

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGN MEZOTELYOMALI OLGULARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İsmail ERBAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emin Tamer ELKIRAN

ELAZIĞ
2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Emin Tamer ELKIRAN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Eđitimim süresince her konuda değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Emir DÖNDER ve diğer hocalarıma, tezimin tüm aşamalarında değerli bilgilerini aktaran, her konuda destek olarak, yol gösteren eğitimime büyük katkı sağlayan değerli hocam Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Emin Tamer ELKIRAN'a, İç hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimin istatistiklerinin yapılmasında emeği geçen Sayın Dr. Onur Kaya'ya teşekkürlerimi sunarım.

Kendimi bildiğimden beri maddi ve manevi desteklerini benden hiç esirgemeyen, her türlü kararında hep arkamda olan değerli anneme, babama, sevgili eğim Ayşe'ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Kızım Dođa ve oğlum Arda'ya sevgilerimle...

ÖZET

2003 – 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Medikal Onkoloji Bölümü'nde plevral ve peritoneal malign mezotelyoma tanısı ile takip ve tedavi edilen 49 erişkin olguya ait dosyalar retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik ve klinik özellikleri, kemoterapiye (KT) bağlı toksisiteler, tedaviye ait yanıt ve prognostik faktörler araştırıldı. Olguların 28'i erkek, 21'i kadın, erkek/kadın oranı 1.33/1 idi. Tüm olguların ortalama yaşları 58±12 idi. Olguların en sık başvuru şikayeti göğüs ağrısı ve dispne idi. Olguların 30'nda (%61.2) asbest maruziyetinin olduğu, 2 olguda (%4.1) asbest maruziyetinin olmadığı, 17'sinde (%34.7) ise asbest maruziyeti olup olmadığı bilinmiyordu. Olguların 19'u (% 38.8) ev hanımı, 13'ü (%26.5) işçi, 5'i (%10.2) çiftçi, 12'si (%24.5) diğer mesleklerde çalışıyorlardı. Patoloji sonuçlarına göre 30 (%61.2) olguda epiteloid tip, 19 (%39.8) olguda alt grubu belirtilmemişti. Olguların 9'u (%18.4) erken evrede olduğu için cerrahi uygulandı. Cerrahi yapılan 9 olgunun 6'sına KT uygulandı. 49 olgunun 41'ine birinci basamak tedavi uygulandı. Birinci basamak tedavi olarak Sisplatin /karboplatin+pemetrexet 21olguda (%42.9), Sisplatin / karboplatin+ gemsitabine 13 olguya (%26.5), tek başına pemetrexet 4 olguya, (%8.2) tek başına gemsitabine (% 2) kemoterapi protokolleri verildi. Birinci basamak KT ye yanıt olarak 18 olguda (%36.7) progresyon, 6 olguda (%12.2) parsiyel yanıt, 11 olguda (% 22.4) stabil hastalık, 2 olguda (%4.1) tam yanıt, progresyon saptanan performansı iyi olan 8 olguya (%16.3) ikinci basamak kemoterapi uygulandı. İkinci basamak tedavi olarak tek ajan pemetrexet alan 4 olgu (% 8.2), tek ajan Gemsitabine alan 3 olgu (%6.1) gemsitabine+sisplatin alan 1 olgu (%2) olarak tespit edildi. KT yan etkileri arasında en sık bulantı, kusma ve hematolojik toksisite saptandı. Grade 1-2 bulantı ve kusma 30 olguda, grade 3-4 bulantı kusma ise 12 olguda gözlemlendi. KT uygulanan olguların yan etkiler olarak 4 olguda trombositopeni ve 2 olguda nötropeni gelişti. Palyatif amaçlı olarak 14 (%28.6) Olguya radyoterapi uygulandı. Tedavi alan olguların ortalama yaşam süresi 20 ay iken tedavi almayan olgularda 13 ay olarak tespit edildi (p=0.05).

Anahtar kelimeler: Malign mezotelyoma, kemoterapi, kemoterapi yan etkisi

ABSTRACT

RETROSPECTIVELY ASSESSMENT OF MALIGNANT MESOTHELIOMA CASES, FIRAT UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL THESIS OF INTERNAL MEDICINE

The files belongs to 49 adult cases who they were followed with malignant pleural and peritoneal mesothelioma diagnosis at Firat University Medical Oncology Clinic between 2003 and 2010 were assessed retrospectively. Theirs demographic and clinic characteristics, toxicity duo to antineoplastic drug, respons to therapy and prognostic factors were investigated. Twenty eighth cases were male mean age was 60, 21 cases were female and mean age was 56, (male /female rate was 1.33/1), all of cases mean age was 58±12. Angina pectoris and dyspnea were the most frequent symptoms of cases. Thirty cases (61.2%) had story of exposure to asbestos, two cases (4.1%) had not story of exposure to asbestos, 19 cases were not interrogated about asbestos exposure. 19 (38.8%) cases were housekeeper, 13 (26.5%) cases were worker, 5 (10.2%) cases were farmer, 12 (24.5%) cases were other profession. According to pathologic results 30 (61.2%) cases were epitheloid type, in 19 (39.8) cases subgroup were not identified. In 19 (18.4) cases surgery treatment were applied by reason of early stage. Six of 9 surgery treatment applied cases were given antineoplastic drug treatment. Forty one of 49 cases were applied first step treatment. Cisplatin /carboplatine+ gemcytabine was given to 13 cases (26.5%), cysplatin /carboplatine + pemetretet was given to 21 (42.9%) cases, only pemetreksed and only gemcytabine was given to 4 (8.2%) and 1 (2%) cases as first step treatment respectively. In 18 (36.7%) cases progression, in 6 (12.2 %) cases partial response, in 11 (22.4%) cases stabil disease, in 2 (4.1%) cases complet response were seen. Second step chemotherapy was administered to 8 (16.3%) cases who establish progression and their performans status were good. It was ascertained that 3 (6.1%) cases took only gemcytabine, 4 (8.2%) cases took only pemetretet, 1 (2%) case took gemcytabine+ cysplatin as second step treatment. The most frequent seen adverse effects duo to chemotherapy were nausea, womitting, and haemototoxicity. Grade 1-2 nausea and womitting developed in 30 cases. Grade 3-4 nausea and womitting developed in 12 cases. When evaluated other adverse effects duo to chemothrapy, in 4 cases trombocytopenia, and in 2 cases neutropenia developed. Radiotherapy was applied to 14 (28.6%) cases as palliation purpose. While mean life span was 20 months in treatment cases, it was 13 months in non-treatment cases.(p=0.05)

Key words: Malignant mesothelioma, chemotherapy, chemotherapy adverse effect

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Tanım	1
1.2. Epidemiyolojisi	1
1.2.1. İnsidansı	1
1.2.2. Yaş	1
1.2.3. Cinsiyet	1
1.3. Etyoloji ve Risk faktörleri	1
1.3.1. Asbest	1
1.3.2. Erionit	2
1.3.3. Virüsler	2
1.3.4. Genetik Faktörler	2
1.3.5. Diğer etyolojik faktörler	3
1.4. Patogenez	3
1.4.1. Histopatoloji	4
1.4.2. Histolojik sınıflandırılması	4
1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	4
1.6. Laboratuvar Bulguları	5
1.7. Metastatik Yayılım	5
1.8. Tanı	5
1.8.1. Torakoskopi	6
1.9. Evrelendirme	6
1.9.1. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	8
1.9.1.1. Konvansiyonel (Direkt-Düz) Radyografi	8
1.1.9.2. Bilgisayar Tomografi	8
1.9.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	8

1.9.1.4. Pozitron emisyon tomografisi	8
1.9.1.5. Single photon emission compotorize tomografi	8
1.10. Tedavi	9
1.10.1.Cerrahi Tedavi	9
1.10.2. Kemoterapi	9
1.10.2.1. Pemetrexet	9
1.10.2.2. Sisplatin	10
1.10.2.3.Gemsitabin	10
1.10.3. Radyoterapi	10
1.10.3.1. Kombine Kemoterapi ve Tamamlayıcı Radyoterapi	10
1.10.4. İmmünoterapi	11
1.11. Prognoz	11
1.12. Peritoneal Malign mezotelyoma	12
2. GEREÇ VE YÖNTEM	13
2.1. Olgu Grubu	13
2.2. Olguların Değerlendirilmesi	13
2.3. İstatistiksel Yöntem	13
3. BULGULAR	14
3.1. Olguların Özellikleri	14
3.2. Olguların Tanı metodları	15
3.3. Birinci basamak kemoterapiler	16
3.4. İkinci Basamak Kemoterapiler	17
3.5. Kemoterapiye bağlı yan etkiler	18
4. TARTIŞMA	19
5. KAYNAKLAR	24
6. ÖZGEÇMİŞ	35

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Plevral malign mezotelyomaların histolojik sınıflandırması	4
Tablo 2. Plevral Malign Mezotelyomada Amerikan Joint Comitte on Canser (AJCC) evreleme sistemi	7
Tablo 3. Mezotelyoma'da teşhis anındaki kötü prognostik faktörler	13
Tablo 4. Olguların klinik özellikleri	15
Tablo 5. Olguların başvuru semptomları	16
Tablo 6. Olguların tanısal metodları ve tedavi yanıtları	16
Tablo 7. Uygulanan tedaviler	17
Tablo 8. Pemetrexet sisplatin protokolü	17
Tablo 9. Gemsitabine sisplatin protokolü	18
Tablo 10. Uygulanan birinci basamak kemoterapi sonrası oluşan tedavi yanıtları	17
Tablo 11. Uygulanan ikinci basamak kemoterapi yanıtları	18
Tablo 12. Kemoterapiye bağlı yan etkiler	19

KISALTMALAR LİSTESİ

ADH	: Antidiüretik hormon
AK	: Adenokarsinom
CEA	: Carsino embriyojenik carsinom
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EKG	: Elektrokardiografi
EPP	: Ekstraplevral pnömonektomi
2-FDG	: 2-Floro -deoksi-d-glukoz
GARFT	: Glisinamid ribonükleotid formiltransferazı
HLA	: Human Lökosit Antijen
IFN	: İnterferon
IMIG	: Uluslararası kanser ilgi grubu
İHK	: İmmünohistokimyasal
IL-2	: İnterlökin
SPECT	: Single photon emission compotorize tomografi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MR	: Magnetik rezonans
MM	: Malign Mezotelyoma
PA	: Postero-Anterior
PAS	: Periodik asit-Schiff
TS	: Timidilat sentaz
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktor
USG	: Ultrasonografi
VATS	: Video assisted torokoskopik surgery

1. GİRİŞ

1.1. Tanım

Malign mezotelyoma (MM) plevral, peritoneal ve perikardial kavitenin serozal yüzeylerinden kaynaklanan oldukça agresif seyirli bir tümördür(1).

1.2. Epidemiyolojisi

1.2.1. İnsidansı

Ülkeler arasında farklılıklar göstermesine karşın genel olarak erkeklerde 10–30/100000, kadınlarda ise 2/1000000 civarındadır(2).Yüksek görülme sıklığı olan ülkeler arasında Britanya, Belçika, Avustutalya’da yılda 30/1000000 olguda görülürken Yeni Zelenda, İtalya, Almanya, Fransa ve İskandinav ülkeleri ise daha az sıklıkla (11-20 /1000000) görülmektedir (3).

1.2.2. Yaş

Asbeste bağlı MM, asbeste maruz kaldıktan 25-40 yıllık latent periyod sonrasında, ortalama 50-70 yaşlarında görülür (4). Asbeste maruz kalma yoğunluğu ve ilk temastan sonra geçen süre uzadıkça hastalık riski artmaktadır (5).

1.2.3. Cinsiyet

Erkeklerde kadınlardan 3-5 kat daha fazla görülür. Erkeklerde daha sık görülmesi mesleksel asbest maruziyeti ile açıklanmaktadır (6).

1.3. Etyoloji ve Risk faktörleri

1.3.1. Asbest

İlk kez 1960 yılında MM asbest arasındaki ilişki Wagner ve ark.(7) tarafından bildirilmiştir. MM’lı olguların çoğunda asbest maruziyeti vardır (8). MM ile asbest ilişkisi çok iyi bilinmesine rağmen çeşitli fiber tiplerinin karsinojenez oluşumu görecelidir. Asbestin altı tipi vardır; Amosite, chrsotile fibers, anthphyllite, actinolite, tremolite ve crysolitedir (8).Hayvan deneylerinde asbestin MM karsinojenez oluşumu gösterilmiştir (9). Asbestoz krozidolit ve amozit gibi demir içeren tipleri serbest radikal oluşturması ve demirin elektrik şarj özelliğinden dolayı risklidir. Bunun dışında magnezyum içerikli silikatlar (krizotil) daha az risk taşır. Öte yandan diğer bir grup (non asbestiform) olan erionit ise akciğer kanseri ve MM için en

potent karsinojen olarak bilinir. Deneysel çalışmalar 8 mikrondan uzun ve 0.25 mikrondan ince, düz stabil lifler ise en yüksek riskli karsinojenler olarak bilinir (10). Asbest ile mezotelyoma arasındaki ilişki%16-90 arasındadır. Büyük olasılıkla asbest maruziyetinin farklı oranları metodların farklı kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Yinede bazı çalışmalarda akciğerde kristaloid fiberleri belirlenebilir. Ancak amfiboller tanımlanmaz (11).Plevrada bulunan plevral içerikli asbest biyolojik olarak mezotelyomanın gelişmesi ile ilişkilidir (12).

1.3.2. Erionit

Türkiye’de asbest içermeyen erionit liflerinin MM etyolojisinde önemli rol almaktadır. Bu oran birçok kaynakta olduğu gibi %70 civarındadır (13,14). Bu lifler volkanik lavlardan bulunur. Türkiye’de de orta Anadolu’nun Kapadokya bölgesinde evlerde sıva malzemesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır (15). Bir kristalize aluminosilikat olan zeolitlerin doğal 30 türü içinde sadece erionit lifsel (fibröz) yapıdadır. Erionitin epidemiyolojik, invivo ve invitro olarak karsinojenik ve fibrojenik olduğu gösterilmiştir. Erionitin şimdiye kadar bilinen en etkili kanser yapıcı minerallerden biri olduğu Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (International Agency Research on Cancer) tarafından kabul edilmiştir. Özellikle Kapadokya bölgesindeki Karain, Tuzköy ve Sarıhıdır köylerinde çevresel olarak erionite maruziyet sonucunda yüksek oranda plevral ve/veya peritoneal MM olgularının olduğu gösterilmiştir (16).

1.3.3. Virüsler

Simian Virüs 40 (SV40) DNA virüsüdür. MM’nın gelişmesi ile ilişkilidir. Kesin olmamakla birlikte insanlara maymunlar tarafından bulaşmıştır.SV40 onkojenez ile ilişkili büyük T antijen, küçük t antijen olmak üzere iki tane protein üretir (17). SV40 plevral yüzeye injekte edilen hamsters farelerinde ve diğer hayvan modellerinde altı ayda MM gelişmiştir(18). Son zamanlarda doku ve hayvan modellerinde SV40 MM gelişmesinde kokarsinojen olduğu gösterilmiştir (19).

1.3.4. Genetik Faktörler

Olgulardan Human Lökosit Antijen’e (HLA)-B41,B48,DR16) sahip olan dokularda mineral fiberlere maruz kaldıklarında MM riski yükselir(20). Türkiye’deki

bazı bölgelerde Karain, Tuz köy, Sarıhıdır ve Kapodokya'daki ölümlerin % 50 yada daha fazlası MM ile ilişkilidir (21). Bu epidemik ilişki mineral fiber olarak adlandırılan erionit ile ilişkilidir (22).Türkiye'de bu gözlemler ve analizler erionitin bazı ailelerde kanser gelişmesinde etkili olduğunu göstermektedir (21). Dünyanın bazı bölgelerinde de Türkiye'de olduğu gibi bazı ailelerde erionite bağlı kanser gelişmesi gösterilmiştir (23).

1.3.5. Diğer etyolojik faktörler

Etyolojik diğer faktörler toraksa veya abdomene alınan radyasyon, intravenöz thorium dioxide (thorothorast), ve diğer inhale silikatlar suçlanmaktadır (24).

1.4. Patogenez

Asbest lifleri inhalasyon yoluyla akciğerlere ulaşır. İn hale edilen fiberler etkili bir şekilde fagosite edilir. Geniş fiberler kolayca fagosite edilemez. Eğer çözünülürse fagosite edilirler. Bununla birlikte amfiboller çözünmez bu yüzden akciğerlerde kalır. Bu fiberler sonunda plevra yoluyla yada direkt bir şekilde plevral plak, fibrosiz veya MM'ya dönüşür. Plevrada asbest lifler yüzeyinde üretilen serbest radikallerin mutajenik özellikleri, liflerden zarar görmüş hücrelerden salınan oksijen radikalleri ve hedef hücrelerde liflerinin direkt fiziksel etkileşiminin, genetik değişiklikler DNA kırıklarına ve hücre proliferasyonunu uyararak mezotelyal hücrelerde karsinojenik etkiler oluşturduğu kabul edilmektedir (25). Serbest radikallere bağlı doku hasarında en önemli mekanizması, hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır. Lipid peroksidasyonundaki artışın dokularda oluşturduğu hasar, yıkım ürünlerinin sonucusu olan malondialdehit düzeyindeki artışı ile gösterilebilir (10). Asbestin karsinogenezdeki kritik mekanizması asbestozun açıkça makrofajlar ve mezotelyal hücrelerde NFkB aktivasyonuna yol açar (26).

Malign mezotelyomada plevral sıvının oluşum patolojisi ise tümörün lokal etkisi, tümörün sistemik etkileri tedavi komplikasyonları, plevranın doğrudan malign hücrelerle invazyona bağlıdır (27). Plevranın doğrudan malign hücrelerle invazyon sonucunda hücresel geçirgenlik artışı, lenfatik drenaj azalması, damarsal tutulum ve vasküler geçirgenlik artışı, tümör nedenli angiojenezis ve basınç değişiklikleri sonucunda plevral efüzyon oluşur (26).

1.4.1. Histopatoloji

Uzman ve tecrübeli patologlar tarafından MM'nin tanısı yaygın olarak bilinenin tersine genellikle kolay tanımlanır. Bazı karsinomlar MM benzer yada metastatik atipik mezotelyomayı taklit edebilir (28). Mezotel hücresi hiperplazisine veya diğer malign tümörlere neden olan benign inflammatuar veya reaktif oluşumlar, patolojik incelemede mezotelyomayı taklit edebilir(29). Bu nedenle immünohistokimyasal olarak değerlendirilmelidir. İmmünohistokimyasal (İHK) olarak pankeratin, calretinin ve WTI diffüz olarak pozitif boyanır. Epitelial markırlar CEA, CD15, Ber-EP4, Moc-31, TTF-1, B72.3 epiteloid tipte pozitif boyanırlar. Pankeratin, calretinin negatif olarak boyanırlar. Ayırımın yapılamadığı durumda elektron mikroskopi ile gösterilebilir (30). MM'lerin histolojik sınıflandırılması Tablo 1'de görülmektedir (31).

1.4.2. Histolojik sınıflandırılması

Malign mezotelyomaların %50-60 epitelial tipte olduğu, yaklaşık % 10'nun sarkomatoid tipte olduğu ve geriye kalanların bifazik olduğu tespit edilmiştir (32). Histolojik tanının konulması önemlidir. Sarkomatoid tip tedaviye oldukça dirençlidir. Tanı konulduktan sonra ortalama yaşam bir yıldan kısadır. Çoğunlukla iyi diferansiye olan epiteloid tipte tanı aldıktan sonra yaşam beklentisi iki yıldan daha fazladır (33).

Tablo 1. Malign mezotelyomaların histolojik sınıflandırılması

Küçük Hücreli	Taşlı-Yüzük Hücreli
Tubulopapiller	Sarkomatoid (Fibröz, sarkomatöz, mezenkimal)
Epitelial	Mikst epitelial-sarkomatoid (bifazik)
Glandular	Transizyonel
Büyük hücreli (dev hücreli)	Dezmozplastik

1.5.Klinik Belirti ve Bulgular

Doğumundan itibaren asbest veya erionit içeren ortamlarda yaşayanlarda 20-30'lu yaşlarda klinik belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Semptomların süresi 2

haftadan 2 yıla kadar olmakla birlikte ortalama tanı süresi 2-3 aydır. Olguların % 25'inde semptom süresi 6 aydır. Olgular genellikle ilk olarak dispne ve göğüs ağrısı şikâyetleri ile doktora başvururlar. Plevral sıvı toplanması, plevral kalınlaşma, akciğer restriksiyonu yada eşlik eden hava yolu obstrüksiyonu ve kardiyak disfonksiyon nedeniyle dispne oluşabilir (34). Olguların yaklaşık % 60'ı non plöretik göğüs ağrısından yakınırken dispne olguların % 50-70'inde mevcuttur (20).

1.6. Laboratuvar Bulguları

Malign mezotelyomalı olgularda nonspesifik laboratuvar bulguları vardır. Hipergamaglobulinemi, eritrosit sedimentasyon hızında artış, eozinofili, kronik hastalık anemisi, otoimmün hemolitik anemi, hiperkalsemi, hipoglisemi görülebilir. Homosistein seviyeleri, folik asid, vitamin B-12 ve B6 eksikliği görülür (35).En çarpıcı laboratuvar bulgusu trombositoz olup olguların %60-90'nında görülür. Yaklaşık %15 olguda trombosit sayısı 1000.000/mm³ den fazladır. Tedavinin izlenmesinde ve olguların erken tanımlanmasında iki tane markır vardır. Soluble mesothelin-related peptid (SMRP) ve osteopontin (OPN) olarak adlandırıldı (36).OPN markırı mezotelyomanın tanımlanmasında duyarlılığı % 77.6, spesifitesi %85.5 dir. Bir çalışmada serum OPN seviyesi malign plevral MM'nin gelişmesinde asbest ile olan ilişkisinin ayırımı yapabilir (37). Plevral sıvı yada serumda karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeylerine bakılması, adenokarsinoma ayırıcı tanısında kullanılan, BerEp4, B72.3 ve CD15 antikoları adenokarsinomlar ile pozitif reaksiyon verirken MM'da negatif sonuç vermektedir (38, 39).

1.7. Metastatik Yayılım

Ekstratorasik metastaz hastalığın seyrinde meydana gelebilir. Ancak direkt ölümden sorumlu değildir. Ölüm genellikle solunum ve dolaşım yetmezliğine bağlı gelişir. Geniş bir otopsi serisinde % 54-84 arasında uzak metastaz tespit edilmiştir. Karaciğer, adrenal, böbrek ve karşı akciğeri metastazları sık görülür (40). İntrakranial metastaz ve vertebra metastazları da nadir olarak bildirilmiştir (41).

1.8.Tanı

Nedeni açıklanamayan plevral efüzyonlu olgularda, başlangıçta torasentez veya plevral biopsi ilk tanısal yöntemdir. Geçmişte reaktif mezotel hücreleri ile tümör hücrelerinin ayırımının yapılması güç olduğundan plevral sıvıda yalnız

olguların %33'ünde tanı konulmuştur. Bununla birlikte plevral sıvının değerlendirilmesi, histokimyasal ve immünohistokimyasal boyama teknikleri, elektron mikroskopisi analizleri ile yüksek oranda tanı koydurur (20). Plevral iğne biopsisi, malignite tanısını koydursa da özellikle adenokarsinomdan ayırmada gerekli ileri histokimyasal incelemeler için yeterli materyali sağlayamaz. Bu nedenle, tanısal cerrahi işlemler ile daha büyük doku parçaları elde etmeye genellikle gerek duyulur. MM tanısını koymak zordur (42).

1.8.1. Torakoskopi

Tekrarlayan efüzyonu olan, torasentez, biopsi sonucu negatif bulunan ve MM riski olan olgulara video assisted torokoskopi surgery (VATS) kullanılır(43). Torakoskopi olguların daha iyi değerlendirmesinde diafragma, perikard, göğüs duvarı ve lenf nodlarının tanımlanmasında oldukça değerlidir (44) .

1.9. Evrelendirme

Malign mezotelyomanın evreleme sisteminde geçmişte en çok kullanılan evreleme sistemi olup The Amerikan Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi (Tablo-2) 1995 yılında International Mesothelioma Interest Group (IVIG) tarafından yapılan evreleme sisteminin modifiye şekli kullanılmalıdır (45).

Tablo 2. Malign Plevral Mezotelyomada Amerikan Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi

T1a	Tümör aynı taraf parietal ve/veya mediastinal ve/veya diafragmatik plevra ile sınırlı Visseral plevra tutulumu yok.		
T1b	Tümör aynı taraf parietal ve/veya mediastinal ve/veya diafragmatik plevrayı invaze ediyor Viseral plevra tutulumu var.		
T2	Tümör aynı taraflı plevral yüzeylerin birini tutuyor ve şu özelliklerden en az birini gösteriyor: Diafragma-kası Tümör viseral plevrayı geçerek alttaki parenkimin invazyonu		
T3	Lokal olarak ileri ancak potansiyel olarak cerrahi rezektabl tümör. Tümör, aynı taraflı tüm plevral yüzeyleri tutuyor. (Parietal, mediastinal, diafragmatik ya da viseral plevra) Şu özelliklerden en az birini gösteriyor: Endotorasik fasya tutulumu mediastinal yağ dokusu içine uzanım göğüs duvarının yumuşak dokusu içine uzanım gösteren tamamen rezektabl soliter tümör mural tabakayı geçmeyen perikard tutulumu		
T4	Lokal olarak ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümör Tümör, aynı taraflı tüm plevral yüzeyleri tutuyor şu özelliklerden en az birini gösteriyor: Göğüs duvarına diffüz uzanım yada göğüs duvarında multifokal kitleler, kosta destriksiyonu bulunabilir. Diafragmayı geçerek peritona uzanan tümör karşı taraf plevrasına direkt uzanım gösteren tümör mediastinal organlara invazyonvertebraya direkt invazyon perikardın iç yüzünü invaze eden yada miyokardı invaze eden tümör (perikard efüzyonu bulunması şart)		
N	N (Lenf nodları)		
Nx	Bölgesel lenf nodları saptanamıyor. Bölgesel lenf nodu yok.		
N1	Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf nodu		
N2	Aynı taraf subkarinal veya mediastinal lenf nodu yada aynı taraf mamarian lenf nodları		
N3	Kontralateral mediastinal, internal mamarian lenf nodları, ipsilateral ya da internal mamarian lenf nodlarının tutulumu kontralateral veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodu tutulumu		
Mx	Uzak metastaz yok.		
M0	Uzak metastazın olmaması		
M1	Uzak metastaz var.		
Evre 1	T1 a	N 0	M0
Evre 1b	T1b	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 4	T4	N0-3	M0-1
	T1-4	N3	M0-1
	T1-4	N0-3	M1

1.9.1. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

1.9.1.1. Konvansiyonel (Direkt-Düz) Radyografi

Direkt akciğer grafisi MM'nin ilerlemesini ve plevral efüzyonun görüntülenmesinde sıklıkla kullanılır. Diffüz plevral kalınlaşma ve nodülariteyi gösterir. Sonuç olarak lobuler plevral kitleler, kitlenin infiltrasyonu plevral yüzeyi ve fissürleri gösterir. Olguların % 45-60'nda göğüs duvarında kontraksiyon ve fiksasyon görülür. Volüm kaybı yüzünden mediastinal shift görülür (46, 47).

1.1.9.2. Bilgisayar Tomografi

Plevral plaklar, diffüz plevral kalınlaşma ve plevral efüzyon ve plevral değişiklikler toraks bilgisayar tomografisi (BT) ile gösterilir. Karakteristik bir BT görüntüsü olarak olguların %92'sinde plevral kalınlaşma (intralober fissürlerde kalınlaşma %86 olguda), %74 olguda plevral efüzyon ve %20-50 olguda ise plevral kalsifikasyon görülür (48,49). Mediastinal adenopati, tümörün mediastinuma direkt uzanımı, perikardial efüzyon ile perikarda uzanımı, göğüs duvarı ya da diafragmaya olan invazyon BT'de görülebilir (50). Ayrıca MM evrelemesi ve radyoterapinin planlanmasında da BT'den yararlanır (51).

1.9.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Malign mezotelyomanın evrenmesi göğüs duvarı ve diafragma invazyonunu göstermede, lenf nodunun tespitinde BT'nin başarısız olması nedeniyle gadolinium kontrast verilerek çekirilen manyetik rezonans görüntülemeden yararlanır (52).

1.9.1.4. Pozitron emisyon tomografisi

2-Floro-2-deoksi-d-glukoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) tedavinin planlanması ve evrelemesinde cerrahi öncesi lenf nodunu metastazın belirlenmesinde kullanılır (53,54). Kullanımı giderek yaygınlık kazanmıştır. Aynı zamanda olguların, tedavisinde, radyoterapi ve kemoterapi cevabının değerlendirilmesinde yararlanır (55, 56).

1.9.1.5. Single photon emission compotorize tomografi

Single photon emission compotorize tomografi (SPECT), tümör lokalizasyonunu belirlemede yardımcı bir metoddur. Beyin, kemik veya karaciğer metastazı veya diğer seroza yüzeylerine olan uzanımı, tespit edebilir. Otopsi

çalışmalarında %50 oranında metastaz bildirilmiştir. Olguların ilk başvurularında, semptom veya labaratuvar bulguları bulunmaması metastaz araştırılması önerilmemektedir (57).

1.10. Tedavi

1.10.1.Cerrahi Tedavi

Tedavinin bir parçası olarak agresif cerrahi yaklaşım tedavinin temelini oluşturur. Cerrahi olarak torakoskopi, plörektomi /dekortikasyon yada ekstra plevral pnömonektomi (EPP) yapılabilir.

Cerrahi girişim için üç önemli endikasyon mevcuttur (20).

1. İleri evre olgularında tümörün palyasyon amaçlı, primer efüzyon kontrolü ve destekleyici bakım (plöredezis veya dekortikasyonu) yapılmalıdır.

2. Çoklu modalite tedavi için önce cerrahi yapılmalıdır.

3. Olguda tanısal amaçlı torakoskopi veya torakotomi,

Evre 1 MM olgularda National Canser Institute (NCI) ve Karmanos Canser Institute'nin önerdiği gibi sitoredüksiyon plörektomi cerrahisi EPP kadar etkili olabilir. İleri evre yaygın MM tedavisinde cerrahi kontredikedir. Mediastinal yada intrapulmoner lenf nodları olan olgularda EPP sonrası yaşam süresi azalmıştır (58).

1.10.2. Kemoterapi

1.10.2.1. Pemetrexet

Etkisini hücre çoğalması için temel teşkil eden folata bağımlı metabolik süreçleri bozmak suretiyle gösteren çok hedefli, antifolat bir ajandır. İnvitro çalışmalar pemetrexetin, timidin ve pürin nükleotidlerinin de novo biyosentezi için folata bağımlı önemli enzimler olan timidilat sentaz (TS), dihidrofolat redüktaz (DHFR) ve glisinamid ribonükleotid formiltransferazı (GARFT) inhibe etmek suretiyle çok hedefli bir antifolat olduğunu göstermiştir. Pemetrexet hücre içine indirgenmiş folat taşıyıcı ve membran folat bağlayıcı protein taşıma sistemlerinin her ikisi tarafından taşınmaktadır. Hücre içine girdiğinde pemetrexet, folilpoliglutam sentaz enzimi tarafından hızla ve etkin bir şekilde poliglutamat formlarına dönüştürülür. Poliglutamat formları hücre içinde tutulur ve daha da kuvvetli TS ve GARFT inhibitörleridirler. Poliglutamasyon tümör hücrelerinde ve daha az olarak da

normal dokularda meydana gelen, zaman ve konsantrasyona bağımlı bir süreçtir. Poliglutamata dönüştürülmüş metabolitlerin hücre içi yarı ömrü artmış olup buda malign hücrelerde ilaç etkisinin daha uzun sürmesini sağlamaktadır. Yapılan faz III çalışmalarda MM tedavisinde sisplatinin ile veya pemetrexet ile kombine olarak kullanıldığında ve ortalama yaşam süresini artırmıştır(59). MM'nın primer tedavisinde pemetrexet kullanımında yapılan randomize çalışmalara göre pemetrexet sisplatin kombinasyonu en etkili tedavi yöntemi olarak gösterilmiştir (60).

1.10.2.2. Sisplatin

Sisplatin birçok malignensinin tedavisinde kullanılan potent bir kemoterapi ajanıdır (61). Sisplatin hücre bölünmesini engelleyen ajanlara benzer biyokimyasal özelliklere sahiptir. Belirgin bir şekilde nonspesifik olarak hücre siklusunu etkiler, bu etkisi ile DNA'da çapraz bağlar oluşturarak DNA sarmalında yerel kıvrımlanmalar ve açılmalar gerçekleşir. Bu değişikliklerle hücre zedelenmesi oluşturup, Apoptozis düzeyindeki morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerle etkisini gerçekleştirir (62).

1.10.2.3.Gemsitabin

Gemsitabin çok sayıda murin ve insan tümör hücrelerini içeren çeşitli kültürlerde anlamlı sitotoksik etki gösterir. Etkisi faz-spesifik olup, gemsitabin esas olarak DNA sentez döneminde (S-fazı) olan hücreleri öldürmekte ve belirli koşullarda hücre siklusunda G1/S fazı geçişinde bloke etmektedir. Gemsitabinin in vitro sitotoksik etkisi hem konsantrasyona hem de zamana bağımlıdır. Bir pirimidin antimetaboliti olan gemsitabin (dFdC), hücre içinde nükleozid kinazlar yoluyla aktif difosfat (dFdCDP) ve trifosfat (dFdCTP) nükleozidlere metabolize olur. Gemsitabin sitotoksik etkisinin dFdCDP ve dFdCTP'ye bağlı iki ayrı mekanizma ile DNA sentezinin inhibisyonuna bağlıdır. MM tedavisinde birincil ajan olarak tek başına veya kombine şekilde kullanılabilir (63,64).Gemsitabine cevap oranı %0-30'dur (63).

1.10.3.Radyoterapi

1.10.3.1. Kombine Kemoterapi ve Tamamlayıcı Radyoterapi

Radyoterapi ve kemoterapi kombine yapıldığı çalışmalar, radyoterapinin tek başına verildiği çalışmalara göre daha fazladır (65) Ortalama yaşam süresi kombine tedavi ile karşılaştırıldığında yalnız radyoterapi verilenlere göre uzundur. Radyoterapinin eklenmesi ile olguların duyarlı hale gelmesi ve tedaviye yanıt

oranının artmasına neden olur. Bu nedenle uygun olgularda kemoradyoterapi uygulamak gerekir (20).

Malign mezotelyomalı olgularda radyoterapi yaygın olarak ağrı palyasyonu için kullanılır (66). Radyoterapi dozu 4,500 cGy kullanılmıştır. Radikal radyoterapi ve plörektomi uygulanan olgularda akciğerlerde fonksiyon kaybı meydana gelir. İntraoperatif radyoterapi, toksitesi ve organ yetmezliğine neden olabilir (20). EPP sonrasında trimodalite tedavisi olarak lokal rekürrensini azaltmakta ortalama yaşam süresini artırmaktadır (67).

1.10.4. İmmünoterapi

İmmünoterapi MM'da yeni bir tedavi şekli olup antitümöral aktivitenin mekanizması oldukça karışık olup halen tam olarak anlaşılmamıştır. Birkaç çalışmada interleukin-2 etkisini tümör vaskülaritesini azaltarak etki göstermiştir (68). İmmünoterapi, insan ve hayvan modellerinde özellikle interferon (IFN) alfa veya β kullanılmıştır. IFN- β tedavisinde regresyon sağlayan yayınlar mevcuttur (69, 70).

1.10.5. Palyatif Tedaviler

Malign mezotelyomalı olgularda destek tedavisi gerektiren süre ortalama 4 - 13 aydır (71). Bu yaşam sürelerinin farklı olması tümörün biyolojisine, immün cevabı belirleyicidir (20). Palyatif tedaviler arasında torasentez, talk plöredez, plöroperitoneal şantlar uygulanır. MM olgularda göğüs ağrısı narkotik analjezik gerektirir. Ortalama yaşam 4-5 ay olarak bildirilmiştir (72, 73).

1.11. Prognoz

European Organisation for research and Treatment of Cancer (EORTC) biyolojik ve klinik faktörleri kullanarak prognostik faktörleri belirlemiştir. Performans durumu daha kötü, nonepiteloid histolojik tip, yaşlı, erkek, anemi, trombositoz, lökositoz ve yüksek LDH düzeyi kötü prognostik faktörler olarak bilinir (74). Ayrıca ilerlemiş evre, sarkomatöz histolojik tip ve P16/CDKN2A homozigot gen delesyon kötü prognostik faktördür (20). PET-CT'nin SUV değerlerindeki artış prognostik bir markır olarak araştırılmıştır. Düşük SUV değeri ve epitelyal histoloji iyi bir prognostik bir faktör iken, yüksek SUV değeri ve nonepitelyal histoloji kötü

prognostik bir faktördür (75). Kötü prognostik faktörler tablo-3’de gösterilmiştir. (76).

Tablo 3. Mezotelyoma’da teşhis anındaki kötü prognostik faktörler

Sarkomatöz histoloji
Kötü performans durumu
Plevranın primer tutulumu
Kilo kaybı
Laktat dehidrogenaz düzeyi>500 IU
Yaş>50
İleri evre
Trombositoz >400.000 /mm ³
Göğüs ağrısı
Sigara içme

1.12. Peritoneal Malign mezotelyoma

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da peritoneal MM da artış görülmektedir. Tüm MM’ların % 25-30’nu oluşturmaktadır. Ortalama tanı yaşı 60 dır. Erkek kadın oranı 3/1 dir. Özellikle hava yoluyla ağır asbest maruziyeti olanlar ve plevral plakları olanlarla yaklaşık % 50’sinde peritoneal MM görülmesi riski fazladır (77). Sıklıkla bel çevresi artmıştır(%49). Asit, ağrı (%43) ve kilo kaybı (%22) en sık görülen bulgudur. (78). Peritoneal MM ağrı ve asit en sık semptomlardır. Abdominal ağrıya abdominal huzursuzluk eşlik edebilir. Olguların çoğunda semptomlar başladıktan sonra 6 ay ile 2 yıl sonra tanı konur. Erkeklerde inguinal herni, yada umbilikal herni, kadınlarda pelvik kitle ile hekime müracaat eder. Ateş, lökositoz, trombositoz eşlik edebilir ve prognostik bir faktördür(79). Tanı için ilk olarak abdominal ultrasonografi (USG) ve abdominal BT kullanılır. Ayrıca son zamanlarda PET-CT kullanımı artmıştır (80). Tedavi olarak plevral MM tedavisine benzerdir. Kombine tedavi yaklaşımları genellikle cerrahi yaklaşım sitoredüksiyondur. İntraperitoneal, intraoperatif tedavi sitotoksik kemoterapisi idi. Postoperatif tedavi ise sistematik kemoterapi yada radyoterapidir (81).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Olgu Grubu

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 2003–2010 yılları arasında takip ve tedavileri yapılmış MM tanısı alan 49 olgunun dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

2.2. Olguların Değerlendirilmesi

Olgularda genel demografik özellikleri, asbest maruziyeti, başvuru yakınmaları, uygulanan tanısal işlemler, tümörün histolojik tipi, evresi, tedavi seçenekleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulananlar olarak değerlendirildi. Kemoterapi toksisiteleri, kemoterapi yanıtları, ortalama sağ kalım süreleri değerlendirildi. Olgulara ait eksik bilgileri il nüfus müdürlüğü kayıtları veya yakınları ile telefon ile görüşülerek tamamlandı.

2.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiklerin hazırlanmasında Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 12.00 bilgisayar paket istatistik programı kullanıldı. Prognostik göstergeler, yaş, insidans, asbest maruziyeti, semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süre, cerrahi uygulananlar, radyoterapi alanlar gibi parametreler kategorik değişkenler kullanıldı. Ortalama yaşam süreleri ise Kaplan Meier yöntemiyle hesaplandı. Gruplar arasında ortalama yaşam süreleri kıyaslanması log-rank testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde hesaplandı. İstatistiksel analize göre p değerinin 0.05'in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Olguların Özellikleri

Çalışmaya alınan 49 olgunun klinik özellikleri tablo 4 verildi. Olguların 28'i erkek, 21'i kadın (erkek/kadın oranı 1.33/1), ortalama yaşları 58±12 idi. 49 olguların 46'sı (%93.9) plevral MM olgusu idi. 3 olgu ise peritoneal MM (%6.1) idi. Olguların 31'i (%63.3) kırsal kesimden, 18 olgu ise (%36.7) il merkezinden başvurmuştu. En fazla olgunun kliniğimize başvurduğu yerler sırasıyla, Elazığ'ın ilçelerinden Maden, Alacakaya idi. Ayrıca Diyarbakır'ın Ergani ilçesi idi. Olgularımızın % 38.8'i ev hanımı, %10.2'si çiftçi, %26.5'i işçi, %24.5'i diğer meslek gruplarından idi. Olguların %61.2'sinde asbest maruziyetinin olduğu %4.1'inin maruziyetinin olmadığı, %34.7'sinde asbest maruziyeti sorgulanmamıştı. Asbest maruziyetleri olarak olguların hiçbirinde MM ile ilişkili mesleksel öykü yoktu. 11 (%22) olgu 70 yaş üzerindeydi. Sigara içenler ise 13 kişi (%26.5) iken, 36 (%73.5) kişi sigara içmiyordu. Tanı esnasında laktat dehidrogenaz (LDH) enzim yüksekliği 12 olguda saptandı. Olguların 40'ı (%71.6) ileri evre hastalık idi.

Tablo 4. Olguların klinik özellikleri

		Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	21	43
	Erkek	28	57
Ortalama yaş	Kadın	56	-
	Erkek	60	-
Primer yerleşim yeri	Plevra	46	93.9
	Periton	3	6.1
Metastaz varlığı	Metastaz var	17	34.7
	Metastaz yok	32	65.3
Asbest maruziyeti	Asbest var	17	34.7
	Asbest yok	30	61.2
	Asbest sorgulanmamış	2	4.1
Sigara kullananlar	Sigara kullananlar	13	26.5
	Sigara kullanmayanlar	36	73.5

Malign mezotelyomalı olgularda en sık başvuru semptomları (tablo 5) dispne ve göğüs ağrısı idi. Semptom süresi ortalama 1 aydan kısa olanlar % 61'i olup bir aydan daha uzun olanların oranı ise %39 idi. Olgularımızın %34.7'si tanı anında metastaz mevcuttu. Olgularda en sık metastaz yeri intratorasik olarak mediastinal lenfadenopati, ikinci sıklıkla karşı hemitoraksta tutulumu idi. Plevral MM bulunan olgularda tümör radyolojik olarak akciğer grafisi, toraks BT ve bazı olgularda toraks MRI ile değerlendirildi. Peritoneal MM olgusu olanlarda ilk olarak batın USG kullanıldı.

Tablo 5. Olgularda başvuru semptomları (n=49)

Klinik özellikleri	Sayı(n)	Yüzdesi (%)
Dispne	22	44.9
Göğüs ağrısı	8	16.3
Plevral efüzyon	6	12.2
Yan ağrısı	2	4.1
Kilo kaybı	1	2.0

3.2. Olguların Tanı metodları

Kullanılan tanı yöntemleri (Tablo 6) içerisinde en sık kullanılan plevral veya peritoneal mayi sitolojisi ile incelemesi % 38.8 kapalı plevra biyopsisi % 24.5 idi. Açık biopsi oranı ise % 18.4 idi. Patolojik alt tipe göre 30 olguda epiteloïd tip (%61.2) diğer olgularda alt tipi belirtilmemişti. MM tanısı 30 olguda immünohistokimyasal (İHK) değerlendirme ile doğrulanmıştı.

Tablo 6. Olguların tanısall metodları (n=49)

	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Plevral sitolojik tanı	19	38.8
Tanımlanmamış	19	38.8
Kapalı plevral.biopsi	12	24.5
VATS	9	18.4
Açık plevral biopsi	9	18.4

VATS :Video assisted thorokoskopi surgery

3.3. Birinci basamak kemoterapiler

Birinci basamak kemoterapi alanlar 41 olgudur (% 79.6). (Tablo 7) 13 olgu ise Gemcitabine+Sisplatin tedavisi alırken, tedaviye yanıtı % 23.1 idi. Ortalama yaşam süresi 20.5 ay olarak tespit edildi. Pemetrexet+Sisplatin kemoterapisi alanlar 21 kişi idi. Tedaviye yanıt % 28.5 iken ortalama yaşam süresi ise 17 ay olarak tespit edildi. Tek ajan Pemetrexet alanlar ise dört kişi idi. Tek ajan pemetrexet alan olguların % 50'si progresse olurken %50'si stabil hastalık olarak değerlendirildi. Ortalama yaşam süresi ise 17.5 ay olarak tespit edildi. Tüm olguların ortalama yaşam süresi ise 16.5 ay olarak bulundu. Takip edilen olguların 44'ü öldü. Uygulanan birinci basamak kemoterapi sonrası oluşan tedavi yanıtları tablo 10 gösterildi.

Tablo 7. Uygulanan tedaviler

	Olgu(n=)	Yüzde(%)
Birinci basamak kemoterapi alanlar	39	79.6
Plörektomi uygulama oranı	27	35.1
Radyoterapi uygulananlar	14	28.6

Tedaviye başlamadan en az 7 gün öncesinde 1000 mikrogram vitamin B12, intramuskuler (IM) yapıldı. 400 mikrogram folik asit oral olarak verildi. Kemoterapi verilmeden bir gün önce 2x 4 mg. dekort oral olarak verildi. Tedavi günü ve tedavi sonraki günde tedaviye devam edildi. Her kürde aynı tedaviler tekrarlandı. Tedavi öncesi olguların 24 saatlik idrarları toplanarak kreatin klirensi hesaplandı. Kreatin klirensi 60 ml/dk'nın üzerinde olanlara sisplatin verildi.

Tablo 8. Pemetrexet sisplatin protokolü

İlaç	Doz	Veriliş şekli	Gün
Pemetrexet	500 mg/m ²	100 cc serum fizyolojik içinde 10 dakika. IV. infüzyon	1.
Sisplatin	75mg /m ²	1000 cc serum fizyolojik içinde 2 saatte IV. infüzyon	1.

Tablo 9. Gemsitabine sisplatin protokolü

İlaç	Doz	Veriliş şekli	Gün
Gemsitabine	1250mg/m ²	150 cc serum fizyolojik içinde 30 dakika. IV. infüzyon	1.8.
Sisplatin	75mg /m ²	1000 cc serum fizyolojik içinde 2 saatte IV. infüzyon	1.

Pemetrexet Sisplatin 75mg/m² olmak üzere 21 günde bir uygulandı. Sisplatin 75 mg /m²+gemsitabine 1250mg/m², birinci ve sekizinci gün olmak üzere 21 günde bir uygulandı. Gemsitabine-sisplatin/karboplatin alanların oranı %26.5, pemetrexet + sisplatin / karboplatin (%42.9), tek başına pemetrexet %8.2, tek başına gemsitabine alan olgular % 2 idi. Kemoterapi protokolleri uygulandı. Progresyon saptanan performansı iyi olan 8 olguya (%16.3) ikinci basamak kemoterapi uygulandı. İkinci basamak tek ajan gemsitabine alanlar 3 olgu (%6), tek ajan pemetrexet alan 4 olgu % (8.2), sisplatin alan 1 olgu (%2) idi.

Tablo 10. Uygulanan birinci basamak kemoterapi sonrası oluşan tedavi yanıtları:

		Uygulanan kemoterapi oranları (%).			
		P-S/K n =21	G-S/K n=13	P n =4	G n=1
Tedaviye yanıtı	Tam	4.8	-	-	-
	Parsiyel	19.0	15.4	-	-
	Stabil	33.3	7.7	50	-
	Progresyon	76.9	76.9	50	100

G: Gemsitabin, S: Sisplatin, P: Pemetrexet, K: Karboplatin

3.4. İkinci Basamak Kemoterapi

Progresyon gelişen ve performansları iyi olan olgulara (sadece 8 olguya) ikinci basamak kemoterapi uygulandı (Tablo11). 3 tanesine tek ajan gemsitabine uygulandı. %66.7'si progrese oldu. 1 tanesi gemsitabine+sisplatin kemoterapisi aldı. Olgu kontrole gelmediğinden dolayı değerlendirilemedi. Olguların 4 tanesi tek ajan pemetrexet aldı. % 50'sinde parsiyel yanıt elde edildi. % 25'inde stabil hastalık tespit edilirken bir olgu değerlendirilmedi. Olguların bir tanesi gemsitabin tedavisi aldı. Gemsitabine alan bir olgu progrese oldu. Ortalama yaşam süresi 60 gündü.

Tablo 11. Uygulanan ikinci basamak kemoterapi yanıtları:

		G n =3	S+G n =1	P n =4
Tedaviye yanıtı	Tam	-	-	-
	Parsiyel	-	-	50
	Stabil	-	-	25
	Progresyon	66.7	-	-
	Değerlendirilmeyenler	33.3	100	25

G: Gemsitabin, S: Sisplatin, P: Pemetrexet,

3.5. Kemoterapiye bağlı yan etkiler

Yan etkiler NCI/WHO toksite ölçümlerine göre derecelendirildi. Kemoterapiye bağlı yan etkileri değerlendirildiğinde olguların 4'ünde (%8.2) trombositopeni geliştiği saptandı. Olgularda sisplatine bağlı nefropati saptanmadı. Saptanan diğer yan etkiler ise kemoterapi sonrası nötropeni gelişimi sadece 2 olguda meydana geldi (Tablo 12).

Tablo 12. Kemoterapiye bağlı yan etkiler

Yan etki	Grade I-II		Grade III-IV	
	Sayı	yüzde	sayı	yüzde
Bulantı-kusma	30	61.2	12	24.4
Diare	4	8.2	-	-
Mukozit	2	4.1	1	2.1
Hematolojik toksisite				
Anemi	8	16.3	-	-
Trombositopeni	4	8.2	-	-
Lökopeni/nötropeni	2	4.1		
LDH yüksekliği	12	24.5		

3.1.6. Radyoterapi

Olgulara palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı. Olguların 14'üne (%28.6) radyoterapi verildi. Genel olarak ağrı kontrolü, dispneye yönelik olarak radyoterapi uygulandı. Radyoterapiye bağlı ciddi bir komplikasyon gözlenmedi.

4. TARTIŞMA

Malign mezotelyoma hem epitelyal hem mezenkimal yönlerde farklılaşma gösterebilen bir tümördür. Türkiye’de her yıl 500-600 kişinin MM tanısı aldığı dünyada ise toplam olgu sayısının yılda 30 bin civarında olduğu tahmin edilmektedir (82,83). Bu nedenle önemini hala korumaktadır. MM olguları ülkemizde İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde daha sık görülmektedir. Şenyiğit ve ark.(84) 2000 yılında yaptıkları çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesinde plevral MM sıklığını milyonda 22.4 olarak saptamışlardır. Olguların önemli bir kısmını %61.2’si (köy veya ilçelerde) kırsaldan yaşayan olgular oluşturmaktaydı. Buda asbest ilişkisinin kırsal kesimden kentsel kesime göre daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Bazı çalışmalarda MM’nin insidansı yaşla birlikte giderek artmakta ve erkeklerde kadınlara oranla 2-10 kat daha fazla görülmektedir (85). Ancak literatürde tüm dünyada plevral MM olgularında genellikle erkek olgu sayısı fazladır. Çalışmamızda erkek oranı daha fazlaydı. Olgularımız 50-60 yaş arasında başvuranların oranı %41’idi. MM literatür ile uyumlu olarak ileri yaşlardaki olgularda görüldü. Olgularımızın büyük çoğunluğunu (%93.9) plevral MM idi. Bölgemizde ilk defa Yazıcıoğlu ve ark. Diyarbakır’a bağlı Çermik, Çüngüş ve Ergani, Şanlıurfa’ya bağlı Siverek ve Elazığ’a bağlı Maden ilçelerinde asbestli toprağın sıva ve badana malzemesi gibi alanlarda kullanıldığını ve bu sebeple bölgemizde (asbest maruziyetinin fazla olması nedeni ile) MM oranının yüksek olduğunu göstermişlerdir (86,87).Olguların %61.2’sinde ise Asbest maruziyeti mevcuttu.

Plevral MM oldukça agresif bir klinik seyir gösterir. Erkek cinsiyet, 75 yaş üzeri, sigara içimi, trombositoz, lökosit sayısının $8400/\text{mm}^3$ ün üzerinde, serum LDH düzeyinin $500\text{U}/\text{ml}$ ’nin üzerinde olması, ileri evre olgular, kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmiştir (88). Olguların kötü pronostik kriterleri arasında 28’i erkek cinsiyet olup 2 tanesi halen yaşamaktaydı. Erkek olguların ortalama yaşam süreleri ise 18.5 ay olarak tespit edildi. Yaşı 70’in üzerinde olanların oranı %22,4 olup halen bir tanesi yaşamaktadır. Ortalama yaşam süreleri 8.5 ay olarak tespit edildi. Yaşı 75’in üzerinde olanların (n=6) ortalama yaşam süreleri 18.5 ay olarak tespit edildi.

Sigara içenlerin oranı % 26.5 olup ortalama yaşam süresi 14.5 ay olarak tespit edildi. LDH enzimi 12 olguda yüksek olup (%24.5) ortalama yaşam süresi 20.7 ay olarak tespit edildi. Tedavi sonrasında 4 olguda LDH enziminde düşüş izlenirken, 5 olguda tedavi süresince enzim yüksekliği tespit edildi. 3 olguda ise enzim düzeyleri aynı şekilde kaldı. Sadece 2 olguda LDH düzeyi 500'ün üzerinde olup ortalama yaşam süresi 19 ay olarak tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda, semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre 2-8 ay arasında bildirilmektedir (89). Bundan dolayı tanı ve tedavisinden gecikmeler olabilmektedir. Geç dönemde tanı alan olgular ileri evrede olmadığından cerrahiye uygun olmayan olgulardır. Ancak çalışmamızda semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre bir aydan kısa olanların oranı % 61 olmasına rağmen olguların çoğu ileri evre hastalık olarak tespit edildi. Olgularımızda en sık başvuru yakınması literatür ile uyumlu olup dispne (%44.9) idi. Plevral MM'nin histolojik olarak tanısında birtakım zorluklar vardır. MM ile reaktif mezotel hücrelerin ayrımıdır (92). Şenyiğit ve ark. (93) çalışmaların 136 olgunun 57'sinde (%38.2) subgrup tayini yapılmış %70'inde epiteloid tip tümör olduğu saptanmıştır. Olguların patolojik alt tipleri Şenyiğit ve ark. (93) çalışmasına benzerdi. Malign mezotelyoma patolojisinde 30 olguda (% 61.2) epiteloid tip, 19 olguda (%38.8) alt tip tanımlanmamıştı.

Günümüzde tümörün negatif cerrahi sınırlar ile çıkarılması ve rezeksiyon sonrası kemoradyoterapiden oluşan çoklu tedavi modeli ön planda yer almaktadır (90,91). Küratif cerrahi uygulananan olguların çoğunluğuna cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır. 9 olguda küratif cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrası 6 olguya (%66.6) kemoterapi uygulandı. Çalışmamızdaki 3 peritoneal MM olguya benzer tedaviler uygulanmıştı. Pemetrexet+karboplatin/sisplatin kemoterapileri verildi. Çalışmamızda cerrahi uygulanmayan ileri evre olgularda ise tedavinin temelini palyatif amaçlı kemoterapi ve radyoterapi oluşturmaktadır.

Mezotelyoma olguların çoğun geç dönemde tanı alan cerrahiye uygun olmayan olgulardır. Peritoneal MM olgularında da plevral MM ya benzer tedavi yaklaşımları yapılmaktadır. Küratif cerrahi uygulananan olguların çoğunluğuna cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapi olguların 41'ine (%81.6) birinci basamak palyatif amaçlı kemoterapi

uygulandı. Olguların 14'ünde (%28.6) palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı. Kırkbir (%81.6) olgudan progresyon gelişen 8 olguya ikinci basamak kemoterapi uygulandı. İkinci basamak kemoterapi uygulananların az olmasının nedeni, olguların bir kısmında genel durum düşkünlüğü, önerilen tedaviyi kabul etmemelerinden dolayı sekiz kişi ile sınırlı kaldı. Tek ajanlı kemoterapetik ajanlar geçmiş yıllarda kullanılmış ancak yanıt oranları %20'nin altında bulunmuştur. Ortalama sağ kalım faydası sağlamadıkları saptanmıştır (94). Sisplatin veya karboplatin yanıt oranı %7-30 arasında iken ortalama yaşam 5 ile 8 ay arasındadır (95). Çalışmamızda tek ajanlı ikinci basamak kemoterapi yanıt oranlarımız sadece pemetrexet alan 4 olgudan ikisi parsiyel yanıt, birinde stabil hastalık tespit edildi. Toplam yanıt oranları tek ajan pemetrexet alanlarda %75 idi. Tek ajan olarak kullanılan antimetabolitlerin yanıt oranı ise %0-37 arasında değişmektedir (96). Kombinasyon kemoterapileri tek ajanlı kemoteraplere göre biraz daha yüksek tedavi oranları elde edilmiş ancak anlamlı bir fark sağlanmamıştır (97).Yapılan bir faz II çalışmada gemsitabin-sisplatin kombinasyonu ile %33 yanıt oranı sağlanmış olup, tanıdan sonra ortalama sağkalım 17.3 ay olarak bulunmuştur (98).Gemsitabine Sisplatin ilk basamak kemoterapideki yanıtları toplam 13 olgumuzun % 69.2'sinde progresyon, %23.1 yanıt elde edilmiştir. Ortalama yaşam süresi ise 20 ay olarak tespit edildi. Pemetrexet-Sisplatin alan 21 olgunun % 33.7'sinde progresyon % 23.8'sinde yanıt elde edildi (p=0.05).Ortalama yaşam süresi 17 ay bulunmuştur(p=0.05). Gemsitabine-sisplatin ile pemetrexet-sisplatinin tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldığında pemetrexet-sisplatin kolunda sağ kalım daha iyiydi. Birinci basamak tedavi olarak sisplatin/karboplatin + gemsitabine alan olgular 13 (%26.5), sisplatin/karboplatin+pemetrexet 21 (% 42.9), tek başına pemetrexet 4, (% 8.2) tek başına gemsitabine 1 (% 2) kemoterapi protokolleri uygulanmıştır. Yanıt oranlarımız ise 18 olguda (%36.7) progresyon, 6 olguda (%12.2) parsiyel yanıt, 11 olguda (% 22.4) stabil hastalık, 2 olguda (%4.1) tam yanıt elde edildi. Ortalama yaşam süresi ise literatür ile uyumlu idi. Son yıllarda MM tedavisinde, yeni kuşak bir antifolat olan pemetrexet kullanılmaktadır. Hazarika ve ark.(99) MM'lı olgularda, tek ajan sisplatin ile pemetrexet-sisplatin kombinasyonunu karşılaştırdıkları randomize, çok merkezli, tek kör çalışmada ortalama yaşam süresini pemetrexet-sisplatinle 12.1 ay, tek ajan sisplatinle ise 9.3 ay olarak bildirmiş ve yanıt oranı pemetrexet-sisplatin grubunda %41.3 olarak

bulmuştur. Bir başka çalışmada ise sisplatinin pemetrexet ile kombinasyonunun MM'de yanıt oranı %45 olarak bildirilmiş ve MM'da artık birinci seçenek tedavi olması gerektiği bildirilmiştir (100). Olgulardaki yanıt oranları ise sisplatin+pemetrexet kolunda 1 olguda tam yanıt (%4.8), 5 olguda (%19) parsiyel yanıt, 7 olguda (%33.3) stabil olmak üzere toplam yanıt oranı %57.1 olarak bulundu. Yapılan çalışmalara göre yanıt oranları literatürden daha yüksek idi. Byrne MJ ve ark yaptıkları faz II çalışmada sisplatin-gemcitabine etkinliğini %48 olarak saptanmıştır (101). Van Meerbeeck JP ve arkadaşları 250 plevral mezotelyomalı olguda raltitrexet-sisplatin ve sisplatin karşılaştırıldığında yanıt oranları sırayla 23.6 ve 13.6 (p<0.056) (102).Yayınlanan başka bir çalışmada çalışmada pemetrexet+sisplatin verilen 745 olguda yanıt oranı %26.3 bulunmuştur. Olgulardan sadece %2'sinde tam cevap, %24.3'ünde kısmi cevap görülmüştür (103). Literatürde hiç tedavi almadan on yıldan uzun süre yaşayan bir olgu bildirilmiştir (104). Çalışmamızda beş yıl yaşayan iki olgu vardır. Bunlardan bir tanesi pemetrexet+sisplatin kemoterapisi almış cerrahi uygulanmamıştı. Diğer olgu plörektomi yapılmış ve sonrasında adjuvan tedavi almadan takip edilmiştir.

Sonuç olarak MM Türkiye'de de bazı bölgelerde sık görülmektedir. Sık görülen bölgelerde plevral efüzyon veya dispne ile gelen olgularda ilk olarak MM düşünülmeli, erken evre olguların tedavisinde çoklu tedavi yaklaşımları yapmak gerekir.

Sonuçlar olarak;

Çalışmaya 2003 ile 2010 tarihleri arasında MM tanısı olan 49 erişkin olgu alındı. Olguların demografik ve klinik özellikleri, KT'ye bağlı toksisiteler ve olguya, tümöre ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırıldı.

Aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Çalışma grubundaki olguların 27'si erkek (%57), 18'i (%43) kadındı.
2. Ortalama yaş 58 ± 12 yıl olup, 33 ile 74 yaş arasında değişiyordu.
3. Olguların en sık başvuru şikâyeti göğüs ağrısı ve dispne idi.
4. Olguların 30'nda (%61.2) asbest maruziyetinin olduğu 2 olguda (%4.1) asbest maruziyetinin olmadığı, 17'sinde (%34.7) ise asbest maruziyeti saptanmamıştı.

5. Olgularımızın önemli bir kısmını %63,3'ü kırsal kesimden (köy veya ilçelerde) yaşayan olgular oluşturmaktadır.
6. Patoloji sonuçlarına göre 30 (%61.2) olguda epiteloid tip, 19 (%39.8) olguda alt tip tanımlanmamıştı.
7. Olguların 9'unda (%18.4) erken evre hastalık olduğu için cerrahi uygulandı. Cerrahi yapılan 9 olgunun 6'sına KT uygulandı. Olguların 40'ı (%71.6) ileri evre hastalık saptandı.
8. Birinci basamak kemoterapi kırkbir olguya uygulandı.
9. Progresyon saptanan performansı iyi olan 8 olguya (%16.3) ikinci basamak kemoterapi uygulandı.
10. Kemoterapi yan etkileri arasında en sık bulantı, kusma ve hematolojik toksisite saptandı. Olguların 14'ünde (%28.6) radyoterapi uygulandı.
11. Radyoterapi olguların 14'üne (%28.6) uygulandı.
12. Tedavi alan olguların ortalama yaşam süresi 20 ay iken tedavi almayan olgularda 13 ay olarak tespit edildi.(p=0.05)
13. Malign mezotelyoma mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Çevresel olarak asbest maruziyetinin yaygın olduğu bölgemizden gelen olgularda ilk olarak düşünülmeli, alt tip ayrımı için immünohistokimyasal yöntemler kullanılmalıdır.
14. Erken evre olgulara mutlaka çoklu tedavi yaklaşımı uygulamak gerekir.

5. KAYNAKLAR

1. Carbone M, Albelda SM, Broaddus VC, Flores RM, Hillerdal G, Jaurand MC, et al. Eighth International Interest Group Meeting 1MIG). *Oncogens* 2007; 26: 6959-6967.
2. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality. *Lancet* 1995; 345: 535-539.
3. Bianchi C, Bianchi T. Geography of mesothelioma: An overview. In: CD of Annals of the Global Asbestos Congress 2004: 19-21.
4. Roggli VL, Shartna A, Butnor KF, Sporn T, Vollmer RT. Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: a clinicopathological correlation of 1445 cases. *Ultrastruct Pathol* 2002; 26-55.
5. Connelly RR, Spirtas R, Myers MH, Percy CL, FraumeniJ F Jr. Demographic patterns for mesothelioma in the United States. *Cancer- Insl* 1987; 78: 1053-1060.
6. Zervos MD, Bizekis C, Pass HI. Malignant mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 303-309.
7. Wagner JC, Slegg CA, Marchand P. Diffuse pleural mesotheliomas and asbestos exposure in Northwestern Cape Province. *Br Ind Med* 1960; 17: 260-265.
8. Puvaneswary M, Chen S, Proietto T. Peritoneal mesothelioma: CT and MRI findings, *Australas Radiol* 2002; 46: 91-96.
9. Guest PJ, Reznik RH, Selleslag D, Geraghty R, Slevin M. Peritoneal mesothelioma: the role of computed tomography in diagnosis and follow up. *Clin Radiol* 1992; 45: 79-84.
10. Mohamed F, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 375-386.
11. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 2-17.

12. Smith AH, Wright CC. Chrysotile asbestos is the main cause of pleural mesothelioma. *Am J.Ind Med* 1996; 30: 252-266.
13. M. Carbone, Michele MD, PhD; Pass, Harvey I. MD Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: A four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int. J. Cancer* 1987; 39: 10-17.
14. Selçuk ZT, Çöplü L, Emri S, Kalyoncu AF, Sahin AA, Baris YD. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. *Chest* 1992; 102: 790-796.
15. Baris YI, Bilir N, Artvinli M. Epidemiological and environmental evidence of health effect of exposure to erionite fibers: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer.*1987; 39: 10-17.
16. Barış Yİ. Asbestos And Erionite Related Chest Diseases. Ankara Semih Ofset, 1987; 3: 36-102.
17. Gazdar AF, Butel JS, Carbone M.SV40 and human tumours: myth, association or causality? *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 957-964.
18. Cicala C, Pompetti F, Carbone M. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *American Journal of Pathology* 1993; 142: 1524-1533.
19. Kroczyńska B, Cutrone R, Bocchetta M, Yang H, Elmishad AG, Vacek P, et al. Crocidolite asbestos and SV40 are cocarcinogens in human mesothelial cells and in causing mesothelioma in hamsters. *Proc Nail Acad Sti* 2006; 103: 14128-1433.
20. Harvey I. Pass Nicholas T. Vogelzang, Steven M, Hahn Michele Carbone. Benign and Malignant Mesothelioma. *CANSER principles & practice of oncology.* Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business 2008; 8: 1835-1862.
21. Carbone M, Emri S, Dogan AU, Steele I, Tuncer M, Pass HI, Baris YI. A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 147-154.

22. Wagner JC, Skidmore JW, Mill RJ, Griffiths DM. Erionite exposure and mesotheliomas in rats. *Cancer* 1985; 51: 727-730.
23. Ascoli V, Mecucci C, Knuutila S. Genetic susceptibility and familial malignant mesothelioma. *Lancet* 2001; 357: 1803-1804.
24. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 2-17.
25. Lee WC, Testa JR. Somatic genetic alteration in human malignant mesothelioma. *Int J Oncol* 1999; 14: 181-188.
26. Latief KH, Somers J M, Hewitt M. High-resolution ultrasound in the diagnosis of childhood malignant abdominal mesothelioma. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 173.
27. Antman K, Shemin R, Ryan L. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades: 1965-1985. *J Clin Oncol* 1988;6: 147-153.
28. Chang K, Pai LH, Pass H, Pogrebniak HW, Tsao MS, Pastan I, Willingham MC. Monoclonal antibody KI reacts with epithelial mesothelioma but not with lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 259-268.
29. Flores RM, Rusch VW. Diffuse malignant mesothelioma. In: Shields T, editor *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 901-921.
30. Attanoos RL, Gibbs AR. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathol* 1997; 30: 403-418.
31. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 397-401.
32. Comin CE, Novelli L, Boddi V, Paglierani M, Dini S. Calretinin, Thrombomodulin, CEA and CD 15: A useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 529-536.

33. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, Decamp MM, et al, 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.
34. Parker C, Neville E. Lung cancer 8: Management of malignant mesothelioma. *Thorax* 2003; 58: 809-813.
35. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Szymanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–2644.
36. Chang K, Pai LH, Pass H, Pogrebniak HW, Tsao MS, Pastan I, and Willingham MC. Monoclonal antibody Kl reacts with epithelial mesothelioma but not with lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 259-268.
37. Flores RM, Rusch VW. Diffuse malignant mesothelioma. In: Shields T, editor. *General thoracic surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 901-921.
38. Leers MPG, Aarts MMJ, Theunissen PHMH. E-cadherin and calretinin: a useful combination of immunochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology* 1998; 32: 209-216.
39. Comin CE, Novelli L, Boddi V, Paglierani M, Dini S. Calretinin, Thrombomodulin, CEA and CD 15: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 529-536.
40. Law MR, Hodson ME. malignant mesothelioma of the pleura relation between histological type and clinical behaviour. *Thorax* 1982; 37: 810-815.
41. Edstrom L, Dawson P, Kohler J, De Mester T. Malignant mesothelioma: A metastasis to the face. *J Surg Oncol* 1980; 14: 251–254.

42. Yüksel M, Kalaycı NG, (eds). Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 371-381.
43. Wadler S, Chahnian AP, Slater W, et al. Cardiac abnormalities in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1986; 58: 2744.
44. Boutin C, Schlesscr M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12: 972-981.
45. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Hoden MR. The role of surgery in diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Semin Oncol* 1981; 8: 321-328.
46. Wechsler RJ, Rao VM, Steiner RM. The radiology of thoracic malignant mesothelioma. *Crit Rev Diagn Imaging* 1984; 20: 283-310.
47. Solomon A. Radiological features of diffuse mesothelioma. *Environ Res* 1970; 3: 330-338.
48. Grant DC, Seltzer SE, Antman KH. Computer tomography of malignant pleural mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 626-632.
49. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *Am J Roentgenol* 1990; 154: 487-492.
50. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2004; 15: 257-260.
51. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, Harmancı E, et al. T-Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002; 41: 1-9.
52. Patz EF Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, Jochelson M, Sarin M, Sugarbaker DJ and Pugatch RD. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 961-966.
53. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *Thorac Cardiovasc Surgery* 2003; 126: 11-16.

54. Gerbaudo VH, Sugarbaker DJ, Britz-Cunningham S, Di Carli MF, Mauceri C, Treves ST. Assessment of malignant pleural mesothelioma with (18) F-FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging: comparison with histopathology. *J Nucl Med* 2002; 43: 1144-1149.
55. Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998; 114: 713-722.
56. Topkan E, Yavuz AA, Aydin M, Onal C, Yapar F, Yavuz MN. Comparison of CT and PET-CT based planning of radiation therapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *J Cancer Exp Clin Cancer Res* 2008; 1: 27: 41.
57. Watanabe N, Shimizu M, Kameda K, Kanazawa T, Seto H. Thallium-201 scintigraphy in malignant mesothelioma. *Br J Radiol* 1999; 72: 308-310.
58. Ong S, Vogelzang N. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1007-1017.
59. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J. Phase III Study of Pemetrexet in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma 10.1200/JCO.2003.11.136. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-2644.
60. Hazarika M, White RM Jr, Booth BP, Wang YC, Ham DY, Liang CY, Rahman A, et al. Pemetrexet in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 982-992.
61. Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V. Improvement of cis-dichlorodiammine platinum therapeutic index in an animal model. *Cancer* 1977; 39: 1357-1361.
62. Den Hartog HJ, Altona C, Vander Marel GA, Reedijk J. A1H and 31P NMR study of cis-Pt (NH3)2 [d (CpGpG)-N7 (2),N7 (3)] The influence of a 5'-terminal cytosine, on the structure of the cis-Pt (NH3)2 [d (GpG)-N7,N7] intrastrand cross-link. *Eur J Biochem* 1985; 147: 371-379.
63. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J*

Clin Oncol 2000; 18: 3912–3917.

64. Favaretto AG, Aversa SML, Paccagnella A, Nortilli R, Aversa SM, Paccagnella A, et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. A multicentric phase II study. *Cancer*. 2003; 97: 2791–2797.
65. Ruffle R, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Ginsberg R, Ayoub J, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1157-1168.
66. De Graaf-Strukowska L, van der ZJ, van Putten W, Senan S. Factors influencing the use of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura—a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 511-516.
67. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 22: 788–795.
68. Jackaman C, Bundell CS, Kinnear BF, Smith AM, Fillion P, van Hagen D, et al. IL-2 intratumoral immunotherapy enhances CD8+ T-cells that mediate destruction of tumor cells and tumor-associated vasculature: a novel mechanism for IL-2. *J Immunol* 2003; 171: 5051–5063.
69. Boutin C, Viallat JR, Van Zandwijk N, Douillard JT, Paillard JC, Guerin JC, Activity of intrapleural recombinant gamma interferon in malignant mesothelioma. *Cancer* 1991; 67: 2033–2037.
70. Kruklitis RJ, Singhal S, DeLong P, Kapoor V, Serman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Immuno-gene therapy with interferon-beta before surgical debulking delays recurrence and improves survival in a murine model of malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 123–130.
71. Topkan E, Yavuz AA, Aydin M, Onal C, Yapar F, Yavuz MN. Comparison of CT and PET-CT based planning of radiation therapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *J Cancer Exp Clin Cancer Res*. 2008; 27: 41.

72. De Graaf-Strukowska L, van der ZJ, van Putten W, Senan S. Factors influencing uv come of radiotherapy in malignant mesothelioma of the plcura-a single-inslitulionrience with 189 patients. Radial Oncol Biol Phys 1999; 43: 511-516.
73. Bissett D, Macbeth FR, Cram 1. The role of palliative radiotherapy in malignantmnulioma. Clin Oncol 1991; 3: 315-317.
74. Edwards JG, Abrams KR, LevermentJN, Leverment J N, Spyt TJ, Waller D A, et al. Prognostic factors for mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic Thorax 2000; 55: 731-735.
75. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM ,Rusch VW. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 132: 763-768.
76. Flores RM, Rusch VW. Diffuse malignant mesothelioma. In: Shields T, (editor). General thoracic surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 901-921.
77. Bischoff HG, Manegold C, Knopp M, Blatter J, Drings P. Gemcitabine (Gemsitabine) may reduce tumor load and tumor associated symptoms in malignant pleural mesothelioma. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 1784-1792.
78. Eade TN, Fulham MJ, Constable CJ. Primary malignant peritoneal mesothelioma: appearance on F-18 FDG positron emission tomographic images. Clin Nucl Med 2002; 27: 924-925.
79. Raptopoulos V, Gourtsoyannis N. Peritoneal carcinornatosis. Eur Radiol 2001; 11: 2195-2206.
80. Pombo F, Rodriguez E, Martin R, Lago M. CT-guided core-needle biopsy in omental 228.pathology. Ada Radiol 1997; 38: 978-981.
81. Stamat JC, Chekan EG, Ali A, Ko A, Sporn TA, Eubanks WS. Laparoscopy and mesothelioma. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 1999; 9: 433-437.

82. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: Global incidence and relationship with asbestos. *Ind Health* 2007; 45: 379-387.
83. Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: Follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest* 2002; 122: 2224-2229.
84. Senyigit A, Babayigit C, Gokirmak M. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000; 67: 610-614.
85. Dawson A, Gibbs AR, Pooley FD, Griffiths DM, Hoy J. Malignant mesothelioma in women. *Thorax* 1993; 48: 269-274.
86. Yazıcıoğlu S, İlcayto R, Balcı K, Saylı BS, Yorulmaz B. Plevral calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolite dust. *Thorax*, 1980; 35: 564-569.
87. Yazıcıoğlu S. Plevral calcification associated with exposure to Chrysotil asbestos in Southeast Turkey. *Chest* 1976; 70: 43-47.
88. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731-735.
89. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12: 972-981.
90. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaclitsch MT. Resection margins, ekstra pleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-65.
91. Valerie W.Rusch, Ennapadam S.Venkatraman. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1799-1833.
92. Gibbs A, Mayall F. The histology and immunohistochemistry of small cell mesothelioma. *Histopathology* 1992; 20: 47-51.

93. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 397-401.
94. Emri S. Malign Plevral Mezotelyoma (MPM). Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri: Multidisipliner Yaklaşım. Ankara: Toraks Kitapları Bilimsel Tıp, 1999; 1: 207-218.
95. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: A phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 25-30.
96. Janne AP. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003; 5: 98-106.
97. Boutin C, Sclessor M, Frenay C, Astoul P. Malignant Pleural Mesothelioma. *Eur Respir J*. 1998; 12: 972-981.
98. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 87: 491-496.
99. Hazarika M, White RM Jr, Booth BP, Wang YC, Ham DY, Liang CY, et al. Pemetrexet in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 982-992.
100. Vogelzang NJ. Standard therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 50: 23-4.
101. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: A phase II study. *J Clin Oncol* 17: 25-30, 1999.
102. Van Meerbeeck JP, Bottomley A, Coens C, Efficace F, 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 Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-6889.

- 103.** Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest* 2002; 122: 2224-2229.
- 104.** Wong CF, Fung SL, Yew WW, Fu KH. A case of malignant pleural mesothelioma with unexpectedly long survival without active treatment. *Respiration* 2002; 69: 166-168.

6. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Malatya’da doğdum. İlk, Orta ve Lise Öğrenimimi Malatya’da tamamladım. 1993 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 1999 yılında aynı fakülteden mezun oldum.1999-2003 yıllarında Elazığ’da görev yaptım. 2004 yılında Şırnak’da Askerlik hizmetimi yerine getirdim. Nisan 2006 ‘de TUS ‘da Fırat Üniversitesi İç hastalıkları A.D.’ını kazandım. Temmuz 2006’de İç hastalıkları Anabilim Dalı’nda başladığım uzmanlık eğitimimi halen devam ettirmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım. İngilizce bilmekteyim.