

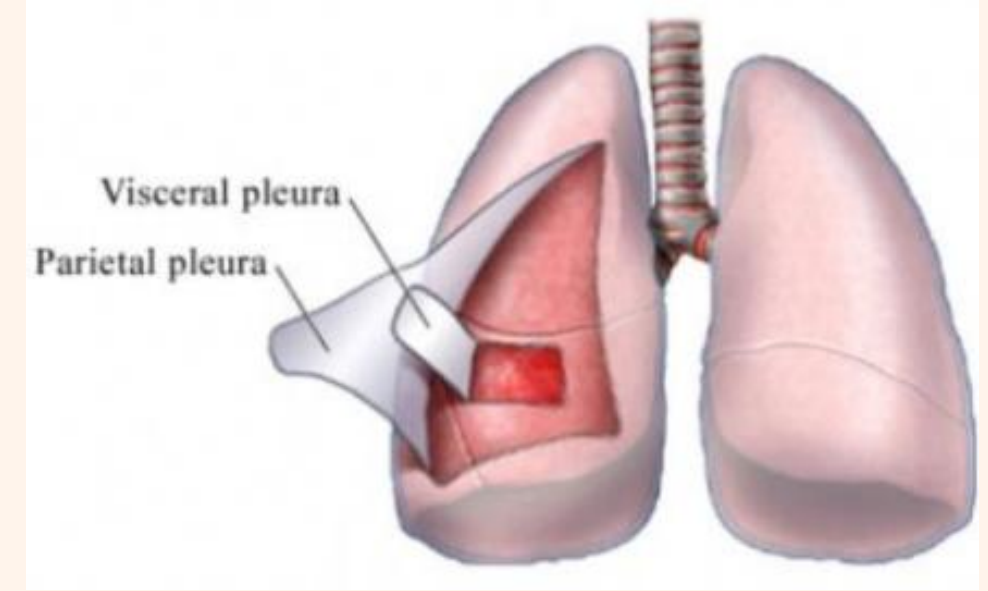
Plevral tümörler ve Mezotelyoma

Hazırlayan: Dr.Şeyma Akan Altınsoy
Moderatör: Prof.Dr.Ahmet Ursavaş

SUNUM PLANI

- Plevral tümörlerin sınıflandırılması
- Epidemiyoloji ve Etiyoloji
- Klinik ve Radyoloji
- Malign mezotelyoma plevral efüzyon ilişkisi
- Malign mezotelyoma Tanı yöntemleri
- Moleküler biyobelirteçler
- Evreleme
- Tedavi yöntemleri

PLEVRA



- Plevra, akciğerlerin hareketine katkı sağlayan seröz bir membran olup, visseral ve pariyetal plevra olmak üzere iki yapraktan oluşur
- Görevi akciğerler ve göğüs duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltmaktır
- Sıvı ya da hava toplanması ile radyolojik olarak görünür hale geçer

2021 DSÖ PLEVRA TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRILMASI



- 1) Benign ve preinvaziv mezoteliyal tümörler
 - 2.1. Adenomatoid tümör
 - 2.2. İyi farklılaşmış papiller mezoteliyal tümör
 - 2.3. Mezotelyoma in situ(MIS)
- 2) Mezotelyoma
 - 3.1. Lokalize mezotelyoma
 - 3.2. Diffüz mezotelyoma
 - Sarkomatoid mezotelyoma
 - Epitelioid mezotelyoma
 - Mezotelyoma, bifazik

TERMİNOLOJİ GÜNCELLEMELERİ



Önceki isimlendirme

Yeni isimlendirme

Malign Lokalize / Yaygın Mezotelyoma → Lokalize / Yaygın Mezotelyoma

Neden? Mezotelyoma doğası gereği malign

Önceki isimlendirme

Yeni isimlendirme

İyi farklılaşmış Papiller Mezotelyoma (WDPM) → İyi farklılaşmış Papiller Mezoteliyal Tümör (WDPMT)

Neden? Histolojisinde invazyon yok, yavaş seyirli

2021 DSÖ PLEVRA VE PERİKARD TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRILMASI



- 1) Benign ve preinvaziv mezoteliyal tümörler
 - 2.1. Adenomatoid tümör
 - 2.2. İyi farklılaşmış papiller mezoteliyal tümör
 - 2.3. Mezotelyoma in situ(MIS)
- 2) Mezotelyoma
 - 3.1. Lokalize mezotelyoma
 - 3.2. Diffüz mezotelyoma
 - Sarkomatoid mezotelyoma
 - Epitelioid mezotelyoma
 - Mezotelyoma, bifazik

ADENOMATOİD TÜMÖR

- Adenomatoid tümörler küçük, sınırlı, nodüler lezyonlardır
- Fibröz stromada düz veya küboidal mezotel hücrelerinin fokal proliferasyonu görülür
- İmmünsupresyonla bir ilişki olduğu kaydedilmiştir
- Karakteristik olarak, hyaluronik asit açısından zengin miksoid materyal içerebilen tümör lümenler izlenir

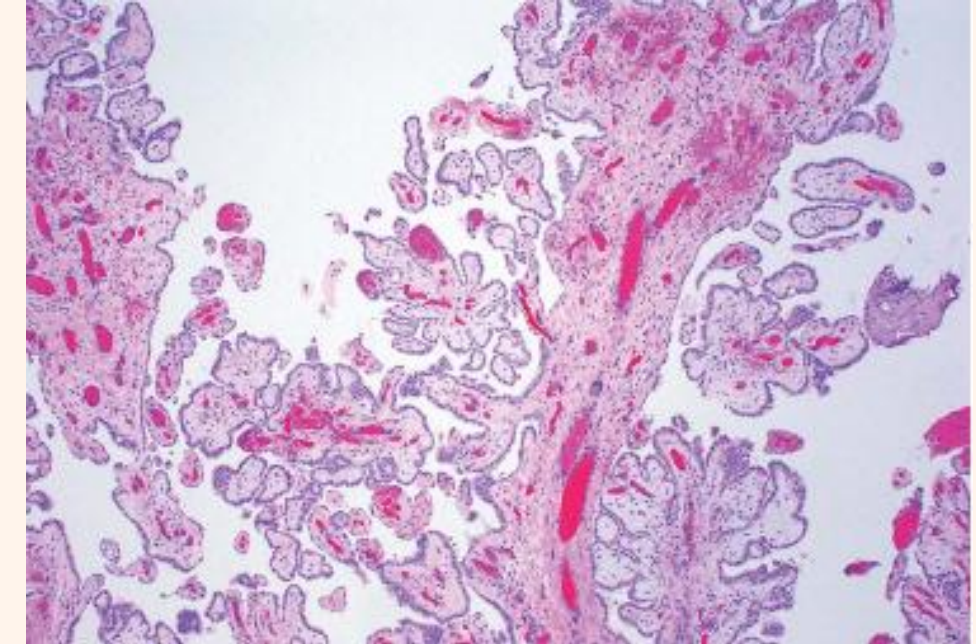
2021 DSÖ PLEVRA VE PERİKARD TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRILMASI



- 1) Benign ve preinvaziv mezoteliyal tümörler
 - 2.1. Adenomatoid tümör
 - 2.2. İyi farklılaşmış papiller mezoteliyal tümör
 - 2.3. Mezotelyoma in situ(MIS)
- 2) Mezotelyoma
 - 3.1. Lokalize mezotelyoma
 - 3.2. Diffüz mezotelyoma
 - Sarkomatoid mezotelyoma
 - Epitelioid mezotelyoma
 - Mezotelyoma, bifazik

İYİ DİFERANSİYE PAPİLLER MEZOTELYAL TÜMÖR(WDPMT)

- Esas olarak peritonda görülür ve sıklıkla tesadüfi bir cerrahi bulgudur
- Tümörler genellikle tek odaklı ve küçüktür (<2 cm)
- Malign dönüşüm nadirdir
- İnvaziv odak ve multifokalite, artmış nüks riski ile ilişkilidir
- BAP1 ve CDKN2A değişiklikleri mevcut değildir



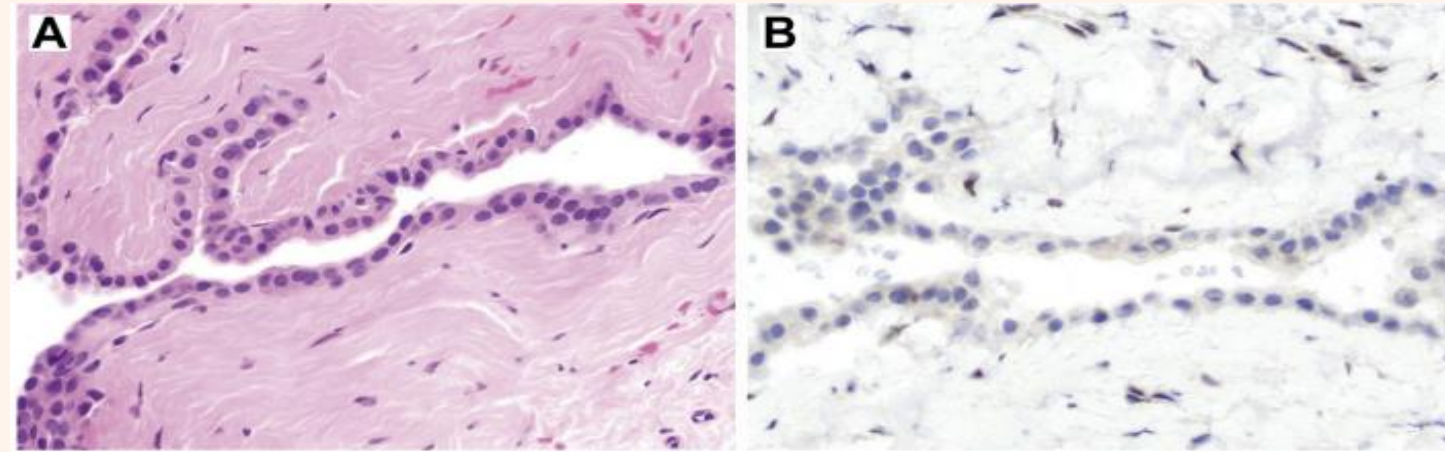
2021 DSÖ PLEVRA VE PERİKARD TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRILMASI



- 1) Benign ve preinvaziv mezoteliyal tümörler
 - 2.1. Adenomatoid tümör
 - 2.2. İyi farklılaşmış papiller mezoteliyal tümör
 - 2.3. Mezotelyoma in situ(MIS)
- 2) Mezotelyoma
 - 3.1. Lokalize mezotelyoma
 - 3.2. Diffüz mezotelyoma
 - Sarkomatoid mezotelyoma
 - Epitelioid mezotelyoma
 - Mezotelyoma, bifazik

Yeni tanım: Mezotelyoma in situ(MIS)

- Mezotelyoma in situ ayrı bir tanımlama olarak kabul etmekte olup invaziv mezotelyomanın öncüsü olarak görülmektedir
- Tanı histolojik, immünohistokimyasal ve/veya moleküler, klinik ve radyolojik bulgular arasında multidisipliner bir korelasyon gerektirir
- MIS tanısı koymak için invaziv mezotelyoma olmamalıdır. MIS hastalarının çoğu, nedeni bilinmeyen tekrarlayan plevral efüzyonlarla başvurur. Görüntüleme veya plevranın doğrudan görsel muayenesinde tümör bulgusu olmamalıdır

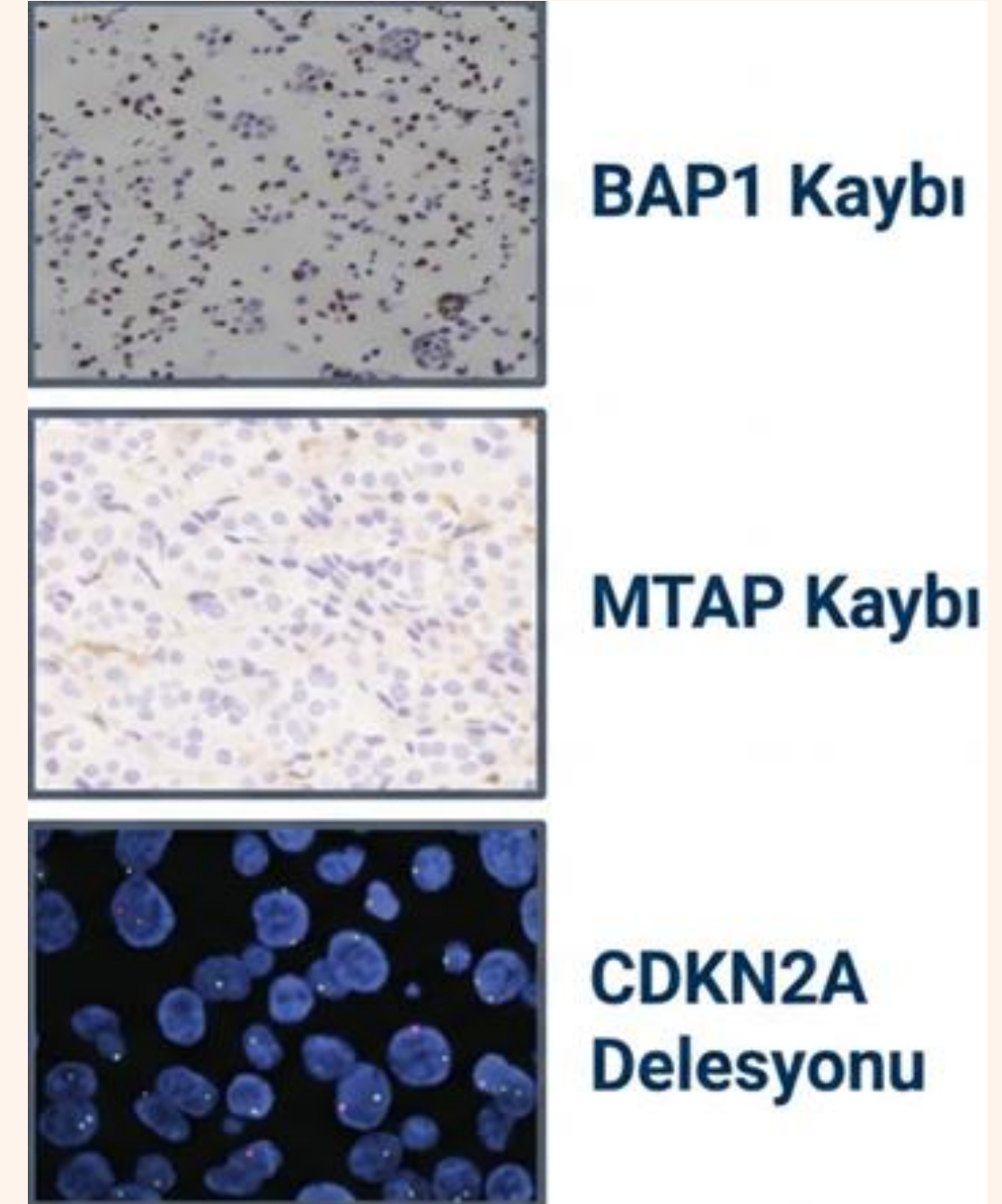


Şekil A: Plevral yüzey boyunca küboidal hücrelerin tipik görünümü

Şekil B: BAP1 immünohistokimyası, nükleer boyamanın kaybını göstermekte

Yeni tanım: Mezotelyoma in situ(MIS)

1. *Morfoloji*: Plevra yüzeyinde tek tabaka mezotel hücreleri mevcut. İnvazyon yok
2. *Klinik*: Tekrarlayan plevral efüzyon görülür, torakoskopide kitle görülmez
3. *Zorunlu Moleküler Kanıt*: Aşağıdakilerden en az biri pozitif olmalı:
 - BAP1 nükleer kaybı(IHC)
 - MTAP sitoplazmik kaybı (IHC)
 - CDKN2A homozigot delesyonu (FISH)

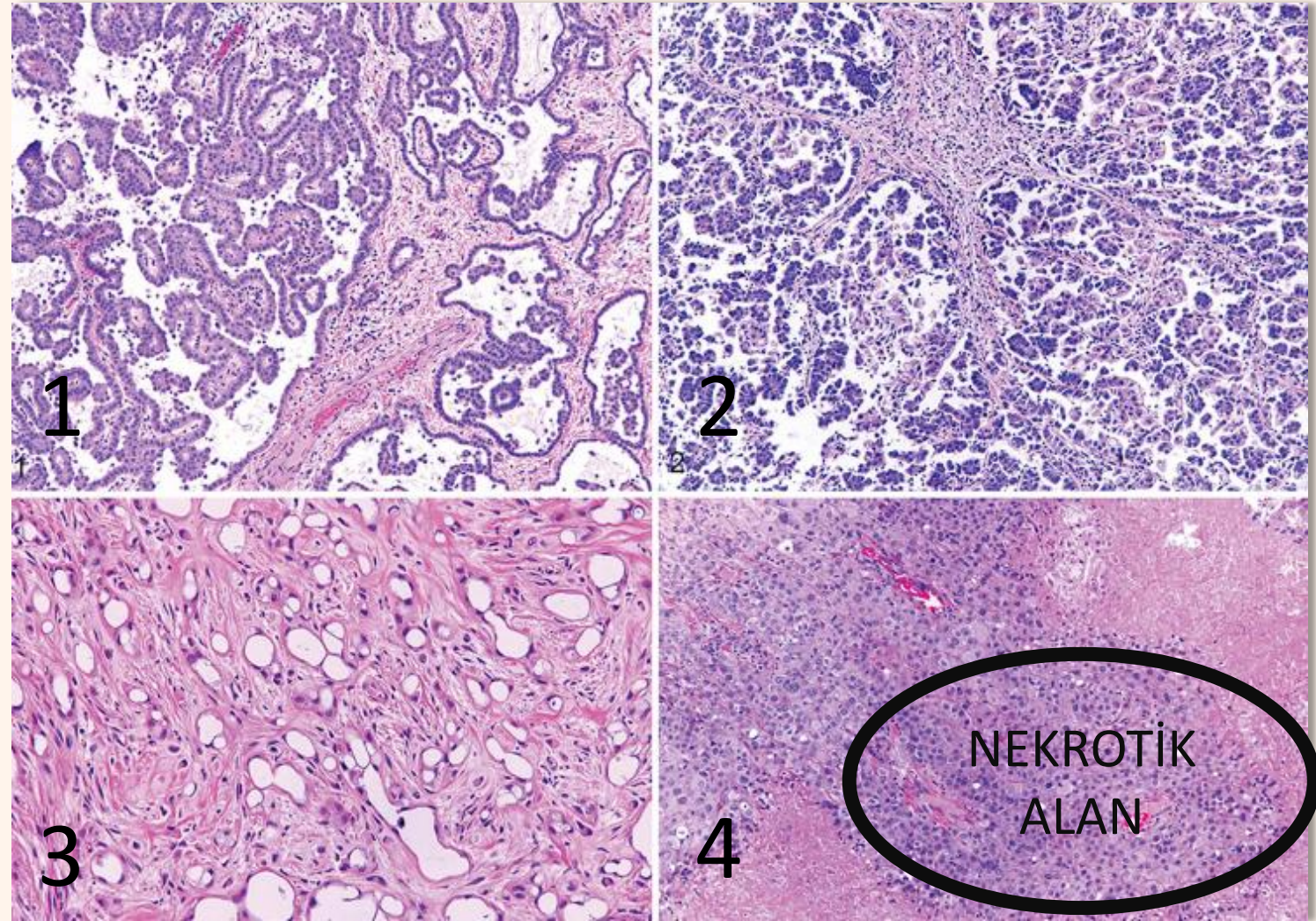


MEZOTELYOMA ALT TIPLENDİRİLMESİ

- 1) Benign ve preinvaziv mezoteliyal tümörler
 - 2.1. Adenomatoid tümör
 - 2.2. İyi farklılaşmış papiller mezoteliyal tümör
 - 2.3. Mezotelyoma in situ(MIS)
- 2) Mezotelyoma
 - 3.1. Lokalize mezotelyoma
 - 3.2. Diffüz mezotelyoma
 - Sarkomatoid mezotelyoma
 - Epitelioid mezotelyoma
 - Mezotelyoma, bifazik

EPİTELOİD MEZOTELYOMA

- Mezotelyoma tipleri arasında %60 ila %70 oranında en yaygın görülen tip
- Sarkomatoid ve bifazik mezotelyomaya göre daha iyi bir prognoza sahip
- Histolojik olarak heterojen yapıya sahiptir

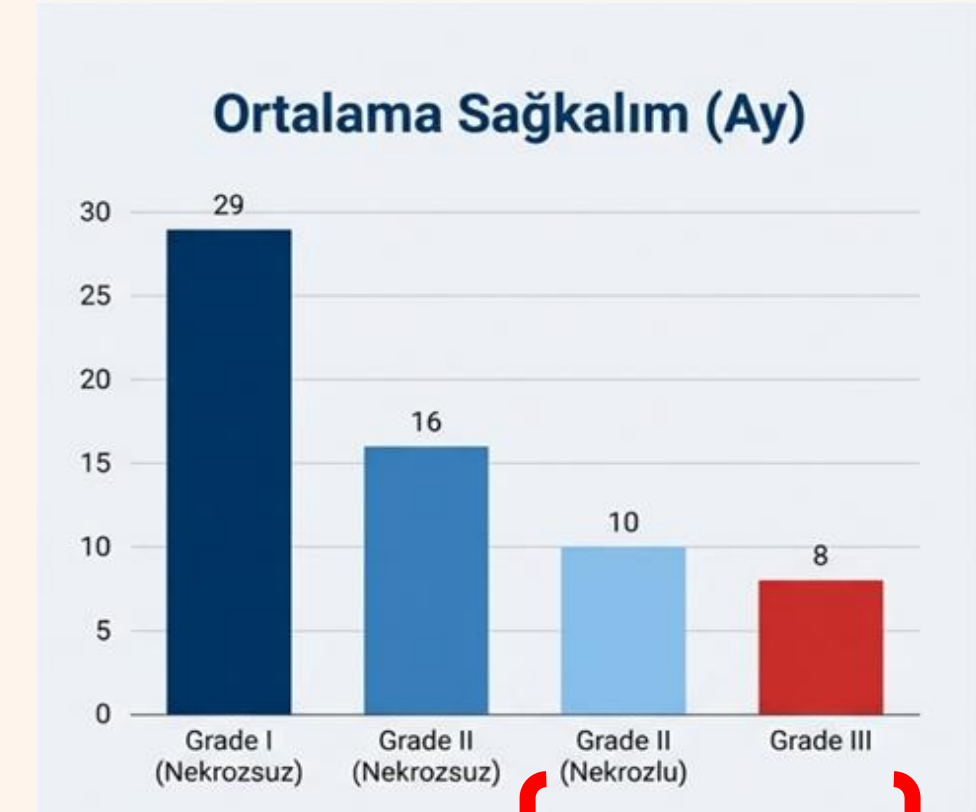
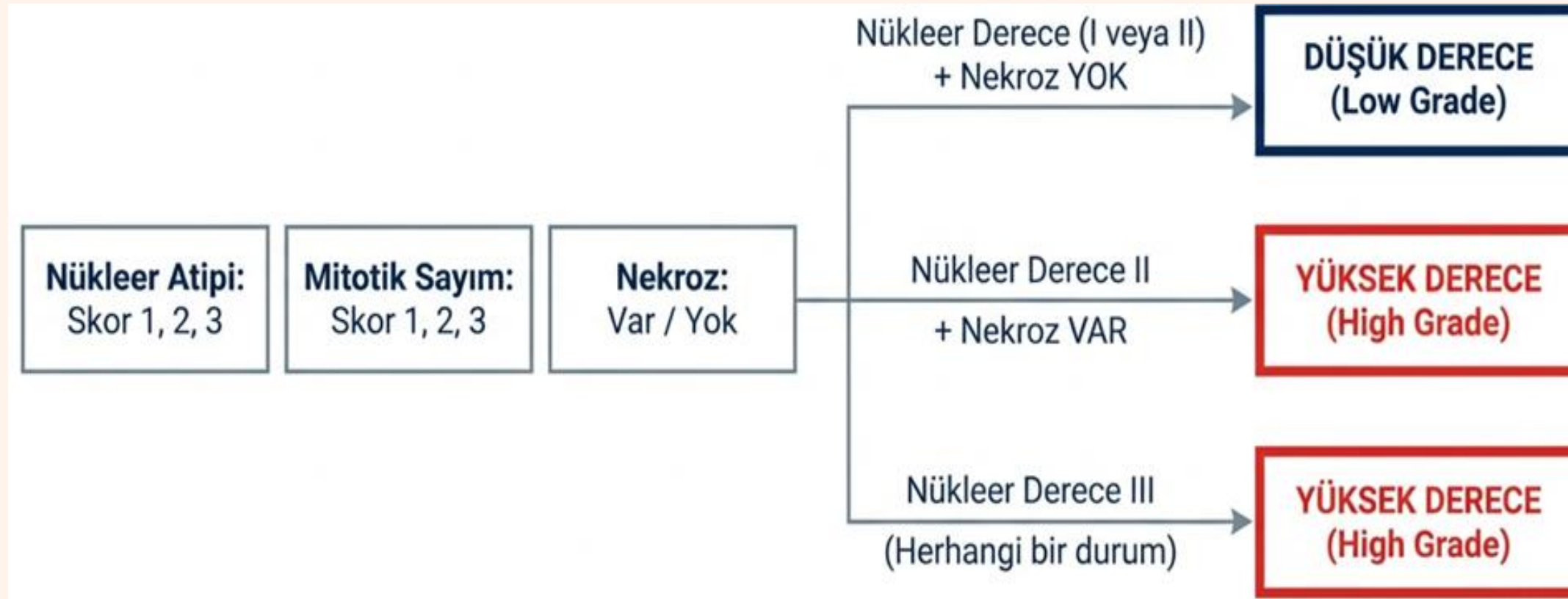


MİMARİ DESENLER

- 1) Tubulopapiller & Trabeküler : Sık görülen klasik desenler
- 2) Mikropapiller: Kötü prognoz ile ilişkili
- 3) Adenomatoid
- 4) Katı(Solid): %50den fazla ayırt edici özellik taşır

EPİTELOİD MEZOTELYOMA

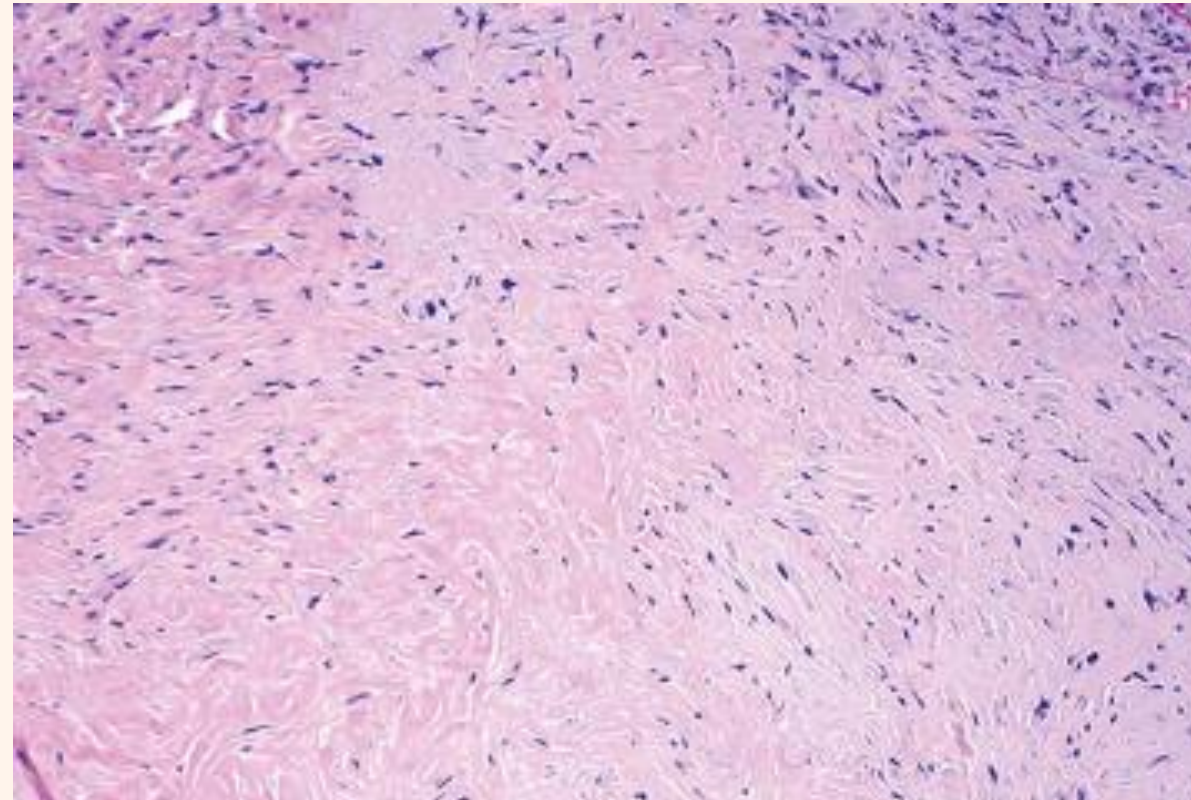
- Epitelyoid mezotelyomanın derecelendirmesi, klinik yönetim açısından hastaların daha iyi sınıflandırılmasını sağlayabilir



KÖTÜ PROGNOZ

SARKOMATOİD MEZOTELYOMA

- Mezotelyoma tipleri arasında %5 ila %10 oranında görülür
- Histolojik olarak iğsi hücrelerin infiltratif tabakalarından oluşur
- ‘Desmoplastik mezotelyoma’: Tümörün >%50sinin yoğun kollajenöz stroma içermesi gerekir



BİFAZİK MEZOTELYOMA

- Mezotelyoma tipleri arasında %15 ila %30 oranında görülür
- Biyopsi örneklerinde her iki bileşen olmalı: Epidemoid + Sarkomatoid
- Her iki bileşen en az %10 oranında olmalı
- Sarkomatoid bileşen daha fazla olursa daha kötü prognoz



MEZOTELYOMA TANISINDA KULLANILAN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER

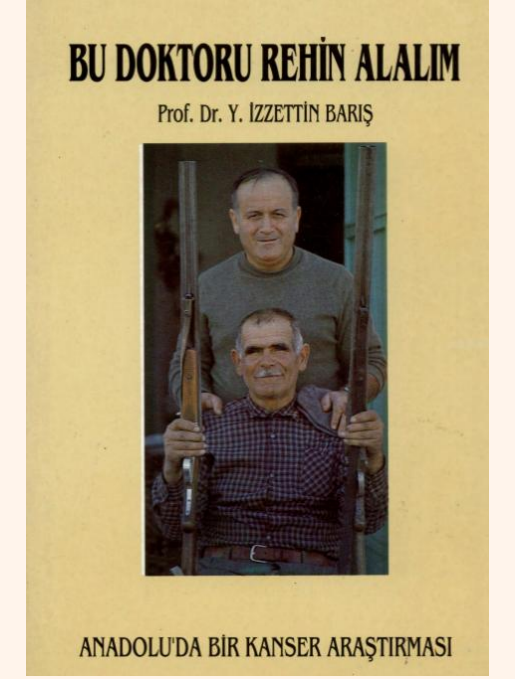


- 1) Kalretinin
- 2) Wilms Tumor 1 (WT1)
- 3) Keratin(CK) 5/6
- 4) D2-40 (podoplanin)
- 5) HEG1 ★

MEZOTELYOMA

- Malign Mezotelyoma (MM), kötü prognozu ve artan insidansı nedeniyle ülkemiz ve dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturan nadir bir tümördür
- MM sıklıkla (%90) plevrada olmak üzere, bunun yanında periton veya perikard tutulumu da gösterebilen mezotel hücrelerinden köken alan mezotelyal örtünün malign tümörüdür
- Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) etyolojisinde bugün için iyi bilinen iki önemli neden, her ikisi de mineral lif olan asbest veya erionite ile temastır

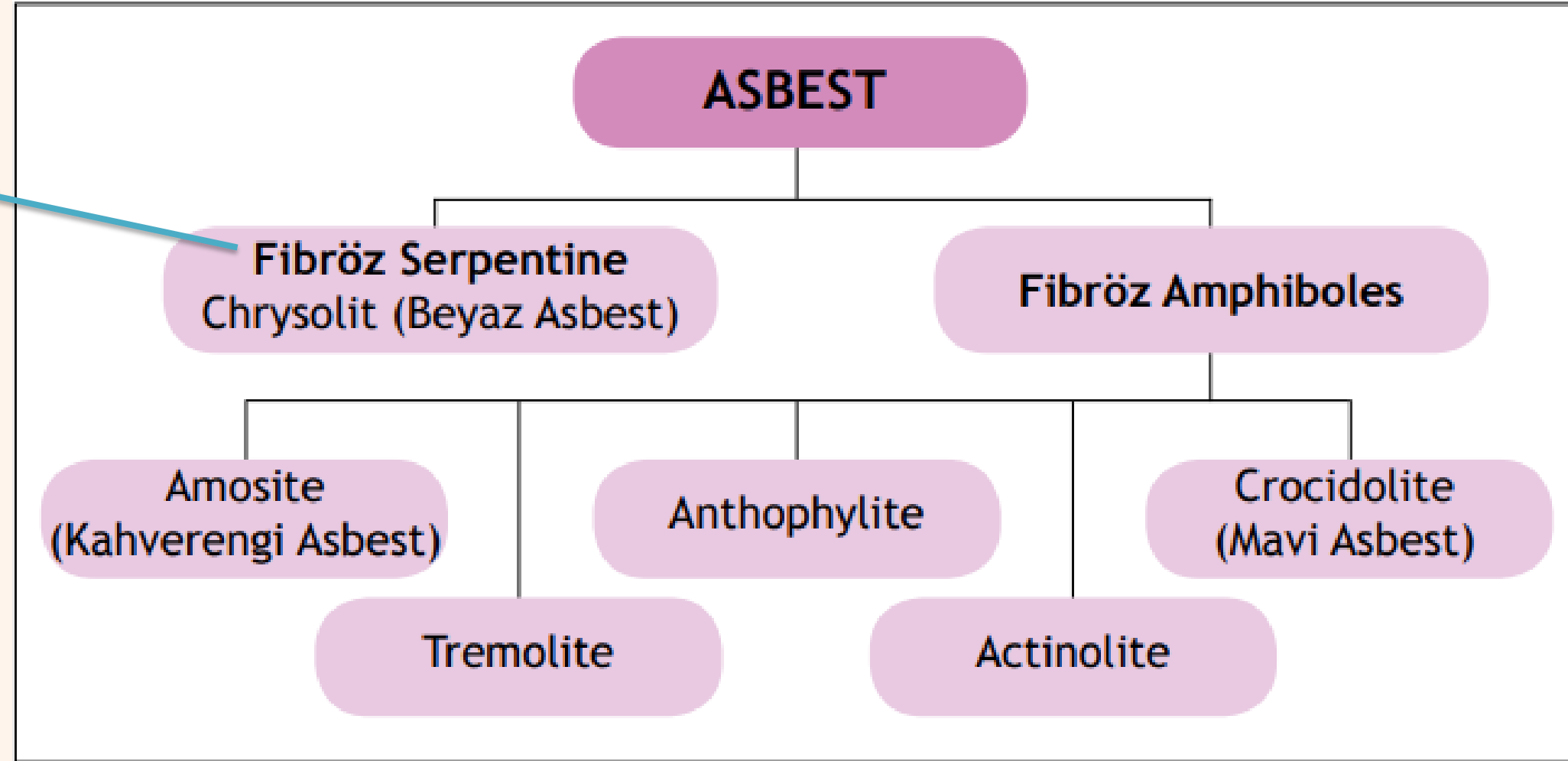
MEZOTELYOMA - ASBEST TEMASI



- MPM'li olguların % 70-90'ında asbest teması olduğu bildirilmektedir
- İlk ilişkilendirme 1960 yılında Wagner tarafından Güney Afrika'da crocidolite asbest temaslı 33 mezotelyoma olgusunda bildirilmiştir
- Tartışmalar bulunmasına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) asbestin tüm tipleri için insanda kansere neden olduğu konusunda yeterince kanıt bulunduğunu kabul etmektedir

MEZOTELYOMA - ASBEST TEMASI

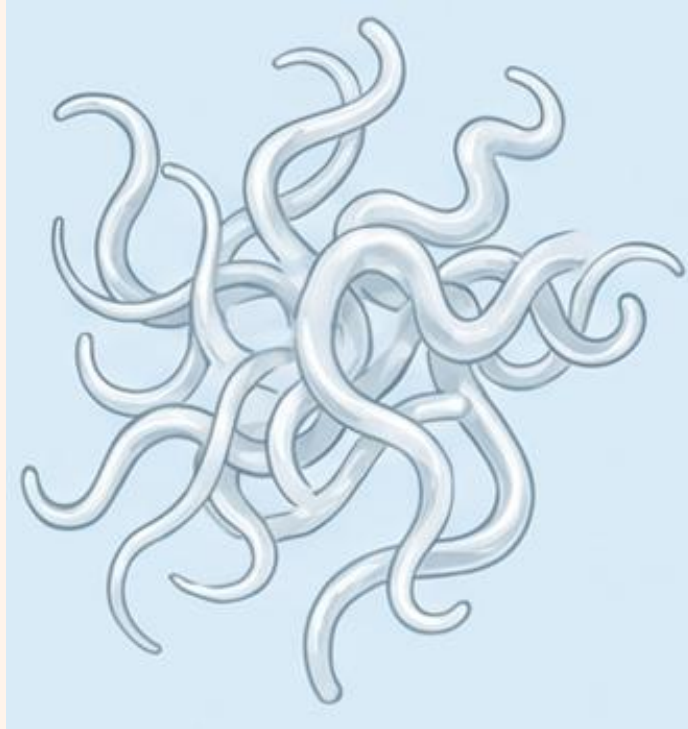
Dünya üretiminin %90'ını



Chrysotile dahil olmak üzere hiçbir asbest tipinin karsinojenite açısından güvenilir bir eşik değeri bulunmamaktadır.

MEZOTELYOMA - ASBEST TEMASI

SERPENTİN, BEYAZ ASBEST

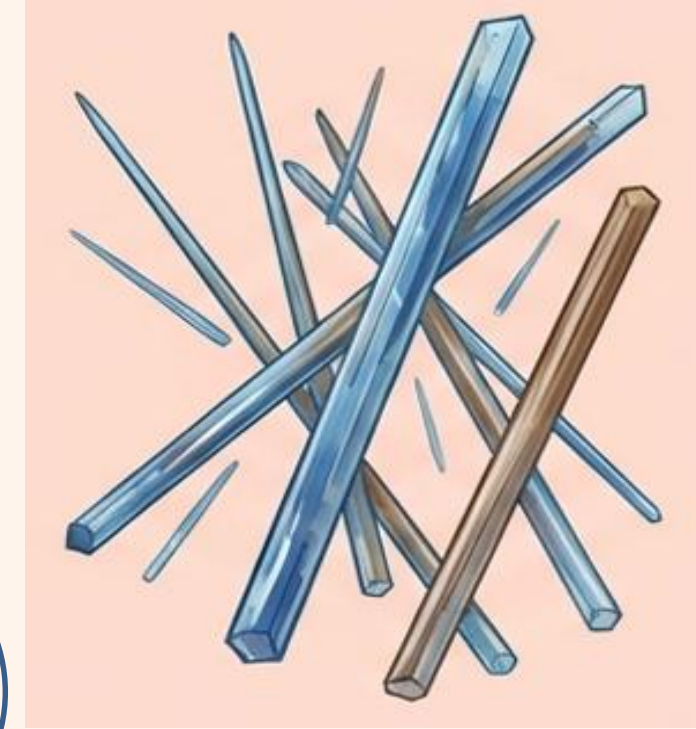


Kısa kıvrıkcık
lifler

En az zararlı
form

Dünyada
en fazla
üretilen

AMFİBOL, KAHVERENGİ/MAVİ ASBEST



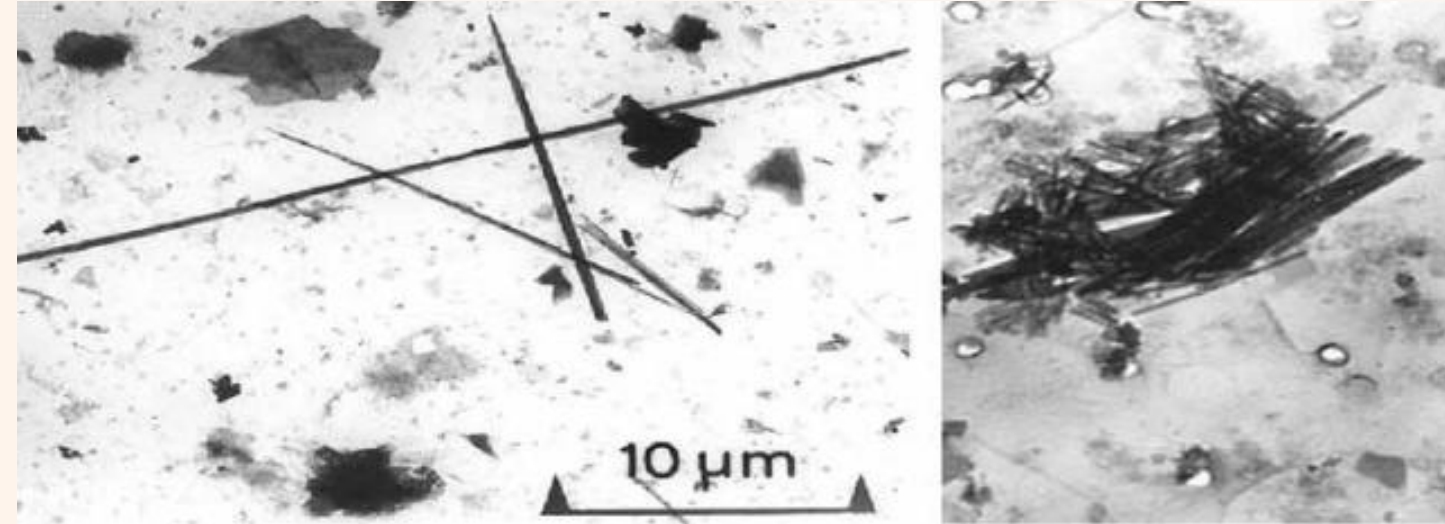
Düz iğne
benzeri
lifler

Periferal
akciğere
yerleşim

Çözünme
özellği
yoktur

MEZOTELYOMA - ASBEST TEMASI

- Günümüzde asbestin sanayide kullanımı, ithalatı ihracatı DSÖ tarafından yasaklanmıştır
- Asbest, ülkemizde yasaklandığı 2010 yılına kadar sanayide birçok sektörde yoğun olarak kullanılmıştır. Bunların başlıcaları inşaat, tekstil, boya, madencilik ve otomotiv sektörüdür

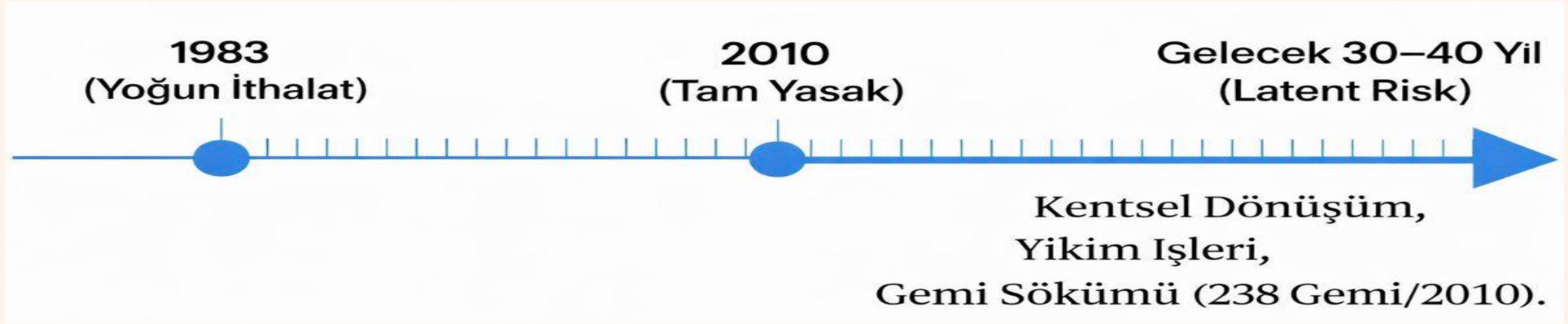


Tremolite Tip Asbest

Chrysotile Tip Asbest

MEZOTELYOMA - ASBEST TEMASI

1983 yılından, asbest kullanımının tam yasaklandığı 2010 yılına değin **500.000 ton** asbest Türkiye’de kullanılmış durumdadır ya da kullanılmaktadır. Bu miktarın kullanıldığı ürünler ile ilgili çalışanlar en az önümüzdeki 30-40 yıl boyunca asbest ile temas edeceklerdir *(DPT Madencilik Özel İhtisas Komisyon Raporu 1996, 2001, 2009-2013)*



ASBEST TEMASI OLAN İŞ KOLLARI



Otomotiv / Tekstil

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

Gemi Yapımı

ASBEST TEMASI OLAN İŞ KOLLARI

MESLEKSEL TEMAS (ENDÜSTRİYEL)

Primer: Madencilik, doğrudan üretim alanları

Sekonder: Asbestli ürün kullanımı

Riskli iş kolları: Gemi söküm, fren balata tamiri, izolasyon, yıkım işleri



ÇEVRESEL TEMAS(TÜRKİYE GERÇEĞİ)

Kırsal alan: Köylülerin asbestli toprağı bilinçsiz kullanımı

Domestik: İş kıyafetleriyle eve taşınan tozlar

Yerleşim: Endüstriyel tesislere yakın komşu olmak



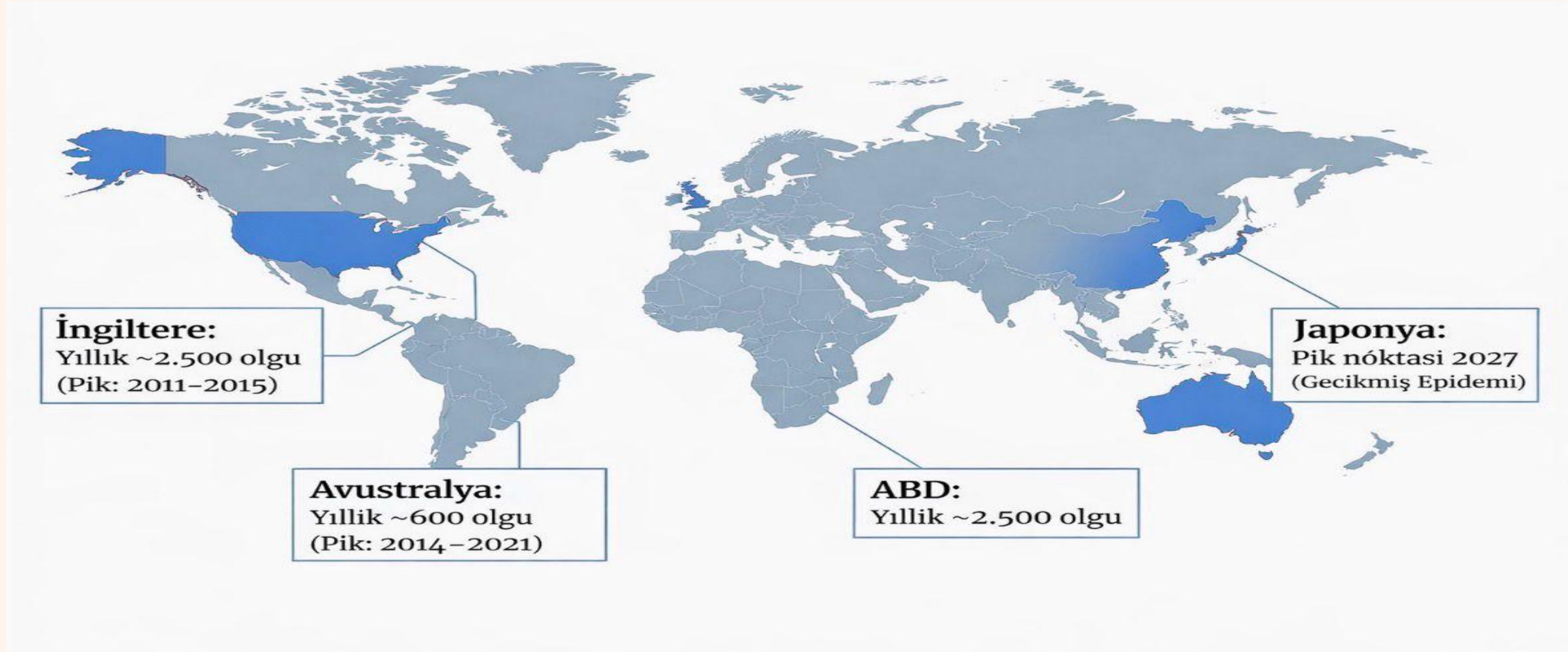
MEZOTELYOMA - ASBEST TEMASI

- DSÖ mortalite verilerine göre 1994 ve 2008 yılları arasında yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızı milyonda 4.9
- Mortalite ortalama yaşı: 70
- Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazla

Ülke	Yıl	Olgu	Yıllık insidans ¹	E/K ²	Tahmin edilen pik	Hesaplanan gelecekteki olgu sayısı	Hesaplanan periyod
Avustralya	2008	661	29	4:1	2014-2021	6,500	2004-2060
İngiltere	2009	2,6	29	4.9:1	2011-2015	65,000	2002-2050
USA	2009	-	10	4.6:1	2000-2005	85,000	2008-2054
İtalya	2004	-	24	2.6:1	2015-2024	800/yıl	2012-2024
Japonya	2007	1,1	8	3.5:1	2027	66,000	2003-2050

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

MEZOTELYOMA - ASBEST TEMASI



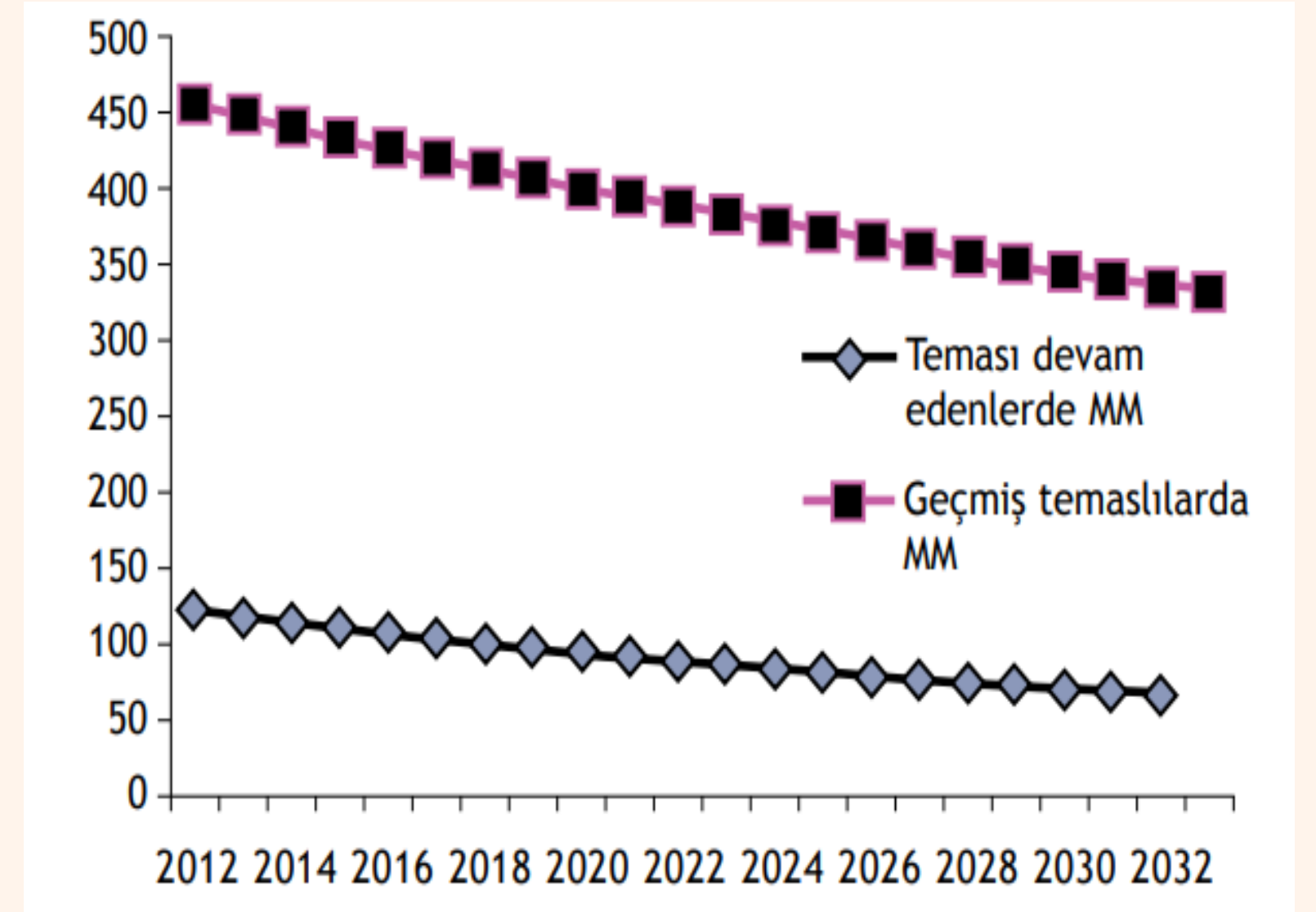
MEZOTELYOMA - ASBEST TEMASI

- Mesleksel asbest teması nedenli mezotelyoma olgularında hastalık, ilk asbest temasından 30–40 yıl sonra ortaya çıkar. Bu süreye “latent süre” adı verilir
- Temas işe girme ile başladığından mezotelyomanın genel olarak saptandığı yaş bu serilerde 60-65 yıl aralığındadır
- Kırsal alanda ise asbest teması doğumla başlar. Bu durumda ‘latent süre’ hastalığın saptandığı yaş olmaktadır. Bu süre ülkemiz serilerinde 50-55 yaş civarındadır
- Latent sürenin temas dozu yoğunluğuyla ilgili olduğu düşünülmektedir



MEZOTELYOMA - ASBEST TEMASI

- Türkiye’de yaklaşık 900.000 kişinin kırsal alandan asbest temaslı olduğu, bunların içinde mezotelyoma riski alacak kadar uzun süre (20 yıl) asbest ile temaslı kişi sayısının yaklaşık 330,000 kişi olduğu öngörülmüştür
- Bu popülasyonda 2012 – 2033 yılları boyunca gelişecek mezotelyomalı olgu sayısı 8,543 olarak hesaplanmıştır



2012-2032 yılları arasında asbest temaslı ve geçmiş temaslılarda görülmesi beklenen MPM insidansı

MEZOTELYOMA - ERİONİT TEMASI

- Mezotelyomaya neden olduğu açık olarak tespit edilen çevresel kaynaklı diğer lifsi mineral bir zeolit olan erionite'dir
- Erionit, volkanik bir üründür ve ülkemizde de özellikle Ürgüp bölgesindeki köylerin yakınında taş-kayalarda bulunur
- Yöre köylüleri tarafından akkuşak taşı olarak adlandırılan bu taş sahip oldukları gözenekli yapı sayesinde hem yalıtım, hem ısı kontrolü özelliğine sahipken, bu sayede kolay kesilir ve hafiftirler.



MEZOTELYOMA - ASBEST PATOGENEZİ

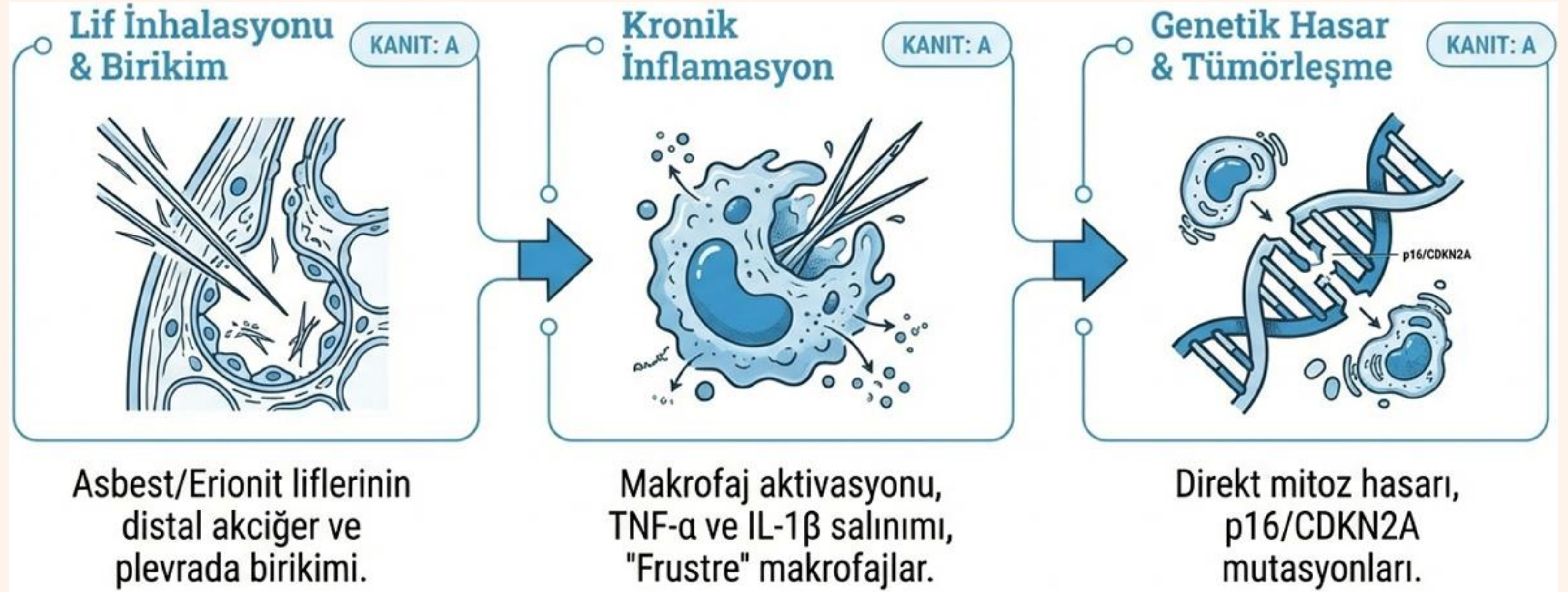
- 1) Solunan lifler→ Tekrarlayan doku hasarı ve onarım döngüleri, lokal inflamasyon
- 2) Doğrudan fiziksel etkileşim→ Asbest lifleri mitotik iğleri keserek mezotelyal hücrelere nüfuz eder
- 3) Asbeste maruz kalan mezotelyal hücreler→ inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri salgırlar, inflamasyonu indükler

MEZOTELYOMA - ASBEST PATOGENEZİ



- 4) Makrofajlar asbest liflerini fagosit eder, ancak sindiremezler→ Asbest liflerinin hidroksil radikalleri ve superoksit anyonlarının oluşumuna yol açarak mutajenik değişiklikler, hücre içi DNA hasarı ve anormal onarım
- 5) Asbest nedeniyle mezotelyal hücre ölümü, kronik inflamasyon
- 6) Protein kinazlarının fosforilasyonu, proto-onkogenlerin artmış ekspresyonuna yol açarak anormal hücresel proliferasyonu

MEZOTELYOMA - ASBEST PATOGENEZİ



MEZOTELYOMA - ASBEST PATOGENEZİ



Asbestin neden olduğu DNA anormalliğine sahip hücreler ölmek yerine bölünmeye devam eder

ASBEST DIŐI MEZOTELYOMA NEDENİ: SİMİAN VİRÜS 40

- Simian virüs 40'ın (SV40) hayvanlarda mezotelyomaya neden olduğu ve asbest karsinogenezi için ko-faktör olarak etki ettiği geniş kabul görmesine karşın, insanlarda mezotelyoma gelişmesindeki rolü tartışmalıdır
- Kültür ortamında insan mezotel hücreleri hem asbest hem de SV40'a maruz kaldığında sinerjistik etki göstererek, tek başına SV40'a maruz kaldığından daha yüksek oranda transformasyona uğrarlar
- İnsanlarda, SV40 ile enfekte kişilerde mezotelyoma gelişmesi için düşük seviyelerdeki asbest temasının yeterli olabileceği düşünülmektedir

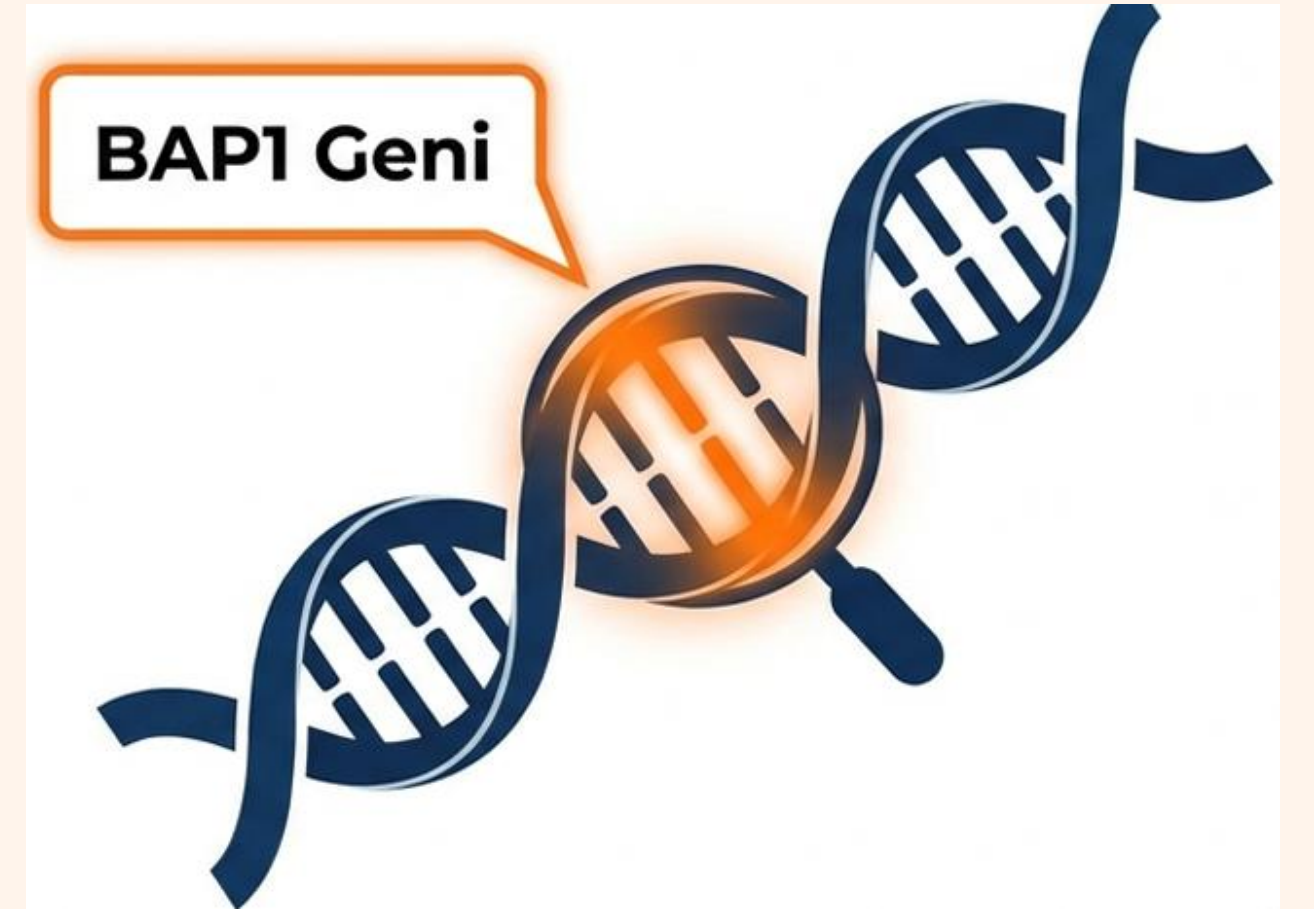
MEZOTELYOMADA GENETİK YATKINLIK VE GEN MUTASYONLARI

- Mezotelyomada genetik yatkınlık ile en çok ilişkili bulunan gen halen BRCA1 ilişkili protein-1 (BAP1) geni olmuştur
- MPM'da mutasyonlar daha çok tümör baskılayıcı genlerde görülmektedir ve tümör baskılayıcı genlerin sessizleşmesi, kontrol ettikleri büyümeyi, proliferasyonu v.b. uyaran hücre içi sinyal ileti yollarının kontrolsüz şekilde aktive olmasına neden olmaktadır
- Mutasyona uğrayan başlıca genler;
 - BAP1
 - Siklin bağımlı kinaz inhibitor 2A/Alternatif reading frame (CDKN2A/ARF)
 - Nörofibromatozis tip 2 (NF2),
 - Yakın zamanda bildirilen telomeraz reverse transkriptaz (TERT)

MEZOTELYOMADA GENETİK YATKINLIK VE GEN MUTASYONLARI

BAP1(BRCA1-associated protein-1):

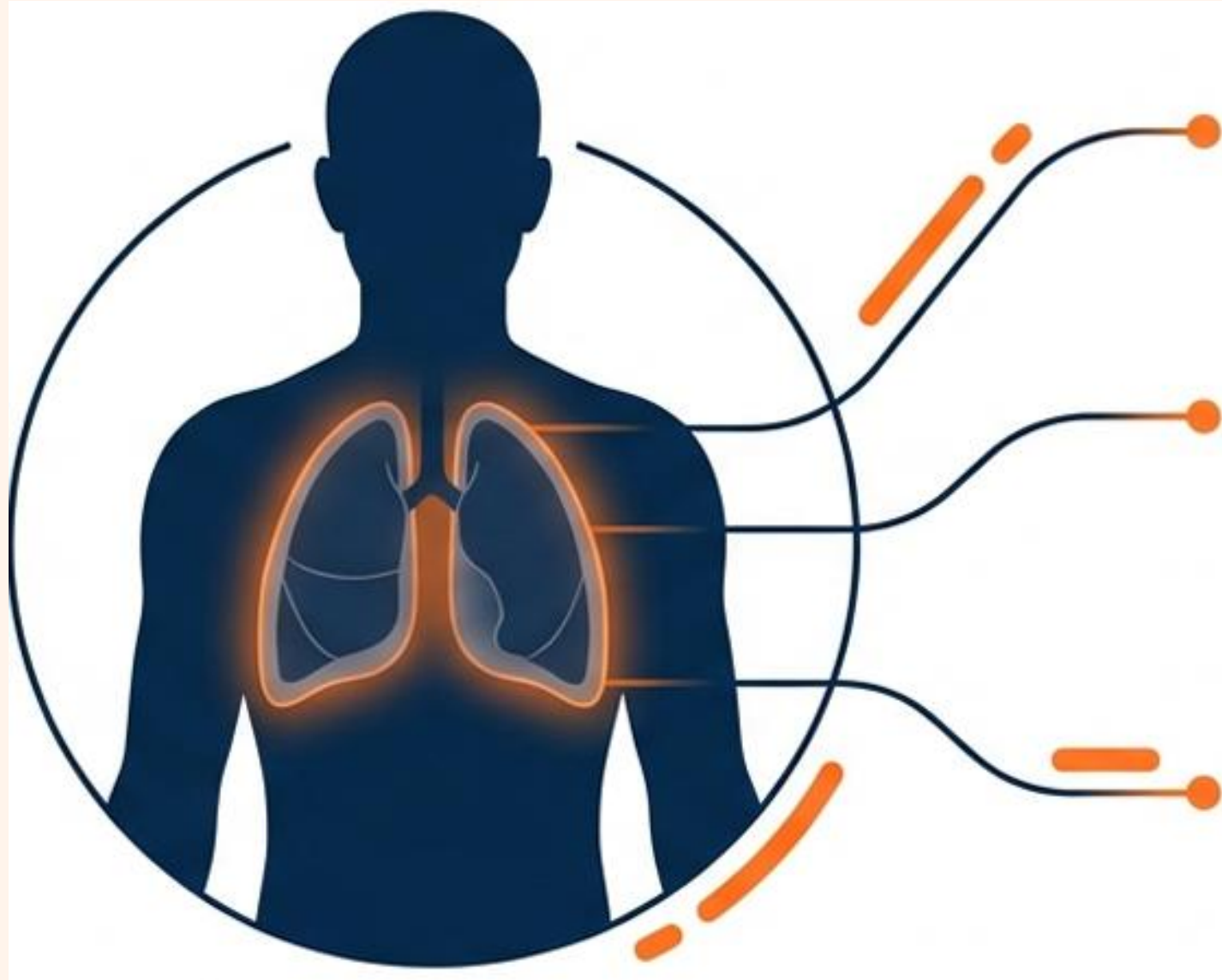
- Hücre siklusu ve DNA onarımında kritik protein
- Mezotelyoma hastalarının %60'tan fazlasında BAP1 mutasyonu bulunur
- BAP1 mutasyonu olanlarda asbest maruziyeti sonrası kanser riski: %73 (mutasyon yoksa %32)



MEZOTELYOMADA KLİNİK VE LABORATUVAR

- MPM'li hastalarda semptomlar, tümör gelişim seyri, toraksın ve plevral alanın yapısı nedeniyle erken dönemde siliktir
- Hastalık ilerledikçe tümörün plevraya yayılması ve sıvı oluşması nedeniyle yakınmalar belirginleşmeye başlar
- Yakınmaların başlaması ile tanıya kadar geçen süre ortalama 3-6 aydır
- MPM hasta klinikte değerlendirilirken kırsal hayat yaşamlarının olup olmadığı, doğum ve yaşamları mutlaka sorgulanmalı, sıva ve badana için uzun yıllar önce olsa bile söz konusu topraklarla sıvalı evlerde yaşayıp, yaşamadıkları öğrenilmeli ve dosyasında kayda geçilmelidir

MEZOTELYOMADA KLİNİK VE LABORATUVAR



- Dispne: Plevral efüzyona bağlı en sık görülen ilk belirti
- Göğüs ağrısı: Başlangıçta nefes almakla ortaya çıkan batıcı tarzda (plörotik) iken, interkostal sinirleri tutması ile giderek şiddeti artar
- Genel Belirtiler: Öksürük, ses kısıklığı, kilo kaybı, gece terlemesi

MEZOTELYOMADA KLİNİK VE LABORATUVAR

Nadir görülen semptomlar:

- Brakiyal pleksus tutulumu, spinal kord basısı→ fokal nörolojik defisitler
- Superior vena cava basısı→ baş ağrısı veya yüz ödemi
- Perikard invazyonu→ perikardiyal efüzyon
- Kardiyak tutulum→ aritmilere veya kalp yetmezliği
- Uzak organ metastazı nadir; kemik, karaciğer veya merkezi sinir sistemi tutulumu
- Paraneoplastik sendromlar, MPM'de nadir olmakla beraber bildirilen paraneoplastik durumlar:
 - Damar içi pıhtılaşma, gezici tromboflebit, trombositoz, hipoglisemi, çeşitli nörolojik bozukluklar, böbrek hastalığı ve hiperkalsemi

MEZOTELYOMADA FİZİK MUAYENE

MPM %95 tek taraflıdır ve sıklıkla sağ taraftadır



- Perküsyon: Matite (Plevral efüzyona bağlı veya kitleye bağlı tok ses)
- Oskültasyon: Solunum seslerine azalma
- Palpasyon: Vibrasyon kaybı
- İleri Evre: ‘Frozen Chest’(donmuş göğüs) ekspansiyonu kısıtlı, çökük göğüs görünümü görülür. Kalınlaşan plevranın sarması nedeniyle tutulan hemitoraksta volüm kaybı - çökme, göğüs duvarı hareketlerinde azalma gözlenir

MEZOTELYOMADA KLİNİK VE LABORATUVAR

- MPM'lı hastalarda erken evrede sadece kan sedimantasyon hızı yüksek çıkabilir
- Hastalık ilerledikçe;
 - Anemi,
 - Trombositoz,
 - Hipoproteinemi saptanabilir
- Bu bulgular hastalığa özgü değildir, kronik dejeneratif hastalıkların herhangi birisinde karşımıza çıkabilir
- Hastalığın ileri dönemlerinde metastazlara bağlı serum kalsiyum düzeyi ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar olabilir

MEZOTELYOMADA KLİNİK VE LABORATUVAR

Tümör Belirteçleri

- Malign plevral mezotelyoma (MPM)'lı hasta idaresinde erken tanı anahtar rol oynamaktadır
- MPM'da tümör belirteçleri tanı / ayırıcı tanı, tedaviye cevabın ve nüksün tayini,prognoz tayini,saha taramalarında riskli kişinin olası hastanın belirlenmesi amaçlarla kullanılabilir
- Belirteçlerden en ilgi görenleri:
 - 1) Hyaluronan (Hyaluronik asit),
 - 2) Osteopontin,
 - 3) Mezotelin; diğer tanımlamayla serum “soluble mesothelin related peptide” (En özgün)
 - 4) Megakaryocyte potentiating factor

Orta derecede duyarlılık ve yüksek özgüllük değerleri bu belirteçlerin negatif çıkması halinde MPM varlığının reddedilemeyeceğini göstermektedir

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Asbestos Exposure, Pleural Mesothelioma, and Serum Osteopontin Levels

Harvey I. Pass, M.D., Dan Lott, B.S., Fulvio Lonardo, M.D., Michael Harbut, M.D.,
Zhandong Liu, Ph.D., Naimei Tang, Ph.D., Michele Carbone, M.D., Ph.D.,
Craig Webb, Ph.D., and Anil Wali, Ph.D.

- Asbest maruziyeti olan ve olmayan denekler arasında ortalama serum osteopontin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı
- Asbest maruziyeti olan grupta, yüksek serum osteopontin düzeyleri akciğer plakları ve fibrozisi ile ilişkiliydi
- Serum osteopontin düzeyleri, plevral mezotelyoma grubunda asbest maruziyeti olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti

mediastinal
plevral kalınlaşma
ve göğüs duvarı
çökmesine
rağmen mediasten
yerinde dikkat

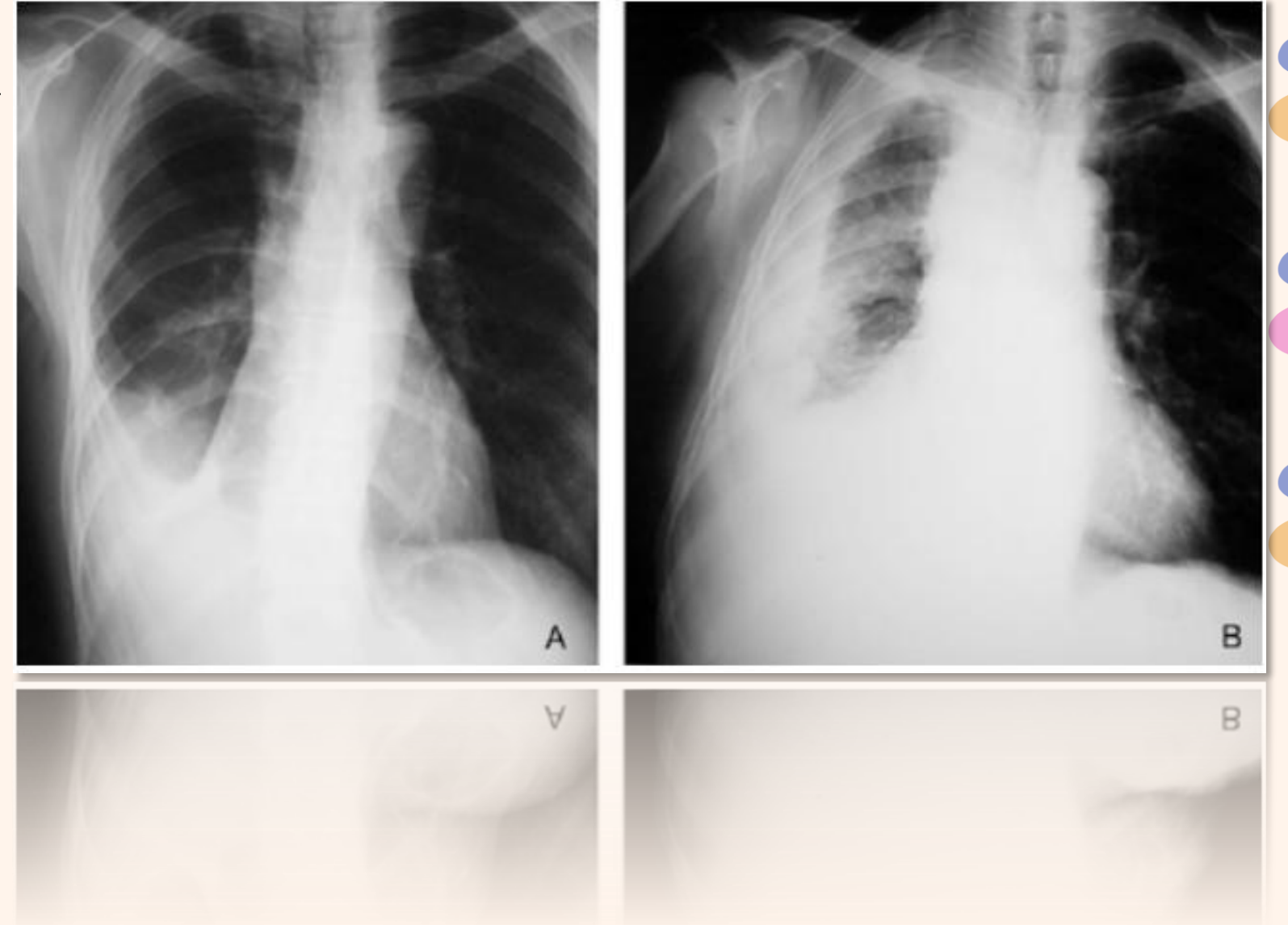
MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ

PA Akciğer Görüntüleme

Erken aşama MPM' de akciğer grafisi genellikle plevral sıvı tek taraflıdır ve daha çok sağa lokalizedir

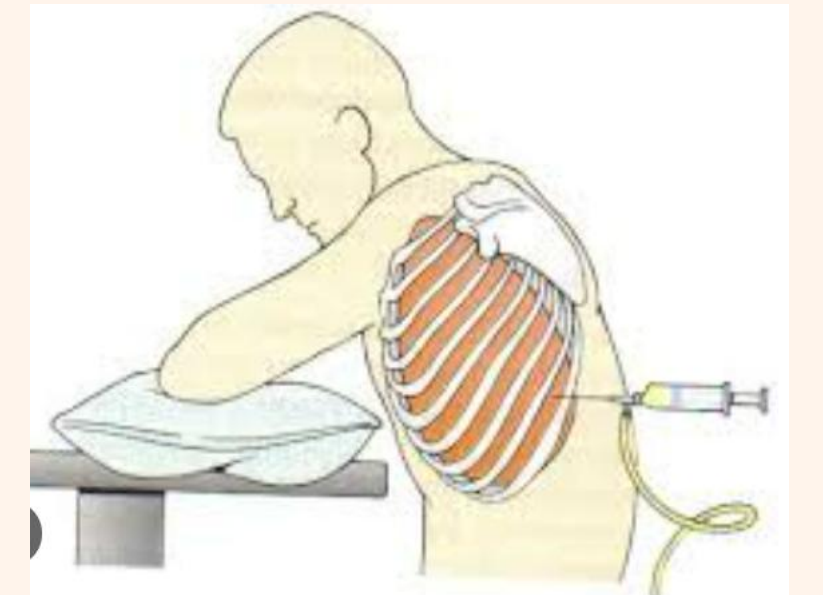
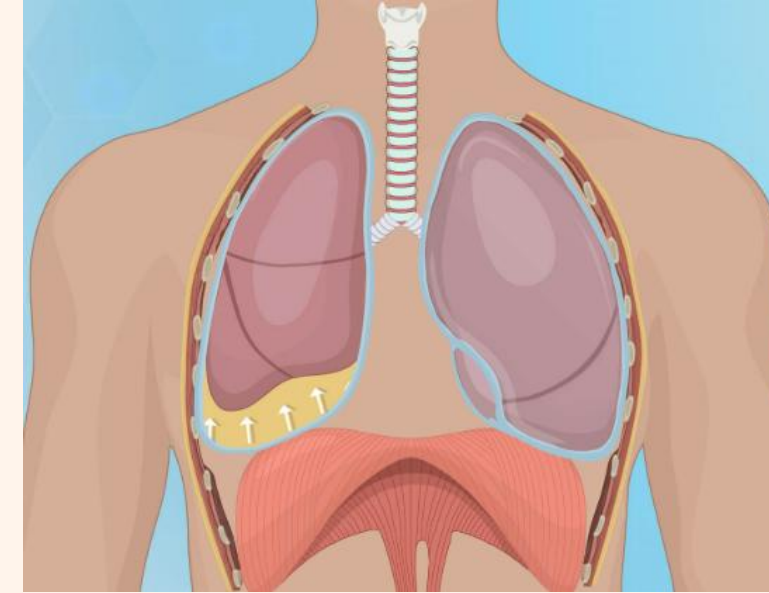
Pa akciğer görüntülemesinde izlenen diğer bulgular:

- Hidropnömotoraks
- Hemitöraksta volüm kaybı
- Plevral kalınlaşma
- Nodüler veya lobüler plevral kitle
- Kalsifik plevral diyafragmatik plaklar veya fibröz plaklar
- Parankimal fibrozis
- Kardiyomegali
- Perikardiyal efüzyon
- Mediastinal genişleme



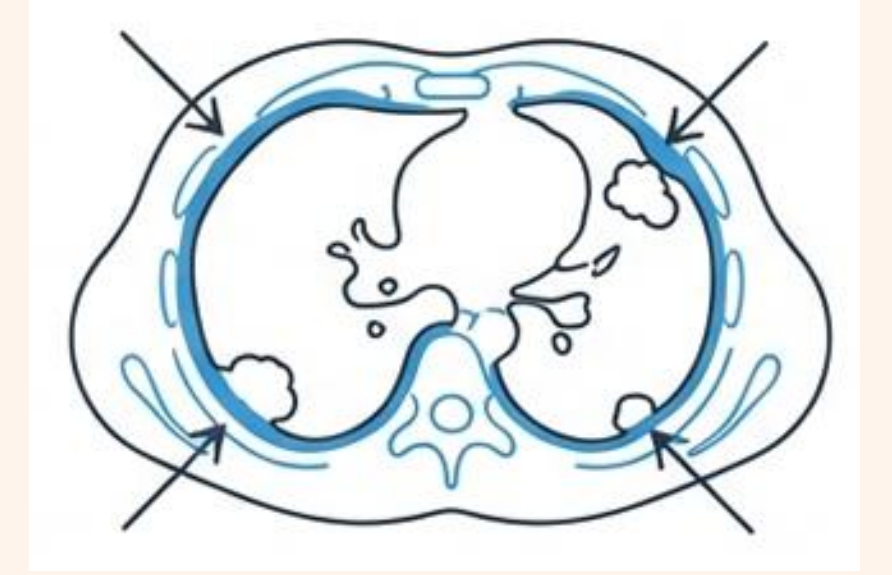
MEZOTELYOMADA KLİNİK VE LABORATUVAR

- MPM'nin ilk klinik bulgusu plevral sıvı olduğundan, torasentez de ilk tanısal işlem olmaktadır
- Tanısal torasentez için alınması önerilen sıvı miktarı (sitolojik inceleme dahil) 100 ml' dir
- MPM'de plevral sıvı bulguları:
 - Eksuda vasıfta
 - Yaklaşık yarısında hemorajik görünümde,
 - Bazı olgularda sıvı yüksek hyaluronik asit içeriği nedeniyle oldukça kıvamlı – az akışkan halde olabilir
 - Lenfosit hakimiyeti görülür



MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ

Bilgisayarlı Toraks Tomografisi(BTT)



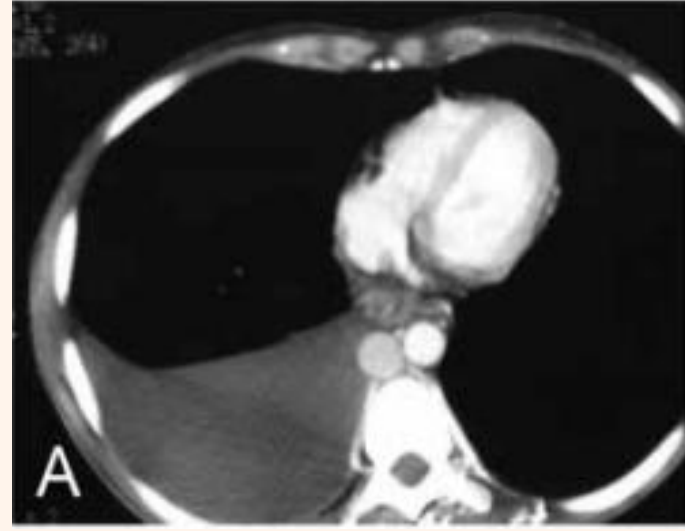
MPM'ya bağlı plevral lezyonların lokalizasyonlarında, lezyonların yaygınlığının ortaya çıkarılmasında ve tedaviden sonra olguların takibinde rutin olarak kullanılmaktadır

Biyopsi yapılacak yerin detaylı belirlenmesi ve evreleme yapılabilmesi gibi durumlarda PA akciğer grafisinden daha üstündür

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

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

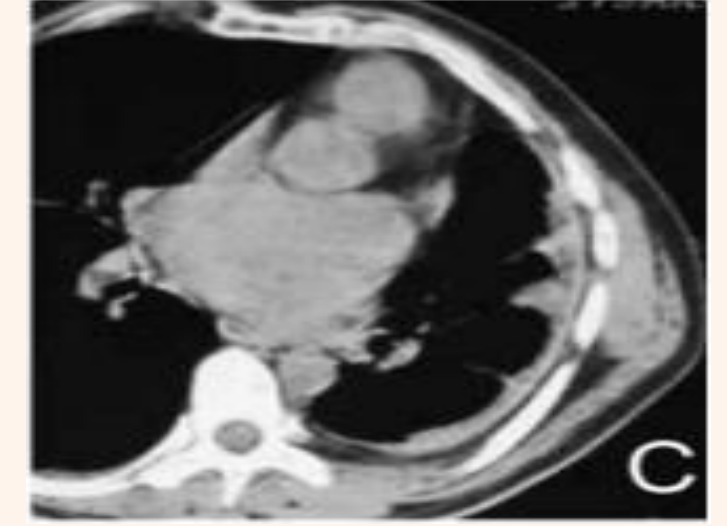
MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ



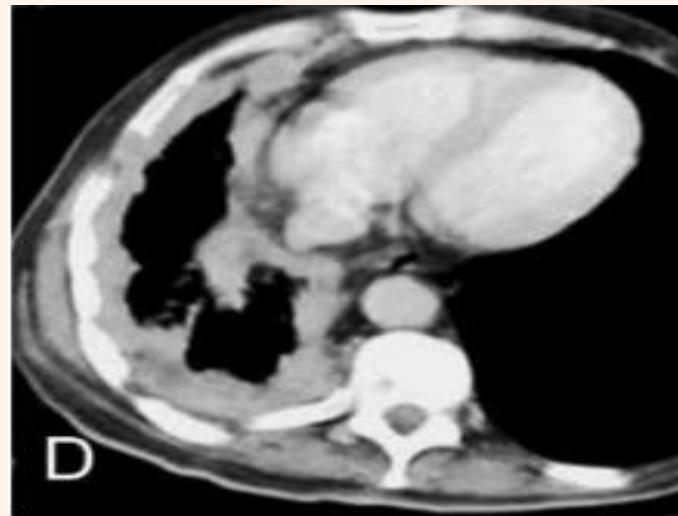
Yalnızca Plevral efüzyon



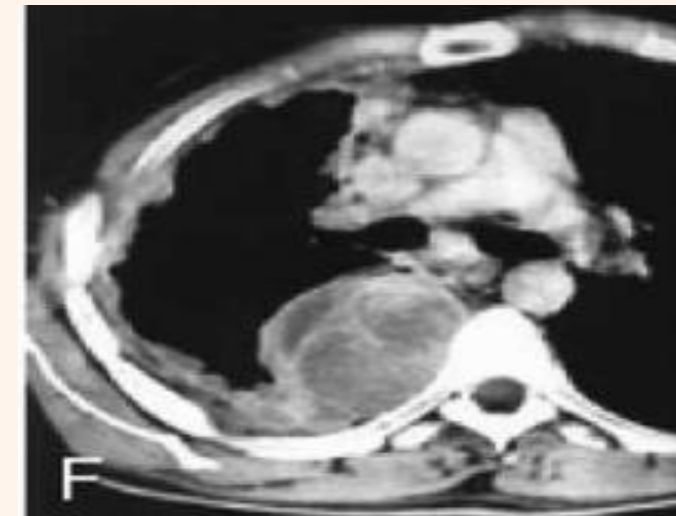
Düzgün düzeyli kalınlaşma



Düzensiz düzeyli kalınlaşma

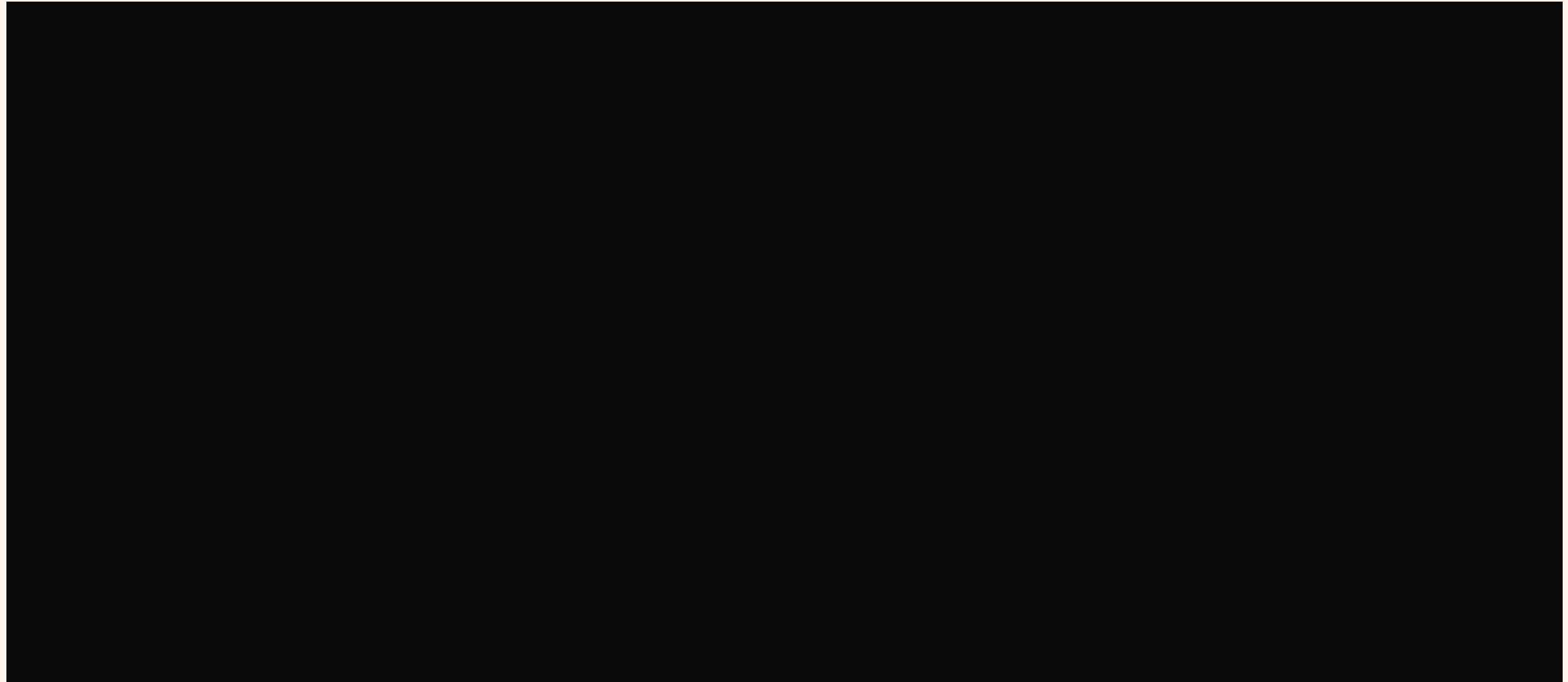


Plevrada yaygın nodüler kalınlaşma



Plevral kitle

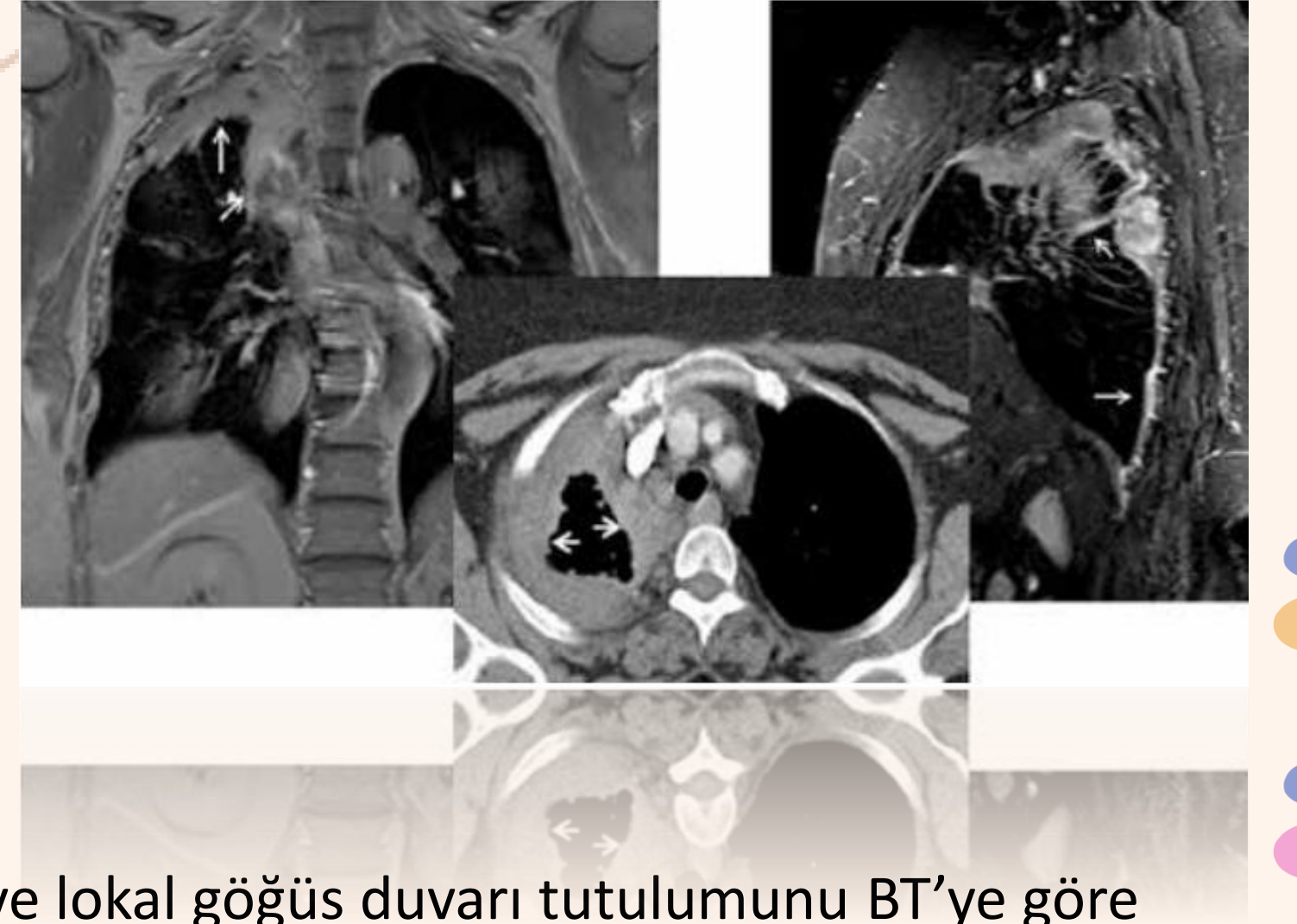
MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ



MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

- MPM için BTT kadar etkin bir yöntem
- MRG ayrıca mediasten, diyafram, endotorasik fasya, perikard ve lokal göğüs duvarı tutulumunu BT'ye göre daha iyi gösterebilir
- MPM hastalarının tanısında ve evrelemesinde maliyetinin yüksek olması, kullanılabilirlik alanının sınırlı olması ve uzun görüntüleme süresi nedeniyle MR yaygın olarak kullanılmamakta



MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ



Ultrasonografi (USG)

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

MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ

Torasik ultrasonografi kullanım alanları aşağıda belirtilmiştir:

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



Akciğer ve diyafram üstünde nodüller



Diyafram ve akciğer üzerinde nodüler diffüz plevral kalınlaşma

MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ

FDG-PET/BT Endikasyonları

✓ Tanı aşamasında:

Tekrarlayıcı plevral efüzyon ve/veya plevral kalınlaşma varlığında; tanı amacıyla standart onkolojik FDG PET/BT görüntülemesi yapılır

Benign plevral hastalığın malign hastalıklardan ayırt edilmesinde başarıyla kullanılmakta , yüksek glikolitik metabolizmaları nedeniyle diğer plevral malignitelerle (plevral metastaz, sarkom vb.) MPM'nin ayrımını net olarak yapamaz



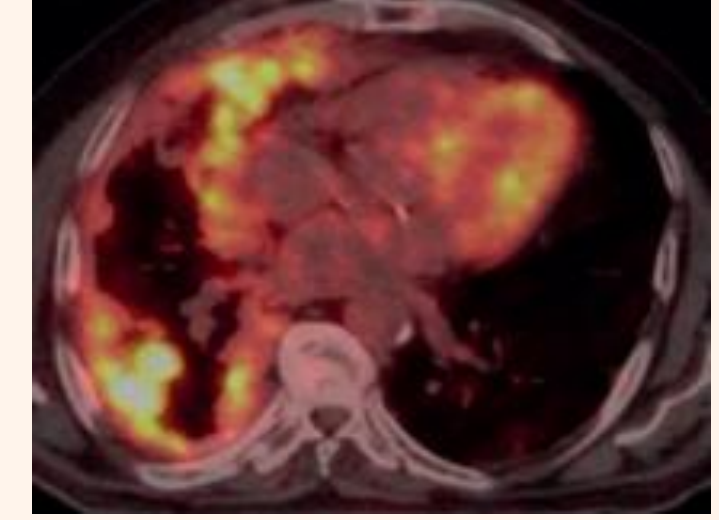
Yanlış negatif durumlar

Küçük tümör boyutu
Düşük gradlı tümör

Yanlış pozitif durumlar

Talk plörodezis
Ampiyem

MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ



FDG-PET/BT Endikasyonları

✓ Evreleme aşamasında:

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

Evrelemede PET/BT'nin MRG ve BT üzerine olan üstünlüğü özellikle uzak metastazları göstermedeki başarısıyladır

✓ Radyoterapi (RT) öncesi yeniden evreleme aşamasında

MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ

FDG-PET/BT Endikasyonları

✓ Prognoz belirlemede:

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

✓ Takipte yeniden evreleme ve tedavi yanıtının belirlenmesi aşamasında:

MPM tanılı hastaların takipleri sırasında yeniden evreleme (tümör belirteçlerinde artış veya yeni bir lezyon gelişiminin gösterilmesi şartıyla) ya da uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla standart onkolojik FDG PET/BT görüntülemesi yapılır

MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ

KANTİTATİF PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ

✓ Cerrahi öncesi değerlendirme aşamasında:

Klinik olarak evre I-III olan, histolojik tipi epitelyal veya bifazik olan olgularda, FEV1 değeri %80'den düşük olan olgular için operabilitenin değerlendirilmesi amacıyla yapılır

BÖBREK SİNTİGRAFİSİ

✓ Radyoterapi (RT) öncesi değerlendirme aşamasında:

Ekstraplevral pnömonektomi (EPP) sonrası RT yapılması planlanan hastalarda, kontralateral böbrek fonksiyonlarının iyi olduğunun konfirme edilmesi amacıyla çekilir

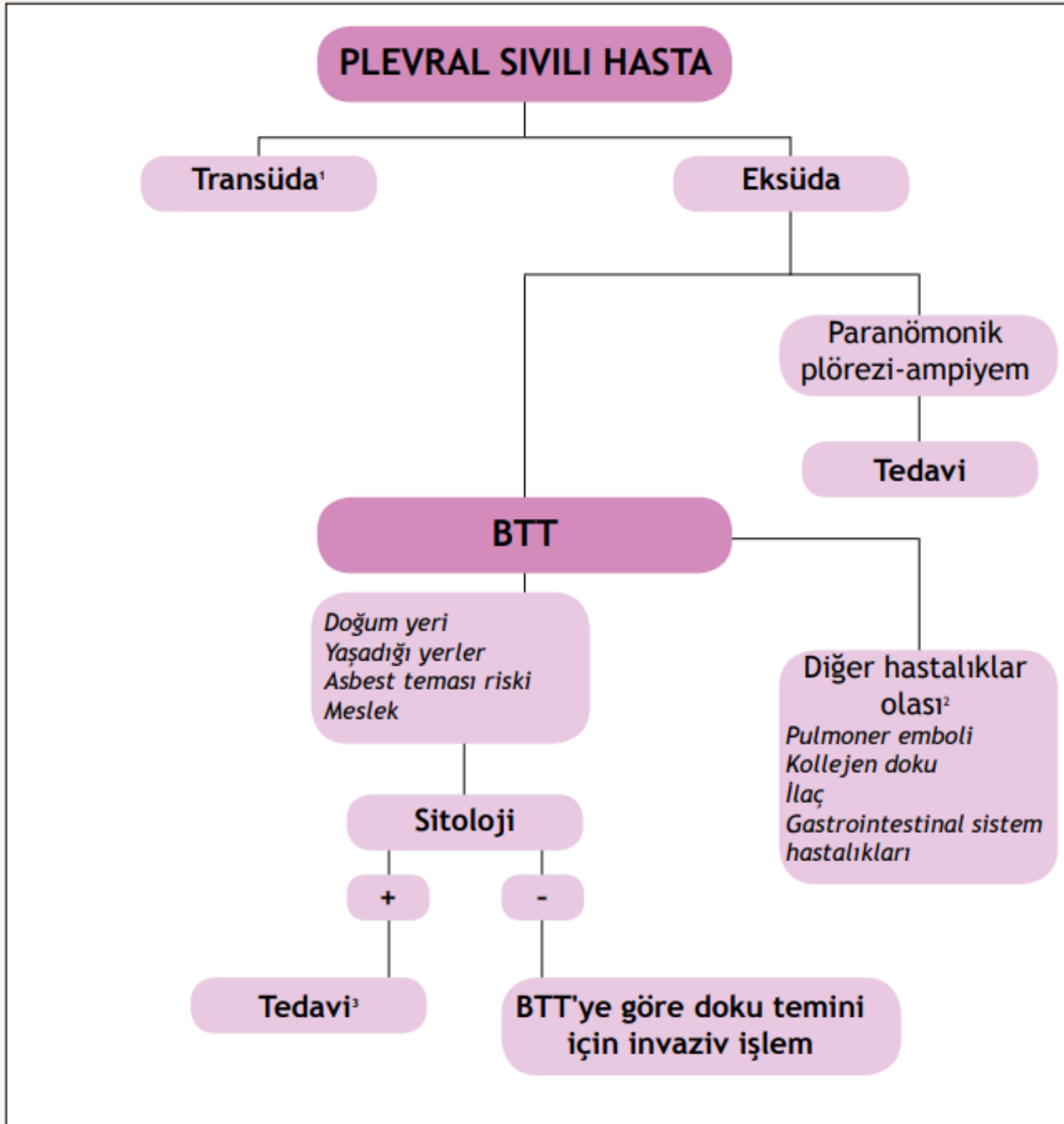
MEZOTELYOMADA RADYOLOJİ



TANI:

KLİNİK BİLGİ	47 y E Akciğer tanısal işlem yok Toraks BT Sol hemitoraksı tamamen kaplayan masif plevral efüzyon mevcuttur. Komşu akciğer totale yakın kollabe görünümündedir. Orta zonda yalnızca az bir kesimi seçilebilmektedir. Sağda ise 2.5 cm kalınlığa varan plevral efüzyon ve komşuluğunda pasif atelektaziler mevcuttur. Masif plevral efüzyonun bası etkisine bağlı trakeada sağa doğru yer değiştirme bulguları izlendi. Her iki ana bronş açıktır. Sol vats kanama kontrolü planı mevcut 47 y E Akciğer tanısal işlem yok Toraks BT Sol hemitoraksı tamamen kaplayan masif plevral efüzyon mevcuttur. Komşu akciğer totale yakın kollabe görünümündedir. Orta zonda yalnızca az bir kesimi seçilebilmektedir. Sağda ise 2.5 cm kalınlığa varan plevral efüzyon ve komşuluğunda pasif atelektaziler mevcuttur. Masif plevral efüzyonun bası etkisine bağlı trakeada sağa doğru yer değiştirme bulguları izlendi. Her iki ana bronş açıktır. Sol vats kanama kontrolü planı mevcut
MAKROSKOPİ	PLEVRA: Topluca 1,8x1,2x0,3 cm boyutlarında kırmızı krem renkte doku parçasıdır. Tamamı 1 kasette frozen çalışıldı. (FR)
UYGULANDI İSE İNTRAOPERATİF KONSÜLTASYON (FROZEN İNCELEME vs.) SONUCU	Malign, plevra Doç. Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU
MİKROSKOPİ.	
UYGULANAN ÖZEL YÖNTEMLER (Özel boyalar, İHK,moleküler yöntemler, EM) -Özel histokimyasal boyalar -İmmünohistokimyasal inceleme -İmmünfloresan inceleme -Moleküler inceleme -Elektron mikroskopik inceleme	İMMÜNOHİSTOKİMYA SONUCU Kalretinin:pozitif Podoplanin:pozitif Vimentin:pozitif CK7: pozitif TTF1: negatif P40: negatif CEA:negatif CD34:negatif HİSTOKİMYA SONUCU Müsikarmen:negatif
TANI	PLEVRA: Malign tümöral infiltrasyon
Tıbbi Laboratuvar Yorum	Bulgu r malign mezotelyoma, epiteloid tip ile uyumludur

MEZOTELYOMADA TANI ALGORİTMASI

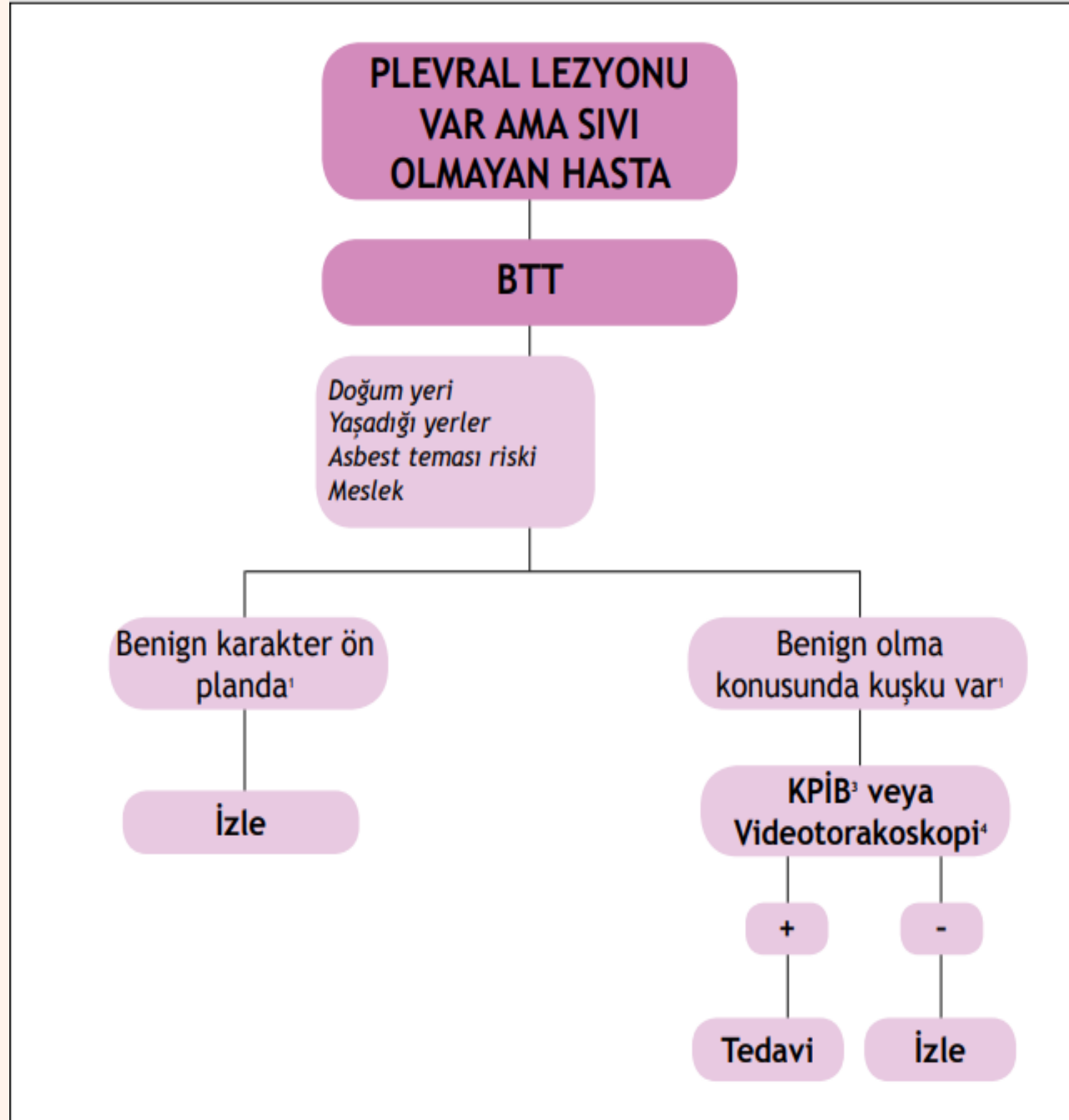


! Hastanın klinik tablosu ile transüda sonucu uyumlu değilse ikinci kez sıvı analizleri yapılır. Sonuçlar yine uyumlu değilse ve klinik olarak transüda nedeni olacak bir sorun saptanmamışsa sıvı eksüda gibi davranılır

! Diğer hastalıklar yönünden sonuç alınamamışsa sitolojik inceleme sürecine dönülür

! Sitolojik inceleme sonucu MPM şüphesi tam ayırt edilememişse doku tanısı önerilir

MEZOTELYOMADA TANI YÖNTEMLERİ



Plevral lezyonun benign plevral patoloji olduğu konusunda klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak uyum yoksa invaziv tanı işlemlerine geçilmelidir. Bu konuda PET de fikir verebilir



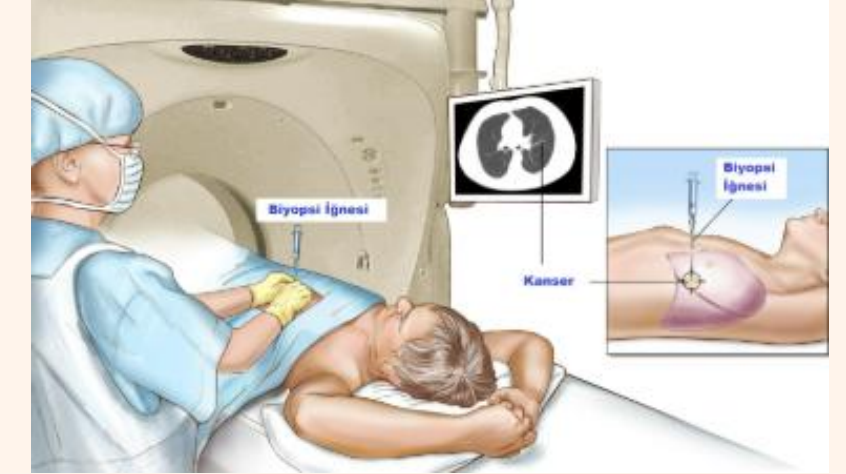
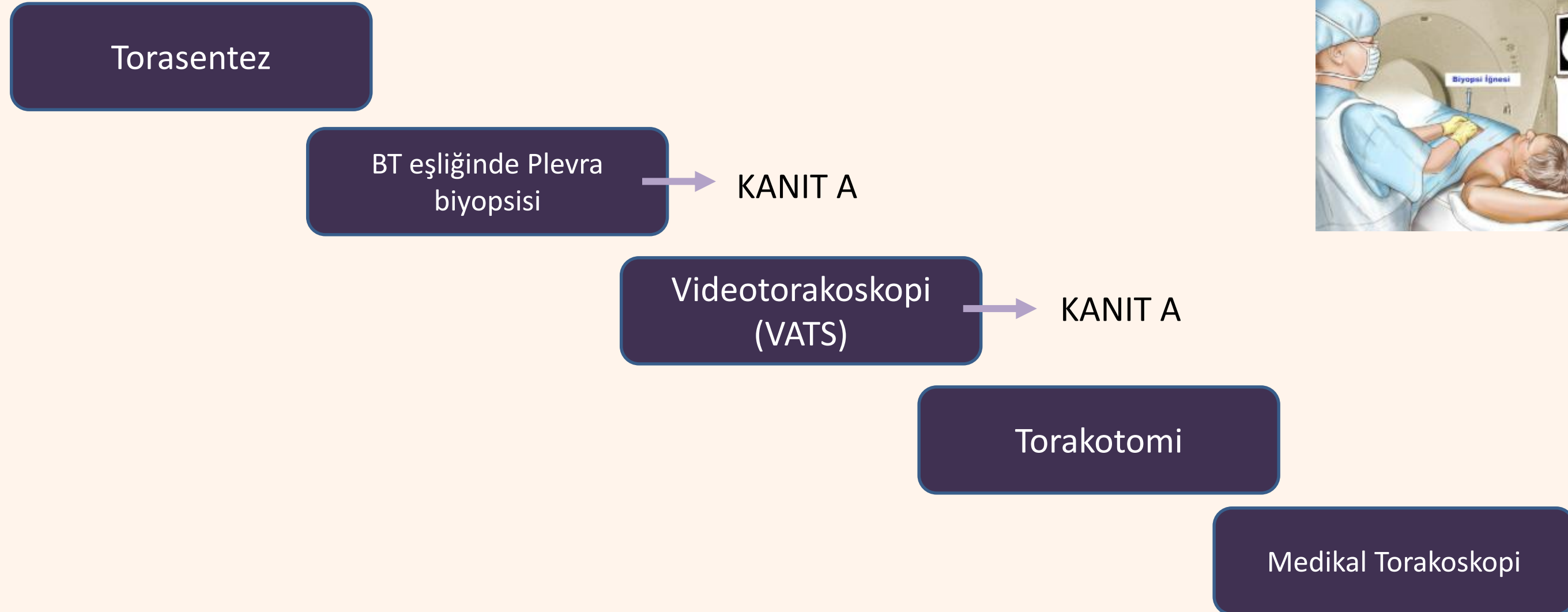
KPB, BTT veya ultrasonografi rehberliğinde kesici iğne ile yapılmalıdır



KPB sonucu fibrinöz plörit gelirse hastadaki risk faktörleri dikkate alınarak VATS önerilir veya hasta izlemeye alınır

MEZOTELYOMADA İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ

- Malign plevral mezotelyoma (MPM)'nin tanısı esas olarak tümör dokusunun histopatolojik incelemesini gerektirdiğinden klinik tanı / ayırıcı tanı sürecinde invaziv işlemler gerekli olmaktadır
- İnvaziv tanı yöntemleri;



ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma

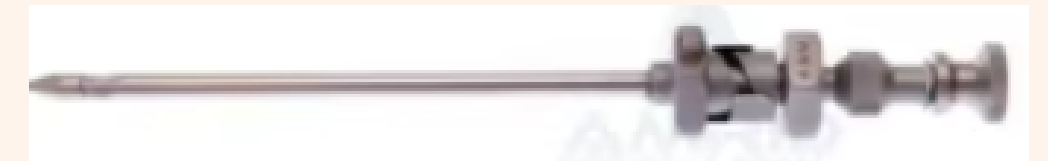
Arnaud Scherpereel^{1,2}, Isabelle Opitz³, Thierry Berghmans⁴, Ioannis Psallidas⁵, Markus Glatzer⁶, David Rigau⁷, Philippe Astoul ⁸, Servet Bölükbas⁹, Jeanette Boyd¹⁰, Johan Coolen¹¹, Charlotte De Bondt¹², Dirk De Ruysscher¹³, Valerie Durieux ¹⁴, Corinne Faivre-Finn¹⁵, Dean Fennell¹⁶, Francoise Galateau-Salle¹⁷, Laurent Greillier ¹⁸, Mir Ali Hoda¹⁹, Walter Klepetko¹⁹, Aude Lacourt²⁰, Phil McElnay²¹, Nick A. Maskell²², Luciano Mutti²³, Jean-Claude Pairon ²⁴, Paul Van Schil²⁵, Jan P. van Meerbeeck¹², David Waller²⁶, Walter Weder³, Giuseppe Cardillo²⁷ and Paul Martin Putora^{6,28}

- 2020 de yayınlanan bu çalışmada görüntüleme eşliğinde biyopsi ile tanı konulma oranı %87
- Kesin tanı VATS
- VATS duyarlılığı%95, özgüllüğü %100. Tanısal işlemle aynı anda akciğer rezeksiyonu ve tümör küçültme gibi daha invaziv cerrahi müdahalelerin gerçekleştirilmesine olanak sağlar

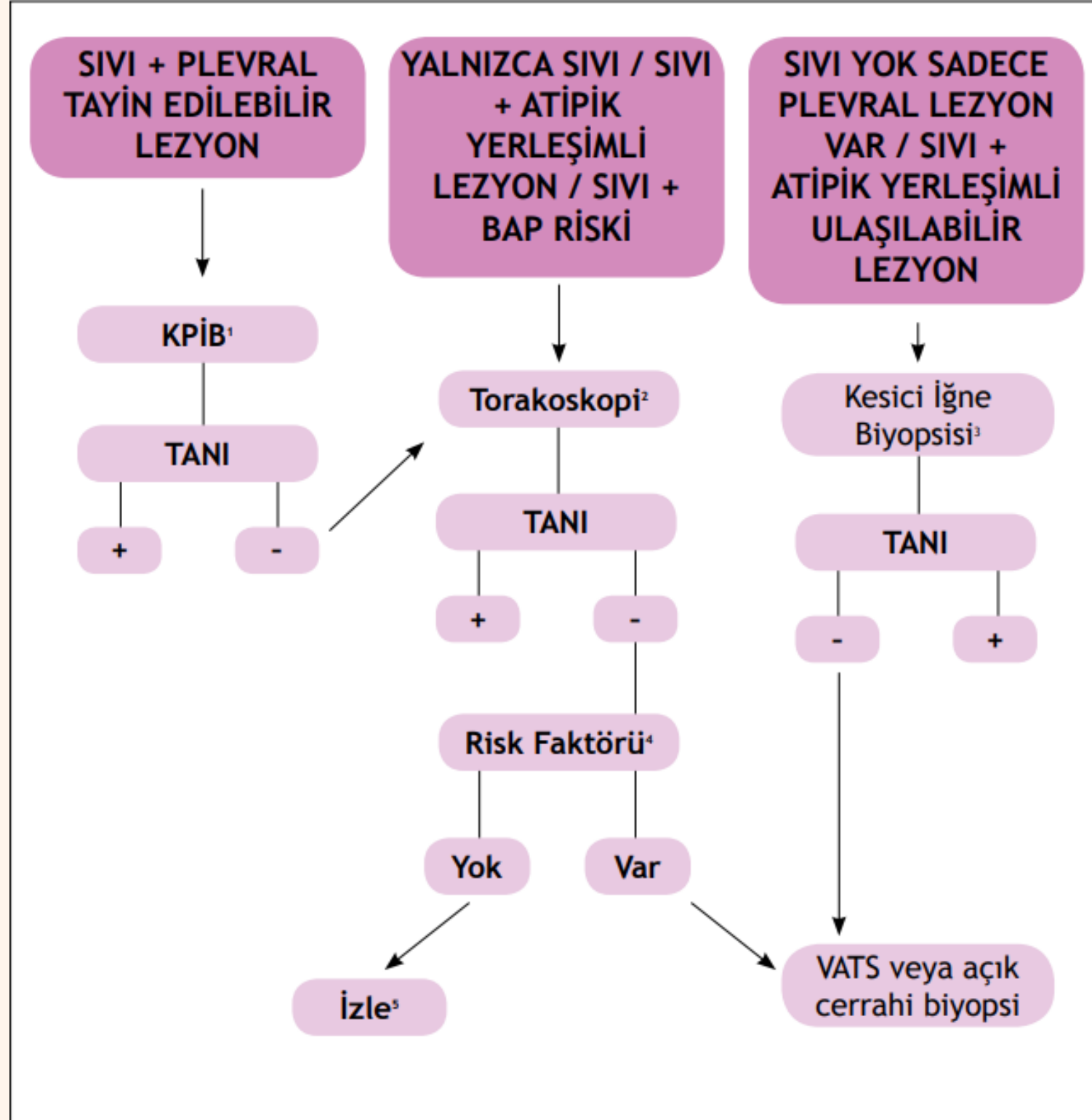
CT Scan-Guided Abrams' Needle Pleural Biopsy versus Ultrasound-Assisted Cutting Needle Pleural Biopsy for Diagnosis in Patients with Pleural Effusion: A Randomized, Controlled Trial

Muzaffer Metintas¹, Huseyin Yildirim, Tamer Kaya, Guntulu Ak, Emine Dundar, Ragip Ozkan, Selma Metintas

- 2016 da yayınlanan Metintaş ve ark.nın çalışmasında, BT eşliğinde yapılan Abrams iğnesi ile plevra biyopsisi ve ultrason eşliğinde yapılan kesici iğne plevra biyopsisinin etkinliği karşılaştırılmıştır
- Randomize kontrollü çalışmada, BT eşliğinde Abrams iğnesi ile yapılan biyopsinin tanısal doğruluğunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir



MEZOTELYOMADA TANI YÖNTEMLERİ



Torakoskopi uygulanmış ve sonuç «fibrinöz plörit» olarak rapor edilmişse bu durumda hastada risk faktörü varsa VATS önerilir



Risk faktörü yoksa hasta izleme alınabilir. İzlem iki kez 3 ay arayla sonra iki kez 6 ay ve sonrası 12 ay arayla en az 3 yıl sürmelidir

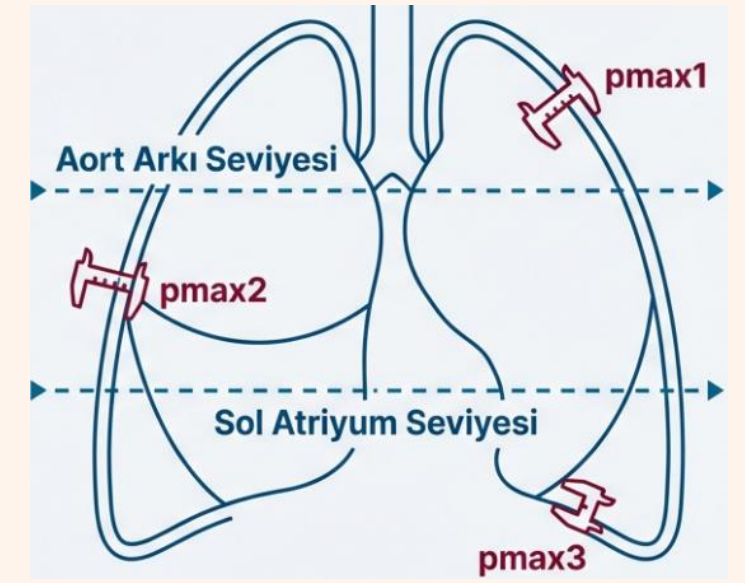
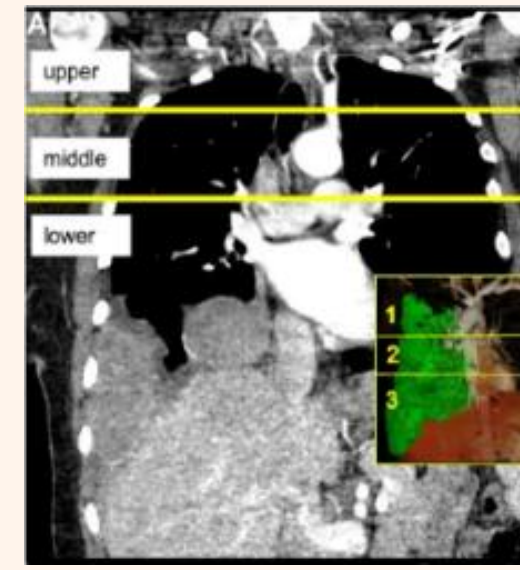
MEZOTELYOMADA EVRELEME

The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the 'T' Descriptors in the Forthcoming 9th Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma

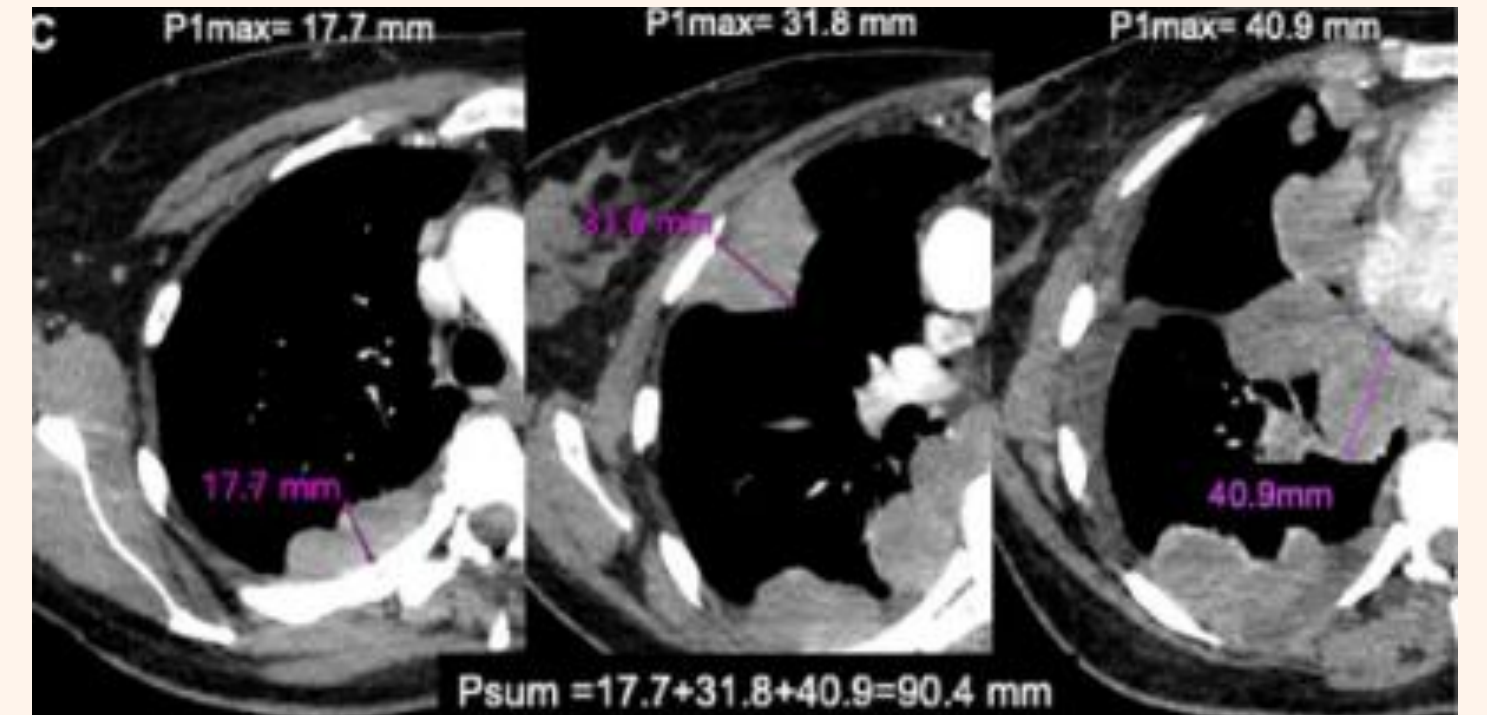
Ritu R. Gill, M.B.B.S,MPH^{1,*}, Anna K. Nowak, M.B.B.S, Ph.D^{2,*}, Dorothy J. Giroux, M.S³, Megan Eisele, M.S³, Adam Rosenthal, M.S³, Hedy Kindler, M.D⁴, Andrea Wolf, M.D, MPH⁵, Robert T. Ripley, M.D⁶, Andre Billé, M.D, Ph.D⁷, David Rice, M.D⁸, Isabelle Opitz, M.D⁹, Andreas Rimner, M.D¹⁰, Marc dePerrot, M.D¹¹, Harvey I. Pass, M.D¹², Valerie W. Rusch, M.D¹³, members of the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards and Participating Institution¹⁴

- Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Birliği tarafından yaygın plevral mezotelyoma evreleme kılavuzunun 9. baskısı , 8. baskının yerini alarak 2025 yılında önerilmiştir
- 9. baskı, plevral kalınlaşma ve fissür invazyonunun ölçümleri olarak sırasıyla Psum ve Fmax kavramlarını tanıtır

MEZOTELYOMADA EVRELEME

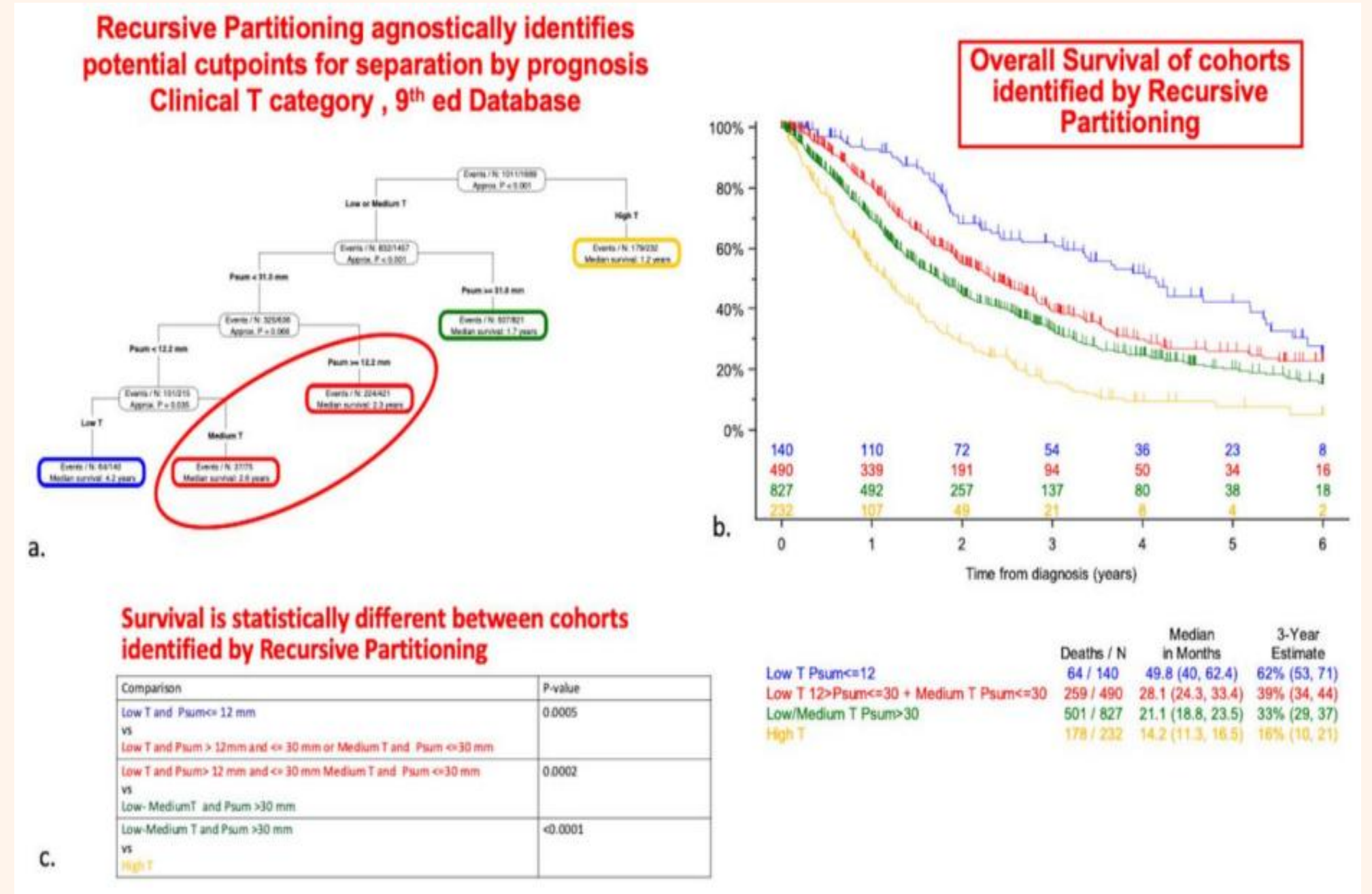


- PSUM: Koronal ve sagittal kesitlerde göğüs boşluğu aortik ark, sol atrium üst kısmından 2 çizgiyle 3 bölgeye ayrılır
- Üst- orta- alt olacak şekilde bölündükten sonra her bölümde maximum plevral kalınlık ölçülür. $PSUM = P_{MAX1} + P_{MAX2} + P_{MAX3}$
- Sagittal kesitlerde maximum fissür kalınlığı= FMAX
- $F_{max} > 5 \text{ mm}$, fissür tutulumunu tanımlar



MEZOTELYOMADA EVRELEME

- PSUM için cut offlar <12.2 mm'den küçük, >12,2-<31mm ve >31 mm optimum kesme noktaları belirlendi ve T1, T2,T3 kategorilerine yeniden sınıflandırmada yararlanıldı
- T üç gruba ayrıldı:
 - Grup 1: 'Düşük' yani T1 veya T2 tümörleri, fissür veya T3'ün sadece endotorasik fasyanın invazyonu olan tümörler
 - Grup 2: 'Orta' yani diğer T1 ila T3 tümörleri
 - Grup 3: 'Yüksek' yani T4 tümörleri

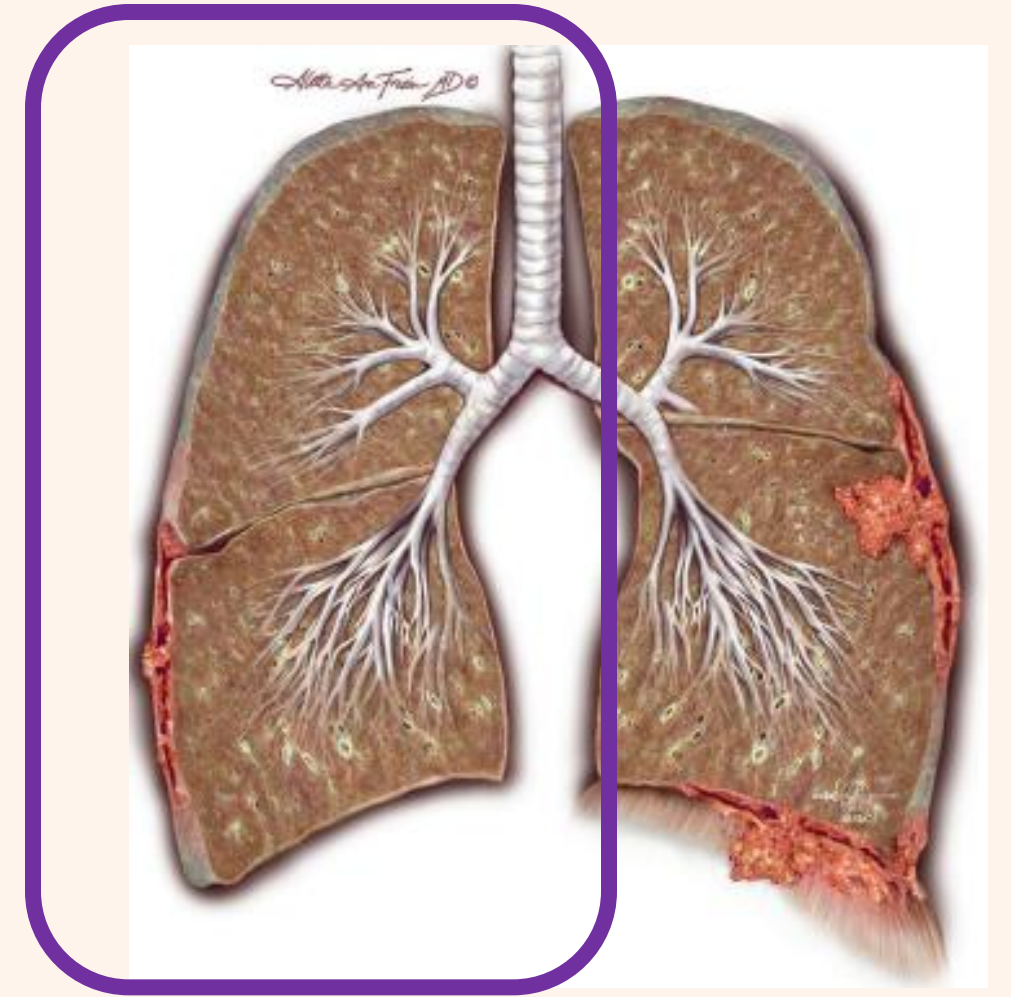


PSUM; T1 için:49,8 ay , T2 için 27,5 ay , T3 için 21,1 ay ve T4 için 12,6 ay
Önerilen T kategorileri arasındaki tüm PSUM(OS) karşılaştırmaları anlamlı olarak sonuçlandı

MEZOTELYOMADA EVRELEME: 'T'

T1

- Tx: Tümör değerlendirilemiyor
- T0: Tümör izlenmiyor
- T1:



KLİNİK T (cT1)

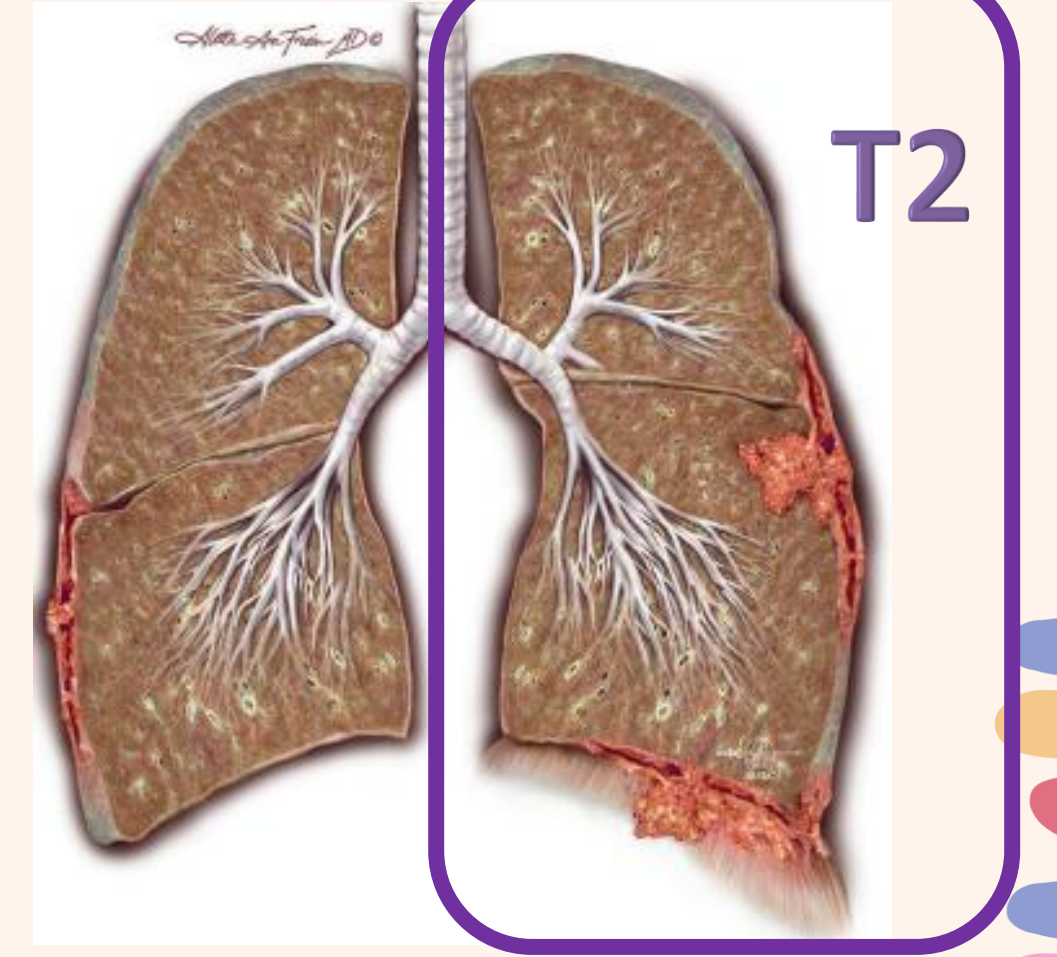
- Tümör ipsilateral plevra ile sınırlı
- PSUM <12 mm
- Fissür tutulumu yok (Fmax <5mm)

PATOLOJİK T (pT1)

- Tümör ipsilateral plevra ile sınırlı
- Fissür tutulumu yok

MEZOTELYOMADA EVRELEME: 'T'

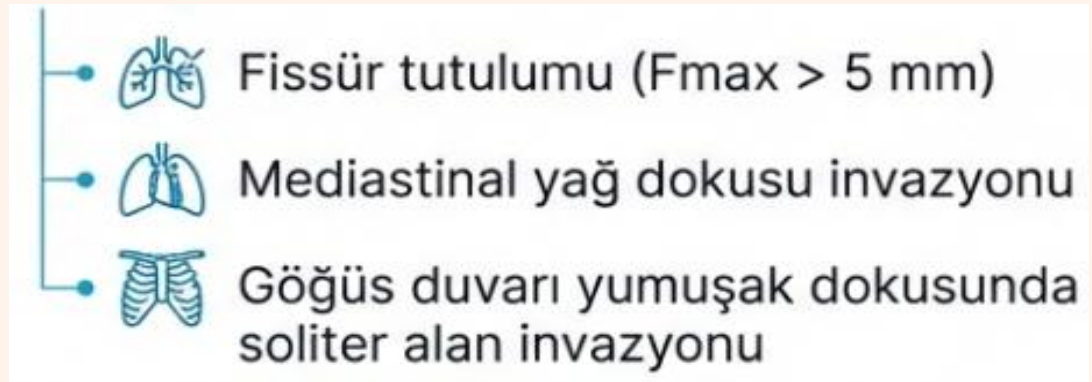
T2



- T2:

KLİNİK T (cT2)

- PSUM <12 mm ve aşağıdakilerden biri:



- 12mm < PSUM <31 mm

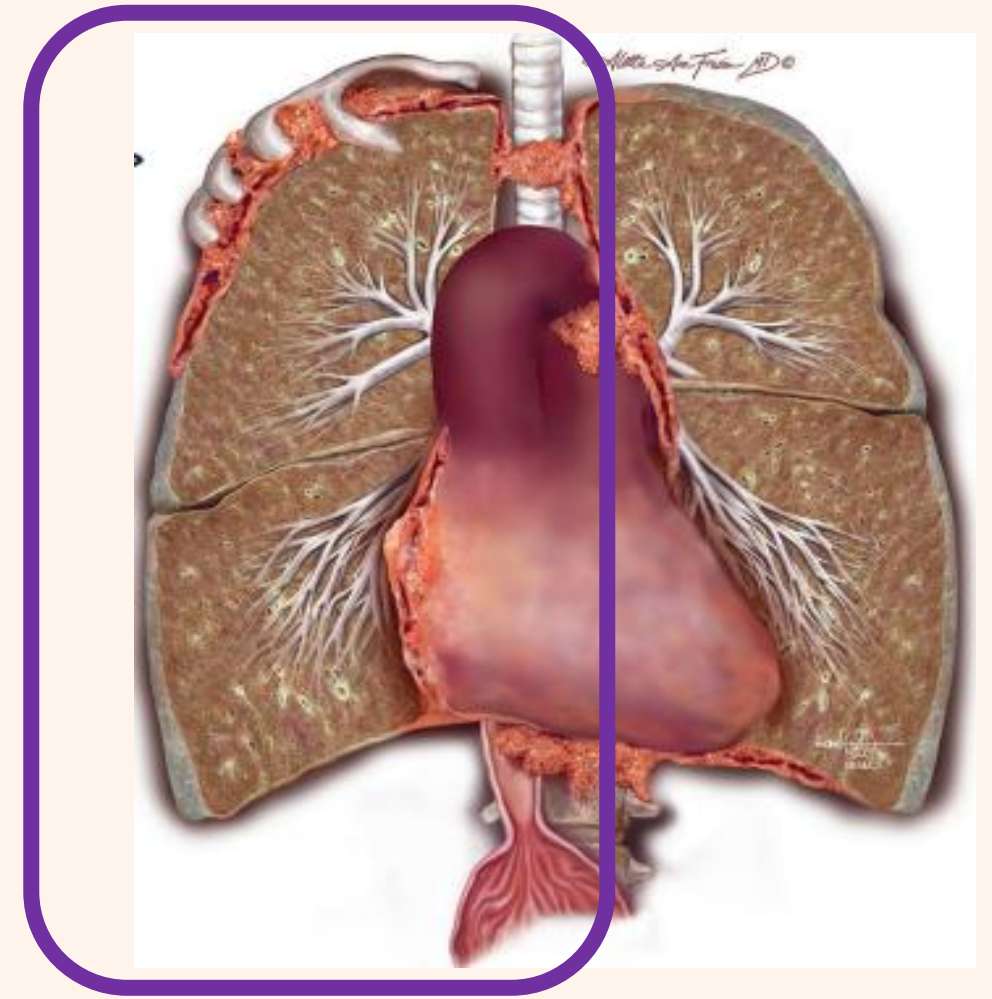
PATOLOJİK T (pT2)

- Tümör ipsilateral plevrada ve aşağıdakilerden biri:

- Fissür tutulumu
- İpsilateral akciğer parankim invazyonu
- Diyafram invazyonu (transmural olmayan)

MEZOTELYOMADA EVRELEME: 'T'

T3



■ T3:

KLİNİK T (cT3)

➤ PSUM >30 mm

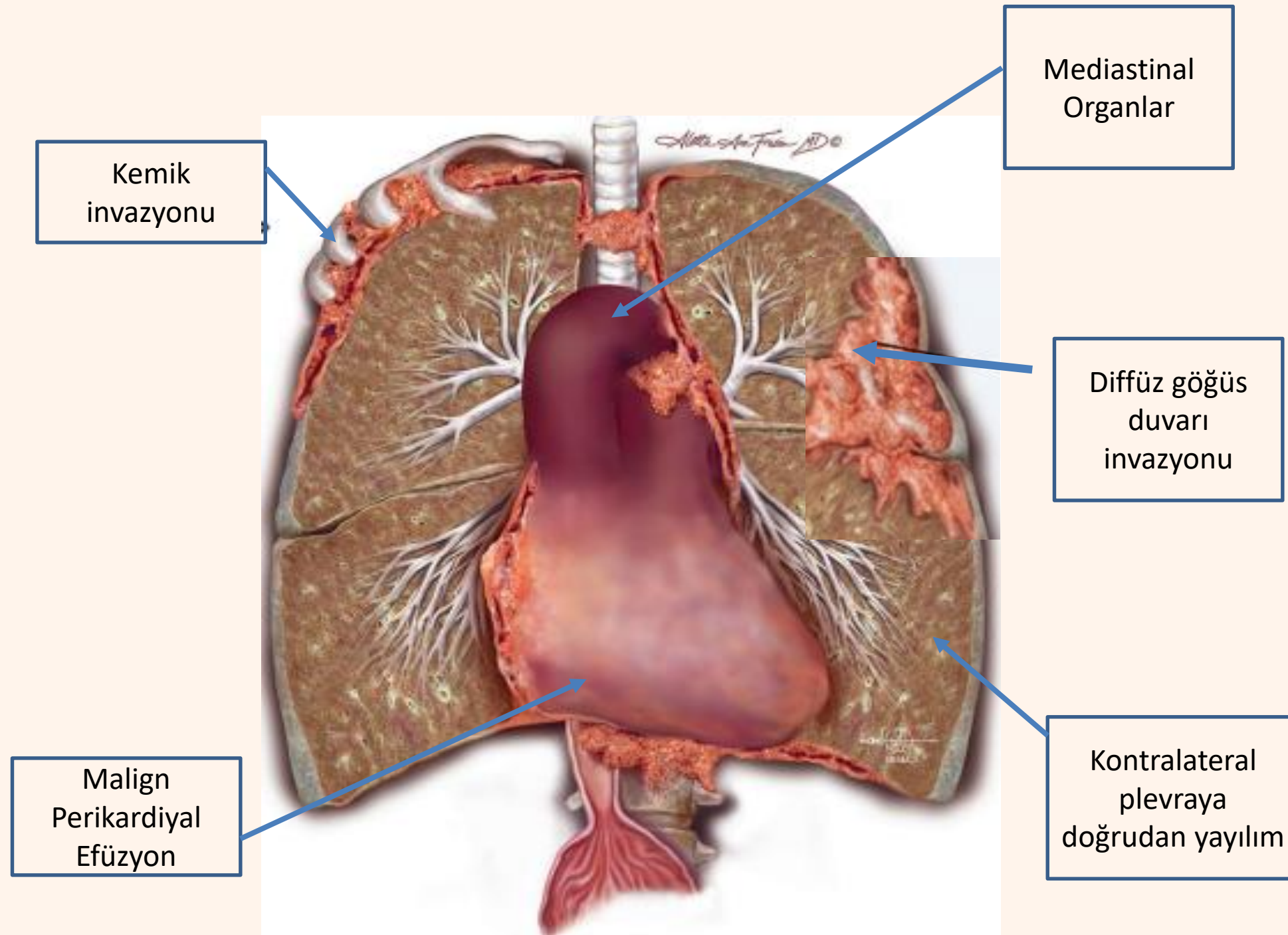
**Fissür, mediastinal yağ veya göğüs duvarı invazyonu olup olmadığına bakılmaksızın

PATOLOJİK T (pT3)

➤ Tümör ipsilateral plevra ile sınırlı(fissür tutulumu fark etmeksizin) VE aşağıdakilerden birine invazyonu:

- Mediastinal yağ
- Perikard yüzeyi
- Endotorasik fasya
- Göğüs duvarı

MEZOTELYOMADA EVRELEME: 'T'



*T4: Herhangi bir PSUM değeri ile

- Kemik: Göğüs duvarı kemik invazyonu(kosta)
- Organlar: Mediastinal organlar (Kalp, vertebra, Özefagus)
- Yayılım: Diffüz göğüs duvarı invazyonu
- Kontralateral plevraya yayılım
- Efüzyon: Malign Perikardiyal Efüzyon

MEZOTELYOMADA EVRELEME: 'T'

Klinik T (cT)		Patolojik T (pT)
Tx	Tümör değerlendirilemez.	
T0	Herhangi bir tümör bulunmamaktadır.	
T1	Tümör, ipsilateral plevra ile sınırlı olup Psuma 12 mm'dir ve fissür tutulumu yoktur (Fmaxb 5 mm).	Tümör, fissürü etkilemeden yalnızca aynı taraftaki plevra ile sınırlıdır.
T2	İpsilateral plevrayı etkileyen, Psuma 12 mm olan ve aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör: • Fissürün tutulumu (Fmaxb >5 mm) • Mediastinal yağ dokusu invazyonu • Göğüs duvarında tek başına görülen yumuşak doku invazyonu veya İpsilateral plevrayı etkileyen, Psuma çapı >12 mm ancak 30 mm olan tümör; aşağıdakilerle birlikte veya bunlar olmadan: • Fissürün tutulumu (Fmaxb >5 mm) • Mediastinal yağ dokusu invazyonu • Göğüs duvarında tek başına görülen yumuşak doku invazyonu	Aynı taraftaki plevrayı etkileyen ve aşağıdaki belirtilerden herhangi birine sahip tümör: • Çatlağın dahil olması • Aynı taraftaki akciğer parankimi istilası • Diyafram (duvar içi olmayan) istilası

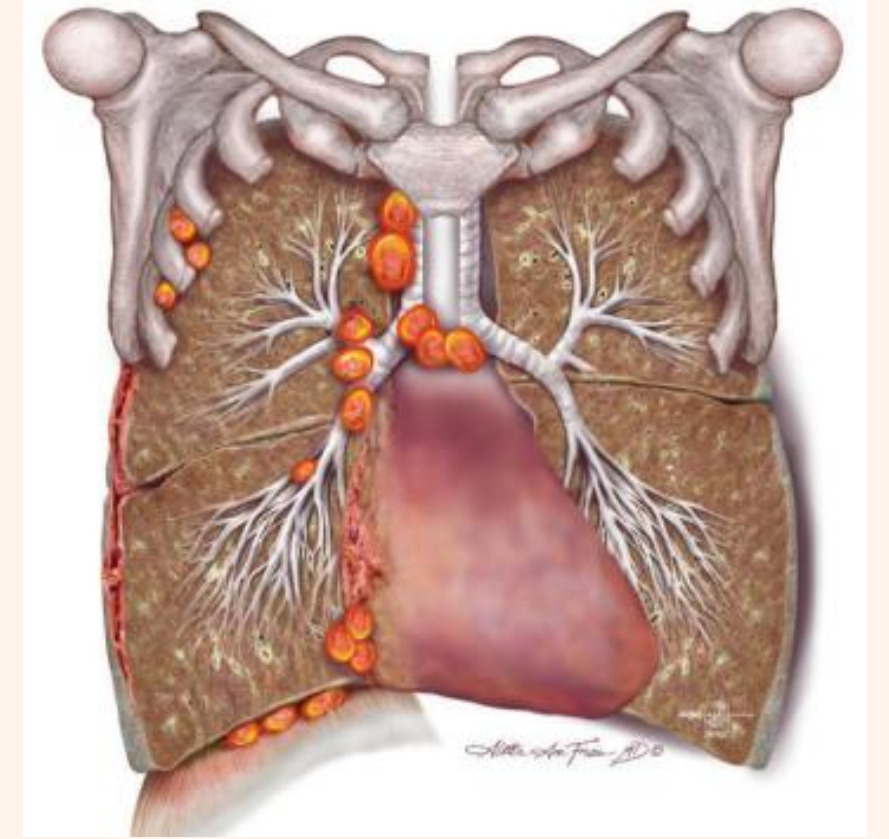
MEZOTELYOMADA EVRELEME: 'T'

Klinik T (cT)		Patolojik T (pT)
T3	İpsilateral plevrayı etkileyen, Psuma >30 mm olan tümör; aşağıdakilerle birlikte veya bunlar olmadan: • Fissürün dahil olması (Fmaxb >5mm) • Mediastinal yağ dokusu invazyonu • Göğüs duvarında tek başına görülen yumuşak doku invazyonu	Tümör, aynı taraftaki plevra ile sınırlı (fissür tutulumu olsun veya olmasın) ve aşağıdaki dokulardan herhangi birine yayılmış durumda: • Mediastinal yağ • Perikardın yüzeyi • Endotorasik fasya • Göğüs duvarındaki yumuşak dokunun tek başına kalan bölgesi
Klinik T (cT)		
T4	Aşağıdakilerden herhangi birinin (herhangi bir Psuma türünün) istilasına uğramış tümör: • Göğüs duvarı kemik istilasası (kaburga) • Mediastinal organlar (kalp, omurga, yemek borusu, trakea, büyük damarlar) • Di göğüs duvarı istilasını kullanıyor • Tümörün diyafram veya perikard yoluyla doğrudan yayılması • Karşı taraftaki plevraya doğrudan uzantı • Kötü huylu perikardiyal efüzyonun varlığı	Aşağıdakilerden herhangi birine yayılan tümör: • Göğüs duvarı kemiklerine (kaburga) yayılım • Mediastinal organlar (kalp, omurga, yemek borusu, trakea, büyük damarlar) • Göğüs duvarının yaygın invazyonu • Diyafram veya perikardın transmural invazyonu • Karşı taraftaki plevraya doğrudan yayılım • Kötü huylu perikardiyal efüzyonun varlığı

MEZOTELYOMADA EVRELEME: 'N'

- Nx: Lenf nodu değ erlendirilemiyor
- N0: Lenf nodu metastazı izlenmiyor
- N1:
İpsilateral intratorasik lenf d    mlerine metastaz (İpsilateral bronkopulmoner, hiler, subkarinal, paratrakeal, aortopulmoner, para  zofageal, peridiyafragmatik, perikardiyal ya  yastı ı, interkostal ve internal mammar lenf d    mleri dahil)

N1



[illegible]

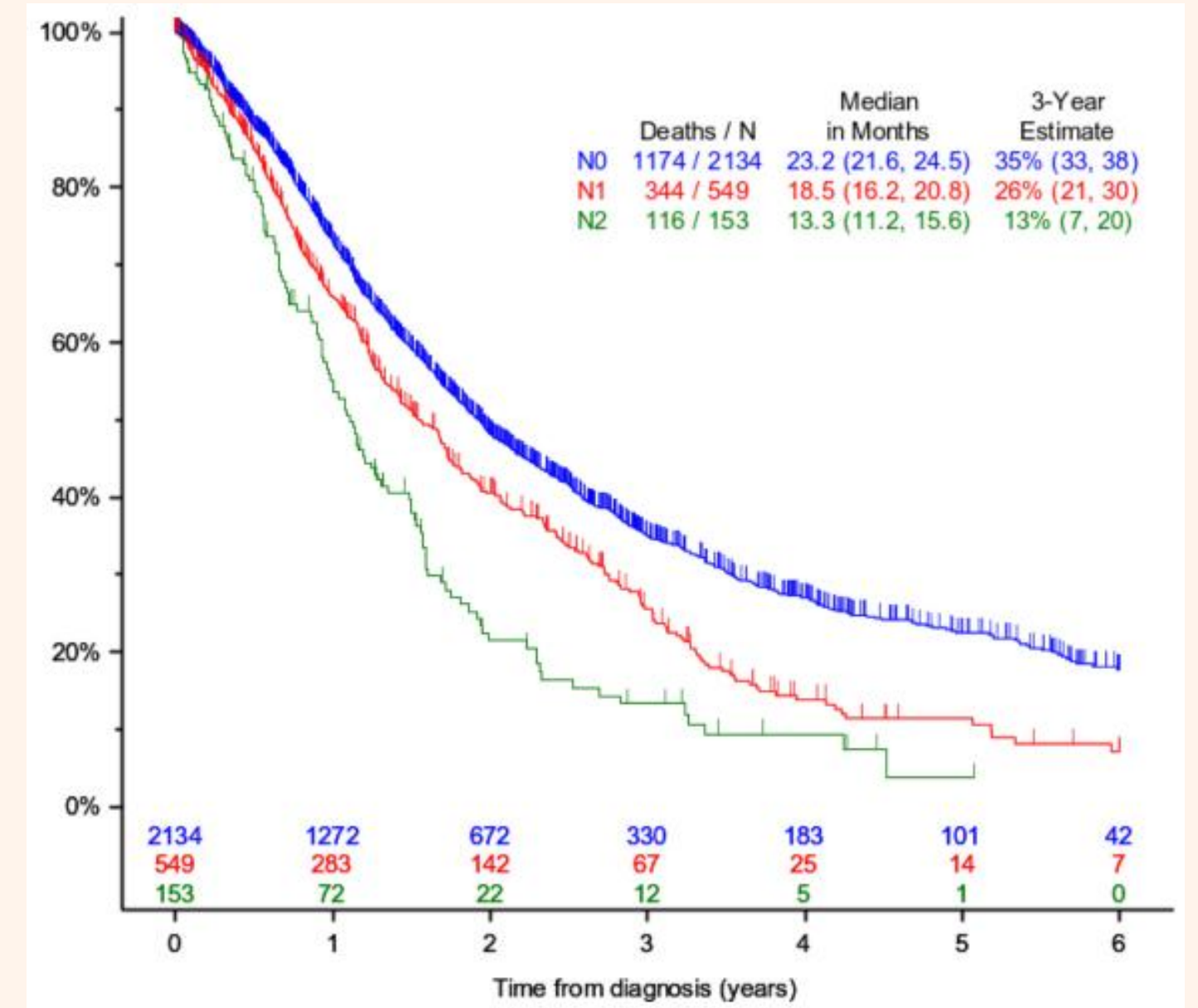
- 

MEZOTELYOMADA EVRELEME: 'N'

The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the 'N' descriptors in the forthcoming 9th edition of the TNM classification for Pleural Mesothelioma

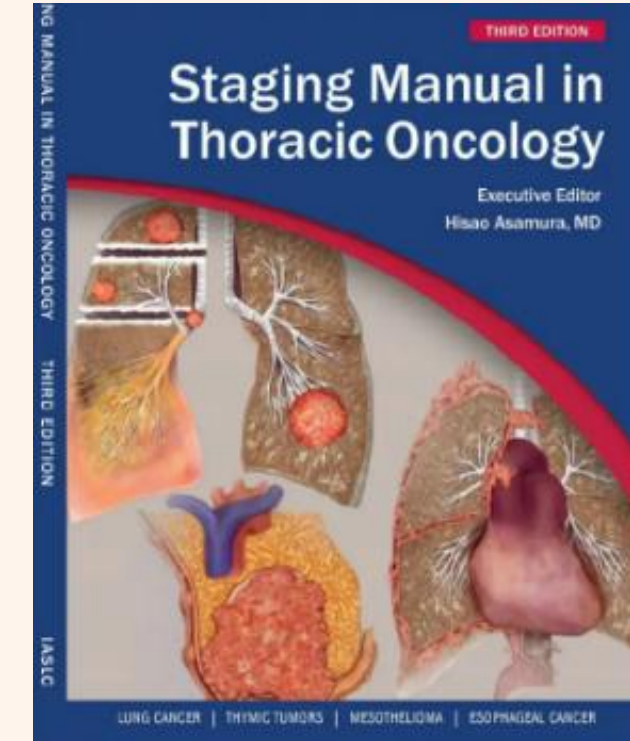
Andrea Bille, MD^{a,*}, R.Taylor Ripley, MD^{b,*}, Dorothy J. Giroux, MS^c, Ritu R. Gill, MD^d, Hedy L. Kindler, MD^e, Anna K. Nowak, MBBS, FRACP, PhD^f, Isabelle Opitz, MD^g, Harvey I. Pass, MD^h, Andrea Wolf, MD, MPHⁱ, David Rice, MD^j, Valerie W. Rusch, MD^k, Members of the Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions^{**}

- N0 ile tek istasyon N1 tutulumu arasında fark var
- Tek istasyon N1 ile multi istasyon N1 arasında anlamlı farklılık yok



MEZOTELYOMADA EVRELEME: 'M'

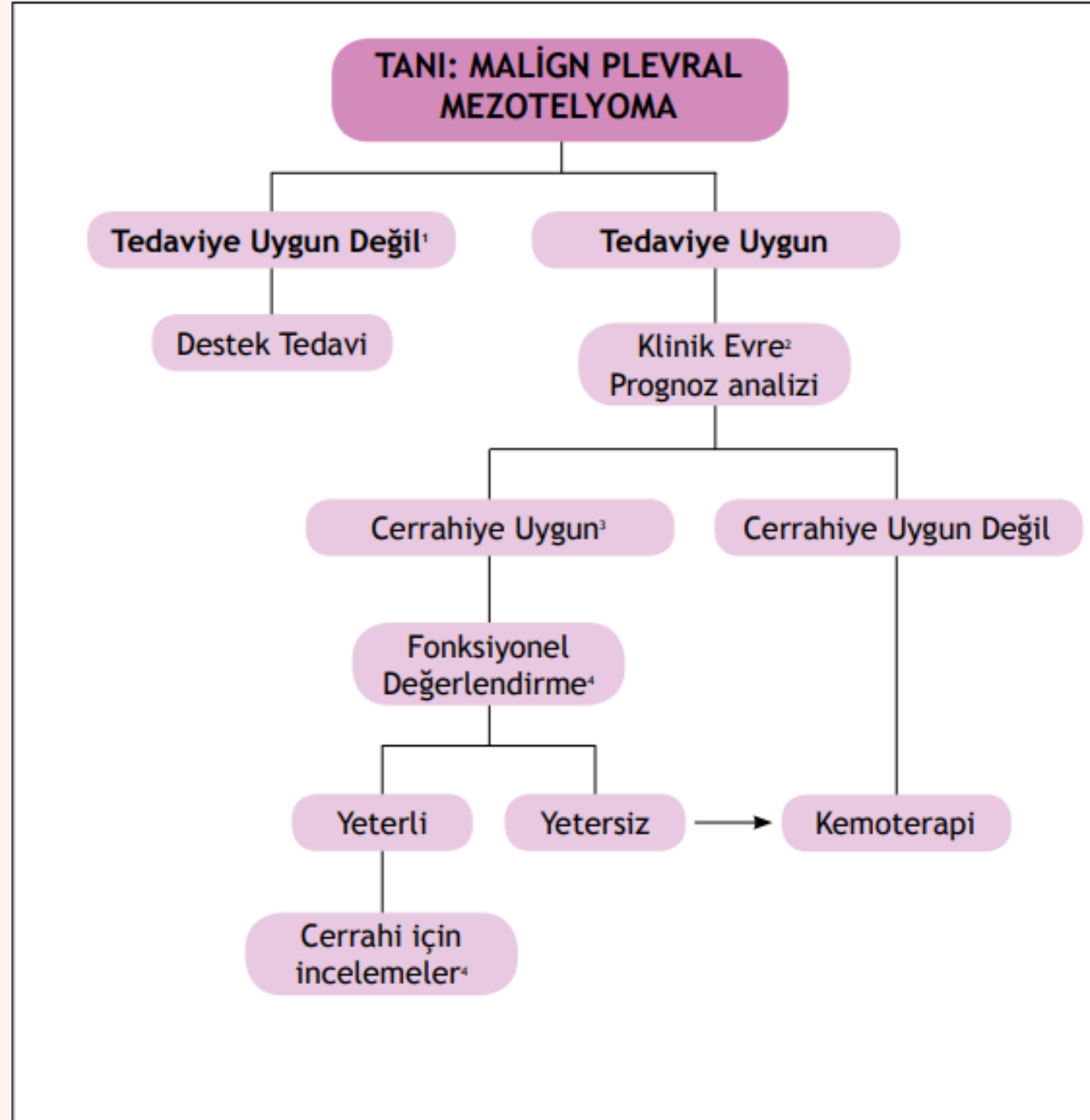
- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Uzak metastaz var



MEZOTELYOMADA EVRELEME

	N0	N1	N2
T1	I ★	II	IIIA
T2	II ★	IIIA	IIIA
T3	IIIA	IIIA	IIIA
T4	IIIB	IIIB	IIIB
M1	IV	IV	IV

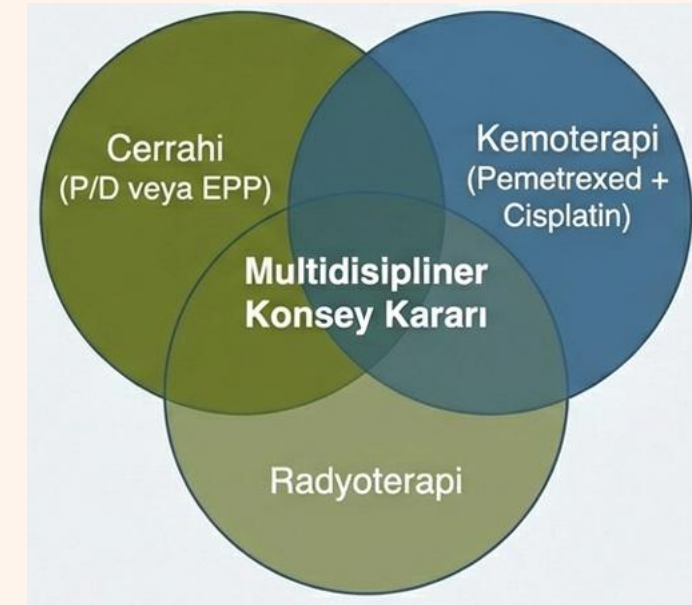
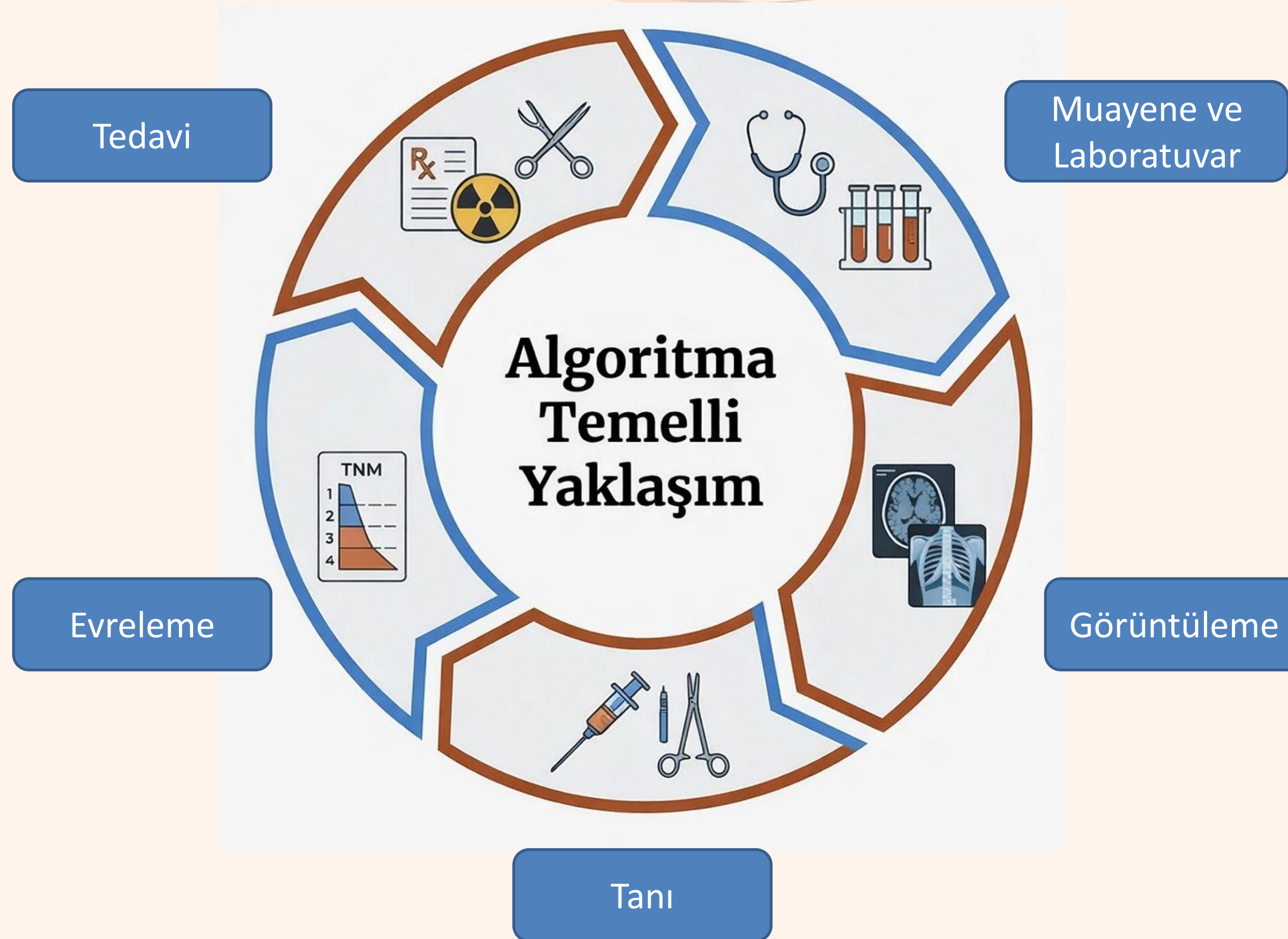
MEZOTELYOMADA TEDAVİ ALGORİTMASI



Hasta genel durum düşüklüğü, ciddi komorbiditeler nedeniyle tedaviye uygun olmayabilir veya antitümöral tedavi seçeneklerini istemiyor olabilir



Hasta klinik evre ve akciğer, kalp, diğer fonksiyonları ile cerrahi tedavi seçenekleri yönünden değerlendirilir



MEZOTELYOMA TEDAVİ- 'KEMOTERAPİ'

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

- 1) *Primer tedavi olarak kemoterapi*: Cerrahi olarak rezeke edilemeyecek ileri evre hastalık veya medikal inoperabil hastalık durumunda uygulanan kemoterapi
- 2) *Neo-adjuvan kemoterapi*: MPM'nin tedavisinde trimodal tedavinin bir parçası olarak radikal cerrahi öncesi uygulanan kemoterapi
- 3) *Adjuvan kemoterapi*: Cerrahi tedavi, plörektomi/dekortikasyon veya ekstraplevral pnömonektomi (EPP) sonrası trimodalite protokolleri içinde uygulanan kemoterapi

MEZOTELYOMA TEDAVİ- 'KEMOTERAPİ'

1) *Primer tedavi olarak kemoterapi:*

- 4–6 kür sisplatin -pemetreksed veya raltitreksed kombinasyon kemoterapisinin cerrahi tedaviye aday olmayan ya da herhangi bir nedenle opere edilemeyen MPM'lı hastaların primer kemoterapisinde standart yaklaşım
- Sisplatin –pemetreksed veya raltitreksed ilaç kombinasyonuna, bu kombinasyonlar kullanılamıyorsa alternatif olabilecek seçenek sisplatin – gemsitabin olarak düşünülebilir
- Sisplatin – pemetreksed rejimi ile sadece sisplatine göre, daha uzun bir ortalama yaşam süresi(12.1 ay ve 9.3 ay), ve progresyonsuz yaşam süresi (5.7 ay ve 3.9 ay) ile daha yüksek objektif yanıt oranı (%41.3 ve %16.7) gösterilmiştir

MEZOTELYOMA TEDAVİ- 'KEMOTERAPİ'

2) *Neo-adjuvan kemoterapi:*

- MPM'nin tedavisinde trimodal tedavinin bir parçası olarak radikal cerrahi öncesi uygulanan kemoterapi
- Multimodal tedavi öncesi tedaviye yanıtız hastaların belirlenmesini ve dolayısıyla gereksiz cerrahilerin önlenmesini sağlamanın yanı sıra, ağır bir cerrahi sonrası ortaya çıkabilecek kemoterapiye uyumsuzluk sorununu da ortadan kaldırmaktadır

MEZOTELYOMA TEDAVİ- ‘KEMOTERAPİ’

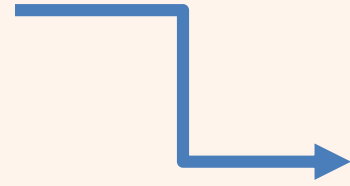
2) Neo-adjuvan kemoterapi:

- Neo-adjuvan kemoterapide kullanılan ajanlar öncelikle sisplatin – pemetreksed, sisplatin – gemsitabin olabilir. Konuyla ilgili raltitreksed kullanan çalışma bilgisi yetersizdir
- Hasta seçiminde dikkat edilecek hususlar şu şekilde sıralanabilir:
 - ✓ Klinik evre I–III hastalığı olan hastalar
 - ✓ Epiteloid veya bifazik histolojisi olan hastalar
 - ✓ Trimodal tedavi planına medikal ve psikolojik olarak uygun olan hastalar
 - ✓ Deneyimli merkezlerde görülen hastalar

MEZOTELYOMA TEDAVİ- 'KEMOTERAPİ'

3) Adjuvan kemoterapi:

- Cerrahi tedavi, plörektomi/dekortikasyon veya ekstraplevral pnömonektomi (EPP) sonrası multimodalite protokolleri içinde uygulanan kemoterapi



Multimodal kişiler de ne dikkat edilir?
Yaş, komorbid durumu, performans durumu uygun, epiteloid tip histolojiye sahip ve opere edilebilen hastalar

- Tercih edilmesi gereken kemoterapi sisplatin – pemetrexed kombinasyonudur. Bu noktada konuyla ilgili raltitreksed içeren çalışma yoktur
- Adjuvan kemoterapi sayısı preoperative dönemde kemoterapi alan hastalarda toplam kür sayısı 4–6 küre tamamlanacak şekilde, almayan hastalarda ise 4 kür olarak uygulanabilir

MEZOTELYOMA TEDAVİ- 'İMMUNOTERAPİ'

- İmmünoterapi, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanımasını ve yok etmesini sağlayarak çalışır
- PD-L1 bağışıklık kaçış mekanizmalarını hedef alarak, T hücrelerinin aktivasyonunu artırır ve tümör mikroçevresinde immün yanıtı aktive eder
- Sadece *pembroluzimab* kullanan hastaların %20 sinde tedaviye cevap, %52 sinde stabil seyir görülmüş
- *Pembroluzimab* tedavisinin tek başına bile bazı hastalarda MPM tedavisinde etkili

Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial

Evan W Alley¹, Juanita Lopez², Armando Santoro³, Anne Morosky⁴, Sanatan Saraf⁴, Bilal Piperdi⁴, Emilie van Brummelen⁵

Affiliations + expand

PMID: 28291584 DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30169-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30169-9)

Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, van Brummelen E. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, openlabel, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):623-630. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30169-9. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28291584.

MEZOTELYOMA TEDAVİ- 'İMMUNOTERAPİ'

- Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonun, sadece kemoterapi (platin-pemetrekset) alan hastalara karşı sağkalım üstün
- Medyan sağkalım immünoterapi kombinasyon tedavisi alan grupta 18.1 ay iken, sadece kemoterapi ile tedavi olan diğer grupta bu süre 14.1 olup istatistiksel olarak anlamlı
- Kemoterapi tedavisine karşı dirençli olan hasta grubunda da immünoterapi ajanlarının etkili

First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial

Paul Baas¹, Arnaud Scherpereel², Anna K Nowak³, Nobukazu Fujimoto⁴, Solange Peters⁵, Anne S Tsao⁶, Aaron S Mansfield⁷, Sanjay Popat⁸, Thierry Jahan⁹, Scott Antonia¹⁰, Youssef Oulkhair¹¹, Yolanda Bautista¹², Robin Cornelissen¹³, Laurent Greillier¹⁴, Francesco Grossi¹⁵, Dariusz Kowalski¹⁶, Jerónimo Rodríguez-Cid¹⁷, Praveen Aanur¹⁸, Abderrahim Oukessou¹⁸, Christine Baudelet¹⁸, Gérard Zalcman¹⁹

Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhair Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):375-386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8. Epub 2021 Jan. Erratum in: *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670. PMID: 33485464

TEDAVİDEN EN AZ 4 HAFTA SONRA!

KEMOTERAPİYE CEVAP ÖLÇÜMÜ

- MPM’da kemoterapiye cevabın değerlendirilmesinde kullanılan “altın standart” bir yöntem bulunmamaktadır
- Malign plevral mezotelyoma (MPM)’da kemoterapiye cevabın belirlenmesinde esas olarak bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır
- MPM’da ölçülebilen lezyonlar için kemoterapi cevabının değerlendirilmesinde halen günümüzde en sık kullanılan yöntem RECIST kriterleridir

TEDAVİDEN EN AZ 4 HAFTA SONRA!

KEMOTERAPİYE CEVAP ÖLÇÜMÜ

- RECIST kriterleri:

En iyi yanıt	WHO	RECIST
Tam Yanıt	Lezyonların tamamen kaybolması; 4 haftada doğrulanmış	Lezyonların tamamen kaybolması; 4 haftada doğrulanmış
Parsiyel Yanıt	%50 azalma; 4 haftada doğrulanmış	%30 azalma; 4 haftada doğrulanmış
Stabil Hastalık	Tam ya da parsiyel yanıt kriterlerini karşılanmıyor	Tam ya da parsiyel yanıt kriterlerini karşılanmıyor
Progresif Hastalık	%25 artış; artıştan önce tam yanıt, Parsiyel yanıt veya Stabil hastalık belgelenmemiş	%20 artış; artıştan önce tam yanıt, Parsiyel yanıt veya Stabil hastalık belgelenmemiş

MEZOTELYOMA TEDAVİ- 'RADYOTERAPİ'



- MPM tedavisinde radyoterapinin yeri olmamakla beraber palyatif amaçlı ağrı kontrolü amacıyla kullanılmaktadır
- Kemik metastazı durumlarında %30-40 ağrıyı azaltıp yaşam kalitesini artırdığı çalışmalarda desteklenmiş
- Kemik metastazı olan sağkalım beklentisi düşük hastalarda bile tek bir 8 Gy radyoterapi verilmesi önerilmiştir
- Ekstraplevral pnömonektomi(EPP) yapılmış olan hastalarda lokal kontrol oranlarını artırmak için ipsilateral yüksek doz hemitorasik radyoterapi yapılması düşünülmelidir

MEZOTELYOMA TEDAVİ- 'CERRAHİ'



Hangi hasta grubuna cerrahi tedavi düşünelim?

- Evre 1 ve bazı 2. evredeki hastalarda
- Mezotelyomanın “Epiteloid tip” olduğu durumlarda ameliyatın hastanın yaşam süresini uzattığını gösteren bilimsel araştırmalar mevcut



- Sarkomatoid veya bifazik malign mezotelyoma
- Evre III ve Evre IV hastalar



Cerrahi fayda sağlamaz

MEZOTELYOMA TEDAVİ- 'CERRAHİ'

Cerrahi Seçenek	Açıklama
ExtraPlevral Pnöminektomi	İpsilateral akciğer, +/- perikard ve diyafram ile birlikte parietal ve visceral zarın en blok rezeksiyonu
Genişletilmiş Pleurektomi Dekortikasyon	Tüm büyük tümörü çıkarmak için parietal ve visceral pleurektomi ile birlikte diyafram ve/veya perikard rezeksiyonu
Pleurektomi Dekortikasyon	Tüm büyük tümörü çıkarmak için parietal ve visceral pleurektomi, ancak diyafram veya perikard rezeksiyonu olmadan
Kısmi Pleurektomi	Tanısal veya palyatif amaçlarla parietal ve/veya visceral zarın kısmi çıkarılması, ancak büyük tümörün geride bırakılması



TEŞEKKÜRLER