



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PLEVRA MALİGNİTELERİNDE F18-FDG PET/BT
GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

Dr. Erkan GÜLER

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2014



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PLEVRA MALİGNİTELERİNDE F18-FDG PET/BT
GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

Dr. Erkan GÜLER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ

BURSA-2014

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Summary.....	iv
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
1. Plevra Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi.....	2
2. Plevra Patolojileri.....	4
3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET/BT.....	28
Gereç ve Yöntem.....	36
1. Hasta Seçimi.....	36
2. PET/BT Görüntüleme.....	36
3. Histopatolojik Veriler.....	38
4. Demografik, Klinik ve Radyolojik Veriler.....	38
5. İstatistiksel Analiz.....	38
Bulgular.....	39
Tartışma ve Sonuç.....	45
Kaynaklar.....	52
Teşekkür.....	60
Özgeçmiş.....	61

ÖZET

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) yaygın görülmeyen ancak prognozu iyi olmayan, plevranın en sık görülen primer malignitesidir. Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi (BT), MPM'da genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak BT'de tespit edilen tüm patolojik görünümlere plevranın daha sık görülen diğer malignitelerinde ve benign plevral hastalıklarda rastlanabilir. Kesin tanı görüntüleme rehberliğinde yapılan perkütan biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konur. Retrospektif özellikteki bu çalışmada plevra lezyonlarının benign/malign ayrımında Fluorodeoksiglukoz (FDG)-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) görüntülemenin önemi, lezyonların metabolik aktiviteleri ile malignite potansiyelleri arasındaki ilişki, MPM'da hastalığın evrenmesinde ve prognozunu belirlemede PET/BT görüntülemenin önemi araştırıldı.

Çalışmamıza plevral malignite ön tanısı veya histopatolojik tanısı ile refere edilmiş tanı/evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi yapılmış toplam 40 hasta dahil edildi. Hastalar PET/BT çekim endikasyonlarına göre iki gruba ayrıldı. 1. grupta plevral kalınlaşma, plevral kitle, plevral effüzyon ve plevral plak gibi konvansiyonel görüntüleme bulguları olan plevral malignite ön tanısı ile refere edilmiş toplam 25 hasta incelendi. Bu hastalarda plevra lezyonlarının histopatolojik sonuçları ile PET/BT görüntülemelerinden elde edilen bu lezyonlara ait Maksimum Standart Uptake Value (SUVmax) değerleri karşılaştırıldı. SUVmax ortalama değeri benign lezyonlarda 2,55 (1,50-6,50); malign lezyonlarda 9,50 (6,20-18,10) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,001$).

2. grupta MPM histopatolojik tanısı olan evreleme amaçlı PET/BT görüntüleme yapılmış toplam 28 hasta incelendi. MPM histopatolojili plevral lezyonlarda ortalama SUVmax değeri 8,05 (4,50-14,20) olarak hesaplandı. 15 hastada (%53,6) metabolik aktivite gösteren mediastinal lenf nodları mevcuttu ve lenf nodlarında ortalama SUVmax değeri 5,20

(1,80-11,90) idi. 7 hastada (%25) uzak metastazla uyumlu hipermetabolik servikal lenfadenopati, kontrilateral akciğer, karaciğer, surrenal gland ve kemik lezyonları mevcuttu. 14 hastada (%50), ortalama 15,5 aylık (6-29 ay) takip süresi boyunca cerrahi ve/veya medikal tedavi sonrası nüks/metastaz gibi progresyon bulgularının geliştiği, 7 hastanın ise hayatını kaybettiği saptandı. Kötü prognozlu bu 14 hastada plevral lezyonların SUVmax ortalama değeri 9,11 ($\pm 2,30$), progresyon bulgusu saptanmayan diğer 14 hastada 6,97($\pm 3,06$) olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,047$).

Bu retrospektif araştırmanın verilerine göre malign plevra lezyonlarının çoğunlukla artmış glukoz metabolizmalarından dolayı yüksek FDG affinitesine sahip oldukları, bununla birlikte aktif enflamatuvar süreçlerin de yüksek metabolik aktivite göstererek maligniteyi taklit edebileceği, FDG tutulum yoğunluğuna göre MPM ile diğer metastatik plevra lezyonlarının ayırıcı tanısının mümkün olamayacağı, metabolik aktivitesi yüksek olan MPM'larda prognozun kötü olacağı, PET/BT görüntülemenin mediastende boyutları 1 cm'nin altındaki lenf nodlarında malign tutulumu öngörebileceği ve uzak metastazları saptamada önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Malign Plevral Mezotelyoma, PET/BT, tanı, evreleme

SUMMARY

Role Of F18-FDG PET/CT Scanning In Pleural Malignancy

Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) is not a common disease however it is the most common primary malignancy of the pleura with bad prognosis. Multislice Computed Tomography (CT) is generally the first preferred scanning method in MPM. However, all these pathologic images detected in CT scans can be seen in the other more common malignancies of the pleura and benign pleural diseases. Final diagnosis is made with the histopathologic examination of the percutaneous biopsy material which is performed with guidance of the scanning. In this retrospective study; importance of Fluorodeoxyglucose (FDG)- Positron Emission Tomography/Computed tomography (PET/CT) scanning for determination of the pleura lesions being benign or malign, relationship between metabolic activities of the lesions and malignancy potentials, importance of PET/CT scanning in determination of the staging and prognosis of the MPM were researched.

Total of 40 patients who were referred with pleural malignancy pre-diagnosis or histopathological diagnosis and scanned with PET/CT for diagnosis/staging purposes were included to our study. Patients were separated into two groups according to their PET/CT scan indications. In the 1st group; total of 25 patients who had conventional scanning findings such as pleural thickening, pleural mass, pleural effusion and pleural plaque and were referred with pleural malignancy pre-diagnosis were examined. In these patients histopathological results of the pleura lesions were compared with maximum Standardised Uptake Value (SUVmax) of these lesions acquired from PET/CT scans. Average SUVmax value in the benign lesions were calculated as 2,55 (1,50-6,50); average SUVmax

value in the malign lesions were calculated as 9,50 (6,20-18,10) and this was accepted as statistically significant ($p < 0,001$).

In the 2nd group, a total of 28 patients who had histopathological diagnosis of MPM and were scanned with PET/CT for staging purposes were examined. Average SUVmax value in the pleural lesions with MPM histopathology was calculated as 8,05 (4,50-14,20). 15 of the patients (%53,6) had mediastinal lymph nodes with metabolic activity and average SUVmax value of lymph nodes were 5,20 (1,80-11,90). In 7 patients (%25); there were hyper-metabolic cervical lymphadenopathy compatible with distant metastasis, contralateral lung, liver, adrena gland and bone lesions. It was observed that 14 patients (%50) have developed progression findings such as post-operative recurrence/metastases during average 15,5 months follow-up period (6-29 months) and 7 patients were deceased. Average SUVmax value in the pleural lesions this 14 patients with bad prognosis was measured as 9,11 ($\pm 2,30$); and average SUV max value in the pleural lesions of the other 14 patients, who had no progression findings were measured as 6,97 ($\pm 3,06$) and this was accepted as statistically significant ($p = 0,047$).

According to the data of this retrospective study it was concluded that; malign pleura lesions have high FDG affinity due to increased glucose metabolisms, however, active inflammatory processes might mimic malignancy by developing high metabolic activity; it is not possible to make differential diagnosis of MPM and other metastatic pleura lesions according to the intensity of FDG involvement; in the MPM with high metabolic activity, the prognosis will be bad; PET/CT scans might predict malign involvement for the lymph nodes smaller than 1 cm at the mediastinum; and they have an important role in detecting distant metastasis.

Key Words: Malignant Pleural Mesothelioma, PET/CT, diagnosis, staging

GİRİŞ

Plevra lezyonları enflamatuvar/enfeksiyöz veya neoplastik olabilir. Enflamatuvar/enfeksiyöz lezyonlar çok daha sık görülmektedir. Malign Mezotelyoma, yaygın görülmeyen fakat prognozu iyi olmayan, mezotel hücrelerinden köken alan, pariyetal ve viseral plevrada nadiren de peritonda bulunan bir neoplazm tipidir. Malign Plevral Mezotelyoma plevranın en sık görülen primer malignitesidir. Yaklaşık olarak hastaların yarısında asbest ile temas öyküsü vardır. Malign Plevral Mezotelyoma tanısı zor olan tıbbi bir sorundur. Bilgisayarlı Tomografi (BT) malign plevral mezotelyomanın değerlendirilmesinde kullanılan temel görüntüleme modalitesi olmasına rağmen benign plevral kalınlaşma ve Malign Mezotelyoma ayırıcı tanısında sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) görüntülemenin Malign Plevral Mezotelyoma'da tanı ve evreleme rolünün yanı sıra klinik yönetiminde de birçok avantajı vardır. PET/BT lezyonların metabolik olarak aktif alanları hakkında bilgi verir. Ayrıca pozitif sonuçlar elde etmek için en uygun biyopsi alanı belirlemeye ve hastaların prognozu hakkında bilgi vermeye de yardımcı olabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar yüksek plevral 18F-Fluorodeoksiglikoz (18F-FDG) tutulumunun anlamlı olarak daha kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

GENEL BİLGİLER

1. Plevra Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

Plevra, akciğer parankimlerini ve toraks boşluğunu saran yarı geçirgen seröz bir membrandır. Akciğer parankimini ve interlober fissürleri saran parça viseral plevra, hemitoraksı iç yüzden saran parça ise pariyetal plevra olarak adlandırılır (1,2). Pariyetal plevra ile viseral plevra arasında oluşan boşluğa plevral boşluk adı verilir. Plevral boşluk içinde, akciğer loblarının karşılıklı geldiği yerde iki viseral plevral yüzey temas ederek interlober fissürleri oluşturur. Diyafragmatik ve kostal pariyetal plevra kostofrenik sinüsü, diyafragmatik ve mediastinal pariyetal plevra karşı karşıya gelerek kardiyofrenik sinüsü yapar (2,3).

Plevra, histolojik olarak bir mezotel hücre tabakası (mezotelyum) ve hemen bu tabakanın altındaki kollojen ve elastin liflerden zengin gevşek bir bağ dokusu olan subplevral konnektif dokudan oluşur (5,6). Bağ dokusunda kan damarları, kapillerler ve lenfatikler yer alır. Genel olarak insanlarda viseral plevranın altındaki bağ dokusu, pariyetal plevranın altındaki bağ dokusundan 2 – 3 kat daha kalındır. Viseral plevra bağ dokusu akciğer parankimine ait interstisyuma uzanır. Pariyetal plevra altında endotorasik fascia vardır. Pariyetal plevra bu fascia aracılığıyla göğüs duvarıyla gevşek bir ilişki kurar.

Potansiyel bir boşluk özelliği taşıyan plevral aralığın üç önemli işlevi vardır. Torasik organların hacimlerinin belirlenmesine katkıda bulunur. Akciğerin kolloba olma eğilimi ile göğüs duvarının dışa doğru çekilme eğilimi plevral aralığın negatif basıncı ile dengelenir. Plevral aralıkta az miktarda bulunan plevral sıvı sayesinde, karşı karşıya gelmiş durumda olan mezotel hücrelerinin yapısal çıkıntıları, solunum hareketleri sırasında, göğüs duvarı ile akciğer arasında kaymayı sağlar. Plevral boşluk parankime gelen fazla sıvının drenaj alanını oluşturur (5-7).

Viseral plevraya ait mikrovasküler dolaşım kanı bronşial arterlerden alır, pulmoner venlere verir. Pariyetal plevra dolaşımı ise kanı interkostal arterlerden alır, sistemik venlere verir. Bu yüzden viseral plevra dolaşımındaki hidrostatik basınç pariyetal plevradaki dolaşıma göre daha düşüktür (5,6).

Her iki plevranın lenfatik drenajı da farklıdır. Viseral plevrada, mezotelyal örtü altında, bağ dokusundan çok zengin bir lenfatik ağ vardır, bu ağ akciğer lenf dolaşımı ile birleşir. Viseral lenfatikler plevral boşluk ile doğrudan ilişki kurmaz. Halbuki pariyetal plevrada, submezotelyal alandaki lenf kanalları mezotel hücreleri arasından stomalarla plevral boşluğa açılırlar. Bu ağızlar plevranın alt kısımlarında çok yoğunlaşır; plevral boşluk bu sayede doğrudan lenfatik akımla ilişki kurmuş olur (5-7).

Mezotel hücreleri 6-12 µm çapında, küboidal yapıda, boşluğa bakan yüzeylerinde çok sayıda küçük yapısal uzantılar (villi) olan çok fonksiyonlu hücrelerdir. Normal şartlarda karşı karşıya gelen iki plevral yüzeyin mezotelyal hücre tabakaları arasında çok ince, 10-15 µm kalınlığında, bir sıvı katmanı oluşur. Plevral sıvı serumun ultrafiltratıdır; hipoonkotikdir; seruma göre çok daha az konsantrasyonda protein, makromolekül ve hücre içerir. Sıvı döngüsü yaklaşık 0.1 – 0.02 ml/kg/saat civarında ölçülmüştür (5,6). Ancak bu dönüşüm günde 1000 ml'ye kadar çıkabilir. Deneysel çalışmalar, plevral sıvının, normal şartlarda, pariyetal plevral seviyedeki sistemik basınca sahip mikrovasküler dolaşımdan, ekstraplevral intertisyuma geçtiğini, oradan da düşük bir basınç farkı ile plevral boşluğa geçiş yaptığını göstermektedir. Viseral plevrada mikrovasküler alan ile pulmoner intertisyum arasında basınç farkı oluşmadığından normal fizyolojik şartlarda sıvı geçişi olmadığı kabul edilebilir. Plevral boşluğa gelen sıvı, esas olarak normal fizyolojik şartlarda, pariyetal plevradan drene edilir. Pariyetal plevradaki lenfatik kanallara açılan ağızlar (stoma) büyük moleküllerin emilimini sağlar, bu moleküller eşliğinde sıvı da emilir; plevral sıvı drenajının % 75'i bu yolla olur. Subplevral lenfatiklerde sıvı akımı ile intraplevral negatif basınç sağlanmış olur. Lenfatik akımı, bir yandan solunum hareketlerinin

sağladığı ekstrensek pompa etkisi, bir yandan da lenfatiklerin duvarındaki düz kasların intrensek aktiviteleri oluşturur. Bu aktiviteler, lenfatiklerdeki kapaklar sayesinde pulsatil bir sıvı akımını oluşturmuş olur; böylece sıvı, basıncın negatif olduğu plevral boşluktan, daha pozitif bir ortama doğru drene olur. Viseral plevrada submezotelyal bağ dokusu kalın olduğundan düşük solute ve su geçirgenliği vardır. Büyük moleküllü maddelerin geçişi mümkün olmadığından, normal fizyolojik şartlarda, viseral plevranın plevral sıvı drenajına katkısı ihmal edilebilir (5,6).

2. Plevra Patolojileri

2.A. Plevral Effüzyon (Plörezi) ve Plöritis

Plevral effüzyon, plevra boşluğunda transüda veya eksüda niteliğinde sıvı toplanmasıdır. Transüda niteliğindeki effüzyonlar tamamen rezorbe olur. Bunun aksine fibrinöz, hemorajik ve süpüratif eksudalar fibröz organizasyon ile iyileşir. Dolayısıyla fibröz yapışıklıklar, plevral kalınlaşma alanları, bazen minimal ve massif kalsifikasyon odakları görülür (4,6-8).

Transüda niteliğindeki sıvıların dansitesi 1015'den azdır. Transüdalar genellikle tuz ve su retansiyonu, hipoalbuminemi, venöz veya lenfatik basıncın artması sonucu oluşurlar. Ancak tümöral plevra sıvılar da düşük bir oranda olsa dahi transüda niteliğinde olabilir. Transüda niteliğinde sıvı varsa hidrotoraks olarak tanımlanabilir. Konjestif kalp yetmezliğine bağlı hidrotoraks plevral effüzyonların en sık görülen nedenidir. Diğer transüda niteliğinde sıvı nedenleri nefrotik sendrom, assit ve vasküler obstrüksiyonlardır (8-10,14,17).

Dansitesi 1020'den yüksek ve inflamatuvar hücreler bulunan eksüda sıvısı plöriti temsil eder (8,11,14). Plevral eksüda oluşturan başlıca nedenler bakteriyal veya viral enfeksiyöz ajanlar (en sık tüberküloz plörezi) ve malignitelerdir (bronkojenik karsinom, metastazlar, mezotelyoma). Daha nadir görülen eksüdatif plöritis nedenleri Sistemik Lupus Eritematosus, Romatoid Artrit, üremi ve torasik cerrahidir(16-18). Kırk yaş

üzerindeki eksüdatif effüzyonu olan bir olguda febril hastalık ve ağrı yoksa, tüberkilin deri testi negatif ise maligniteden şüphe edilmelidir.

Tüberküloz Plörezi

Gençlerde plevra epanşmanının başlıca nedenidir (16,17,19,20). Plörezi daha çok primer tüberküloz döneminde, tüberkülin reaksiyonunun pozitif olmasından birkaç hafta veya birkaç ay sonra oluşur (8). Subplevral kazeöz bir granülomun plevra lenf drenajını etkilemesi veya hastalığın viseral plevraya infiltrasyonu sonucu oluşur. Hematojen yayılımda bilateral plörezi oldukça sık görülür. Tüberküloz plörezinin başlıca klinik belirtileri ateş, göğüs ağrısı ve dispnedir (8).

Bakteriyel Postpnömonik Plörezi

Öncelikle pnömoni gelişir. Bunu, bir komplikasyon olarak plörezi takip eder. Postpnömonik plörezi bir kez oluşunca giderek ilerler ve tedavi edilmezse ampiyeme dönüşebilir (8,10,13,17). Bu hastalarda öksürük, balgam ve ateş gibi pnömoni klinik belirtileri ani ve akut bir başlangıç gösterir. Plörezi komplikasyonu oluşunca dispne, göğüs ağrısı bu belirtilere eklenir ve çoğu kez pnömoni belirtilerini maskeler. Plevrada sıvı oluşması viseral plevranın pnömoni infiltrasyonu ve bakteri istilası ile ilgilidir.

Pnömoni Dışı Enfeksiyonlara Bağlı Plörezi

Pnömoni dışı akciğer enfeksiyonları da plöreziye neden olabilir. Bunların başında bronşektazi ve akciğer absesi gelir. Ayrıca intraabdominal enfeksiyonlar, akut pankreatit, pankreas kistleri, akciğerin fungal hastalıkları, Coxackie grubu virüsler de plöreziye neden olabilir (8,10,13,17).

Ampiyem (Pyotoraks)

Ampiyem, pürülan plevra epanşmanıdır, başladıktan sonra giderek artar ve ciddileşir (13). Ampiyem en çok akciğer enfeksiyonlarının plevraya yayılımı sonrası gelişir. Bunun dışında toraks travmaları, toraks cerrahisi ve subfrenik abse ampiyeme sebep olabilir (13). Pnömoni, akciğer absesi, akciğer tüberkülozu, malignite ve bronşektazi ampiyem komplikasyonunun

başlıca nedenleridir. Pyojen stafilokok, pnömokok ve streptokoklar ampiyemde en çok görülen enfeksiyöz ajanlardır (13,17). Bu bakteriler çoğu kez anaerob bakteriler, gram pozitif ve negatif bakteriler ile birlikte bulunur. Ampiyem başlangıcında akut hastalık belirtileri, yüksek ateş, uykusuzluk, iştahsızlık, anemi vardır. Birkaç hafta sonra parmaklarda çomaklaşma başlayabilir. Bazı vakalarda fibröz yapışıklıklar ampiyemin lokalize veya ankiste olmasına, bazı vakalarda bronş ve plevra boşluğu birleşerek bronko-plevral fistüle sebep olabilir. Daha nadir olarak ampiyem toraks duvarına açılabilir.

Malign Plevral Sıvı

Malign plevral sıvı, eksüdatif plevral sıvı nedenleri içerisinde parapnömonik sıvılardan sonra ikinci sırada yer alır; serilere göre saptanma sıklığı %24–42 arasındadır; tüm plevral sıvıların en az 1/6'sı malign olarak beklenir (14,17,18,21). Geriatrik popülasyonda subakut plevral efüzyonun en sık nedenidir. Malign plevral sıvıdan en sık bronş kanserleri, lenfomalar ve meme kanserleri sorumludur (Tablo 1). Yaygın akciğer kanserlerinin %50'sinde, yaygın meme kanserlerinin %45-50'sinde ve lenfomaların yaklaşık %10-25'inde plevral sıvı gelişmektedir (2,21). Tümörün intraplevral sekresyon ve absorpsiyon dengesini bozması, venöz ve lenfatik akımı engellemesi, tümör hücrelerinin eksüda niteliğinde sıvı oluşturması veya eksüdasyonu provoke etmeleri ve bronş tıkanması nedeniyle paraplöral enfeksiyon plevra sıvısına neden olur (21). Malign plevral sıvıların başlangıcı genellikle sinsidir. Göğüs ağrısı yoktur veya belirsizdir, genellikle ateş yoktur. Dispne en çok görülen klinik belirtidir. Halsizlik ve kaşeksi gibi sistemik belirtiler önemli niteliktedir. Malignitenin oluşturduğu plevral sıvılarda sıvının çoğunlukla hemorajik olması ve torasentez sonrası hızla tekrar toplanması tanıya önemli katkıda bulunan özelliklerdir.

Lenfomalarda sıvı, başlangıçta daha sıklıkla Non-Hodgkin lenfomada görülür, ancak seyirde her iki tipde de plevral sıvı gelişme oranı %30'un üstüne çıkar. Şilotoraks nedeni olarak da lenfomalar %75'lik bir oranı oluştururlar (12,21). Hodgkin lenfoma'da sıvı mediastinal lenfatik

drenajın bozulması, Non-Hodgkin lenfoma'da ise daha çok plevral yüzeylerin tutulması nedeni ile olur.

Meme kanserlerinin yaklaşık yarısında plevral sıvı görülür (21). Bu kanserler genellikle lenfatik yolla metastaz yaparlar. Metastazların sebep olduğu plevra sıvıları genellikle unilateraldir. Çoğunlukla eksuda niteliğindedir ve yaklaşık yarısı hemorajiktir. Mastektomi yapılan vakalarda yıllar sonra metastatik plevra epanşmanı oldukça sık görülür.

Tablo-1: Metastatik malign plevral effüzyon nedenleri (2)

Tümör	Yüzde
Akciğer	36
Meme	25
Lenfoma	10
Over	5
Mide	2
Primeri Bilinmeyen	7

2.B. Pnömotoraks, Hemotoraks ve Şilotoraks

Pnömotoraks, plevral boşlukta hava bulunmasıdır. Spontan, travmatik, yatrogenik, tansiyon ve katameniyal olarak sınıflandırılabilir. Spontan pnömotoraks, kişide altta yatan hiçbir hastalık yok ise primer spontan pnömotoraks; altta yatan KOAH, kistik fibrozis, eosinofilik granülom, silikozis, akciğer kanseri gibi başka bir akciğer hastalığı varsa sekonder spontan pnömotoraks olarak tanımlanır.

Hemotoraks hemorajik effüzyonun aksine plevral boşlukta tamamen kan bulunmasıdır.

Şilotoraks, duktus torasikus'un travmaya sekonder yırtılması veya tümöre bağlı (özellikle Lenfoma) obstrüksiyonu sonucu plevral aralıkta içinde lipid mikrobülleri olan süt gibi beyaz chyle (lenf) toplanmasıdır (12).

2.C. Plevral kalınlaşma ve Plaklar

Plevral kalınlaşma plevranın diffüz kalınlaşmasına verilen addır. Bu kalınlaşma özellikle viseral plevrada olur. Büyük oranda benign olmakla birlikte özellikle malign mezotelyoma ekarte edilmelidir (20). Diffüz plevral kalınlaşmanın diğer iyi bilinen bir nedeni Parkinsonda kullanılan Bromokriptindir. Kalınlaşma lokalize ise buna plevral plak denilir. Plevral plaklar benign hadiselerdir ve hemen daima asbest maruziyeti ile ilişkilidir. Genellikle bilateraldirler ve bazıları kalsifiedir (22).

2.D. Plevra Tümörleri

Plevranın Sekonder Tümörleri

Plevra tümörlerinin büyük çoğunluğu metastatiktir. Akciğer adenokarsinomu ve indiferansiye kanserleri plevraya en sık metastaz yapan kanserlerdir (%40). Ayrıca meme (%20), lenfoma (%10), mide (%5) ve over (%5) tümörleri de plevraya metastaz yapabilir (2,8,21). Metastatik lezyonların radyolojik görünümleri malign mezotelyomadan ayırt edilemez (20). Yaygın plevral kalınlaşma, solid plevral kitle veya nodül şeklinde olabilir. Plevral effüzyon sıklıkla görülür.

Plevranın Primer Tümörleri

Plevranın en sık görülen primer tümörü diffüz malign mezotelyomadır (23).

Plevranın nadir görülen diğer primer tümörleri (25-29,35,36):

Benign:

- Soliter fibröz tümör
- Plevranın kalsifik fibröz tümörü
- Adenomatoid tümör
- Skreerozing Hemanjiyoma

Malign:

- Plevranın Sinovyal Sarkomu
- Plevranın Epiteloid Hemanjiyoendoteliyoması
- Plevranın malign fibröz histiyositom
- Plevral Anjiyosarkoma
- Plevranın kondroblastik osteosarkomu

- Primer düz kas tümörleri
- Epiteloid Anjiyosarkoma
- Primer plevral liposarkoma
- Plevranın primer iskelet dışı Miksoid Kondrosarkomu
- Primer plevral timomalar
- Plevranın primer skuamöz hücreli karsinomu
- Plevranın primer adenoskuamöz hücreli karsinomu
- Primer plevral melanom

2.E. Plevranın Soliter (Lokalize) Fibröz Tümörü

Plevranın soliter (lokalize) fibröz tümörü (SFT) daha önceden mezotelyomanın bir formu olarak değerlendirilmiş ve bu nedenle lokalize plevral mezotelyoma, benign plevral fibrom, fibröz mezotelyoma gibi isimler kullanılmıştır. Ancak histolojik olarak farklı dokulardan kaynaklanması, mezotelyomadaki gibi asbest maruziyetinin olmaması, prognozunun ve tedavisinin farklı olması nedeniyle malign mezotelyomadan ayrılmıştır (30,37). Günümüzde viseral plevranın submezotelyal mezenkimal tabakasından köken aldığı belirlenen bu tümörlerde 'Plevranın soliter fibröz tümörü' deyimini daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Benign veya malign davranış gösterebilirler ve yavaş büyürler. Görülme sıklığı %0.00025 olarak bildirilmiştir (25,26,30,34). Yaş aralığı 5-87 yıldır ve 6.-7.dekadda pik yapar. Çapları 1 cm'den 36 cm'ye kadar ulaşabilmektedir. %80'i viseral plevradan kaynaklanmaktadır. %20 pariyetal plevra, mediasten veya diafragmadan gelişir (30,33,34). Plevraya küçük bir pedikül ile bağlı, plevral boşluğa uzanan subviseral-subplevral ya da küçük bir oranda intrapulmoner yerleşimlidir.

SFT Histogenez

Yayınlanan çalışmalarda %80 oranında güçlü CD34 ekspresyonu olduğu ve keratin negatif olduğu gösterilmiştir. Benign ve malign SFT'lerin her ikisinde de eşit oranda %100 Vimentin vardır. Buna karşın mezotelyomaların %90'ı vimentin ve keratin pozitif, CD34 ise negatiftir. Histopatolojik olarak bu tümörler indiferansiye mezenkimal hücreler,

fibroblastlar, yoğun kollojen bantlar, yer yer hiposellüler, yer yer hipersellüler alanlar içerirler. Üç paterni mevcuttur. En sık görüleni belirgin bir patern göstermeyen formudur. İkincisi hemangiomaperisitoma benzeri patern ve daha az sıklıkla da stratiform, balık sırtı leiomyoma benzeri veya nörofibroma benzeri paternidir.

SFT Patoloji

Genellikle benign olmasına karşın vakaların %12'si malign davranış gösterir (30). Malignitenin en önemli göstergesi çevre dokuya olan infiltrasyondur (30,33,34). Parietal plevra, fissür ya da mediastenden kaynaklanan ve akciğer dokusuna doğru uzanan tümörler daha çok malign özellik gösterir. Genellikle tek bir kitle halinde, yuvarlak ya da oval yapıdadır. Tümör ağırlığı 4-4500 gr arasındadır. İyi sınırlı ve visseral plevra ile çevrilidirler (30). Küçük hemorajik alanlar ve kistik değişiklikler görülebilir. Malign tümörlerde %2'den az oranda karaciğer metastazı, akciğer ve göğüs duvarı invazyonu görülebilir (30). Uzun yıllar sonra bile lokal nüks yapabilirler.

SFT Klinik

Hastaların yarısına yakını asemptomatiktir. Yetişkinlerde kontrol amaçlı çekilen düz akciğer grafilerinde ortaya çıkmaktadır. Semptomlu olgularda kitlenin büyüklüğü ve lokalizasyonuna bağlı öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve %25 hastada enfeksiyon kaynağı olmadan ateş görülebilmektedir. Ayrıca hastaların %35'inde pulmoner hipertrofik osteoartropati, clubbing ve %4'ünde ise hipoglisemi atakları izlenmektedir. Cinsiyet, aile ve asbest maruziyeti ile ilişkisi yoktur. Sıklıkla iyi klinik seyir izler fakat %37'sinde kötü seyir ortaya çıkar. Daha çok kadınlarda görülen hipogliseminin, tümör tarafından salgılanan insülin benzeri peptide bağlı olduğu düşünülmektedir (30). Hipertrofik pulmoner osteoartropati ve intermittan hipoglisemi gibi ekstrapulmoner belirtiler genellikle 7 cm'yi aşan benign SFT'de görülür. Vakaların %8'inde plevral effüzyon da tabloya eşlik eder. İpsilateral plevral effüzyon özellikle hemorajik olanlar genellikle büyük malign tümörlerle ilgilidir. Nadiren Vena Cava Inferior basısı nedeni ile asit ve alt ekstremitte ödemi görülebilir.

SFT Tanı

Genellikle asemptomatik olan bu tümörler tesadüfen çekilen akciğer grafisinde görülür. Tümör akciğer grafisinde solunumla yer değiştirebilir. Toraks BT'de düzgün sınırlı, çevreye invazyon göstermeyen lezyonlar şeklinde görülür (Şekil-1). Tanıda transtorasik iğne aspirasyon biopsisi (TTİAB) ve torakoskopik biopsi yardımcı olmakla birlikte, hastalığın kesin tanı ve küratif tedavisi için çoğunlukla torakotomi gerekmektedir.



Şekil-1: Sağ akciğer alt lobda düzgün sınırlı soliter fibröz tümör

SFT Tedavi

En önemli prognostik faktör tümörün rezeke edilebilirliğidir. Kitlenin total çıkarılması tedavi için yeterli olmakla birlikte nadiren parankimal rezeksiyon gerekmektedir. Tümör komşu akciğer dokusu ve pariyetal plevradan kaynaklanmışsa toraks duvarını da içeren rezeksiyon tercih edilmektedir (30). Bazı benign tümörlerde segmental rezeksiyon ya da lobektomi düşünülebilir. Daha radikal cerrahi, nüks ve metastaza ait bulgular olan infiltratif tümörlerde gereklidir. Postoperatif radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir fakat yararı tartışmalıdır. Histolojisi malign olan lokal invaziv tümörlerde, komplet rezeksiyondan sonra bile nüks yönünden

yüksek risk vardır. Nüks oranı %2 olarak bildirilmesine rağmen, hem malign hem de benign tümörler uzun dönem takip edilmelidir.

2.F. Malign Plevral Mezotelyoma

Malign mezotelyoma %90 plevra olmak üzere, periton ve perikardın seröz yüzeylerinden köken alan, ayrıca nadiren testiste tunika vajinalisten de gelişebilen bir tümördür (23). Malign plevral mezotelyoma (MPM), plevrayı döşeyen mezotel hücrelerinden köken alan, sık görülmeyen, günümüzde standart bir tedavisi olmayan ve prognozu iyi olmayan plevranın primer malign tümörüdür.

MPM Etyolojisi

MPM etiolojisinde bilinen iki önemli neden asbest veya erionit lifleriyle temastır. Bu liflerin solunmasıyla hastalık gelişir. MPM tanısı almış olguların, serilere göre değişiklik göstermekle birlikte, %70-90'ında asbest teması olduğu bildirilmektedir (41,42,54,55,58).

Asbest; metalik olmayan, çoğunlukla lifsi minerallerden oluşmuş malzemeyi tanımlayan ticari bir terimdir. Asbest mineralleri; uzunluk/genişlik oranının üç'den fazla, çapı yaklaşık bir mikron olan birbirine paralel ve ayrılabilen liflerden ibaret morfolojiye, ayrıca bükülebilme, yüksek gerilme kuvvetine, ısısız ve kimyasal korozyona karşı dirençli olması gibi belirli özelliklere sahiptir. Asbest, amfibol ve serpantin diye iki ana gruba ayrılan lifsi yapıda doğal fibröz bir silikattır. Amfibol asbest tipleri olan tremolit, aktinolit, amozit, krokidolit ve antofilit lifleri, serpantin grubunda yer alan krizotil tip asbest liflerine göre daha uzun, daha sert ve biyolojik yıkıma daha dayanıklıdır (54,55,58). Liflerin uzunluğu arttıkça ve eni azaldıkça karsinogenitesi artar, yani ince ve uzun lifler daha güçlü karsinojendir (54,55,58).

Erionit lifleri fibröz bir yapı özelliğine sahip olup asbest liflerine göre çok daha güçlü karsinojendir. Hem asbest, hem de erionitin vücutta malign mezotelyoma dışında başka benign ve malign hastalıklara da yol açtığı bilinmektedir (Tablo 2).

Tablo-2: Türkiye’de asbest ve erionit ile ilişkili hastalıklar (41).

1. Plevral Hastalıklar
 - a. Plevral effüzyon
 - b. Plevral kalınlaşma
 - c. Hiyalinize ve kalsifiye plevral plaklar
 2. Perikardiyal Hastalıklar
 - a. Perikardiyal effüzyon
 - b. Perikardiyal kalınlaşma
 - c. Perikardiyal kalsifikasyon
 3. Akciğer Fibrozisi
 - a. Asbestozis
 - b. Zeolitozis
 4. Malign Hastalıklar
 - a. Malign plevral mezotelyoma
 - b. Malign peritoneal mezotelyoma
 - c. Bronkojenik karsinoma
 - d. Diğer organ kanserleri
 - e. Lenfohematojenoz maligniteler
-

Bazı araştırmalarda mezotelyoma dokuları içinde Simian 40 virüsü (SV40) DNA’sı demonstre edilmiştir. Avrupa ve ABD’de 1950 yılların sonlarında polio aşısı yapılırken kaza ile SV40 virüsünün de kişilere enjekte edildiği öğrenildi. Etiyolojide bir ko-faktör olarak kabul edilen ve bazı insan mezotelyoma hücrelerinde SV40 antijeni veya genetik dizilerinin gösterildiği, MPM nedeni olabileceğine dair son yıllarda artan sayıda yazı yayınlanmasına karşın, ülkemizde bu virüs ekspresyonu gösterilememiştir. Neden olarak, bu virüs ile kontamine polio aşılarının Türkiye’de kullanılmaması gösterilmiştir (43).

MPM Epidemiyoloji

MPM'nın görülme sıklığı bir yıl için milyonda 1 ile 2.2 arasında, tüm dünya için belirlenen ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızı erkekler için 1,3/100.000 kişi/yıl, kadınlar için yılda 0,2/100.000 kişi/yıl olarak bildirilmiştir (44-48) . Yıllık MPM olgu sayısı ABD'de 3 000, İngiltere'de 1000 civarındadır. Asbest temasının az olduğu ülkelerde bu oran daha da düşüktür. Örneğin, Avustralya'da ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızı normal popülasyonda erkekler için 6,6/100 000, kadınlar için 0,7/100 000 kişi/yıl, İsveç'de erkekler için 2,2/100 000, kadınlar için 0,3/100 000 kişi/yıl olarak bildirilmiştir (46-48). Ülkemizde, İnsidans hakkında kesin bilgi vermek güçtür. Türkiye'de MPM insidansına yönelik olarak yapılan en geniş çalışma 2000 yılında yapılmış olup, biyopsi ile tanı konmuş 506 yeni olgu toplanmıştır (49). Bu olguların 464'ü plevral, 42'si ise peritoneal olarak rapor edilmiştir. Kadın/Erkek oranı 0,7 olup (213/293), ortalama yaş sırası ile toplamda 55,6 yıl (24-88 yaş), erkeklerde 55,8 yıl (26-83), kadınlarda ise 55,5 yıl (24-88) olarak bulunmuştur. Asbest veya erionite mesleki temas öyküsü olmayıp, olguların %6'sı (30/506) erionit köylerinden bildirilmiştir. Lifli yapıda olan asbest, ısı ve strese yüksek dayanıklılık gücü nedeniyle uzun yıllar çok sayıda iş kolunda ara madde olarak kullanılmıştır. Tersane, tekstil, fren balatası, izolasyon maddeleri, çatı kaplama maddeleri, yanmaz maddeler ve gaz maskesi imalatında çalışan işçilerde asbest maruziyeti söz konusudur. Bu iş kolunda çalışanlarda asbest teması ile ilgili sağlık sorunlarında krokidolit, amozit ve krizotil tipi asbest lifleri temel rolü oynar (44). Asbest çalışanlarının kıyafetlerine temas yoluyla aile üyeleri belirgin olarak asbeste maruz kalabilirler (meslek dışı). Bunun dışında kırsal alanda, ak toprağın kontamine olduğu asbest lifleri ise esas olarak tremolittir (39,45). Uzun yıllar ülkemizde kırsal alanda yaşayanlar bu aktoprağı, ısı ve su yalıtımı amacıyla evlerin çatısında, duvarlarında ve hayvan barınaklarında yaygın olarak kullanmışlar. Asbest ile çevresel temas olarak bilinen bu temas şekli, 1990'lara doğru belirgin ölçüde azalmıştır. Ülkemizde asbest temasının yoğun olduğu bilinen iller Sivas, Eskişehir, Kütahya, Bilecik,

Yozgat, Diyarbakır'dır (50,51). Nevşehir-Ürgüp civarındaki köylerde ve buralarda yaşayan köylülerde Erionit ile yoğun temas tespit edilmiştir (50). MPM işe ilk girmeye başlayan mesleksi temastan genellikle 20-40 yıl sonra ortaya çıkar (44,46). MPM'nin genel olarak 50-70 yaş aralığında saptanır (45). Asbest veya erionite bağıli çevresel temas kırsal alanda doğumla başlar. Asbeste bağıli MPM olgularında ortalama yaş ülkemizde 50-55 yaş civarındadır (45,54,55). Erionit ile temasa bağıli MPM olgularında ortalama yaş 40-50 yıl yaş aralığı arasındadır (45,54,55).

MPM Patoloji

Asbest lifleri inhale edilip alveoler makrofajlar tarafından fagositozla alındıktan sonra ferröz proteinöz bir materyalle kaplandıkları küçük bronşiol ve alveollerde depolanır. Asbest liflerinin malign hücre dönüşümünü hem arttırdığına hem de başlattığına inanılır. Birkez inhale edilen asbest lifleri yok edilemez ve atılamaz. Dolayısıyla bu bireylerde ömür boyu mezotelyoma riski zamanla artmaktadır.

Mezotelyomalar histopatolojik olarak üç ayrı hücresel tip (alt grup) olarak tanımlanır:

1. Epitelyal tip
2. Sarkomatoid (sarkomatöz, mezanşimal) tip
3. Mikst (epitelial-sarkomatoid) tip

Ayrıca, nadiren rastlanıldığı bildirilen Desmoplastik Mezotelyoma denilen ve bazı yazarlar tarafından sarkomatöz tipin alt grubu olarak da kabul edilen dördüncü bir tip daha vardır. Serilerde, olguların çoğunluğunun epitelyal (%54) ve daha azının da mikst tip (%25) ve sarkomatoid tip (%21) olduğu bildirilmiştir (50,56,58).

MPM'da tümör, patolojik olarak paryetal plevradan köken alarak genellikle bir hemitoraksın alt yarısından başlayarak plevral boşluğa doğru büyür. Bu büyüme sırasında yer çekimi etkisiyle yoğun bir şekilde malign hücreler soyularak diafragmatik plevral yüzey olmak üzere alt plevral yüzeylere dökülür. Böylece implantasyon yoluyla yeni tümöral alanlar oluşur (59,60). Tümör genel olarak lokal yayılarak paryetal plevral yüzeyden göğüs duvarına, diafragma ve diafragma altı alana, viseral

plevraya, mediastene ve mediastinal organlara yayılır. Böylece, olguların çoğunda akciğerleri ve komşu yapıları zırh gibi saran bir tümöral kitle ortaya çıkar (56,59). Tümörün yerleşimi olguların %95-97'sinde tek taraflıdır ve çoğu olguda sağ taraftadır.

Histolojik incelemede epiteloid tip malign mezotelyomaların, özellikle akciğerin adenokanserleri ile ayırıcı tanıları oldukça güçtür. Adenokarsinom ile epiteloid mezotelioma ayırımı için, çeşitli histokimyasal yöntemler kullanılır. Scherpereel ve ark (60) 2010 yılındaki yayınlarında imünhistokimyasal olarak adenokarsinoma ile Epitelyal MPM ayırımı yaparken; Calretinin Mezotelyomada %80-100 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%5-10), CK5/6 Mezotelyomada %60-100 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%2-10 lokal pozitif), Wilms tümör antijen-1 (WT-1) Mezotelyomada %43-93 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%0 pozitif), Podoplanin Mezotelyomada %80-100 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%7 lokal pozitif) olarak belirtmişlerdir. Yine aynı makalede CEA monoklonal Mezotelyomada daima negatif (%0 pozitif) iken adenokanserlerde %50-90 pozitif, CD15 Mezotelyomada %0 pozitif iken adenokanserlerde genellikle %50-70 pozitif, Tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) Mezotelyomada %0 pozitif iken adenokanserlerde %70-85 pozitif olarak belirtmişlerdir (60).

MPM Klinik Bulgular

MPM, klinik belirtiler spesifik değildir. Genellikle klinik belirtiler, tümörün lokal ilerlemesi ile bağlantılıdır. Hastalığın erken dönemlerinde, plevral effüzyon da varsa, dispne ilk belirgin semptomdur. Effüzyon boşaltılırsa, hasta rahatlar. Tümörün göğüs duvarına doğru büyümesi ve interkostal sinirleri tutması ile göğüs ağrısı oluşur. Tümör bazen perikarda invaze olarak perikardial effüzyona yol açabilir.

MPM' de semptomlar:

- Dispne
- Göğüs ağrısı
- Kilo kaybı
- Ateş
- Gece terlemesi
- Karın ağrısı
- Omuz ağrısı
- Öksürük

MPM' de fizik muayene bulguları:

- Plevral sıvı/plevral kalınlaşma muayene bulguları:
Vibrasyon kaybı, matite, solunum seslerin alınamaması
- Tutulan hemitoraksta volüm kaybı
- Frozen chest (donmuş göğüs)
- Tek taraflı çökük hemitoraks
- Abdominal kitle
- Girişim yerlerinde tümör implantasyonu (Göğüs duvarında kitle)
- Horner Sendromu
- Vena Cava Superior Sendromu
- Çomak parmak

MPM Radyolojik Bulgular

MPM radyolojik bulgular, direkt akciğer grafileri (Posterior anterior ve/veya lateral akciğer grafileri), bilgisayarlı toraks tomografi (BTT), ultrasonografi, PET-BT ve MRI ile değerlendirilmektedir.

MPM' de Direkt akciğer grafisi bulguları

- Plevral effüzyon
- Hidropnömotoraks
- Hemitoraksta volüm kaybı
- Plevral kalınlaşma
- Nodüler veya lobüler plevral kitle

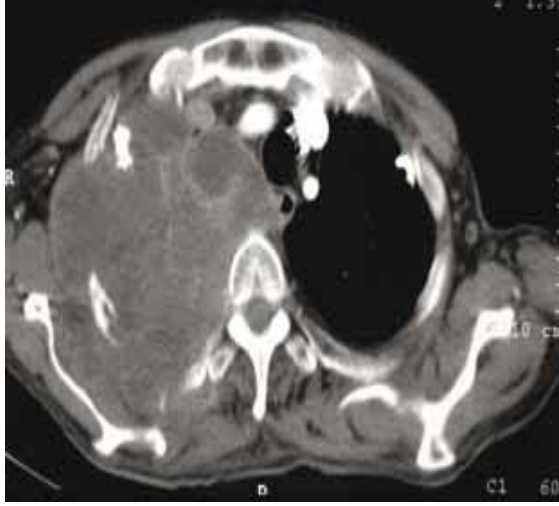
- Kalsifik plevral- diafragmatik plaklar veya fibröz plaklar
- Kot destrüksiyonu
- Parankimal fibrozis
- Kardiomegali
- Perikardial effüzyon
- Nodüler görünüm
- Mediastinal genişleme

MPM'de BTT bulguları (Şekil 2 ve 3)

- Plevral kalınlaşma, mediastinal plevral kalınlaşma
- Çepeçevre plevral tutulum, plevral nodüller
- Düzensiz plevral yüzey
- Plevral effüzyon (massif/loküle)
- İnterlobar fissür kalınlaşması veya kitle
- Hemitoraksda hacim kaybı/hemitorakal hipertrofi
- Kalsifiye plevral plak
- Kosta/vertebral korpus destrüksiyonu
- Round atelektazi, pnömotoraks



Şekil-2: Sağ mediastinal plevral mezotelyoma; komşu mediastinal yapılara invazyon bulguları mevcut.



Şekil-3: Göğüs duvarı ve mediasten invazyonu gösteren mezotelyoma.

MPM Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MPM için BTT kadar etkin bir yöntemdir. MRG ayrıca diyafragma tutulumu, endotorasik fasya tutulumu, perikard tutulumunu BTT'ye göre daha iyi gösterebilir. Ancak çok kesitli-çok kameralı BTT'lere göre bu avantajı azalmıştır (70,91,98,99,101).

MPM Ultrasonografi

Deneyimli bir radyolog sıvının lokalizasyonu, plevradaki kalınlaşma ve nodüleriteyi tespit ederek plevral biyopsi yapılması gereken yerleri işaret edebilir.

MPM'da Ultrasonografi bulguları

- Masif efüzyon
- Plevra kalınlaşması
- Plevral nodüller
- Abdominal yayılımın değerlendirilmesi
- Peritoneal kalınlaşma
- Peritonel kitle
- Perikardial kalınlaşma ve kitle
- Göğüs duvar invazyonun değerlendirilmesi

MPM Laboratuvar Bulguları

MPM'lı hastalarda laboratuvar bulguları spesifik değildir. Kronik hastalık anemisi, sedimentasyon yüksekliği diğer malign hastalıklarda olduğu gibi görülür. Bazı hastalarda trombositoz, hipergammaglobunemi ve eozinofili görülebilir.

MPM Tanı

MPM'de tanı histopatolojik incelemeye dayanır. MPM'da doku tanısı güç olabilir. Balgam sitolojisi negatiftir. Bronkoskopide plevral efüzyon ve kalınlaşmalara bağlı olarak dış bası görülse de endobronşial lezyon görülmez.

MPM Doku temininde kullanılan yöntemler

1. Sitoloji

Hastaların yaklaşık %90'ı plevral efüzyonla başvurduklarından ilk tanı yöntemi sitolojik inceleme için torasentez olmalıdır. Alınan plevral sıvının ana özeliği eksüda niteliğinde ve pleomorfik (seröz, serohemorajik, hemorajik) olmasıdır. Yaklaşık %50 olguda sıvı hemorajik görünümündedir. Sıvıda lenfosit oran yüksektir. Sıvı proteini artmıştır. LDH yüksektir. Ayrıca sıvıda yer yer kümeler halinde toplanmış atipik yapıda mezotelyal hücreler görülebilir. Bu hücreler malign plevral tutulum ve işlev sırasında plevral yüzeyde oluşan hücresel soyulma/dökülme nedeniyledir. Mezotel hücrelerinden oluşan hücre kümelerinin varlığı ve çok sayıda olması, esasen plevral boşluktaki malign tümöral gelişim ve seyrini temsil eder (64,65). Plevra sıvı örneğinde sitolojik inceleme ile tanı şansı son derece düşüktür, yaygın kanaat bu yöntem duyarlılığının %10'un altında olduğudur (59).

2. Kapalı plevra iğne biyopsisi (KPIB)

Plevral patolojilerin tanısı için yaygın olarak Abrams, Cope veya Ramel iğneleri kullanılarak yapılan bir yöntemdir. KPIB en önemli avantajları; komplikasyon oranının düşüklüğü, hastaneye yatış gerektirmemesi, tekrar edilebilme kolaylığı ve ekonomik oluşudur. Ancak alınan örneğin küçüklüğü ve işlemin kör yapılması en önemli dezavantajlarıdır. MPM için tanı duyarlılığı serilere göre %7 ile %71

arasında rapor edilmiş olmakla birlikte, yaygın kanaate göre %40'ın altındadır (59,65,68). KPİB'nin, BTT veya ultrasonografi rehberliğinde yapılması, işlem sırasında da çok sayıda (en az 5) örnek alınması ile tanı oranı %80'nin üstüne kadar çıkabilir (66-68).

3. Torakoskopi

Plevral lezyonlardan görerek, yeterli büyüklükte ve çok sayıda doku örneği alınmasını sağlayan bir yöntemdir. Plevral patolojilerin tanısında etkinliğinin oldukça yüksek, MPM tanısında duyarlılığın %80 civarında olduğu kabul edilmektedir. (59,68,70). Tanı amaçlı torakoskopi kolay, çabuk uygulanabilir, nispeten ucuz ve komplikasyon oranı düşük, plevral yüzeylerin patolojik değişikliklerin görülebilmesine imkan vermesi önemli avantajlarıdır. Torakoskopi'nin diğer avantajları plevral aralıkta tümörün yayımını değerlendirmeye imkan vermesi, yani evrelemedeki etkinliği ve işlem sırasında plöredezis yapılmasına imkân vermesidir. MPM için patolojik yapının makroskopik görünümünün karakteristik birleşme eğilimi gösteren, gri-açık sarı-beyaz renkte, parlak, değişik büyüklüklerde nodüllerden oluştuğu belirtilmektedir. Hastaneye yatış gerektirmesi, sıvısı olmayan veya plevral yapışıklıkları fazla olan hastalarda uygulanamaması dezavantajlarıdır (59,68,70).

MPM Evre

MPM'de tümörün yaygınlığını değerlendirmek üzere ortaya atılmış bir kaç evrelendirme sistemi bulunmaktadır. MPM'nin evrelemesinde uzun bir süre prognoz ile ilişkisi yeterli olmayan Butchart'ın (Tablo 3) sistemi kullanılmıştır. Daha sonra prognoz ile daha iyi ilişki kurulan LJICC'nin (Union Internationale Contrela Cancer) TNM sistemi (Tablo 4) geliştirilmiştir (70). Son olarak en çok kabul gören, MPM tanı ve tedavisinde artan cerrahi işlemlerden öğrenilen yeni bilgilerden sonra IMIG (International Mesothelioma Interest Group), evreleme sistemi (Tablo 5) kullanılmıştır (69,71). Bu sistemin prognoz ile ilişkisi daha iyi olarak kabul edilmektedir. Ancak evrelemeye dikkat edildiğinde, TNM'ye göre bazı noktalarda, özellikle perikard ve lenf nodlarında farklılıklar gösterdiği,

bunların da yeterince ayrımının ancak cerrahi işlemlerle yapılabileceği anlaşılmaktadır (59).

Tablo-3: MPM'de Butchart Evreleme Sistemi

Evre 1: Tümör tek hemitoraksta parietal plevra, akciğer, perikart ve diafragmayla sınırlıdır.

Evre II: Tümör göğüs duvarı, özofagus, kalp, karşı taraf plevrayı tutacak biçimde mediasteni invaze etmiştir, intratorasik lenf bezleri tümör tarafından tutulmuştur.

Evre III: Tümör, diyafragmayı geçerek peritonu invaze etmiştir; karşı hemitoraks plevrası tutulmuştur; Toraks dışında lenf bezi tutulumu da vardır.

Evre IV: Uzak organ metastaz/metastazları vardır.

Tablo 4: MPM'de UICC (Union Internationale Contre la Cancer; Kansere Karşı Uluslararası Birlik) önerisi evreleme sistemi

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Tümörün kanıtı yok.

T1: Primer tümör ipsilateral pariyetal ve/veya visseral plevra ile sınırlı.

T2: Tümör şunlardan birini invaze etmiş: İpsilateral akciğer, diyafragma, perikard, endotorasik fascia.

T3: Tümör şunlardan birini invaze etmiş: ipsilateral göğüs duvarı kasları, kostalar, mediastinal organlar veya dokular.

T4: Tümör şunlardan birine yayılmış: Direkt yayılım ile kontralateral akciğer, plevra, intraabdominal organlar, servikal doku.

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.

N1: Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf bezi metastazı.

N2: Aynı taraf mediastinal lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, internal mammarian, supraklavikular veya skalen lenf bezlerine metastaz.

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

Evre I: T1 N0 M0, T2 N0 M0

Evre II: T1 N1 M0, T2 N1 M0

Evre III: T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N0 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0

Evre IV : T1-4 N3 M0, T4 N0-4 M0, T1-4 N0-4 M1

Tablo 5: MPM'de International Mesothelioma Interest Group (IMIG) önerisi evreleme sistemi

T1:1a: Tümör aynı taraf mediastinal ve diafragmatik plevra da dahil olmak üzere paryetal plevraya sınırlı-visseral plevra tutulumu yok.

T1:1b: Tümör aynı taraf mediastinal ve diafragmatik plevra da dahil olmak üzere paryetal plevrayı tutmuş ve aynı zamanda visseral plevrada seyrek tümör tutulumu var.

T2: Tümör aynı taraf plevral yüzeylerin birini tutacak (paryetal, mediastinal, diafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Diafragma tutulumu, bir araya gelmiş-bütünleşmiş visseral tümörler (fissürler dahil), tümörün visseral plevradan akciğer parankimine uzanması.

T3: Lokal ileri, ancak potansiyel rezektabl tümör: Tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (paryetal, mediastinal, diafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Endotorasik fascia tutulumu, mediastinal yağ dokusuna yayılım, göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılan ancak tam olarak rezektabl soliter tümör, perikardın transmural olmayan tutulumu

T4: Lokal ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümör: Tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (paryetal, mediastinal, diafragmatik, visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Göğüs duvarına diffüz

yayılım veya multifokal tümör odakları (kosta destrüksiyonu var veya yok), peritona direkt transdiafragmatik yayılım, karşı taraf plevraya direkt yayılım, bir veya birden fazla mediastinal organa direkt yayılım, vertebral kolona direkt yayılım, perikard sıvısı ile birlikte ya da değil perikardın iç yüzeyine yayılım veya miyokard tutulumu

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor,

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok

N1: Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf bezi metastazi.

N2: Subkarinal ya da aynı taraf mediastinal veya internal mammarian lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, internal mammarian, aynı veya karşı taraf supraklavikular lenf bezlerine metastaz

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor,

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

Evre I: Ia:T1a N0 M0, Ib:T1b N0 M0

Evre II: T2 N0 M0

Evre III: T3 N0-2 M0, T1-3 N1 M0, T1-3 N2 M0

Evre IV: T4 N0-3 M0-1, T1-4 N3 M0-1

MPM Prognoz

MPM'nin prognozu, genel olarak kötüdür. Yaşam süresi serilerde değişmekle birlikte 6-17 ay arasında, ortalama 12 ay altında verilmektedir (24,72-74).

Tablo-6: MPM'de iyi prognostik parametreler (59,75-77).

1. Epitelyal tip
 2. Kadın cinsiyet
 3. Erken evre
 4. Karnofsky performans indeksi yüksek olanlarda
 5. Az kilo kaybı (<%5)
 6. Genç hastalar (<50 yaş)
 7. Düşük trombosit
 8. PET' de düşük SUV değeri
-

Tablo 7: MPM'de kötü prognostik parametreler (59,66).

1. Serum LDH seviyesi >500 IU/L
 2. Serum trombosit sayısı >400,000/mL
 3. Göğüs ağrısı
 4. Erkek cinsiyet
 5. Yüksek kan beyaz küre sayısı
-

MPM Tedavi

MPM Cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapiye rağmen hala kürabl olmayan ölümcül seyreden bir hastalıktır. Hastalar genellikle 6-17 ay arasında yaşamaktadır (71,105,127). MPM tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, kombine tedavi seçenekleri denenmiştir.

Malign Plevral Mezotelyoma'da Tedavi Yöntemleri

MPM Kemoterapi

MPM'da tek ajan tedavilerde cevap oranı sıklıkla %20'nin altındadır. Antrasiklinler, alkilleyici ajanlar, platinler diğerlerine göre daha etkin olarak sınıflandırılmıştır. Kombine ajanlarla yapılan kemoterapilerde ise cevap oranları biraz daha yüksek, genel olarak %20-30 arasında bulunmuştur. Gemsitabin, vinorelbin, dosetaksel, paklitaksel, irinotekan'ın tek veya kombine denendiği çalışmalarda bulunan sonuçlar eski rejimlere

göre üstünlük göstermemektedir (77). Az sayıdaki MPM olgusunda (kemoterapi alanlar içinde yaklaşık %25-30) yaşam süresi anlamlı olarak uzamaktadır (75). 2003 yılına kadar MPM tedavisinde standart bir tedavi olmayıp büyük çoğunluk hastada sadece palyatif yaklaşımlarla yetiniliyordu. Bu tarihe kadar genellikle küçük hasta grupları ile faz II çalışmalar mevcuttu. Vogelzang ve arkadaşları 2003 yılında, 226 ileri evre MPM'lı hastaya cisplatin+pemetrexed ile 222 hastaya sadece cisplatin verildi. Cisplatin artı pemetrexed alan grupta sadece cisplatin alan gruba göre daha uzun median sürvey tespit ettiler (12.1 aya karşılık 9.3 ay, $p = 0.02$). Objektif tümör cevap oranı kombine grupta %41 iken cisplatin alan grupta %17 idi ($p < 0.0001$). Bir yıllık sağ kalım oranı kombinasyon grubunda daha iyi (%50.3 vs %38.0, $p = 0.012$) bulunmuştur (76). Bu çok merkezli randomize çalışmadan sonra Pemetrexed (Alimta) MPM tedavisinde yeni bir standart olarak kabul edilmektedir.

MPM Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı, olabildiği kadar tümörlü dokuyu rezeke etmek, hastanın semptomlarını gidermek veya azaltmaktır. MPM'de cerrahi için son derece iyi bir hasta seçimi önerilir, ancak %1-5'ine radikal cerrahi tedavi uygulanmaktadır. MPM'li olgulara klinik ve radyolojik olarak iyi bir preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Son üç ayda miyokard enfarktüsü geçirmemiş olma, hayatı tehdit eden bir kardiyak problemin olmaması, tümörün bir hemitoraks dışına yayılmamış olması, mediastinal lenf bezlerine invazyon olmaması gerekir. Eğer plöropnömenektomi yapılacaksa, prediktif FEV 1 değeri 1.2 litrenin üzerinde, DLCO > %50 olmalıdır. Ayrıca ekstraplevral pnömonektomi için evre I hasta, epitelyal hücre tipi, yüksek performans indeksi genel olarak tercih edilir (60,61).

MPM'nin tedavisinde kullanılan yöntemler aşağıdaki gibi özetlenebilir;

1. Plörektomi / Dekortikasyon (P/D): Sadece plevradaki tümör mümkün olduğunca geniş bir şekilde çıkarılır

2. Ekstraplöröl Pnömenektomi (EPP): Akciğerin, parietal plevra, perikard ve diafragma ile beraber enblok rezeksiyonudur. EPP uygulaması zor bir tekniktir ve mortalite oranı P/D'den fazladır.

Mediastinal lenf bezlerinin varlığı, mediastinal ve diyafragmanın invazyonu, sarkomatoid veya mikst histoloji, prognozu olumsuz etkilemektedir. Plörektomi'nin mortalitesi %5'ten azdır. Median sağ kalım 9-21 ay arasında değişmektedir. EPP'de ise, ameliyat mortalitesi %5-7 arasında, 2 yıllık sağ kalım süresi ise, %20-%58 arasında değişmektedir (60).

MPM Radyoterapi

Tedavi amaçlı eksternal radyoterapinin geniş bir alana uygulama gereği vardır. Göğüs duvarına yapılacak bu radyoterapinin dozu oldukça yüksek olmalıdır, dolayısıyla yan etki oranı yüksek, toleransı zor, antitümöral duyarlılık da iyi değildir (77). Eksternal radyoterapi, MPM'de yalnızca ağrı kontrolü amacıyla ya da plevra biyopsi, torakoskopi ve torakotomi yapılan hastalara, giriş yerinde tümör implantasyonunu önlemek için koruyucu radyoterapi yapılması önerilebilir.

MPM Destek Tedavisi

Hastalık özellikle epitelyal tipte 17 aya kadar uzayan bir yaşam süresi gösterdiğinden, iyi bir destek tedavisi gereklidir. Destek tedavisini üç ana başlıkta toplayabiliriz:

1. Sıvının kontrolü.
2. Ağrının kontrolü.
3. Beslenme.

Sıvı kontrolü genellikle plöredesisle yapılır. Plöredesisin amacı tekrarlayan intraplevral sıvı birikimini durdurmak ve bunun yaptığı nefes darlığını gidermek için kimyasal veya mekanik araçlar kullanılarak, visseral ve parietal plevra yapraklarının yapışmasını sağlamaktır. Kullanılan araçlar ile, intraplevral inflamasyon ile plevral yaprakların yapışması sağlanarak semptomatik olabilecek intraplevral effüzyonun tekrar toplanması engellenir. Yapılacak plöredesisin etkili olabilmesi için akciğerin, intraplevral boşluğu dolduracak kadar ekspansiyon olması gereklidir. Plöredesis için en etkili ajanların başında, asbest içermeyen talk pudrası gelmektedir. Akciğer tam olarak ekspansiyon olamaz ise, tüp torakostomisi ve plöredesisin bir anlamı yoktur. Uygulanan interkostal tüp

uzun süre intraplevral aralıkta kalacağı için, yabancı cisim gibi etki yapacak, kontaminasyon ve sonunda ampiyem oluşması riski ortaya çıkacaktır. Bu nedenle, böyle hastalara Denver Pleuröplevral kateter gibi özel plevral katater konulabilir. Ağrı kontrolünde basamaklı tedavi kullanılır. Önce normal analjezikler, yeterli olmazsa antiinflamatuvar, düşük doz steroid, antidepresan ve uyku desteği, yeterli olmazsa yüksek dozlara çıkılabilen oral narkotik analjezikler ve nihayet parenteral narkotik analjezikler verilir. Amaç, hastaya ağrısız bir uyku sağlamak, dinlenirken, ayakta ve hareket sırasında ağrı olmamasını sağlamaktır. Çok şiddetli yan ağrısı olan ve önerilen tedavilerden yarar görmeyen hastalarda peruktan servikal kordotomi işlemi ağrıyı keserek hastayı çok rahatlatılabilir (80). Beslenme desteği ise diğer malign tümör hastalarında olduğu gibi MPM' da da genel kurallara uygun olarak yapılır.

3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET/BT

PET'in radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel metabolik görüntüleme sağlamasıdır. Görüntüleme için uygun pozitron saçılımı yapan bir radyoizotopla işaretli, incelenecek metabolizmaya spesifik bir molekül, substrat ya da ilaçtan oluşan radyofarmasötik kullanılır (Tablo 8). Onkolojik çalışmalarda en sık Flor-18 işaretli glukoz analogu olan Flourodeoksiglukoz (FDG) kullanılmaktadır.

Tablo-8: PET'de kullanılan pozitron yayan radyoizotoplar

Radyoizotop	Yarı ömür (T ½; dakika)
F-18	110
C-11	20
N-13	10
O-15	2

FDG hücre içine endojen glukoz gibi glukoz taşıyıcı proteinler (GLUT) ile aktif transport yoluyla girer. Bu işlemde GLUT-1 başlıca rolü oynar (80). Hücre içine giren FDG sitoplazmada glikolitik yola girerek heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfata fosforillenir. Ancak bu bileşik fosfoglukoz izomeraz enziminin substratı olmadığı için glikolitik yolda ilerleyemez ve FDG-6-fosfat hücre içinde birikir. FDG-6-fosfat hücre içinde glukoz-6-fosfataz ile tekrar FDG'ye dönüştürülerek hücre dışına çıkabilir ve böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Glukozdan farklı olarak tubuler reabsorbsiyona uğramaz.

Normal dokularda açlık durumunda, insüline bağımlı glukoz transport mekanizmasına sahip dokularda yağ asidi veya keton cisimleri gibi alternatif enerji yolları kullanılır. Hipoksik dokular süreklilik arzeden artmış glukoz tüketimini karşılamak için enerji kaynağı olarak anaerobik glikolizi kullanır (81). Yeterli oksijen varlığında bile hızlı replike olan kanser hücrelerinde glikoliz ana metabolik yoldur (82). Bu durum ilk kez 1930 yılında Warburg (81) tarafından gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak genetik mutasyonlar sonucu membran glukoz transport reseptörlerinin ve glikolitik enzimlerin artmış ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (84). Kanser hücrelerinde glikolitik yolun ve buna bağlı olarak hücre içine glukoz transportunun artış derecesi, tümörün agresifliği ve metastaz potansiyeli ile doğru orantılıdır. FDG, bu prensiple tümör görüntülemeye benzersiz bir metabolik ajan olarak kullanım alanına sahiptir. Açlık fazında intravenöz FDG uygulaması sonrasında gerçekleştirilen PET görüntülemeye tümör dokularında normal dokulara göre artmış tutulum odakları saptanır. Saptanan bu odakların malignite açısından değerlendirilmesi FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat sonra elde edilen görüntülerin görsel olarak değerlendirilmesi ve görüntülerden hesaplanan, normalize edilmiş hedef/zemin aktivite oranını yansıtan ve yarı niceliksel bir değer olan SUV_{max} ile birlikte elde edilen görüntülerin niteliğinin görsel olarak yorumlanması ile yapılır. SUV_{max} FDG'ye ait standart tutulum değerinin İngilizce karşılığı olan "Standard Uptake Value" ifadesinin kısaltılmış

halidir. SUV_{max} PET veya PET/BT cihazlarının içerdği yazılım tarafından aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$SUV_{max} = C / (ID / w)$$

Bu formülde **C**: seçilen ilgi alanında Bq/ml ya da mCi/ml cinsinden FDG konsantrasyonunu, **ID**: Bq ya da mCi cinsinden hastaya enjekte edilen toplam FDG dozunu ve **w**: hastanın kg cinsinden ağırlığını ifade etmektedir. Genelde SUV_{max} değeri 2,5'tan büyükse, kesinlik taşımamakla birlikte malignite şüphesi taşır ve biyopsi gerektirir. Çeşitli çalışmalar SUV_{max} değerinin malignite potansiyeli ve prognozu tahmin etmede bağımsız bir öngörü aracı olduğunu ve kullanıcılar arası değişkenliğinin diğer yöntemlere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (85-87).

PET akciğer kanseri evrelemesinde ve soliter pulmoner nodüllerin (SPN) değerlendirilmesinde 1998 yılında ABD'de klinik kullanım onayı almıştır. Aynı yıl PET tarayıcı BT ile birleştirilmiş, yapılan çalışmalarda alınan başarılı sonuçlardan sonra kombine PET/BT cihazları 2001 yılından itibaren ticari olarak üretilmeye başlamıştır. Böylece vücudun kafa tabanı ile uyluk proksimali arasında kalan kesimi 15-25 dakika gibi kısa süre içerisinde tek seferde ve aynı şartlar altında PET ve BT görüntüleri ayrı ayrı elde edilebilmekte ve bunların kombine edilmiş görüntüleri (füzyon görüntüleri) bilgisayar yardımıyla kolaylıkla oluşturulabilmektedir. Yapılan çalışmaların ışığında günümüzde PET/BT, birçok kanser türünün evrelemesi, yeniden evrelemesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, kemosensitivitenin belirlenmesi, primeri bilinmeyen kanserlerde primer odak araştırılması, paraneoplastik sendromlarda malignite araştırılması, ayrıca onkoloji dışı myokardial perfüzyon ve viabilite çalışmaları, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavi seçiminde non-invaziv metabolik görüntüleme yöntemi olarak geniş klinik kullanım alanı bulmuştur (88,89).

Malign Plevral Mezotelyoma' da PET ve PET/BT görüntüleme

Kompleks morfolojik yapısı nedeniyle görüntüleme yöntemleri için zor bir hastalık olmasına rağmen, MPM'da gerek tanı ve evrelemede, gerekse takipte hem radyolojik (direkt röntgen, BT ve MRG), hem de sintigrafik (PET, PET/BT ve SPECT/BT) yöntemlere sıklıkla gereksinim

duyulur. Tüm plevral ve diyafragmatik yüzeylerin morfolojisini detaylı olarak ortaya koyan multiplanar görüntü veren çok kesitli BT, MPM'da genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Tek taraflı plevral efüzyon, mediastinal plevrada kalınlaşma, 1 cm'den büyük plevral nodüller ve interlober fissürlerin kalınlaşması en sık rastlanan BT bulgularıdır (90). Kalsifiye plevral plaklar da izlenebilir. Ancak tüm bu görünümlemler plevranın diğer malignitelerinde ve benign plevral hastalıklarda da (asbestoz, enflamasyon, enfeksiyon, tüberküloz gibi) gözükabilir (91). Bu nedenle BT özellikle hastalığın tedavi edilebilir olduğu erken safhalarda malign-benign ayırımında yetersizdir. Daha önceden plörödez veya cerrahi girişim uygulanmış olan hastalarda da oluşan enflamatuvar ve fibrotik değişiklikler nedeniyle BT'nin tanısasal etkinliği belirgin olarak azalmaktadır.

Morfolojik yapıdan çok hastalığın metabolik aktivitesini ortaya koyan F18-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) ile PET/BT görüntüleme malign plevral tutulumun tanısında BT'den daha başarılıdır. MPM'ların çoğunlukla artmış glukoz metabolizmalarından dolayı yüksek FDG afinitesine sahip olmaları FDG-PET'in tanısasal etkinliğini artırır. Genellikle hastalığın tuttuğu kalınlaşmış plevral yüzeyler orta-yüksek derecede FDG birikimi ile PET görüntülerinde kendini gösterir. Sarkomatöz tip MPM, diğer tiplerden genellikle daha yüksek yoğunlukta FDG tutar (92). Tüm plevrayı çevreleyen veya fokal nodüler ya da fokal lineer tarzda FDG tutulum alanları görülebilir (93). Üçüncü saat geç görüntülemeye göre daha belirginleşir (93). FDG tutulum yoğunluğuna veya şekline göre MPM alt tiplerinin ayırıcı tanısı, MPM ile adenokarsinom ya da sarkom ayırıcı tanısı mümkün değildir.

Malign-benign plevral lezyon ayırımında FDG-PET'in duyarlılığı %90-95, özgüllüğü %75-80 olarak verilmektedir (94). Ancak aktif granülatöz ve enflamatuvar süreçler de yüksek metabolik aktivite göstererek tümörü taklit edebilir. Talk plörödez uygulanması, enflamatuvar plörit, benign asbest plakları ve tüberküloz plörit en sık rapor edilen yalancı pozitiflik nedenleridir (94). Özellikle talk plörödez uygulanması yıllar süren yalancı FDG-PET pozitifliğine yol açmaktadır (95). Ayrıca, PET teknolojisinin kısıtlı

uzaysal rezolüsyona sahip olması nedeniyle bu yöntemde küçük hacimli tümörler atlanabilmektedir. Bunun haricinde epitelyal tip MPM'nin FDG afinitesinin diğer alt tiplerden daha düşük olduğu ve nadiren de olsa yanlış negatif PET sonucuna neden olabileceği bilinmektedir (97).

MPM'de kesin tanı görüntüleme rehberliğinde yapılan perkütan biyopsi materyalinin histolojik incelenmesi ile konur. Yeterli örnekleme ve immunohistokimyasal incelemeye rağmen tanı koymak zor olabilmektedir. FDG-PET görüntülemede metabolik olarak en aktif olan bölgelerden biyopsi yapılması örnekleme doğruluğunu önemli ölçüde artırır.

Doğru tedavi seçimi için doğru evreleme yapılması elzemdir. Enternasyonal Mezotelyoma İlgili Grubu (IMIG) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemi potansiyel olarak rezektabl hastalığı bulunan hastalarda kullanılır, ancak bu sistem ağırlıklı olarak cerrahi bulgulara göre tasarlanmış olup, görüntüleme yöntemlerine tam uyarlanabilir durumda değildir (96). Evre IV hastalık (T4 veya N3 veya M1 olması) hastalığın rezeke edilebilir olmadığını belirtir. T evrelemede genellikle çok detektörlü BT ilk tercih edilen yöntemdir (98). Göğüs duvarı, mediasten, diyafram, abdomen ve retroperitoneal alan invazyonları BT ile genellikle kolayca belirlenir. Yağ planların silinmesi, interkostal kasların invazyonu ve kostaların infiltrasyonu veya kemik destrüksiyonu izlenmesi ile göğüs duvarı invazyonunu düşündürür. Mediasten invazyonu da aradaki yağ planların silinmesi veya mediastinal yapılarda direkt invazyon görülmesi ile ortaya konur. MRG BT'nin şüphede kaldığı durumlarda göğüs duvarı, diyafram ve perikard invazyonunu ayırmada önemli katkı sağlayabilmektedir (98). T evrelemede görüntüleme yöntemlerinin esas rolü inoperabl olan T4 hastalığı potansiyel olarak operabl olan T1-3 grubundan ayırmaktır. Göğüs duvarına diffüz yayılım veya multifokal tümör odakları (kosta destrüksiyonu var veya yok) olması, periton yayılımı, karşı taraf plevraya direkt yayılım, mediastinal yapılara direkt yayılım, vertebral kolona direkt yayılım ve perikardın iç yüzeyine yayılım veya myokard tutulumu T4 tümörü gösterir.

N evrelemede N3 hastalık (karşı taraf mediastinal, internal mammarian; aynı veya karşı taraf supraklavikular lenf bezlerine metastaz) olması inoperabilite kriteridir. BT ve MRG'de 1 cm'den büyük lenf nodu görülmesi metastaz düşündürür. Ancak boyut yaklaşımının yanıltıcı olduğu pekçok araştırmada ortaya konmuştur. FDG-PET ile 1 cm'den küçük olduğu halde metastatik olan ya da mediastinoskopi ile ulaşılamayan istasyonlardaki lenf nodu metastazları ortaya konabilir. Ancak N evrelemede FDG-PET/BT ile de hayal kırıklığı yaratan sonuçlar elde edilmiştir (99,100). Yine de atipik lenfatik metastazların (internal mammarian, kardiyofrenik, retrokrural vb.) nispeten sık görülmesi nedeniyle PET/BT invaziv evrelemeye yol gösterme açısından çok yararlıdır (101).

M evrelemede uzak metastaz olması inoperabilite kriteridir. MPM'de akciğer, karaciğer, böbrek, surrenal ve beyin metastazları görülebilmektedir. Bir tüm vücut görüntüleme modalitesi olan FDG-PET/BT, M evrelemede diğer yöntemlere bariz üstünlük göstermektedir (99). FDG-PET ile önemli oranda hastada bilinmeyen uzak metastazlar ortaya konarak gereksiz cerrahi girişimlere engel olunabilmektedir(100).

Evrelemede PET ve PET/BT sonuçları lokal tümör invazyonu saptanmasında (T evreleme) konvansiyonel FDG-PET'in duyarlılığı %19 olarak verilirken (100); entegre PET/BT ile yapılan çalışmalarda ise duyarlılık %67 ve %78 bulunmuştur (99,102). Kısıtlı fokal nodüler veya fokal lineer tutulum alanları erken evre hastalığı, tüm plevrayı çevreleyen diffüz tutulum ise ileri evre hastalığı düşündürür. T evrelemede PET/BT'nin yapabileceği en önemli katkı hastalığın metabolik olarak en aktif yerini tespit ederek biyopsi yerinin seçilmesidir. Yüksek rezolusyonlu multiplanar rekonstrüksiyona rağmen gerek çok kesitli BT'lerde gerekse çok kesitli BT entegre edilmiş PET/BT'lerde MPM'nin transdiyafragmatik yayılımını belirlemede doğruluk suboptimaldir. Rice ve grubunun çalışmasında görüntülemelerle 109 hastanın sadece 3'ünde (%3) transdiyafragmatik invazyon bulunurken, preoperatif laporoskopide 10/109 (%9) hastada transdiyafragmatik metastaz ortaya konmuştur (103).

Mediastinal lenfatiklerde metastaz varlığı kötü prognoz işareti olup birçok merkezde ekstraplevral pnömonektomi için kontraendikasyon kabul edilmektedir. N evrelemede PET duyarlılığı yetersiz olup, konvansiyonel PET için %11, entegre PET/BT için ise %38 ve %50 bulunmuştur (99,102). Bu nedenle ekstraplevral pnömektomi planlanan hastalarda invaziv N evreleme gereklidir. MPM'da PET ve PET/BT'nin esas rolü ekstratorasik metastazların tespit edilmesidir (104). Son dönem yapılan bir araştırmada preoperatif değerlendirmede hastaların %25'inde PET/BT ile uzak metastazlar tespit edilmiş ve bu hastaların yarısından fazlasında bu metastazlar diğer yöntemlerle bulunamamıştır (99). Diğer bir çalışmada 12/49 (%29) hastada uzak metastazlar ve T4 nedeniyle PET/CT sonuçları gereksiz cerrahi girişimi önlemiştir (102).

PET ile evrelemenin yaşam süresini tahmin etmede bir rolü olmadığı; ancak metabolik olarak aktif tümör volümünün kötü prognozu belirlemede istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaştığı bildirilmiştir (105).

Birçok tümörde kemoterapi ve radyoterapiye yanıtın belirlenmesinde FDG-PET gittikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bazı tümörlerde veriler kemoterapinin erken döneminde elde edilen PET bulguları ile sonuçtaki tedavi yanıtının önceden tahmin edilebileceğini ortaya koymuştur. Mezotelyoma'da bu konuda bir prospektif çalışma yapılmıştır (106). Çoğunluğu (%91) epitelyal tip olan 20 mezotelyomalı hastada ikinci kür kemoterapi sonrası FDG-PET'de izlenen metabolik yanıt ile tedavi bitimindeki (genellikle 6 kür sonrası) BT ile elde edilen nihai morfolojik yanıt karşılaştırılmıştır. Yanıt belirlemede PET için EORTC kriterleri (tümör FDG tutulumunda tedavi öncesi çalışmaya göre >%25 azalma), BT için ise RECIST kriterleri kullanılmıştır. BT kriterlerine göre 3 (%14) hastada parsiyel yanıt, 13 (%59) hastada stabil hastalık ve 6 (%27) hastada progresyon tespit edilirken, PET'de 8 (%40) hasta "erken metabolik yanıtlı", 12 (%60) hasta ise "metabolik olarak yanıtızsız" bulunmuştur. Radyolojik olarak tedaviye yanıt veren tüm hastalar metabolik yanıt veren grupta iken, radyolojik yanıtızsız olanların tümü metabolik olarak da yanıtızsız grup içinde yer almıştır. Radyolojik olarak

stabil hastalık olan grupta ise PET ile değişken SUV değerleri elde edilmiştir (\geq %53 ile +%148). Erken metabolik yanıt ile progresyon zamanı arasında iyi korelasyon (yanıtlılarda ortalama 14 ay'a karşın, yanıtsızlarda 7 ay) gösterilirken, BT'ye dayalı yanıt ile progresyon zamanı arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Ayrıca metabolik yanıt gösteren hastalarda genel sağkalım (ortalama 15,1 ay) diğer gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p= 0.07$).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Hasta Seçimi

Retrospektif özellikteki bu çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer tıp Anabilim Dalı'nda plevral malignite ön tanısı veya histopatolojik tanısı ile refere edilmiş tanı/evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi yapılmış 24'ü erkek 16'sı kadın, toplam 40 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 60, yaş aralığı ise 47-82 arasında idi. Hastalar PET/BT çekim endikasyonlarına göre iki gruba ayrıldı. 1. grupta plevral kalınlaşma, plevral kitle, plevral effüzyon ve plevral plak gibi konvansiyonel görüntüleme bulguları olan, plevral malignite ön tanısı ile refere edilmiş tanı, evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi yapılmış toplam 25 hasta incelendi. 2. grupta Malign Plevral Mezotelyoma histopatolojik tanısı olan evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi yapılmış toplam 28 hasta incelendi. 1. grupta plevral lezyonlara ait histopatolojik veriler PET/BT görüntülemelerinden elde edilen SUVmax değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. 2. grupta PET/BT bulguları demografik, klinik, radyolojik ve histopatolojik veriler ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (6 Eylül 2011 tarihli, 2011-17/5 nolu Etik Kurul Onayı).

2. PET/BT Görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın PET/BT görüntülemeleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Biograph 6 LSO FDGPET/BT tarayıcı (Siemens, Almanya) ile gerçekleştirildi ve tüm hastalara rutin PET/BT görüntüleme protokolü uygulandı. Bu protokole göre görüntüleme öncesi son iki günde hastaların aşırı fizik egzersizden kaçınmaları ve soğuğa maruz kalmamaları önerildi. En az altı saatlik açlık sonrası tüm hastaların serum glukoz ölçümleri yapıldı ve serum glukoz

düzeyi 180'nin üzerinde bulunan hastaların PET/BT görüntülemesi kan şekeri regülasyonu amacıyla ertelendi. FDG dozu 0,15 mCi/kg olacak şekilde intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 50-70 dakika boyunca dinlendirildi. Hastalara herhangi bir medikasyon, intravenöz ya da oral kontrast madde uygulanmadı. BT görüntüleme, 6 kesitli, çok detektörlü spiral tarayıcıda, 130 kV, 40-110 mAs (bu değer üretici firmanın kullandığı yazılım tarafından çekim yapılan hasta ve incelenen bölgeye göre otomatik olarak belirlenmektedir), pitch 6 değerlerinde gerçekleştirildi. BT görüntülemesinin hemen ardından her yatak pozisyonunda 3 dakika olmak üzere, kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut kesimini içine alan 3 boyutlu PET görüntüleme yapıldı. Elde edilen PET verileri iteratif rekonstrüksiyon yöntemi ile işlenerek atenüasyon düzeltilmesi yapılmamış ve BT'ye dayalı atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerine dönüştürüldü.

Tüm hastaların PET/BT görüntüleri en az bir nükleer tıp uzmanı ve bir kıdemli nükleer tıp asistanı tarafından rutin değerlendirme prosedürü çerçevesinde raporlandı. Bu prosedür kapsamında, atenüasyon düzeltilmesi yapılmış ve yapılmamış multiplanar PET, BT ve PET/BT füzyon kesitleri, maksimum yoğunluk izdüşümü (maximum intensity projection=MIP) PET görüntüleri, bilgisayar yazılım programı kullanılarak (esoft Workstation, SyngoMI, Siemens) LCD monitör üzerinde incelendi. Değerlendirmede, görüntüleme öncesinde hasta dosyası ve hasta ile doğrudan görüşme yoluyla elde edilen klinik öykü, mevcut yakınmalar, konvansiyonel görüntüleme bulguları, biyopsi sonuçları ve geçirilmiş operasyon bilgileri göz önünde bulunduruldu. PET/BT'de saptanan lezyonlar öncelikle görsel olarak değerlendirildi. Lezyonların FDG tutulum yoğunluğu yarı-niceliksel SUV_{max} yöntemi ile hesaplandı.

3. Histopatolojik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 40 hastada tanı ve/veya tedavi amacıyla uygulanan invaziv veya cerrahi işlemler sonucunda elde edilen materyallerin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda veya dış merkezlerde yapılmış histopatolojik incelemelerine ve immünohistopatolojik boyama sonuçlarına Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik hasta takip sisteminden ulaşıldı. PET/BT bulguları, histopatolojik verilerle karşılaştırıldı.

4. Demografik, Klinik ve Radyolojik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 40 hastada demografik, klinik ve radyolojik veriler görüntüleme öncesi oluşturulan hasta anamnez dosyasından ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik hasta takip sisteminden elde edildi. Malign Mezotelyoma tanılı hastaların prognozları ile ilgili bilgiler Uludağ Üniveristesi Tıp Fakültesi elektronik hasta takip sisteminden incelendi. PET/BT bulguları bu verilerle ve prognozla karşılaştırıldı.

5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney Test, T-Test, Independent Sample Test, Chi-Square test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılığın ifadesi olan "p" değerinin 0,05'ten küçük olması ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1. Birinci Gruptaki Hastalarda Histopatolojik Verilerin SUVmax Değerleri ile Karşılaştırılması

Bu gruba plevral kalınlaşma, plevral kitle, plevral effüzyon ve plevral plak gibi konvansiyonel görüntüleme bulguları olan, plevral malignite ön tanısı ile refere edilmiş, tanı-evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi yapılmış 17'si erkek (%68), 8'i kadın (%32) toplam 25 hasta dahil edildi. Hastaların 10'unda sadece nefes darlığı (%40), 6'sında göğüs ağrısı ve nefes darlığı (%24), 3'ünde nefes darlığı ve öksürük (%12), 2'sinde göğüs ağrısı ve öksürük (%8), 2'sinde sadece göğüs ağrısı (%8), 1'sinde sadece öksürük (%4) şikayetleri mevcuttu. Bir hasta ise asemptomatikti (%4). Hastaların 14'ünde (%63,6) bariz asbestle temas öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların BT bulguları incelendiğinde 11'inde nodüler veya diffüz plevral kalınlaşma, 8'inde effüzyonun eşlik ettiği kalınlaşma, 2'sinde plevral kitle, 2'sinde kalsifiye plevral plak, 1'inde plevral effüzyon, 1'inde plevral effüzyon ve plevral plak saptandı. BT bulgularının %44'ü sağ akciğer plevrasında, %36'sı sol akciğer plevrasında ve %20'si her iki akciğer plevrasında idi. Lezyonların histopatolojileri incelendiğinde 6'sının mezotel hücre proliferasyonu, kronik plöritis, fibrotik kalınlaşma, granülomatöz hastalık ve kronik iltihabi reaksiyon gibi benign patolojiler, 6'sının adeno ca (5 hasta) ve small cell ca (1 hasta) olmak üzere primer akciğer kanserlerinin plevra metastazları, 13'unun ise primer plevral malignite (Malign Plevral Mezotelyoma) olduğu görüldü. PET/BT görüntülemelerinde en yüksek FDG tutulumu gösteren plevral lezyonda FDG tutulum derecesi SUVmax olarak kaydedildi. Bu çalışmaya dahil edilen 1.gruptaki hastaların demografik özellikleri, PET/BT'de en yüksek FDG tutulumu gösteren lezyonların SUVmax değerleri ve histopatolojik sonuçlar Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo-9: 1. gruptaki hastalara ait veriler.

Cinsiyet	Yaş	Asbest Maruziyeti	SUVmax	Histopatoloji
E	62	Yok	2,6	Mezotel hücre proliferasyonu
E	67	Yok	3,2	Granülomatoz hastalık
E	47	Yok	2,5	Hyalinize fibrotik kalınlaşma
E	62	Var	2,3	Fibrotik kalınlaşma
K	54	Var	1,5	Kronik plörit
E	62	Var	6,5	Kronik enflamasyon
K	80	Var	11,7	Adeno Ca
E	40	Yok	18,1	Adeno Ca
E	54	Yok	8,9	Adeno Ca
K	78	Yok	10,9	Adeno Ca
E	73	Yok	10,2	Adeno Ca
E	70	Yok	8,7	Small Cell Ca
E	62	Var	11,1	MM(Epiteloid tip)
K	67	Var	7,4	MM(Epiteloid tip)
E	47	Var	6,6	MM(Epiteloid tip)
K	64	Bilinmiyor	11,9	MM(Epiteloid tip)
E	76	Var	7,2	MM(Epiteloid tip)
E	64	Bilinmiyor	11,3	MM(Mikst tip)
E	60	Var	7,9	MM(Epiteloid tip)
E	58	Var	9,5	MM(Epiteloid tip)
E	48	Var	11,7	MM(Epiteloid tip)
E	53	Var	13,1	MM(Epiteloid tip)
K	61	Var	6,2	MM(Epiteloid tip)
K	56	Var	6,9	MM(Epiteloid tip)
K	63	Var	7,8	MM(Epiteloid tip)

Benign lezyonların SUVmax değerleri ile malign lezyonların SUVmax değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Benign lezyonlarda SUVmax ortalama değeri 2,55 (1,50-6,50); malign lezyonlarda SUVmax ortalama değeri 9,50 (6,20-18,10) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,001$).

SUVmax değeri malignite düzeyinde (SUVmax:6,5) olan benign plevral lezyonlu 1 hastada histopatoloji yabancı cisim reaksiyonu, kronik iltihabi hücreler, lenfositik histiyositik hücreler idi. Malignite bulgusu olmayan bu hastaya daha sonraki takiplerinde poliserözit tanısı konulmuş ve kolşisin tedavisi başlanmıştır.

Metastatik plevra lezyonlarının SUVmax değerleri ile Malign Plevral Mezotelyoma'nın SUVmax değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Metastatik lezyonlarda SUVmax ortalama değeri 11,96 (8,70-18,10); Malign Mezotelyoma'da 9,09 (6,60-13,10) olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

2. İkinci Gruptaki Hastalarda Radyolojik, Klinik ve Histopatolojik Parametrelerin SUVmax Değerleri İle Karşılaştırılması

Bu gruba Malign Mezotelyoma histopatolojik tanısı olan, evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi yapılmış 13'ü kadın (%46), 15'i erkek (%54) toplam 28 hasta dahil edildi. Hastaların doğum yerlerinden 7'si Bursa, 2'si Kütahya, 2'si Balıkesir, 2'si Kırklareli, 2'si Elazığ, 2'si Erzurum diğerleri ise 1'er adet olmak üzere Samsun, Edirne, Diyarbakır, Artvin, Kocaeli, Giresun, Muğla ve Yozgat idi. Hastaların %55'inde asbest ile bariz temas öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların 14'ünde sadece nefes darlığı (%50), 6'sında göğüs ağrısı ve nefes darlığı (%24), 4'ünde sadece öksürük (%4), 2'sinde göğüs ağrısı ve öksürük (%8) şikayetleri mevcuttu.

Hastaların Toraks BT bulguları incelendiğinde 14'ünde nodüler veya diffüz plevral kalınlaşma, 8'inde effüzyonun eşlik ettiği plevral kalınlaşma, 3'ünde plevral kitle, 2'sinde plevral effüzyon, 2'sinde kalsifiye plevral plak, 1'inde plevral effüzyon ve plak görüldü. Ayrıca bu bulgulara boyutları 9 hastada 1 cm'nin altında, 9 hastada 1 cm'nin üzerinde olmak üzere toplam 18 hastada (%64) mediastinal lenf nodları eşlik etmekteydi.

Hastaların PET/BT bulguları incelendi. Malign Plevral Mezotelyoma'da ortalama SUVmax değeri 8,05 (4,50-14,20) olarak hesaplandı. 15 hastada (%53,6) metabolik aktivite gösteren mediastinal lenf nodları mevcuttu ve lenf nodlarında ortalama SUVmax değeri 5,20 (1,80-11,90) idi. Bu lenf nodlarından patolojisi metastatik olanlarda (10 hastada) SUVmax ortalama değeri 6,05 (2,30-11,90), benign olanlarda (3 hastada) 3,50 (3,30-4,00) olarak hesaplandı. 2 hastada ise hipermetabolik lenf nodlarına ait histopatolojik veri bulunmamaktaydı. Benign ile malign lenf nodlarında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,029$) SUV ortalama değer farkı bulunmakla birlikte az sayıda benign patolojiye sahip lenf nodunun varlığı gözönünde bulunduruldu. 7 hastada (%25) uzak metastazla uyumlu hipermetabolik servikal lenfadenopati, kontrilateral akciğer, karaciğer, srenal gland ve kemik lezyonları mevcuttu. Malign Plevral Mezotelyoma histopatolojili hastalarda plevral lezyonların ve mediastinal lenf nodlarının özellikleri tablo 10'da belirtilmiştir.

Malign Mezotelyomaların 25'inde Epiteloid tip (%89,3), 3'ünde Mikst tip (%10,7) histopatoloji mevcuttu. Sarkomatöz alt tip ise hiç bulunmamaktaydı. Çok az sayıda Mikst Tip olması ve sarkomatöz tipin ise hiç olmaması nedeniyle alt tiplerde SUVmax değerleri karşılaştırılmadı. İmmünohistokimyasal boyama yapılanlardan 23'ünde (%85) CK, 21'inde (%78) EMA, 18'inde (%67) CK 5/6, 19'unda (%70) Calretinin, 13'ünde (%48) CK 7, 7'sinde (%26) Vimentin, 2'sinde (%7,4) Sitokeratin pozitifliği mevcuttu. 11 hastada (%41) ki 67 yüksek olarak bulundu. Bu parametreler ile plevral lezyonların SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunamadı.

Hastaların prognozları incelendiğinde 14 hastada (%50), ortalama 15,5 aylık (6-29 ay) takip süresi boyunca cerrahi ve/veya medikal tedavi sonrası nüks/metastaz gibi progresyon bulgularının geliştiği, 7 hastanın ise hayatını kaybettiği saptandı. Kötü prognozlu kabul edilen bu hastalarda plevra lezyonlarının SUVmax değerleri ve takipleri sırasında herhangi bir progresyon bulgusu saptanmayan, iyi prognozlu hastalarda plevra lezyonlarının SUVmax değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kötü

prognozlu 14 hastada SUVmax ortalama değeri 9,11 (5,90-13,10), progresyon saptanmayan 14 hastada SUVmax ortalama değeri 6,97 (4,50-14,20) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0,047)

Tablo-10: 1. gruptan 13 hasta da dahil olmak üzere MPM histopatolojik tanıli hastalara ait veriler

PRİMER LEZYON SUVmax	TORAKS BT MEDIASİTİNAL LAP	PET/BT MEDIASİTİNAL LAP SUVmax	PATOLOJİ
11,1	Milimetrik	10,5	Metastatik
7,4	1 cm altı	6,5	Metastatik
6,6	1 cm altı	3,5	Metastatik
11,9	1 cm ve üstü	11,9	Metastatik
7,2	1 cm altı	Ametabolik	Veri yok
11,3	Yok	Yok	
7,9	Yok	Yok	
9,5	1 cm ve üstü	Ametabolik	Veri yok
11,7	1 cm ve üstü	Ametabolik	Veri yok
13,1	1 cm ve üstü	3,9	Veri yok
6,2	1 cm altı	3,6	Veri yok
6,9	Yok	Yok	
7,8	1 cm ve üstü	3,5	Veri yok
8,7	Yok	Yok	
6,0	1 cm ve üstü	4,4	Metastatik
11,2	1 cm altı	10	Metastatik
7,5	Yok	Yok	
14,2	1 cm ve üstü	4,0	Benign
6,2	Yok	Yok	
5,0	Yok	Yok	
9,5	1 cm altı	3,4	Benign
5,3	Yok	Yok	Metastatik
7,2	1 cm altı	1,8	Veri yok
5,6	1 cm altı	Ametabolik	Metastatik
6,7	1 cm altı	3,3	Benign
7,4	1 cm altı	2,3	Metastatik
4,5	Yok	Yok	Veri yok
5,9	1 cm ve üstü	5,6	Metastatik

TARTIŞMA VE SONUÇ

Plevra hastalıklarının büyük bir bölümünü plevral efüzyonlar oluşturur (2,8). Her yıl ABD’de yaklaşık olarak 1,4 Milyon hastada plevral efüzyon gelişmektedir (8). Her ne kadar plevral efüzyonlar plevral hastalıkların başını çekse de plevranın tümörleri yüksek mortalitesi nedeniyle önem arz eder. Plevral boşluğun tümörleri primer veya sekonder olabilirler. Akciğerden ve memeden metastaz şeklinde olan metastatik tümörler daha sık olarak izlenir (2). Metastazlar ABD’de yılda 200,000’den fazla insanı etkilemekte ve enfeksiyonlardan sonra eksudatif plevral efüzyonların en sık sebebinin oluşturmaktadır (2). Plevranın primer tümörleri ise daha nadir görülür; en sık görülen primer malign plevra tümörü olan MPM yılda 3000 kişiyi etkilemektedir ancak dünya çapında insidansı giderek artmaktadır (2,8).

Çalışmamızda 1. grubu oluşturan, MPM şüpheli plevra lezyonu olan hastaların Toraks BT bulguları incelenmiş 11’inde nodüler veya diffüz plevral kalınlaşma, 8’inde effüzyonun eşlik ettiği plevral kalınlaşma, 2’sinde plevral kitle, 2’sinde kalsifiye plevral plak, 1’inde sadece plevral effüzyon, 1’inde plevral effüzyon ve plevral plak saptanmıştır. Tüm bu BT görünümüne MPM’da, plevranın diğer malignitelerinde ve benign plevral hastalıklarda (asbestoz, enflamasyon, enfeksiyon, tüberküloz gibi) rastlanabilir (91). Bu nedenle BT lezyonların malign-benign yönünden ayırımında yetersizdir. Lezyonların kesin tanısı için görüntüleme rehberliğinde yapılan perkütan biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte yeterli örnekleme ve immunohistokimyasal incelemeye rağmen tanı koymanın zor olabileceği ve bu bağlamda FDG-PET/BT görüntülemenin metabolik olarak en aktif olan bölgelerden biyopsi yapılmasına rehberlik ederek örnekleme doğruluğunun önemli ölçüde artmasını sağlayabileceği bilinmektedir (94). FDG-PET/BT görüntülemenin malign-benign plevral lezyon ayırımı duyarlılığı %90-95, özgüllüğü ise %75-80 olarak verilmektedir (94).

Çalışmamızda 1. grupta PET/BT görüntülemelerinde plevral lezyonlardan en yüksek FDG tutulumu gösterenlerde SUVmax değerleri histopatolojik sonuçlarla karşılaştırıldı. Histopatolojisi mezotel hücre proliferasyonu, kronik plöritis, fibrotik kalınlaşma, granülomatöz hastalık ve kronik iltihabi reaksiyon gibi benign patolojiler olan 6 hastada SUVmax ortalama değeri 2,55 (1,50-6,50) olarak hesaplandı. Histopatolojisi metastatik ve MPM gibi malign patolojiler olan 19 hastada ise plevral lezyonların SUVmax ortalama değeri 9,5 (6,2-18,1) olarak hesaplandı ($p < 0,001$). FDG tutulumunun malign lezyonlarda benign lezyonlara oranla oldukça yüksek düzeylerde olduğu görüldü. Bu sonuç literatürdeki değişik organ ve dokulardaki lezyonlarla ilgili yapılmış çalışmalarla örtüşmekteydi. Bir çalışmada benign plevral lezyonlarda SUVmax ortalama değeri $1,41 \pm 0,63$ gibi daha düşük düzeylerde verilmiştir (97). Çalışmamızda benign lezyonlarda SUVmax ortalama değerinin görece biraz daha yüksek hesaplanmış olmasının nedeni SUVmax değeri 6,5 olarak ölçülen ve kronik aktif enflamasyon bulguları ile seyreden benign bir hastalığın bulunmasıdır.

Morfolojik yapıdan çok hastalığın metabolik aktivitesini ortaya koyan FDG-PET/BT görüntülemelerde malign plevra lezyonlarının çoğunlukla artmış glukoz metabolizmalarından dolayı yüksek FDG afinitesine sahip oldukları bilinmektedir (81). Bununla birlikte aktif granülomatöz ve enflamatuar süreçler de yüksek metabolik aktivite göstererek tümörü taklit edebilir (94). Talk plörödez uygulanması, enflamatuar plörit, benign asbest plakları ve tüberküloz plörit en sık rapor edilen yalancı pozitiflik nedenleridir (94).

Çalışmamızda SUVmax değeri malignite düzeyinde olan (6,5) ve malign plevral ve perikardial tutulum düşünülen bir olguda histopatolojik incelemede yabancı cisim reaksiyonu, kronik iltihabi hücreler, lenfositik histiyositik hücreler saptanmıştı. Histopatolojik bulgular kronik aktif enflamasyon düşündürür nitelikteydi. Akut enflamasyonda doku içerisine sıvı ve proteinlerin sızması nedeniyle ortaya çıkan ödem ve özellikle nötrofillerin göçü en önemli olaydır. Kronik dönemde ise lenfosit ve histiosit

varlığı dikkati çekmektedir (107). Cerrahi travma ve ameliyat sırasında kullanılan her türlü yabancı materyal, özellikle dikiş materyalleri yabancı cisim reaksiyonu oluşturur (107). Literatürde çeşitli organ ve dokularda mesh, teflon protez, meme silikon implantı, kateter, artroplasti, talk plörödez ve diğer materyallerin oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonuna bağlı yüksek düzeylerde FDG tutulumunun tespit edildiği olgu çalışmaları bulunmaktadır (108-125). Burada FDG tutulumunda kabul gören mekanizma enflamasyon ve fibrozis ile seyreden granümatöz yabancı cisim reaksiyonudur (109). Talk plörödez öyküsü olan 53 yaşındaki bir olgunun incelendiği bir çalışmada tespit edilen plevral plakta yüksek düzeylerde FDG tutulumu izlenmiş; lezyonun histopatolojisinin talk plörödeze sekonder yabancı cisim reaksiyonu sonucu oluşan granülom olduğu anlaşılmıştır (125). Çalışmamızdaki hastaya ise takiplerinde poliserözit tanısı konularak kolşisin tedavisi başlanmıştır. Bu olgudaki plevra lezyonlarında malignite derecesinde FDG tutulumu saptanması literatürde belirtilen aktif enflamatuvar ve granümatöz süreçlerin malign tümöre benzer düzeylerde F18-FDG tutulumu göstererek yabancı pozitifliğe neden olabileceği kanısını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda 1. grubu oluşturan hastalardan 6'sında plevral lezyonların histopatolojisi metastatik (5 hastada adenokarsinom, 1 hastada small cell ca) ; 13'ünde MPM idi. Metastatik plevral lezyonlarda SUVmax ortalama değeri 11,96 (8,70-18,10); Malign Mezotelyoma' da ise 9,09 (6,60-13,10) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu sonuç FDG tutulum yoğunluğuna göre MPM ile diğer metastatik plevra lezyonlarının ayırıcı tanısının mümkün olamayacağını düşündürmektedir.

Tüm plevral ve diyafragmatik yüzeylerin morfolojisini detaylı olarak ortaya koyan multiplanar görüntü veren çok kesitli BT, MPM'da genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak bilinmektedir (90). Tek taraflı plevral efüzyon, mediastinal plevrada kalınlaşma, 1 cm'den büyük plevral nodüller ve interlober fissürlerin kalınlaşması en sık rastlanan BT bulgularıdır (90). Kalsifiye plevral plaklar da izlenebilir (90).

Çalışmamızda 2. grubu oluşturan MPM histopatolojili hastaların Toraks BT bulguları incelenmiş 14'ünde nodüler veya diffüz plevral kalınlaşma, 8'inde effüzyonun eşlik ettiği plevral kalınlaşma, 3'ünde plevral kitle, 2'sinde plevral effüzyon, 2'sinde kalsifiye plevral plak, 1'sinde plevral effüzyon ve plak saptanmıştır. Çalışmamızda MPM lezyonlarının en sık prezentasyon şeklinin efüzyonun da eşlik edebileceği nodüler veya diffüz tarzda plevral kalınlaşma olduğu görüldü. Bu sonuç MPM'da plevral lezyonlara ait bulguların literatürde belirtilen görülme sıklıkları ile örtüşmekteydi (90).

MPM'da genellikle hastalığın tuttuğu kalınlaşmış plevral yüzeyler orta-yüksek derecede FDG birikimi ile PET görüntülerinde kendini gösterir (97). Çalışmamızda Malign Plevral Mezotelyoma'da plevral lezyonlarda ortalama SUVmax değeri 8,05 (4,50-14,20) olarak hesaplandı. Sarkomatöz tip MPM'nın, diğer tiplerden genellikle daha yüksek yoğunlukta FDG tuttuğu bilinmektedir (97). Fakat çalışmamızda sadece 3 hastada Mikst Tip MPM histopatolojisi olması ve sarkomatöz tipin hiç olmaması nedeniyle alt tiplerde SUVmax değerleri karşılaştırılamamıştır. MPM alt tiplerinde FDG tutulumu ile ilgili yapılmış olan 26 hastanın bulunduğu bir çalışmada 9 adet epitelyal, 9 adet sarkomatöz/bifazik alt tip saptanmış; epitelyal alt tipte SUV $3,78 \pm 1,96$, bifazik/sarkomatöz alt tipte SUV $6,16 \pm 3,46$ olarak verilmiştir (97).

Çalışmamızda MPM'da immünohistokimyasal boyama yapılan lezyonlardan 23'ünde (%85) CK, 21'inde (%78) EMA, 18'inde (%67) CK5/6, 19'unda (%70) Calretinin, 13'ünde (%48) CK7, 7'sinde (%26) Vimentin, 2'sinde (%7,4) Sitokeratin pozitifliği mevcuttu. 11 hastada (%41) ki 67 yüksek olarak bulundu. Bu parametreler ile SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunamadı. Bu sonuç immünohistokimyasal parametreler ile plevral lezyonların metabolik aktivite düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

İmmünohistokimyasal yöntemler özellikle adenokarsinom ile Epiteloid Tip Mezotelyoma ayrımı için önem arz etmektedir. Bir çalışmada immünohistokimyasal olarak adenokarsinoma ile Epitelyal MPM ayrımı

yapılırken; Calretinin Mezotelyoma'da %80-100 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%5-10) , CK5/6 Mezotelyoma'da %60-100 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%2-10 lokal pozitif), Wilms tümör antijen-1 (WT-1) Mezotelyoma'da %43-93 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%0 pozitif), Podoplanin Mezotelyoma'da %80-100 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%7 lokal pozitif) olarak belirtilmiştir (60).

Mediastinal lenfatiklerde metastaz varlığı kötü prognoz işareti olup birçok merkezde ekstraplevral pnömonektomi için kontrendikasyon kabul edilmektedir (103). Çalışmamıza dahil edilen MPM tanılı 15 hastada (%53,6) metabolik aktivite gösteren mediastinal lenf nodları mevcuttu ve bu lenf nodlarında ortalama SUVmax değeri 5,20 (1,80-11,90) olarak saptanmıştı. Bu lenf nodlarından patolojisi metastatik olanların SUVmax ortalama değeri 6,05 (2,30-11,90), benign olanların 3,50 (3,30-4,00) (p=0,029) olarak hesaplandı.

BT ve MRG'de 1 cm'den büyük lenf nodu görülmesi metastaz düşündürür. Ancak boyut yaklaşımının yanıltıcı olduğunu belirten araştırmalar bulunmaktadır (102,104). Çalışmamızda 8 hastada boyutu 1 cm'nin altında olmasına rağmen yüksek düzeylerde FDG tutulumu gösteren mediastinal lenf nodları mevcuttu ve bunlardan 5'nin patolojik olarak metastatik olduğu kanıtlanmıştı. Bu sonuç ile FDG-PET/BT görüntülemesinde boyutu 1 cm'den küçük olduğu halde lenf nodunda malign tutulumun ortaya konabileceği söylenebilir. Ancak yapılan çalışmalarda N evrelemede PET duyarlılığı yetersiz olup, konvansiyonel PET için %11, entegre PET/BT için ise %38 ve %50 bulunmuştur (99,102). Bu nedenle PET/BT görüntülemenin nodal evrelemede invaziv nodal evrelemenin yerini alamayacağı bilinmektedir. Yine de atipik lenfatik metastazların (internal mammarian, kardiyofrenik, retrokrural vb.) nispeten sık görülmesi de gözönüne alındığında PET/BT nodal invaziv evrelemeye yol gösterme açısından çok yararlıdır (101).

MPM'da PET ve PET/BT'nin esas rolü ekstratorasik metastazların tespit edilmesidir (104). Son dönem yapılan bir araştırmada preoperatif

değerlendirmede hastaların %25'inde PET/BT ile uzak metastazlar tespit edilmiş ve bu hastaların %50'sinde bu metastazlar diğer yöntemlerle bulunamamıştır (99). Diğer bir çalışmada 12/49 (%29) hastada uzak metastazlar ve T4 nedeniyle PET/CT sonuçlarının gereksiz cerrahi girişimi önlediği belirtilmiştir (102). Çalışmamıza dahil edilen MPM histopatolojik tanılı 7 hastada (%25) evreleme PET/BT görüntülerinde tek bir seansta belirlenen uzak metastazla uyumlu hipermetabolik servikal lenfadenopati, kontrateral akciğer, karaciğer, surrenal gland ve kemik lezyonları mevcuttu. Bu hastalarda diğer görüntüleme modaliteleri ve histopatoloji sonuçlarıyla ilgili yeterli veri bulunamadığından istatistiksel çalışma yapılamadı.

MPM'da beklenen yaşam süresi 6-12 ay olarak verilmektedir (71,105,127). Ayrıca SUV değeri prognostik göstergeler arasında yer almaktadır (126). Yüksek SUV değerlerinin kötü prognozla birlikte olduğu yaygın bir kanaattir (52,53). 177 MPM tanılı hastanın incelendiği ve SUVmax değerleri ile sürvinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ortalama yaşam süresi 11 ay olarak verilmiştir (126). Aynı çalışmada SUVmax değeri 5'in üzerinde olan 117 hastada ortalama yaşam süresi 10 ay, SUVmax değeri 5 ve altında olan diğer 60 hastada 14 ay olarak saptanmıştır (126). SUV değeri 10'un üzerinde olanlarda ise sürvinin önemli derecede azaldığı belirtilmektedir (83).

Çalışmamızda MPM histopatolojik tanılı hastalardan oluşan 2. gruptan 14 hastada (%50), ortalama 15,5 aylık (6-29 ay) takip süresi boyunca cerrahi ve/veya medikal tedavi sonrası nüks/metastaz gibi progresyon bulgularının geliştiği, 7 hastanın ise hayatını kaybettiği saptandı. Hastalığın kötü prognozla seyrettiği bu 14 hastada plevral lezyonlarda SUVmax ortalama değeri 9,11 (5,90-13,10); takipleri sırasında progresyon bulgusu saptanmayan MPM tanılı diğer 14 hastada ise plevral lezyonlarda SUVmax ortalama değeri 6,97 (4,50-14,20) olarak saptanmıştır (p=0,047). Çalışmamızdaki bu sonuç literatürde belirtilen yüksek SUV değerlerinin kötü prognozla birlikte olduğu kanaatini destekler

niteliktedir ve hastalığın metabolik aktivitesi ile agresivitesi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki bulgular ve mevcut literatür bulguları birlikte değerlendirildiğinde malign plevra lezyonlarının artmış glukoz metabolizmalarından dolayı yüksek FDG affinitesine sahip oldukları, bununla birlikte aktif enflamatuar süreçlerin de yüksek metabolik aktivite göstererek maligniteyi taklit edebileceği, FDG tutulum yoğunluğuna göre MPM alt tiplerinin ayırıcı tanısı, MPM ile diğer metastatik plevra lezyonlarının ayırıcı tanısının mümkün olamayacağı, metabolik aktivitesi yüksek olan MPM'larda prognozun kötü olacağı, PET/BT görüntülemenin mediastende boyutları 1 cm'nin altındaki lenf nodlarında malign tutulumu öngörebileceği ve uzak metastazları saptamada önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kalayciođlu O. Plevra hastalıkları. In: Numanođlu N (Ed). Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ankara: Antip A.Ş. Yayınları,1997:632-50.
2. Sahn SA: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fishman JA (ed), s:1429,1998.
3. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (Eds). Diagnosis of Diseases of the Chest. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1999: 151-71.
4. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura: General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company,1994:2145-63.
5. Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP (Ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw-Hill Book Company, 1998:1389-1409.
6. Miserocchi G. Phsiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J 1997;10:219-25.
7. Özyardımcı N. Plevra ve plevral hastalıkları. In: Özyardımcı N (Ed). Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999:1043-67.
8. Light RW. Pleural diseases. 5th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2007;375-91.
9. Ferrer J. Pleural tuberculosis. Eur Respir J 1997;10:942-7.
10. Senyigit A, Isık FB, Coskunsel N, ve ark. 305 plevral efüzyonlu vakanın incelenmesi. Solunum Hastalıkları 1996; 7: 395-404.
11. Metintas M, Alatas Ö, Alatas F, et al. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin, albümin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase, and uric acid. Clinica Chimica Acta 1997; 264:149-62.
12. Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax. Eur Respir J 1997;10:1157-62.
13. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. Eur Respir J 1997;10:1150-6.
14. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Chest 1997;111:970-80.
15. Bilaceroglu S, Cagirici U, Kerim K, Ozacar R. Conyobacterium parvum pleurodesis and survival is not significantly influenced by pleural pH and glyucose level. Monaldi Arch Chest Dis 1998;53:14-22.
16. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 1997;10:476-81.
17. Kart L, Gülmez, Kiraz K, ve ark. Plörezilerde etyolojik faktörler. Solunum Hastalıkları 1998;9: 619-26.

18. Gazquez I, Porcel JM, Vives M, et al. Comparative analysis of Light's criteria and other biochemical parameters for distinguishing transudates from exudates. *Respir Med* 1998;92:762-5.
19. Arbak P, Karacan Ö, Erden F, ve ark. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde 1990-1994 yılları arasında izlenen plevral sıvılı olguların analizi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46:256-63.
20. Leung AN, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR* 1990;154:487-92.
21. Light RW. Pleural Effusions Related to Metastatic Malignancies. Light RW (ed). *Pleural Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 108-134, 2001.
22. Baris YI. Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara: Semih Ofset Co; 1987:8-33.
23. Hillerdal G. Pleural malignancies including mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 1995;1:339-43.
24. Gelder Van T, Damhuis RAM, Hoogsteden HC. Prognostic factors and survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1994; 7: 1035-8.
25. Gürses A, Sayar A. Plevranın nadir görülen primer tümörleri. *Ökten İ, Göğüs Cerrahisi*, 1. Baskı, cilt 2, Sim matbaacılık, Ankara 2003; bölüm 50: 845-8.
26. Shields TW, Yeldani AV. Uncommon tumors of the pleura. In: Shields TW, *General Thoracic Surgery*, sixth ed, vol 1, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004;chapter 67:930-4.
27. Şahin F, Ürer N, Karapınar G, Öztürk S, Yıldız P. Plevranın çok nadir görülen malign tümörü: Primer sinovyal sarkom. *Solunum* 2009;11(3):130-3.
28. Dainese E, Pozzi B, Milani M, et al. Primary pleural epithelioid angiosarcoma. A case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2010;206(6):415-9.
29. Çakır Ö, Topal U, Bayram AS, Tolunay Ş. Sarcomas: rare primary malignant tumors of the thorax. *Diagn Interv Radiol* 2005;11:23-7.
30. 4. Shields TW, Yeldani AV. Localized fibrous tumors of the pleura. In: Shields TW, *General Thoracic Surgery*, sixth ed, vol 1, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; chapter 64:889-900.
31. Örki A, Keleş M, Koşar A, ve ark. Plevranın soliter (lokalize) fibröz tümörü: üç olgu sunumu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;11:125-8.
32. Örer A, Silistreli E, Çatalyürek H, ve ark. Dev bir plevral soliter fibröz tümör olgusu. *GKDC Dergisi* 1998;6:438-41.
33. Bodtger U, Pedersen JH, Skov BG, Clementsen P. Giant solitary fibrous tumour of the pleura: a rare but usually benign intrathoracic neoplasm. *Clin Respir J* 2009;3(2):109-11.
34. Langman G, Rathinam S, Papadaki L. Primary localised pleural neurofibroma: expanding the spectrum of spindle cell tumours of the pleura. *J Clin Pathol*. 2010;63(2):116-8.
35. Al-Shraim M, Mahboub B, Neligan PC, Chamberlain D, Ghazarian D. Primary pleural epithelioid haemangioendothelioma with metastases to the skin. A case report and literature review. *J Clin Pathol* 2005;58(1):107-9.

36. Kasagi Y, Yamazaki K, Nakashima A, et al. Chondroblastic osteosarcoma arising from the pleura: report of a case. *Surg Today* 2009;39(12):1064-7.
37. Funda D. Plevra tümörlerinin 2004 dünya sağlık örgütü sınıflaması. *Solunum hastalıkları* 2005;16:197-201.
38. Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J ClinOncol* 1994;12: 1156-63.
39. Metintaş M, Özdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999;93:349-55.
40. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995;107:332-44.
41. Emri S, Demir A, Dogan M, et al. Lung diseases due to environmental exposures to erionite and asbestos in Turkey. *Toxicol Lett* 2002;127:251–7.
42. Barış B, Demir AU, Shehu V, et al. Environmental fibrous zeolite (erionite) exposure and malignant tumors other than mesothelioma. *J Environ Path Tox Oncol* 1996; 15:183-9.
43. Emri S, Kocagöz T, Olut A, et al. Simian virüs 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally in malignant pleural mesothelioma in Turkey. *Anticancer Res* 2000; 20:891-4.
44. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low exposures. *Occup Environ Med* 1999;56:505-13.
45. Metintaş M. Malign Mezotelyoma. Göze G, Köktürk O (Edit). *Plevra Hastalıkları*. Turgut Yayıncılık, İstanbul. 2003;4:230-59.
46. Light RW. Tumors of the pleura. in: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. Philadelphia: Saunders, 1994: 2222-30.
47. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. *Cancer* 1993; 43:7-26.
48. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12:972-81
49. Emri S, Demir AU. *Lung Cancer J* 2004; 45: 17-20.
50. Işık R, Metintaş M, Gibbs AR, et al. p53, p21 and metallothionein immunoreactivities in patients with malignant pleural mesothelioma: correlations with the epidemiological features and prognosis of mesotheliomas with environmental asbestos exposure. *Respir Med* 2001;95:588-93.
51. Şenyiğit A, Babayiğit C, Gökırmak M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma “due to environmental asbestos exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000; 67: 610-4.
52. Gerbaudo VH, Mamede M, Trotman-Dickenson B, et al. FDG PET/CT patterns of treatment failure of malignant pleural mesothelioma: relationship to histologic type, treatment algorithm, and survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:810–21

- 53.** Benard F, Stermann D, Smith RJ, et al. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 1999; 40: 1241-5.
- 54.** Metintaş M, Hillerdal G, Metintaş S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow-up of a Turkish emigrant cohort. *Eur Respir J* 1999;13:523-6.
- 55.** Selçuk ZT, Çöplü L, Emri S, et al. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey: Analysis of 135 cases. *Chest* 1992;102:790-6.
- 56.** Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 22-4.
- 57.** Metintaş M. Mezotelyoma. Göksel T, Özlü T. Akciğer ve plevra Maligniteleri Tedavisi. Poyraz tıbbi yayıncılık, Ankara. 2008:78-111
- 58.** Craighead JE, Kane AB: The pathogenesis of malignant and nonmalignant serosal lesions in bodycavities consequent to asbestos exposure. Jauren MC, Bignon J, eds. Mesothelial celi and mesothelioma. New York:1994:79-101.
- 59.** Malign Plevral Mezotelyoma. Aydın A, Ece T, Topuz E (Edit). Akciğer Kanseri Tanı-Tedavi-Takip. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2010:195-212
- 60.** Scherpereel A, Astoul P, Bass P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2010;35:479–95.
- 61.** Patz EF Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR* 1992;159:961-6.
- 62.** Wang ZJ, Reddy GP, Gotvay MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics*. 2004; 24:105-19.
- 63.** Boutin C, Viallat JR, Rey F, Astoul PH. Clinical diagnosis of pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993;3:18-21.
- 64.** Sterret GF, VWhitaker D, Shilken KB, VValters MN. Fine needle aspiration cytology of malignant mesothelioma. *Acta Cytol* 1987;31:185-93.
- 65.** Beauchamp HD, Kundra NK, Aranson R, et al. The role of closed pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1992;102:1110-2.
- 66.** Maskeli NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1326-30.
- 67.** Metintaş M, Özdemir N, Işıksoy S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19: 370-4.
- 68.** Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. *Cancer* 1993; 15:394-404.
- 69.** International Mesothelioma Interest Group. A proposed new International TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995;108:1122-8.

- 70.** Vogelzang NJ. Malignant mesothelioma: diagnostic and management strategies in 1992. *Semin Oncol* 1992;19:64-71.
- 71.** Metintaş M, Metintaş S, Uçgun İ, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med* 2001; 95:829-35.
- 72.** Ruffie PA. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1991; 3:328-34.
- 73.** Herndon JE, Green MR, Chahinian P, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B. *Chest* 1998;113:723-31.
- 74.** Curran D, Sahmoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 1998;16:145-52.
- 75.** Stermán DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the Treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116:504-20.
- 76.** Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 ;21 :2636 – 44.
- 77.** Stermán DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the Treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116:504-20.
- 78.** Treasure T, Sedrakyan A. Pleural mesothelioma: little evidence, still time to do trials. *Lancet* 2004;364:1183-5.
- 79.** Pass H, Temeck BK, Kranda K, et al. Phase 111 randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:628-33.
- 80.** Chung J-H, Lee WW, Park SY, et al. FDG uptake and glucose transporter type 1 expression in lymph nodes of non-small cell lung cancer. *EJSO* 2006;32:989-1095.
- 81.** Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008;49:24-42.
- 82.** Wu R, Racker E. Regulatory mechanisms in carbohydrate metabolism. IV. Pasteur effect and Crabtree effect in ascites tumor cells. *J Biol Chem* 1959;234:1036-41.
- 83.** Sharif S, Zahid I, Routledge T, et al. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(5):806-11.
- 84.** Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics* 2004;84:1014-20.
- 85.** Nabi HA, Zubeldia JM: Clinical applications of F18-FDG in oncology. *J Nucl Med Technol* 2002;30:3-9.
- 86.** Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al: Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2000;6:3837-44.
- 87.** Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al: FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun* 2000; 21:707-14.
- 88.** Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008;49:480-508.

- 89.** Kostakoglu L, Agress H Jr, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radio Graphics* 2003;23:315–40.
- 90.** Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *AJR* 1990; 155: 965-9.
- 91.** Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR* 1990;154:487-92.
- 92.** S. Krüger, S. Pauls, F.M. Mottaghy, et al. Integrated FDG PET-CT, imaging improves staging in malignant pleural mesothelioma. *Nuclear medicine* 2007; 46: 239-43.
- 93.** Gerbaudo VH, Britz-Cunningham S, Sugarbaker DJ, Treves ST. Metabolic sign Cance of the pattern, intensity and kinetics of 18F-FDG uptake in malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2003;58:1077-82.
- 94.** Masaki Yamamuro, Victor H. Gerbaudo, Ritu R. Gill, et al. Review Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma *Eur J Radiol* 2007;64:356-66.
- 95.** Kwek BH, Aquino SL, Fischman AJ. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and CT after talc pleurodesis. *Chest* 2004;125: 2356-60.
- 96.** Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: from the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995;108:1122-8.
- 97.** Benard F, Sterman D, Smith RJ, et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fu-orodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998;114:713-22.
- 98.** Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radio Graphics* 2004;24:105-19.
- 99.** Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1364-70.
- 100.** Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography denes metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:11-6.
- 101.** Seely JM, Nguyen ET, Churg AM, Muller LM. Malignant pleural mesothelioma: Computed tomography and correlation with histology. *European Journal of Radiology* 2009;70:485–91.
- 102.** Sorensen JB. Preoperative staging of mesothelioma by 18F-Fluoro-2-deoxy-D-glu positron emission tomography/ computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34(5):1090-6
- 103.** Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW, et al. Extended surgical staging for potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1988-92.

- 104.** Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, et al. Positron emission tomography with f18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 128-33.
- 105.** Nowak AK, Francis RJ, Byrne MJ, et al. Use of 18F-FDG PET imaging in staging and prediction of survival for malignant pleural mesothelioma (MPM). *Lung Cancer J* 2006; 54:19.
- 106.** Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with 18F-Fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4587-93.
- 107.** Tsokos GC. Lymphocytes, cytokines, inflammation and immune trafficking. *Curr Opin Rheumatol* 1995 7:376-83.
- 108.** Miyake KK, Nakamoto Y, Mikami Y, et al. F-18 FDG PET of foreign body granuloma: pathologic correlation with imaging features in 3 cases. *Clin Nucl Med* 2010;35:853-57.
- 109.** Kim SW, Shin HC, Kim IY, Baek MJ, Cho HD. Foreign body granulomas simulating recurrent tumors in patients following colorectal surgery for carcinoma: a report of two cases. *Korean J Radiol* 2009;10:313-8.
- 110.** Yu JQ, Milestone BN, Parsons RB, Doss M, Haas N. Findings of intramediastinal gossypiboma with F-18 FDG PET in a melanoma patient. *Clin Nucl Med* 2008;33:344-45.
- 111.** Nakajo M, Jinnouchi S, Tateno R, Nakajo M. 18F-FDG PET/CT findings of a right subphrenic foreign-body granuloma. *Ann Nucl Med* 2006;20:553-6.
- 112.** Chen MY, Ng KK, Ma SY, Wu TI, Chang TC, Lai CH. False-positive fluorine-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography imaging caused by retained gauze in a woman with recurrent ovarian cancer: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:451-3.
- 113.** Yuh-Feng T, Chin-Chu W, Cheng-Tau S, Min-Tsung T. FDG PET CT features of an intraabdominal gossypiboma. *Nucl Med* 2005;30:561-3.
- 114.** Hsu CH, Lee CM, Lin SY. Inflammatory pseudotumor resulting from foreign body in abdominal cavity detected by FDG PET. *Clin Nucl Med* 2003;28:842-4.
- 115.** De Winter F, Huysse W, De Paepe P, Lambert B, Poffyn B, Dierckx R. High F-18 FDG uptake in a paraspinal textiloma. *Clin Nucl Med* 2002;27:132-3.
- 116.** Ho L, Wassef H, Seto J. FDG PET/CT imaging in granulomatous changes secondary to breast silicone injection. *Clin Radiol* 2010;65: 659-61.
- 117.** Chen CJ, Lee BF, Yao WJ, et al. A false positive F-FDG PET/CT scan caused by breast silicone injection. *Korean J Radiol* 2009;10:194-6.
- 118.** Lim ST, Jeong HJ, Kim DW, Yim CY, Sohn MH. F-18 FDG PET-CT findings of intraperitoneal carbon particles-induced granulomas mimicking peritoneal carcinomatosis. *Clin Nucl Med* 2008;33:321-4.
- 119.** Schouten LR, Verberne HJ, Bouma BJ, van Eck-Smit BL, Mulder BJ. Surgical glue for repair of the aortic root as a possible explanation for increased F-18 FDG uptake. *J Nucl Cardiol* 2008;15:146-7.

- 120.** Delank KS, Schmidt M, Michael JW, et al. The implications of 18F-FDG PET for the diagnosis of endoprosthetic loosening and infection in hip and knee arthroplasty: results from a prospective, blinded study. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:20.
- 121.** Kisielinski K, Cremerius U, Reinartz P, Niethard FU. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography detection of inflammatory reactions due to polyethylene wear in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003;18:528-32.
- 122.** Harrigal C, Branstetter BF 4th, Snyderman CH, Maroon J. Teflon granuloma in the nasopharynx: a potentially false-positive PET/CT finding. *AJNR* 2005;26:417-20.
- 123.** Modi D, Fulham MJ, Mohamed A, Havas TE. Markedly increased FDG uptake in a vocal cord after medialization with Teflon: PET/CT findings. *Clin Nucl Med* 2005;30:45-7.
- 124.** Bhargava P, Kumar R, Zhuang H, Charron M, Alavi A. Catheterrelated focal FDG activity on whole body PET imaging. *Clin Nucl Med* 2004;29:238-42.
- 125.** Nguyen M, Varma V, Perez R, Schuster DM. CT with histopathologic correlation of FDG uptake in a patient with pulmonary granuloma and pleural plaque caused by remote talc pleurodesis. *AJR* 2004 ;182:92-4
- 126.** A. Abakay, H. Komek, Y. Palanci, et al. Relationship between 18 FDG PET-CT findings and the survival of 177 patients with malignant pleural mesothelioma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1233-41
- 127.** Tanrikulu AC, Abakay A, Kaplan MA, et al. A clinical, radiographic and laboratory evaluation of prognostic factors in 363 patients with malignant pleural mesothelioma. *Respiration* 2010;80:480-7.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bulunduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe, sabır ve yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Eray ALPER olmak üzere saygıdeğer hocalarım Sn. Prof. Dr. Ali Tayyar AKPINAR, Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ ve Sn. Doç. Dr. Feyza ŞEN'e emeklerinden dolayı saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu tezin hazırlanmasında her aşamada yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ'a ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum başta meslektaşlarım olan asistan arkadaşlarıma, teknik personele ve diğer tüm Nükleer Tıp Anabilim Dalı personeline anlayışlarından ve paylaşımlarından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her koşulda desteklerini esirgemeyen sevgili annem Saniye GÜLER'e, babam Ali Rıza GÜLER'e, ablam Aysel GÜLER'e ve abilerime teşekkür ederim.

Dr. Erkan GÜLER
Mayıs 2014-BURSA

ÖZGEÇMİŞ

25 Temmuz 1981'de Erzincan'da doğdum. İlköğretimi İstanbul Avcılar Abdülkadir Uztürk İlköğretim Okulu'nda, liseyi Bursa Süleyman Çelebi Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2006 yılında tıp doktoru ünvanıyla mezun oldum. 2006-2008 yılları arasında İstanbul Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde aile hekimliği asistanlığı yaptım. 7 Temmuz 2009'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Türkiye Nükleer Tıp Derneği üyesiyim.