# Malign Plevral Mezotelyoma

## Malignant Pleural Mesothelioma

Hüseyin YILDIRIM[a]

[a]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları ABD,
Eskişehir, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Hüseyin YILDIRIM
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları ABD,
Eskişehir, Türkiye
heylul2002@yahoo.com

**ÖZET** Malign plevral mezotelyoma, mezotel hücrelerinden kaynaklanan kötü prognozlu, agresif bir tümördür. Asbest maruziyeti, malign mezotelyomanın en yaygın nedenidir. Klinik belirtiler spesifik değildir ve birçok hasta ileri evre hastalık ve komorbiditeler ile başvurur. Mezotelyoma tanısı zor olabilir. Plevral sıvı sitolojisi bulguları, tekrarlanan örneklemeye rağmen genellikle negatiftir. Torakoskopik plevral biyopsi tanı için en güvenilir yöntem haline gelmiştir. Günümüzde MPM tanısında, prognoz tayininde ve tedavi takibinde çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Günümüzde malign mezotelyoma için kabul edilebilir etkili bir tedavi yoktur.

**Anahtar Kelimeler:** Mezotelyoma; plevral efüzyon; malign

**ABSTRACT** Malignant pleural mesothelioma is an aggressive tumor with a poor prognosis originating from mesothelial cells. Asbestos exposure is the most common cause of malignant mesothelioma. The clinical manifestations are nonspecific and many patients present with advanced-stage disease and comorbidities. The diagnosis of mesothelioma can be challenging. Pleural fluid cytology findings are often negative despite repeated sampling. The thoracoscopic pleural biopsy has become the most reliable method for the diagnosis. In recent years, various biomarkers are used in the diagnosis of MPM, prognosis and treatment follow-up. There is no universally effective treatment for malignant mesothelioma at present.

**Keywords:** Mesothelioma; pleural effusion; malignant

Malign plevral mezotelyoma (MPM), plevral mezotelial hücrelerden köken alan ve esas olarak asbest maruziyetinin neden olduğu nadir ve agresif bir kanserdir. Bu kanserin dünya çapında insidansı son on yılda istikrarlı bir şekilde artmıştır ve önümüzdeki dönemde vaka sayısında artış öngörülmektedir. Bunun ana nedenleri, ilk maruziyet ile hastalığın ortaya çıkışı arasındaki uzun gecikme süresi ve 1970'lerde birçok endüstriyel sektörde asbestin yaygın olarak kullanılmasıdır.

## ETİYOLOJİ

Asbest, MPM'nin başlıca etiyolojik ajanıdır. Maruz kalma miktarı ve süresi ne kadar fazla ise 20-40 yıllık bir latent dönem sonrası MPM gelişme olasılığı o kadar fazladır. Tehlikeli doğasının mevcut farkındalığına rağmen, sanayileşmiş ülkelerde halen yaygın olarak kullanılmaktadır; dolayısıyla bu sorun devam edecek gibi gözükmektedir. Asbest terimi, serpantin grubu (krisotil-beyaz asbest) ve amfibol mineral grubu (krosidolit-mavi asbest, amosit-kahverengi asbest, antofillit, tremolit ve aktinolit) arasında bölünmüş, çok ince lifler oluşturabilen altı silikat mineralini ifade eder. Bu mineralin hastalığa neden olma yeteneği, liflerin kalınlığı ve uzunluğunun yanı sıra, ağırlığı ve maruz kalma

**KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:**
Yıldırım H. Malign plevral mezotelyoma. Topçu AF, Ateş G, editörler. Plevral Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.49-55.

süresi ile yüksek oranda ilişkilidir. Örneğin, amfibol lifi maruziyeti ile MPM indüksiyonu arasındaki korelasyon iyi kurulmuştur. Liflerin uzun ve ince şekli, akciğerlere derinlemesine nüfuz etmelerini sağlar. Krosidolit asbestin en kanserojen formu olarak kabul edilir ve inhale edildikten sonra yok edilmesi zordur. Mesleki asbest maruziyeti erkeklerde vakaların >%80'inden sorumludur.[1,2] Erionit veya floro-edenit gibi diğer mineraller Türkiye, ABD ve Meksika gibi çeşitli ülkelerde potansiyel çevresel maruziyet ile MPM etiyolojisinde yer alabilir.[2]

Bazı MPM vakalarının ailesel kümelenme göstermesi, MPM tanısı konmuş hastaların, ebeveynleri ve kardeşleri için artan bir riski ifade etmektedir. Bu ailelerde genetik yatkınlık MPM gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda DNA onarımı ve transkripsiyon modülasyonunda rol oynayan, tümör baskılayıcı bir gen olarak kabul edilen BRCA1 ile ilişkili protein (BAP)-1geninde mutasyon tespit edilmiştir.[3,4]

İyonize radyasyon (esas olarak terapötik radyasyon) MPM için bir risk faktörüdür, ancak asbest maruziyetine göre MPM vakalarının küçük bir oranını oluşturur. Tütün içiminin MPM için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Geçmişte olası etyolojik ajan olarak kabul edilen simian-40 virüsü günümüzde insanlarda karsinojenik olarak görülmemektedir.[2]

## PATOFİZYOLOJİ

Asbest lifleri solunduktan ve plevral alana ulaştıktan sonra inflamatuvar reaksiyonlar da dahil olmak üzere birçok biyolojik değişikliği tetikler. Plevral boşluğa ulaşan asbest liflerinin oluşturduğu plevral irritasyon, tekrarlayan hasar ve onarım döngüsü ile mezotelyomaya yol açan mutasyonlara neden olabilir. Asbest liflerinin fagositozu, DNA hasarına ve mutasyonlara neden olan serbest oksijen radikallerinin salınımı ile ilişkilidir. Asbest liflerinin mezotelyal hücrelere nüfuz ettiği, mitoza müdahale ettiği ve ayrıca fosforilasyonu indüklediği ve çeşitli pro-onkojenik protein kinazların [mitojenle aktive olan protein ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar 1 ve 2 (mitogen-activated protein and extracellular signal-regulated kinases 1 and 2)] üretimini indüklediği bilinmektedir. Son olarak, mezotelyal hücreler, tümü malign hücreler tarafından proliferasyon ve anjiyogenez için kullanılabilen inflamatuar tümör büyüme faktörü-β, trombosit türevli büyüme faktörü ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salgılar.[5,6] Spesifik lenfositler olarak, doğal öldürücü (NK) hücreler, tümör hücrelerinin tanımlanmasında ve öldürülmesinde önemli bir role sahiptir, ancak bu hücrelerin aktiviteleri asbest lifleri tarafından inhibe edilebilir.

## HİSTOLOJİ-PATOLOJİ

MPM esas olarak farklı mikroskobik görünümleri ve prognostik etkilere sahip 3 histolojik alt tipten oluşur; epiteliod tip (~%70), sarkomatoid tip (~%10) ve bifazik veya mikst tip (~%20). MPM'nin aynı tümör içinde bile heterojen bir hastalık olduğu giderek daha fazla kabul görmektedir. Ne kadar çok alan örneklenirse, tüm tümörün bir temsilcisinin elde edilmesi o kadar olasıdır.[1,2]

## KLİNİK

MPM'nın semptomları sıklıkla nonspesifiktir ve sinsi bir seyir gösterir. Bu nedenle klinisyenler, özellikle mesleki maruziyet ve/veya asbeste bağlı değişiklikleri olan (örneğin plevral plaklar) risk altındaki bireylerde, tanıdan yüksek düzeyde şüphe duymalıdır. MPM'li hastaların çoğu nefes darlığı, göğüs ağrısı, kilo kaybı ve yorgunluk ile başvurur. Nefes darlığı genellikle başlangıçta plevral efüzyona bağlıdır, hastalık ilerledikçe büyüyen intratorasik tümör nefes darlığının ana nedenidir. MPM'de göğüs ağrısı yaygın ve çok nedenlidir. Göğüs duvarının tümör invazyonu, tümörün nöral interkostal, paravertebral veya brakiyal pleksus yapılarını infiltre atmesi kemik ağrısına ve nöropatik ağrıya neden olabilir. Hastalığın ileri evresi ile ilişkili semptomlar arasında kilo kaybı, yorgunluk, kaşeksi, ateş ve gece terlemeleri vardır. Bu aşamada laboratuvar testlerinde trombositoz, hipoalbüminemi, yüksek eritrosit sedimantasyon hızı ve anemi sıklıkla saptanır.[7]

Tek taraflı hemitoraks içindeki hastalık ilerlemesi kosta invazyonu, perikardiyal tutulum, lenfanjitik yayılım, vena kava superior obstrüksiyonu, özofagusa bası, rekürren laringeal sinir paralizisi ve hatta transdiyafragmatik yol ile peritona yayılmaya neden olabilir. Parankimal akciğer nodülleri ve plevral tutulum ile kontralateral hastalık da gelişebilir. Akciğer kanseri ile karşılaştırıldığında uzak metastazlar genellikle nadirdir.[5]

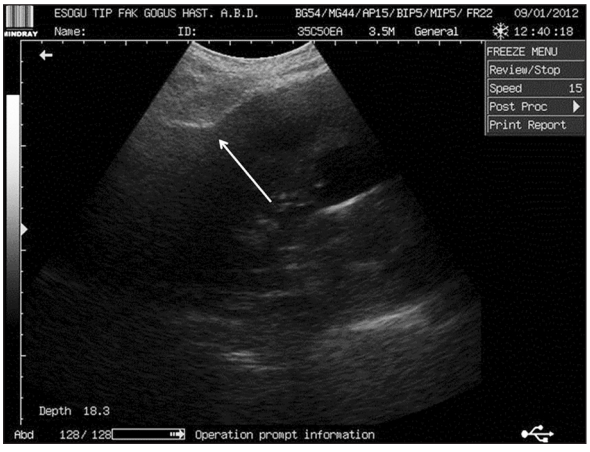
## GÖRÜNTÜLEME

MPM'nin yalnızca görüntüleme ile teşhisine olanak sağlayan patognomonik özellikleri yoktur. Bununla birlikte görüntüleme malign plevral tutulumun saptanmasına yardımcı olabilir, biyopsilere rehberlik edebilir ve hastalığın yaygınlığını ve tedavi yanıtını değerlendirmede son derece yararlıdır.

Göğüs radyografisi (PA ve yan grafi) genellikle yapılan ilk incelemedir. Çoğu hasta plevral efüzyon ile baş-

vurur. Göğüs radyografisi, asbest temasını düşündüren plevral plaklar, plevral kalınlaşma ve interstisyel akciğer hastalığı gibi plöro-pulmoner değişiklikleri, küçük efüzyonlardan veya plevral kalınlaşmadan kaynaklanan kostofrenik açıda küntleşmeyi ve hemitoraks boyutlarındaki küçülmeyi ortaya çıkarabilir. Bu bulguların MPM'ya özgü bulgular olmadığını unutmamak gerekir. Tümör interlobar fissürler boyunca yayılabilir. İleri MPM'de nodüler plevral kalınlaşma, plevral kitleler, perikardiyal veya kontralateral plevral efüzyon, parankimal tümör infiltratları veya lenfanjitik tutulum ve kosta erozyonu/kırıkları olabilir. Plevral efüzyonun olmaması MPM'yi dışlamaz.

Torasik ultrasonografi plevral efüzyonları tanımlamaya yardımcı olabilir ve drenaj ve/veya biyopsilere rehberlik edebilir. Ultrasonik görünüm olarak mezotelyoma son derece düzensiz, sınırları belirsiz, yer yer açılanmalar yapmış plevral kalınlaşmalar veya nodüller şeklinde görülür**.** Yüksek rezolüsyonlu transducerler kullanılarak göğüs duvarı ve diafragma invazyonu görülebilir. Plevral sıvı özellikle hemorajik olduğunda ekojenik görünüm verir. Kostofrenik sinüs sıklıkla etkilenmiştir. Bu amaçla üst abdominal bakı ile diafragmatik plevra yüzeyindeki kalınlaşmalar ve nodüller değerlendirilmelidir. Bununla birlikte mediastinal plevral yüzeyin torasik ultrasonografi ile değerlendirilmesi zordur.[8] Plevral kalınlaşmanın 1 cm'den fazla olması, diafragma üzerinde nodüllerin varlığı, diafragma kalınlığının 7 mm'den fazla olması, visseral plevral kalınlaşma veya nodülarite-düzensizlik varlığı malign plevral sıvı olasılığını arttırır, ancak hala MPM'yi metastatik kanserlerden ayırt etmek için sito-patolojik tanıya ihtiyaç vardır (Resim 1).[9]




**RESİM 1:** Toraks USG'de nodüler plevral kalınlaşma.

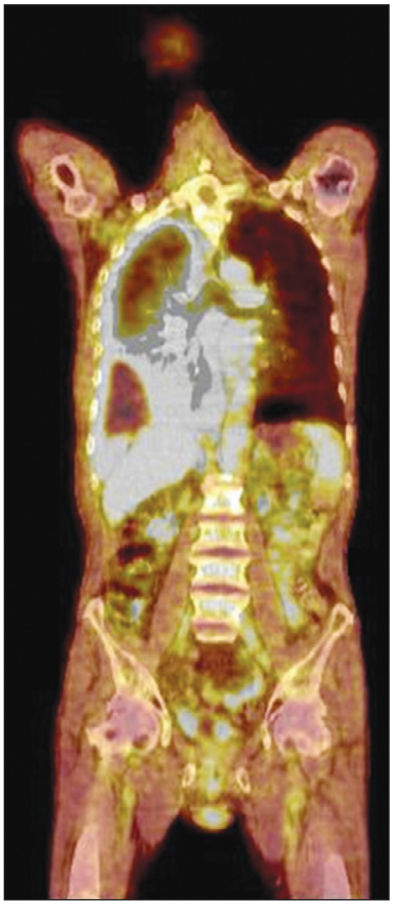


**RESİM 2:** Toraks BT'de sağda plevral sıvı ve kalınlaşma.

Bilgisayarlı tomografi (BT), MPM'den şüphelenilen hastaların rutin muayenesinin bir parçasıdır. İntravenöz kontrast madde kullanılarak gerçekleştirilen çekim anormal plevral kalınlaşma veya nodüler bölgelerin belirlenmesine, evrelemeye ve tedavi yanıtının izlenmesine yardımcı olur. Plevral malignitelerin BT bulguları; hemitoraksın çepe çevre plevral kalınlaşması, plevral kalınlaşma >1 cm, plevral nodülarite ve mediastinal plevral kalınlaşmadır, ancak bu bulgular da MPM'ye özgü değildir. Bilgisayarlı tomografi intratorasik nodal tutulumu saptamada oldukça yararlıdır. Ayrıca komşu yumuşak dokular, hemidiyafram, vasküler yapılar veya perikard içine hastalık invazyonunu tanımlayabilir. Trans-diafragmatik geçişi belirlemede BT yetersiz kalabilir (Resim 2).[5,10]

Torasik MR görüntüleme, MPM'yi değerlendirmek için rutin olarak kullanılmaz, ancak belirli senaryolarda özellikle cerrahi rezeksiyon tedavi planının bir parçası olduğunda daha kesin evreleme bilgisi sağlayabilir. Torasik MR görüntülemenin en büyük avantajı göğüs duvarı, mediasten ve diyafram invazyonunu saptamada BT ve diğer görüntüleme seçeneklerine göre daha yüksek duyarlılığa sahip olmasıdır.[10]

FDG PET/BT, MPM'nin teşhisi ve evrelemesinde kullanılabilecek önemli bir tetkiktir. MPM'de maksimum SUV, benign plevral hastalıktan daha yüksektir ve 2.2'lik bir eşik değeri benign ve malign plevral hastalığı güvenilir bir şekilde ayırt edebilir (Resim 3).[11] PET/BT taraması görüntüleme eşliğinde gerçekleştirilecek plevral biyopsilere veya cerrahi biyopsileri planlamak için kullanılabilir.[10] PET/BT taramasının çeşitli sınırlamaları vardır. Yanlış pozitif tutulum nedeniyle FDG PET/BT plöredezisden önce çekilmelidir. MPM ile metastatik plevral maligniteyi ayırt edemez ve SUV değeri ile histolojik alt tip arasında korelasyon yoktur. Ek olarak, erken evredeki MPM veya düşük proliferasyon hızına sahip MPM düşük FDG tutulumuna sahip olabilirken (yanlış negatif sonuç-



**RESİM 3:** FDG PET/BT'de sağda plevral yüzeylerde yüksek SUV tutulumu.

lar), romatoid plörezi ve tüberküloz plörezi gibi inflamatuar bozukluklarda yüksek FDG tutulumu olabilir (yanlış pozitif sonuçlar).[7]

## BİYOBELİRTEÇLER

MPM tanısı için biyobelirteçlerin kullanılması birçok nedenden dolayı çekici bir kavramdır. Birincisi, daha önce asbeste maruz kalmış olan net 'risk altındaki' nüfus vardır. İkinci olarak, semptomların ve radyolojik bulguların diğer benign ve malign plevral hastalıklardan ayırt edilmesi zordur. Üçüncüsü, yüksek klinik-radyolojik şüphe altında bile, mevcut histositolojik tanı yöntemleri invazivdir ve hastaların bir kısmında uygun olmayabilir. Dördüncüsü, doku elde edildikten sonra bile tümörün diğer malignitelerden ayırt edilmesi hala zor olabilir.[6] Tanısal, prognostik ve hastalık/yanıt izleme değerleri sağlayabilecek MPM biyobelirteçlerini belirleyebilmek için son 10 yılda pek çok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, araştırılan biyobelirteçlerin hiçbiri rutinde kullanılacak kadar duyarlı veya spesifik değildir.

Çözünebilir mezotelin (soluble), MPM hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen bir glikoproteindir ve serum, plevral sıvı ve idrarda saptanabilir. Plevral sıvı ve serumdaki yüksek mezotelin seviyeleri mezotelyomayı kuvvetle düşündürür ancak metastatik kanserlerin küçük bir yüzdesinde de ortaya çıkabilir; normal mezotelin seviyeleri hastalığı dışlamaz. Açıklanamayan plevral sıvısı/kalınlaşması olan bir hastada yüksek (kan veya plevral sıvı) mezotelin seviyesi varlığı, ilk sitoloji veya biyopsiler malign olmasa bile ileri invaziv tanısal işlemler açısından değerlendirmeyi gerektirir. Günümüz verileri MPM için tarama aracı olarak mezotelinin kullanımını desteklememektedir. Tedavi izleminde böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan ve epiteliod alt tipe sahip hastalarda kullanılabileceği bildirilmiştir.[5,6,12]

Son yıllarda mezotelin dışında pek çok biyobelirteç değerlendirilmiştir. Osteopontin hücre-hücre etkileşimlerine aracılık eden ve meme, akciğer ve kolon maligniteleri dahil olmak üzere birçok tümörde aşırı eksprese edilen bir glikoproteindir. MPM'da tanı testi olarak kullanımının özgüllük ve duyarlılığının düşük olduğu gösterilmiştir. MPM tanısında fibulin-3'ün ilk umut verici sonuçları takip eden çalışmalarda desteklenmemiştir. Hyaluronik asit (HA), mezotelyomalı hastaların hem kanında hem de plevral sıvısında yüksek olarak bulunur. Ancak mezotelyoma için spesifik değildir ve sistemik dolaşımdan hızlı (2.5-5 dk) yarılanma ömrü kullanımını kısıtlar. Serum ve plevral sıvı vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri MPM'de yüksektir, ancak klinik kullanım için yeterli doğruluğa ulaşamadı.[6,13]

## TANISAL YAKLAŞIMLAR

Değerlendirme için plevral sıvı elde etmenin ilk yolu tanısal torasentezdir ve tek taraflı bir plevral efüzyonun araştırmasında en önemli adımdır. Plevral sıvıda tanısal sitoloji, hastayı doku biyopsisi almak için daha invaziv incelemelerden kurtarabilir, ayrıca hem maliyet hem de zaman tasarrufu ile prosedürel komplikasyon riskini azaltır. Bununla birlikte hem sitolojik hem de histolojik değerlendirmelerde malign mezotelyal hücreleri benign veya reaktif olanlardan ayırmak zor olabilir. MPM'nin tek başına geleneksel plevral sıvı sitolojisinden elde edilen tanısal verimi %16-73 arasında değişen duyarlılıkla oldukça değişkendir.[1] Sitolojik olarak mezotelyoma şüphesi oluştuğunda doku tanısı gereklidir.

Plevral sıvı tanısal değilse plevral doku örneklemesi gerekli olacaktır ve mevcut kaynaklara/deneyime, hastanın uygunluğuna ve hastalık özelliklerine bağlı olarak çeşitli tekniklerle gerçekleştirilebilir. Ultrason veya BT ile

görüntüleme rehberliği kullanılarak yapılan kesici biyopsi iğneleri veya Abrams biyopsi iğnesi ile gerçekleştirilen perkütan biyopsiler en az invaziv ve özellikle nodülerite ile birlikte plevral kalınlaşma saptanabilir olduğunda en uygun yaklaşımdır.[5] Medikal (pleuroskopi) veya cerrahi (genellikle video yardımlı-VATS) torakoskopi ile doğrudan görerek uygun alanlardan biyopsi alınabilir. Medikal torakoskopi ile rijit veya yarı-rijit (semi rijit) aletler kullanılarak ılımlı sedasyon altında genel anestezi uygulanmaksızın plevral örnekleme yapılabilir ve malign plevral hastalıklar için yüksek başarı oranına sahiptir (Resim 4).[14] Plevradan daha büyük ve derin örnekleme olanağı sağlayan torakoskopik kriyobiyopsinin güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir.[15] Video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS), plevral boşluğun tam olarak incelenmesini sağlamak için özellikle yapışıklıkların eşlik ettiği loküle plevral sıvılı hastalarda özellikle yararlıdır. VATS ayrıca plöroskopi sırasında genellikle güvenli olmayan akciğer, perikard ve mediastinal plevradan örnek alınmasına da izin verir.

Son yıllarda moleküler değişikliklere dayanan araştırmalardaki son gelişmeler, patologların malign ve benign mezotelyal proliferasyonları ayırt etme yeteneklerini geliştirmiştir. BAP-1 kaybının uygun klinik ortamda mezotelyoma için %100 pozitif prediktif değeri olduğu bulunmuştur ve plevral sıvı hücrelerinde veya doku biyopsilerinde immünohistokimya ile değerlendirilebilir. BAP-1 kaybı çoğu epiteloid ve bifazik mezotelyoma vakarında tespit edilir iken sarkomatoid mezotelyomada daha nadir elde edilir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanılarak saptanılan CDKN2A (sikline bağımlı kinaz inhibitörleri 2A) ve metiltioadenosin fosforilazı (MTAP) kodlayan kromozom 9p21'in homozigot delesyonunun değerlendirilmesi tanıda kullanılan diğer önemli testlerdir. Bu testler hem sitolojik hem de histolojik preparatlar üzerinde yapılabilir ve vaka değerlendirmesinde tanıya katkıda bulunabilir. Ancak bu testlerden herhangi birinde bir anormallik tespit edilmemesi mezotelyoma tanısını dışlamaz.[1,5]



**RESİM 4:** Kostal pariyetal plevral yüzeyde tümör nodüllerinin torakoskopik görünümü.

Yalnızca morfolojiye dayalı olarak plevral sıvılarda reaktif mezotelyal hücreler, mezotelyoma ve adenokarsinom arasında ayrım yapmak zor olabilir. İmmünositokimya, ayırıcı tanı spektrumuna giren bu hastalıkları ayırmada en etkili yöntemdir. Mezotelyomanın teşhisinde ve ayırıcı tanısında çeşitli etkililiğe sahip antikorlar kullanılmaktadır. Mezotelyomanın immünositokimyasal tanısı geleneksel olarak negatif belirteçlerin gösterilmesine dayanmaktadır. Sitomorfolojik değerlendirmeden sonra, ilk immünositokimyasal testin, en az 2 mezotelyal belirteç (örn., kalretinin, sitokeratin 5/6, Wilms Tümör 1, D2-40) içermesi ve adenokarsinom belirteçleri (örneğin, TTF-1, CEA, Ber-EP4) için negatif boyanma göstermesi beklenir. En az bir mezotelyal belirteç için pozitifliğin ve tüm adenokarsinom belirteçleri için negatifliğin mezotelyoma tanısı için optimal olduğu öne sürülmüştür. Tersine, negatif bir mezotelyoma belirteci olan iki pozitif adenokarsinom belirteci, adenokarsinom tanısı için optimal kabul edilebilir. Son yıllarda birçok laboratuvarda plevral sıvı örneklerinde BAP1 ekspresyonunun kaybı ve MTAP için immünositokimyasal değerlendirme mezotelyomanın malign yapısını doğrulamak için rutin kullanıma girmiştir.[1,5,16]

## PROGNOZ

Mezotelyoma genel olarak kötü prognozlu bir hastalıktır. Tahmini olarak 1 yıllık %41 ve 3 yıllık %12 sağkalım oranı ile ortalama sağkalım tanıdan itibaren 8 ila 14 ay arasında değişir.[5] Prognozu öngörmede çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Genel olarak histolojik alt tip, erken evre ve performans durumu en önemlileridir. Epitelioid alt tip sarkomatoid MPM'den önemli ölçüde daha iyi prognoza sahiptir. Göğüs ağrısı varlığı, yüksek inflamatuar belirteçler, kilo kaybı, hemoglobin ve albümin düzeylerindeki düşüklükler kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Erkeklerde prognoz kadınlara göre daha kötü görünmektedir.[5]

## TEDAVİ

NCCN Kılavuzları, MPM'li hastaların tedavisini bu konuda deneyimli multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmesini önermektedir. MPM tedavisi evreleme, histolojik alt tip ve hastanın fonksiyonel durumu ile yönlendirilir. MPM'li hastalar için tedavi seçenekleri; cerrahi, radyoterapi ve/veya kemoterapidir. Tıbbi olarak ameliyat edilebilir ve iyi performans durumuna sahip klinik evre I-III hastalığı olan hastalar multimodalite tedavisi için adaydır-

lar. İnoperabl hastalığı olan hastalar, sistemik tedavi veya aktif semptom kontrolü, palyatif destek açısından değerlendirilir.[17]

Tüm plevral yüzeylere ve çevre dokulara hastalık yayılımının doğası gereği mezotelyomada cerrahi tedavi seçenekleri tam bir başarı sağlamamıştır. MPM için cerrahinin amacı tüm görünür ve palpe edilebilir tümörü ortadan kaldırmak, tümör yükünü azaltmaktır. Cerrahi performans durumu iyi olan, erken evre, epiteloid/mikst tip histolojiye sahip seçilmiş hasta gruplarına önerilmektedir. NCNN rehberi lokal ileri evre IV unrezektabl tümör, N3 hastalık, ve/veya uzak metastaz varlığında cerrahiyi önermemektedir.[17] En yaygın cerrahi yaklaşımlar ekstraplevral pnömonektomi (EPP) ve plörektomi/dekortikasyon (P/D)'dur. EPP tüm akciğeri, perikardı, diyaframı, parietal plevrayı ve bölgesel lenf düğümlerini çıkarırken, P/D plevral tümörü plörektomiyle (ve sıklıkla diyafram ve perikardiyumu) ortadan kaldırır, ancak akciğeri korur.[5] Bu iki cerrahi seçeneğin karşılaştırıldığı randomize kontrollü Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) çalışmasında EPP grubunda daha fazla komplikasyon ve ölüm saptanır iken P/D grubunda daha düşük mortalite ve morbidite rapor edildi.[18]

Radyoterapi, perioperatif ortamda ve/veya semptom kontrolü sağlayabilmek açısından palyatif olarak MPM tedavisinde kullanılabilir. Adjuvan hemitorasik radyoterapi, EPP'den önce neoadjuvan tedavinin bir parçası olarak veya postoperatif olarak multi-modal tedaviye dahil edilmiştir. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) geleneksel radyoterapiye göre avantajlara sahiptir. IMRT'nin P/D ve indüksiyon kemoterapisi ile birleştirildiği multi-modal tedaviyi değerlendiren IMPRINT çalışmasında 1 yıllık %80 ve 2 yıllık %59'luk sağkalım oranları elde edilmiştir.[5,19] Mezotelyomalı bazı hastalarda tanısal girişim noktalarında (biyopsi iğneleri, torakoskopi veya cerrahi alanlarında) cilt altına tümör yayılımı söz konusu olabilir. Bu bölgelere profilaktik radyoterapi tümörün cilt altına yayılımın önlemede rol oynayabilir, bununla birlikte rehberler bu amaçla proflaktik radyoterapinin rutin uygulanmasını önermemektedirler. Mezotelyomalı hastalarda kostaların tümör erozyonundan kaynaklanan ağrı gibi semptom palyasyonu amacıyla lokal radyoterapi kullanılabilir.[12,20]

MPM'li birçok hasta ya tek başına ya da multi-modal tedavisinin bir parçası olarak sistemik tedavi alır. Cisplatin ve pemetrexed kombinasyonu, MPM'nin birinci basamak tedavisi için FDA onayı aldı ve yakın zamana kadar standart tedavi yaklaşımı olarak kaldı.[21] Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) monoklonal antikoru bevacizumab'ın sisplatin ve pemetrekse eklenmesi faz 3 MAPS çalışmasında değerlendirildi. Genel hayatta kalma (overall survival) süresi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fayda göstermekle birlikte bevacizumab MPM tedavisi için FDA onayı almamıştır.[22]

Tümör baskılayıcı T hücre aktivasyonuna yol açan immün checkpoint inhibitörleri, çeşitli solid tümörlerin sistemik tedavisinde değerlendirilmektedir. 2009'dan bu yana, MPM'de yeni immünoterapiler, özellikle anti-CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) ve anti-PD-L1 (durvalumab, avelumab) gibi immün checkpoint inhibitörleri test edilmektedir. Bu çalışmaların sonucunda pembrolizumab ve nivolumab için umut verici sonuçlar elde edilmiştir.[23]

## SEMPTOM PALYASYONU

Küratif bir tedavi yaklaşımının olmaması nedeni ile MPM bakımındaki temel amaç öncelikle semptom kontrolüdür. Palyatif bakım, MPM yönetiminin önemli bir yönüdür. Psikososyal ve beslenme desteği, ağrı palyasyonu MPM tedavisinde son derece önemlidir. Mezotelyomadaki ağrı sendromları, hastalığın dağılımına bağlı olarak hem somatik hem de nöropatik bileşene sahip olabilir. Somatik ağrı genellikle opioid analjeziye yanıt verir iken nöropatik ağrı, gabapentin veya pregabalin gibi antiepileptikler veya amitriptilin gibi antidepresanlar kullanılarak yönetilir.[5]

Malign plevral sıvılarda başvuru anında en sık görülen semptom nefes darlığıdır; bu nedenle semptomları en aza indirmek ve yaşam kalitesini korumak için uzun süreli plevral sıvı kontrolü önemlidir. Plevral sıvı varlığı etkilenen hemitoraksta oluşturduğu mekanik dezavantajlar ile solunum iş yükünde artışa ve nefes darlığına neden olur. Plevral sıvının uygun şekilde drenajı hastaların çoğunluğunda semptomatik rahatlama sağlar. Beklenen sağ kalımı çok kısa olan ve sıvı rekürrensi yavaş olan hastalarda aralıklı terapötik torasentez bir seçenek olabilir. Uzun yaşam beklentisi olan hastalarda çeşitli boyutlarda kateterler ile plevral sıvının drenajı ve ardından plöredezis veya kalıcı plevral kateter yerleştirilmesi seçenekler dahilindedir.[5]

## KAYNAKLAR


1. Dipper A, Maskell N, Bibby A. Ancillary diagnostic investigations in malignant pleural mesothelioma. Cancers (Basel). 2021;13(13):3291. doi: 10.3390/cancers13133291.
2. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2020;55(6):1900953. doi: 10.1183/13993003.00953-2019.
3. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and familial risk of pleural mesothelioma in Sweden: a national cohort study. Eur Respir J. 2016;48(3):873-9. doi: 10.1183/13993003.00091-2016.
4. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. Nat Rev Cancer. 2013;13(3):153-9. doi: 10.1038/nrc3459.
5. Sidhu C, Louw A, Gary Lee YC. Malignant pleural mesothelioma: updates for respiratory physicians. Clin Chest Med. 2021;42(4):697-710. doi: 10.1016/j.ccm.2021.08.006.
6. Arnold DT, Maskell NA. Biomarkers in mesothelioma. Ann Clin Biochem. 2018;55(1):49-58. doi: 10.1177/0004563217741145.
7. Bianco A, Valente T, De Rimini ML, Sica G, Fiorelli A. Clinical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 2):S253-S61. doi: 10.21037/jtd.2017.10.09.
8. Yıldırım H. Ultrasonografi. Metintaş M, editör. Mezotelyoma. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.43-6.
9. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. Thorax. 2009;64(2):139-43. doi: 10.1136/thx.2008.100545.
10. Nickell LT Jr, Lichtenberger JP 3rd, Khorashadi L, Abbott GF, Carter BW. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. Radiographics. 2014;34(6):1692-706. doi: 10.1148/rg.346130089.
11. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. J Thorac Oncol. 2009;4(12):1480-4. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c0a7ff.
12. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseka D, Edey A, Edwards J, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018;73(Suppl 1):i1-i30. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321.
13. Schillebeeckx E, van Meerbeeck JP, Lamote K. Clinical utility of diagnostic biomarkers in malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev. 2021;30(162):210057. doi: 10.1183/16000617.0057-2021.
14. Metintas M, Ak G, Dundar E, Yildirim H, Ozkan R, Kurt E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. Chest. 2010;137(6):1362-8. doi: 10.1378/chest.09-0884.
15. Thomas R, Karunarathne S, Jennings B, Morey S, Chai SM, Lee YC, et al. Pleuroscopic cryoprobe biopsies of the pleura: a feasibility and safety study. Respirology. 2015;20(2):327-32. doi: 10.1111/resp.12441.
16. Rao N, Wei S. Mesothelioma. Cytojournal. 2022;19:10. doi: 10.25259/CMAS_02_08_2021.
17. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN guidelines insights: malignant pleural mesothelioma, version 3.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(7):825-36. doi: 10.6004/jnccn.2016.0087.
18. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al; MARS trialists. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol. 2011;12(8):763-72. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70149-8.
19. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2016;34(23):2761-8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.2675.
20. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018;36(13):1343-73. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6394.
21. Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the treatment of malignant pleural mesothelioma. N Engl J Med. 2021;385(13):1207-18. doi: 10.1056/NEJMra1912719.
22. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;387(10026):1405-14. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01238-6. Erratum in: Lancet. 2016;387(10026):e24.
23. Davis A, Ke H, Kao S, Pavlakis N. An update on emerging therapeutic options for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer (Auckl). 2022;13:1-12. doi: 10.2147/LCTT.S288535.