT) and/or chemotherapy are used in the treatment. The aim of this study was to determine the pathological characteristics of MPM patients, the treatment modalities, and the factors affecting survival and survival.

We retrospectively analyzed the patient files and evaluated the clinical, histological and pathological features, clinical stages, performance status, laboratory findings before treatment and the treatments they received and received side effects of 75 patients who applied to our clinic due to the pathological diagnosis of MPM between 01.01.2012 and 01.02.2019. The effects on overall survival time (OS) and progression-free survival (PFS) were investigated.

In our study, the female to male ratio was 1.34:1. The most common complaint was dyspnoea. The patients were most frequently diagnosed with thoracoscopic pleural biopsy. The most common pathological subtype was epithelioid type. The median age at diagnosis was 63 years. OS and PFS of the patients were found as 14.9 and 9.87 months, respectively. 89.3% of the patients received chemotherapy (chemotherapy only, chemotherapy+RT, chemotherapy+surgery, chemotherapy+surgery+RT). Platinum based agent and pemetrexed chemotherapy regimens were applied in the first-line treatment. The most common side effect after first-line chemotherapy is thrombocytopenia. The metastasis of the disease was mostly detected in the bone. In our study, there was an inverse relation between age and OS ($p=0.005$), direct correlation between albumin and OS ($p=0.001$), and a direct correlation between albumin and PFS ($p=0.001$). OS ($p=0.038$) and PFS ($p=0.035$) of patients with ECOG PS<2 were found to be longer than patients with a performance score ECOG PS \geq 2. Patients with epithelioid type had longer OS ($p=0.043$) than non-epithelioid type patients. OS of patients with clinical stage II were found longer than stage IIIB ($p=0.035$) and stage IV ($p=0.015$); OS of patients with clinical stage IIIA were found longer than evre IIIB ($p=0.015$) and stage IV ($p=0.015$).

Median OS of patients receiving platinum+pemetrexed for first-line chemotherapy was 16.43 months and median PFS was 9.87 months. OS of the patients who received first-line chemotherapy were longer than those without OS ($p=0.008$). 58.2% of the patients who received first-line chemotherapy were treated with second-line chemotherapy. OS was found to be longer in patients with surgery ($p=0.021$).

As a result; high albumin value, ECOG PS<2 was associated with long OS and long PFS. Young age, epithelioid type, first-line chemotherapy treatment, surgery was associated with long OS. OS of patients with clinical stage II were found longer than stage IIIB and stage IV and OS of patients with clinical stage IIIA were found longer than evre IIIB and stage IV.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | x |
| TABLolar DİZİNİ..... | xii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xiv |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Malign Plevral Mezotelyoma | 3 |
| 2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji | 3 |
| 2.1.2. Risk Faktörleri ve Etiyoloji..... | 3 |
| 2.1.3. Klinik | 5 |
| 2.1.4. Tanı..... | 5 |
| 2.1.5. Patoloji..... | 6 |
| 2.1.6. Evreleme | 8 |
| 2.2. Malign Plevral Mezotelyomanın Yönetimi ve Tedavisi..... | 11 |
| 2.2.1. Cerrahi | 12 |
| 2.2.2. Kemoterapi..... | 13 |
| 2.2.3. İmmün Checkpoint İnhibitörleri..... | 16 |
| 2.2.4. Radyoterapi | 17 |
| 2.2.5. Trimodalite Tedavisi | 18 |
| 2.3. Sağkalım Süresi ve Sağkalım Süresine Etki Eden Faktörler | 19 |

| | |
|---|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 21 |
| 3.1. İstatistiksel Analiz | 22 |
| 4. BULGULAR | 24 |
| 4.1. Genel Sağkalım Süresi ile İlişkili Faktörler..... | 32 |
| 4.2. Progresyonsuz Sağkalım Süresi ile İlişkili Faktörler | 32 |
| 5. TARTIŞMA | 41 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 48 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 49 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AJCC:** Amerikan Kanser Komitesi
- ALT:** Alanin aminotransferaz
- ASCO:** Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
- AST:** Aspartat aminotransferaz
- BAP1:** BRCA1 İlişkili Protein 1
- BRCA1:** Breast Cancer 1 Susceptibility Protein
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- CAR:** C-reaktif protein/albumin oranı
- CEA:** Karsinoembriyonik antijen
- CK:** Sitokeratin
- CRP:** C-Reaktif protein
- D2-40:** Podoplanin
- DFS:** Hastalıksız sağkalım süresi
- DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon
- EBUS:** Endobronşiyal ultrasonografi
- ECOG:** Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu
- EPCAM:** Epitelyal hücre adhezyon molekülü
- EPP:** Ekstraplevral pnömonektomi
- ERS:** Avrupa Solunum Derneği
- ESMO:** Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
- FDA:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
- FDG-PET/BT:** Fluorodeoksiglukoz-PET/BT

FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü

FISH: Floresan insitu hibridizasyon

FNA: İnce iğne aspirasyonu

HBME1: Hector Battifora Mesothelial-1

IMIG: Uluslararası Mezotelyoma İlgili Grubu

MPM: Malign plevral mezotelyoma

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NCCN: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

OS: Genel sağkalım süresi

P/D: Plörektomi/dekortikasyon

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PFS: Progresyonsuz sağkalım süresi

PLT: Trombosit

PS: Performans skoru

RT: Radyoterapi

SV40: Simian virüs 40

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktör-1

VATS: Video torakoskopik cerrahi

VKI: Vücut kitle indeksi

WBC: Beyaz kan hücresi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WT-1: Wilms tümör protein 1

TABLULAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Malign plevral mezotelyomanın küçük hücreli tipi dışındaki akciğer kanserlerinden ayırıcı tanısında kullanılan faydalı immünohistokimyasal markerlar . | 8 |
| Tablo 2: Klinik evreleme..... | 9 |
| Tablo 3: ECOG performans skoru..... | 9 |
| Tablo 4: Malign plevral mezotelyoma; T,N,M evreleme sistemi..... | 10 |
| Tablo 5: Sistemik tedavi ilkeleri | 16 |
| Tablo 6: Önerilen RT tedavi dozları | 18 |
| Tablo 7: Çalışmaya dahil edilme kriterleri..... | 22 |
| Tablo 8: Çalışma dışı bırakılma kriterleri | 22 |
| Tablo 9: Pearson korelasyon katsayısı nitelendirme tablosu..... | 23 |
| Tablo 10: Demografik özellikler..... | 25 |
| Tablo 11: İmmünohistokimyasal boyanma özellikleri..... | 26 |
| Tablo 12: Hastaların aldığı tedavi rejimlerinin özeti | 28 |
| Tablo 13: Birinci basamak kemoterapi alan hastalarda görülen yan etkiler | 29 |
| Tablo 14: Radyoterapi tedavisi ve verilme amacı | 29 |
| Tablo 15: Cerrahi tedavi ve cerrahi tipi | 30 |
| Tablo 16: Hastalarımızın uzak organ metastaz yerleri..... | 30 |

| | |
|--|----|
| Tablo 17: Hastalarımızın nicel değişkenlerinin dağılımı | 31 |
| Tablo 18: Nicel değişkenlerin sağkalım sürelerine etkisi | 33 |
| Tablo 19: Nitel değişkenlerin sağkalım sürelerine etkisi | 34 |
| Tablo 20: Klinik evrenin genel sağkalım süresine etkisi | 36 |
| Tablo 21: Klinik evrenin progresyonsuz sağkalım süresine etkisi | 36 |
| Tablo 22: Performans skorunun sağkalım sürelerine etkisi | 37 |
| Tablo 23: Patolojik alt tipin sağkalım sürelerine etkisi..... | 38 |
| Tablo 24: Birinci basamak kemoterapi tedavisinin sağkalım sürelerine etkisi | 39 |
| Tablo 25: Cerrahi tedavinin sağkalım sürelerine etkisi..... | 40 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Malign plevral mezotelyoma hastalarının genel sağkalım eğrisi | 31 |
| Şekil 2: Cinsiyetin genel sağkalım süresine etkisi | 34 |
| Şekil 3: Tümör yerleşim tarafının genel sağkalım süresine etkisi | 35 |
| Şekil 4: Klinik evrenin genel sağkalım süresine etkisi..... | 36 |
| Şekil 5: Performans skorunun genel sağkalım süresine etkisi | 37 |
| Şekil 6: Birinci basamak kemoterapi tedavisinin genel sağkalım süresine etkisi | 39 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign mezotelyoma plevra ve periton gibi serozal yüzeylerden kaynaklanan agresif bir tümördür [1]. Yaklaşık %80 plevrayı, %15-20 peritonu, %1 perikardı ve %1'den az tunika vajinalisi tutar [2].

Plevra, akciğer yüzeyini ve göğüs boşluğunun iç yüzeyini kaplayarak plevral boşluğu oluşturan mezotel hücrelerinden oluşan bir zardır [3]. Akciğer yüzeyini kaplayan kısmına visseral plevra, göğüs duvarını örten kısmına ise parietal plevra adı verilmektedir [4].

Malign plevral mezotelyoma (MPM) şüphesi olan hastalar genellikle dispne ve göğüs ağrısı ile gelebileceği gibi plevral efüzyon, yorgunluk, göğüs duvarında şişlik, kilo kaybı, iştahsızlık, öksürük, uykusuzluk gibi özel olmayan şikayetlerle başvurabilirler [5].

Plevrayı etkileyen tümör tipleri; benign, malign ve metastatik olarak sınıflandırılabilir. Plevranın benign tümörleri; adenomatoid tümör ve plevral fibromdur. Primer malign tümörü ise malign plevral mezotelyoma ve mezenkimal bir tümör olan soliter fibröz tümördür. Plevranın metastatik tümörleri genellikle akciğerden olmak üzere over veya memeden kaynaklanan adenokanserlerdir [6, 7]. Malign plevral mezotelyomanın histolojik alt tiplerinin yaklaşık %50-60'ı epiteloid, %30-40'ı bifazik, %10'u ise sarkomatoid tiptedir [8]. Asbest maruziyeti mezotelyoma gelişiminde en önemli etiyolojik faktördür [9].

Malign plevral mezotelyoma ön tanısı düşünülen hastalara plevral sitoloji, torakoskopik biyopsi veya açık plevral biyopsi yöntemi ile patolojik tanı konulabilir [10]. Tanı konulduktan hemen sonra hastalığın evresini belirlemek için bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak hastalık evresi belirlenmelidir [5].

Hastalığın patolojik alt tipine, hastalığın evresine ve hastanın performans durumuna göre tedavide cerrahi, radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapi ya da sadece destek tedavisi verilebilir [5].

Malign plevral mezotelyomanın tüm alt tipleri kötü prognozludur. Histolojik tip hala en önemli prognostik faktör olup epiteloid tip MPM, sarkomatoid ve bifazik tiplerden anlamlı olarak daha iyi sağkalım süresi vardır [11, 12]. Histopatolojik alt tip, yaş, cinsiyet, performans durumu, hastalığın evresi kullanılması önerilen prognostik faktörlerdir [13].

Bu çalışmamızda kliniğimizde MPM tanısı ile takip ettiğimiz hastaların klinik ve patolojik özelliklerini tespit etmek, hastalara uygulanan tedavi rejimlerini ve yan etkilerini incelemek, sağkalım sürelerini ve sağkalım sürelerine etki edebilecek faktörleri belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Malign Plevral Mezotelyoma

2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Mezotelyoma insidansı ülke içerisinde veya ülkeler arasında belirgin farklılık göstermekle beraber Avusturya, Belçika, Büyük Britanya gibi Avrupa ülkelerinde yaklaşık milyonda 30 vakadır [14]. Yine Avrupa'da yıllık olgu sayısının yaklaşık 9000 civarına ulaşması beklenmektedir [15]. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2000 MPM vakası ortaya çıkmaktadır [16]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) mortalite verilerine göre 1994 ile 2008 yılları arasında yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızı milyonda 4,9 bulunmuş, ortalama ölüm yaşının 70 ve erkek/kadın oranının 3,6:1 olduğu tespit edilmiştir [17]. Malign plevral mezotelyoma genellikle asbeste onlarca yıl maruz kalmış yaşlı erkeklerde ortaya çıkar ve ortalama tanı yaşı 62'dir [18, 19]. Malign plevral mezotelyomanın genel sağkalım süresi (OS) yaklaşık 1 yıl olup, 5 yıllık sağkalımı ise yaklaşık %10'dur [11, 20-22]. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmada ortalama tanı yaşı 61,7 ve erkek/kadın oranı 1,36:1 ayrıca ortalama OS'si de 8 ay bulunmuştur [23].

2.1.2. Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Asbest maruziyeti mezotelyoma gelişiminde en önemli etiyolojik faktör olup hastaların yaklaşık %90'ında mesleki maruziyet söz konusudur [9]. Asbestin aktinolit, amosit (kahverengi asbest), antofilit, krosidolit (mavi asbest), krizotil (beyaz asbest), tremolit şeklinde olmak üzere altı adet alt tipi vardır [24]. Tartışmalar devam etmesine rağmen WHO asbestin bütün alt tiplerinin insanda kansere neden olabileceğini kabul etmektedir [25]. İnhalasyon yolu ile plevraya ulaşan asbest lifleri mezotel hücreleri ile etkileşime girer. İnflamatuar hücreler uzun süre boyunca inflamasyon ve doku hasarını başlatarak nedeni tam olarak bilinmeyen mekanizmalar ile MPM'nin karsinogenezine neden olurlar [26]. Hastalık genellikle ilk asbest temasından 35-40 yıl sonra ortaya çıkar [27]. Asbest temasını mesleksi temas primer (doğrudan asbest kullanan iş yeri), sekonder (asbest içeren madde ile

çalışan iş yerleri), tersiyer (meslek ortamından çevresel temas) veya çevresel temas (yaşam ortamlarında kullanılan bazı malzemelerdeki asbest kontaminasyonu nedeniyle oluşan temas veya kırsal alanda asbest teması nedeniyle oluşan temas) şeklinde sınıflandırılabilir [28]. Türkiye’de halk arasında ak toprak, çelpek toprak, gök toprak, kaya yünü gibi isimler ile bilinen asbest, uzun yıllar boyunca özellikle kırsal yerleşim yerlerindeki yapıların ve çatıların yalıtımında, kireç yerine sıva veya badanada, çanak, çömlek yapılan maddelere karıştırılarak ya da pekmez toprağı gibi pek çok farklı amaçla kullanılmıştır [29-31]. Bölgemizde Tokat Merkez’i ve özellikle Artova, Yeşilyurt civarı ilçe köylerinde asbest yatakları mevcuttur [32]. Kırsal alandaki temasa yönelik “Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı” çalışmasının verilerine göre ülkemizde 41 ilden 379 köyde asbest maruziyetinin halen devam ettiği, 158.068 kişinin yüksek riskli bölgelerde yaşamakta olduğu, bu köylerin 48’inin Eskişehir’de, 47’sinin Kütahya’da, 41’inin Diyarbakır’da, 37’sinin ise Tokat’ta olduğu tespit edilmiştir [23].

Yapılan çalışmalarda erionitin de mezotelyoma ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [33, 34]. Ülkemizde Kapadokya bölgesi erionit açısından zengin olup, Karain, Tuzköy ve Sarıhıdır köylerinde tüm ölümlerin yarısına neden olan mezotelyomaya bağlı ölümler tespit edilmiştir [35].

Mezotelyomaya genellikle asbest neden olmasına rağmen Hodgkin lenfoma ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarına tedavi amaçlı verilen iyonize radyasyonun da malign mezotelyomaya neden olabileceği gösterilmiştir [36-40].

Simian virüs 40 (SV40) p53 ile birlikte transformasyonu destekleyerek mezotelyomaya neden olabilecek onkojenik potansiyelli bir polyomavirüsdür [41].

Bazı genetik faktörler de [örneğin; BRCA1 (Breast Cancer 1 Susceptibility Protein) İlişkili Protein 1 (BAP1) geninde germ hattı mutasyonu] MPM etiyojisinde rol oynayabilir [42].

Sigara kullanımı mezotelyoma için risk faktörü değildir [43]. Ancak sigara kullanan ve asbeste maruz kalan hastalarda akciğer kanseri riskinin artması ve sigara kullanımına devam edilmesi tedaviyi olumsuz etkilemesinden dolayı, hastalar sigara kullanımını bıraktırılması için teşvik edilmelidir [44].

2.1.3. Klinik

Malign plevral mezotelyoma olan hastalar genellikle dispne, kilo kaybı ve göğüs duvarında ağrı şikayeti ile başvururlar [45]. Hastaların %80'i dispne ve plevral efüzyon ile başvururken, yaklaşık %60 hastada klasik olarak toraksın alt postero-lateralinde plöretik olmayan ağrı ile başvurabilir [8]. Genellikle hastaların %25'inin semptomları hastaneye başvurmadan önce 6 ay boyunca devam eder ve sağ plevra sol plevradan daha fazla etkilenir [8, 46]. Komşu yapıların invazyonu sonucu göğüs duvarında kitle, vena kava superior tıkanıklığı, özofagus basısı veya medulla spinalis basısına bağlı semptomlar da görülebilir [47].

Mezotelyoma hastalarında hipergamaglobülinemi, eozinofili ve/veya kronik hastalık anemisi gibi spesifik olmayan laboratuvar bulguları olabilir. En dikkat çekici laboratuvar anormalliği ise hastaların %60-90'ında görülebilen trombositozdur (trombosit (PLT)>400.000) ve hastaların yaklaşık %15'inde de PLT sayısı 1.000.000'dan fazla olabilir [8].

Malign plevral mezotelyomalı hastalarda paraneoplastik sendromlar nadiren de olsa görülebilir. Hipoglisemi, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, nefrotik sendrom, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), periferik sensorimotor polinöropati, antifosfolipid sendrom, coombs-pozitif hemolitik anemi hastalarda görülebilecek bazı paraneoplastik sendromlardır [48-50].

2.1.4. Tanı

Plevra kalınlaşması ve/veya tekrarlayan plevral efüzyonu olan MPM ön tanısı düşünülen hastalara ilk yapılması gereken işlemler şunlardır:

- 1) Kontrastlı toraks BT
- 2) Torasentez (efüzyonun sitolojik olarak değerlendirilmesi amacıyla)
- 3) Plevral biyopsi (örneğin; torakoskopik biyopsi) [10, 51-57].

Hastalarda MPM olsa bile sitolojik örnekler genellikle negatif sonuçlanabilir [58, 59]. Ayrıca tanı için ince iğne aspirasyonu (FNA) önerilmemektedir [51].

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), semptomatik plevral efüzyon ile başvuran hastada ilk torasentez yapılmasını ve olası mezotelyoma tanısını

koyabilmek için plevral sitoloji yapılmasını önermektedir. Antineoplastik tedavi planlanan hastada klinik evresi hakkında bilgiyi arttırması, histolojik tanı konulmasına izin vermesi ve mezotelyomanın alt tiplerinin daha net belirlenmesini sağlaması açısından torakoskopik biyopsi önerilmektedir. Torakoskopik biyopsi yapılırken minimal insizyon (iki veya daha az) önerilir ve göğüs duvarına tümör implantasyonunu önlemek amacıyla daha sonra rezeksiyon için kullanılacak alanlar seçilmelidir. Fakat tedavi planlanan mezotelyoma şüpheli hastalarda eğer tümörün boyutu torakoskopik girişimi önlüyor ise mümkün olan en küçük insizyon ile açık plevra biyopsisi yapılmalıdır. Torakoskopik veya açık plevra biyopsisine uygun olmayan, plevral sitoloji sonucu tanısal olmayan veya plevral efüzyonu olmayan hastalarda, erişilebilir olan lezyona iğne biyopsisi yapılabilir [10].

Bilgisayarlı tomografi plevral hastalıkların birincil tanı yöntemi olup MPM'de en sık görülen bulguları plevral efüzyon ve nodüler kalınlaşmalardır. Hastaların yaklaşık %20'sinde kalsifikasyonlu veya kalsifikasyonsuz plevral plaklar bulunur [60]. Manyetik rezonans görüntüleme ve PET tümör değerlendirilmesi veya evrelendirilmesi hakkında ek bilgi verebilir [61].

Her ne kadar yüksek riskli hastalarda tarama amaçlı çalışmalar yapılsa da düşük dozlu BT ile taramanın MPM'li hastalarda sağkalım süresini arttırdığını gösteren bir veri yoktur, bu nedenle düşük dozlu BT ile rutin tarama önerilmez [5].

2.1.5. Patoloji

Malign Plevral Mezotelyoma

Malign plevral mezotelyomanın histolojik alt tiplerinin yaklaşık %50-60'ı epitelooid, %30-40'ı bifazik, %10'u ise sarkomatoid tiptedir [8]. Epitelooid tip karsinom hücrelerine benzeyen hücrelerden oluşur. Bu hücreler belirgin yuvarlak çekirdekli, oval, kübik veya çokgen şeklinde olup orta derecede eozinofilik sitoplazmaları vardır. Epitelooid malign mezotelyomanın tübülopapiller, asiner, solid, şeffaf hücreli, adenomatoid, pleomorfik, küçük hücreli, taşlı yüzük hücreli ve adenoid kistik alt tipleri mevcuttur [62]. Sarkomatoid tip MPM büyüyen malign iğsi hücrelerden veya fibröz stroma içinde gelişigüzel oluşur. Sitolojik özellikleri gerçek

bir sarkomdan ayırmak oldukça zordur [6]. Bifazik tip ise her bir bileşenin en az %10'unu içeren epitelooid ve sarkomatoid alanları içerir [6].

Malign plevral mezotelyomanın bu heterojenitesi birçok kanser türünü, lenfomayı ve melanomu taklit edebildiğinden tanı konulması zordur [6]. Kalretinin, Wilms tümör protein 1 (WT-1), Podoplanin (D2-40) ve sitokeratin (CK) 5/6 MPM tanısı için yararlı immünohistokimyasal markerlardır ve bunlar tipik olarak pulmoner adenokarsinomda negatif, mezotelyomada ise pozitifler [58, 63-65]. Ayrıca malign mezotelyomada karsinoembriyonik antijen (CEA), epitelyal hücre adhezyon molekülü (EPCAM), Claudin 4, tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) gibi epitelyal markerların da negatif olması beklenir [10]. Epitelooid mezotelyomalar için pankeratin ve kalretinin için pozitif boyama ayrıca üç epitel marker ile negatif boyama tanı için yeterli kabul edilebilir [8]. Akciğer adenokanseri, skuamöz hücreli akciğer kanseri ile MPM'nin immünohistokimyasal markerları Tablo 1'de özetlenmiştir [66, 67].

Floresan insitu hibridizasyon (FISH) analizi ile P16 delesyonunu tespit etmek ayırıcı tanının benign veya malign mezotel proliferasyon ayrımının zor olduğu durumlarda kullanılabilir [63]. Yine BAP1 ekspresyon kaybı MPM için immünohistokimyasal marker olarak kullanılabilir ve iyi prognozu gösterebilir. [68].

Plevranın Diğer Tümörleri

Soliter fibröz tümör vücudun herhangi bir yerinde olabilmekle beraber muhtemelen fibroblastik kökenlidir [69]. Tam rezeksiyonu en önemli prognostik faktörüdür ayrıca pedikül yokluğu, tümör boyutunun 10 cm'den büyük olması, mitotik indeksinin yüksek olması, nekroz varlığı, hipersellülerite ve yüksek p53 ekspresyonu gibi makroskobik ve mikroskobik özellikleri de prognostik olarak önemlidir [70, 71]. Adenomatoid tümör uterus veya epididim gibi genital bölgelerde bulunan benign bir tümördür ancak rastlantısal olarak cerrahi sırasında plevrada bulunabilir [72]. Sinoviyal sarkom eskiden sinoviyumdan kaynaklandığı düşünülen bir tümördü ancak şu anda belirsiz farklılaşma kabul edilir ve genellikle yumuşak dokuda ortaya çıkmasına rağmen intratorasik olarak da ortaya çıkabilir [73]. Plevra veya akciğeri epitelooid hemanjiyoendotelyoma ve anjiyosarkom gibi vasküler

neoplazmlar primer veya sekonder olarak tutabilir. Epiteloid yapısında olduğundan karsinoma veya mezotelyoma tanısı ile karışabilirler [6].

Plevrayı tutan metastazlar en sık akciğerden kaynaklanmakta olup 2. sırada meme tümörleri gelmektedir [74].

Tablo 1: Malign plevral mezotelyomanın küçük hücreli tipi dışındaki akciğer kanserlerinden ayırıcı tanısında kullanılan faydalı immünohistokimyasal markerlar [66, 67]

| Malign Plevral Mezotelyoma | Akciğer Adenokanseri | Skumöz Hücreli Akciğer Kanseri |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Kalretinin | CEA | p63 |
| Mezotelin | Ber-Ep4 | Ber-Ep4 |
| D2-40 | MOC-31 | MOC-31 |
| WT-1 | BG8 | BG8 |
| HBME-1 | B72.3 | CK 5/6 |
| Trombomodülin | CD15 | |
| CK 5/6 | TTF-1 | |
| Napsin A | | |

WT-1: Wilms tümör protein 1; HBME-1: Hektor Battifora Mesothelial-1; CK 5/6, Sitokeratin 5/6; D2-40: Podoplanin; CEA: Karsinoembriyonik antijen; TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktör-1

2.1.6. Evreleme

Hastaları evrelemek için opere olacak hastalara fluorodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT) önerilirken, opere edilmeyecek hastalara kontrastlı toraks ve abdomen tomografisi çekilebilir. Tümörün diyafragma, göğüs duvarı, mediasten ve diğer alanlara invazyonunu değerlendirmek amaçlı tercihen kontrastlı MRG planlanabilir [10]. Mümkün oldukça FDG-PET/BT taraması plöredezden önce yapılmalıdır çünkü talk plöredez, FDG aviditesini etkileyerek plevral inflamasyona neden olabilir (yanlış pozitif sonuç) [75-77]. Bununla beraber, FDG-PET/BT taramaları çoğunlukla metastatik hastalığı değerlendirmek için kullanılır, eğer cerrahi rezeksiyon düşünülür ise mediastinoskopi veya endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile mediastinal lenf nodlarının FNA'sı

önerilir [78, 79]. Ayrıca kontralateral hastalık şüphesi varsa video torakoskopik cerrahi (VATS) veya peritoneal hastalık şüphesi varsa laparoskopi yapılabilir [10, 80].

Klinik evreleme, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) Prognostik Gruplarına göre yapılmaktadır (Tablo 2)[81]. Performans skoru ise Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG)/WHO Performans Skalasına göre yapılmaktadır (Tablo 3) [5, 82]. Hastalığın evrelemesi, AJCC ve Uluslararası Mezotelyoma İlgili Grubu (IMIG) tarafından onaylanan Tümör, Nod, Metastaz (T,N,M) sistemi kullanılarak gerçekleştirilir ve Tablo 4’te özetlenmiştir [83, 84]. Bilgisayarlı tomografi ile tümör hacminin değerlendirilmesi klinik evreyi yükseltebilir ve prognostik bilgi sağlayabilir ancak bu konuda araştırmalar devam ettiği için rutin kullanımı şu an için önerilmez [10].

Tablo 2: Klinik evreleme [5, 81]

| Evre | T | N | M |
|------------------|-------------|----------|----|
| Evre IA | T1 | N0 | M0 |
| Evre IB | T2-T3 | N0 | M0 |
| Evre II | T1-T2 | N1 | M0 |
| Evre IIIA | T3 | N1 | M0 |
| Evre IIIB | T1-T2-T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N0-N1-N2 | M0 |
| Evre IV | T1-T2-T3-T4 | N0-N1-N2 | M1 |

Tablo 3: ECOG performans skoru [82]

| Skor | ECOG Performans Durumu |
|----------|--|
| 0 | Tamamen aktiftir, hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabiliyor. |
| 1 | Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlama var ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor. |
| 2 | Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor ancak herhangi bir işte çalışmıyor ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor. |
| 3 | Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor veya sandalyede oturuyor. |
| 4 | Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalyeye veya yatağa bağımlı. |
| 5 | Ölüm. |

Tablo 4: Malign plevral mezotelyoma; T,N,M evreleme sistemi [5]

| T | Primer Tümör |
|-----------|---|
| TX | Primer tümör değerlendirilemiyor. |
| T0 | Primer tümör bulunamadı. |
| T1 | Tümör ipsilateral pariyetal plevra ile sınırlı ve aşağıdakilerde tutulum var veya yok: -Visseral plevra -Mediastinal plevra -Diyafragmatik plevra |
| T2 | Tümör ipsilateral plevra yüzeylerinin birini tutacak (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral plevra) ve aşağıdakilerden en az biriyle beraber olacak: -Diyafragmatik kasta tutulum -Tümörün visseral plevradan akciğer parankimine uzanması |
| T3 | Lokal olarak ilerlemiş ancak potansiyel olarak rezeke edilebilir tümör. Aşağıdakilerin en az biri ile tüm ipsilateral plevral yüzeyleri (pariyetal, mediastinal, diyafragma ve visseral plevra) içeren tümör: -Endotorasik fasya tutulumu -Mediastinal yağ dokularına yayılım -Göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılan ancak tamamen rezektabl soliter tümör -Perikardın transmural olmayan tutulumu |
| T4 | Lokal ileri ve teknik olarak unrezeke tümör. Aşağıdakilerin en az biri ile tüm ipsilateral plevral yüzeylerin (pariyetal, mediastinal, diyafragma ve visseral plevranın) içerdiği tümör: -Kaburga tahribatıyla veya olmadan, göğüs duvarında diffüz yayılma veya çok odaklı tümör kitleleri -Peritona transdiyafragmatik direkt yayılım -Karşı taraf plevraya direkt yayılım -Bir veya birden fazla mediastinal organa direkt yayılım -Vertebral kolona direkt yayılım -Perikard efüzyonuyla veya perikard efüzyonu olmadan perikardın iç yüzeyine uzanan tümör veya miyokardiyumu içeren tümör |
| N | Bölgesel Lenf Nodu |
| NX | Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor. |
| N0 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok. |
| N1 | İpsilateral bronkopulmoner, hiler veya mediastinal (internal mammarian, peridiafragmatik, “perikardiyal fat pad” veya interkostal dahil) lenf bezlerine metastaz |
| N2 | Kontralateral mediastinal, ipsilateral veya kontralateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz |
| M | Uzak Metastaz |
| M0 | Uzak metastaz yok. |
| M1 | Uzak metastaz var. |

2.2. Malign Plevral Mezotelyomanın Yönetimi ve Tedavisi

Malign Plevral Mezotelyoma hastaları için tedavi seçenekleri cerrahi, RT ve/veya kemoterapi olarak sayılabilir. Medikal olarak operabl olan seçilmiş hastalar (klinik evre I-IIIa arasında, iyi ECOG PS) multimodalite tedavisi için adaydır [85-91]. Unrezekebl MPM'de tek başına RT önerilmezken, ECOG PS 0'dan 2'ye kadar olan hastalarda sadece kemoterapi önerilebilir [92, 93].

Hastaların multimodal tedavi için aday olup olmadıkları tıbbi onkologlar, radyasyon onkologları, cerrahlar, tanısal görüntüleme uzmanları ve pulmonologlar tarafından değerlendirilmelidir [5].

Tıbbi olarak ameliyat edilebilecek ve ameliyatı tolere edebilecek, klinik evre I-IIIa arasında olan MPM hastalarına cerrahi rezeksiyon yapılması önerilmektedir. Operabilite, karbondioksit difüzyon kapasitesini ve perfüzyon taramasını [eğer, birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1)<%80 ise] içeren solunum fonksiyon testi ile kardiyak stres testleri kullanarak değerlendirilir [5].

Sadece kemoterapi ise ECOG PS 0-2 arasında olan, cerrahi için uygun olmayan ya da operasyonu kabul etmeyen veya klinik evre IIIB-IV MPM olan hastalar (tümör histolojisinden bağımsız olarak) için önerilmektedir. Hastaların ECOG PS'si 3 veya 4 ise destek tedavisi önerilmektedir. Radyolojik veya semptomatik progresyon gelişen, minimum hastalık yükü olan asemptomatik ECOG PS 0 ile 2 arasında olan hastalar için sadece kemoterapi tedavisi düşünülebilir [5].

Plevral efüzyon var ise, torakoskopik talk plöredezi veya bir drenaj kateteri yerleştirilebilir [10, 94-98]. Terapötik/palyatif torasentez tedaviye başlamadan önce plevral sıvıyı boşaltarak dispneyi azaltmak ve agresif tedaviye uygun olmayan hastalar için kullanılabilir [51]. Ancak maksimum sitoredüksiyon cerrahisi için aday hastalarda göğüs duvarına tümör implantasyon riski nedeni ile tüneli plevral kateterler önerilmemektedir. Semptomatik perikardiyal efüzyonu olan hastalara perkütan kateter drenajı veya perikardiyal pencere açılması uygulaması yapılabilir [10].

Tedavinin temelini kemoterapi oluşturur ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), Avrupa

Solunum Derneği (ERS) kılavuzları majör cerrahi için uygun olmayan unrezektabl MPM hastaları için kemoterapi tedavisini önermektedir [10, 99, 100].

2.2.1. Cerrahi

Medikal olarak opere edilebilir klinik evreleri I-IIIa arasında seçilmiş hastalara cerrahi operasyon önerilir [101]. Yeni yapılan bir çalışma ile 2019 NCCN kılavuzu klinik evre I ile evre IIIa arasındaki MPM hastalarına cerrahi tedavinin uygunluğu açısından değerlendirilmesini önermektedir, bununla beraber klinik evre IIb veya IV MPM hastaları için (histolojiden bağımsız) cerrahi tedavi bir seçenek değildir [5, 102]. Operasyon öncesi dikkatli bir değerlendirme yaparak plörektomi/dekortikasyon (P/D, akciğer koruyucu cerrahi olarak da bilinir) veya ekstraplevral pnömonektomi (EPP, ilgili plevranın, akciğerin, ipsilateral diyaframın ve sıklıkla perikardın blok rezeksiyonu) şeklinde cerrahi rezeksiyon yapılabilir [103]. Genişletilmiş P/D, total plörektomiye ek olarak diyafragmanın ve perikardın rezeksiyonudur [103]. Mediastinal lenf nodu diseksiyonu P/D veya EPP uygulanan hastalara önerilir ve en az 3 lenf nodu elde edilmelidir [5]. Malign plevral mezotelyoma tedavisinde uygulanan cerrahi ile diğer plevral kanserlerde olduğu gibi, herhangi bir işlemle mikroskobik olarak tam bir rezeksiyon yapmak mümkün değildir, bu nedenle temel hedef görülebilen veya palpe edilebilen tümörleri eksize ederek makroskobik tam rezeksiyon sağlamaktır [104-106].

Makroskobik tam rezeksiyon mümkün değil ise (örneğin; göğüs duvarı invazyonu olan hastalar gibi) cerrahi uygun bir seçenek değildir. Ancak postoperatif tedaviye yardımcı olabileceği düşünülüyor, morbidite üzerinde önemli bir etkisi olacaksa ya da hastalığın tama yakını rezekte edilebiliyorsa cerrahiye devam edilmelidir. Malign plevral mezotelyoma için cerrahi seçimi tartışmalıdır, bunun nedeni randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler mevcut değildir [10, 51, 101, 107-114].

Evre II ile III MPM (epiteloid histoloji) hastalarda total tümörü hepsini çıkarmak için çoğu zaman EPP gerekir [115]. Ancak, EPP daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [110, 116]. Plörektomi/dekortikasyon EPP'den daha güvenlidir [116-123]. Bir meta-analiz, EPP ile genişletilmiş P/D karşılaştırıldığında OS'de

genişletilmiş P/D lehine bir eğilim olduğunu göstermiştir [110]. Plörektomi/dekortikasyon gibi akciğer koruyucu seçeneklerin perioperatif mortalite riski, EPP ile karşılaştırıldığında daha azdır ve ileri evre hastalığa sahip cerrahi dışı tedavi alan hastalara göre eşit veya daha uzun sağkalım sağlayabilir [106, 124].

Her ne kadar P/D, EPP'den daha güvenli görünse de hangi işlemin onkolojik olarak daha iyi olduğu net değildir. Cerrahi endikasyonu konulduğu zaman P/D ve EPP arasındaki seçim tümörün histolojisine ve dağılımına, pulmoner rezervine, cerrahi tecrübeye, adjuvan veya intraoperatif stratejilerin mevcudiyetine göre yapılmalıdır [11, 125].

Hastalara uygulanan EPP ve P/D ile tam remisyon (R0 rezeksiyon) elde edilemez [106, 107, 126]. Bu yüzden kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi ile kombine edilmesi önerilir. Kemoterapi ameliyat öncesi veya sonrasında verilebilir. Adjuvan RT lokal nükste azalmaya katkı sağlayabileceğinden sitoredüksiyon alan hastalara verilebilir [10].

İntrakaviter tedaviler (kemoterapi veya fotodinamik terapi), deneyimli klinik merkezlerde tercihen klinik çalışmalarda verilebilir ancak tedavi sonuçları belirsizdir [10].

Histolojiden bağımsız olarak evre IIIB-IV MPM hastalarına 2019 NCCN kılavuzunda cerrahi tedavi önerilmez ve bu hastalara kemoterapi tedavisi önerilmektedir. Ek olarak klinik çalışmalar dışında TNM evrelemesinde N2 hastalığa sahip hastalar için de cerrahi önerilmemektedir [5].

2.2.2. Kemoterapi

Kemoterapi operabl hastalar için multimodal bir tedavi rejiminin parçası olabileceği gibi inoperabl hastalara da tek başına verilebilir [5]. Medikal olarak operabl klinik evresi I'den evre IIIA'ya kadar MPM hastalarına cerrahi tedaviden önce veya sonra kemoterapi tedavisi verilebilir. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya medikal olarak inoperabl veya klinik evresi IIIB-IV olan hastalara tek başına kemoterapi tedavisi önerilmektedir (ECOG PS 0-2) [111, 127-129].

Performans skoru düşük (ECOG PS 2) olan hastalara tek başına kemoterapi tedavisi veya tek başına palyatif tedavi verilebilirken, ECOG PS \geq 3 hastalara palyatif destek tedavisi verilmelidir [10].

Birinci Basamak Kemoterapi

Malign plevral mezotelyomanın birinci basamak tedavisi için cisplatin/pemetreksed kombinasyon rejimi önerilir ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan tek rejimdir [130-133]. Unrezektabl MPM'li hastalara 2019 NCCN kılavuzunda pemetreksed/karboplatin tedavisine bevacizumab eklenmesi önerilmektedir [5, 134]. Pemetreksed bazlı kemoterapi, malign periton mezotelyoma, perikardiyal mezotelyoma veya testisin tunika vaginalis mezotelyoması için de kullanılabilir [135, 136]. Yapılan bir faz III randomize çalışmada cerrahiye aday olmayan hastalarda kombine rejim (cisplatin/pemetreksed) tek ajan cisplatin ile karşılaştırılmıştır, kombine rejimin sadece cisplatine göre sağkalım süresini 2,8 ay (12,1'e 9,3 ay, p=0,02) uzattığı tespit edilmiştir [132]. Yapılan başka bir faz III çalışmada bevacizumab/cisplatin/pemetreksed tedavisi ile sadece cisplatin/pemetreksed alan hastalar karşılaştırıldığında bevacizumab tedavisi alan hastalarda genel sağkalım süresi 2,7 ay uzadığı tespit edilmiştir [137]. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzu bu çalışmaya dayanarak bevacizumab için uygun olan hastalarda bevacizumab, cisplatin ve pemetreksed kombinasyonunu önermektedir [137]. Ancak bevacizumab ECOG PS \geq 2, önemli kardiyovasküler komorbiditesi, kontrolsüz hipertansiyonu, kanama veya pıhtılaşma riski, yaş \geq 75 olan hastalara önerilmez [10].

Birinci basamakta NCCN kılavuzunda önerilen diğer kabul edilebilir kombinasyon kemoterapi seçenekleri şunlardır: Karboplatin/pemetreksed [3 büyük faz II çalışmada değerlendirmiş (sırasıyla medyan sağkalım süresi 12,7 ay, 14 ay ve 14 ay)][138-140] veya gemsitabin/cisplatin [faz II çalışmalarında değerlendirilmiş (medyan sağkalım: 9,6–11,2 ay)] [141-143]. Gemsitabin/cisplatin ise pemetreksed verilemeyen hastalar için faydalı olabilir [5]. Yapılan diğer bir çalışmada cisplatin/pemetreksed veya karboplatin/pemetreksed ile tedavi edilen inoperabl

MPM'li 1704 hasta karşılaştırılmış, tedavi rejimlerin sonuçları benzer bulunmuştur [144]. Karboplatin/pemetreksed rejimi için 2019 NCCN kılavuzunda kötü ECOG PS ve/veya komorbiditeleri olan hastalar için daha iyi bir seçim olduğu uyarısı yoktur, bunun nedeni bu rejimin klinik çalışma verileri ile iyi ECOG PS skorlu hastalar için de kullanılmasıdır [5, 144]. Platin bazlı kombinasyon tedavisi için aday olmayan hastalarda birinci basamak seçeneklerinden tek ajan pemetreksed veya tek ajan vinorelbin tercih edilebilir [145-147].

İkinci Basamak Tedavi

İkinci basamak tedavide NCCN kılavuzu, pemetreksed (birinci basamakta verilmediyse), vinorelbin veya gemesitabin gibi sistemik tedavi seçeneklerini önerir [5]. Veriler hastalarda birinci basamakta pemetreksed tedavisine iyi yanıt alınmış ise tekrar pemetreksed verilmesinin etkili olduğunu göstermektedir [148, 149]. Hastalara verilebilecek sistemik kemoterapi tedavileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Sık Kullanılan Kemoterapötik Ajanların Yan Etkileri

Sisplatin tedavisi alan hastalarda kümülatif böbrek yetmezliğine, ototoksisiteye ve periferik duysal nöropatiye neden olabildiği gibi bir çok hastada ciddi bulantı kusmaya neden olabilir. Dirençli hipokalemi ve hipomagnezemi görülebilir. Hafif bir miyelosupresyon siktir. Nadiren de bradikardi, dal bloğu, kalp yetmezliği ve anafilaksi görülebilir. Karboplatin tedavisi ise sisplatine göre daha az bulantı kusmaya neden olurken doz sınırlayıcı etkisi miyelosupresyondur. Pemetreksedin de doz sınırlayıcı etkisi miyelosupresyondur. El-ayak sendromu gibi cilt bulgularına neden olabilir. Bevacizumab sıklıkla tromboemboli, hipertansiyon, epistaksis, proteinüriye nadiren de gastrointestinal sistem perforasyonuna neden olabilir. Gemesitabinin miyelosupresyon yan etkisi belirgin olup %40 civarı hastada grip benzeri semptomlarla beraber ateş olabilir. Vinorelbin tedavisinin ise doz sınırlayıcı yan etkisi nötropenidir. Nadiren trombositopeni ve hemorajik sistite neden olabilir [150].

Tablo 5: Sistemik tedavi ilkeleri [5, 132, 137, 139, 140, 142-144, 146, 147, 149, 151-158]

| Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri | | |
|---|-----------------------------------|--|
| Pemetreksed | 500 mg/m² 1.gün | Her 3 haftada bir uygulanır. |
| Sisplatin | 75 mg/m² 1.gün | |
| Pemetreksed | 500 mg/m² 1.gün | 6 kür boyunca her 3 haftada bir uygulanır, |
| Sisplatin | 75 mg/m² 1.gün | sonrasında hastalık progresine kadar her 3 |
| Bevacizumab | 15 mg/kg 1.gün | haftada bir 15 mg/kg bevacizumab devam edilir. |
| Pemetreksed | 500 mg/m² 1.gün | 6 kür boyunca her 3 haftada bir uygulanır. |
| Karboplatin | AUC 5 1.gün | ±6 kür boyunca her 3 haftada bir uygulanır |
| ± Bevacizumab | 15 mg/kg 1.gün | sonrasında idame bevacizumab 15 mg/kg hastalık progresine kadar 3 haftada bir devam edilir. |
| Gemsitabin | 1000–1250 mg/m² | Gemsitabin 1., 8. ve 15. günler |
| Sisplatin | 80–100 mg/m² | Sisplatin 1. gün |
| | | 3-4 haftalık aralıklarla uygulanır. |
| Pemetreksed | 500 mg/m² | Her 3 haftada bir uygulanır. |
| Vinorelbin | 25–30 mg/m² | Haftada bir uygulanır. |
| İkinci Basamak Tedavi Seçenekleri | | |
| Pemetreksed | | Birinci basamakta verilmemişse veya birinci basamak tedaviden iyi yanıt alınmışsa yeniden vermek için değerlendir. |
| Vinorelbin | | |
| Gemsitabin | | |
| Nivolumab ± ipilimumab | | |
| Pembrolizumab | | |

AUC: Eğri altındaki alan, mg: Miligram, m²: Metrekare

2.2.3. İmmün Checkpoint İnhibitörleri

İkinci veya üçüncü basamak olarak mezotelyoma hastalarında ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab gibi immün checkpoint inhibitörleri ile yapılan ilk çalışmalar ümit verici görünse de birinci basamaktaki yeri henüz tanımlanmamıştır [158-161]. Malign plevral mezotelyoma hastaları için NCCN 2. basamak tedavide pembrolizumab veya nivolumab (ipilimumab içeren veya içermeyen) immün checkpoint inhibitörler tedavi seçeneklerini önermektedir [5].

2.2.4. Radyoterapi

Ekstraplevral pnömonektomi uygulanan rezektabl MPM'li hastalarda lokal kontrolü sağlamak amaçlı ECOG PS \leq 1, pulmoner ve kontralateral böbrek fonksiyonu iyi, kontralateral akciğerinde veya vücudun başka yerinde hastalık olmayan ve ek oksijen tedavisine ihtiyaç duymayan hastalara adjuvan RT tavsiye edilir [5, 162-167].

Akciğer koruyucu sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalara (P/D veya genişletilmiş P/D) hemitorasik adjuvan RT verilebilir ancak potansiyel olarak toksik olan bu rejimin yalnızca deneyimli bir merkezde verilmesi uygundur [10].

Profilaktik RT'nin, yapılan plevral girişim sonrası nüksü önlemedeki rolü tartışmalıdır. Nüksü önlemek için girişim yollarının profilaktik olarak ışınlanması önerilmemekte ancak girişim yollarında histolojik olarak pozitiflik bulunursa adjuvan RT önerilmektedir [10, 168].

Radyoterapi tedavisi; göğüs ağrısı, bronş veya özofagus basısı olan hastalarda, kemik ve beyin metastazlarında ve diğer mezotelyoma ile ilişkili semptomatik bölgeler için palyatif tedavi olarak da kullanılabilir [51, 92, 169].

Radyoterapi dozu tedavinin amacına göre belirlenir [170]. Radyoterapi için NCCN kılavuzunun önerdiği dozlar Tablo 6'da özetlenmiştir [5].

Tablo 6: Önerilen RT tedavi dozları [5]

| Tedavi tipi | Toplam Doz | Fraksiyon Boyutu | Tedavi Süresi |
|---|---------------------|------------------|---------------|
| <u>EPP sonrası</u> | | | |
| Sınır negatif | 45-54 Gy | 1.8-2 Gy | 5-6 hafta |
| Makroskobik veya mikroskobik pozitif sınır | 54-60 Gy | 1.8-2 Gy | 6-7 hafta |
| <u>Palyatif</u> | | | |
| Tekrarlayan nodüllerden kaynaklanan göğüs ağrısı | 20-40 Gy veya 30 Gy | ≥4 Gy | 1-2 hafta |
| Beyin veya kemik metastazları | 30 Gy | 3 Gy | 2 hafta |
| <u>Plörektomi/dekortikasyon sonrası</u> | | | |
| Sınır negatif | 45 Gy-50.4 Gy | 1.8 Gy-2.0 Gy | 5-6 hafta |
| Mikroskobik sınır pozitif | 50 Gy-54 Gy | 1.8 Gy-2.0 Gy | 5-6 hafta |

Gy: Gray; EPP: Ekstraplevral pnömonektomi

2.2.5. Trimodalite Tedavisi

Ekstraplevral pnömonektomi küratif amaçlı yapılır, ancak tek başına cerrahi tedavi uygulanan hastalarda sonuç yeterli değildir. Bu nedenle rezeke edilebilir tümörler de ilk başta indüksiyon kemoterapisi bunu takiben EPP ve RT tedavisini içeren trimodalite tedavisi uygulanabilir [171].

Neoadjuvan kemoterapi uygulanmasındaki amaçlar; opere olamayacak hastada tümör boyutunu küçülterek operasyon şansını arttırmak, dolaşımdaki hastalığı kontrol altında tutarak uzak metastaz olasılığını azaltmak, hastanın genel durumu iyi iken kemoterapi tedavisi vererek tam doz alma oranını yükseltmektir [172]. Genellikle neoadjuvan tedavide sisplatin/pemetreksed veya sisplatin/gemcitabin kombinasyonları kullanılmaktadır [88, 90].

Cerrahi, kemoterapi ve hemitorasik RT içeren trimodalite tedavisini tamamlayan hastalarda ortalama OS 20 ile 29 ay arasındadır [173, 174]. Nodal durum ve kemoterapi cevabı sağkalım süresini etkilemektedir [89, 90, 173].

2.3. Sağkalım Süresi ve Sağkalım Süresine Etki Eden Faktörler

Histopatolojik alt tip, yaş, cinsiyet, performans durumu, hastalığın evresi, kullanılması önerilen prognostik faktörleri oluşturur [13]. Histolojik tip hala en önemli prognostik faktördür. Epiteloid tip MPM, sarkomatoid ve bifazik tip MPM'lere göre sağkalım süresi daha uzundur [11, 12]. Hepsi kötü prognozlu bulunmuştur ve ortalama sağkalım süresi epiteloid tipte yaklaşık 16-19 ay, bifazik tipte 7-12 ay sarkomatoid tipte yaklaşık 3,8-4 aydır [11, 175]. Epiteloid MPM'nın alt tiplerinin de prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Pleomorfik alt tipi olan hastalar 8,1 ay ile en kötü sağkalım süresine sahiptir. Diğer alt tiplerden ise solid olan 13,7 ay, mikropapiller 15,8 ay, tübülopapiller 17,9 ay ve trabeküler ise 24,9 ay ortalama sağkalım süresine sahiptir [175].

Yapılan çalışmalarda sağkalım süresinin kadınlarda erkeklerden daha iyi olduğunu, tanıda genç yaşta olan, daha yüksek gelir sahibi olan, düşük komorbidite skoruna sahip, epiteloid tip olan hastaların, erken evrede cerrahi veya medikal tedavi alanların daha iyi sağkalım süresine sahip oldukları tespit edilmiştir [176, 177]. Tedavi verilmeden önce normal C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi olan hastaların sağkalım süresinin arttığı gösterilmiştir [178]. Yapılan çalışmalarda tedavi öncesi hipoalbüminemisi olan hastaların, normal albümin seviyesine sahip hastalardan daha fazla ölüm riskine sahip olup, yine 1 yıllık sağkalımı daha düşük olduğu saptanmıştır [179]. Çalışmalarda ayrıca C-reaktif protein/albumin oranının (CAR) OS, hastaliksız sağkalım süresi (DFS) ve progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) için bağımsız bir prognostik belirteç olabileceği görülmüştür [180, 181].

Plevral sıvının varlığı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [182]. Düşük hemoglobin düzeyi, 75 yaşın üzerinde olmak, yüksek lökosit (WBC) sayısı ve PLT sayısı>400,000 kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [183]. Yapılan bir meta-analizde yüksek nötrofil/lenfosit oranının (NLR) düşük sağkalım süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [184]. Ayrıca yüksek aspartat aminotransferaz (AST) ve monosit seviyeleri kötü prognoz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [185].

Hastalık genellikle lokal olarak göğüs duvarı, mediasten ve diyafragma yayılabilir, hem hiler hem de mediastinal lenf bezlerine metastaz yapabilir.

Ekstratorasik metastaz da yaygın olup başta karaciğer olmak üzere kemik, dalak, tiroid ve beyin dahil tüm organlara metastaz yapabilir [46].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Onkoloji Kliniği'ne 01.01.2012 ile 01.02.2019 tarihleri arasında başvuran MPM hastaları uygunluk açısından retrospektif olarak tarandı. İkinci primer malignite tanısı olan, takip ve tedavisi dış merkezce yapılan, tanı öncesinde ileri derecede organ yetmezliği (kalp, karaciğer, böbrek) olan, 18 yaş altındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Malign plevral mezotelyoma tanısı alan 76 hasta tespit edildi. Hastalardan 1'i renal transplant olduğundan çalışma dışında bırakıldı. Çalışmamıza uygun 75 hasta tespit edildi.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, başvuru semptomu, vücut kitle indeksi (VKI), sigara/asbest maruziyeti geçmişi, soy geçmişi, tümör tarafı, tanı tarihi, tanı konulma yöntemi, histolojik alt tipi, immünohistokimyasal boyanmaları, tanı evresi, progresyon tarihi, son kontrol tarihi, ölüm tarihi ayrıca tedaviye başlamadan önceki AST, alanin aminotransferaz (ALT), albümin, CRP, hemogloblin değerleri, lenfosit, nötrofil, PLT sayıları, ECOG PS ve aldığı tedaviler ile aldığı tedavilerin yan etkileri belirlendi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo 7'de, çalışma dışı bırakılma kriterleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Klinik evreleme AJCC Prognostik Gruplarına göre yapıldı [81]. Tam kan sayımından nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden NLR ve biyokimya testlerinden CRP değerinin albümin değerine bölümünden CAR hesaplandı. Hastaların sağkalım süreleri ölen hastalar için ölüm tarihleri ile tanı tarihleri arası süre alınırken, sağ olan hastalar için son kontrol tarihleri ile tanı tarihleri arasındaki süre hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım süresi, hastalık progresyonu görüntüleme yöntemi ile tespit edilmiş ise görüntüleme yönteminin yapıldığı tarih ile tanı tarihi arasındaki süre, görüntüleme yöntemi yapılamadan ölen hastalar için ise ölüm tarihi ile tanı tarihi arasındaki süre hesaplandı. Olgulara ait eksik bilgiler hasta yakınlarından telefonla bilgi alınarak veya Ölüm Bildirim Sistemi kayıtlarından tamamlandı.

Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 20.02.2018 Sayı: 83116987-118) alınmıştır.

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- | |
|---|
| I. Patolojik olarak malign plevral mezotelyoma tanısı konulmuş olmak, |
| II. 18 yaşından büyük olmak. |

Tablo 8: Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- | |
|--|
| I. İkinci primer malignite tanısı olan hastalar, |
| II. Tanı öncesinde ileri derecede organ yetmezliği (kalp,karaciğer,böbrek) olan hastalar |
| III. Takip ve tedavisi dış merkezce yapılan hastalar, |
| IV. 18 yaşından küçük hastalar. |

3.1. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler yönünden iki grup arasında farklılık arandığında, “İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi” kullanıldı. Sürekli değişkenler yönünden üç grup arasında farklılık arandığında, “Tek Yönlü Varyans Analizi” kullanıldı. Nonparametrikler için “Mann Whitney U Testi” ve “Kruskal Wallis Testi” kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığı “Ki-Kare Testi” ile incelendi. Nicel değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve nitel değişkenler sayı ve yüzde biçiminde gösterildi. “p” değerleri 0,05’den küçük olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağkalım süresi üzerinde değişkenlerin etkisinin bulunması için “Cox-regresyon Analizi” kullanıldı. Sağkalım süresi olasılıklarını hesaplamak için “Kaplan Meier Yöntemi” kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve kuvveti için pearson korelasyon katsayısı (r) kullanıldı (Tablo 9). Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

Tablo 9: Pearson korelasyon katsayısı nitelendirme tablosu

| r | Nitelendirme |
|------------------|--|
| 0,00-0,19 | İlişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki |
| 0,20-0,39 | Zayıf ilişki |
| 0,40-0,69 | Orta düzeyde ilişki |
| 0,70-0,89 | Kuvvetli ilişki |
| 0,90-1,00 | Çok kuvvetli ilişki |

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 01.01.2012 ile 01.02.2019 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'ne başvuran patolojik tanısı MPM olan 75 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın, 43'ü kadın (%42,7) ve 32'si erkekti (57,3). Asbest maruziyeti 41 hastada (%63,1) mevcutken 24 hastada (%36,9) yoktu. Hastaların 23'ünün (%35,4) sigara kullanma öyküsü mevcutken, 42'si (%64,6) hiç sigara kullanmamıştı. Hastaların 6'sının (%9,2) ailesinde MPM tanısı alan birinci derece yakını vardı, 59 hastanın (%90,8) aile öyküsü yoktu.

Başvuru semptomu 51 hastada (%68) dispne olmak üzere sırası ile 14 hastada (%18,7) öksürük, 5 hastada (%6,4) sırt ağrısı, 4 hastada (%5,3) göğüs ağrısı ve 1 hastada (%1,3) göğüs duvarında kitleydi. Primer tümör 50 hastanın (%66,6) sağ plevrasında, 25 hastanın (%33,3) sol plevrasında yerleşimliydi. Patolojik tanı 60 hastaya (%80) torakoskopik plevral biyopsiyle, 10 hastaya (%13) açık plevral biyopsiyle, 4 hastaya (%5,3) plevral sıvı sitolojisiyle konulmuştur. Bir hastanın (%1,3) ise patolojik tanısının hangi yöntemle konulmuş olduğu tespit edilememiştir. Hastaların 38'inin (%50,7) patolojik alt tipi epiteloid idi. Hastaların 5'inin (%6,7) patolojik alt tipi sarkomatoid, 1 hastanın (%1,3) patolojik alt tipi ise bifazikti. Hastaların 31'inin (%41,3) ise patolojik alt tipi tespit edilemedi. Performans skorları değerlendirildiğinde, 8 hastanın ECOG PS 0 (%10,8), 42 hastanın ECOG PS 1 (%56), 19 hastanın ECOG PS 2 (%25,3), 4 hastanın ECOG PS 3 (%5,3), 1 hastanın ECOG PS 4 (%1,3)'tü. Bir hastanın ise ECOG PS'si tespit edilemedi.

Hastaların görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan evrelendirilmesinde evre I hasta tespit edilmedi (%0). 39 hasta (%52) evre II, 16 hasta (%21,3) evre IIIA, 11 hasta (%14,7) evre IIIB, 7 hasta (9,3) evre IV olarak tespit edildi. İki hastanın (%2,7) ise evresi dosyalarından tespit edilemedi. Demografik veriler Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Demografik özellikler

| Demografik Özellikler | | n | % |
|-------------------------------|------------------------------|----|------|
| Cinsiyet | Erkek | 32 | 42,7 |
| | Kadın | 43 | 57,3 |
| Başvuru semptomu | Dispne | 51 | 68 |
| | Öksürük | 14 | 8,7 |
| | Sırt ağrısı | 5 | 6,7 |
| | Göğüs ağrısı | 4 | 5,3 |
| | Göğüs duvarında kitle | 1 | 1,3 |
| Sigara | Var | 23 | 35,4 |
| | Yok | 42 | 64,6 |
| Asbest maruziyeti | Var | 41 | 63,1 |
| | Yok | 24 | 36,9 |
| Aile öyküsü | Var | 6 | 9,2 |
| | Yok | 59 | 90,8 |
| Tümör tarafı | Sağ plevra | 50 | 66,6 |
| | Sol plevra | 25 | 33,3 |
| Tanı yöntemi | Torakoskopik pleural biyopsi | 60 | 80 |
| | Açık pleura biyopsisi | 10 | 13,3 |
| | Pleural sıvı sitolojisi | 4 | 5,3 |
| | Bilinmiyor | 1 | 1,3 |
| Histopatolojik alt tip | Epiteloid tip | 38 | 50,7 |
| | Sarkomatoid tip | 5 | 6,7 |
| | Bifazik tip | 1 | 1,3 |
| | Bilinmiyor | 31 | 41,3 |
| ECOG Performans skoru | 0 | 8 | 10,7 |
| | 1 | 42 | 56 |
| | 2 | 19 | 25,3 |
| | 3 | 4 | 5,3 |
| | 4 | 1 | 1,3 |
| | Bilinmiyor | 1 | 1,3 |
| Klinik evre | I | 0 | 0 |
| | II | 39 | 52 |
| | IIIA | 16 | 21,3 |
| | IIIB | 11 | 14,7 |
| | IV | 7 | 9,3 |
| | Bilinmiyor | 2 | 2,7 |

ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu

Hastaların 44'nün (%58,7) immünohistokimyasal analizine dosya kayıtlarından ulaşılamadı. İmmünohistokimyasal analizi tespit edilmiş 31 hastanın, 24'ünde kalretinin (%77,4), 19'unda mezotelin (%61,3), 18'inde WT-1 (%58,1),

11'inde CK-7 (%35,5), 10'unda CK5/6 (%32,3), 10'unda vimentin (%32,3), 8'inde PAN-CK (%25,8), 5'inde Hector Battifora Mesothelial-1 (HBME-1) (%16,1), 5'inde trombomodülin (%16,1), 3'ünde D2-40 (%9,7), 3'ünde de CK-8 (%9,7) pozitif bulundu. İmmünohistokimyasal analizler Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: İmmünohistokimyasal boyanma özellikleri

| İmmünohistokimyasal Boyanma Özellikleri | | n | % |
|---|------------|----|------|
| İmmünohistokimyasal Boyama | Var | 31 | 41,3 |
| | Bilinmiyor | 44 | 58,7 |
| Kalretinin | Pozitif | 24 | 77,4 |
| | Negatif | 7 | 22,6 |
| Mezotelin | Pozitif | 19 | 61,3 |
| | Negatif | 12 | 38,7 |
| WT-1 | Pozitif | 18 | 58,1 |
| | Negatif | 13 | 41,9 |
| CK-7 | Pozitif | 11 | 35,5 |
| | Negatif | 20 | 64,5 |
| CK 5/6 | Pozitif | 10 | 32,3 |
| | Negatif | 21 | 67,7 |
| Vimentin | Pozitif | 10 | 32,3 |
| | Negatif | 21 | 67,7 |
| PAN CK | Pozitif | 8 | 25,8 |
| | Negatif | 23 | 74,2 |
| HBME-1 | Pozitif | 5 | 16,1 |
| | Negatif | 26 | 83,9 |
| Trombomodülin | Pozitif | 5 | 16,1 |
| | Negatif | 26 | 83,9 |
| D2-40 | Pozitif | 3 | 9,7 |
| | Negatif | 28 | 90,3 |
| CK-8 | Pozitif | 3 | 9,7 |
| | Negatif | 28 | 90,3 |

WT-1: Wilms tumor protein 1; D2-40: Podoplanin; CK: Sitokeratin; HBME-1: Hector Battifora Mesothelial-1

Hastaların aldığı tedavi rejimleri incelendiğinde 30 hasta (%40) sadece kemoterapi, 21 hasta (%28) kemoterapi ve RT, 11 hasta (%14,7) kemoterapi ve cerrahi, 5 hasta (%6,7) ise kemoterapi, cerrahi ve RT tedavisi almıştır. Hastaların 5'i ise (%6,7) tedaviyi kabul etmemiş ya da tedavi planlanmasına rağmen ek nedenlerden dolayı tedavi almamıştır. Sadece opere olan hasta sayısı 2 (%2,6) olarak

tespit edilmiş, bu hastalar kemoterapi tedavisi almak istememiştir. Hastalardan 1'i metastaz bölgesine ve biyopsi yapılan bölgeye palyatif RT almıştır. Ancak kemoterapi tedavisi planlanmasına rağmen genel durumunda bozulma nedeniyle kemoterapi tedavisi alamamıştır.

Hastaların 67'si (%89,3) birinci basamak kemoterapi tedavisi almış, 8'i (%10,7) ise kemoterapi tedavisi almamıştır. Birinci basamak kemoterapi tedavisi alan hastaların hepsine platin bazlı ajan (sisplatin veya karboplatin) ile pemetreksed kombinasyon kemoterapisi uygulanmıştır. Bu hastaların 16'sının (%21,3) kontrol görüntülemelerinde hastalığın stabil olması veya regresyon saptanması nedeniyle idame pemetreksed tedavisi almıştır.

Birinci basamak kemoterapi alan hastaların görüntülemelerinde hastalığın progrese olması üzerine 39 hasta (%52) ikinci basamak kemoterapi tedavisi almıştır. İkinci basamak tedavide hastaların 19'una (%25,4) platin bazlı ajan ile pemetreksed, 10'una (%13,3) platin bazlı ajan ile gemsitabin, 7'sine (%9,3) tek ajan gemsitabin, 2'sine (%2,7) tek ajan vinorelbin, 1'ine (%1,3) ise tek ajan pemetreksed tedavisi verilmiştir.

İkinci basamak kemoterapi sonrası 17 hastaya (%27,7) üçüncü basamak kemoterapi tedavisi verilmiştir. Üçüncü basamak kemoterapi tedavisinde 7 hastaya (%9,3) tek ajan vinorelbin tercih edilmiştir. Hastaların 4'üne (%5,4) platin bazlı ajan ile gemsitabin, 3'üne (%4) platin bazlı ajan ile pemetreksed, 3'üne (%4) tek ajan gemsitabin tedavisi verilmiştir.

Hastaların 4'ü (%5,3) ise dördüncü basamak kemoterapi tedavisi almıştır. Bu hastaların dördüncü basamak tedavisinde 2 hastaya (%2,7) platin bazlı ajan ile pemetreksed, 1 hastaya (%1,3) platin bazlı ajan ile vinorelbin, 1 hastaya (%1,3) tek ajan vinorelbin verilmiştir. Hastalarımıza uygulanan tedavi rejimleri ve özellikleri Tablo 12'de özetlenmiştir.

Birinci basamak kemoterapi tedavisi alan 67 hastanın 34'ünde (%50,7) en az bir yan etki gelişmiştir. Hastaların 33'ünde ise (%49,3) herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Yan etki gelişen hastaların 16'sında (%23,9) trombositopeni, 15'inde (%20) nefropati, 14'ünde (%14,9) nötropeni, 9'unda (%13,4) anemi

gelişmiştir. Hastalarımızın takiplerinde görülen yan etkiler Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Hastaların aldığı tedavi rejimlerinin özeti

| Tedavi | n | % |
|--|----------------|--------------|
| Sadece kemoterapi | 30 | 40 |
| Kemoterapi+RT | 21 | 28 |
| Kemoterapi+cerrahi | 11 | 14,7 |
| Kemoterapi+RT+cerrahi | 5 | 6,7 |
| Sadece cerrahi | 2 | 2,6 |
| Sadece RT | 1 | 1,3 |
| Tedavi almamış | 5 | 6,7 |
| 1. Basamak Kemoterapi | n | % |
| Almış | 67 | 89,3 |
| Platin bazlı kemoterapi (sisplatin/karboplatin)+pemetreksed | 67 | 89,3 |
| Almamış | 8 | 10,7 |
| 1. Basamak | Sonrası | İdame |
| Pemetreksed | n | % |
| Var | 16 | 21,3 |
| Yok | 59 | 78,7 |
| 2. Basamak Kemoterapi | n | % |
| Var | 39 | 52 |
| Platin+pemetreksed | 19 | 25,4 |
| Platin+gemsitabin | 10 | 13,3 |
| Tek ajan gemsitabin | 7 | 9,3 |
| Tek ajan vinorelbin | 2 | 2,7 |
| Tek ajan pemetreksed | 1 | 1,3 |
| Yok | 36 | 48 |
| 3. Basamak Kemoterapi | n | % |
| Var | 17 | 27,7 |
| Tek ajan vinorelbin | 7 | 9,3 |
| Platin+gemsitabin | 4 | 5,4 |
| Platin+pemetreksed | 3 | 4 |
| Tek ajan gemsitabin | 3 | 4 |
| Yok | 58 | 73,3 |
| 4. Basamak Kemoterapi | n | % |
| Var | 4 | 5,3 |
| Platin+pemetreksed | 2 | 2,7 |
| Platin+vinorelbin | 1 | 1,3 |
| Tek ajan vinorelbin | 1 | 1,3 |
| Yok | 71 | 94,7 |

RT: Radyoterapi

Tablo 13: Birinci basamak kemoterapi alan hastalarda görülen yan etkiler

| 1. Basamak Kemoterapi Alan Hastalarda Yan Etki | n | % |
|--|----|------|
| Var | 34 | 50,7 |
| Trombositopeni | 16 | 23,8 |
| Nefropati | 15 | 20 |
| Nötropeni | 10 | 14,9 |
| Anemi | 9 | 13,4 |
| Yok | 33 | 49,3 |

Hastaların 27'si (%36) RT tedavisi almış, 48'i (%64) RT tedavisi almamıştır. Hastaların 12'sine (%16) RT tedavisi metastatik lezyona palyatif amaçlı verilmiştir. Hastaların 5'ine (%6,7) biyopsi yapılan alana palyatif RT tedavisi, 4'üne (%5,3) primer kitlesine palyatif RT tedavisi, 3'üne (%4) operasyon sonrası adjuvan RT tedavisi, 2'sine (%2,7) metastatik bölgesine ve biyopsi yerine palyatif RT tedavisi ve 1'ine de primer kitlesine ve biyopsi yerine palyatif RT tedavisi verilmiştir. Hastalarımıza uygulanan RT tedavisi amaçları Tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14: Radyoterapi tedavisi ve verilme amacı

| Radyoterapi | n | % |
|---|----|-----|
| Var | 27 | 36 |
| Metastaz bölgesine palyatif | 12 | 16 |
| Biyopsi bölgesine palyatif | 5 | 6,7 |
| Primer kitleye palyatif | 4 | 5,3 |
| Adjuvan amaçlı | 3 | 4 |
| Metastaz bölgesine ve biyopsi yerine palyatif | 2 | 2,7 |
| Primer kitleye ve biyopsi yerine palyatif | 1 | 1,3 |
| Yok | 48 | 64 |

Hastaların 20'si (%26,7) opere olurken, 55'i (%73,3) opere edilmemiştir. Opere edilen hastaların 12'sine (%16) P/D, 6'sına (%8) EPP uygulanmıştır, 2 hastanın (%2,7) dosyasından operasyon tipi belirlenememiştir. Hastalarımıza uygulanan cerrahi tipleri Tablo 15'de özetlenmiştir.

Tablo 15: Cerrahi tedavi ve cerrahi tipi

| Operasyon | n | % |
|-----------------------------|----|------|
| Evet | 20 | 26,7 |
| P/D | 12 | 16 |
| EPP | 6 | 8 |
| Opere ancak tipi bilinmiyor | 2 | 2,7 |
| Hayır | 55 | 73,3 |

P/D: Plörektomi/dekortikasyon; EPP: Ekstraplevral pnömonektomi

Çalışmamızdaki hastaların 28'inde (%25,7) en az bir uzak organ metastazı mevcuttur. Hastaların 46'sında (%62,2) ise uzak organ metastazı tespit edilmemiştir. Uzak organ metastazları en sık 19 hastada kemikte (%25,7) olmak üzere sırası ile 9 hastada karaciğerde (%12,2), 5 hastada omentumda (%6,8), 3 hastada kas sisteminde (%6,8), 2 hastada sürrenal bezde (%2,7) ve 1 hastada da deride (%1,4) metastaz tespit edilmiştir. Hastalarımızda saptanan uzak organ metastazları Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Hastalarımızın uzak organ metastaz yerleri

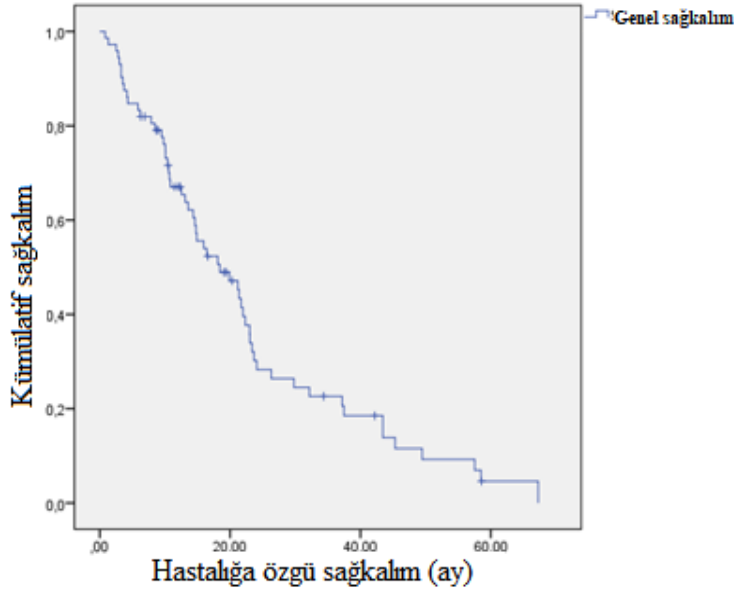
| Uzak Metastaz | n | % |
|---------------|----|------|
| Var | 28 | 37,8 |
| Kemik | 19 | 25,7 |
| Karaciğer | 9 | 12,2 |
| Omentum | 5 | 6,8 |
| Kas sistemi | 3 | 4,1 |
| Sürrenal bez | 2 | 2,7 |
| Deri | 1 | 1,4 |
| Yok | 46 | 62,2 |

Hastaların tanı yaşları, VKI, CRP, albümin, CAR, hemoglobin, NLR, AST, ALT değerleri, nötrofil, lenfosit, PLT sayısı, OS'si ve PFS'si hesaplandı ve bu veriler Tablo 17'de özetlenmiştir. Hastalarımızın genel sağkalım süresi zaman eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Hastalarımızın nicel değişkenlerinin dağılımı

| | n | Ortalama | Standart Sapma | Medyan | En Az | En Fazla |
|---------------------------------|----|----------|----------------|--------|-------|----------|
| Yaş (yıl) | 75 | 62,13 | 10,37 | 63 | 32 | 80 |
| VKI (kg/m ²) | 73 | 27,21 | 6,13 | 25,68 | 18,40 | 52,70 |
| CRP (mg/L) | 70 | 55,13 | 70,42 | 28 | 1,00 | 356 |
| Albümin (gr/dL) | 70 | 3,83 | 0,51 | 3,88 | 2,52 | 4,65 |
| CAR | 70 | 16,51 | 23,45 | 6,51 | 0,23 | 111,95 |
| Nötrofil (uL) | 70 | 7810 | 5040 | 6600 | 2200 | 39520 |
| Lenfosit (uL) | 70 | 1940 | 780 | 1800 | 330 | 3910 |
| NLR | 70 | 5,30 | 5,97 | 3,23 | 1,13 | 43,03 |
| Hemoglobin (gr/dL) | 70 | 12,44 | 2,05 | 12,85 | 8,10 | 16,00 |
| Trombosit (10 ³ /uL) | 70 | 367,214 | 154,279 | 329,5 | 105 | 830 |
| AST (uL) | 70 | 16,81 | 6,28 | 15,45 | 6,00 | 38,00 |
| ALT (uL) | 70 | 15,94 | 10,61 | 13,05 | 4,00 | 61,80 |
| OS (Ay) | 75 | 22,41 | 22,48 | 14,9 | 0,83 | 114,67 |
| PFS (Ay) | 75 | 13,15 | 9,88 | 9,87 | 0,83 | 49,27 |

VKI: Vücut kitle indeksi; CRP: C-Reaktif Protein; CAR: C-Reaktif Protein/Albümin oranı; NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; PFS: Progresyonsuz sağkalım süresi; OS: Genel sağkalım süresi



Şekil 1: Malign plevral mezotelyoma hastalarının genel sağkalım eğrisi

4.1. Genel Sağkalm Süresi ile İlişkili Faktörler

Yapılan analizde hastaların yaşı OS ile ters ($r=-0,32$; $p=0,005$), albümin ($r=0,38$; $p=0,001$) ve AST ($r=0,252$; $p=0,035$) değeri ile OS doğru orantılı bulunmuştur.

Hastaların tanıdaki CRP değeri ($r=-0,218$; $p=0,069$), CAR ($r=-0,212$; $p=0,077$), NLR ($r=0,051$; $p=0,677$), hemoglobin ($r=0,073$; $p=0,547$), ALT ($r=0,233$; $p=0,052$) değerleri ve nötrofil ($r=-0,206$; $p=0,088$), lenfosit ($r=-0,017$; $p=0,891$), PLT ($r=-0,148$; $p=0,220$) sayısı ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

4.2. Progresyonsuz Sağkalm Süresi ile İlişkili Faktörler

Yapılan analizde hastaların albümin değerleri ile PFS arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,394$; $p=0,001$).

Hastaların tanı yaşı ($r=-0,196$; $p=0,093$), VKI ($r=-0,051$; $p=0,669$), CRP ($r=-0,231$; $p=0,054$), CAR ($r=-0,218$; $p=0,070$), NLR ($r=0,138$; $p=0,260$), hemoglobin ($r=0,118$; $p=0,331$), ALT ($r=0,166$; $p=0,170$), AST ($r=0,106$; $p=0,384$) değerleri ve nötrofil ($r=-0,115$; $p=0,088$), lenfosit ($r=-0,035$; $p=0,774$), PLT ($r=-0,135$; $p=0,264$) sayısı ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

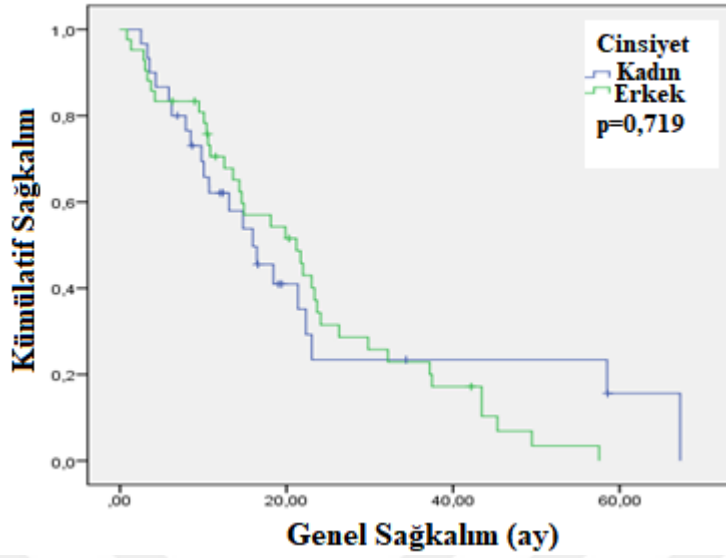
Nicel değişkenler ile OS ve PFS arasındaki ilişki Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: Nicel değişkenlerin sağkalım sürelerine etkisi

| | Genel Sağkalım Süresi | | Progresyonsuz Sağkalım Süresi | |
|---------------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------------|--------------|
| | r | p | r | p |
| VKI (kg/m ²) | -0,148 | 0,210 | -0,051 | 0,669 |
| Yaş (yıl) | -0,323 | 0,005 | -0,196 | 0,093 |
| CRP (mg/L) | -0,218 | 0,069 | -0,231 | 0,054 |
| Albümin (gr/dL) | 0,383 | 0,001 | 0,394 | 0,001 |
| CAR | -0,212 | 0,077 | -0,218 | 0,070 |
| Nötrofil (uL) | -0,206 | 0,088 | -0,115 | 0,088 |
| Lenfosit (uL) | -0,017 | 0,891 | -0,035 | 0,774 |
| NLR | 0,051 | 0,677 | 0,137 | 0,260 |
| Hemoglobin (gr/dL) | 0,073 | 0,547 | 0,118 | 0,331 |
| Trombosit (10 ³ /uL) | -0,148 | 0,220 | -0,135 | 0,264 |
| AST (uL) | 0,252 | 0,035 | 0,106 | 0,384 |
| ALT (uL) | 0,233 | 0,052 | 0,166 | 0,170 |

VKI: Vücut kitle indeksi; CRP: C-Reaktif Protein; CAR: C-Reaktif Protein/Albümin oranı; NLR: Nötrofil/lenfosit oranı AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz

Kadınların ortalama OS'si erkeklerin ortalama OS'sinden uzun bulundu (kadın: 23,53 ay, erkek: 21,58 ay) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,712). Erkeklerin ortalama PFS'si kadınların ortalama PFS'sinden uzun bulundu (erkek: 13,67 ay, kadın: 12,44 ay) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,599). Kaplan Meier yöntemi ile kadın ve erkekler arasındaki genel sağkalım süresi eğrileri arasında fark bulunamadı (p=0,719) (Şekil 2).



Şekil 2: Cinsiyetin genel sağkalım süresine etkisi

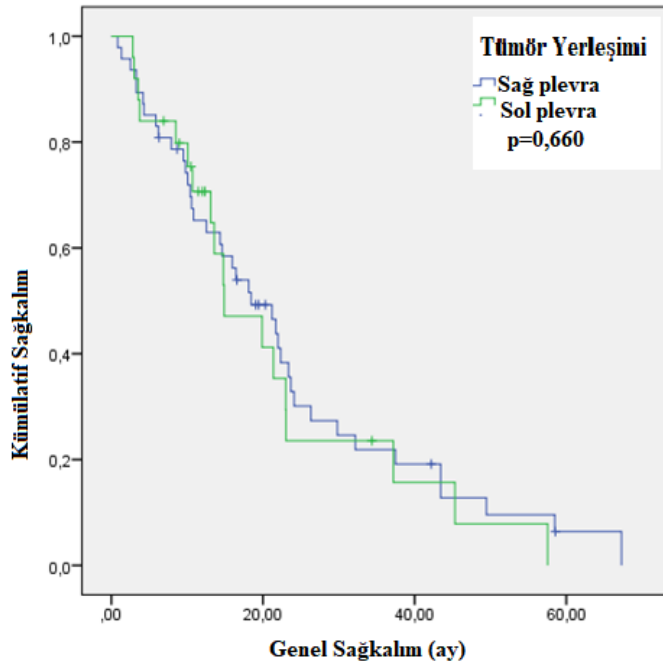
Ortalama OS sigara kullanmış olanlarda 19,55 ay, kullanmayanlarda 17,87 ay olup sigara kullanan hastaların OS'si daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p=0,653$). Asbest maruziyeti olan hastaların ortalama OS'si 19,83 ay, asbest maruziyeti olmayan hastaların OS'si 16,13 ay olarak bulundu ve asbest maruziyeti olan hastaların ortalama OS'si daha uzun bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,316$). Nitel değişkenlere göre sağkalım süresi Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Nitel değişkenlerin sağkalım sürelerine etkisi

| | n | Ortalama OS (ay) | p | Ortalama PFS (ay) | p |
|-----------------|----|------------------|-------|-------------------|-------|
| Cinsiyet | | | | | |
| Kadın | 32 | 23,53 | 0,712 | 12,44 | 0,599 |
| Erkek | 43 | 21,58 | | 13,67 | |
| Sigara | | | | | |
| Var | 23 | 19,55 | 0,653 | 12,68 | 0,745 |
| Yok | 42 | 17,87 | | 13,55 | |
| Asbest | | | | | |
| Var | 41 | 19,83 | 0,316 | 14,19 | 0,334 |
| Yok | 24 | 16,13 | | 11,63 | |

OS: Genel sağkalım süresi; PFS: Progresyonsuz sağkalım süresi “İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi” ya da “Tek Yönlü Varyans Analizi” kullanıldı.

Primer tümörü sağ plevrada olanların ortalama OS'si sol plevrada olanların ortalama OS'sinden daha uzundu (sağ plevra: 25,16 ay, sol plevra: 16,91 ay) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,135$). Sağ plevrada olanların ortalama PFS'si sol plevrada olanların ortalama PFS'sine benzerdi (sağ plevra: 13,15 ay, sol plevra: 13,13 ay) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,994$). Kaplan meier yöntemi ile sağ plevra yerleşimli tümör ile sol plevra yerleşimli tümör arasında genel sağkalım süresi eğrisinde fark bulunamadı ($p=0,660$) (Şekil 3).



Şekil 3: Tümör yerleşim tarafının genel sağkalım süresine etkisi

Evre II hastaların ortalama OS'si 26,15 ay, evre IIIA hastaların ortalama OS'si 22,85 ay, evre IIIB hastaların ortalama OS'si 19,42 ay, evre IV hastaların ortalama OS'si ise 9,99 aydı. Nonparametrik testlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,085$) (Tablo 20). Evre ile PFS arasında ilişki bulunamadı ($p=0,321$) (Tablo 21). Klinik evre ile OS arasındaki ilişki Kaplan meier yöntemi ile karşılaştırıldığında evre II; evre IIIA'dan ($p=0,828$), evre IIIB; evre IV'ten ($p=0,488$) daha uzun OS'ye sahipti ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Evre II; evre IIIB ($p=0,035$) ve evre IV'ten ($p=0,015$), evre IIIA; evre IIIB ($p=0,015$) ve evre IV'ten ($p=0,015$) daha uzun OS'ye sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4).

Tablo 20: Klinik evrenin genel sağkalm süresine etkisi

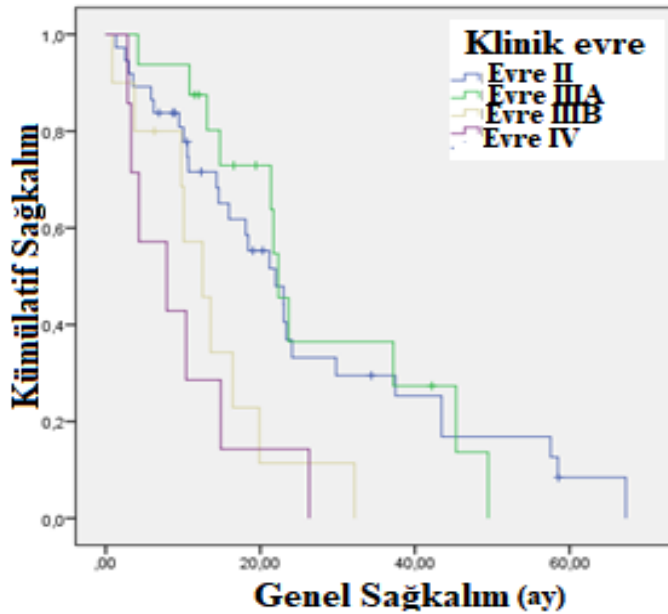
| Klinik Evre | Genel Sağkalm Süresi | | | | p |
|-------------|----------------------|----------------|--------|----------------|-------|
| | Ortalama | Standart Sapma | Medyan | En Az-En Fazla | |
| Evre II | 26,15 | 26,16 | 18,43 | 1,33-114,6 | 0,085 |
| Evre IIIA | 22,85 | 13,54 | 20,40 | 4,20-49,47 | |
| Evre IIIB | 19,42 | 24,38 | 12,53 | 0,83-88,30 | |
| Evre IV | 9,99 | 8,41 | 7,90 | 2,83-26,33 | |

“Kruskal Wallis Testi” kullanıldı. Diğeri için “İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi” kullanıldı.

Tablo 21: Klinik evrenin progresyonsuz sağkalm süresine etkisi

| Klinik Evre | Progresyonsuz Sağkalm Süresi | | | | p |
|-------------|------------------------------|----------------|--------|----------------|-------|
| | Ortalama | Standart Sapma | Medyan | En Az-En Fazla | |
| Evre II | 14,29 | 10,82 | 9,93 | 1,33-49,27 | 0,321 |
| Evre IIIA | 14,88 | 9,58 | 12,57 | 3,37-39,20 | |
| Evre IIIB | 10,90 | 8,00 | 7,93 | 0,83-28,13 | |
| Evre IV | 8,53 | 7,32 | 7,9 | 1,47-22,13 | |

“Kruskal Wallis Testi” kullanıldı. Diğeri için “İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi” kullanıldı.



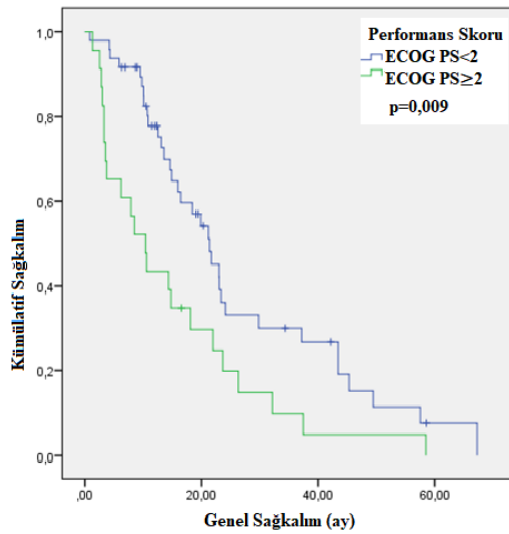
Şekil 4: Klinik evrenin genel sağkalm süresine etkisi

Performans durumuna göre ECOG PS 0 olan hastaların ortalama OS'si 22,27 ay, ECOG PS 1'lerin ortalama OS'si 25,26 ay, ECOG PS 2'lerin ortalama OS'si 18,85 ay, ECOG PS 3'lerin ortalama OS'si 14,94 ay ECOG PS 4'ün ortalama OS'si ise 1,33 ay olarak bulundu. Hastalar ECOG PS<2 ile ECOG PS≥2 olarak sınıflandırılıp OS ve PFS değerleri nonparametrik testlerle karşılaştırıldı. Performans skoru ECOG PS<2 olanların ECOG PS≥2 olanlardan medyan OS'si daha uzun (ECOG PS<2'in 17,43 ay, ECOG PS≥2'in 10,49 ay) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,038). Yine performans skoru ECOG PS<2 olanların ECOG PS≥2 olanlardan medyan PFS'si daha uzun (ECOG PS<2'in 10,10 ay, ECOG PS≥2'in 9,37 ay) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,035) (Tablo 22). Kaplan meier yöntemine göre performans skoru ECOG PS<2 olanların ECOG PS≥2 olanlardan genel sağkalım süresi daha uzun bulundu (Şekil 5) (p=0,009).

Tablo 22: Performans skorunun sağkalım sürelerine etkisi

| | PERFORMANS SKORU | | | | | | | | p |
|----------|------------------|----------------|--------|----------------|-----------|----------------|--------|----------------|--------------|
| | ECOG PS<2 | | | | ECOG PS≥2 | | | | |
| | Ortalama | Standart Sapma | Medyan | En Az-En Fazla | Ortalama | Standart Sapma | Medyan | En Az-En Fazla | |
| OS (ay) | 24,78 | 23,46 | 17,43 | 0,83-114,67 | 17,47 | 20,39 | 10,49 | 0,33-8,3 | 0,038 |
| PFS (ay) | 14,95 | 10,83 | 10,1 | 0,83-49,27 | 9,8 | 6,45 | 9,37 | 0,33-22,13 | 0,035 |

ECOG PS: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu Performans Skoru; OS: Genel Sağkalım süresi, PFS: Progresyonsuz sağkalım süresi
 "Mann Whitney U Testi kullanıldı. Diğeri için "İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi" kullanıldı.



Şekil 5: Performans skorunun genel sağkalım süresine etkisi

Patolojik alt tiplerden epiteloid tipte ortalama OS 24,8 ay, sarkomatoid tipte ortalama OS 7,51 ay, bifazik tipte ise ortalama OS 6,9 ay olarak bulundu. Hastalarımızın patolojik alt tipi tanımlanmış olanları epiteloid ve epiteloid olmayan tip olarak sınıflandırıp nonparametrik testlerle karşılaştırdığımızda epiteloid tipin medyan OS'si daha uzundu (epiteloid tip: 18,7 ay, epiteloid olmayan tip: 7,94 ay) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,043$) (Tablo 23). Epiteloid ve epiteloid olmayan tipler arasında PFS istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p=0,149$).

Tablo 23: Patolojik alt tipin sağkalım sürelerine etkisi

| | Patolojik Alt Tip | | | | | | | | P |
|----------|-------------------|----------------|--------|----------------|-----------------------|----------------|--------|----------------|--------------|
| | Epiteloid Tip | | | | Epiteloid Olmayan Tip | | | | |
| | Ortalama | Standart sapma | Medyan | En Az-En Fazla | Ortalama | Standart sapma | Medyan | En Az-En Fazla | |
| OS (ay) | 24,8 | 24,37 | 18,57 | 0,83-114,67 | 7,41 | 3,46 | 7,94 | 2,83-12,03 | 0,043 |
| PFS (ay) | 14,13 | 9,92 | 12,04 | 0,83-39,23 | 7,41 | 3,46 | 7,94 | 2,83-12,03 | 0,149 |

OS: Genel sağkalım süresi; PFS: Progresyonsuz sağkalım süresi süresi
 “Mann Whitney U Testi kullanıldı. Diğeri için “İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi” kullanıldı.

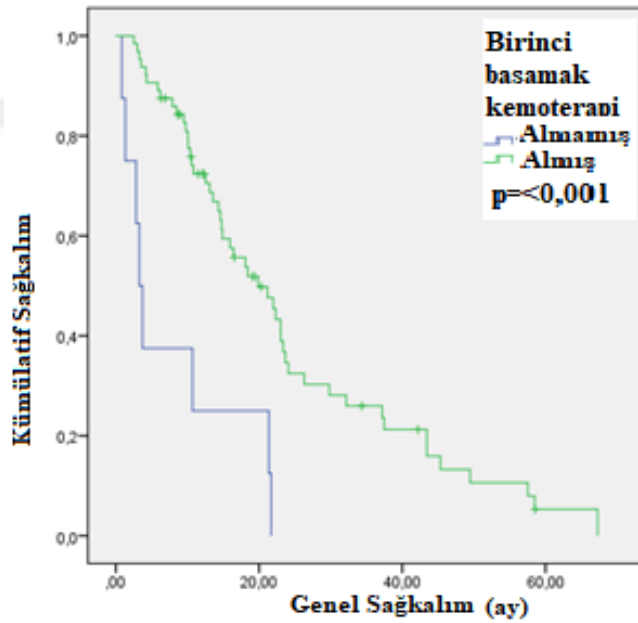
Birinci basamakta kemoterapi alan hastalar ile tedavi almayan hastaların sağkalım süreleri nonparametrik testlerle çalışıldığında birinci basamak kemoterapi tedavisi alan hastaların medyan OS'si, birinci basamak kemoterapi tedavisi almayan hastaların medyan OS'sinden daha uzun (sırasıyla 16,43 ay ve 3,51 ay) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,008$). Birinci basamakta kemoterapi alan hastaların medyan PFS'si almayan hastaların medyan PFS'sinden daha uzun bulundu (sırasıyla 9,87 ay ve 6,58 ay) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,192$) (Tablo 24). Kaplan meier yöntemi ile birinci basamak kemoterapi tedavisinin genel sağkalım süresine etkisi Şekil-6'da gösterilmiştir ($p=<0,001$).

Tablo 24: Birinci basamak kemoterapi tedavisinin sağkalım sürelerine etkisi

| | BİRİNCİ BASAMAK KEMOTERAPİ TEDAVİSİ | | | | | | | | p |
|----------|-------------------------------------|----------------|--------|-----------------|-----------|----------------|--------|----------------|--------------|
| | Almış | | | | Almamış | | | | |
| | Ortal ama | Standart Sapma | Medyan | En Az- En Fazla | Ortal ama | Standart Sapma | Medyan | En Az-En Fazla | |
| OS (ay) | 24,1 | 23,05 | 16,43 | 2,53-114,67 | 8,22 | 8,75 | 3,51 | 0,83-21,7 | 0,008 |
| PFS (ay) | 13,6 | 9,95 | 9,87 | 2,53-49,27 | 9,35 | 8,99 | 6,58 | 0,83-21,37 | 0,192 |

OS: Genel Sağkalım süresi; PFS: Progresyonsuz sağkalım süresi

“Mann Whitney U Testi kullanıldı. Diğeri için “İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi” kullanıldı.



Şekil 6: Birinci basamak kemoterapi tedavisinin genel sağkalım süresine etkisi

Opere olan hastaların nonparametrik analizle medyan OS’si opere olmayan hastaların OS’sinden daha uzun (opere olan: 23 ay, opere olmayan: 12,53 ay) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$). Opere olan hastaların opere olmayan hastalardan medyan PFS’si daha uzun bulundu (opere olan: 17 ay, opere olmayan: 9,3 ay) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,076$) (Tablo 25).

Tablo 25: Cerrahi tedavinin sağkalım sürelerine etkisi

| | CERRAHİ TEDAVİ | | | | | | | | p |
|-----------------|----------------|----------------|--------|----------------|----------|----------------|--------|----------------|--------------|
| | Almış | | | | Almamış | | | | |
| | Ortalama | Standart Sapma | Medyan | En Az-En Fazla | Ortalama | Standart Sapma | Medyan | En Az-En Fazla | |
| OS (ay) | 32 | 27,76 | 23 | 4,2-114,67 | 18,44 | 19,05 | 12,53 | 0,83-106,6 | 0,021 |
| PFS (ay) | 16,65 | 10,49 | 17 | 2,57-39,23 | 11,95 | 9,56 | 9,33 | 0,83-49,27 | 0,076 |

OS: Genel Sağkalım süresi; PFS: Progresyonsuz sağkalım süresi

“Mann Whitney U Testi kullanıldı. Diğeri için “İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi” kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmadaki amacımız malign plevral mezotelyoma tanılı hastalarımızın verilerini inceleyerek, klinik ve patolojik özelliklerini, uygulanan tedavi rejimlerini, sağkalım süresi ve sağkalım süresine etki edebilecek faktörleri belirlemektir.

Malign plevral mezotelyoma nadir görülen ancak prognozu kötü bir hastalıktır [12]. Hastalık tanısı konulduktan sonra medyan sağkalım süresi 8 ile 14 ay arasında değişmektedir [52, 186, 187]. Hastalık erkeklerde daha sık saptanmaktadır [187]. Asbest maruziyeti mezotelyoma gelişiminde en önemli etiyolojik faktör olup hastaların yaklaşık %90'ında mesleki maruziyet söz konusudur [9]. Hastalık genellikle ilk asbest temasından 35-40 yıl sonra ortaya çıkmaktadır [27]. Malign plevral mezotelyomanın diğer nedenleri erionit, göğüs duvarına radyasyon veya SV 40 olarak sayılabilir [26, 33, 38, 39, 188]. Hastaların başvuru semptomları en sık dispne ve göğüs ağrısıdır [189]. Bununla birlikte anoreksi, kilo kaybı, halsizlik gece terlemesi veya lokal tümör invazyonu sonucu vena kava superior obstrüksiyonu ve disfaji görülebilir [190].

Plevral sıvı varlığında patolojik tanının konulabilmesi için torasentez yapılarak plevral sıvının sitolojik olarak değerlendirilmesi ilk tarama testi olabilir ancak yeterince hassas bir tanı testi değildir. Antineoplastik tedavi planlanan hastalarda klinik evreleme bilgisini artırması, patolojik alt tipinin daha kesin belirlenebilmesi ve patolojik materyalde moleküler profillemeye gibi ek çalışmalara izin vermesi nedeniyle torakoskopik biyopsi yapılması önerilmektedir. Torakoskopik biyopsi yapılırken göğüs duvarına tümörün implantasyonunu önlemek için mümkün olan minimal insizyon ile yapılmalıdır ve insizyon mümkünse rezeksiyon yapılacak bölgede bulunmalıdır. Tümörün torakoskopik yaklaşımı engellemesi durumunda açık plevra biyopsisi önerilir. Torakoskopik veya açık plevra biyopsisine uygun olmayan ve torasentez sıvı sitoloji tanısal olmayan veya plevral sıvısı olmayan hastalarda iğne biyopsisi yapılabilir [10].

Tümör histolojik olarak WHO tarafından epiteloïd, sarkomatoid ve bifazik mezotelyoma olarak sınıflandırılmıştır [191]. Patolojik olarak MPM en sık akciğerin primer adenokarsinomunu ile karışabilir ve ayırıcı tanısında immünohistokimyasal

markerlar kullanılır. Bunlardan kalretinin, sitokeratin 5/6, WT-1, D2-40 mezotelyoma; CEA, B72.3, Bg8, Ber-EP4 ve MOC31 ise adenokarsinom markerları olarak kullanılabilir [64].

Tanı konulduktan hemen sonra hastalığın evresini belirlemek için BT, MRG ya da PET gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak hastalık evresi belirlenmelidir. Hastalığın patolojik alt tipine, hastalığın evresine ve hastanın ECOG PS'sine göre tedavide cerrahi, RT ve/veya kemoterapi ya da sadece destek tedavisi verilebilir. Epiteloid tip histolojiye sahip ameliyat edilebilecek ve ameliyatı tolere edebilecek, klinik olarak evre I-III MPM'li hastalara cerrahi rezeksiyon yapılması önerilmektedir [5]. MPM için bir operasyonla tam remisyon elde etmek teknik olarak imkansızdır; bu nedenle de cerrahi işlemlerin amacı azami sitoredüksiyon miktarı elde etmektir. Tedavi için iki temel cerrahi teknik vardır; EPP ve P/D [192]. Yapılan çalışmalarda P/D'nin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini ve EPP ile karşılaştırıldığında sağkalım süresinin kötü olmadığını göstermektedir. Bu nedenle hala EPP, seçilmiş vakalarda yapılsa bile; MPM'li hastalar için mümkün oldukça radikal P/D önerilmektedir [193, 194].

Performans skoru düşük (ECOG PS 2) olan seçilmiş hastalara tek başına kemoterapi veya tek başına palyatif tedavi verilebilirken, ECOG PS \geq 3 hastalara ise palyatif destek tedavisi verilmelidir [10]. Kemoterapi opere edilebilir hastalar için multimodal bir rejimin parçası olabileceği gibi inoperabl hastalarda ise tek başına önerilir [5]. Medikal olarak operabl evre I ile evre III arasında epiteloid tip MPM'li hastalar cerrahiden önce veya sonra kemoterapi alabilir. Tek başına kemoterapi ise medikal olarak inoperabl evre I'den IV'e kadar olan, operasyonu kabul etmeyen, sarkomatoid veya bifazik histolojisi olan hastalarda önerilmektedir [111, 127-129]. Hastalarda birinci basamak kemoterapide platin bazlı bir ajanla beraber pemetreksed ve folik asit ile B12 vitamini takviyesi önerilmektedir. Bu kombinasyona bevacizumab eklenmesi sağkalım süresini arttırabileceğinden kontrendikasyonu olmayan hastalara bevacizumab eklenebilir [10]. Gemsitabin/sisplatin kombinasyonu ise pemetreksed verilemeyen hastalar için faydalı olabilir [5]. Platin bazlı kombinasyon tedavisi için aday olmayan hastalarda birinci basamak seçeneklerinden tek ajan pemetreksed veya vinorelbin tercih edilebilir [145-147]. Birinci basamakta verilmediyse veya birinci basamak tedavide iyi yanıt alınmış ise pemetreksed ikinci

basamak tedavide de verilebilir. Vinorelbin veya gemsitabin de ikinci basamak tedavide seçilebilecek diğer ajanlardandır. Malign plevral mezotelyoma hastalarında ikinci basamak tedavisinde pembrolizumab veya nivolumab (ipilimumab içeren veya içermeyen) immün checkpoint inhibitörleri de kullanılabilir [5].

Radyoterapi tedavisi, göğüs ağrısı, bronş veya özofagus tıkanıklığı olan hastalarda, kemik ve beyin metastazlarında ve diğer mezotelyoma ile ilişkili semptomatik bölgelerin rahatlaması için palyatif tedavi olarak kullanılabilir [51, 92, 169]. Nüksü önlemek için girişim yollarının profilaktik ışınlanması önerilmemekte ancak girişim yollarında histolojik olarak pozitiflik bulunur ise adjuvan RT önerilmektedir [10, 168]. Ekstraplevral pnömonektomi uygulanan rezektabl MPM'li hastalarda lokal kontrolü sağlamak amaçlı hastalara adjuvan RT tavsiye edilir [5, 162-167]. Hastalara P/D veya genişletilmiş P/D yapılmışsa hemitorasik adjuvan RT verilebilir ancak bu potansiyel toksik bu rejimin yalnızca deneyimli bir merkezde verilmesi uygundur [10].

Çalışmalarda MPM tanılı hastaların medyan OS'si 10 ile 14 ay arasında bulunmuştur [11, 21, 22, 195]. Çalışmamızda medyan OS 14,9 ay, medyan PFS 9,87 ay bulundu. Tanı yaşı dünyada ve Türkiye'de yapılan çalışmalarda yaklaşık 62 olarak bulunmuştur [18, 23]. Çalışmamızda medyan tanı yaşı 63 bulundu. Yaş ile OS arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar mevcuttur [196]. Ancak literatürdeki çalışmaların çoğu tanı yaşı arttıkça OS'nin kısaldığını göstermiştir [183, 195, 197]. Çalışmamızda tanı yaşı arttıkça OS'nin kısaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ancak yaş ile PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Van Gerwen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MPM erkeklerde daha sık saptanmıştır [176]. Ancak çalışmamızda kadınlarda erkeklerden daha sık (kadın/erkek oranı 1,34:1) saptandı. Taioli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma kadınların erkeklerden 3 kat daha uzun sağkalım süresine sahip olabileceğini göstermiştir (5 yıllık sağkalım erkeklerde %4,5 iken kadınlarda %13,4 bulunmuş, $p < 0,0001$) [198]. Mencoboni ve arkadaşlarının çalışmasında ise cinsiyet ile OS arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [197]. Çalışmamızda cinsiyet ile hem OS hem de PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada OS ile sigara kullanımı ve ailede MPM öyküsü bulunması arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [199]. Berardi ve arkadaşlarının çalışmasında asbest öyküsü ve sigara öyküsü hem OS hem de PFS ile ilişkili bulunamamıştır [196]. Flores ve arkadaşlarının çalışması sigara kullanımı ile OS’nin kısaldığını göstermiştir [200]. Çalışmamızda sigara kullanımı ile OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bir çalışmada asbest maruziyeti ile OS arasında ilişkili bulunamamıştır [201]. Çalışmamızda asbest maruziyeti olduğu düşünülen hastalarda OS ve PFS ile anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Malign plevral mezotelyomalı hastaların başvuru semptomları en sık dispne ve göğüs ağrısıdır [189]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastalarımız %68’inde ön planda dispne, sonrasında öksürük ve ağrı şikayeti ile başvurduğu görüldü. Başvuru semptomları ile sağkalım süresi arasında istatistiksel çalışma yapılmadı. Ancak bazı çalışmalarda özellikle kilo kaybı ile başvuran hastalarda sağkalım süresinin kısaldığı tespit edilmiştir [202, 203]. Finn ve arkadaşlarının yaptığı postmortem bir çalışmada VKI’nın anatomik olarak ölüm sebebi bulunamayan MPM’li hastalarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur [46]. Morin ve arkadaşlarının çalışmasında VKI ile sağkalım süresi arasında ilişkili bulunamamıştır [204]. Yaptığımız çalışmada medyan VKI 25,68 olarak bulundu ve hem OS hem de PFS ile anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Patolojik alt tipi epiteloid olan hastaların OS’si, epiteloid olmayan hastalardan daha uzun bulunmuştur [205, 206]. Çalışmamızda patolojik alt tipi epiteloid olan hastaların OS’si, epiteloid olmayan hastalardan daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Progresyonsuz sağkalım süresi de epiteloid grupta daha uzun bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastalık yapılan çalışmalarda genellikle sağ plevrada saptanmıştır [8, 46, 199]. Bizim çalışmamızda tümör % 66,6 oranında sağ plevra yerleşimliydi. Bazı çalışmalarda tümörün sağ plevrada olmasının sağkalım süresini kısalttığı gösterilmiştir [200, 207]. Billé ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tümörü sağ plevrada olanların medyan OS’si 13,1 ay, sol plevrada olanların 14,3 ay olarak bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0,47$) [208].

Çalışmamızda hastalığın sağ veya sol plevrada olması ile hem OS hem de PFS arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Performans skoru iyi olan hastaların sağkalım süresinin yapılan çalışmalarda daha iyi olduğu gösterilmiştir [21, 209]. Ceresoli ve arkadaşlarının çalışmasında ECOG PS ile sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [210]. Çalışmamızda ECOG PS<2 olan hastaların hem OS'si hem de PFS'si ECOG PS≥2 olanlardan daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Japonya'da yapılan bir çalışmada klinik evre I-III'ün iyi prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur [211]. Wu ve arkadaşlarının çalışmasında klinik evre I/II'nin, klinik evre III/IV'ten daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$) [201]. Çalışmamızda evre II; evre IIIB ve evre IV'ten, evre IIIA; evre IIIB ve evre IV'ten daha uzun OS'ye sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Klinik evre ile PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Finlandiya'da 1010 hasta üstünde yapılan çalışmada kemoterapi tedavisi alan hastaların, kemoterapi tedavisi almayan hastalardan daha uzun OS'ye sahip olduğu saptanmıştır [212]. Yine Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerinden yapılan çalışma, kemoterapi tedavisi alan hastaların OS'lerinin kemoterapi tedavisi almayanlara göre uzadığını gösterir [213]. Yapılan Faz III çalışmada birinci basamak kemoterapide bir gruba tek ajan sisplatin diğer gruba sisplatin/pemetreksed ve folik asit ile B12 vitamini verilmiştir. Sisplatin/pemetreksed verilen grubun medyan OS'si daha uzun (sisplatin/pemetreksed 12,1 ay, tek ajan sisplatin verilen grubun ise 9,3 ay) bulunmuştur. ($p=0,02$) [132]. Karboplatin/pemetreksed ile sisplatin/pemetreksed sağkalımları karşılaştırılmış ve bir yıllık sağkalımları benzer bulunmuştur [144]. Hastalarımızın kemoterapi tedavisi alanların tamamına birinci basamak tedavide platin bazlı ajan (sisplatin veya karboplatin) ile pemetreksed tedavisi uygulanmıştır. Çalışmamızda birinci basamak kemoterapi tedavisi alan hastaların, birinci basamak kemoterapi tedavisi almayanlara göre OS'si daha uzun (birinci basamak kemoterapi alan=16,43 ay ve birinci basamak kemoterapi almayan=3,51 ay) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,008$). Progresyonsuz sağkalım süresi de birinci basamak kemoterapi alan hastalarda daha uzundu (sırasıyla 9,87 ay ve 6,58 ay) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Birinci basamak kemoterapi alan hastalarımızda

trombositopeni, nefropati, nötropeni, anemi yan etkileri saptanmıştır. Birinci basamak kemoterapi sonrası progresyon gelişmesi üzerine ikinci basamakta kemoterapi alan hasta sayımız yeterli olmadığından sağkalım analizi yapılamamıştır.

Cerrahi olan hastaların cerrahi olmayan hastalara göre daha fazla sağkalım süresine sahip olduğu saptanmıştır [214]. Çalışmamızda opere olan hastaların olmayan hastalara göre OS'si daha uzun bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Opere olan hastaların PFS'leri de opere olmayan hastalardan daha uzun bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bir çalışmada cerrahi seçeneklerinden P/D ile EPP arasında OS ve PFS karşılaştırılmış ancak anlamlı bir fark saptanmamıştır [215]. Çalışmamızda cerrahi tedavi alan hasta sayısı az olduğundan cerrahi seçenekleri arasında sağkalım yönünden analiz yapılamamıştır.

Lewis ve arkadaşlarının radyoterapinin sağkalım üzerine yaptıkları çalışmasında sadece cerrahi olanların OS'si 16,59 ay iken cerrahi sonrası RT tedavisi alanların OS'si 21,14 ay olarak bulunmuş ayrıca 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları daha yüksek saptanmıştır [216]. Çalışmamızda adjuvan RT alan hastaların yeterli sayıda olmaması nedeniyle sağkalım analizi yapılamamıştır.

Hemoglobin değerinin düşük olması yapılan bir çalışmada kötü prognozla ilişkili bir parametre olarak değerlendirilmiştir [217]. Edwards ve arkadaşlarının hemoglobin değeri ile prognozu ilişkisiz bulunduğu çalışmaları mevcuttur [218]. Bizim çalışmamızda hemoglobin değerinin hem OS hem de PFS ile anlamlı bir ilişkisi bulunamadı.

Akut ve kronik inflamasyonun teşhisinde yaygın olarak kullanılan CRP, özellikle gastrointestinal sistem malignitelerinin sağkalım veya tedavi sonrası prognostik belirleyicisi olarak kullanılabilir [219]. Malign plevral mezotelyomalı hastaların tedavi öncesi CRP değerlerinin prognoza etkisi değerlendirildiğinde CRP değerinin yüksekliği ile OS ve PFS arasında ters bir ilişki bulunmuştur [220, 221]. Çalışmamızda ise CRP ile OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Albümin seviyesi azaldıkça sağkalım süresinin kısaldığı çalışmalarca tespit edilmiştir [179, 181]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak albümin seviyesi arttıkça OS ve PFS uzamış tespit edildi ve bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Yapılan çalışmalarda MPM hastalarında yüksek CAR değeri ile kısa OS ve PFS arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur [180, 222]. Çalışmamızda CAR değeri ile OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Rahouma ve arkadaşlarının çalışmasında nötrofil sayısı ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır [223]. Billé ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nötrofil sayısı arttıkça sağkalım süresinin kısaldığı tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır [208]. Çalışmamızda nötrofil sayısı ile OS ve PFS arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Lenfosit sayısı ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada lenfosit sayısının yüksek olması OS'yi uzattığı tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [208]. Çalışmamızda ise lenfosit sayısı ile OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Tedavi öncesi artmış NLR değeri kısalım süresi ile ilişkisi bulunan çalışmalar mevcuttur [21, 184, 223]. Ancak bazı çalışmalarda NLR değeri prognostik bulunmamıştır [202]. Çalışmamızda NLR değeri ile OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Çalışmalarda PLT sayısı arttıkça sağkalım süresinin kısaldığı gösterilmiştir [21, 197, 208]. Ancak bazı çalışmalarda ise PLT sayısı ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [203, 223]. Çalışmamızda PLT sayısı ile OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Yapılan bir çalışmada AST değeri yüksek olan hastaların AST değeri düşük hastalardan daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu saptanmış ancak ALT değeri ile sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [185]. Bizim çalışmamızda ise AST değeri arttıkça OS'nin uzadığı istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir ilişki tespit edildi. Ancak çalışmamızdaki hastaların tamamının AST değerleri normal aralıktaydı bu nedenle önemsiz olarak değerlendirildi. Çalışmamızda tanı ALT değeri ile OS ve PFS ilişkili bulunamadı.

Latin Amerika'da yapılan çalışmada uzak organ metastazı en sık karaciğer ve kemik olarak tespit edilmiştir [224]. Nadiren de olsa bu hastalarda beyin metastazı tespit edilebilir [225]. Çalışmamızda hastalığın en sık kemiğe metastaz yaptığı tespit edildi. Sonrasında sırası ile karaciğere, omentuma, kas dokusuna, sürrenal beze ve deriye metastaz tespit edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada kliniğimize başvuran malign plevral mezotelyoma hastalarının demografik özellikleri, uygulanan tedaviler, sağkalım ve sağkalıma etki eden faktörler değerlendirildi. Çalışmamızdaki 75 hastanın 43'ü (%57,3) kadın, 32'si (%42,7) erkek ve hastaların medyan tanı yaşı 63'tü. En sık başvuru semptomu 51 hastada (%68) dispneydi. Asbest maruziyeti 41'inde (%63,1) mevcuttu. Aile öyküsü 6'sında (%9,2) mevcuttu. Hastaların 60'ına (%80) torakoskopik plevral biyopsi yöntemi ile tanı konulmuştur. Hastaların 50'sinde tümör(%66,6) sağ plevra yerleşimliydi. Hastaların 38'inin (%50,7) patolojik alt tipi epiteloid idi. Hastaların 50'si (%66,6) ECOG PS<2 idi. Hastaların %89,3'ü kemoterapi tedavisi (sadece kemoterapi, kemoterapi+RT, kemoterapi+cerrahi, kemoterapi+cerrahi+RT) almıştır. Birinci basamak kemoterapi sonrası trombositopeni, nefropati, nötropeni ve anemi yan etkileri görüldü. Hastalarda kemik, karaciğer, omentum, kas dokusu, sürrenal bez ve deri metastazı gözlendi. Hastaların OS ve PFS'si sırası ile 14,9 ve 9,87 ay bulundu. Genç yaş, epiteloid tip, ECOG PS<2, tedavi almış olmak (kemoterapi, cerrahi, RT), yüksek albümin iyi prognostik faktör olarak saptandı.

Malign plevral mezotelyoma nadir görülen ve prognozu kötü bir hastalıktır. Hastaların sağkalımını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır ve tüm dünyada bu konu üzerinde yapılan çalışmalara göre bu faktörler toplumlar arasında bile farklılık gösterebilmektedir. Hastalığın nadir olması nedeniyle tedaviye yönelik faz III çalışmalar az sayıdadır. Malign plevral mezotelyoma tedavisinde son on yılda çok fazla gelişme olmadı. Çok merkezli, daha fazla sayıda hastanın alındığı randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Robinson B.W. ve Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*, 2005. 353(15): p. 1591-603.
2. Tischoff I., Neid M., Neumann V. ve ark. Pathohistological diagnosis and differential diagnosis. *Recent Results Cancer Res*, 2011. 189: p. 57-78.
3. Finley D.J. ve Rusch V.W. Anatomy of the pleura. *Thorac Surg Clin*, 2011. 21(2): p. 157-63, vii.
4. Ögetürk M. Plevra Anatomisi ve Histolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005. 1(32): p. 1-5.
5. Ettinger D.S., Wood D.E., Stevenson J. ve ark. Malignant Pleural Mesothelioma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*, 2019. Version 2.2019: p. 1-45.
6. Karpathiou G., Stefanou D. ve Froudarakis M.E. Pleural neoplastic pathology. *Respir Med*, 2015. 109(8): p. 931-43.
7. Hanna L. ve Macbeth F. Mesothelioma in *Practical Clinical Oncology*. 2008. p. 328-335.
8. Pass H.I., Carbone M., Krug L.M. ve ark. *Cancer: principles & practice of oncology*. 2015. 1738-1761.
9. Yates D., Corrin B., Stidolph P. ve ark. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax*, 1997. 52(6): p. 507-512.
10. Kindler H.L., Ismaila N., Armato S.G. ve ark. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2018. 36(13): p. 1343-1373.
11. Meyerhoff R.R., Yang C.F., Speicher P.J. ve ark. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res*, 2015. 196(1): p. 23-32.
12. Rusch V.W., Giroux D., Kennedy C. ve ark. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol*, 2012. 7(11): p. 1631-9.

13. Pass H.I., Giroux D., Kennedy C. ve ark. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: a report from the IASLC staging committee. *J Thorac Oncol*, 2014. 9(6): p. 856-64.
14. Bianchi C. ve Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos. *Ind Health*, 2007. 45(3): p. 379-87.
15. Rahman N.M., Ali N.J., Brown G. ve ark. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*, 2010. 65 Suppl 2: p. ii54-60.
16. Cagle P.T. ve Allen T.C. Pathology of the pleura: what the pulmonologists need to know. *Respirology*, 2011. 16(3): p. 430-438.
17. Delgermaa V., Takahashi K., Park E.K. ve ark. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ*, 2011. 89(10): p. 716-24, 724a-724c.
18. Taioli E., Wolf A.S., Camacho-Rivera M. ve ark. Determinants of survival in malignant pleural mesothelioma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) study of 14,228 patients. *PloS one*, 2015. 10(12): p. e0145039.
19. Selikoff I.J., Hammond E.C. ve Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer*, 1980. 46(12): p. 2736-2740.
20. Musk A.W., Olsen N., Alfonso H. ve ark. Predicting survival in malignant mesothelioma. *Eur Respir J*, 2011. 38(6): p. 1420-4.
21. Linton A., Pavlakis N., O'connell R. ve ark. Factors associated with survival in a large series of patients with malignant pleural mesothelioma in New South Wales. *British journal of cancer*, 2014. 111(9): p. 1860.
22. Mazurek J.M., Syamlal G., Wood J.M. ve ark. Malignant Mesothelioma Mortality - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017. 66(8): p. 214-218.
23. Metintas S., Batirel H.F., Bayram H. ve ark. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *Int J Environ Res Public Health*, 2017. 14(11).

24. Carbone M., Kratzke R.A. ve Testa J.R. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol*, 2002. 29(1): p. 2-17.
25. Organization W.H. Elimination of asbestos-related diseases. 2006, Geneva: World Health Organization.
26. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis*, 2013. 34(7): p. 1413-9.
27. Lanphear B.P. ve Buncher C.R. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *JOM*, 1992. 34(7): p. 718-721.
28. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occupational and environmental medicine*, 1999. 56(8): p. 505-513.
29. Atabey E. Türkiye'de asbest, eriyonit, kuvars ve diğer mineral tozları ve etkileri. 2009: Maden Tetkik ve Arama Genel Müdürlüğü.
30. Atabey E. Muğla ili tıbbi jeolojik unsurları ve halk sağlığı. Muğla: Muğla Belediyesi Yayınları-13, 2013. 412.
31. Atabey E. Türkiye'de doğal jeolojik genel unsurlar ve halk sağlığı (Tıbbi Jeoloji). 1. Tıbbi Jeoloji Sempozyum Kitabı (Ed. E. Atabey). TMMOB Jeoloji Mühendisleri Odası Yayınları, 2006. 95: p. 27-52.
32. M.T.A. Tokat İli Maden ve Enerji Kaynakları. 2010; Available from: http://www.mta.gov.tr/v3.0/sayfalar/bilgi-merkezi/maden_potansiyel_2010/Tokat_Madenler.pdf.
33. Carbone M., Baris Y.I., Bertino P. ve ark. Erionite exposure in North Dakota and Turkish villages with mesothelioma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011. 108(33): p. 13618-13623.
34. Baumann F., Buck B.J., Metcalf R.V. ve ark. The presence of asbestos in the natural environment is likely related to mesothelioma in young individuals and women from Southern Nevada. *Journal of thoracic oncology*, 2015. 10(5): p. 731-737.
35. Emri S.A. The Cappadocia mesothelioma epidemic: its influence in Turkey and abroad. *Annals of translational medicine*, 2017. 5(11).

36. Chang E.T., Lau E.C., Mowat F.S. ve ark. Therapeutic radiation for lymphoma and risk of second primary malignant mesothelioma. *Cancer Causes & Control*, 2017. 28(9): p. 971-979.
37. Goodman J.E., Nascarella M.A. ve Valberg P.A. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes & Control*, 2009. 20(8): p. 1237-1254.
38. Chirieac L.R., Barletta J.A., Yeap B.Y. ve ark. Clinicopathologic characteristics of malignant mesotheliomas arising in patients with a history of radiation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(36): p. 4544-4549.
39. Tward J.D., Wendland M.M., Shrieve D.C. ve ark. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 2006. 107(1): p. 108-115.
40. Teta M.J., Lau E., Scurman B.K. ve ark. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2007. 109(7): p. 1432-1438.
41. Bocchetta M., Elias S., De Marco M.A. ve ark. The SV40 large T antigen-p53 complexes bind and activate the insulin-like growth factor-I promoter stimulating cell growth. *Cancer research*, 2008. 68(4): p. 1022-1029.
42. Ohar J.A., Cheung M., Talarchek J. ve ark. Germline BAP1 mutational landscape of asbestos-exposed malignant mesothelioma patients with family history of cancer. *Cancer research*, 2016. 76(2): p. 206-215.
43. Mossman B.T., Lippmann M., Hesterberg T.W. ve ark. Pulmonary endpoints (lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 2011. 14(1-4): p. 76-121.
44. Sorensen L.T. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg*, 2012. 255(6): p. 1069-79.

45. Madsen P.H., Laursen C.B. ve Davidsen J.R. Diagnostic delay in malignant pleural mesothelioma due to physicians fixation on history with non-exposure to asbestos. *BMJ Case Rep*, 2013. 2013.
46. Finn R.S., Brims F.J., Gandhi A. ve ark. Postmortem findings of malignant pleural mesothelioma: a two-center study of 318 patients. *Chest*, 2012. 142(5): p. 1267-1273.
47. Roca E. ve Astoul P. Malignant pleural mesothelioma signs and symptoms. *Lung Cancer Management*, 2015. 4(5): p. 205-209.
48. Serman D.H. ve Albelda S.M. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology*, 2005. 10(3): p. 266-283.
49. Bech C. ve Sørensen J.B. Polyneuropathy in a patient with malignant pleural mesothelioma: a paraneoplastic syndrome. *Journal of Thoracic Oncology*, 2008. 3(11): p. 1359-1360.
50. Matsui H., Nishinaka K., Oda M. ve ark. Trousseau syndrome due to pleural mesothelioma. *The neurologist*, 2007. 13(4): p. 205-208.
51. Van Zandwijk N., Clarke C., Henderson D. ve ark. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*, 2013. 5(6): p. E254-307.
52. Scherpereel A., Astoul P., Baas P. ve ark. 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(3): p. 479-95.
53. Bacchus L., Shah R.D., Chung J.H. ve ark. ACR Appropriateness Criteria Review ACR Appropriateness Criteria(R) Occupational Lung Diseases. *J Thorac Imaging*, 2016. 31(1): p. W1-3.
54. Armato S.G., 3rd, Coolen J., Nowak A.K. ve ark. Imaging in pleural mesothelioma: A review of the 12th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*, 2015. 90(2): p. 148-54.
55. Armato S.G., 3rd, Labby Z.E., Coolen J. ve ark. Imaging in pleural mesothelioma: a review of the 11th International Conference of the

- International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*, 2013. 82(2): p. 190-6.
56. Kao S.C., Yan T.D., Lee K. ve ark. Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(3): p. 602-5.
 57. Greillier L., Cavailles A., Fraticelli A. ve ark. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*, 2007. 110(10): p. 2248-52.
 58. Henderson D.W., Reid G., Kao S.C. ve ark. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. *J Clin Pathol*, 2013. 66(10): p. 847-53.
 59. Paintal A., Raparia K., Zakowski M.F. ve ark. The diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology: a reappraisal and results of a multi-institution survey. *Cancer Cytopathol*, 2013. 121(12): p. 703-7.
 60. Seely J.M., Nguyen E.T., Churg A.M. ve ark. Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology. *European journal of radiology*, 2009. 70(3): p. 485-491.
 61. Wang Z.J., Reddy G.P., Gotway M.B. ve ark. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics*, 2004. 24(1): p. 105-119.
 62. Galateau-Salle F., Attanoos R., Gibbs A.R. ve ark. Lymphohistiocytoid variant of malignant mesothelioma of the pleura: a series of 22 cases. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(5): p. 711-6.
 63. Husain A.N., Colby T.V., Ordonez N.G. ve ark. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*, 2018. 142(1): p. 89-108.
 64. Husain A.N., Colby T., Ordonez N. ve ark. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus

- statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med, 2013. 137(5): p. 647-67.
65. Husain A.N., Colby T.V., Ordonez N.G. ve ark. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med, 2009. 133(8): p. 1317-31.
 66. Lee A.F., Gown A.M. ve Churg A. IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. The American journal of surgical pathology, 2013. 37(3): p. 421-426.
 67. Churg A., Cagle P., Colby T.V. ve ark. The fake fat phenomenon in organizing pleuritis: a source of confusion with desmoplastic malignant mesotheliomas. The American journal of surgical pathology, 2011. 35(12): p. 1823-1829.
 68. Righi L., Duregon E., Vatrano S. ve ark. BRCA1-associated protein 1 (BAP1) immunohistochemical expression as a diagnostic tool in malignant pleural mesothelioma classification: a large retrospective study. Journal of Thoracic Oncology, 2016. 11(11): p. 2006-2017.
 69. Fritchie K.J., Carver P., Sun Y. ve ark. Solitary fibrous tumor: is there a molecular relationship with cellular angiofibroma, spindle cell lipoma, and mammary-type myofibroblastoma? American journal of clinical pathology, 2012. 137(6): p. 963-970.
 70. Schirosi L., Lantuejoul S., Cavazza A. ve ark. Pleuro-pulmonary solitary fibrous tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 88 cases confirming the prognostic value of de Perrot staging system and p53 expression, and evaluating the role of c-kit, BRAF, PDGFRs (α/β), c-met, and EGFR. The American journal of surgical pathology, 2008. 32(11): p. 1627-1642.
 71. De Perrot M., Fischer S., Bründler M.-A. ve ark. Solitary fibrous tumors of the pleura. The Annals of thoracic surgery, 2002. 74(1): p. 285-293.

72. Kaplan M.A., Tazelaar H.D., Hayashi T. ve ark. Adenomatoid tumors of the pleura. *The American journal of surgical pathology*, 1996. 20(10): p. 1219-1223.
73. Bégueret H., Galateau-Salle F., Guillou L. ve ark. Primary intrathoracic synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 40 t (X; 18)-positive cases from the French Sarcoma Group and the Mesopath Group. *The American journal of surgical pathology*, 2005. 29(3): p. 339-346.
74. Sahn S.A. Malignancy metastatic to the pleura. *Clinics in chest medicine*, 1998. 19(2): p. 351-361.
75. Ahmadzadehfar H., Palmedo H., Strunk H. ve ark. False positive 18F-FDG-PET/CT in a patient after talc pleurodesis. *Lung Cancer*, 2007. 58(3): p. 418-21.
76. Nguyen N.C., Tran I., Hueser C.N. ve ark. F-18 FDG PET/CT characterization of talc pleurodesis-induced pleural changes over time: a retrospective study. *Clin Nucl Med*, 2009. 34(12): p. 886-90.
77. Pilling J., Dartnell J.A. ve 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(4): p. 215-9.
78. Rice D.C., Steliga M.A., Stewart J. ve ark. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*, 2009. 88(3): p. 862-8; discussion 868-9.
79. Pilling J.E., Stewart D.J., Martin-Ucar A.E. ve ark. The case for routine cervical mediastinoscopy prior to radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004. 25(4): p. 497-501.
80. Grossebner M.W., Arifi A.A., Goddard M. ve ark. Mesothelioma--VATS biopsy and lung mobilization improves diagnosis and palliation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. 16(6): p. 619-23.
81. Amin M.B. ve Edge S.B. *AJCC cancer staging manual*. 2017: Springer. 1-1024.

82. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. ve ark. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982. 5(6): p. 649-55.
83. Bonomi M., De Filippis C., Lopci E. ve ark. Clinical staging of malignant pleural mesothelioma: current perspectives. *Lung Cancer (Auckl)*, 2017. 8: p. 127-139.
84. Rusch V.W. ve Giroux D. Do we need a revised staging system for malignant pleural mesothelioma? Analysis of the IASLC database. *Ann Cardiothorac Surg*, 2012. 1(4): p. 438-48.
85. Frick A.E., Nackaerts K., Moons J. ve ark. Combined modality treatment for malignant pleural mesothelioma: a single-centre long-term survival analysis using extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018.
86. Shaikh F., Zauderer M.G., Von Reibnitz D. ve ark. Improved Outcomes with Modern Lung-Sparing Trimodality Therapy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 2017. 12(6): p. 993-1000.
87. De Perrot M., Feld R., Cho B.C. ve ark. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(9): p. 1413-8.
88. Krug L.M., Pass H.I., Rusch V.W. ve ark. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(18): p. 3007.
89. Bolukbas S., Manegold C., Eberlein M. ve ark. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer*, 2011. 71(1): p. 75-81.
90. Weder W., Stahel R.A., Bernhard J. ve ark. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*, 2007. 18(7): p. 1196-202.
91. Sugarbaker D.J., Flores R.M., Jaklitsch M.T. ve ark. 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(1): p. 54-63; discussion 63-5.
92. Baldini E.H. Radiation therapy options for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. 21(2): p. 159-63.
 93. Baldini E.H. External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin*, 2004. 14(4): p. 543-8.
 94. Hunt B.M., Farivar A.S., Vallieres E. ve ark. Thoracoscopic talc versus tunneled pleural catheters for palliation of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg*, 2012. 94(4): p. 1053-7; discussion 1057-9.
 95. Arapis K., Caliandro R., Stern J.B. ve ark. Thoracoscopic palliative treatment of malignant pleural effusions: results in 273 patients. *Surg Endosc*, 2006. 20(6): p. 919-23.
 96. Aelony Y. ve Yao J.F. Prolonged survival after talc poudrage for malignant pleural mesothelioma: case series. *Respirology*, 2005. 10(5): p. 649-55.
 97. Schulze M., Boehle A.S., Kurdow R. ve ark. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg*, 2001. 71(6): p. 1809-12.
 98. Petrou M., Kaplan D. ve Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusions. The complementary role talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer*, 1995. 75(3): p. 801-5.
 99. Baas P., Fennell D., Kerr K. ve ark. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2015. 26(suppl_5): p. v31-v39.
 100. Scherpereel A., Astoul P., Baas P. ve ark. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *European Respiratory Journal*, 2010. 35(3): p. 479-495.
 101. Kaufman A.J. ve Flores R.M. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*, 2011. 12(2): p. 201-16.

102. Kim S., Bull D.A., Garland L. ve ark. Is There a Role for Cancer-Directed Surgery in Early-Stage Sarcomatoid or Biphasic Mesothelioma? *Ann Thorac Surg*, 2019. 107(1): p. 194-201.
103. Rice D., Rusch V., Pass H. ve ark. 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(8): p. 1304-12.
104. Bolukbas S., Eberlein M., Fisseler-Eckhoff A. ve ark. Radical pleurectomy and chemoradiation for malignant pleural mesothelioma: the outcome of incomplete resections. *Lung Cancer*, 2013. 81(2): p. 241-6.
105. Sugarbaker D.J., Wolf A.S., Chirieac L.R. ve ark. Clinical and pathological features of three-year survivors of malignant pleural mesothelioma following extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011. 40(2): p. 298-303.
106. Friedberg J.S. The state of the art in the technical performance of lung-sparing operations for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. 25(2): p. 125-43.
107. Tsao A.S., Wistuba I., Roth J.A. ve ark. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(12): p. 2081-90.
108. Taioli E., Van Gerwen M., Mihalopoulos M. ve ark. Review of malignant pleural mesothelioma survival after talc pleurodesis or surgery. *J Thorac Dis*, 2017. 9(12): p. 5423-5433.
109. Teh E., Fiorentino F., Tan C. ve ark. A systematic review of lung-sparing extirpative surgery for pleural mesothelioma. *J R Soc Med*, 2011. 104(2): p. 69-80.
110. Cao C., Tian D., Park J. ve ark. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 2014. 83(2): p. 240-5.
111. Bovolato P., Casadio C., Bille A. ve ark. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol*, 2014. 9(3): p. 390-6.

112. Kindler H.L. Surgery for mesothelioma? The debate continues. *Lancet Oncol*, 2011. 12(8): p. 713-4.
113. Rice D. Surgical therapy of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res*, 2011. 189: p. 97-125.
114. Maziak D.E., Gagliardi A., Haynes A.E. ve ark. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary. *Lung Cancer*, 2005. 48(2): p. 157-69.
115. Gadgeel S P.H. Malignant mesothelioma. *Commun Oncol* 2006, 2006.
116. Schipper P.H., Nichols F.C., Thomse K.M. ve ark. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg*, 2008. 85(1): p. 257-64; discussion 264.
117. Nakas A., Von Meyenfeldt E., Lau K. ve ark. Long-term survival after lung-sparing total pleurectomy for locally advanced (International Mesothelioma Interest Group Stage T3-T4) non-sarcomatoid malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012. 41(5): p. 1031-6.
118. Bille A., Belcher E., Raubenheimer H. ve ark. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: experience of Guy's and St Thomas' hospitals. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. 60(5): p. 289-96.
119. Zahid I., Sharif S., Routledge T. ve ark. Is pleurectomy and decortication superior to palliative care in the treatment of malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011. 12(5): p. 812-7.
120. Shahin Y., Wellham J., Jappie R. ve ark. How successful is lung-preserving radical surgery in the mesothelioma and radical surgery-trial environment? A case-controlled analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011. 39(3): p. 360-3.
121. Flores R.M., Pass H.I., Seshan V.E. ve ark. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. 135(3): p. 620-6, 626.e1-3.
122. Sugarbaker D.J., Jaklitsch M.T., Bueno R. ve ark. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. 128(1): p. 138-46.

123. Yan T.D., Boyer M., Tin M.M. ve ark. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: outcomes of treatment and prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. 138(3): p. 619-24.
124. Halstead J.C., Lim E., Venkateswaran R.M. ve ark. Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*, 2005. 31(3): p. 314-20.
125. Spaggiari L., Marulli G., Bovolato P. ve ark. Extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma: an Italian multicenter retrospective study. *Ann Thorac Surg*, 2014. 97(6): p. 1859-65.
126. Hasani A., Alvarez J.M., Wyatt J.M. ve ark. Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for Trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol*, 2009. 4(8): p. 1010-6.
127. Blomberg C., Nilsson J., Holgersson G. ve ark. Randomized Trials of Systemic Medically-treated Malignant Mesothelioma: A Systematic Review. *Anticancer Res*, 2015. 35(5): p. 2493-501.
128. Kelly R.J., Sharon E. ve Hassan R. Chemotherapy and targeted therapies for unresectable malignant mesothelioma. *Lung Cancer*, 2011. 73(3): p. 256-63.
129. Ellis P., Davies A.M., Evans W.K. ve ark. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*, 2006. 1(6): p. 591-601.
130. Kondola S., Manners D. ve Nowak A.K. Malignant pleural mesothelioma: an update on diagnosis and treatment options. *Ther Adv Respir Dis*, 2016. 10(3): p. 275-88.
131. Raynaud C., Greillier L., Mazieres J. ve ark. Management of malignant pleural mesothelioma: a French multicenter retrospective study (GFPC 0802 study). *BMC Cancer*, 2015. 15: p. 857.
132. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J. ve ark. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2003. 21(14): p. 2636-44.
133. Krug L.M. An overview of chemotherapy for mesothelioma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2005. 19(6): p. 1117-36, vii.

134. Ceresoli G.L., Zucali P.A., Mencoboni M. ve ark. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*, 2013. 109(3): p. 552-8.
135. Kim J.S., Lim S.Y., Hwang J. ve ark. A Case Report of Primary Pericardial Malignant Mesothelioma Treated with Pemetrexed and Cisplatin. *J Korean Med Sci*, 2017. 32(11): p. 1879-1884.
136. Carteni G., Manegold C., Garcia G.M. ve ark. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer*, 2009. 64(2): p. 211-8.
137. Zalcman G., Mazieres J., Margery J. ve ark. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2016. 387(10026): p. 1405-1414.
138. Katirtzoglou N., Gkiozos I., Makrilia N. ve ark. Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Clin Lung Cancer*, 2010. 11(1): p. 30-5.
139. Ceresoli G.L., Zucali P.A., Favaretto A.G. ve ark. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2006. 24(9): p. 1443-8.
140. Castagneto B., Botta M., Aitini E. ve ark. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol*, 2008. 19(2): p. 370-3.
141. Arrieta O., Lopez-Macias D., Mendoza-Garcia V.O. ve ark. A phase II trial of prolonged, continuous infusion of low-dose gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014. 73(5): p. 975-82.
142. Van Haarst J.M., Baas P., Manegold C. ve ark. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*, 2002. 86(3): p. 342-5.

143. Nowak A.K., Byrne M.J., Williamson R. ve ark. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer*, 2002. 87(5): p. 491-6.
144. Santoro A., O'Brien M.E., Stahel R.A. ve ark. 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(7): p. 756-63.
145. Scagliotti G.V., Shin D.M., Kindler H.L. ve ark. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2003. 21(8): p. 1556-61.
146. Taylor P., Castagneto B., Dark G. ve ark. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol*, 2008. 3(7): p. 764-71.
147. Muers M.F., Stephens R.J., Fisher P. ve ark. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2008. 371(9625): p. 1685-94.
148. Abdel-Rahman O. ve Kelany M. Systemic therapy options for malignant pleural mesothelioma beyond first-line therapy: a systematic review. *Expert Rev Respir Med*, 2015. 9(5): p. 533-49.
149. Zucali P.A., Simonelli M., Michetti G. ve ark. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer*, 2012. 75(3): p. 360-7.
150. Hossfeld D.K., Sherman C.D., Love R.R. ve ark. *Manual of clinical oncology*. 2012: Springer Science & Business Media. 49-102.
151. Jassem J., Ramlau R., Santoro A. ve ark. 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(10): p. 1698-704.

152. Stebbing J., Powles T., Mcpherson K. ve ark. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 2009. 63(1): p. 94-7.
153. Zauderer M.G., Kass S.L., Woo K. ve ark. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 2014. 84(3): p. 271-4.
154. Manegold C., Symanowski J., Gatzemeier U. ve ark. 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(6): p. 923-7.
155. Van Meerbeeck J.P., Baas P., Debruyne C. ve ark. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer*, 1999. 85(12): p. 2577-82.
156. Scherpereel A., Mazieres J., Greillier L. ve ark. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(2): p. 239-253.
157. Zalcman G., Mazieres J. ve Greillier L. Second or 3rd line nivolumab (nivo) or nivo plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: updated results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial. LBA58 PR.) European Society for Medical Oncology, Madrid, Spain, 2017.
158. Alley E.W., Lopez J., Santoro A. ve ark. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*, 2017. 18(5): p. 623-630.
159. Disselhorst M., Harms E., Van Tinteren H. ve ark. OA 02.02 Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017. 12(11): p. S1746.
160. Quispel-Janssen J., Zago G., Schouten R. ve ark. OA13. 01 A phase II study of nivolumab in malignant pleural mesothelioma (NivoMes): with

- Translational Research (TR) biopies. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017. 12(1): p. S292-S293.
161. Scherpereel A., Mazieres J., Greillier L. ve ark. Second-or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial. 2017, American Society of Clinical Oncology.
 162. Gupta V., Mychalczak B., Krug L. ve ark. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2005. 63(4): p. 1045-1052.
 163. Gupta V., Krug L.M., Laser B. ve ark. Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 2009. 4(6): p. 746-750.
 164. Bölükbas S., Manegold C., Eberlein M. ve ark. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer*, 2011. 71(1): p. 75-81.
 165. Hasani A., Alvarez J.M., Wyatt J.M. ve ark. Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for Trimodality therapy in Western Australia. *Journal of Thoracic Oncology*, 2009. 4(8): p. 1010-1016.
 166. Baldini E.H., Recht A., Strauss G.M. ve ark. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *The Annals of thoracic surgery*, 1997. 63(2): p. 334-338.
 167. Rusch V.W., Rosenzweig K., Venkatraman E. ve ark. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2001. 122(4): p. 788-795.
 168. Clive A.O., Taylor H., Dobson L. ve ark. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre,

- open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(8): p. 1094-1104.
169. Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist*, 2011. 16(3): p. 359-65.
170. Van Thiel E.R., Surmont V.F. ve Van Meerbeeck J.P. Malignant pleural mesothelioma: when is radiation therapy indicated? *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011. 11(4): p. 551-60.
171. Hasegawa S., Okada M., Tanaka F. ve ark. Trimodality strategy for treating malignant pleural mesothelioma: results of a feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation (Japan Mesothelioma Interest Group 0601 Trial). *International journal of clinical oncology*, 2016. 21(3): p. 523-530.
172. Işıkdoğan A., Yumuk F., Ak G. ve ark. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartları Rehberi, ed. M. Metintaş. 2014.
173. Krug L.M., Pass H.I., Rusch V.W. ve ark. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(18): p. 3007-13.
174. Thieke C., Nicolay N.H., Sterzing F. ve ark. Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol*, 2015. 10: p. 267.
175. Kadota K., Suzuki K., Sima C.S. ve ark. Pleomorphic epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma: a clinicopathological review and conceptual proposal to reclassify as biphasic or sarcomatoid mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(5): p. 896-904.
176. Van Gerwen M., Alpert N., Wolf A. ve ark. Prognostic Factors of Survival in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma; an analysis of the National Cancer Data Base. *Carcinogenesis*, 2019.

177. Amin W., Linkov F., Landsittel D.P. ve ark. Factors influencing malignant mesothelioma survival: a retrospective review of the National Mesothelioma Virtual Bank cohort. *F1000Res*, 2018. 7: p. 1184.
178. Ghanim B., Hoda M.A., Winter M.-P. ve ark. Pretreatment serum C-reactive protein levels predict benefit from multimodality treatment including radical surgery in malignant pleural mesothelioma: a retrospective multicenter analysis. *Annals of surgery*, 2012. 256(2): p. 357-362.
179. Yao Z.-H., Tian G.-Y., Yang S.-X. ve ark. Serum albumin as a significant prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Tumor Biology*, 2014. 35(7): p. 6839-6845.
180. Yoshida N. ve Baba H. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio May Predict the Long-Term Outcome in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *Annals of surgical oncology*, 2018. 25(6): p. 1471-1472.
181. Ootshi T., Kataoka Y., Kaku S. ve ark. Prognostic Impact of Inflammation-related Biomarkers on Overall Survival of Patients with Inoperable Malignant Pleural Mesothelioma. *In Vivo*, 2018. 32(2): p. 445-450.
182. Tanrikulu A.C., Abakay A., Kaplan M.A. ve ark. A clinical, radiographic and laboratory evaluation of prognostic factors in 363 patients with malignant pleural mesothelioma. *Respiration*, 2010. 80(6): p. 480-487.
183. Herndon J.E., Green M.R., Chahinian A.P. ve ark. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*, 1998. 113(3): p. 723-31.
184. Chen N., Liu S., Huang L. ve ark. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8(34): p. 57460-57469.
185. Zhang A., Cao S., Jin S. ve ark. Elevated aspartate aminotransferase and monocyte counts predict unfavorable prognosis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Neoplasma*, 2017. 64(1): p. 114-122.
186. Yates D.H., Corrin B., Stidolph P.N. ve ark. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax*, 1997. 52(6): p. 507-12.

187. Beckett P., Edwards J., Fennell D. ve ark. Demographics, management and survival of patients with malignant pleural mesothelioma in the National Lung Cancer Audit in England and Wales. *Lung Cancer*, 2015. 88(3): p. 344-8.
188. Manfredi J.J., Dong J., Liu W.-j. ve ark. Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. *Cancer research*, 2005. 65(7): p. 2602-2609.
189. Robinson B.W., Musk A.W. ve Lake R.A. Malignant mesothelioma. *Lancet*, 2005. 366(9483): p. 397-408.
190. Rudd R.M. Malignant mesothelioma. *Br Med Bull*, 2010. 93: p. 105-23.
191. Galateau-Salle F., Churg A., Roggli V. ve ark. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*, 2016. 11(2): p. 142-54.
192. Schirren M., Sponholz S., Oguzhan S. ve ark. [Surgical therapy of malignant pleural mesothelioma]. *Chirurg*, 2016. 87(5): p. 455-66.
193. Wolf A.S. ve Flores R.M. Current Treatment of Mesothelioma: Extrapleural Pneumonectomy Versus Pleurectomy/Decortication. *Thorac Surg Clin*, 2016. 26(3): p. 359-75.
194. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S. ve Athanassiadi K. Updated meta-analysis of survival after extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2019. 67(3): p. 312-320.
195. Wang S., Ma K., Chen Z. ve ark. A Nomogram to Predict Prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma. *World J Surg*, 2018. 42(7): p. 2134-2142.
196. Berardi R., Fiordoliva I., De Lisa M. ve ark. Clinical and pathologic predictors of clinical outcome of malignant pleural mesothelioma. *Tumori*, 2016. 102(2): p. 190-5.
197. Mencoboni M., Filiberti R.A., Taveggia P. ve ark. Clinical Features and Treatment Outcome of Malignant Pleural Mesothelioma. *Oncol Res Treat*, 2017. 40(6): p. 364-369.
198. Taioli E., Wolf A.S., Camacho-Rivera M. ve ark. Women with malignant pleural mesothelioma have a threefold better survival rate than men. *Ann Thorac Surg*, 2014. 98(3): p. 1020-4.

199. Sezer A., Sumbul A.T., Abali H. ve ark. Malignant pleural mesothelioma: a single-center experience in Turkey. *Med Sci Monit*, 2014. 20: p. 825-32.
200. Flores R.M., Zakowski M., Venkatraman E. ve ark. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *Journal of Thoracic Oncology*, 2007. 2(10): p. 957-965.
201. Wu T.-H., Lee L.J.-H., Yuan C.-T. ve ark. Prognostic factors and treatment outcomes of malignant pleural mesothelioma in Eastern Asian patients—A Taiwanese study. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2019. 118(1): p. 230-236.
202. Meniawy T.M., Creaney J., Lake R.A. ve ark. Existing models, but not neutrophil-to-lymphocyte ratio, are prognostic in malignant mesothelioma. *Br J Cancer*, 2013. 109(7): p. 1813-20.
203. Borasio P., Berruti A., Bille A. ve ark. Malignant pleural mesothelioma: clinicopathologic and survival characteristics in a consecutive series of 394 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008. 33(2): p. 307-13.
204. Morin E., Blais N., Tehfe M. ve ark. Impact of different risk factors on survival of malignant pleural mesothelioma. 2018, American Society of Clinical Oncology.
205. Edwards J.G., Swinson D.E., Jones J.L. ve ark. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest*, 2003. 124(5): p. 1916-23.
206. Flores R.M., Zakowski M., Venkatraman E. ve ark. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol*, 2007. 2(10): p. 957-65.
207. Ak G., Metintas S., Metintas M. ve ark. Prognostic factors according to the treatment schedule in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 2009. 4(11): p. 1425-30.
208. Billé A., Krug L.M., Woo K.M. ve ark. Contemporary analysis of prognostic factors in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016. 11(2): p. 249-255.

209. Gonlugur U. ve Gonlugur T.E. Prognostic factors for 100 patients with malignant pleural mesothelioma. *Arch Environ Occup Health*, 2010. 65(2): p. 65-9.
210. Ceresoli G., Grosso F., Zucali P. ve ark. Prognostic factors in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: results of a multicenter survey. *British journal of cancer*, 2014. 111(2): p. 220.
211. Gemba K., Fujimoto N., Aoe K. ve ark. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol*, 2013. 52(4): p. 803-8.
212. Laaksonen S., Ilonen I., Kuosma E. ve ark. Malignant pleural mesothelioma in Finland: regional and gender variation. *Acta Oncol*, 2019. 58(1): p. 38-44.
213. Wang S., Ma K., Chen Z. ve ark. A nomogram to predict prognosis in malignant pleural mesothelioma. *World journal of surgery*, 2018. 42(7): p. 2134-2142.
214. Domen A., De Laet C., Vanderbruggen W. ve ark. Malignant pleural mesothelioma: single-institution experience of 101 patients over a 15-year period. *Acta Chir Belg*, 2017. 117(3): p. 157-163.
215. Kai Y., Tsutani Y., Tsubokawa N. ve ark. Prolonged post-recurrence survival following pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Oncol Lett*, 2019. 17(3): p. 3607-3614.
216. Lewis G.D., Dalwadi S.M., Farach A. ve ark. The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Pleural Mesothelioma. *Ann Surg Oncol*, 2019.
217. Edwards J., Abrams K., Leverment J. ve ark. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax*, 2000. 55(9): p. 731-735.
218. Spirtas R., Connelly R.R. ve Tucker M.A. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *International journal of cancer*, 1988. 41(4): p. 525-530.
219. Wang C.S. ve Sun C.F. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J*, 2009. 32(5): p. 471-82.

220. Pinato D.J., Mauri F.A., Ramakrishnan R. ve ark. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*, 2012. 7(3): p. 587-594.
221. Nojiri S., Gemba K., Aoe K. ve ark. Survival and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective study of 314 patients in the west part of Japan. *Japanese journal of clinical oncology*, 2010. 41(1): p. 32-39.
222. Takamori S. ve Takenoyama M. ASO Author Reflections: C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Prognostic Factor in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: What Does the Novel Index Represent? *Ann Surg Oncol*, 2018. 25(Suppl 3): p. 958-959.
223. Rahouma M., Aziz H., Ghaly G. ve ark. Survival in Good Performance Malignant Pleural Mesothelioma Patients; Prognostic Factors and Predictors of Response. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017. 18(8): p. 2073-2078.
224. Rojas L., Cardona A.F., Trejo-Rosales R. ve ark. Characteristics and long-term outcomes of advanced pleural mesothelioma in Latin America (MeSO-CLICaP). *Thorac Cancer*, 2019. 10(3): p. 508-518.
225. Yamagishi T., Fujimoto N., Miyamoto Y. ve ark. Brain metastases in malignant pleural mesothelioma. *Clin Exp Metastasis*, 2016. 33(3): p. 231-7.