

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'NDA TAKİP EDİLEN  
MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMALI HASTALARDA  
KEMOTERAPİYE YANITIN KÜRLER ARASINDA TORAKS ÇKBT  
İLE MODİFİYE RECIST VE TÜMÖR VOLÜMÜ KARŞILAŞTIRILMASI  
VE PROGNOZA ETKİSİNİ TESPİT ETMEK

Dr. Furkan Ertürk URFALI

Radyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2013



T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'NDA TAKİP EDİLEN  
MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMALI HASTALARDA  
KEMOTERAPİYE YANITIN KÜRLER ARASINDA TORAKS ÇKBT  
İLE MODİFİYE RECIST VE TÜMÖR VOLÜMÜ KARŞILAŞTIRILMASI  
VE PROGNOZA ETKİSİNİ TESPİT ETMEK

Dr. Furkan Ertürk URFALI

Radyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Ragıp ÖZKAN

ESKİŞEHİR  
2013

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Furkan Ertürk URFALI'ya ait "Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen malign plevral mezotelyomalı hastalarda kemoterapiye yanıtın kürler arasında Toraks ÇKBT ile modifiye RECIST ve tümör volümü karşılaştırılması ve prognoza etkisini tespit etmek" adlı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 05.02.2013

Jüri Başkanı Prof.Dr.Ragıp ÖZKAN  
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Mahmut KEBAPÇI  
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr.Cüneyt ÇALIŞIR  
Radyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu' nun  
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana daima yol gösteren değerli hocam Prof.Dr. Ragıp ÖZKAN'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri esirgemeyen Prof.Dr. Tamer KAYA, Prof.Dr. Baki ADAPINAR, Prof.Dr. Mahmut KEBAPÇI, Prof.Dr. Nevbahar AKÇAR DEĞİRMENCİ, Doç.Dr. Cüneyt ÇALIŞIR, Yrd.Doç.Dr. Suzan ŞAYLISOY, Yrd.Doç.Dr. Berat ACU ve Yrd.Doç.Dr. Taylan KARA'ya; tezimin hazırlanmasında deneyimleriyle destek veren Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında görevli sayın hocalarım Prof.Dr. Muzaffer METİNTAŞ ve Doç.Dr. Güntülü AK'a; tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalında görevli değerli hocam Prof.Dr.Selma METİNTAŞ'a destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Urfalı, F.E. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen malign plevral mezotelyomalı hastalarda kemoterapiye yanıtın kürler arasında Toraks ÇKBT ile modifiye RECIST ve tümör volümü karşılaştırılması ve prognoza etkisini tespit etmek. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Bu çalışma, histopatolojik olarak MPM tanılı 32 hastanın kemoterapi tedavisine yanıtının toraks ÇKBT ile değerlendirilmesiyle gerçekleştirildi. Çalışmaya Mart 2010-Mayıs 2012 tarihleri arasındaki ÇKBT tetkikleri dahil edildi. Tüm hastalara platin temelli kemoterapi kombinasyon tedavisi verildi. ÇKBT çekimi mevcut literatüre uygun protokollerle çalışıldı. Kemoterapi tedavisi sonrasında yanıt değerlendirmede tek boyutlu lineer ölçümler ile üç boyutlu volüm ölçümleri kullanıldı. Üç boyutlu tümör volüm ölçümü bilgisayar destekli yarı otomatik segmentasyon ile hesaplandı. Tek boyutlu ölçümlerin yanıt sınıflandırmasında, Modifiye RECIST kriterleri esas alındı. Tek boyutlu ölçümler ile tümör volümünde tedavi sonrasında % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmalar arasında mükemmele yakın uyum izlendi. Kemoterapiye yanıt değerlendirmede tümör volümündeki fark için sağkalım ile uyumlu yanıt kriterleri bulmak amacıyla ROC analizi yapıldı. Tümör volümünde kemoterapi tedavisi sonrasında % 40 tümör volümü regresyonu, evre ve MPM histolojik alt tipinden bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Modifiye RECIST kriterlerinin kullanıldığı tek boyutlu ölçümlerde ise kemoterapiye yanıt grupları arasında sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Sonuç olarak tümör volümünün bilgisayar destekli ölçümü, değerlendiren kişiden bağımsız ve daha doğru bir veri sağlamaktadır. Tümör volümünün hesaplanmasındaki gelişmelere paralel olarak tedaviye yanıt kriterlerinin her bir malignite tipi için geniş kapsamlı hasta gruplarında sağkalım analizleriyle düzenlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: bilgisayar destekli tümör volüm ölçümü, ÇKBT, kemoterapi, malign plevral mezotelyoma, yanıt değerlendirme

## ABSTRACT

**Urfah, F.E. Evaluation of chemotherapy response in malign pleural mesothelioma using MDCT : comparison of modified RECIST and tumor volume measurements and their effectiveness on predicting prognosis. Eskisehir Osmangazi University, Department of Radiology, Eskisehir, 2013.** MDCTs of a total 32 patients , performed between March 2010 – May 2012, were included in this study. All patients were diagnosed with malign pleural mesothelioma histopathologically and all received platinum – based chemotherapy combinations. Linear and 3D volumetric measurements were used to evaluate chemotherapy response. 3D tumor volume measurements were performed with computer assisted semi- automated segmentation method. Response classifications using linear measurements were based on modified RECIST criteria. After chemotherapy, an almost perfect agreement was found between linear measurements and response classifications using % 65 regression – % 73 progression criteria on tumor volume. A ROC analysis was performed in order to determine response criteria which will show consistence between tumor volume changes and survival rates. After therapy, a % 40 regression in tumor volume was found to be a risk factor which is independent of tumor stage or tumor histological type. Using linear measurements and modified RECIST criteria, no statistically significant difference was found between survival rates of chemotherapy response groups. In conclusion, computer aided tumor volume measurements are more accurate and less operator dependent. With the recent developments in tumor volume measurement methods, treatment response criteria should be rearranged for each tumor type using the results of survival analyses that are obtained from larger patient populations.

**Key Words:** chemotherapy, computer aided tumor volume measurement, malign pleural mesothelioma, MDCT, response evaluation.

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Patogenez	6
2.5. Patoloji	7
2.6. Klinik	9
2.7. Görüntüleme	10
2.8. Serum ve Plevral Sıvı Laboratuar Bulguları	11
2.9. Tanı	12
2.10. Evreleme	14
2.11. Prognoz	16
2.12. Tedavi	17
2.12.1. Cerrahi	17
2.12.2. Kemoterapi	18
2.12.3. Radyoterapi	19
2.12.4. Kombine Tedavi	20
2.12.5. Destek Tedavisi	20
2.13. Yeni Tedavi Uygulamaları	21
2.13.1. Gen Tedavisi	21



2.13.2. Fotodinamik Tedavi	22
	Sayfa
2.13.3. İmmünoterapi	23
2.14. Tedaviye Yanıt Değerlendirme	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ADH	Antidiüretik Hormon
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
ÇKBT	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
EMA	Epitelial Membran Antijen
HSVtk	Herpes simpleks virüs timidin kinaz
IMIG	International Mesothelioma Interest Group
KPiB	Kapalı Plevra İğne Biyopsisi
MPM	Malign plevral mezotelyoma
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PACS	Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
SMRP	Serum mesothelin ilişkili protein
SV-40	Simian virüs-40
US	Ultrasonografi

## ŞEKİLLER

	Sayfa
3.1. Kemoterapi tedavisine yanıt değerlendirmede tek boyut (kısa-aks) ölçüm örneği	26
3.2. Kemoterapi tedavisine yanıt değerlendirmede bilgisayar destekli volüm ölçüm örneği	27

## TABLOLAR

	Sayfa
1.1. Butchart evreleme sistemi	14
1.2. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (T; tumor)	15
1.3. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (N; node)	16
1.4. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (M;metastaz)	16
1.5. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (Evre)	16
1.6. WHO yanıt kriterlerinin matematiksel karşılığı	24
4.1. Çalışmanın grubunun genel özellikleri	31
4.2. Çalışma grubunun bazı özelliklerine göre kemoterapi öncesi volüm(V1)ve kemoterapi sonrası (V2) ortalama ve ortanca değerleri	32
4.3. % 65 regresyon – % 73 progresyon kriterlerine göre yapılan sınıflandırmada, kemoterapi tedavisi sonrasındaki tümör volümü farkının yanıt grubu ilişkisi	33
4.4. Lineer ölçümlerde modifiye RESİCT Kriterlerine (% 30 regresyon ve % 20 progresyon ) göre yapılan sınıflandırmada, kemoterapi tedavisi sonrasındaki tümör volümü farkı ile yanıt grubu ilişkisi	34
4.5. Tümör volümünde % 50 regresyon –%15 progresyon kriterlerine göre yapılan sınıflandırmada, kemoterapi tedavisi sonrasında tümör volüm farkının yanıt grubu ilişkisi	35
4.6. Çalışma grubundaki hastaların sağkalım eğrisi	36
4.7. Kemoterapi tedavisine yanıt kriterlerine göre elde olunan sınıflandırmaların sağkalım ile ilişkisi	37
4.8. Tek boyutlu ölçümler ile volüm değerlerinde % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmaların birbiriyle uyum değerlendirmesi	37
4.9. Tek boyutlu ölçümler ile volüm değerlerinde % 50 regresyon-% 15 progresyon kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmaların birbiriyle uyum değerlendirmesi	38

	Sayfa
4.10. Kemoterapi tedavisi sonrası tümör volümünde, tedavi öncesi volüme göre % 40 regresyon eşik değerinin, prognoz için duyarlılık ve özgüllüğü	38
4.11. Kemoterapi tedavisine yanıtta, tümör volümünde % 40 regresyonun sağkalım ile ilişkisi	39

## 1. GİRİŞ

Mezotelyoma, mezotel hücrelerinden köken alan, plevra, periton ve perikardi döşeyen mezotelyal örtünün primer tümörüdür. “Amerika Birleşik Devletleri”nde malign plevral mezotelyoma (MPM)’ ya bağlı ölüm sayısının önümüzdeki 40 yılda 72.000 olacağı öngörülmüş olup mortalite oranı tüm dünyada artmaktadır (1). Türkiye’de yılda 600 civarında olgu çıkması beklenmektedir (2). Bu seyrin 2030’ lu yıllara değin sürmesi beklenmektedir (3).

Bu hastalığa yakalananların çoğunda tek taraflı plevra tutulumu olur. Ancak lokal olarak ilerlemiş hastalar için evrensel olarak kabul edilmiş standart bir tedavi yoktur. Cerrahi, kemoterapi ve radyasyon gibi multimodalite MPM yaklaşımlarının kullanıldığı birçok çalışmanın sonuçları çelişkilidir (4,5). Ayrıca diğer malign hastalıkların küratif ve palyatif tedavisinde kullanılan radyoterapinin de potansiyel bir MPM nedeni olduğu yakın zamanda kanıtlanmıştır (6,7).

MPM tedavisine verilen yanıtın değerlendirildiği çalışmalar, hastaların sağkalım oranlarını arttırmak için yeni ilaçların araştırılması konusunda teşvik edici olmuşlardır. Bu nedenle, bu terapilere verilecek yanıtın doğru şekilde belirlenmesi için uygun tedavi ve metodoloji hakkında bulguların elde edilmesi klinik açıdan çok önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) hem normal hem de anormal yapıların anatomik detaylarını gösterebildiği için tanı, evreleme ve yanıtın değerlendirilmesi için primer bir görüntüleme yöntem olup kolay ulaşılabilmesi önemli avantajlarından (8-11).

Tedaviye yanıt değerlendirmesi için, bidimansiyonel “Dünya Sağlık Örgütü” (WHO) kriterleri (12) ve sonrasında unidimansiyonel RECIST kriterleri (13) klinik pratik ve çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak, MPM tipik olarak plevra çevresinde bir halka şeklinde yayılır. Bu nedenle standart linear tümör ölçümlerinin tedaviye yanıt değerlendirmede kullanımı tartışmalıdır. Tümör morfolojisine ve tümör büyümesinin belirgin olduğu aksın farklılığına bağlı olarak, tek boyutlu standart ölçümler, tedaviye verilen yanıtın belirlenmesini güçleştirir.

Çalışmalar MPM’de tedavi yanıtın değerlendirilmesinde standart RECIST kriterlerinin yetersiz olduğunu göstermişlerdir (14-16). MPM morfolojisi ve büyüme

paterni göz önünde bulundurularak, göğüs duvarına ve mediastinuma dik doğrultuda tümör kalınlığının ölçülmesini öneren modifiye RECIST kriterleri yakın zamanda yayınlanmıştır. Modifiye RECIST kriterleri MPM'in kemoterapi tedavisine yanıtının değerlendirilmesi amacıyla klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (17). MPM'nin çevresel ve aksial büyüme göstermesi nedeniyle linear ölçüm tümör yükündeki değişikliğin tam olarak doğru şekilde belirleyemez.

Ceresoli ve ark. (15) yanıt değerlendirmesi için BT teknolojisinin ve yeni tekniklerinin önemini vurgulamışlardır. Günümüzde tedavi yanıt değerlendirme için tümör volümlerinin otomatik/yarı-otomatik yöntemlerle analizi büyük önem kazanmıştır.

Bu çalışmada patolojik olarak MPM tanısı konulmuş hastalarda kemoterapi tedavisine tümör yanıtının değerlendirilmesinde, modifiye RECIST ile bilgisayar destekli yarı otomatik segmentasyon ile yapılan volümetrik ölçümleri karşılaştırmak ve sağkalım ile ilişkilerini belirlemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

1767' de Lieutant ve 1819'da Laennec tarafından plevral tümörlerden söz edilmiştir. Mezotelyoma terimi ise ilk kez 1924 yılında, plevranın primer tümörü olarak 33yaşında bir tekstil işçisinde tanımlanmıştır (18). Etyolojisindeki özgün endüstriyel ilişkinin yol açtığı medikal ve hukuksal sorunlar nedeniyle, mezotelyoma görülme sıklığının yol açacağı sorunların üstünde popüler bir hastalık olarak algılanmaktadır (5). 1960 yılında Wagner ve arkadaşlarının, Güney Afrika'lı asbest madeni işçileri üzerinde yaptıkları çalışma sonucu, asbestin mezotelyoma etyolojisinde yer aldığı kabul edilmiştir. Mesleki asbest maruziyetine bağlı olarak erkeklerde daha sık görülmektedir. Ayrıca artmış yaş ile birlikte riskin artacağı bildirilmektedir. MPM tedavisinde farklı tedavi seçeneklerinin ve sağkalım ile ilişkilerinin sonuçları çelişkili olup bununla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (6,19,20).

### 2.1. Tanım

Plevral tümörlerin büyük bir kısmı metastatik neoplazilerden kaynaklanmakta olup, primer tümörlerinin oranı % 2-3'ü geçmemektedir. Submezotelyal multipotent mezenşimal hücrelerden köken alan mezotelyumlardan veya daha derin stromal hücrelerden gelişebilen mezotelyomalar, "Malign mezotelyoma" ve "fibröz mezotelyoma (soliter fibröz mezotelyoma)" olmak üzere iki guruba ayrılır (21,22).

Plevranın soliter fibröz tümörü, tüm mezotelyoma olgularının yaklaşık % 10' undan (21,22), malign plevral mezotelyoma ise olguların büyük kısmından sorumludur. Her iki grup tümörün köken aldığı hücreler, ortaya çıkış ve gelişim seyirleri farklıdır. Dolayısıyla klinik davranış, histopatolojik değerlendirme, tedavi şekil ve sonuçları da farklılık gösterir.



## 2.2. Etyoloji

Benign mezotelyomalarda etyoloji belirsizdir ve çok az olguda asbest lifleri gösterilmiştir. Asbest ve eritoniit MPM etyolojisinde bilinen, her ikisi de mineral lif olan iki önemli nedendir.. MPM tanısı almış olguların, serilere göre değişmekle birlikte, % 70-90'ında asbest teması olduğu bildirilmektedir (23,24).

Asbest özgül bir molekül olmayıp lifsi yapıda doğal fibröz bir silikattır. Amfibol ve serpentine olarak iki ana gruba ayrılır (25). İlk gruptaki asbest tipleri olan tremolit, actinolit, amosit, krokidolit ve antofillit lifleri, serpentine grubunda yer alan krisotil tip asbest liflerine göre daha uzun, daha sert ve biyolojik yıkıma daha dayanıklıdır (26).

Amfibol tip liflerin biyolojik ortamdan atılım yarı-yılı 7 yıldır (27). Hem fiziksel yapı farklılığı hem de atılım süresi nedeniyle amfibol tip asbest liflerinin biyolojik yapılara daha riskli olduğu öne sürülmüştür. Krisotil ile mezotelyoma arasındaki ilişki açık değildir. Ancak çok yüksek düzeyde maruziyeti ya da diğer asbest türleriyle birlikte olan maruziyet durumunda mezotelyomaya yol açabileceği düşünülmektedir.

Asbest lifleri için karsinojeniteyi belirleyen kimyasal yapıdan çok fiziksel yapı olarak düşünülmektedir. Boy:en oranı 3.1'den fazla olan liflerin karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Liflerin boy:en oranı arttıkça karsinojenitesi artar. Yani ince-uzun lifler güçlü karsinojenik etki gösterir (26).

Ekonomik değeri olan asbest türleri: "krisotil", "krokidolit" ve "amosit"dir. Endüstride kullanılan tip olan "krisotil" dünyadaki asbest pazarının %95'ini oluşturur. Asbest maruziyeti sadece mineralin çıkarılması ve işlenmesi sırasında ortaya çıkmaz. Özellikle "krisotil" ve "tremolit" belli bölgelerde kaya ve toprak katmanı içinde yaygın şekilde bulunabilir. Mesleksi maruziyet öyküsü olmadan çevresel asbest maruziyeti özellikle Türkiye için önemli bir sorundur. MPM, akciğer kanseri ve asbestozis riski bu bölgelerde belirgin olarak artmıştır (29).

Fibröz bir yapı özelliğine sahip olan eriyonit lifleri asbest liflerine göre çok daha güçlü karsinojendir (30). Bazı MPM olgu serilerinde, mineral lif teması olmayan olgu oranının % 30'a ulaşması, ayrıca çocukluk çağında da mezotelyoma

saptanması, MPM etyolojisinde başka nedenlerin de etkin olabileceğini göstermektedir (31).

Simian virüs-40 (SV -40)' ın karsinojenik etkisinin ve bazı kanserlerle olan ilişkisinin saptanmasını takiben yapılan kapsamlı çalışmalarda, bazı insan mezotelyoma hücrelerinde SV-40 benzeri genetik diziler gösterilmiştir. Yaygın kullanılan bir polio aşısı olan "Salk Aşısı", bazı ülkelerde çok sayıda insanın SV-40 ile kontaminasyonunun en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Bazı çalışmalarda SV-40'ın, krokidolit temaslı hamsterlarda MPM gelişmesine yol açtığı belirtilmiştir. Böylece SV-40'ın, mineral teması olanlarda mezotelyoma gelişimi için ko-karsinojenik etki yaptığı konusunda kanaatler oluşmuştur (32).

Radyoterapi uygulanmış olgularda radyoterapi sahasında ya da komşu alanlarda 7 ile 36 yıl sonra MPM gelişimi bildirilmiştir (6, 7, 33). Tanı amacıyla kullanılan "Thorium dioksit" in (Thorotrast) intraplevral ekstrevasyonu sonucunda ise iki olguda MPM geliştiği rapor edilmiştir. Kronik irritasyon ve inflamasyonun MPM etyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Geçmiş yıllarda tüberküloz tedavisi amacıyla uygulanan yapay pnömotoraksa ve kalsifik plevral tüberküloza sekonder bildirilmiş olgular da bulunmaktadır (34, 35).

MPM'nin bazı ailelerde ve tek yumurta ikizlerinde daha sık saptanması mezotelyoma gelişiminde genetik yatkınlığın rolü olabileceğini düşündürmektedir (33). Ancak Ürgüp'ün bir köyünde yapılan epidemiyolojik çalışmada (36, 37) köye dışarıdan gelerek yaşayan MPM 'lı olgular bildirilmiştir. Bu hastaların varlığı çevresel temasın MPM etyolojisindeki primer rolünü vurgulamaktadır.

### 2.3. Epidemiyoloji

MPM tanılı hastaların yaklaşık % 60 -90 (ortalama % 80) 'ında asbest temasına dair öykü mevcuttur (23,24). MPM normal populasyon için oldukça ender bir tümör olup görülme sıklığı, bir yıl için milyonda 1 ile 2.2 arasında bildirilmektedir (35,38). Asbest maruziyetinin olduğu ülkelerde insidans yüksektir. Erkeklerde insidansın yüksek olması mesleki ilişki nedeniyledir.

Asbest kullanımı 1980'li yıllarda yasaklanmıştır. MPM olgu sayısı yasaklanmasından bu yana gelişmiş ülkelerdeki en yüksek düzeyine ulaşmaktadır (39,40). ABD'de, yıllık 2200 olgu ile hastalığın çıkabileceği en yüksek sıklığa

ulaştığı kabul edilmektedir (41). Avrupa'da yıllık olgu sayısı yıllık 9000 civarındadır (42). Endüstrileşmenin güçlü olmadığı toplumlarda bu oranın daha düşük olması beklenir (43). Ancak Çin, Rusya ve Hindistan kökenli krisotil tip asbestin, bazı gelişmekte olan ülkelerde kullanımına devam edilmesi önümüzdeki yıllarda artan bir MPM sorununa yol açacaktır. Önümüzdeki 30 yıl boyunca tüm dünyada 300.000'den fazla olgu beklenmesi doğaldır.

Asbest karışımı toprak ülkemizin bazı yerlerinde "Ak toprak" veya "çorak toprak" adıyla anılmaktadır. Evlerin çatısında ısı ve su yalıtımı için, duvarlarında ise sıva-badana amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. "Ak toprak" kullanımı 1980'li yılların sonuna dek yoğun biçimde devam etmiştir. Kırsal alanda, aktoprağın kontamine olduğu asbest lifleri esas olarak tremolit ve veya aktinolitdir (24). "Ak toprak" yerini kireçe bırakmasına rağmen halen bazı kırsal bölgelerde asbest teması devam etmektedir. Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas ve Diyarbakır'ın bazı köyleri Türkiye'de en yoğun temas bölgeleridir (44,45).

Ticari değeri olan asbest tipleri krokidolit , amosit ve krisotildir (38). MPM, latent periodu mesleksi temasta ortalama 30-40 yıl olup çevresel temaslarda değişiklik gösterir. Mesleksi temasta MPM saptanma yaşı yaklaşık 6. dekattır. Eriyonit ile temaslı MPM olgularında ortalama yaş daha düşük olup bu fark olasılıkla eriyonitin daha kanserojen olması ile ilişkilidir. Endüstrileşmiş ülkelerde, MPM olgu serilerinde erkek/kadın oranı 10/1-3/1 olup kırsal alanda risk eşittir.

Türkiye'deki insidans oranları hakkında sağlıklı veriler bulunmamaktadır. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul gören İzmir Kanser Kayıt Merkezi (KIDEM)'nin belirlemelerine göre Ege bölgemizde ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızı erkekler için 0,7/100.000, kadınlar için 0,3/100.000 kişiyil'dır (46). Prof. Dr. İzzettin Barış, Nevşehir-Ürgüp civarındaki köylerde Erionit'in MPM etyolojisindeki yeri ve epidemiyolojik özelliklerini göstermiştir (47). Ülkemizde asbest temasının yaklaşık 1990'lı yıllarda azaldığı göz önünde bulundurulursa, MPM insidansının 2020 'li yıllara kadar mevcut seviyede sürmesi düşünülmektedir (48).

#### **2.4. Patogenez**

Asbest liflerinin pariyetal plevraya ulaşmasının iki yolla olabileceği düşünülmektedir. Bunlardan birinci asbest lifleri inhale edildikten sonra aerodinamik yapıları nedeni ile kolaylıkla akciğer periferine ulaşır. Daha sonra distal endotelyumdan intersitisyel alana girerek visseral plevraya ve komşuluk yolu ile pariyetal plevraya erişir. İkinci yol ise lenfatik dolaşıma katılan liflerin retrograd yol ile pariyetal plevraya ulaşmasıdır (49). Plevral boşluktaki asbest lifleri, lenfatik klerens ile paralel olarak pariyetal plevradaki stomaların ağzında kümeler yaparak birikir (50).

Lifler fiziksel özellikleri nedeni ile makrofajlar tarafından tam olarak fagozite edilemez ve enzimler, sitokinler ile superoksit radikalleri ortaya çıkar. Oluşan oksijen ve nitrojen radikalleri DNA hasarı meydana getirir. Ayrıca asbest liflerinin genetik elemanlara yaptıkları fiziksel travma sonucu mitoz sırasında kromozom anomalileri, hücresel hasar ve artmış tamir aktivitesi meydana gelir (51). Hasar atakları tekrarlar ve sıklaşırsa proliferasyon eşliğinde hücresel onkogenler aktive olabilir. Sonuç olarak tümör baskılayıcı genler baskılanır, p53 sunusu azalır ve hücresel proliferasyon sırasında genetik değişikliğe yol açarak malign dönüşüme neden olur.

## 2.5. Patoloji

MPM pariyetal plevradan aynı anda birkaç yerden orjin alarak büyür ve genellikle tek taraflı olup hemitoraksın alt yarısından başlar. Tümör plevral boşluğa doğru tubuler/papiller uzantılar oluşturarak büyürken yer çekimi etkisi ile diaphragmatik yüzeye doğru kümeler halinde dökülür. Tümör hücrelerinin alt plevral yüzeylere ekilimi yeni tümöral alanlar oluşturur (52). Yeni nodüllerin oluşumu ve büyüüp birleşmesi sonucunda akciğerleri ve komşu yapıları zırh gibi saran geniş yüzeyli tümöral kitle oluşur.

MPM teşhisi deneyimli patologlar tarafından bile karar verilmesi zor bir teşhistir. Mezotel hücre hiperplazisine ya da diğer malign tümörlere ait olan benign inflamatuvar ve reaktif oluşumlar, patolojik incelemede mezotelyomayı taklit edebilir (53). Aktif tümörün varlığına karşın, tekrarlanan sitolojik incelemeler ve biopsilerde tümör saptanmayabilir.

Işık mikroskopisinde tümör olduğu ispatlanmasına karşın, adenokarsinom ve mezotelyoma ayırt edilemez. Ayırımın tam olarak yapılabilmesi için çoğu kez ileri

histokimyasal, immunohistokimyasal ve hatta bazen elektron mikroskopisi incelemeleri gerekebilir.

Tanı döneminde ve erken seyirde toraks dışı lenfojen-hematojen metastazlar enderdir. Ancak hastalığın geç döneminde olguların en az yarısında metastaz gelişir. Malign mezotelyoma epitelyal, sarkomatoid (mezenkimal) ve ikisinin özelliğini taşıyan miks tip olarak üç temel histolojik tipe ayrılır. Ayrıca dezmoplastik mezotelyoma olarak isimlendirilen, hücresel elemandan fakir dördüncü bir tip daha vardır. Bazı yazarlar dezmoplastik mezotelyomayı, sarkomatöz tipin alt grubu olarak kabul etmektedir (54). Serilerde olguların büyük çoğunluğunu (yaklaşık %50) epitelyal tip oluştururken, ikinci sırayı mikst tip alır. Ancak mikst tip oranının saptanandan daha yüksek olduğuna dair yargılarda vardır. Sarkomatöz tipin görülme oranı ise %10-20 arasındadır (39,44,47).

Mezotelyomaları visseral yüzeylerin metastatik tümörlerinden, özellikle adenokarsinomlardan ayırmak için çeşitli immünhistokimyasal çalışmalar yapılmaktadır. Keratin proteinlerine karşı mono ve poliklonal immünreaktivite iki patolojide de pozitifdir. Ancak mezotelyomada boyanma paterni diffüz/perinükleer, adenokarsinomlarda ise perisellülerdir.

Mezotelyomanın her üç tipi keratin flamanları içerir. Bu özellik mezotelyomanın sarkomatoid tipinin gerçek sarkomlar ya da psödosarkomatöz fibröz reaksiyondan ayrılmasında yardımcı olmaktadır (55,56). Ayırıcı tanıda diğer önemli bir özellik mezotelyoma ve adenokarsinomlardaki sitoplazmik keratinin farklı molekül ağırlıkta olmasıdır. Mezotelyomalarda genellikle hem yüksek, hem düşük molekül ağırlıklı keratinler izlenirken, adenokarsinomlarda düşük molekül ağırlıklı keratin ekspresyonu sınırlıdır (55).

EMA ile mezotelyomada %100'e yakın, adenokarsinomda yarı yarıya pozitif boyanma vardır. Ayrıca sitokeratindekine benzer farklı boyanma paterni ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Mezotelyomada EMA ile membranöz özellikte adenokarsinomda ise kombine (membranositoplazmik) ya da yalnızca sitoplazmik bir boyanma paterni mevcuttur (18).

Mezotelyoma ile adenokanser arasındaki ayırıcı tanıda hala en güvenilir belirleyici karsinoembriyonik antijen (CEA)'dir. CEA bu amaçla rutin olarak tetkik

edilmektedir. Mezotelyomada sabit negatif, adenokarsinomda ise pozitif bir boyanma verir. CEA'nin tek başına kullanılması yerine bir ya da iki adenokarsinom belirleyicisi ile birlikte kullanılmasının, özgüllük ve duyarlılığını % 100'e kadar yükselttiği bildirilmiştir (57,58). Vimentin özellikle epitelyal tip mezotelyomalarda pozitif, adenokarsinomların çoğunda ise negatiftir. İki tümörün patolojik olarak ayırımında, mezotelyomadaki sitokeratin ve vimentin ko-ekspresyonu değerli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (59).

Son yıllarda mezotelyomalı hastalarda serum düzeyi yüksek saptanan ve bu nedenle popüler hale gelerek üzerinde yoğun çalışmalar yapılan belirteçlerden biri de "serum mesothelin ilişik protein" (SMRP)'dir. SMRP "mesothelin" in kanda dolaşan ürünüdür. Mesothelin, mezotel hücresi üzerinde bir yüzey proteindir. Hücre adezyonu ve hücre sinyali görevleri yapar (60). SMRP düzeyi mezotelyoma olgularında diğer plevra hastalıklarına ve benign asbest nedenli plevral patolojilere göre daha yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle erken evrede tanı koyma ve önceden mezotelyoma gelişecek olguyu tayin etmedeki yeri üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

## 2.6. Klinik

MPM'lı olgularda klinik değerlendirmede saptanan yakınmalar ve fizik muayene bulguları, her malign tümörde gelişen sistemik semptomlar hariç tutulursa tümörün yerleştiği plevral boşluğun yapısal özelliği ve konumuna bağlı olarak farklılıklar gösterir. En sık rastlanan yakınmalar "nefes darlığı", çoğu olguda plöretik olmayan "göğüs ağrısı" ve "öksürük" tür. Bu şikayetleri benzer oranlarda olmak üzere ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar izler. Benign mezotelyomanın aksine parmaklarda çomaklaşma olguların sadece %6'sında görülür.

Tümörün büyümesiyle akciğerler tümöral doku ile çevrelenir, sonuçta inspirasyon ile akciğerler ekspanse olamaz. Hareketleri kısıtlanmış / hareketsiz bir hemitoraks ve aynı tarafta plevral sıvı (%95) - plevral kalınlaşma meydana gelir. Tanımlanan değişikliklere ikincil oluşan vibrasyon kaybı, matite, akciğer seslerinin alınmaması başlıca fizik muayene bulgularını oluşturur. Tümörün yerleşimi olguların % 95-97'sinde tek taraflı olup çoğu olguda sağdadır (%65). Mediastinal invazyon sonucu disfaji, frenik sinir felci, perikardiyal effüzyon ve vena kava superior sendromu ortaya çıkabilir.

MPM'da metastaz nadir görülmekle birlikte hastalık ilerledikçe metastaz oranı artar. En sık metastaz alanları hiler, mediastinal, internal mamariyan ve supraklaviküler lenf nodlarıdır. İleri olgularda kemik, karaciğer ve akciğer içinde multinodüler, milier yayımlar da görülebilir.

MPM'da paraneoplastik sendromlardan en sık hematolojik bulgular ortaya çıkmaktadır. Trombositoz tanı anında % 40, hastalığın seyri sırasında % 90 oranında gözlenir. Ayrıca lökomoid reaksiyon, pıhtılaşma bozuklukları, dissemine intravasküler koagulopati ve otoimmün hemolitik anemi ortaya çıkabilir. Nadiren uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, hiperkalsemi ve jinekomasti gözlenebilmektedir (33).

## 2.7. Görüntüleme

MPM 'li olgularda, standart posterior-anterior (PA) projeksiyon akciğer grafilerinde genellikle plevral sıvı varlığı ve plevral kalınlaşma tek bulgudur. Tümörün mediastinal plevrayı tuttuğu olgularda mediastinal yüzde düzensizlik izlenmektedir.

BT, MPM kuşkulu her olguda artık rutin kullanılan radyolojik yöntemdir. Olguların % 92'sinde plevral kalınlaşma, % 74'ünde effüzyon, % 20-50'sinde plevral kalsifikasyonlar bulunur. Ayrıca asbest maruziyetini gösteren kontrateral plevral plaklar, fibrotik kalınlaşmalar ve kalsifikasyonlara da rastlanır. Plevral kalınlaşmanın 1 cm üstünde olması, plevral tutulumun çepeçevre olması ve mediastinal plevral tutulumu, diğer nedenlerle ortaya çıkan plevral kalınlaşmalardan ayırıcı tanıda yararlıdır. Major fissür tümör, fibrozis ve sıvı nedeniyle genellikle kalınlaşmış olarak izlenir. Ayrıca diyafram, göğüs duvarı, perikard, mediasten ile yumuşak doku tutulumları da sadece malign patolojilerde olabilecek ve MPM'nin yayılımı sonucunda ortaya çıkabilecek bulgulardır. Lezyonların dağılımını, yaygınlığını gösterebilmesi, evrelemenin yapılabilmesi ve biyopsinin için yol gösterici olması BT'nin diğer avantajlarıdır (62).

Çok Kesitli BT (ÇKBT)'nin avantajları; performansı helikal BT'ye göre daha yüksek olduğundan daha uzun mesafeler, daha ince kesitlerle daha kısa sürede

taranabilir. Çok fazlı ve dinamik çalışmalar ve fonksiyonel BT daha etkin yapılabilir. Multiplanar rekonstrüksiyon, hacimsel gösterim (volume rendering), BT anjiyografi, BT endoskopi ve BT floroskopi kalitesi helikal BT'ye göre daha yüksektir. Ayrıca özellikle 16 ve daha çok sayıda kesit alabilen BT'lerde kardiyak incelemeler ve koroner anjiyografi yapılabilir. Kesitler 1 mm ve daha ince alındığında gerçek izotropik görüntüler (kübik voksel) elde edilir ki, bu da görüntü hacminden geçen her düzlemin eşit derecede keskin olması demektir. Uzun mesafelerin taranabilmesi özellikle travma hastalarında yararlıdır. Tetkik süresinin kısalması ise çocuk ve bilinç bulanıklığı olan hastalarda harekete bağlı artefaktları en aza indirir. Açılı inceleme gerektiren yapılarda, hastaya veya gantriye açı vermeden tarama yapılıp daha sonra istenilen açıda ve alanda görüntü oluşturulabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) diyafram ve perikard invazyonunu daha iyi göstererek hastalığın yaygınlığını belirlemede yardımcı olur. T2 ağırlıklı kesitlerde sıvı, tümör içeren düzensiz plevradan daha yüksek intensitede olup kolaylıkla ayırt edilebilir. T1 ağırlıklı kontrastlı kesitler tümörün sınırlarının belirlenmesinde yararlıdır. Ancak ÇKBT teknolojisi ile MRG 'nin multiplanar inceleme üstünlüğü ortadan kalkmıştır (10,63).

Pozitron emisyon tomografi (PET), anatomik değil, metabolik özellikte görüntü verir. İşaretlenmiş glukozun tüketildiği yerlerde bu aktivitenin görüntülenmesine dayanır. Dolayısıyla PET, MPM ile benign asbest plörezisi ayırımında yararlıdır (63). Anatomik ve metabolik görüntünün birleştirilmesiyle oluşan PET-BT'nin dezavantajı ise yüksek maliyet ve yanlış pozitif sonuç vermesidir.

## **2.8. Serum ve Plevral Sıvı Laboratuvar Bulguları**

MPM için özgün kabul edilebilecek bir laboratuvar tetkiki henüz yoktur. Çoğu olguda sedimentasyon hızı yüksek bulunurken, bir kısım olguda kronik hastalık veya demir eksikliği anemisi, nadiren de Coombs pozitif hemolitik anemi saptanabilir. Olguların bir kısmında trombosit sayısında artış vurgulanmakla birlikte bu bulguların çoğu malign hastalıkta görüldüğü açıktır (1,39). MPM olgularının büyük çoğunluğunda, hastalığın doğal seyrinde plevral sıvı izlenmekle birlikte, plevral sıvı örneklerinde MPM için özgün ve/veya duyarlılığı yüksek parametreler tanımlanamamıştır.



Plevral sıvı eksüda vasfında olup, yaklaşık % 50 olguda hemorajiktir. Sıvı yaymasının Wright boyası sonrası basit mikroskopik değerlendirilmesinde lenfositler oran olarak yüksektir. Yer yer kümeler halinde toplanmış, mitoz ve atipi kriterleri gösteren mezotelyal hücrelerin (cell ball) görülmesi malign tümöral gelişim lehine değerli bir bulgudur.

Serum ve plevral sıvıda CEA çalışılması MPM ayırıcı tanısı için yardımcıdır. Bir çalışmada malign plevral sıvılı hastaların , benign plevral sıvılardan ayırımında plevral sıvı CEA, CA 15-3, CA 19,9, CYFRA 21,1 ve TSA ‘nın duyarlılık/özgüllüğü sırası ile 52/77, 80/93, 36/83, 91/90, ve 80/67 bulunmuş , CA 15-3 ve CYFRA 21,1 kombine edildiğinde bu oranlar 100/83 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada akciğer kanseri/mezotelyoma nedeni sıvı ayırımı amaçlandığında sadece CEA düzeyi %88 duyarlılık, %90 özgüllüğe sahip olup, kombinasyonlarda özgüllük belirgin şekilde düşmüştür (64).

Son yıllarda üzerinde yoğun çalışmalar yapılan serum belirteçlerinde biri de “ serum mezotelin ilişkili protein” (SMRP) ‘dir. SMRP mezotelinin kanda dolaşan ürünüdür. Mezotelin, mezotel hücresi üzerinde bir yüzey proteini olup hücre-adezyon ve hücre-sinyal görevlerini yapar (61). MPM’ lı olgularda SMRP düzeyi, diğer plevra hastalıklarına ve asbeste bağlı benign plevral patolojilere kıyasla yüksek olup asbest teması bilinen hastalarda MPM riskini tayin etmedeki yeri araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda MPM için diğer plevral hastalıklara göre duyarlılık % 84, özgüllük % 100 olup, asbest temaslı diğer hastalığı olanlarda ise özgüllük % 80 olarak belirlenmiştir. Halen SMRP’ nin klinik ve saha çalışmalarında kullanımı hakkında yaygın kabul gören görüşler oluşmamıştır (61, 65).

## 2.9. Tanı

MPM'da da tanı sitolojik veya histopatolojik incelemeye dayanmaktadır. MPM histopatolojik tanısı için doku örneği alınmasında kullanılan yöntemler sitoloji, kapalı plevra iğne biyopsisi (KPIB), torakoskopi ve torakotomidir. Plevra sıvı örneğinde sitolojik inceleme ile tanı şansı son derece düşüktür. MPM'nin tanısında sitolojik incelemenin tanı şansı, yeni immünohistokimyasal yöntemlere rağmen hala yeterli düzeyde değildir. MPM’de sitolojik incelemenin ortalama tanı oranı % 40 civarındadır (66).

KPİB plevral patolojilerin tanısı için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Abrams, Cope ve Ramel iğneleri ile yapılır. MPM için tanı duyarlılığı serilere göre % 7 ile % 71 arasında rapor edilmiş olup genel olarak % 40 altındadır (67-69). KPİB yönteminin avantajları kontrendikasyonlarının göreceli olması, komplikasyon oranının düşüklüğü, tekrar edilebilir ve ekonomik olmasıdır. Dezavantajları ise elde olunan materyalin bazen yetersiz oluşudur. BT ve ultrasonografi (US) eşliğinde yapılması ve çok sayıda örnek alınması tanı şansını arttırabilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda torakoskopinin, MPM tanısında duyarlılığının % 80 civarında olduğu belirtilmektedir (70). Tanı amaçlı rijit torakoskopi kolay, çabuk uygulanabilir, nispeten ucuz ve komplikasyonu düşük bir tanı yöntemidir. Torakoskopinin en önemli avantajı da plevral yüzeylerin patolojik değişikliklerinin görülebilmesine imkan vermesidir. Dolayısı ile torakoskopi aracılığıyla lezyonlardan görerek, yeterli miktar ve sayıda doku örneği alınabilir. Torakoskopi ile ayrıca plevral aralıkta tümörün yayılımını değerlendirilebilir ve işlem sırasında plörodez yapılabilir. Ancak torakoskopi, plevral sıvısı olmayan veya plevral yapışıklıkları olan hastalara uygulanamayacağı gibi hastaneye yatış gerektirir.

Torakotomi sırasında patolojik değişiklikler rahatlıkla görülebilir, görülemeyen intratorasik bölgeler palpe edilebilir, lezyonlardan çok sayıda ve arzu edildiği şekilde doku örneği alınabilir. Kesin tanı oranının % 90 -% 100 olduğu bildirilmektedir. Tanı değerinin yanı sıra evrelemeye de tam olarak imkan verebilmektedir (30,71). Ancak son yıllarda artan torakoskopik işlemler ve görüntüleme eşliğinde yapılan iğne biyopsileri torakotomi ihtiyacını giderek azaltmıştır. Müdahale sahasından tümörün lokal göğüs duvarı yayılım oranının yüksekliği, anestezi ve komplikasyonlarının nispeten fazla olması, hastanede kalma süresini arttırması ve maliyeti torakotominin dezavantajlarıdır.

Epitelyal tip MPM'nin plevranın metastatik adenokanserinden, sarkomatöz tipin de sarkomlardan veya uzun süreli benign fibröz plevral kalınlaşma/ reaktif mezotelyal proliferasyondan ayırımında klasik boyalar ve ışık mikroskopisi ile yapılan histopatolojik değerlendirme yeterli olmayabilir (30,54). MPM tanısı için güçlük çekilen olgularda diğer bazı yöntemler kullanılarak tanı/ ayırıcı tanıya gidilebilmektedir. Bu yöntemler kullanılış sırası ile; doku örneğinin histokimyasal

boyaması (alcian blue/colloidal iron, diastase-periodic-acid-Schiff) ve immünohistokimyasal boyamasıdır. İmmünohistokimyasal olarak EMA, calretinin, WT1, TTF-1, cytokeratin 5/6, HBME-1 ve mesothelin MPM için pozitif, CEA, B 72-3, MOC -3, CD15, Ber-EP4 ise MPM için negatiftir. Elektron mikroskopi de bu süreçte yararlı olabilir. Ancak elektron mikroskop her zaman başvurulabilecek, kolay bulunur, çabuk ve ucuz bir yöntem değildir.

## 2.10. Evreleme

MPM, evreleme sorunlarının en çok yaşandığı ve en tartışmalı olduğu tümörlerdendir. MPM evrelemede uzun süre Butchart'ın evreleme sistemi (1976) kullanılmıştır (tablo 1.1). Bu sisteme, lenf bezi tutulumu ve göğüs duvarı invazyonu dahil edilmediği için, sağkalım süresini belirlemek açısından yetersizdir (10,72).

Tablo 1.1. Butchart evreleme sistemi.

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

Radyoloji ve invaziv tanıda artan yeni uygulamalar ve elde edilen bilgilerden sonra prognoz ile daha iyi ilişki kurulan Union Internationale Contre la Cancer (UICC) 'nin TNM sistemi geliştirilmiştir (73). TNM sınıflandırmasının kullanımı yaygınlaşırken, MPM tanı ve tedavisinde artan cerrahi işlemlerin öğrettikleri yeni bilgilerden sonra 1994 yılı Haziran ayında, "International Association for the Study of Lung Cancer" VII.Dünya Konferansı'nda, "International Mesothelioma Interest Group (IMIG)" üyesi Rusch ve arkadaşları yine TNM evreleme sistemine dayanan bir evreleme sistemi önermişlerdir (Tablo 1.5). IMIG evrelemesine dikkat edildiğinde, TNM 'ye göre bazı farklılıklar gösterdiği (özellikle perikard ve lenf

nodlarında) izlenmektedir. Bunların da yeterli ayırımının cerrahi işlemlerle yapılabileceği kabul edilirdi. Ancak ÇKBT, özel durumlarda MR ve PET-BT ile artık büyük ölçüde doğru evreleme yapılabilmektedir. Kuşkusuz ki doğru evreleme, prognoz tayini ve tedavi seçeneklerini belirlemede oldukça önemlidir.

Tablo 1.2. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (T; tumor).

T1a	Tümör aynı taraf mediastinal ve diyafragmatik plevra da dahil olmak üzere pariyetal plevraya sınırlı-visseral plevra tutulumu yok.
T1b	Tümör aynı taraf mediastinal ve diyafragmatik plevra da dahil olmak üzere pariyetal plevrayı tutmuş ve aynı zamanda visseral plevrada seyrek tümör tutulumu var.
T2	Tümör aynı taraf plevral yüzeylerin birini tutacak (pariyetal , mediastinal , diyafragmatik ve visseral ) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak: diyafragma kasında tutulum , bir araya gelmiş-bütünleşmiş visseral tümörler (fissürler dahil), tümörün visseral plevradan akciğer parankimine uzanması.
T3	Lokal ileri , ancak potansiyel rezektabl tümör: Tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (pariyetal , mediastinal , diyafragmatik ve visseral ) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Endotorasik fasya tutulumu , mediastinal yağ dokusuna yayılım , göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılan ancak tam olarak rezektabl soliter tümör , perikardın transmural olmayan tutulumu
T4	Lokal ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümör: Tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (pariyetal , mediastinal , diyafragmatik , visseral) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Göğüs duvarına diffüz yayılım veya multifokal tümör odakları ( kosta destrüksiyonu var veya yok) , peritona direkt transdiyafragmatik yayılım , karşı taraf plevraya direkt yayılım , bir veya birden fazla mediastinal organa direkt yayılım , vertebral kolona direkt yayılım , perikard sıvısı ile birlikte veya olmayan perikardın iç yüzeyine yayılım veya miyokard tutulumu.

Tablo 1.3. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (N; node).

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.
N1	Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf nodu metastazı.
N2	Subkarinal ya da aynı taraf mediastinal veya internal mamariyan lenf bezlerine metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal , internal mamariyan , aynı veya karşı taraf supraklavikular lenf bezlerine metastaz.

Tablo 1.4. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (M;metastaz).

Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo 1.5. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (Evre).

EVRE	
Ia	T1a N0 M0
Ib	T1b N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0-2 M0 T1-3 N1 M0 T1-3 N2 M0
IV	T4 N0-3 M0-1 T1-4 N3 M0-1

### 2.11. Prognoz

Hastanın geleceğine dair beklentinin belirlenmesi ve en uygun tedavi seçeneklerinin uygulanması için prognoz tayini oldukça önemlidir. MPM prognozu genel olarak düşük olup geniş olgu serilerinde yaşam süresi 6-17 ay arasında,

ortalama 12 ay veya altında bildirilmektedir (73-75). Şu an için prognozun değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır.

Yapılan çalışmalarda epitelyal hücre tipine sahip olanlarda, evre I hastalığı olanlarda, genç hastalarda, Karnofsky performans indeksi yüksek olanlarda, diğerlerine göre prognozun daha iyi olduğu belirtilmektedir (75-77). Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada da serum LDH seviyesi > 500 IU/L, serum trombosit sayısı > 400.000/IL, göğüs ağrısı şikayeti (78), erkek cinsiyet ve yüksek kan beyaz küre sayısı (77) kötü prognoza işaret eden semptom ve bulgular olarak bildirilmiştir. Prognoz tayininde, bazı immünohistokimyasal boyalar, PET-BT ve bazı serum belirteçleri ile moleküler-genetik analizler üzerine yeni pek çok çalışmalar yapılmakla birlikte kesin kanatler henüz oluşmamıştır.

## 2.12. Tedavi

MPM' nın antitümöral tedaviden fayda görmediği ve tedavi seçeneklerinin prognoza katkısı olmadığına dair yaygın bir görüş olup halen standart bir tedavi protokolü yoktur (19,39). Destek tedavisini yeterli gören pek çok klinik mevcuttur. Önümüzdeki 30 yıl içinde muhtemel MPM tanılı olgu sayısı gözönünde bulundurulduğunda, tedavi seçeneklerinin yaygın biçimde araştırılmaya devam etmesi gerekmektedir. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedavi seçenekleri yanı sıra son 10 yılda fotodinamik tedavi, gen tedavisi gibi umut verici çalışmalar halen sürmektedir.

### 2.12.1. Cerrahi

Cerrahi tedavi , MPM'li olgularda uzun yıllardır denen tedavi şeklidir. Plörektomi/dekortikasyon ve ekstraplevral pnömonektomi olmak üzere iki cerrahi teknik uygulanabilir. Plörektomi/dekortikasyon tekniğinde sadece plevradaki tümör mümkün olduğunca geniş bir şekilde çıkarılır. Uygulanması zor bir teknik olan ekstraplevral pnömonektomide ise plevral tümör, komşu göğüs duvarı, aynı taraf akciğer, aynı taraf diyafram ve perikard çıkarılır, mediastinal küretaj yapılır. Doğal olarak ekstraplevral pnömonektomide mortalite ve morbidite daha yüksektir. Her iki cerrahi teknik için prognoz çalışmaları bulunmakla birlikte, kıyaslamalı seri

çalışması kısıtlıdır. İki ayrı tekniğin uygulandığı olgu serilerinde operatif mortalite, plörektomi uygulanan hasta grubunda % 1-2, ekstraplevral pnömonektomi grubunda ise % 5-35 olarak bildirilmiştir. Sağkalım süreleri sırasıyla 9-18 ay ve 4-22 ay olarak bulunmuştur (79). İki tetknik arasında farkın bulunmadığını (80), plörektomi uygulananların diğer gruba göre anlamlı uzun yaşadığını vurgulayan çalışmalar da vardır (81).

MPM'da cerrahi tedavi için kısmen evreden bağımsız bir hasta seçimi önerilir. Son üç ayda miyokard enfarktüsü geçirmemiş olma, hayatı tehdit eden aritmi olmaması, postoperatif FEV<sub>1</sub> <1 litre, PaO<sub>2</sub> <55, PaCO<sub>2</sub> >45 mm Hg beklentisinin olmaması, pulmoner hipertansiyon bulgusu olmaması, tümörün bir hemitoraks dışında olmaması, mediastinal patolojik LAP olmaması, mediastinal yapılara, diyafram, ekstraplevral yumuşak doku veya yağ dokusu invazyonu olmaması, kostaların tümörle tutulumu-kostaların yer değiştirmesi veya ayrılmasının olmaması cerrahi tedavi için önemlidir. Ayrıca ekstraplevral pnömonektomi için evre 1 hasta, epitelyal hücre tipi, yüksek performans indeksi ve <60 yaş olma özellikleri genel olarak istenir (82).

### 2.12.2 Kemoterapi

Günümüze kadar hemen hemen tüm ajanları kapsayan, tek veya kombine kemoterapi rejimleri MPM'lı olgularda uygulanmıştır. Tek ajan tedavilerde cevap oranı % 5-37 arasında değişmekte olup ortanca sağkalım süreleri destek tedaviye göre daha uzun değildir (82). Antrasiklinler, alikilleyici ajanlar, platinler diğerlerine göre daha etkin olarak bildirilmektedir. Kombine ajanlarla yapılan kemoterapilerde ise cevap oranları genel olarak % 20-30 arasında bulunmuş olup daha yüksektir. Platin veya antrasiklin bazlı rejimlerin etkinliği daha iyi olarak belirlenmiş olmakla birlikte kontrollü çalışmalarda kombine ajanlarla kemoterapi alan hastaların yaşam süreleri destek tedavisi alan hastalardan farklı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (82,83).

Yapılan çalışmalarda gemitabin, vinerabin, dozetaksel, paklitaksel ve irinotekan gibi yeni ajanlarla yapılan tek veya kombine kemoterapi rejimleri, eski rejimler ile kıyaslandığında üstünlük göstermemektedir (82). Ancak kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla, destek tedavisi verilerek izlenen hastalardan oluşan gruplar

arası yapılan kontrollü çalışmalarda, kemoterapi alan tüm hastaları kapsamamakla birlikte objektif yanıt alınan bir grup hastada yaşam süresi 20-25 ay arası olup genelden (6-7 ay) belirgin uzundur (83).

Kemoterapi alan hasta grubunun yaklaşık %25-30 'unu içeren az sayıdaki kemoterapiye yanıt alınan olgu, MPM'nın tümüyle kemoterapiye dirençli olmadığını göstermiştir. Son yıllarda yapılan iki randomize çalışmada cisplatin+pemetrexed yalnız cisplatin'e (84), cisplatin+raltitrexed yalnız cisplatin'e (85) yaşam süresi olarak üç ay, ama anlamlı biçimde üstünlük sağlamışlardır. Ancak her iki çalışmada kombine ajanlarla tedavi verilse bile ortanca yaşam süresi 12 ay civarında belirlenmiştir. Cisplatin+gemcitabine de benzer yaşam süresi veren seriler vardır (86). Ancak bugün için mezotelyoma kemoterapisinde kullanılması gereken rejim FDA onayı olan cisplatin+pemetrexed' dir (86,87).

Mezotelyomada sistemik kemoterapinin yeterince başarılı olmadığı görüldükten sonra, bazı araştırmacılar, kemoterapötik ilaçları doğrudan intraplevral vererek daha yüksek konsantrasyona ulaşmayı ve daha az sistemik yan etkiye neden olmayı düşünmüşlerdir. Ancak bu uygulama, henüz plevral boşluğun kapanmadığı erken hastalık evrelerinde mümkün olabilmektedir (82). Uygulamayı kısıtlayan diğer bir durum ise kemoterapinin tümör içine çok az penetre olabilmesidir. Kemoterapiye cevap veren olgularda yaşam süresinin anlamlı uzadığı bazı çalışmalarda (83) kanıtlanmış olup kemoterapiye cevap verecek olguların önceden tayin edilmesinin sağlayacak parametreler belirlenmeye çalışılmalıdır.

### **2.12.3. Radyoterapi**

Eksternal radyoterapi, MPM'lı hastalarda ağrı kontrolü veya invaziv işlem sahasına tümörün lokal yayılımını önlemek amacıyla kullanılır (39,47). Tedavi amaçlı eksternal radyoterapinin yüksek dozda, geniş bir alan uygulama gerekliliği nedeni ile yan etki oranı yüksek, toleransı ise düşüktür. MPM için eksternal radyoterapinin antitümöral duyarlılığı da yeterli değildir. Cerrahi sonrası seçilmiş olgularda, intraplevral radyoterapinin kısmi yarar sağladığına dair az sayıda çalışma mevcuttur. Bazı otörler destek tedavisi alacak MPM olguları ile sarkomatöz ve miks tip hücreye sahip MPM olgularında proflaktik radyoterapi verilebileceği kanaatindedir (88).



#### 2.12.4. Kombine Tedavi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, cerrahi tedavi ile kombine kemoterapi ve radyoterapinin yaşam süresini uzattığı öne sürülmüştür (89). Konuyla ilgili ilk geniş çaplı çalışmalardan birine ait kombine tedavi serisinde, evre-1 hastalarda ortalama sağkalım süresi 16 ay, epitelyal tip tümör taşıyanlarda ise 24 ay olarak belirlenmiştir (90). Bir başka çalışmada ise plörektomi/dekortikasyon sonrası intraplevral kemoterapi verilerek izlenen hastalarda evreye ve hücresel tipe bakılmaksızın ortalama sağkalım süresi 17 ay olarak belirlenmiştir (23,91). Genel olarak, yapılan çalışmalarda kombine tedavinin ancak seçilmiş bir grup hastada yararlı olabileceği vurgulanmıştır (89,92). Ancak kombine tedavi etkinliğini belirlemede, cerrahi olan hasta sayısı azlığı ve hasta gruplarının heterojenitesi nedeni ile görüşbirliği mevcut değildir.

Sonuç olarak kombine tedavi, ancak epitelyal hücre tipine sahip olanlarla, erken evre hastalarda iyi sonuçlar vermekte olup tanı aşamasında cerrahiye uygun hastalarda kombine tedavi uygulanmalıdır. Fakat hastaların yaklaşık % 90'ı tanı aşamasında cerrahi tedaviye uygun olmadığı için bu hastalarda antitümöral tedavi ya da destek tedavisi dışında seçenek kalmamaktadır.

#### 2.12.5. Destek Tedavisi

Bugün hala birçok merkez MPM' da yalnızca iyi bir destek tedavisi uygulamaktadır. Destek tedavi ağrının kontrolü, sıvının kontrolü ve beslenmeyi içerir. Mezotelyomalı hastada ağrı, göğüs duvarı yapılarının, pariyetal plevra, kostalar, kaslar ve özellikle de interkostal sinirlerin tümör tarafından invazyonuyla oluşmaktadır. Ağrı kontrolünde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği basamaklı tedavi kullanılır. Önce normal analjezikler, yeterli olmazsa antiinflamatuvar, düşük doz steroid, antidepresan ve uyku desteği, yeterli olunmazsa vakit kaybetmeden yüksek dozlara çıkılabilen oral narkotik analjezikler ve son basamak olarak parenteral narkotik analjezikler verilir.

MPM'da daha çok somatik ve nöropatik kaynaklı ağrı olacağı için tedaviye karpamazepin gibi bir antikonvülzan ilaç eklenebilir. MPM'lı hastalarda ağrı kontrolü nadiren interkostal blokajlar ve eksternal radyoterapi ile sağlanabilir. Tümör yaygın tutulum yaptığı için, ancak lokalize göğüs duvarı yayılımı ağrısı radyoterapiye cevap verebilir. Çok şiddetli yan ağrısı olan ve önerilen tedavilerden

yarar görmeyen hastalarda C1-2 seviyesinde spino-talamik yola yapılacak perkütanöz servikal kordotomi işlemi faydalı olabilir (93). Palyatif kemoterapinin bazı durumlarda, tümörde objektif bir küçülmeye neden olmaksızın, ağrı ve dispneyi azalttığı gösterilmiştir (94).

Dispne ise daha çok hızla biriken plevra sıvısı ve visseral plevradan akciğer parankimine doğru büyüyen ve akciğeri sıkıştıran tümöre bağlıdır. Tedavide plörodezis yapılabilir. En sık kullanılan yöntem talk plörodezistir. Plevra kavitesini saran tümör nedeniyle başarısız olunan olgularda eğer hasta tolere edebilecekse plörektomi/dekortikasyon daha başarılı olmaktadır. Plöroperitoneal şantlar da sıvının palyatif tedavisinde kullanılabilen bir yöntemdir.

Beslenme desteği her malign tümör hastasında olduğu gibi genel kurallara uygun yapılır. Beslenme sorunu olan hastalarda düşük doz oral steroidler yararlı olabilir.

### **2.13. Yeni Tedavi Uygulamaları**

Fotodinamik tedavi, immünoterapi ve gen tedavisi gibi deneysel tedaviler mezotelyomalı hastalar için umut verici görülmekle birlikte bu modalitelerin rutin kullanıma girebilmesi için daha pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **2.13.1. Gen Tedavisi**

MPM tedavisinde gen tedavisinin ilk çalışmaları 1995 yılında başladı. Mezotelyomanın bazı özellikleri, gen tedavisi araştırmalarını yoğunlaştırmıştır. Bunlardan birincisi etkili bir standart tedavi rejiminin olmaması, ikincisi ise tedavinin plevra boşluğuna uygulanabilir olmasıdır.

MPM'de uzak metastazdan ziyade lokal yayılım morbidite ve mortaliteden sorumludur (82). Bu nedenle diğer yaygın neoplazmların aksine lokal hastalıktaki düzelme, sağkalımda anlamlı artışlara neden olmaktadır. Gen tedavisinin intraplevral uygulanmasının lokal hastalığın kontrolünde olumlu sonuçlar verdiği belirtilmektedir.

Gen tedavisi çalışmaları üç ana grup olarak faz I protokoller halinde yürümektedir: (1) Herpes simplex virüs aracılığıyla ile timidin kinaz enzim gen tedavisi, tümör hücrelerinin ansiklovir'e duyarlı hale getirilmesi, (2) Sitokin

genlerinin intratümöral uygulanması ile tümöre karşı immün cevabı güçlendirme, (3) Tümör aşılı; Herpes simplex timidin kinaz ile transfekte edilmiş allojenik over kanseri hücre dizinlerinin intraplevral verilmesi, böylece tümör hücrelerinde "bystand etki" ile gansiklovir etkinliğinin artırılması. Gen tedavisinde en önemli sorun, etkin bir viral transfeksiyonun başarılmasıdır. Bu sorun nispeten daha sert bir doku yapısına sahip mikst ve sarkomatöz tip MPM'de daha fazladır.

Deneysel kanser gen tedavilerinde son dönemde mezotelyoma hücrelerinin yıkılmasını kolaylaştıran toksik veya intihar geninin mezotelyoma hücrelerine girmesi üzerinde durulmaktadır (82). Bu intihar genlerinden birisi herpes simpleks virüs timidin kinaz (HSVtk) enzimini kodlamakta olup, bu enzimin etkisiyle mezotelyoma hücreleri gansiklovire duyarlı hale gelmektedir. HSVtk enzimi memelilerin kinazlarının da yardımı ile gansikloviri DNA polimerazın güçlü bir inhibitörü olan gansiklovir trifosfata çevirir. Yapılan faz I çalışmada HSVtk tedavisinin güvenilir olduğu, etkin bir şekilde yüzeysel mezotelyoma tümör nodüllerine gen transferi yapabildiği ve tümörde bir miktar küçülmeye yol açabildiği görülmüştür.

Daha anlamlı klinik cevaplar alabilmek için intratümöral gen transferinin daha yüksek intraplevral HSVtk dozlarının kullanılarak, cerrahi debulking sonrası intraplevral HSVtk enjeksiyonu yapılarak veya vektörün intraplevral uygulamasının tekrarlanması gerekliliği belirtilmiştir (95).

### **2.13.2. Fotodinamik Tedavi**

Uygulama tekniği cerrahi rezeksiyon yapılabilen hastalarda kullanım şansı vermektedir. Fotodinamik tedavide, ışığa duyarlı moleküllerin (fotosensitizör) sistemik olarak verilmesini takiben intraplevral laser uygulanır. Hematoporfirin derivesi, klinikte en çok kullanılan fotosensitizördür. En önemli yan etkisi, geçici cilt fotosensitivitesidir. Yakın zamanda keşfedilen yeni bir fotosensitizör olan meta-tetrahidroksil fenilklorin (mTHPC,Foscan)'in, daha iyi doku penetrasyonu olduğu, daha yüksek singlet oksijen oluşumuna yol açtığı ve gelişen fotosensitivitenin de daha kısa süreli olduğu bildirilmiştir (82). İlk faz uygulamalarda ciddi lokal yan etkiler alınmış olup sağkalımda belirgin olumlu etkisi gözlenmemiştir (

### 2.13.3. İmmünoterapi

“IL-2”, “LAK hücreler”, tek ajan veya kemoterapötiklerle sistemik/lokal verimi MPM’lı olgularda tedavi amacı ile bazı serilerde uygulanmıştır. Bir çalışmada IL-2 ve LAK hücreleri ile yüksek yanıt alınmakla birlikte (97), immünokemoterapi serilerinde, bu tip kombinasyonların belirgin bir üstünlüğü bulunmamıştır (82,83). Dolayısıyla immünoterapinin tek veya kombine halde kullanımının etkinliği ve güvenliği konusunda, birçok merkezde yapılmış çalışmalar olmakla birlikte, henüz genel kabul gören yargılar ve standartlar oluşmamıştır.

Dünya genelinde 2020 yılına kadar ortaya çıkacak en az 200,000 MPM olgu gözönüne alındığında, bu hastalığa karşı etkin tedavi yöntemleri ve bu yöntemlerin hasta ve hastalar arası yanıtlarını gözlemlerde standartize edilmiş parametrelerin araştırılmaya devam edilmesini gerekli kılmaktadır.

### 2.14. Tedaviye Yanıt Değerlendirme

Tümör yanıtı değerlendirmesinin ilk standardizasyonu 1981 yılında WHO tarafından yayınlanmıştır (98). Bu kılavuzlar 2 elementten oluşmaktadır: 1- tümör ölçüm tekniği ve 2- yanıt kriterleri skalası. WHO ölçüm tekniği için tümörün en uzun çapı ve ilişkili en uzun dikey çapı gereklidir. Böylece boyutsal tümör ölçümü elde edilir. WHO yanıt kriterleri, tedaviye yanıtları şu şekilde tanımlamaktadır: Tüm ölçülebilir lezyonların toplamından oluşan boyutsal ölçümlerde zamanla % 50 azalma olması kısmi yanıt, toplanan ölçümlerde % 25 artış olması progresif hastalık olarak kabul edilir. Tümörün en büyük çapının tek boyutsal olarak ölçülmesine yönelik yeni bir teknik önerilene kadar WHO kılavuzu kullanılmıştır.

Daha sonra geliştirilen RECIST kriterlerinde ise, kısmi yanıt seri BT görüntülerinde lezyonların boyutsal ölçüm toplamındaki % 30’luk azalma olarak, progresif hastalık ise boyutsal ölçüm toplamındaki % 20’lik artış olarak tanımlanmaktadır (13). Günümüzde yaygın olarak kullanılan modifiye RECIST, WHO’ nın bir nevi matematiksel karşıtıdır (Tablo 1.6).

Tablo 1.6. WHO yanıt kriterlerinin matematiksel karşılığı- Therasse ve ark.'dan alınmıştır (13);

	Tek boyut	İki boyut	Üç boyut
Yanıt; azalma	% 30 ↓	%50 ↓	%65 ↓
	%50 ↓	%75 ↓	%87 ↓
Yanıt; artış	%12 ↑	%25 ↑	%40 ↑
	%20 ↑	%44 ↑	% 73↑
	%25 ↑	%56 ↑	%95 ↑
	%30 ↑	%69 ↑	%120 ↑

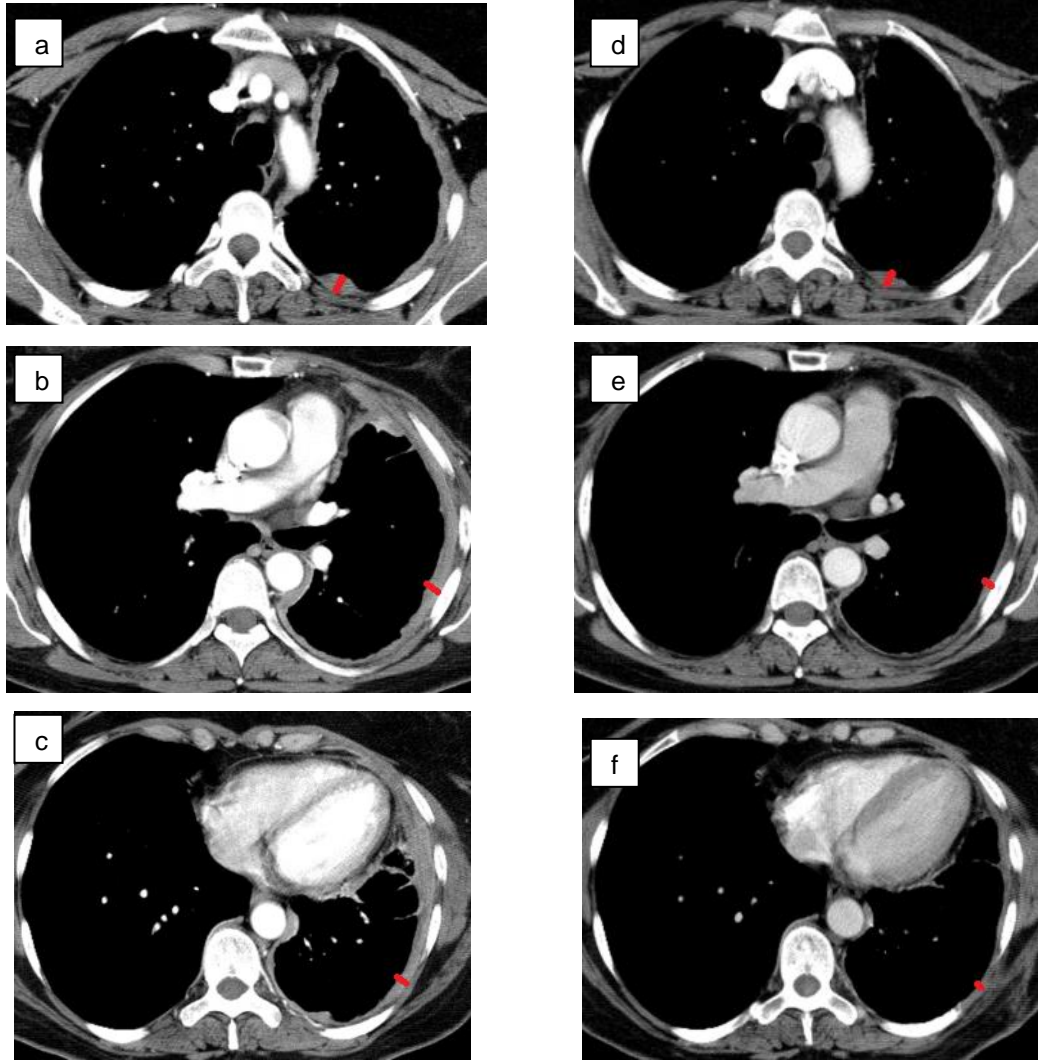
Küresel olmayan tümörler için RECIST kriterlerinin uygulanabilirliği araştırılmıştır. Spears ve ark. (99) uzunluğu genişliğinden 3 kat daha fazla olan dikdörtgen biçimindeki tümörler için çapın yanlış bir ölçüm alanı olduğunu rapor etmiştir. Mazumdar ve ark. (100) elips şeklindeki tümörler için WHO ve RECIST kriterleri arasında büyük bir uyumsuzluk olduğunu bildirmiştir. Van Klaveren ve ark. (16) kemoterapi tedavisi alan plevral mezotelyomalı 34 hastada benzer kanıtlar bulmuşlardır. İki boyutlu WHO ve tek boyutlu RECIST kriterlerine göre elde ettikleri yanıtlar arasındaki uyumun yetersiz olduğunu bulmuşlardır. Byrne ve Nowak (17) RECIST kriterlerini tekrar düzenleyerek mezotelyoma için alternatif bir tek boyutlu ölçüm tekniği yayınlamışlar ve kemoterapi tedavisi alan 73 hastada tek boyutlu ölçümler ile iki boyutlu ölçümler arasında güçlü bir korelasyon bulmuşlardır. Modifiye edilmiş RECIST kriterlerinde uzun eksen çapı yerine tümör kalınlığı (kısa aksis boyutu) ölçümü kullanılmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Üniversitemiz etik kurulu 9 Mart 2012 Tarihli ve 34 sayılı kararı ile çalışmayı onayladı. Mart 2010-Mayıs 2012 tarihleri arasında hastanemiz Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı'nda patolojik olarak MPM tanısı almış 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarda kemoterapi tedavisinden önce ve tedaviden yaklaşık 2 hafta sonra kontrastlı Toraks ÇKBT tetkiki çalışıldı. Toraks BT görüntülemesi çok kesitli BT cihazı ile (Aquillion 64, Toshiba, Tokyo, Japan) 64x0.5 mm klimasyonda, 0.75 saniye rotasyon zamanı, 3.5cm/sn gantri rotasyonundaki masa hareketi, 300 mAs (otomatik ekspozur kontrol sistemi ile kişiye göre ayarlandı) ve 120 kV parametreleri kullanılarak, kontrast maddenin "surestart" tekniği ile yeterli konsantrasyona ulaşmasıyla, toraks giriminde diafragma altı seviyeye kadar 0.5 mm kesit kalınlığında taranması ile gerçekleştirildi. Hastaların evrelemesi International Mesothelioma Interest Group (IMIG) tarafından hazırlanan evrelendirme sistemine göre toraks ÇKBT tetkiklerinde yapıldı.

Kemoterapi yanıtı modifiye RECIST kriterlerinin kullanıldığı lineer tek boyutlu ölçümler ve bilgisayar destekli tümör volümetrisi ile değerlendirildi. Önce iş istasyonlarında (HP FLCSA 9911, Malasia) eş zamanlı olarak iki ekranda hem kemoterapi öncesi hemde kemoterapi sonrası ÇKBT imajlar hazırlandı ve bunlar aynı anatomik pozisyonda okuyucu tarafından modifiye RECIST kriterlerine göre değerlendirildi (Şekil 3.1). Tümör kalınlığı modifiye RECIST kriterlerine göre (17) minimal 1 cm kraniokaudal mesafe ile 3 farklı seviyede 2 pozisyonda göğüs duvarına ve mediastinuma dik olarak ölçüldü. Dominant tümör yüküne sahip alanlar tercih edildi. Toplam bir değer elde etmek için 6 ölçüm toplandı. Plevral efüzyon ve atelektazi, ölçülebilir bir lezyon dışında kabul edildi.

Tek boyutlu ölçümlerde tümör yanıtı aşağıdaki gibi tanımlandı: 1- Tam yanıt: 4 haftadan uzun aralıkla yapılan iki gözlemlerde bilinen tüm hastalığın ortadan kalkmış olması, 2- Kısmi yanıt: 4 haftadan uzun aralıklarla yapılan iki gözlemlerde lineer tümör ölçümlerinin toplamında % 30 ve/veya daha fazla azalma olması, 3- Stabil hastalık: tek boyutlu ölçüm toplamında % 30'dan az küçülme olması veya yeni bir lezyon gözlenmeksizin eski lezyonda % 25'ten az artış olması, 4- Progresif hastalık: daha önce ölçülmüş tümör boyutunda %25 % 30 ve/veya daha fazla artış olması veya yeni lezyonların gözlenmesi.



Şekil 3.1: a,b,c; kemoterapi öncesi sol hemitorakstaki tümörün lineer (kısa aksis) ölçümü (kırmızı çizgiler). d,e,f; kemoterapi tedavisi sonrasındaki kıyaslamada lineer ölçümlerde, modifiye RECIST kriterlerine göre kısmi cevap (% 65) olarak sınıflandırıldı.

Volümetrik yaklaşımda Vitrea FX yazılım programı kullanarak, linear interpolasyon (ara değer bulma) ile yarı-otomatik segmentasyon ile gerektiğinde manuel ayarlamalarla tümör volümü ölçüldü. Metot ile MPM'yi göğüs duvarı, karaciğer ve dalak gibi çevredeki normal organlar/dokulardan ayırt etmek için göğüs-kaburga interpolasyonunu kapsayan farklı imaj işleme tekniklerini kombine eden dizgisel bir segmentasyon kullanıldı. Bu yazılım daha önce karaciğer segmentasyonu

ve volümetrisi için geliştirilmiş olsa da, diğer volümetri tipleri için de kolaylıkla kullanılabilir. Çünkü linear interpolasyon segmentasyon algoritmi karaciğere özgü değildir.

Segmentasyon ve tümör volümü ölçümü aşağıdaki adımlardan oluşuyordu: 1- Bronşlar ve damarlardan oluşan normal akciğer dokusu dansite eşitleme ve alan genişletmesi ile yarı-otomatik olarak işaretlendi. 2- Plevral efüzyon ve atelaktatik akciğer işaretlendi. 3- Normal akciğer dokusu, plevral efüzyon ve atelaktatik akciğer tespit edildikten sonra, plevranın dış bölümü yarı otomatik olarak segmente edildi. Doğru ve net MPM volümleri sağlamak için, bazeline ve takip görüntülerindeki bilgisayar ile oluşturulmuş tümör konturları yan yana değerlendirildi ve dikkatlice gözden geçirildi. Manuel olarak düzeltme yapıldı. Bunun sonunda elde edilen volüm imaj olarak saklandı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: a; Resim 1'deki hastanın kemoterapi öncesi bilgisayar destekli yarı otomatik segmentasyon ile elde edilen tümör imajı (tümör mavi renkle kodlandı). b; kemoterapi tedavisi sonrasındaki kıyaslamada volümetrik ölçümlerde, % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterlerine göre kısmi cevap olarak (% 67) sınıflandırıldı. (tümör turuncu renkle kodlandı).



Daha önce hastanemizde Cavalieri prensibi esas alınarak “nokta sayım” tekniği ile yapılan bir çalışmada (101), tümör volümü yaklaşık olarak hesaplanmış olup sağkalım analizi ile hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Nokta sayım tekniğine göre, volümde % 50 ve/veya daha fazla azalma kısmi cevap, % 15 ve/veya daha fazla artış progresyon ve ara değerler de stabil hastalık olarak tanımlanmıştır. Vitrea FX programında yapılan volüm ölçümlerine göre tedavi öncesi (V1) ve sonrası (V2) sayısal volüm değerleri, WHO kriterlerinin 3 boyutlu matematiksel karşılığı olan % 65 regresyon-% 73 progresyon (13) ve nokta sayım tekniği ile yapılan sağkalım analizinde elde edilen % 50 regresyon- % 15 progresyon değerleri kullanılarak sınıflandırıldı. Herbir sınıflamanın birbiriyle ve sağkalım ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmanın verileri ‘SPSS for Windows, Version 15.0’ paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışmanın verileri, ortalama değer  $\pm$  standart sapma ( $\pm$ SD), sayı ve yüzde değerler ile verildi. Bilgisayar destekli ölçümlerde, kemoterapi sonrası tümör volüm değerlerinin, normal dağılıma uygunlukları Kolmogorof-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U, ikiden fazla grup karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis testleri yapıldı. Kruskal Wallis testinde farkı oluşturan grupları belirlemede Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Bağımlı (aynı bireye ait tedavi öncesi ve sonrası tümör volümü değerleri) ve normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar (signed Ranks) testi kullanıldı.

Mezotelyomalı hastalarda, kemoterapi cevabını değerlendirmek için kullanılan yöntemleri karşılaştırmada Kappa uyum analizi kullanıldı. Kappa değeri % 61-80 iken önemli derecede uyum, % 80’nin üzerinde olması halinde mükemmel yakın uyum kabul edildi. MPM olgularının sağkalım analizinde Kaplan –Meier yöntemi kullanıldı. Yaşam süresinin ortanca (median) süresi %95 güven aralıkları hesaplandı. Ortanca yaşam süresine etkili değişkenler öncelikle log-Rank yöntemiyle değerlendirildi. Ortanca yaşam süresine % 10’dan daha düşük hata payıyla etki eden değişkenlerden kurulan model Cox regresyon yöntemiyle analiz edildi. Ortanca yaşam süresi 11.5 ay olarak alındı. Bu ortanca yaşam süresine göre tedavi öncesi ile tedavi sonrasındaki tümör volümündeki fark için eşik değerlerinin belirlenmesinde ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi yapıldı. Eğri altındaki alan (AUC; area under the curve) ve standart sapması belirlendi. Belirlenen eşik değerlerinin herbiri için duyarlılık, özgüllük ve % 95 güven aralıkları hesaplandı.

İstatistiki değerlendirmede elde edilen p değerinin 0.05 'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Mart 2010-Mayıs 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı'nda patolojik olarak MPM tanısı almış 32 hasta çalışmaya dahil edildi. 32 hastanın 16'sı erkek (% 50), 16'sı (% 50) kadın olup, çalışmamızda olasılıkla çevresel temas nedeni ile cinsiyet farkı mevcut değildi. Hastaların yaşları 28 ila 78 arasında değişmekteydi (ortanca yaş 61.5). Asbest temas öyküsü tüm hastalarda mevcut olup, ortanca asbest temas süresi 20 (6-75) yıldır. Lezyonun hemitoraks lokasyonu, her iki tarafta da aynı oranda görüldü (16/16). Mezotelyomanın histolojik tiplerine bakıldığında çoğunluğunu epitelyal tip oluşturmaktaydı. 28 (% 82) hasta epitelyal, 2 (% 9) hasta sarkomatöz, 2 (% 9) hasta mikst tip patoloji ile uyumluydu.

Tanı anındaki ÇKBT değerlendirmesinde, hastalar "IMIG" Evrelendirme Sistemine göre evrelendirilmiş olup buna göre hastaların büyük çoğunluğu ileri evreydi (%65 evre III-IV). Çalışma grubumuzdaki hastalardan yalnızca 7'si (% 21) evre II ve 1 hasta (% 4) evre I'dir. Hastalara platin temelli kemoterapi kombinasyon tedavisi verildi. 30 hasta Cisplatin+ Pemexetred (% 94), 2 hasta ise Carboplatin+Pemexetred (% 6) kemoterapi kombinasyonu aldı. Uygulanan kemoterapi tedavisi kür sayısı 2 ila 8 arasında değişmekteydi (Tablo 4.1). Ortanca kemoterapi sayısı 5 idi. Çalışma grubumuzda cerrahi tedavi yada radyoterapi uygulanmış hasta bulunmuyordu. Sadece destek tedavisi ile gözlenen hasta mevcut değildi.

Kemoterapi öncesi ÇKBT tetkikinde, yarı otomatik bilgisayar destekli tümör volümü ölçümlerine göre ortanca volüm 85.7 cm<sup>3</sup> idi (1.1-1405.6). Yanıt değerlendirmede ortanca tümör volümü 95.8 cm<sup>3</sup> (1.0-1090.0) ölçüldü. Tüm hastalar gözönüne alındığında, yani yanıt kriterlerine göre sınıflandırma yapılmadan önce elde olunan toplam tümör volümünde tedavi sonrası, tedavi öncesine göre istatistikî olarak anlamlı volüm farkı izlenmedi.

Tablo 4.1. Çalışmanın grubunun genel özellikleri;

Değişkenler	
Yaş (x±SD)	60.5±10.9
Ortanca (min-mak)	61.5 28-78
Cinsiyet E/K	16/16
Asbest teması n(%)	32 (100.0)
Asbest temas süresi yıl (x±SD)	27.3±18.0
Ortanca (min-mak)	20.0 6 -75
Lezyon yeri Sağ/Sol	16/16
Lezyon tipi Epitelyal Sarkomatöz Miks	28 2 2
Evre I II III IV	1 7 14 10
Kemoterapi Cisplatin+Pemexetred Carboplatin+Pemexetred	30 2
Kemoterapi sayısı (x±SD)	4.5±1.5
Ortanca (min-mak)	5 2-8

Yaş sınır değeri 65 olarak alındığında, tümör volümünün yaş ile ilişkisi izlenmedi. Epitelyal tip mezotelyomada ortanca tümör volümü 88,0 cm<sup>3</sup>, sarkomatöz tipte 136.1 cm<sup>3</sup>, miks tipte 13,5 cm<sup>3</sup> ölçüldü. Sarkomatöz tip MPM hastalarında tümör volümü diğer histolojik tiplerden sayısal olarak yüksekti. Ancak istatistiksel olarak, histolojik tip ile kemoterapi tedavisi öncesindeki tümör volümü arasında anlamlı farklılık yoktu. Tümörün hemitoraks lokasyonu ile tümör volümü arasında ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.2. Çalışma grubunun bazı özelliklerine göre kemoterapi öncesi volüm(V1) ve kemoterapi sonrası (V2) ortalama ve ortanca değerleri;

Değişkenler	Volüm 1		p	Volüm 2		p
	Ortalama±*	Ortanca		Ortalama±*	Ortanca	
Yaş**						
≥ 65	295.4±83.2	48.6	0.287	159.9±59.6	55.2	0.447
< 65	176.3±94.5	239.7		237.0±64.9	189.2	
Cinsiyet**						
E	259.0±96.9	85.7	0.706	224.3±78.1	75.5	1.000
K	227.7±81.4	92.5		182.2±45.7	128.4	
Lezyon yeri**						
Sol	285.0±111.1	85.7	0.651	252.6±76.8	127.5	0.474
Sağ	201.6±58.9	85.5		154.0±45.1	58.3	
Lezyon tipi***						
Epitelyal	267.4±69.9	88.0	0.174	218.8±50.2	127.5	0.569
Sarkomatöz	136.2±86.6	136.2		154.2±62.8	154.2	
Miks	13.6±3.7	13.6		34.4±16.5	34.4	
Evre***						
I-II	90.9±50.4	25.9	<b>0.024</b>	134.9±64.2	18.4	<b>0.022</b>
III	230.0±102.5	65.8		151.3±75.1	47.8	
IV	384.0±125.2	278.5		330.7±73.5	272.9	

\*: Standart hata

\*\* : Mann-Whitney Test

\*\*\*: Kruskal-Wallis Test

Platin esaslı kemoterapi kombinasyonu tedavisi öncesi “IMIG” evrelendirme sistemine göre ÇKBT tetkikinde evrelendirme yapıldı. Tümör volümü ile ileri evre arasında ilişki mevcut olup evre IV hastaların tümör volümü diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti (tablo 4.2). Çalışmaya dahil edilen evre IV hastaların 9 (% 90)’ u, evre III hastaların ise 6 (% 43)’sı çalışma öncesi veya sırasında hayatını kaybetti. Yaşayan hastaların 8 (% 67)’i evre III, 3 (% 25)’ü evre II ve 1 (% 8)’i evre IV idi. Yaşayan hastaların tümü histopatolojik olarak epitelyal tip mezotelyoma ile uyumluydu.

Tedavi sonrası kıyaslamada tümör volümü değerleri, WHO (98) yanıt kriterlerinin üç boyuttaki matematiksel karşılığına göre sınıflandırıldı. Buna göre tümör volümünde % 73 progresyon “progresif hastalık”, % 65 regresyon “kısmi yanıt” ve iki değer arası “stabil hastalık” olarak belirlendi (13). Kemoterapi öncesi ortanca volüm (V1) ve kemoterapi sonrası ortanca volüm (V2) değerleri farkı,

“progresif hastalık” ve “kısmi cevap” grupları için istatistiki olarak anlamlı olup beklenildiği üzere “stabil” hastalıkta anlamlı volüm farkı mevcut değildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. % 65 regresyon – % 73 progresyon kriterlerine göre yapılan sınıflandırmada, kemoterapi tedavisi sonrasındaki tümör volümü farkının yanıt grubu ilişkisi ;

Cevabın değerlendirilmesi	V1(mm <sup>3</sup> ) (X± SE)	V2(mm <sup>3</sup> ) (X ±SE)	[(V1V2)/V1]x100 (X± SE)	P**
Progressif(n=9)	70.3±34.7	238.2±92.8	-377.4±165.0	<b>0.008</b>
Stabil(n=15)	248.6±94.3	214.7±74.5	10.2±5.5	0.078
Kısmi cevap (n=8)	428.0±155.6	142.6±52.5	67.2±0.3	<b>0.012</b>
P*	<b>0.039</b>	0.807	<b>&lt;0.001</b>	

\*: Kruskal Wallis Test

\*\* : Wilcoxon Signed Ranks Test

Hastaların kemoterapi öncesi ve sonrasında ÇKBT kesitleri aynı anatomik pozisyonda tek boyutlu Modifiye RECİST kriterlerine (lineer ölçümde % 30 regresyon-% 20 progresyon) göre sınıflandırıldı. Yanıt kriterlerine göre 3 gruba ayrılan hastaların, tümör volümlerinin kemoterapi öncesi ve sonrası ortanca değerleri her grup için hesaplandı. Tümör volümünde % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterlerine göre yapılan sınıflandırmada “progresif hastalık” ve “kısmi cevap” için V1 ve V2 değerleri arasındaki anlamlı farklılık, modifiye RECİST kriterlerine göre oluşturulan sınıflandırmada da mevcuttu. Benzer olarak “stabil” grubun V1 ve V2 değerleri arasında istatistiki olarak farklılık bulunmuyordu ( Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Lineer ölçümlerde modifiye RESİCT Kriterlerine ( % 30 regresyon ve % 20 progresyon ) göre yapılan sınıflandırmada, kemoterapi tedavisi sonrasındaki tümör volümü farkı ile yanıt grubu ilişkisi ;

Cevabın değerlendirilmesi	V1(mm3) (X± SE)	V2(mm3) (X ±SE)	[(V1V2)/V1]x100 (X± SE)	P**
Progressif (n=6)	86.3±51.1	320.1±127.6	-507.4±234.4	<b>0.028</b>
Stabil (n=17)	224.6±84.5	201.8±66.2	-14.4±13.9	0.492
Kısmi cevap (n=9)	383.3±144.3	128.3±48.4	64.7±2.5	<b>0.008</b>
P*	0.164	0.387	<b>&lt;0.001</b>	

\*: Kruskal Wallis

\*\* : Wilcoxon Signed Ranks Test

Daha önce kemoterapiye yanıt değerlendirmede, Cavalieri prensibi esas alınarak “nokta sayım” tekniği ile yapılan bir sağkalım analizi çalışmasında (101) grup sınıflandırmasında % 50 volümetrik regresyon,% 15 progresyon değerleri elde edilmiştir. Bu değerlere göre çalışma grubumuzdaki hastalar 3 grupta sınıflandırıldı. Diğer yanıt kriterleri ile yapılan sınıflandırmalarla benzer olarak, kemoterapi sonrasında “kısmi cevap” ve “progresif hastalık” gruplarında V1-V2 değerleri için anlamlı volüm farkı mevcuttu. Ancak farklı olarak, “stabil hastalık” grubunda da V1-V2 değerleri arasında da istatistiki anlamlı farklılık bulunuyordu (Tablo 4.5). Stabil grup için kemoterapi yanıt değerlendirmede, tümör volümünde % 50 regresyon-% 15 progresyon kriterleri kullanıldığında, % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterlerine göre daha dar bir aralık belirlenir. Tümör volümünde yanıt değerlendirmesi için, “stabil” gruptaki bu daralma belirgin olarak progresif uça meydana gelir.

“Progresif” ve “stabil hastalık” sınıflandırması için, çalışmamızda kullandığımız yanıt kriterleri eşik değerleri birbirinden farklılık göstermektedir. Tedaviye yanıt değerlendirmede, modifiye RECİST değerleri kullanıldığında 6 hasta progresif ve 17 hasta stabil gruba dahildi. Tümör volümünde % 50 regresyon-% 15 progresyon kriterleri kullanıldığında 10 hasta progresif ve 14 hasta ise stabil hastalık olarak sınıflandırıldı.

Tablo 4.5. Tümör volümünde % 50 regresyon –%15 progresyon kriterlerine göre yapılan sınıflandırmada, kemoterapi tedavisi sonrasında tümör volüm farkının yanıt grubu ilişkisi ;

Cevabın değerlendirilmesi	V1(mm3) (X± SE)	V2(mm3) (X ±SE)	[(V1V2)/V1]x100 (X± SE)	P**
Progressif(n=10)	69.5 ± 28.2	210.0± 77.4	-314.0 ± 140.1	<b>0.003</b>
Stabil(n=14)	276.7± 107.1	234.9 ± 84.9	16.2 ± 4.2	<b>0.009</b>
Kısmi cevap (n=8)	428.0 ± 155.6	142.6± 52.5	67.2± 0.3	<b>0.012</b>
P*	<b>0.041</b>	0.845	<b>&lt;0.001</b>	

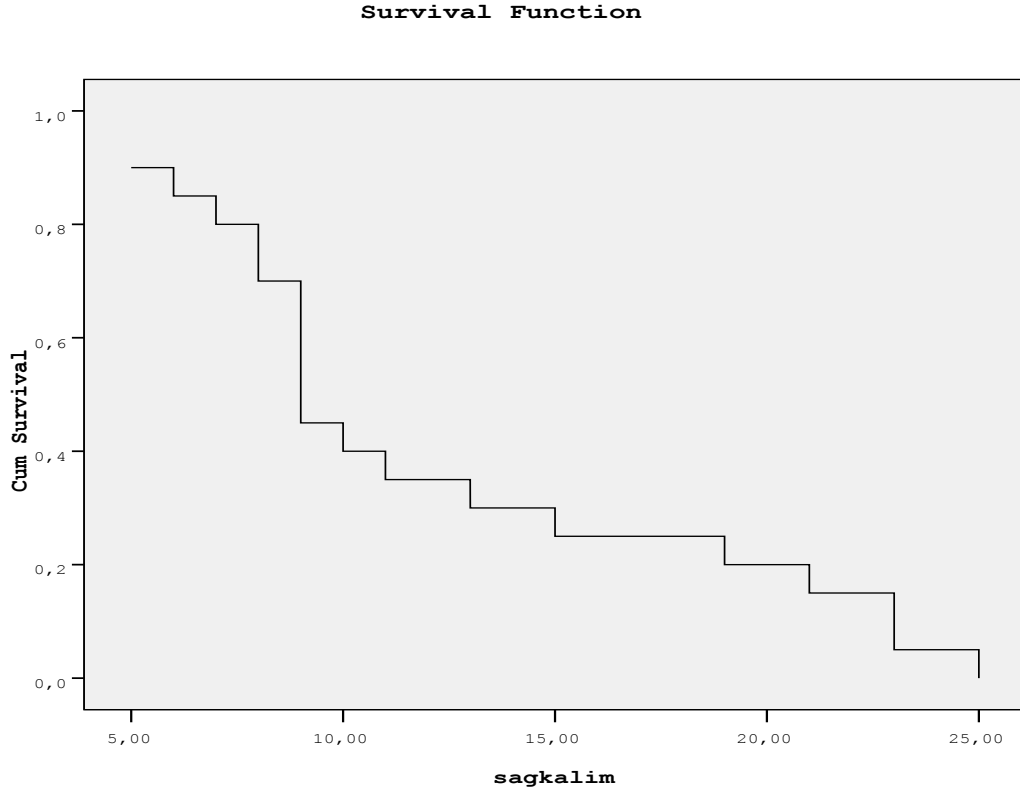
\*: Kruskal Wallis Test

\*\* : Wilcoxon Signed Ranks Test

Çalışmamızdaki hayatını kaybeden hasta grubunun ortanca sağkalım süresi 9 aydı (Tablo 4.6). Çalışma grubundaki hastaların kemoterapiye yanıt değerlendirmesinde, tümör volümlerinin ölçümleri için, “Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri” (PACS)’ne ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle hastanemiz PACS sistemine geçiş tarihi olan 2009 sonrası ÇKBT tetkikleri olan hastalar çalışma dahiline alındı. Çalışma grubumuzdaki 12 hasta halen hayatta olup yaşayan hasta grubunda, tanı anından günümüze kadar geçen süre ortalama 16 aydı. Bu nedenle sağkalım analizlerinin doğru bir şekilde yapılması için daha önce hastanemizde benzer popülasyon özellikleri gösteren bir çalışmada (102) elde edilen 11.5 ay ortanca sağkalım süresi esas alındı. Kemoterapi sonrası kıyaslamada tümör volümünde % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterlerine göre, yaşayan hastaların 3’ü kısmi cevap, 9’u ise stabil gruptu. Tek boyutlu ölçümlerde, modifiye RECIST kriterlerine göre yaşayan hastaların yanıt kriter grupları, volüm ölçümlerinin sınıflandırması ile benzerdi. Yaşayan hastalarda kadın, erkek oranı eşitti. Yaşayan hastaların % 67’si ortanca yaş (61.5) altındaydı.



Tablo 4.6. Çalışma grubundaki hastaların sağkalım eğrisi;



Tek boyutlu ölçümlerde Modifiye RECİST kriterleri, ve volüm değerlerinde % 50 regresyon-% 15 progresyon kullanılarak yapılan sınıflandırmanın sağkalım süresine etkisi istatistiki olarak anlamlı değildi. Ancak üç boyutlu volüm değerlerinde % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterleri kullanıldığında kısmi cevap grubunda sağkalım, diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı uzundu (Tablo 4.7). Ancak yaşayan 12 hastanın önemli bir kısmı (% 67), volüm değerlerinde % 65 regresyon-% 73 progresyon yanıt kriterlerine göre stabil hastalık grubunda yer almakta olup olasılıkla bununla ilişkili olarak stabil ve progresif hastalık grupları arasında sağkalım için istatistiki olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 4.7. Kemoterapi tedavisine yanıt kriterlerine göre elde olunan sınıflandırmaların sağkalım ile ilişkisi;

Cevabın değerlendirilmesi	Ortanca yaşam süresi (%95 Güven aralığı) (ay)			P*
	Progressif	Stabil	Kısmi cevap	
Modifiye Resict	9.0 (6.6-11.4)	9.0 (7.7-10.3)	19.0 (7.0-31.0)	0.122
Volüm (% 65 ↓- % 73 ↑)	9.0 (7.2-10.8)	8.0 (6.4-9.6)	21.0 (16.7-25.3)	<b>0.031</b>
Volüm (% 50 ↓- % 15 ↑)	9.0 (7.3-10.7)	8.0 (7.2 -8.9)	21.0 (18.4-23.6)	0.088

\*: log-Rank

Yanıt kriterlerinin birbiri ile uyumu değerlendirildiğinde ise tek boyutlu ölçümler ile üç boyutlu volümetrik ölçümlerde % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmalar arasında Kappa analizinde mükemmele yakın uyum (Kappa analizi:0.801) izlendi (Tablo 4.8). Esasen iki yanıt kriteri de 1981 yılında WHO tarafından yayınlanan (98) iki boyutlu yanıt kriterlerinin, tek boyut ve üç boyut matematiksel karşılığı olup, burada asıl olarak lineer tek boyutlu ölçüm ile yarı otomatik bilgisayar destekli üç boyutlu tümör volüm ölçümü arasındaki uyum değerlendirilmektedir.

Tablo 4.8. Tek boyutlu ölçümler ile volüm değerlerinde % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmaların birbiriyle uyum değerlendirmesi;

Cevabın değerlendirilmesi	Progressif	Stabil	Kısmi cevap	Toplam
Progressif	6	3	0	9
Stabil	0	14	1	15
Kısmi cevap	0	0	8	8
Toplam	6	17	9	32

Kappa analizi: 0.801 (SE: 0.093) p<0.001

Cavalieri prensibi esas alınarak “nokta sayım” tekniği ile yapılan sağkalım analizi çalışmasında (101) elde edilen % 50 volümetrik regresyon,% 15 progresyon değerleri kullanılarak yapılan sınıflandırmanın, modifiye RECİST sınıflandırması ile arasında “önemli derecede” uyum (Kappa analizi: 0.711) izlendi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tek boyutlu ölçümler ile volüm değerlerinde % 50 regresyon-% 15 progresyon kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmaların birbiriyle uyum değerlendirmesi;

Cevabın değerlendirilmesi	Progressif	Stabil	Kısmi cevap	Toplam
Progressif	6	5	0	11
Stabil	0	12	1	13
Kısmi cevap	0	0	8	8
Toplam	6	17	9	32

Kappa analizi: 0.711 (SE: 0.104) p<0.001

11.5 ay ortanca yaşam değerine göre daha uzun ve daha kısa yaşayanlar için kemoterapi tedavisi sonrası tümör volümünün, tedavi öncesindeki volüme göre fark oranının  $[100X(V2-V1/V1)]$  eşik değeri yaklaşık % 40 olarak belirlendi. Buna göre yanıt değerlendirmede % 40 tümör volümü regresyonu eşik değerinin duyarlılık ve özgüllükleri ile AUC değerleri % 95 güven aralıkları ile Tablo 4.10'da sunuldu.

Tablo 4.10. Kemoterapi tedavisi sonrası tümör volümünde, tedavi öncesi volüme göre % 40 regresyon eşik değerinin, prognoz için duyarlılık ve özgüllüğü;

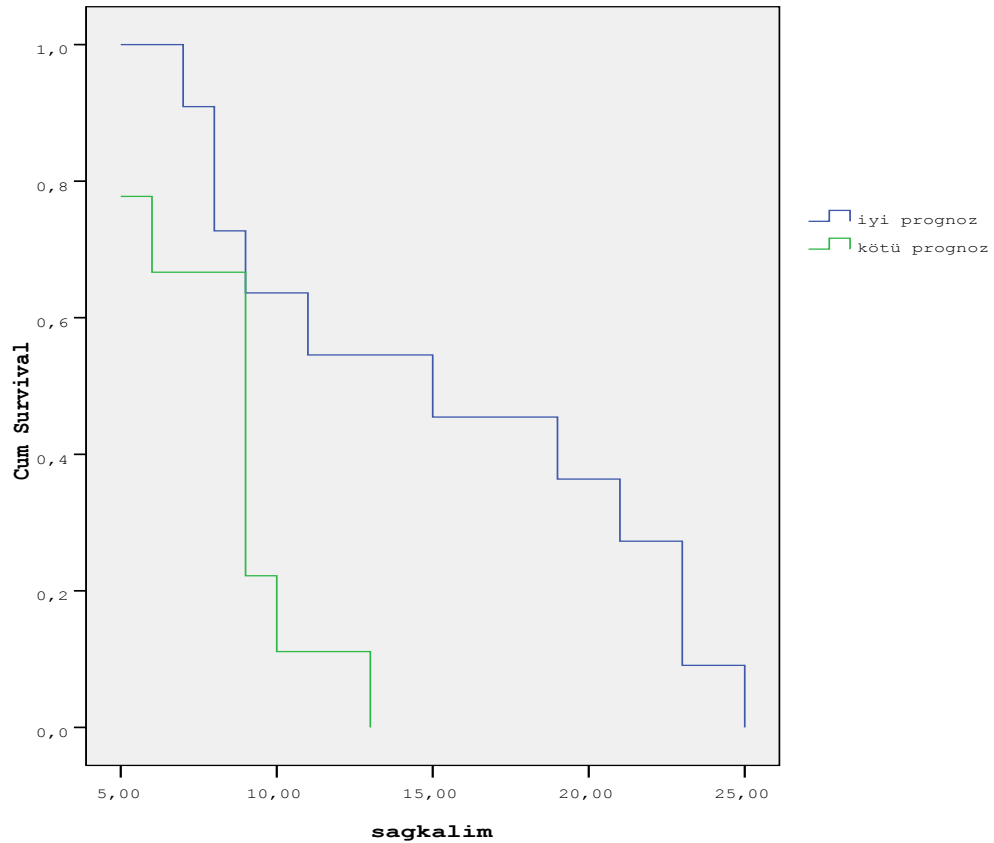
Parametre	AUC ±SE % 95 GA	p	Eşik Değer	Duyarlık % 95 GA	Özgüllük %95 GA
Fark	0.76±0.14	0.0723	>- 38.14	85.7(42.1-99.6)	69.2(38.6-90.9)

(log-Rank: 6.020; p=0.014 )

Ortanca sağkalım süresine (11.5 ay) göre hastalar iki gruba ayrıldı. Daha az yaşayan hasta grubunun ortanca tümör volümü (V1) 25 cm<sup>3</sup> altında olup tedavi sonrası tümör volümünde yaklaşık olarak % 40 (38.14)'dan fazla regresyon tespit edildi. Tedavi öncesi tümör volümü eşik değeri 25 cm<sup>3</sup> alındığında, bu değer altındaki ve üstündeki gruplar arasındaki sağkalım süreleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı. Kemoterapi tedavi sonrasında tümör volümünde, tedavi öncesine göre yaklaşık % 40 ve daha fazla regresyon olması artmış sağkalım ile uyumlu olup MPM hücre tipinden bağımsız olarak prognostik değere sahip bulunmuştur (log-Rank: 6.020; p=0.014).

Kemoterapi tedavi sonrasında takipte, tümör volümünde % 40 regresyon izlenen hastaların ortalama sağkalım süresi 15 ay olarak tespit edildi. Tümör volümünde, tedavi öncesine göre % 40 regresyon göstermeyen veya progresyon gösteren hastaların ortalama sağkalım süresi ise 9 ay olarak belirlendi (Tablo 4.11). İki grubun ortalama sağkalım süreleri arasındaki yaklaşık 6 ay fark mevcuttu. Buna göre, mezotelyomanın genel sağkalım süresi gözönünde bulundurulduğunda tümör volümünde % 40 regresyon olması önemli bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak kemoterapi tedavisi sonrasında, tümör volümünde sağkalım için istatistiki olarak anlam taşıyabilecek progresyon eşik değeri tespit edilemedi.

Tablo 4.11. Kemoterapi tedavisine yanıtta, tümör volümünde % 40 regresyonun sağkalım ile ilişkisi



## 5. TARTIŞMA

Mezotelyoma asbeste maruz kalma ile primer olarak ilişkili viseral ve/veya parietal plevranın, periton ve perikardı döşeyen membranların ölümcül bir malignitesidir. Mezotelyoma tanılı hastaların yaklaşık olarak % 80 'ninde asbest teması olup (23,24) asbestin solunum yoluyla alınmasına bağlı olarak en sık (% 90) plevrada görülür. Çalışma grubumuzdaki 32 hastanın hepsinde asbest temas öyküsü mevcut olup asbest temas süresi 6 ile 75 yıl (ortanca temas süresi 20 yıl) arasında değişmekteydi. Mezotelyoma gelişimi için latent period mesleki temasta ortalama 30-40 yıl olup çevresel temaslarda değişiklikler göstermektedir. Hasta grubumuzda, literatür ile uyumlu olarak ortanca yaş 61.5 (28-78) idi. Genel olarak erkeklerde insidansın yüksek olmasının nedeni, mesleki temas olarak belirtilmiş olup çevresel temasta benzer farklılık bulunmamaktadır. Çalışma grubumuzda çevresel temas ile ilişkili olarak kadın, erkek oranı eşitti (16/16) .

Mezotelyoma prognozu genel olarak kötü olup geniş olgu serilerinde yaşam süresi 6-17 ay arasında, ortalama 12 ay olarak bildirilmektedir (73,74,75). Şu an için prognozun değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu kötü prognoz yeni tedavi stratejilerine ve doğru tedavi etkinliği değerlendirmelerine duyulan ihtiyacı arttırmaktadır. Tümörün tedaviye verdiği yanıtın doğru şekilde değerlendirimi, yeni ilaçların geliştirilmesi ve tedavi kombinasyonlarının oluşturulabilmesi, özellikle de faz II çalışmalarının yapılması için çok önemlidir.

Çalışmamızdaki hasta grubunun ortanca sağkalım süresi 9 aydı. Ancak 12 (% 37.5) hasta halen hayatta olup yaşayan hasta grubunda, tanı anından günümüze kadar geçen süre ortalama 16 aydı. Bu nedenle sağkalımın, tümör volümünde kullanılan tedaviye yanıt parametreleri ile ilişkilerini optimal ve gerçekçi bir şekilde değerlendirebilmek için daha önce hastanemizde yapılmış olan, benzer popülasyon özellikleri gösteren bir çalışmadan (102) elde edilen 11.5 ay ortanca sağkalım süresi esas alındı.

Malign plevral mezotelyomada prognozu etkileyen yaş, cinsiyet, serum LDH seviyesi, trombosit sayısı, performans durumu gibi çeşitli faktörler bildirilmiştir. Çalışmalarda genel olarak erken evre (Evre-I ve II), epitelyal tip, N0 hastalık ve komplet rezeksiyonun istatistiksel olarak anlamlı derecede sağkalımı uzattığı bulunmuştur (103,104). Sugarbaker ve ark.'nın 183 hastanın olduğu çalışmasında

epitelyal histolojiye sahip hastalar genel sağkalım açısından diğer histolojik tiplere göre avantajlı bulunmuştur. Çalışmamızda histolojik tiplerle kemoterapi öncesi tümör volümü ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte yalnız 2 sarkamatöz (% 6.25) ve 2 miks (% 6.25) tip MPM olgusu vardı. Hastaların önemli bir kısmını epitelyal tip (% 87) oluşturmaktaydı. MPM prognozunda, histolojik tipin sağkalımda anlamlı bulunmamasının nedeninin sarkamatöz ve miks tip olgu sayısının kısıtlılığı olduğu düşünülebilir.

Butchart'ın evreleme sistemine, lenf bezi tutulumu ve göğüs duvarı invazyonu dahil edilmediği için, sağkalım süresini belirlemek açısından yetersiz olduğu belirtilmektedir (10,72). Rusch ve ark. TNM evreleme sistemine dayanan "IMIG" evreleme sistemini önermişlerdir. Metintaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada "IMIG" evreleme sistemine göre ileri evre hastalarda prognozun daha kötü olduğu görülmüştür (75). Çalışmamızdaki hastaların evrelemesi "IMIG" Evrelendirmesine göre toraks ÇKBT görüntüleme ile yapıldı. Düşük evrede (evre I-II) tanı alan 8 hastanın 3'ü, ileri evrede (evre III-IV) tanı alan 24 hastanın 9'u halen yaşamaktaydı. Kemoterapi öncesi tümör volümü ile evre arasında ilişki izlenmiş olup evre IV hastaların tümör volümü (ortanca değeri 278.5 cm<sup>3</sup>) diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.024). Liu ve ark. yaptıkları çalışmada benzer olarak yüksek evreli hastalarda tümör volümünün düşük evredekilerden anlamlı derecede daha büyük olduğunu belirtmişlerdir (105).

MPM hastalarında genellikle diffüz tek taraflı plevra tutulumu olur fakat lokal olarak ilerlemiş hastalar için evrensel olarak kabul edilmiş standart bir tedavi olmayıp sistemik kemoterapi bu hastaların çoğunluğu için tek tedavi seçeneğidir (106). Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi multimodalite MPM yaklaşımlarının kullanıldığı birçok çalışmanın sonuçları çelişkilidir (3,4). Aktif ajanlar pemetred, gemcitabin ve vinorelbindir. Ayrıca birçok ümit vadeden yeni ajan araştırılmaya devam etmektedir. Platin temelli kemoterapiden oluşan tedavi sonrası sonucun iyileştiği gözlenir (4). Çalışmamızdaki hasta grubunun % 75'i (24/32) "IMIG" evrelendirme sistemine göre geç evrede (III-IV) olup tüm hastalara, hastanemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda platin temelli (Cisplatin+Pemetred veya Carboplatin+ Pemetred) kemoterapi kombinasyon tedavisi verildi. Yapılan iki randomize çalışmada Cisplatin+Pemetred tedavisinin yalnız cisplatin tedavisine

göre anlamlı üstünlük gösterdiği kanıtlanmıştır (84). Çalışmamızdaki kemoterapi kombinasyon tedavisi kür sayısı 2 ile 8 arasında (ortanca değer 5) değişmekteydi.

Mezotelyoma hastalarında semptomları iyileştirmek ve sağkalım süresini uzatmaya yönelik tedaviler geliştirilmeye devam etmektedir. Tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi için doğru tümör ölçüm ve sağkalım ile uyumlu yanıt kriterlerinin gerekliliği vurgulanmaktadır. Tümör boyutundaki değişikliğin radyolojik değerlendirmesi, mezotelyoma gibi solid tümörlerde kemoteropatik ajanların etkinliğini belirlemek için standart bir yol haline gelmiştir. BT hem normal hem de anormal yapıların anatomik detaylarını gösterebildiği için tanı, evreleme ve yanıtın değerlendirilmesi için primer görüntüleme yöntemidir. ÇKBT'nin üstünlüğü ise multiplanar rekonstrüksiyon, hacimsel gösterim (volume rendering) ve 1mm'den ince kesitler alındığında gerçek izotropik görüntüler oluşturabilmesidir. Ayrıca ÇKBT tetkiklerinde elde olunan veriler ile hızlı ve etkin bir şekilde tümör volümü ölçümü sağlayan yazılım programları mevcut olup geliştirilmeye devam etmektedir.

Tümörlerin tedaviye verdikleri yanıtların izlenmesi ve ölçülmesi için 1981 yılında WHO tarafından oluşturulan yanıt kriterleri (98) birçok merkez tarafından kabul edilmekle birlikte daha sonra farklı organizasyonlar tarafından modifiye edilmiştir. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü ve Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavisi Organizasyonu (EORTC) yeni bir yanıt kriteri setini (RECIST) benimsemişlerdir. WHO yanıt kriterlerine göre tümör boyutu geleneksel olarak en uzun çap ve buna dik çap ile hesaplanır. Fakat RECIST kriterlerinde basitleştirilmiş tek boyutlu ölçüm kullanılır (tümörün en uzun çapı). WHO yanıt kriterlerinin tüm solid tümörlerde uygulanabilirliği ve tedaviye yanıtı doğru bir şekilde yansıttığı tartışmalı olup olmadığı sorusu doğmuştur. RECIST metodu tümörün küre şeklinde olduğunu varsayarak, tümörün uzunluğunun, yüksekliğinin ve genişliğinin tedavi sonrasındaki tümör uzunluğunda eşdeğer azalma veya artış oranlarına sahip olduğunu kabul etmektedir. Ancak tümörün en uzun çapında oluşan hafif bir yüzdesel değişiklik diğer boyutlardaki değişikliği yansıtmıyor ise, kemoterapi tedavisine yanıt değerlendirimi için tümörün iki boyutunun ölçülmesinin daha iyi bir yöntem olacağı da açıktır.

RECIST'in geçerliliği Ulusal Kanser Enstitüsü, Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü, Bristol-Meyer Squibb ve Rhone-Poulenc Rorer tarafından yapılan 14 klinik çalışmaya dahil edilen 4.000'den fazla hastada kanıtlanmıştır. Werner-Wasik ve ark.'nın yaptığı çalışmada küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için RECIST'in geçerliliğini onaylamışlar ve yanıt değerlendirmesi için geçerli bir yöntem olarak hem en geniş boyutların, hem boyutsal ölçümlerin hem de volümün kullanılabileceğini kanıtlamışlardır (107).

Ancak yakın zamanda, meme ve mide kanserleri için RECIST yanıt değerlendirme kriterlerinin uygulanması ile ilgili problemler rapor edilmiştir. Plevral mezotelyoma gibi küresel olmayan tümörler için RECIST kriterlerinin uygulanabilirliği araştırılmış olup farklı çalışmalarda "dikörtgen" veya "elips" şeklindeki tümörler için WHO ve RECIST kriterleri arasında büyük bir uyumsuzluk olduğu ve çapın yanlış bir ölçüm parametresi olduğu belirtilmektedir (16,99,100). Plevral mezotelyoma diğer solid tümörlerden farklıdır çünkü tümör plevral yüzey boyunca çevresel bir büyüme paterni gösterir. Bu nedenle, MPM'de basit bir tek boyutlu tümör ölçümünün, iki yada üç boyutlu tümör ölçümlerine eşdeğer olup olmadığı sorusu doğar. Plevral mezotelyomalar çoğunlukla göğüs duvarına dikey akslarında boyutsal değişiklik gösterir. Tümörün en uzun çapında genellikle majör değişiklik olmaz. Bunu esas alan Byrne ve Nowak (17) RECIST kriterlerini tekrar düzenleyerek mezotelyoma için alternatif bir tek boyutlu ölçüm tekniği geliştirmişlerdir. Modifiye edilmiş RECIST kriterlerinde uzun aks çap yerine tümör kalınlığı (kısa aks çapı) ölçümü kullanılmaktadır. Ancak kısa-aks ölçümlerde elde edilen değerlere RECIST yanıt kriterlerinin uygulanması, daha küçük volümetrik tümör değişikliklerini saptamada sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle tümörün uzun çapı için geliştirilen yanıt kriterlerinin kısa aks ölçümlerinde hatalı yanıt sınıflandırmasına neden olacağı düşünülmektedir. Modifiye edilmiş ölçüm tekniği kullanılsa bile, RECIST kriterlerinin plevral mezotelyoma için uygun yanıt kriterleri olmayacağı düşünülmektedir (112). Çalışmamızda yer alan 32 hastanın kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası ÇKBT imajları okuyucu tarafından lineer kısa aks ölçümleri aynı anatomik pozisyonda, modifiye RECIST kriterlerine göre değerlendirildi ve tedaviye yanıt sınıflandırmaları yapıldı.



Sensakovic ve ark. (108) ile Armato ve ark.(109)' nın yaptığı farklı çalışmalarda tek boyutlu kısa-aks ölçümlerinin kısıtlılığı olarak, seri kesitlerin ve ölçüm alanlarının okuyucu tarafından seçilmesi ve okuyucular arası belirgin değişiklik göstermesi olarak belirtilmiştir. Nowak ve ark. (110) çalışmalarında, lineer ölçümlerin tümör büyüklüğü için uyumluluk oranının düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Armato ve ark. da (111) lineer ölçümler ile stabil olarak sınıflandırılmış hasta grubunda okuyucular arası ölçüm değişkenliğinin yüksek olduğunu kanıtlamışlardır. Çalışmamızda yanıt kriterlerinin birbiri ile uyumu değerlendirildiğinde, Modifiye RECİST ile volümetrik ölçümlerde % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmalar arasında istatistiki olarak mükemmel yakın derecede uyum izlendi (Kappa analizi: 0.801).

Esasen iki yanıt kriteri arasındaki bu uyumluluk, iki boyutlu WHO yanıt kriterlerinin (98) matematiksel karşılıkları olması nedeni ile beklenmedik değildir. Klinik pratikte modifiye RECİST yanıt kriterleri hızlı ve nispeten değerlendirilmesi kolay bir yöntem olup güncelliğini korumaktadır. Ancak bilgisayar yazılımı destekli tümör volüm ölçümü üç boyutlu gerçek volümetriyi ortaya koyması nedeni ile lineer tek boyutlu ölçümlerden daha doğru bir değerlendirme sağlamaktadır. Tümör volümünde % 65 regresyon-% 73 progresyon değerlerinin kullanıldığı sınıflandırmada, progresif hastalık grubundaki iki hastanın modifiye RECİST sınıflandırmasına göre stabil grupta yer aldığı izlendi. Bu hastaların kemoterapi öncesi tümör volümleri 10 cm<sup>3</sup> ve 88 cm<sup>3</sup> olup, tedavi sonrası ise sırasıyla 18 cm<sup>3</sup> ve 155 cm<sup>3</sup> olarak ölçüldü. Özellikle tümör volüm yükünün az olduğu hastalarda, tümör geometrisi ile ilişkili olarak lineer ölçümlerdeki minimal artışların tümör volümünde belirgin progresyona neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Tek başına tedavi öncesi tümör volümünün, prognostik değeri üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Tedavi öncesi büyük volümlü ve küçük volümlü hastalığın kategorize edilmesi için tümör volümü eşik değeri Pass ve ark. tarafından 100 cm<sup>3</sup>, Liu ve ark. tarafından ise (105) 618.5 cm<sup>3</sup> olarak belirtilmiştir. 618.5 cm<sup>3</sup> eşik değerine göre büyük ve küçük volüm gruplarının medyan sağkalım ayları sırasıyla 10.2 ve 21.5 bulunmuş olup küçük volüm grubundaki hastalarda daha uzun sağkalım gösterme eğilimini ortaya konulmuştur. Ancak çalışmamızda sağkalım ile uyumlu kemoterapi tedavisi öncesi volüm eşik değeri tespit edilemedi (log-Rank: 0.671; p=0.413).

RECIST küresel tümörlerin matematiksel modellerine göre geliştirilmiş olup mezotelyoma çok farklı bir büyüme paterni göstermektedir. Oxnard ve ark. MPM büyümesinin morfolojisini esas alarak “halka”, “mercek” ve “hilal” modeli olmak üzere 3 geometrik model geliştirmişlerdir (112). Bu tümör modellerine göre, hemitoraks yarıçapı göz önünde bulundurularak yarıçap-volüm ilişkisi matematiksel olarak formülize edilmiştir. Sonuç olarak, Oxnard ve ark. (112) kısmi yanıt ve progresif hastalığın yanlış şekilde sınıflandırılabilceğini ortaya koymuşlardır. Bu geometrik modellerin aslında gerçek tümör geometrisinin basitleştirilmiş halleri olduklarını ve küresel tümör büyüme modellerine göre oluşturulan RECIST yanıt kriterlerinden daha uygun olduklarını vurgulamışlardır. Ancak bu çalışmada akciğer fissürlerindeki mezotelyoma büyümesinin ölçümü araştırılmamış olup MPM'nin komplike geometrisi, belirlenmiş üç patern dışında kalabileceği düşünülmektedir. Tanımlanan geometrik modeller dışında kalan büyüme paternlerini değerlendirebilmesi ve tümörün fissürler, akciğer parankimi ve mediastendeki komponentlerini ölçüme dahil etmesi nedeni ile tümör volümünün bilgisayar yazılım programları yardımıyla direkt olarak ölçülmesi lineer ölçümlerden üstündür.

Daha önce hastanemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen MPM olgularında Cavalieri prensibi esas alınarak “nokta sayım” tekniği ile sağkalım analizi yapılmıştır (101). Cavalieri prensibi aynı yüksekliğe sahip iki cismin, tabanlarından eşit uzaklıktaki paralel kesitlerinin eşit alanlı olması durumunda eşit hacimli olmalarına dayanır. Ak ve ark.'nın çalışmalarında (101) eşit uzaklık ve eşit büyüklükteki noktaların işaretlendiği transparan levhalar ile tümör volümünü yaklaşık olarak hesaplamak için nokta sayımı yapılmıştır. Sağkalım analizi ile tümör volümünde % 50 azalma kısmi cevap, % 15 artış progresyon ve ara değerler de stabil hastalık olarak tanımlanmıştır. Küresel şekilli tümörler esas alınarak oluşturulan RECIST kriterlerinden farklı yanıt kriterleri oluşturulmuştur. Esasen kullanılan yöntem tümör volümünün indirekt üç boyutlu ölçümü olup bu yönüyle lineer ölçümlerden üstündür. Ancak “nokta sayım” tekniğinin zaman alıcı bir uygulama olması pratikte kullanım için bazı sorunlar oluşturmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda da, tedaviye yanıtı uygun şekilde değerlendirmek ve yorumcuya bağımlılığı ortadan kaldırmak için yanıt kriterlerinin değiştirilmesi tartışılmıştır. Bazı çalışmalarda WHO kriterleri ile anlamlı yanlış sınıflandırma riskleri belirlenmiştir (113). WHO yanıt kriterlerinde “progresif

hastalık” için iki boyutta % 25 ve daha fazla artış kabul edilmiş olup tek boyutta matematiksel olarak % 12’ye karşılık gelmektedir. Ancak Therasse ve ark. (13) RECIST kriterlerinde tek boyutta % 20 ve daha fazla artışı “progresif hastalık” olarak tanımlamışlardır. WHO yanıt kriterlerindeki iki boyutta % 25 ve daha fazla artışın volümetrik karşılığı % 40, RECIST kriterlerinde tek boyutta % 20 ve daha fazla artışın volümetrik karşılığı ise % 73’tür. Tek boyut için minimal olarak değerlendirilebilecek bu artışlar tümör volümünde belirgin progresyona neden olmaktadır.

Oxnard ve ark.’nın yaptığı çalışmada (112) RECIST yanıt kriterlerinin uygulanmasının farklı yanıt sınıflandırmalarına neden olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle alternatif yanıt kriterlerinin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmişlerdir. Çalışmalarında, “halka” konfigürasyonu için % 68 regresyon-% 100 progresyon,”mercek” konfigürasyonu için % 52 regresyon-% 45 progresyon ve “hilal” konfigürasyonu için % 66 regresyon-% 74 progresyon kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmanın, sağkalım ilişkisinin modifiye RECIST’ten daha iyi olduğunu göstermişlerdir.

Labby ve ark.’nın yaptığı 78 hastanın dahil olduğu çalışmada (114) kısa aks-tek boyutlu ölçümler sağkalım analizi ile optimize edilmiştir. Yanıt değerlendirmede % 64 regresyon-% 50 progresyon değerleri elde edilmiştir. Biz de çalışmamızda üç boyutlu volümetrik değerler için, sağkalım ile ilişkili eşik değerler bulmayı hedefledik. Ortanca sağkalım 11.5 ay olarak alındığında, tedavi sonrasında tümör volümündeki yaklaşık % 40 (38.14) regresyon MPM histoloik tipi ve evreden bağımsız bir prognostik faktör olarak belirlendi (log-Rank: 6.020; p=0.014 ). Çalışmamızda evre IV hastaların tedavi öncesi tümör volümleri diğer gruplardan belirgin yüksek izlenmekle birlikte, evre ile sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Ak ve ark.’nın (102) yaptığı çalışmada “kemoterapi kombinasyonu” ile tedavi edilen hasta grubunda da evre ile sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmediği belirtilmiştir. Labby ve ark.’nın (114) yaptığı çalışmada benzer olarak evre-sağkalım ilişkisi izlenmemiş olup, bu durum olasılıkla çalışmalardaki erken evre hastaların sayıca azlığına ikincil gruplar arası heterojeniteye bağlıdır. Çalışmamızda tümör volümünde regresyon için belirlenen eşik değeri % 40 olup, progresyon açısından sağkalım ile uyumlu eşik değeri tespit edemedik. Benzer olarak kullandığımız yanıt kriterlerinin hiçbirinde progresif ile stabil hastalık gruplarının

sağkalım süreleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Bu durumun, çalışmaya dahil stabil hasta grubu içerisindeki yaşayan hasta oranına bağlı olabileceği düşünülebilir. Literatürde stabil ile progresif hastalığı “kemoterapiye yanıt vermeyen” grup olarak tanımlayan çalışmalar mevcuttur. Aslen tümör boyutundaki en ufak artış, tümör dokusundaki canlılığın ve hareketliliğin göstergesi olup, tümör morfolojisi ve “ikiye katlanma” zamanı ile ilişkili olarak sağkalım üzerinde etkilidir. Çalışmalarda kullanılan yanıt kriterlerinde, stabil grup için geniş bir aralık belirlendiğini düşünmekteyiz. Her tümörün davranış karakteri ve uygulanan tedaviye duyarlılığı farklılık göstermektedir bu nedenle geniş ölçekli sağkalım analizleri ile yanıt kriterlerinin doğru bir şekilde düzenlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda bilgisayar yazılım programı kullanarak, lineer interpolasyon ve yarı-otomatik segmentasyon ile gerektiğinde manuel ayarlamalarla tümör volümü üç boyutlu olarak ölçüldü. Kemoterapi öncesi ile sonrası arasındaki tümör volümü farkının, tanı anındaki volüme oranına göre hastalar sınıflandırıldı. Tedaviye yanıt değerlendirmede tümör volümünde % 15 progresyon “progresif hastalık” için eşik değer olarak alındığında, modifiye RECIST sınıflandırması ile arasında “progresif hastalık” için belirgin farklılık izlendi. Tümör volümünde % 15 progresyon kriterine göre 10 hasta, modifiye RECIST sınıflandırmasına göre 6 hasta “progresif hastalık” ile uyumluydu. Tedaviye yanıt değerlendirmede tümör volümünde % 73 progresyon kriterine göre, “progresif hastalık” grubunda 9 hasta yer almakta olup bu sınıflandırma Modifiye RECIST kriterlerine göre yapılan sınıflandırma ile doğal olarak daha uyumluydu. Modifiye RECIST yanıt kriterlerine göre 17 hasta, volüm değerlerinde % 50 regresyon-% 15 progresyon kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmada ise 14 hasta “stabil hastalık” ile uyumluydu.

Kemoterapiye yanıt değerlendirmede “kısmi cevap” grubunda istatistiki olarak anlamlı uzun sağkalımın elde edildiği yanıt kriteri volüm ölçümlerinde % 65 regresyon olarak belirlendi. Bu durum göstermektedir ki bilgisayar destekli tümör volüm ölçümü lineer ölçümlerden daha doğru bir ölçüm sağlamakta olup uygun yanıt kriterleri belirlendiği takdirde sağkalım ile uyumlu sonuçlar elde edilmektedir.

Frauenfelder ve ark.’nın yaptığı çalışmada (115) tümör volüm ölçümleri ile modifiye RECIST sınıflandırmaları farklı gözlemciler arasında değerlendirilmiştir. Tümör volümü ölçümleri daha iyi sınıf içi korelasyon göstermiş olup lineer ölçümlerin kısmen yorumcuya bağımlı olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca tümör

volümü ölçümü, modifiye RECIST'e göre daha yüksek bir doğruluk değerine sahiptir. Bu nedenle ÇKBT görüntülerinde volümetrik ölçüm kullanılarak kemoterapi yanıtının değerlendirilmesi yaklaşımının faydalı olduğuna işaret edilmektedir.

Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada (105), kemoterapiye verilen radyolojik yanıt en iyi sağkalım belirleyicisi olarak bulunmuştur. ÇKBT imajlarında tümör volümü doğru şekilde ölçülebiliyorsa, volümetrik ölçümlerin tek boyutlu ölçümlere göre tedaviye verilen tümör yanıtını daha iyi gösterilebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında tümör volümü değişikliklerinin sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve aynı anda yapılan modifiye RESICT ölçümlerindeki değişikliklerin bu tip bir korelasyon göstermediğini belirtmektedirler. Biz de çalışmamızda volüm değerlerinde % 65 regresyon ve % 73 progresyon kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmada kemoterapiye yanıt veren” kısmi cevap” grubunda, “stabil” ve “progresif” gruplardan anlamlı olarak uzun sağkalım belirledik (p=0.031).

Modifiye RECIST (p=0.122) ve volüm değerlerinde % 50 regresyon-% 15 progresyon (p=0.088) kriterlerinin kullanıldığı sınıflandırmada “kısmi yanıt” grubunda, sağkalım için benzer istatistiki farklılık izlenmedi. Ancak çalışmamızda kullandığımız hiçbir yanıt kriteri sınıflandırmasında “stabil ve progresif” grup arasında sağkalım için anlamlı farklılık saptanmadı. Kemoterapi sonrası tümör volümde % 65 regresyon-% 73 progresyon kriterlerine göre “stabil hastalık” grubunda yaşayan hasta sayısı 8 olup tanı anından günümüze kadar geçen süre ortalama 16 aydı. Aynı yanıt kriterlerine göre çalışma sırasında “progresif hastalık” grubunda yaşayan hasta bulunmamakla birlikte, “kısmi cevap” grubunda 3 hasta halen hayattaydı.

Bilgisayar destekli tümör volüm ölçümlerinin yapılabilmesi için gerçek izotropik görüntülerin elde olunduğu ince kesit görüntüler gerekmektedir. Hastanemiz “Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri” (PACS)'ne 2009 yılında geçmiş olup bu tarih öncesindeki MPM tanımlı hastalar çalışmaya dahil edilemedi. Olasılıkla “stabil grup” hastalardaki gözlem süresinin yetersizliğine bağlı olarak, çalışma sırasında stabil ile progresif grup hastalarda sağkalım süreleri benzerdi.

Günümüzde tümörün volümetrik ölçümü, kemoterapi yanıt değerlendirmesinde önemli bir konuma gelmiştir. MPM için volümetriyi kullanan çalışmalar ümit verici sonuçlar göstermişlerdir (101,116). MPM'de tümör akciğer parankimi veya hilar damarlar boyunca büyüyebilir ve lineer ölçümler için

yetersizlik oluşturabilir. Manuel tümör delineasyonu sadece tümör boyutları küçük olduğunda ve morfolojisi küresel/kompakt olduğunda pratiktir. Tümör boyutunun doğru şekilde ölçülmesi için her bir BT görüntüsünde alan hesaplaması ve hastalığın üç boyutlu olarak şeklinin çıkarılması gerekir. Segmentasyon tekniği için kesitesel imajlarda tümör volümünün ölçülmesinde özel yazılım programları gereklidir. Yazılım programı akciğer, hemitoraks ve MPM segmentasyonu ile tümör volümü ölçümü basamaklarını gerçekleştirmektedir.

Sensakovic W. ve ark. (117), bilgisayar destekli MPM segmentasyon hatalarının en sık hemitoraks tabanı ve interkostal alanlarda oluştuğunu belirtmektedir. Biz de çalışmamızda manuel düzeltmelerde ve rötuşa en fazla, tanımlanan bu anatomik lokasyonlarda zaman harcadığını gözlemledik. Bilgisayar destekli segmentasyon hataları arasında, kontrast maddenin eşitsiz dağılımı, yoğun içerikli/yüksek dansitede plevral sıvı varlığı, tümör komşuluğundaki atelektazi ve mezotelyomaya benzer dansite değerlerine sahip pikseller oluşturan parsiyel volüm etkisi sayılabilir. Tümör volümetrisi üzerine yapılan çalışmalarda genel olarak, bir hastanın tedavi öncesi ve sonrasındaki tetkiklerinde volüm hesabı için 10-15 dakika, modifiye RECIST için ise 2-3 dakika zaman harcadığı belirtilmektedir. Frauenfelder ve ark. (115) yeni segmentasyon algoritmeleri (obje temelli segmentasyon) kullanılarak yarı-otomatik segmentasyonun iyileştirilebileceğini ve harcanan zamanın azalacağını belirtmektedir.

MPM'de 18 F-FDG (fludeoxyglucose) PET ile yapılan SUVmax+histoloji kombinasyonu ve erken takip incelemesindeki SUVmax değişiminin hasta sağkalımı ile iyi korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (118, 119, 120). Total lezyon glukozunun (121) ve total glikolitik volümün, tümör yanıtı ve hasta sağkalımının öngörülmesinde SUVmax ve modifiye RECIST'ten daha üstün olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (122). Ancak Choi ve ark.'nın (123) gastrointestinal stromal tümör çalışmasından elde edilen veriler, RECIST eşik skalasının düşürülmesiyle (% 10 regresyon-% 10 progresyon) yanıtın değerlendirilmesinde BT'nin FDG PET ile eşit değer olduğunu göstermiştir. Ayrıca talk plörodezis uygulanan hastalarda işleme ikincil FDG alımı artar ve değerlendirmede karışıklığa neden olur. PET görüntüleme BT'ye kıyasla daha yüksek maliyetli olup spatial rezolüsyonu BT'den düşüktür.

Çalışmamızın sınırlaması, elde edilen sonuçlarda yeterli istatistiksel anlamlılık sağlamak için çalışma popülasyonununun relatif olarak yetersiz olmasıdır.

Tedavi öncesi tümör volümü ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı eşik değeri tespit edilemedi. Ayrıca çalışmamızda izlem süresi “stabil” hastalık grubunda sağkalım değerlendirimi için yetersizdi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MPM'in kemoterapi tedavisine verdiği yanıtı, bilgisayar destekli tümör volüm ölçümüyle değerlendirmek ve sağkalım ile uyumlu yanıt kriterlerini bulmak için histopatolojik olarak MPM tanılı 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubumuzun önemli bir kısmında histopatoloji epitelyal tip (%87) MPM ile uyumluydu. Histopatolojik olarak yalnızca 2 sarkomatöz ve 2 miks tip MPM mevcuttu. Literatürde epitelyal histolojiye sahip hastalarda sağkalımın iyi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak çalışmamızda MPM histolojik tipi ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Kemoterapi tedavisi öncesi tümör volümü ile evre arasında anlamlı ilişki izlendi. Evre IV hastaların tümör volümü (ortanca değeri 278.5 cm<sup>3</sup>) diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.024). Literatürde MPM'de bilgisayar destekli tümör volüm ölçümünün yapıldığı birkaç çalışma mevcuttur. Benzer olarak ileri evre hastaların, tümör volüm değerlerinde anlamlı artış vurgulanmıştır.

MPM genellikle ileri evrede tespit edilmektedir. Çalışma grubumuzda yalnızca 8 olgu erken evrede (evre I-II) saptandı. Evre ile sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Tümör volümünün indirekt yöntemlerle ölçüldüğü başka çalışmalarda da evre ile sağkalım ilişkisi istatistiksel olarak kanıtlanamamıştır.

MPM' de tümör çok sayıda odaktan, plevranın farklı yerlerinden çevresel ve aksial büyüme gösterir. Bu nedenle lineer tek boyutlu ölçümlerin, kemoterapiye yanıtı değerlendirmede yeterliliği tartışmalıdır. Çalışmamızda lineer tek boyutlu ölçümleri, bilgisayar destekli üç boyutlu tümör volüm ölçümleri ile karşılaştırdık. 1981 yılında WHO tarafından iki boyutlu ölçümler için oluşturulan eşik değerlerinin tek ve üç boyutlu matematiksel karşılıklarının uygulandığı sınıflandırmalar arasında mükemmele yakın (Kappa analizi: 0.801 ) uyum izlendi. Lineer ölçümlerde, kemoterapiye yanıt grupları arasında sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak bilgisayar destekli tümör volüm ölçümlerinde WHO yanıt kriterlerinin esas alındığı sınıflandırmada, "kısmi cevap" grubunda sağkalım diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı uzun saptandı.

Tümörün geometrisi ile ilişkili olarak, tek akstaki minimal boyutsal artışlar tümör volümünde belirgin progresyona neden olabilir. Çalışmamızda iki hastanın lineer tek boyutlu ölçümlerde hatalı olarak "stabil" grupta sınıflandırıldığı izlendi.



Bilgisayar destekli üç boyutlu tümör volümü ölçümlerinde hastalar “progresif hastalık” grubunda yer aldı. Sonuçta tümör volümünün bilgisayar destekli ölçümü, değerlendiren kişiden bağımsız ve daha doğru bir veri sağlamaktadır.

Çalışmamızda kemoterapiye yanıt değerlendirmede tümör volümünde, kemoterapi öncesi volüme kıyasla ,% 40 regresyon olması sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede olumlu etki göstermekteydi. Kemoterapi tedavisine % 40 ve daha fazla tümör volümü regresyonu olarak yanıt veren hastaların ortanca sağkalımı 15 aydı. Tümör volümünde % 40 regresyon izlenmeyen veya progresyon olan hastalarda ise ortanca sağkalım 9 aydı. Yanıt değerlendirmede % 40 tümör volümü regresyonu, evre ve MPM histolojik alt tipinden bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (log-Rank: 6.020; p=0.014).

WHO yanıt kriterlerinin esas alındığı tek boyutlu lineer ve üç boyutlu volümetrik ölçümlere göre yaşayan hastaların büyük çoğunluğunu “stabil” hasta grubu oluşturmaktaydı (% 67). Hayatını kaybeden “stabil” grup hastaların ortanca sağkalım süresi 9 ay olup bu süre “ progresif hastalık” grubu ile benzerdi. Ancak yaşayan “stabil” grup hastalarda tanı anından günümüze kadar geçen süre ortalama 16 aydı. “Stabil” grup hastalardaki muhtemelen yetersiz takip süresi ile ilişkili olarak, kemoterapi tedavisine yanıt değerlendirmede tümör volümünde progresyon için sağkalım açısından anlamlı eşik değer bulunamadı.

Bilgisayar yazılım programlarının gelişmesi daha yeterli ve hızlı segmentasyon yapılmasını sağlayacaktır. MPM gibi düzgün bir şekli olmayan, solid tümörlerde tümör volümünün direkt olarak ölçülmesinin günlük pratikte yaygın hale geleceğini düşünmekteyiz. Tümör volümünün hesaplanmasındaki gelişmelere paralel olarak tedaviye yanıt kriterlerinin herbir malignite tipi için geniş kapsamlı hasta gruplarında sağkalım analizleriyle düzenlenmesi gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353:1591–1603
2. Barış YI ,Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkishvillages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:414-417
3. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı* 2011; 1979-1995.
4. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al; on behalf of the Swiss Group for Clinical Cancer. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18:1196-1202.
5. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvantpemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3007–3013.
6. H. Yang, J. R. Testa, and M. Carbone, “Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis,” *Curr. Treat. Options Oncol* 2008; 9:147-157.
7. J. E. Goodman, M. A. Nascarella, and P. A. Valberg, “Ionizing radiation:A risk factor for mesothelioma,” *Cancer Causes Control* 2009; 20:1237-1254.
8. Benamore RE, O’Doherty MJ, Entwisle JJ. Use of imaging in the management of malignant pleural mesothelioma. *Clin Radiol* 2005; 60: 1237–1247.
9. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999; 172:1039 –1047.
10. Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *Am J Roentgenol* 1992; 159:961–966.

11. Armato III SG, Entwisle J, Truong MT, et al. Current state and future directions of pleural mesothelioma imaging. *Lung Cancer* 2008; 59:411–420.
12. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979.
13. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205–216.
14. Monetti F, Casanova S, Grasso A, et al. Inadequacy of the new Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) in patients with malignant pleural mesothelioma: report of four cases. *Lung Cancer* 2004; 43:71–74.
15. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Assessment of tumor response in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2007; 33:533–541.
16. Van Klaveren RJ, Aerts JGJV, de Bruin H, et al. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004; 43:63–69.
17. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15:257–260.
18. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12: 972- 81.
19. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
20. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2509-15
21. Metintaş M, Gibbs AR, Harmancı E, et al. Malignant localized fibrous tumor of the pleura occurring in a person environmentally exposed to tremolite asbestos. *Respiration* 1997; 64: 236-9.
22. Lee KS, Im J, Choe KO, et al. CT findings in benign fibrous mesothelioma of the pleura. *Am J Radiol* 1992; 158:983-986.

23. Powers A , Carbone M. The role of environmental carcinogens , viruses and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 350- 5.
24. Metintaş M , Özdemir N , Hillerdal G , et al .Envorimental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma . *Respir Med* 1999; 93:349-355.
25. Antmann KH. Natural historyand epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103: 373-376.
26. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura . *Chest* 1995; 107:332-344.
27. Klerk NH , Musk AW , Williams V , et al. Comprasion of measures of exposure to asbestos in former crocidolite workers from Wittenoom Gorge , W. Australia . *Am J Ind Med* 1996; 30: 579-587.
28. Lemen RA. Chrysotile asbestos as a cause of mesothelioma application of the Hill causation model. *Int J Occup Environ Health* 2004; 10: 233-239.
29. Selçuk zr. Çöplü L, Emrl S, Kalyoncu F, Sahin A, Baris Y: Malignant pleural mesotheliomas due to enviromental mineral fiber exposure in Turkey. *Chest* 1992; 102:790-796.
30. Barış B , Demir AU , Shehu V ,et al. Envorimental fibrous zeolite ( erionite) exposure and malignant tumors other than mesothelioma . *J Environ Path Tox Oncol* 1996; 15:183-189.
31. Hubbard R. The etiology of mesothelioma : are risk factors other than asbestos exposure impormant ? *Thorax* 1997; 52:496-497.
32. Mayall FG , Jacobson G, Wilkins R. Mutations of p53 gene and SV40 sequences in asbestos associated non-asbestos associated mesotheliomas . *J Clin Pathol* 1999; 52: 291-293.
33. Chahinlan AP, Rusch vw: Malignant mesothelioma. *Cancer Medicine*. 4. Baskı (Ed: Holland JF. Bast RC. Morton DL. Frei E, Kufe DW, Weiehselbaum RR)'da. Baltimore. Williams & Wilkins, 1997; 1805-1827.
34. Learman Y, Schachter P, Hecceg H, Uerberman Y, Yellin A; Radiation associated malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 1991; 46: 463-464.

35. Light RW: Tumors of the pleura. Textbook of Respiratory Medicine. 2. Edition (Ed: Murray JF, Nadel JA)'da. Philadelphia, W.B Saunders Company 1994; 2222-2235.
36. Doğan AU , Barış YI , Doğan M , et al. Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemiz in Turkey. Cancer Res 2006; 66: 5063- 5068.
37. Carbone M, Barış YI . Genetics and human mesothlioma . In: Pass HI , Vogelzang N , Carbone M , eds. Malignant Mesothelioma . New York : Springer, 2005; 364-366.
38. Hillerdal G. Mesothelioma: Cases associated with non-occupational and low dose exposures. Occup Environ Med 1999; 56:505-513.
39. Harber P, Gee JBL. Clinicians' approach to mesothelioma. In: Pass HI, Vogelzang N, Carbone M, eds. Malignant Mesotehlioma. New York: Springer; 2005; 266-364.
40. Greenberg AK, Lee TC, Rom WN. The North American Experience with malignant mesothelioma. In: Hobinson BWS, Chahinian AP (eds). Mesothelioma London: Martin Dunitz, 2002; 1-22.
41. Serman DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation and management of malignant pleural mesothelioma. Respirology 2005; 10: 266-283.
42. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. Lancet 1995; 345: 535-539.
43. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. Cancer 1993; 43: 7-26.
44. Işık R, Metintaş M, Gibbs AR, et aL. p53, p21 and metallothionein immunoreactivities in patients with malignant pleural mesothelioma: correlations with the epidemiological features and prognosis of mesotheliomas with environmentalk asbestos exposure. Respir Med 2001; 95: 588-593.
45. Şenyiğit A, Babayiğit C, Gökırmak M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos exposure in the southeast of Turkey: Respiration 2000; 67: 610-614.

46. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in ızmir in 1993-1994. First results from ızmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 83-92.
47. Barış Yİ. Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara : Semih, 1987: 8-139.
48. Metintaş M ,Hillerdal G , Metintaş S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow –up of a Turkish emigrant cohort . *Eur Respir J* 1999 ;13: 523-526.
49. Walker C ,Everett J , Barrett JC .Possible cellular and molecular mechanisms for assbestos carcinogenicity. *Am J Ind Med* 1992; 21:253-273.
50. Boutin C , Dumortier P , Rey F , et al. Black spots concantrate oncogenic fibers in the parietal pleura. Thoracospic and mineralogic study. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 153: 444-449.
51. Metintaş M , Özdemir N , Solak M , et al. Chromosome analysis in pleural effusions *Respiration* 1994 ; 61: 330-335.
52. Craighead JE , Kane AB : The pathogenesis of malignant and nonmalignant serosal lesions in body cavities consequent to asbestos exposure . Jauren MC , Bignon J , eds. *Mesothelial cell and mesothelioma* . NewYork . Marcel Dekker 1994 ; 79-101.
53. Kannerstein M,Churg J.A critique of the criteria for the diagnosis of diffuse malignant mesothelioma.*Mt Sinai J Med* 1977; 44:485-491.
54. Jones JSP . Pathology of mesothelioma . *Eur Respir Rev* 1993; 3: 22-24.
55. Sheibani K, Esteban JM, Bailey A, Battifore H, Welss LM: Immunopathologic and molecular studies as an aid to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 1992; 23:107-116.
56. Cagie Pr, Truong LD, Rogg VL. Greenberg SD: Immunohistochemical differentiation of sarcomatoid mesotheliomas from other spindle cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1989; 7:344-354.
57. Warnock ML, Staloff A, Thor A:. Differentiation of adenocarcinoma of the lung from mesothelioma. Periodic Acid-Schiff, monodonal antibodies B 72.3 and Leu ML. *Am J Path* 1988; 133: 30-37.

58. Wirth PR, Legler J, Wright GL: Immunohistochemical evaluation of seven monodonal antibodies for differentiation of pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer* 1991; 67: 655-662.
60. Mezger J, Lamers R, Permanetler W: Diagnostic significance of CEA in the differential diagnosis of malignant mesothelioma. *J Thorac Cardivasc Surg.* 1990; 100: 860-866.
61. Robinson BWS. Soluble mesothelin-related protein-a sensitive new marker for mesothelioma. *Am J Oncol Rev* 2004; 3:230-233.
62. Metintaş M, Özdemir N, Işıksoy S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19:370-374.
63. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma : evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics*. 2004; 24:105-119.
64. Alataş F, Alataş Ö, Metintaş M, et al. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA19-9, Cyfra 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer* 2001; 31:9-16.
65. Paas HI, Wali A, Tang N, et al. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:265-272.
66. Sterret GF, Whitaker D, Shilken KB, Walters MN. Fine needle aspiration cytology of malignant mesothelioma. *Acta Cyto*1987; 31:185-93.
67. Boutin C, Viallat jr, Rey F, Astoul PH. Clinical diagnosis of pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993; 3:18-21.
68. Beauchamp HD, Kundra NK, Aranson R, et al. The role of closed pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1992; 102:1110-1112.
69. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT – guided cutting- needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:1326-30.

70. Metintaş M. Medikal torakoskopi . Toraks Derneği Yayınları-Plevra Bülteni 2007;1: 3-22.
71. Adams VI , Unni KK , Muhm JR , et al. Diffuse malignant pleural mesothelioma diagnosis and survival in 92 cases . Cancer 1986; 58: 1540-1551.
72. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior R (eds). Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. USA: Mc Graw-Hill Companies, 1998: 1453-1466.
73. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. Chest 1995; 108: 1122-1128.
74. Ruffie PA. Pleural mesothelioma. Curr Opin Onco 1991; 3: 328-334.
75. Metintaş M , Metintaş S , Uçgun İ , et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects o pretreatment clinical and laboratory characteristics. Respir Med 2001; 95: 829-835.
76. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4,710 published cases. Br J Dis Chest 1983;77:321-343.
77. Curan D , Sahmoud T , Therasse P , et al. Prognostic factors in patients wth pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience . J Clin Oncol 1998; 16:145-152.
78. Herndon JE , Green MR , Chahinian P , et al. Factors predictive of survival among 377 patients wth mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B. Chest 1998; 113: 723-731.
79. Sugarbaker DJ , Strauss GM , Lynch TJ , et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma . J Clin Oncol 1993; 11:1172-1178.
80. Rusch VW , Piantadosi S , Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma: Lung Cancer Study Group Trial . J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102:1-9.
81. Rusch VW. Trials in malignant mesothelioma. :LCSG 851 and 882. Chest 1994; 106:359-362.



82. Sterman DH , Kaiser LR , Albelda SM. Advances in the Treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116:504-520.
83. Metintaş M , Özdemir N , Uçgun İ, et al. Cisplatin , mitomycin and interferon alpha-2a combination chemoimmunotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116:391-398.
84. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase II' study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-2644.
85. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada: *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-6889.
86. Metintas M, Ak G, Erginel S, et al. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A single institution experience. *Lung Cancer* 2007; 55:379-387.
87. West SD, Lee GYc. Management of malignant pleural mesothelioma. *Elin ehest Med* 2006; 27:335-354.
88. Metintaş M., Ak G., Parspour S., et al. Local recurrence at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma . *Lung Cancer*.2008; 61: 255–261.
89. Sugarbaker DJ , Jaklitsch MT , Liptay MJ. Mesothelioma and radical multimodality therapy: who benefits? *Chest* 1995; 107: 345-350.
90. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH, et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy, and radiotherapy in the teratment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102 :10-14.
91. Rusch VW , Figlin R , Godwin D , et al. Intrapleural cisplatin and cytarabine in the menagement of malignant pleural effusions: a Lung Cancer Study Group Trial .*J Clin Oncol* 1991; 9: 313-319.

92. Clevrezo A , Koschel G , Husselmann H , et al. Malignant mesothelioma of the pleura : A prospective study of 132 patients from 1981-1985. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 607-613.
93. Treasure T, Sedrakyan A. Pleural mesothelioma: little evidence, stil time to do trials. *Lancet*. 2004; 364: 1183-1185.
94. Middleton GW, Smith IE, O'Brien MER, et al. Good symptom relief with palliative MVP (mitomicin C,vinblastine,cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 1998; 9: 269-273.
95. Esandi MC, Van Someren GD, Vincent AJ, et al. Genetherapy of experimental malignant mesothelioma using adenovirus vectors encoding the HSVtk gene. *Gene Ther* 1997; 4: 2055-2059.
96. Pass H, Temeck BK, Kranda K, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 628-633.
97. Astoul P, Picat-Jossen D, Viallat JR, et al. Intrapleural administartion of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study.*Cancer* 1998; 83: 2099-2104.
98. Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
99. Spears CP. Volume doubling measurement of spherical elipsoidal tumors. *Med Pediatr Oncol* 1984; 12:212-7.
100. Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guidelines. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 358-365.
101. Ozden H, Ak G, Metintaş S, et al. Relationship between tumorsize of malignant pleural mesothelioma and its response to chemoterapy. *Journal of Health Science* 2007; 53: 23-30.

102. Ak G., Metintas S., Metintas M., et al. Prognostic factors according to treatment Schedule in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncology*. 2009; 1425-1430.
103. Rush VW, Venkatraman E. The Importance of Surgical Staging in the treatment of Malignant Pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 815-826.
104. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection Margins, Extrapleural Nodal Status and Cell Type Determine Postoperative Long-Time Survival In Trimodality Therapy of Malign Pleural Mesothelioma: Results In 183 Patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-65.
105. Liu F., Zhao B., Krug L., et al. Assessment of Therapy Responses and Prediction of Survival in Malignant Pleural Mesothelioma Through Computer-Aided Volumetric Measurement on Computed Tomography Scans. *J Thorac Onc* 2010; 6: 879-884.
106. Kindler HL, Vogelzang NJ. Mesothelioma. In: Vokes EE, Golomb HM, eds. *Oncologic therapies*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2003: 415–423.
107. Werner-Wasik M, Xiao Y, Pequignot E, et al. Assessment of lung cancer response after nonoperative therapy: tumor diameter, bidimensional product, and volume. A serial CT scan-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51: 56-61.
108. W. F. Sensakovic, S. G. Armato III, A. Starkey, and J. L. Ogarek, “Automated matching of temporally sequential CT sections,” *Med. Phys*. 2004; 31: 3417-3424.
109. S. G. Armato III, J. L. Ogarek, A. Starkey, N. J. Vogelzang, H. L. Kindler, M. Kocherginsky, and H. MacMahon, “Variability in mesothelioma tumor response classification,” *AJR, Am. J. Roentgenol*. 2006; 186: 1000-1006.
110. A. K. Nowak, S. G. Armato III, G. L. Ceresoli, H. Yildirim, and R. J. Francis, “Imaging in pleural mesothelioma: A review of imaging research presented at the 9th International Meeting of the International Mesothelioma Interest Group,” *Lung Cancer* 2010; 70: 1-6.

111. S. G. Armato III, E. A. Pearson, R. Y. Roberts, W. F. Sensakovic, and P. Caligiuri, "Assessment of mesothelioma tumor response: Correlation of tumor thickness and tumor area," *Med. Phys.* 2007; 34: 2554.
112. Oxnard G., Armato S.G., Kindler H. Modeling of mesothelioma growth demonstrates weaknesses of current response criteria. *Lung Cancer* 2006; 52: 141-148.
113. Warr D, McKinney S, Tannock I. Influence of measurement error on assessment of response to anticancer chemotherapy: proposal for new criteria of tumor response. *J Clin Onc* 1984; 2: 1040-1046.
114. Labb Z., Armato S., Kindler H., et al. Optimization of Response Classification Criteria for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma *J Thorac Oncol.* 2012; 7: 1728–1734.
115. Frauenfelder T., Tutic M., Weder W., et al. Volumetry – an alternative to assess therapy response for malignant pleural mesothelioma?. *ERJ Express.* Published on 2011: 1-27.
116. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, Kim BT, Kim J, Shim YM, Ahn MJ, Kim TS, YiCA, Chung MJ. Volume-Based Parameter of (18)F-FDG PET/CT in Malignant Pleural Mesothelioma: Prediction of Therapeutic Response and Prognostic Implications. *Ann Surg Oncol.* 2010; 25: 309-315.
117. Sensakovic W., Armato S., Straus C. Computerized segmentation and measurement of malignant pleural mesothelioma. *American Association of Physicists in Medicine* 2011; 238-244.
118. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4587– 4593.
119. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 763–768.
120. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49; 527–532.

121. Larson S, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PETFDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999; 2: 159 –171.
122. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med* 2007; 48: 1449 –1458.
123. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753–1759.