



MEZOTELYOMA

Dr. Ebru KORKMAZ

Moderatör: Doç. Dr. Özge Aydın Güçlü

18.04.2024

SUNUM PLANI

- Plevra tümörleri sınıflandırılması
- Epidemiyoloji ve Etiyoloji
- Klinik ve Radyoloji
- Malign mezotelyoma plevral efüzyon ilişkisi
- Tanı yöntemleri
- Mezotelyoma sınıflandırılması
- Mezotelyoma in-situ değerlendirilmesi
- Moleküler biyobelirteçler
- Evreleme
- Tedavi yöntemleri

GİRİŞ

- Plevranın neoplastik hastalıkları sık olmakla beraber primer plevra tümörleri nadirdir
- En sık metastatik tümörler gözlenmektedir
- Mezotelyoma primer plevra tümörleri arasında yer alır ve plevranın en sık görülen primer malignitesidir

PLEVRAL TÜMÖRLER

- Primer plevra tümörleri 2015 yılı Dünya Sağlık rgtne göre 3 ana başlıkta incelenmekte:
 - Mezotelyal
 - Lenfoproliferatif hastalıklar
 - Mezenkimal tmrler

PLEVRAL TMRLER

Mezotelyal Tmrler	Lenfoproliferatif Hastalıklar	Mezankimal Tmrler	Metastatik Tmrler
1- Diffüz malign mezotelyoma <ul style="list-style-type: none"><i>Epiteloid mezotelyoma</i><i>Sarkomatoid mezotelyoma</i><i>Desmoplastik mezotelyoma</i><i>Bifazik mezotelyoma</i>	1-Primer Effzyon Lenfoması	1- Epiteloid Hemanjioendotelyoma	1- Primer akciğer karsinomu ve ekstratorasik malignitelerin metastazı
2-Lokalize Malign Mezotelyoma <ul style="list-style-type: none"><i>Epiteloid mezotelyoma</i><i>Sarkomatoid mezotelyoma</i><i>Bifazik mezotelyoma</i>	2-Kronik İnflamasyon ile Beraber olan Diffz B Hcreli Lenfoma	2- Anjiosarkoma	2-Psdomezotelyomatz karsinomlar
3-İyi Diferansiye Papiller Mezotelyoma	3- Plevranın diğer Lenfoproliferatif Hastalıkları <ul style="list-style-type: none"><i>Rosai Dorfman hastalığı</i><i>Plazma hücreli miyelom</i>	3- Sinovial sarkoma	
4- Adenomatoid Tümör		4- Soliter Fibröz Tümör	
		5- Desmoid tip Fibromatozis	
		6- Kalsiyelik Fibröz Tümör	
		7-Desmoplastik Yuvarlak hücreli tümör	
		8-Plevranın diğer mezankimal tümörleri	

GİRİŞ

- Malign plevral mezotelyoma (MPM)
 - Plevral boşluğun seröz zarını oluşturan
 - Mezotelyal hücrelerden kaynaklanan
 - Agresif, kötü prognozlu bir kanser
- Tanıda ortalama yaş **75**, **genel sağkalım 1 yılda %38**, 3 yılda %7
- Son 30-40 yıl boyunca asbest üretim ve tedarik yasaklarına rağmen, MPM'den kaynaklanan ölümler artmaya devam etmekte

Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. Eur Respir Rev 2016; 25: 472–486.

Malign Mezotelyoma (MM) Epidemiyolojisi

- MM plevranın en sık görülen primer malignitesi olmasına rağmen nadir görülen agresif bir neoplazm
 - ABD her yıl 2000 mezotelyoma olgusu tespit edilirken, Fransa'da milyonda bir olgu tespit edilmekte
 - Türkiye asbest kontrol programında ülkemizde yıllık mezotelyoma insidansı 1.6/100.000
 - Erkeklerde kadınlara göre daha sık

Malign Mezotelyoma (MM)

Etiyoloji

- Mezotelyoma ilk kez 1931'de tanımlanmış olup Güney Afrika'da 1960 yılında yayımlanan bir epidemiyolojik çalışma ile asbest ile ilişkilendirilmiştir
- Erkeklerdeki mezotelyoma vakalarının %85'inin mesleki asbest maruziyetine sekonder
- Asbeste mesleki maruziyet yaşayan kişilerin sadece %10'unda mezotelyoma gelişmekte
- Asbest maruziyeti ayrıca akciğer kanseri ile de ilişkilendirilmiş olup, asbest maruziyeti ile birlikte sigara içme, asbeste maruz kalmayanlara göre akciğer kanseri riskini 10 ila 100 kat artırmakta
- Sigara içmenin mezotelyoma riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir

Røe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 115–131.
Muscat JE, Wynder EL. Cigarette smoking, asbestos exposure, and malignant mesothelioma. *Cancer Res* 1991; 51: 2263–2267.

Malign Mezotelyoma (MM) Etiyoloji

- Asbest kullanımı Birleşik Krallık'ta 1999'da ve tüm Avrupa Birliği ülkelerinde 2005'te yasaklanmıştır, ancak bu direktifin bazı ülkelerde uyulduğu doğrulanmamıştır

Malign Mezotelyoma (MM) Etiyoloji

- **Asbest:**
- Mezotelyoma gelişimi için yaklaşık olguların %80'inde ana etken
- Asbest ile mezotelyoma arasındaki ilişki ilk kez Wagner ve arkadaşları tarafından 1960 yılında tariflenmiş
- İlk maruziyet ile mezotelyoma gelişimi arasında 30-40 yıllık uzun bir latent dönem bulunmakta
- Asbest maruziyeti mesleki ya da çevresel olabilmekte

Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax 2018; 73: Suppl. 1, i1–i30.

Malign Mezotelyoma (MM)

Etiyoloji

- Toksik oksijen radikalleri
- Artmış büyüme faktörlerinin kinaz sinyallerini indüklemesi
- Kronik inflamasyon



Maligniteye neden olabilir

- Asbest lifleri mekanik olarak plevral irritasyonu indükler
- Uzun ve ince asbest lifleri akciğerin derinliklerine inhale olabilir, penetre olarak mezotelyal yüzeye ulaşır



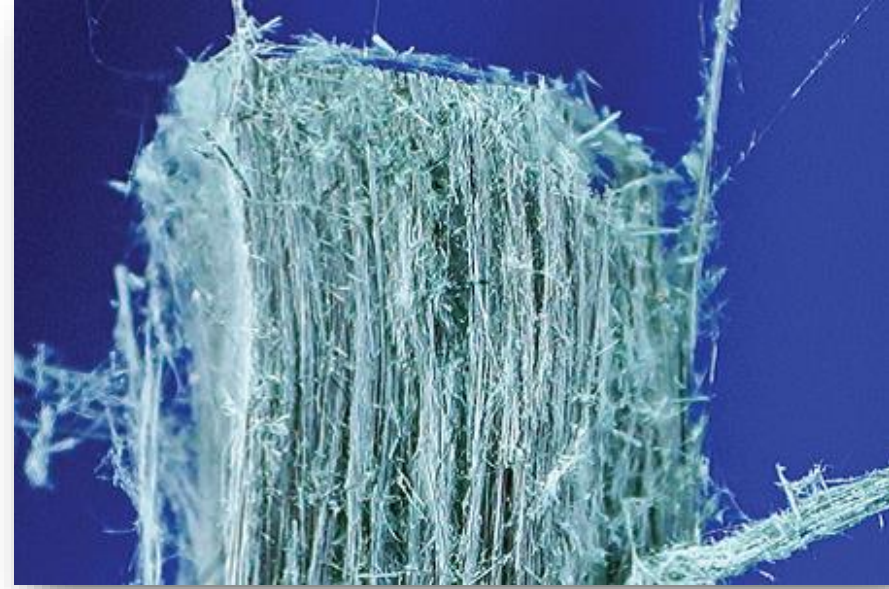
Hasar, onarımda uzamış hücre siklusu ve lokal inflamasyon

Malign Mezotelyoma (MM) Etiyoloji

- Asbest lifleri hücre siklusunda mitotik olaya etki ederek kromozom anomalilerine ve anöploidiye yol açar
- Serbest oksijen ve nitrojen radikalleri salınımı ile DNA yaralanmaları ve kırılmaları oluşur

Malign Mezotelyoma (MM) Etiyoloji

- Asbest 30 dan fazla fibröz silikatın ortak adı
- Fiziksel yapıları temel alındığında
 - Serpentin: kısa, kıvrırcık lifler
 - Amfibol: düz, uzun lifler



Malign Mezotelyoma (MM) Etiyoloji

- Asbestin ticari önemi olan amfibol formları:
 - kahverengi asbest: amosit
 - antofil
 - tremolit
 - mavi asbest: krokidolit

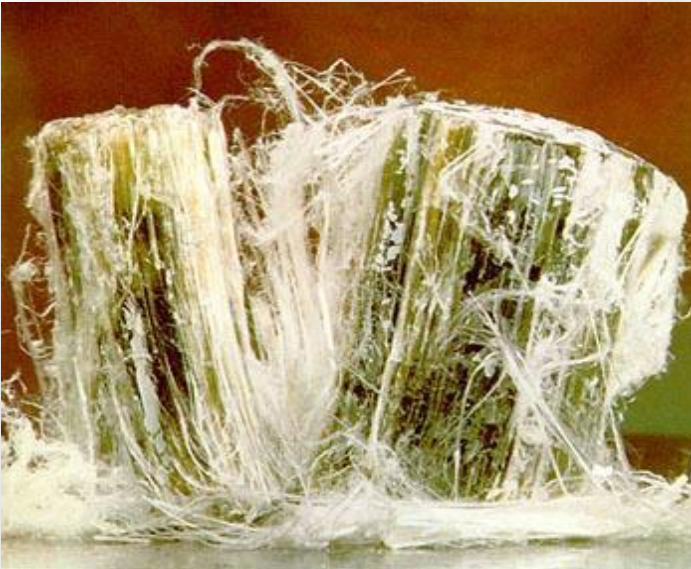
Krokidolit en tehlikeli formdur



Malign Mezotelyoma (MM) Etiyoloji

- **Krizotil**

- Beyaz asbest olup serpentin lifleri içinde yer alır
- Bütün asbest tipleri içinde dünyada en fazla üretilen tip
- Krizotil plöropulmoner hastalıkları indükleyen bütün asbest formları içinde en az zararlı olanı



Malign Mezotelyoma (MM) Etiyoloji

- Amfiboller ile maruziyet krisotil ile karşılaştırıldığında daha yüksek mezotelyoma riski
- Amfibollerin periferal akciğere erişilebilirliği daha yüksek
- Amfibollerin biyopersistansı, sürekli artan düzeyde geri kazanılabilir akciğer amfibol lifi seviyeleri ile hem hayvan hem de insan çalışmalarında belirlenmiştir
- Krisotil lifleri akciğerlerden aylar içinde kısmen sindirilebilir ve temizlenebilir

Patogenez

- Solunan asbest lifleri alveoller aracılığıyla parietal plevraya, visseral plevra ve plevral boşluk boyunca veya lenfatik damarlar aracılığıyla retrograd akışla ulaşır
- Çoğunlukla bazal parietal plevrada lenfatik stomaların etrafında kronik inflamasyon

Patogenez

- Krosidolit asbest lifleri, in vitro insan mezotelyal hücrelerinde doza bağlı olarak toksisite oluşturur
- Krosidolitin plevra ve akciğer içinde makrofaj birikimine neden olmakta
- Makrofajlar krosidolit ile temas ettiklerinde tümör nekroz faktörü (TNF)- α salgırlar
- Asbest insan mezotelyal hücrelerini TNF- α salgılamaya teşvik eder
- TNF- α ligand-reseptör etkileşimi «nükleer faktör-kappa B» yolunu aktive ederek insan mezotelyal hücrelerinin ölmemesi ve hücrelerin bölünmesine neden olur ve apoptoza direnç kazanırlar
- Asbestin neden olduğu DNA anormalliğine sahip mezotelyal hücreler mezotelyomaya dönüşebilir

Asbest Maruziyetininin Mezotelyoma Patogenezindeki Rolü

1. Solunan lifler → tekrarlayan doku hasarı ve onarım döngüleri, lokal inflamasyon
2. Doğrudan fiziksel etkileşim → Asbest lifleri mitotik iğleri keserek mezotelyal hücrelere nüfuz eder ve kromozomal anormallikler
3. Asbeste maruz kalan mezotelyal hücreler → inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri salgırlar, inflamasyonu indükler ve bir tümör mikroçevre oluşturur
4. Makrofajlar asbest liflerini fagosite eder, ancak sindirememezler → reaktif oksijen türlerinin üretilmesi, hücre içi DNA hasarı ve anormal onarım
5. Asbest nedeniyle mezotelyal hücre ölümü, kronik inflamasyon
6. Protein kinazlarının fosforilasyonu, proto-onkogenlerin artmış ekspresyonuna yol açarak anormal hücrel proliferasyonu

Asbest

- Ülkemizde ak toprak, çorak toprak, gök toprak, çelpek, höllük, ceren toprağı gibi adlar ile bilinmekte...

Asbestin tercih edilme nedenleri:

- Yüksek derecede ısıya dayanıklı
- Aşınma ve paslanmaya karşı dayanıklı
- 1200°C'nin üzerinde erime noktasına sahip
- Asit ve bazlara karşı dayanıklı
- Elektrik geçirgenliğı çok düşük bir mineral

Asbest


- Çimento ve benzeri malzemelerle karışım özelliğine sahip olan asbest tutuşmazlık, sıcaklığa ve pasa mukavemet, ısı izolasyonu, yüksek mekanik dayanıklılık gibi özellikleri sebebi ile yapıların birçok alanında kullanılmakta
- İnşaat, gemi, otomotiv, tekstil ve diğer sanayi alanlarında tercih edilmekte
- Anadolu bölgelerinde evleri badana yapmak, evlerin damına sermek gibi çeşitli şekillerde kullanılan asbest Türkiye’de, rezervleri bakımından oldukça zengin bir mineral



Ülkemizde Hangi İl ve İlçelerde Bulunmakta ?



Türkiye Mezzotelioma Çalışma Grubu tarafından Türkiye genelinde **379 köyde** en az 98,453 kişinin ise ciddi düzeyde asbest ile temas halinde olduğu bildirilmiştir

- Diyarbakır'ın Çermik ve Çüngüş
- **Eskişehir'in Mihalıççık, Kaymaz ve Çifteler**  **Amfibol**
- Denizli'nin Tavas
- Kütahya'nın Aslanapa ve Gediz
- Konya'nın Ereğli, Halkapınar
- Karaman'nın Ayrancı
- Sivas'ın Yıldızeli
- Kahramanmaraş'ın Afşin ilçesine bağlı Büyüktatlı ve Şarkışla
- Şanlıurfa'nın Siverek
- Elazığ'ın Maden ve Palu ilçeleri
- Erzincan
- Hatay
- Bursa
- Tokat
- Bitlis



Krizotil (beyaz asbest)

Asbest Dışı Mezotelyoma nedenleri

- Bazı mezotelyoma olgularında asbest maruziyet bulgusu yoktur
- Asbest dışında mezotelyoma nedenleri :
 - Radyasyon
 - Erionit
 - Simian virüs 40
 - Herediter yatkınlık
 - Ailesel mezotelyoma
 - Suni mineral lifler, mineraller, organik kimyasallar
 - Diyet faktörleri
 - Kronik inflamasyon
 - Nonspesifik ajanlar ve inhibitör ajanlar

Erionit

- Zeolit grubuna ait doğal olarak oluşan bir mineral lifi
- Volkanik kül ve sedimanter kayalıklarda yaygın
- Türkiye'deki bazı bölgelerde, özellikle Karain ve Tuzköy köylerinde, mezotelyoma insidansının yüksek olması erionite maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir
- Bu köylerde, evlerin yapımında kullanılan taşlarda erionite bulunması, insanların maruz kalma riskini artırmaktadır.



Erionit

- Erionitin mezotelyoma insidansını artırma konusunda asbeste kıyasla daha etkili olabileceğini bildirilmiştir
- Hayvan modellerinde, intraplevral erionite enjekte edilen farelerin bir kısmının, intraplevral asbest enjekte edilen farelere kıyasla daha yüksek oranda mezotelyoma geliştirdiği gösterilmiştir.

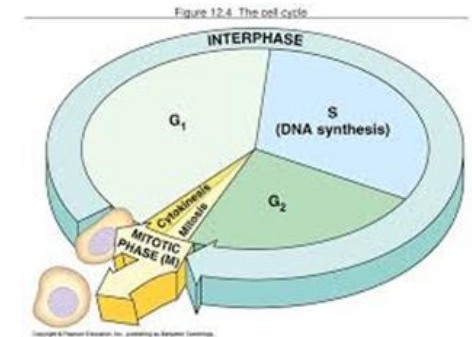
Wagner JC, Skidmore JW, Hill RJ, et al. Erionite exposure and mesotheliomas in rats. Br J Cancer 1985; 51:727–730.

Genetik etkenler

- Cyclindependent kinase inhibitör 2A (CDKN2A)
- Ubiquitincarboxyl-termal hydrolase (BAP1)
- Neurofibromin 2 (NF2) gibi inaktive eden mutasyonları içeren farklı genomik özellikler MM gelişimiyle ilişkili
- Özellikler tümör supresör gen olan BAP-1'deki mutasyonların uveal melanom, böbrek kanseri ve MM gelişimiyle ilişkili olduğu, MM hastalarının %60 dan fazlasında BAP1 mutasyonunun bulunduğu bildirilmiştir

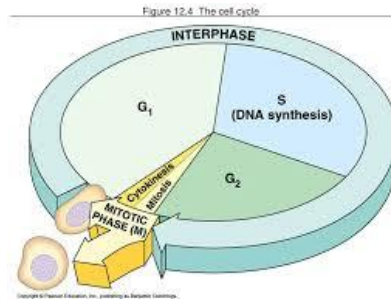
Genetik etkenler

- Hayvan deneylerinde de **BAP-1** mutasyonu bulunan farelerde kronik asbest maruziyeti sonrası mutasyon bulunmayanlara göre daha fazla MM geliştiği saptanmıştır (%73; %32)
- Hücre siklusunda G1 fazında durdurma görevi yapan bir tümör supresör gen olan **CDKN2A (p16)** genindeki bir delesyon hücre proliferasyonuna yol açarak kanser gelişimine zemin hazırlamaktadır
- Çalışmalarda MM hastalarında %67'ye varan oranlarda **p16 delesyonu** saptanmıştır



Genetik etkenler

- Mezotelyoma olgularının %1'inden azında diğerkanser türlerinde olduğu gibi BRCA1-associated protein-1 (BAP1) mutasyonları ile ilişkili
- BAP1:
 - hücre siklusunun devamı
 - DNA yaralanmalarının onarımı
 - Hücresel diferansiyasyon ile ilişkili bir protein
- BAP1 kaybı gen delesyonu veya diğermutasyonlarla oluşur
- BAP1 mutasyonlu farelerde yapılan deneylerde akciğerkanser, meme karsinomları ile mezotelyoma gelişimi tespit edilmiştir



KLİNİK BULGULAR

- MPM da erken dönemde semptomlar silik
- Klinik belirtiler nonspesifik
- Genellikle tümörün lokal ilerlemesi ile ilişkili belirtiler
- Hastalık ilerleyip plevraya yayılması ve plevral sıvı oluşmasıyla yakınmalar başlar
- Hastalığın erken dönemlerinde plevral efüzyon eşlik ediyorsa dispne ilk belirgin semptom
- Diğer önemli semptom göğüs ağrısı
 - Başlangıçta plöritik olan ağrı tümörün göğüs duvarına doğru büyümesi ve interkostal sinirleri tutması ile şiddetlenir
- Öksürük, ses kısıklığı, gece terlemesi veya disfaji gibi spesifik olmayan semptomlar da görülebilir

Nadir Görülen Semptomlar

- Brakiyal pleksus tutulumu, spinal kord basısı → fokal nörolojik defisitler
- Superior vena cava basısı → baş ağrısı veya yüz ödemi
- Perikard invazyonu → perikardiyal efüzyon
- Kardiyak tutulum → aritmilere veya kalp yetmezliği
- Uzak oorgan metastazı nadir; kemik, karaciğer veya merkezi sinir sistemi tutulumu
- Progresif hastalığı olanlarda, yorgunluk ve kilo kaybı gibi
- Paraneoplastik sendromlar, MPM'de nadir
- Bildirilen paraneoplastik durumlar:
 - damar içi pıhtılaşma, gezici tromboflebit, trombositoz, hipoglisemi, çeşitli nörolojik bozukluklar, böbrek hastalığı ve hiperkalsemi bulunur

Fizik Muayene Bulguları

- Tümörün yerleşimi olguların %95-97'sinde tek taraflı ve çoğu olguda sağ tarafta
- Fizik muayene bulguları tümörün toraks içi gelişimi ve plevral sıvının varlığına göre gelişir
- Hastalığın ileri dönemlerinde metastaza bağlı fizik muayene bulguları gelişebilir

Plevral sıvı/plevral kalınlaşma muayene bulguları

vibrasyon kaybı, matite, seslerin alınamaması

Tutulan hemitoraksta volüm kaybı

Frozen chest (donmuş göğüs)

Tek taraflı çökük hemitoraks

Vibrasyon kaybı

Abdominal kitle

Girişim yerlerinde tümör implantasyonu (Göğüs duvarında kitle)

Vena Kava Superior Sendromu

Çomak parmak

Radyoloji

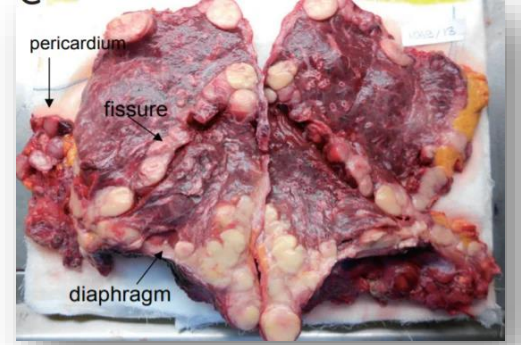


PA Akciğer Görüntüleme

- Radyolojik bulgular çoğunlukla nonspesifik
- Sağ taraftaki tümörler daha sıktır ve sağ taraftaki tümörlerin yaklaşık % 60'nı MPM oluşturur
- MPM da en sık rastlanan radyolojik bulgular:
 - plevral efüzyon (ilk radyolojik bulgu)
 - nodüler-irregüler plevral kalınlaşma
 - plevral kitle

PA Akciğer Görüntüleme

- Plevral efüzyon
- Hidropnömotoraks
- Hemitoraksta volüm kaybı
- Plevral kalınlaşma
- Nodüler veya lobüler plevral kitle
- Kalsifik plevral diafragmatik plaklar veya fibröz plaklar
- Kot destrüksiyonu
- Parankimal fibrozis
- Kardiyomegali
- Perikardiyal efüzyon
- Nodüler görünüm
- Mediastinal genişleme



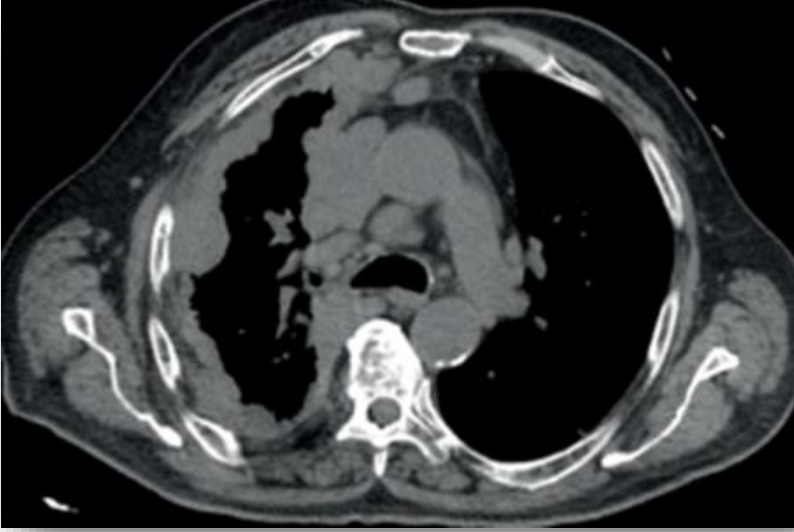
Bilgisayarlı toraks tomografisi (BT)

- MPM'yi değerlendirmek için başvuru en temel görüntüleme yöntemi
- Plevrayı daha detaylı görüntüler
- Lezyonun yaygınlığını gösterir
- Biyopsi yapılacak yerin detaylı belirlenmesi ve evreleme yapılabilmesi gibi durumlarda PA akciğer grafisinden daha üstün
- BT üst abdomeni alacak şekilde ve böbrek fonksiyonları uygunsa opaklı olarak çekilmeli

Bilgisayarlı toraks tomografisi (BT)

- BT' de en sık görülen MPM bulgusu plevral efüzyon
 - Sıvı serbest ya da lokule
- Diffüz plevral kalınlaşma, irregüler plevral nodüller ve plevral kitleler
- Ayrıca akciğeri saran plevral kalınlaşma MPM için güçlü bir bulgu
 - Özellikle plevrayı çepeçevre saran plevral kalınlaşma, nodüller tarzda plevral kalınlaşma olması, 1 cm den fazla paryetal plevra kalınlaşması ve mediastinal plevra tutulması MPM lehinedir
 - BT de saptanan en erken bulgulardan biri plevral kalınlaşma ile birlikte atelektazi ve irregüler nodüller ya da interlober fissürün kalınlaşması

Bilgisayarlı toraks tomografisi (BT)



Malign plevral mezotelyomanın bilgisayarlı toraks tomografisi görünümü

- Plevral kalınlaşma (1 cm'den fazla)
- Çepeçevre plevral tutulum
- Düzensiz plevral yüzey
- Plevral efüzyon (massif/loküle)
- Plevral nodüller
- Mediastinal plevral kalınlaşma
- İnterlobar fissürde kalınlaşma /kitle
- Hemitoraks'da hacim kaybı
- Kalsifiye plevral plak
- Kosta destrüksiyonu
- Round atelektazisi
- Hemitorakal hipertrofi
- Vertebral korpus destrüksiyonu
- Pnömotoraks

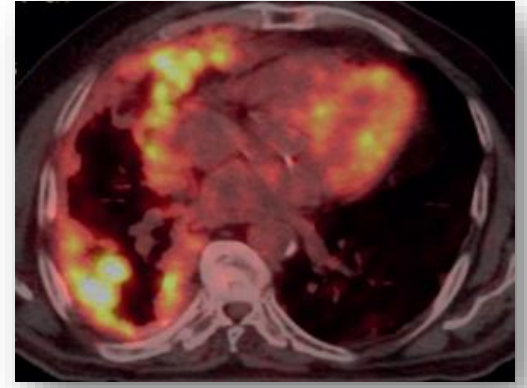
Pozitron Emisyon Tomografi-BT

- PET / BT plevral hastalığın hem metabolik hem de anatomik değerlendirmede önemli tamamlayıcı bir teknik olarak ortaya çıkmıştır
- Bazı çalışmalara göre benign ve malign plevral hastalıkları birbirinden ayırmada faydalı olduğunu gösterilmiştir
- Önemli ölçüde yalancı negatiflik durumları da (asbestos ile ilişkili hastalıklar, parapnömonik efüzyon, üremik plevral hastalık, talk plörodesis vb.) mevcuttur

Pozitron Emisyon Tomografi-BT

- MPM'lı hastada en uygun biyopsi bölgesini belirlemek için PET-BT yararlıdır
- PET-BT, MPM'lı hastalarda evreleme yapmak için kullanılabilir
- Tedaviye cevabı belirlemek, nüks olup olmadığını belirlemek ve prognozu değerlendirmek için PET BT kullanılabilir

Pozitron Emisyon Tomografi-BT



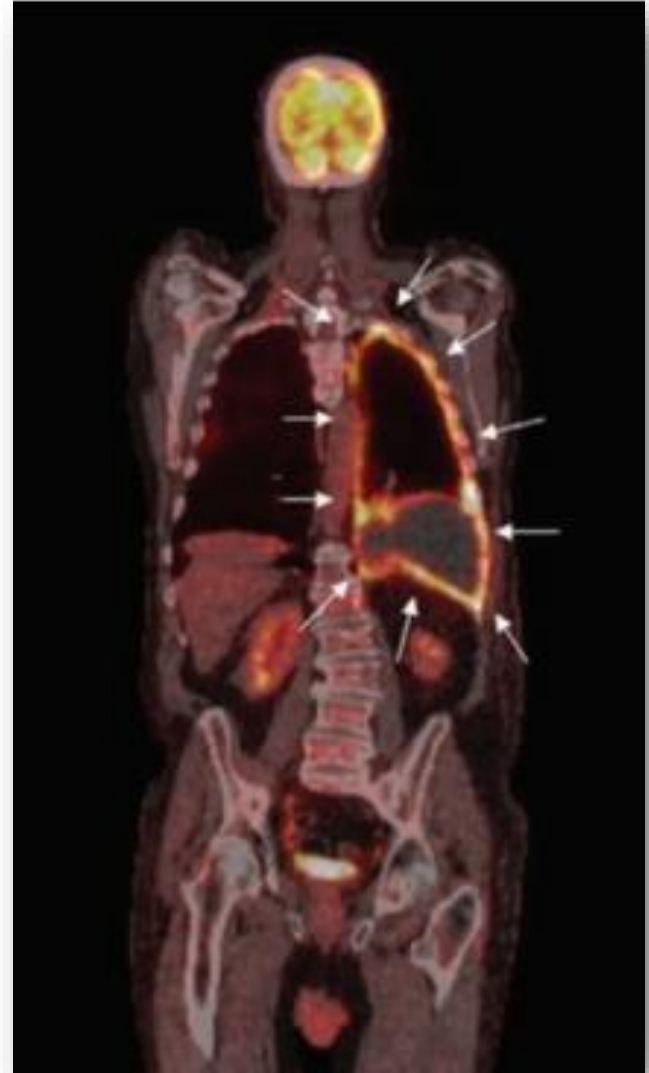
- MPM'de FDG alımı, benign plevral hastalıktan belirgin şekilde daha yüksek
 - Malign diferansiasyonları sadece inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkili olanlardan ayırabilir
- PET tarafından belirlenen neoadjuvan kemoterapi sonrası metabolik yanıt rezekte edilebilir MPM'li hastalar için bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur, bu da hangi hastaların ekstraplevral pnömonektomi için iyi adaylar olduğunu belirlemeye yardımcı olur

Pozitron Emisyon Tomografi-BT

- Çift zaman noktası görüntüleme ve FDG-PET/CT'deki gecikmiş fazda (120 dakika) SUVmax, erken fazdaki (60 dakika) SUVmax'ten daha güvenilir, tanısal ve prognostik faktörler olarak bulunmuştur
- Bu yaklaşım, malign ve inflamatuvar lezyonların ayrılmasını sağlar
 - Malign lezyonlar zamanla artan aktivite gösterirken, inflamatuvar lezyonlar azalma gösterir

Pozitron Emisyon Tomografi-BT

- Lezyonun metabolik aktivitesi derecesinin, sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; MPM'de yüksek FDG alımı, belirgin şekilde daha kısa bir sağkalım ile ilişkilidir
- Ancak, tek bir SUV cut-off tekniğini kullanmak optimal yaklaşım olmayabilir



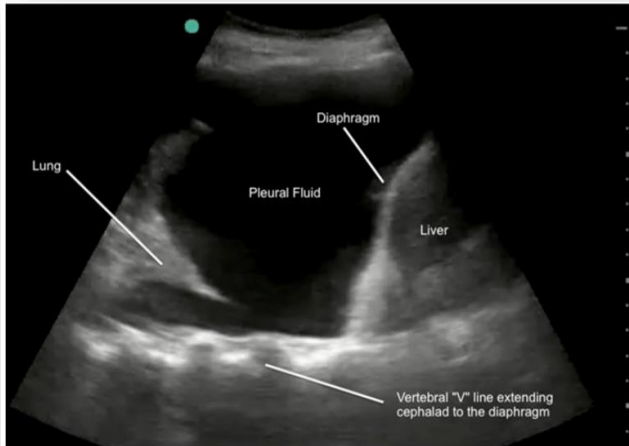
FDG-PET/CT taramasının transaksiyal koronal görünümünde, diyafram, mediastinal ve sol yan plevralar boyunca yaygın olarak artmış FDG aktivitesini gösteren bir bulgu, malign mezotelyoma ile uyumlu

Manyetik Rezonans (MR)

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

Ultrasonografi (USG)

- USG plevral efüzyonların ilk değerlendirmesinde, sıvı tespitinde ve miktarının belirlenmesinde yüksek sensitiviteye sahip
- Özellikle USG rehberliğinde yapılan girişimsel teknikler (torasentez, iğne biyopsisi, sıvı drenajı vb) ve komplike–loküle sıvı değerlendirilmesinde BT'den üstünlüğü mevcut



McLoud T, Flower C. Imaging the pleura: sonography, CT and MR imaging. *AJR*
Am J Roentgenol 1991; 156: 1145- 53.

MPM ve Plevral Efüzyon

- Asbest maruziyetine bağlı benign plevral efüzyon, dışlama tanısı
 - Maruz kalan işçilerde görülme sıklığı %7'ye kadar tahmin edilmekte
- Benign asbest plevral efüzyon, başlangıçta asbest ile ilişkili plevropulmoner hastalığın en yaygın belirtisi
- İlk asbest maruziyetinden sonraki ilk 20 yılda benign asbest plevral efüzyonun üçte ikisi semptomsuzdur ve rutin göğüs röntgeni ile teşhis edilir
- Hastaların yaklaşık %20'si plötik ağrı ve %10'u dispne ile başvurur



Resim 8. Asbestoza bağlı plevrada kalsifiye plaklar. PA radyografide solda hidropnömotoraks ve iki taraflı pariyetal plevrada çınar ağacı yaprağına benzer (holly leaf) kalsifiye plaklar.

MPM ve Plevral Efüzyon

- Efüzyon genellikle birkaç ay boyunca devam eder ve 1 yıl içinde çözülür
- Tekrarlayan efüzyonlar, yaklaşık olarak hastaların %25'inde, ya ipsilateral ya da kontralateral tarafta meydana gelir
- Ayırıcı tanı, benign asbest plevral efüzyonu mezotelyomdan ayırmak üzerine odaklanır.
- Çünkü benign asbest plevral efüzyon, mezotelyomdan daha erken ortaya çıkar (20 yıl genel bir ayırıcı çizgi olabilir)



MPM ve Plevral Efüzyon

- Hastaların %50'sinden fazlasında tanı anında plevral efüzyon vardır
- Plevral sıvı sitolojisi yaklaşık %25 pozitiftir



MPM'da Plevral Efüzyon

- Malign mezotelyoma hastalığının erken döneminde plevral sıvı seröz olabilir daha sonra kanama eğilimi gösterir
- Malign mezotelyoma ile ilişkili efüzyon, protein içeren bir **eksüda**dır, konsantrasyonu 4 ila 5 g/dL aralığında ve az miktarda çekirdekli hücreler ($<5000/\mu\text{L}$), ağırlıklı olarak mononükleer
- LDH konsantrasyonu karsinomlu hastaya göre daha yüksek olma eğilimindedir, sıklıkla konsantrasyon **600 IU/L**'yi aşar.

MPM'da Plevral Efüzyon

- Tanı konulduğunda plevra sıvısının pH'ı düşük (7,30'un altında)
- Glukoz konsantrasyonu da düşüktür (plevral sıvı/serum oranı) 0,5'in altında
- Bazı malign mezotelyoma vakalarında plevral sıvı viskozitesi yüksek hyaluronik asit konsantrasyon nedeniyle büyük oranda artar

Başlangıç Değerlendirme

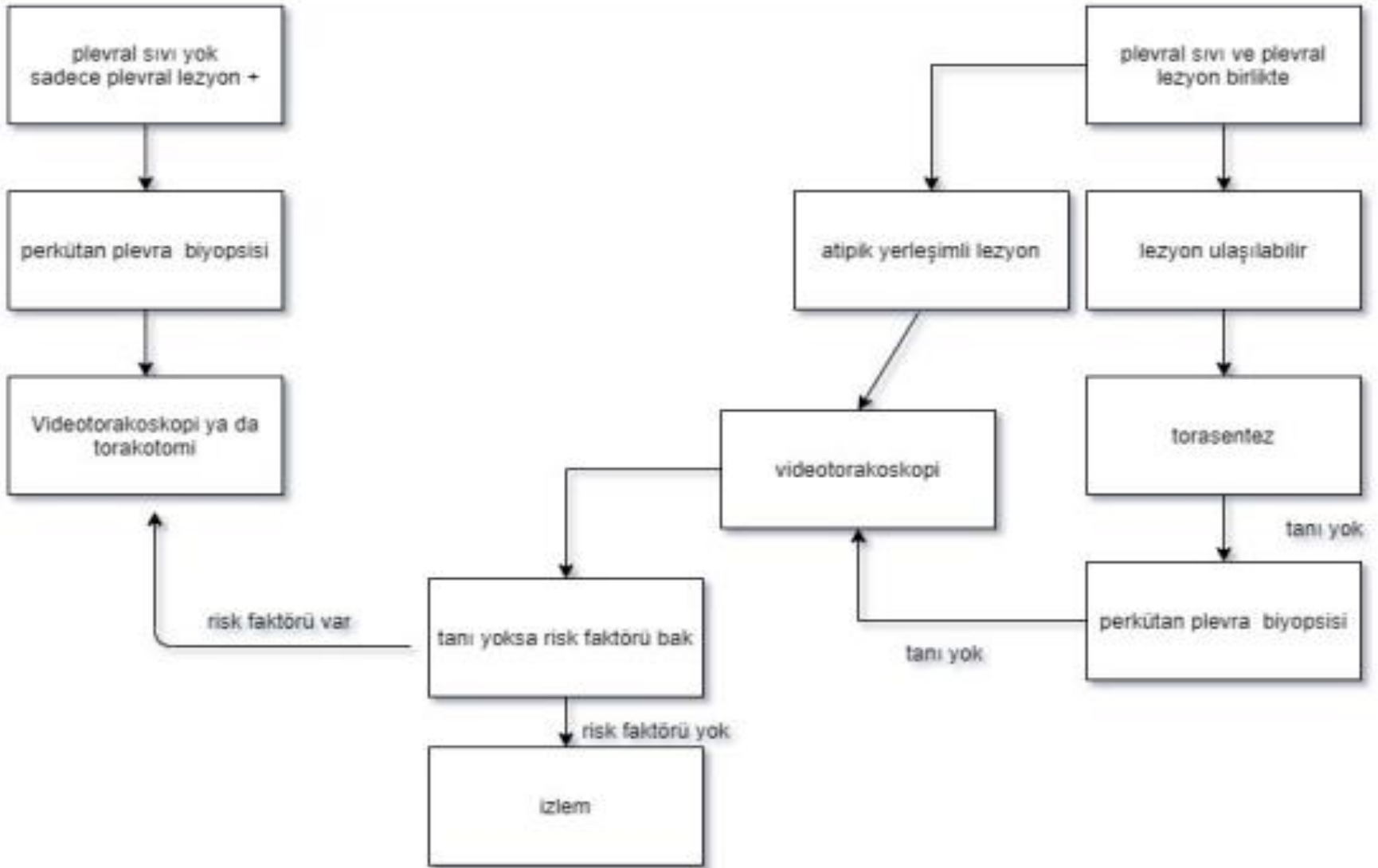
Tekrarlayan Plevral
efüzyon
ve/veya
Plevral Kalınlaşma

- Kılı Thoraks BT
- Sitolojik değerlendirme için Torasentez
- Plevral biyopsi
torakoskopik biyopsi ,
Abrams iğnesi, BT
rehberliğiyle kitle biyopsisi,
açık biyopsi)
- Çözünür mezotelin ilişkili
peptid (isteğe bağlı)

Plevral
mezotelyoma
doğrulandı

Plevral mezotelyoma
yönetimi
deneyime sahip çok
disiplinli
bir ekip tarafından
yapılmalı

MPM' de invaziv tanı yöntemlerinin kullanım algoritması



Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst 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 (3): 479-95.

Tanı Yöntemleri

- Tanıyı doğrulamak için yeterli doku elde etmek için genellikle torakoskopik biyopsi veya açık torakotomi gereklidir
- Torakoskopik biyopsi mezotelyoma için yüksek tanısal verime sahiptir
 - Torakoskopik biyopsi bazı serilerde %100'e yaklaşırken
 - Sitoloji tek başına %25'tir ve kombine plevral sıvı sitolojisi için
 - Kapalı plevra biyopsisi ise %40'tır.
 - Histokimyasal ve immünokimyasal çalışmalar, elektron mikroskobu ile birlikte, malign mezotelyoma tanısının doğruluğunu artırdı

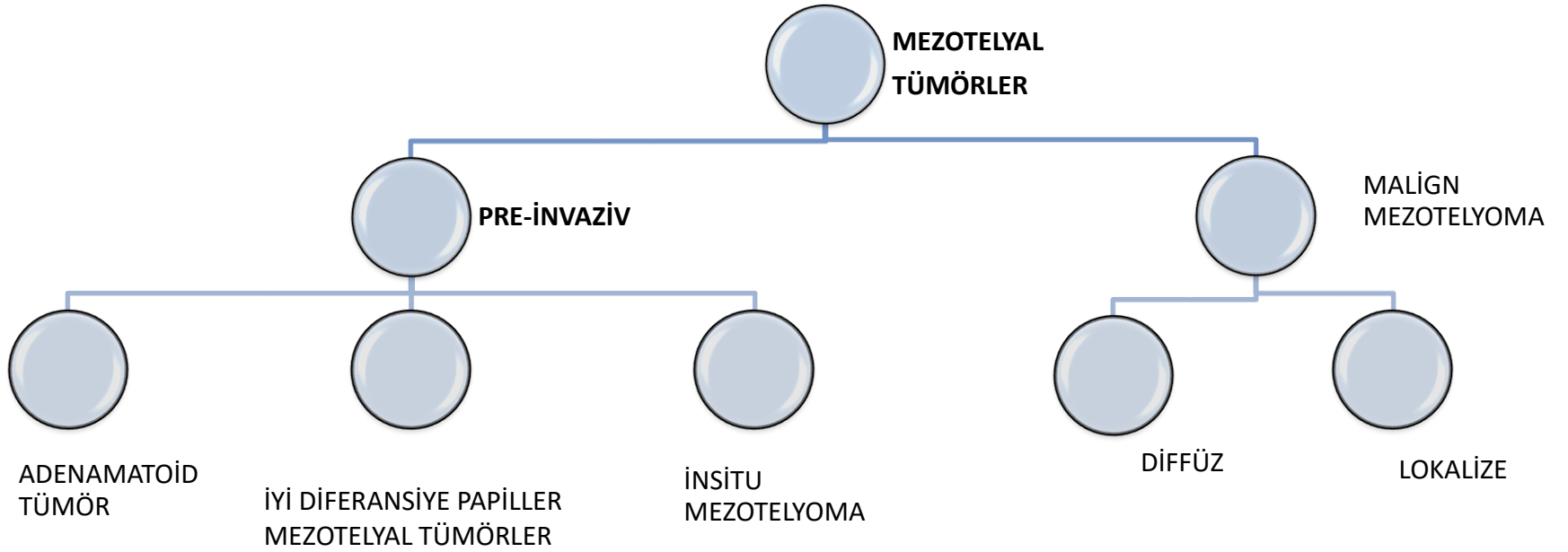
Tanı Yöntemleri

- Plevra için ters eğimli iğne biyopsisi ve BT rehberliğinde perkütan iğne biyopsisi,
 - sırasıyla yaklaşık %21 ila %43 ve
 - %25 ila %60 duyarlılığa sahiptir.
 - Histopatolojik kriterlere dayalı ayırım da zordur.
- Şu anda kesin tanı, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ile yapılır (duyarlılık, %90)



Tanı Yöntemleri

- VATS, MPM için, cerrahi giriş yolu boyunca tümör tohumlanma riski taşır
 - Bu nedenle, işlemi takiben tüm giriş noktalarına radyoterapisi uygulanır
- BT taraması ve MRI her zaman benign ve malign plevral süreçler arasında ayırım yapamaz ve MPM evrelemede sınırlı değere sahiptir.
- BT ve MRI çalışmalarından elde edilen bulgular, bu zorlu hastaların yönetiminde FDG-PET ile birlikte kullanılabilir



Sauter, J. L., Bueno, R., Dacic, S., Gill, R. R., Husain, A. N. & Kadota K. et al. Diffuse Pleural Mesothelioma. WHO Classification of Tumors Editorial Board. 5th ed.204–219 (Lyon IARC Press, 2021).

İn Situ Mezotelyoma

- Birçok organın malign tümörleri mikroskopik olarak teşhis edilebilen in situ bir aşamaya sahiptir
- Başlangıçta önerilen mezotelyoma in situ tanımı sadece morfolojiye dayanıyordu ve plevral yüzeyde sitolojik olarak atipik mezotelyal hücrelerin küçük papiller projeksiyonlarının tek bir tabakası olarak tanımlanmıştı
- Yazarların mezotelyoma in situ olduğuna inandığı ilk raporlar, hepsi invaziv bir mezotelyoma arka planında görüldü ve muhtemelen bir invaziv mezotelyoma yüzey yayılımını temsil ediyordu

Whitaker, D., Henderson, D. W. & Shilkin, K. B. The concept of mesothelioma in situ: implications for diagnosis and histogenesis. *Semin. Diagn. Pathol.* 9, 151–61 (1992).

İn Situ Mezotelyoma

- Mezotelyoma in situ'nun var olduğuna inanılsa da, uzmanlar arasında fikir birliği, mezotelyoma in situ'nun sadece morfolojiye dayanarak reaktif/atipik proliferasyonlardan ayırt edilemeyeceği yönündeydi
- Özellikle **BAP1 gen değişiklikleri** ve **CDKN2A homozigot delesyonu** olmak üzere gelişmekte olan malign mezotelyal proliferasyonların moleküler olaylarının anlaşılmasındaki ilerlemeler, klinik olarak doğrulanmış testlerle belirlenebilen bu erken malign lezyonların tanımlanmasına olanak vermiştir

İn Situ Mezotelyoma

- Tekrarlayan sebat eden plevral efüzyonları olan
- Görüntüleme veya torakoskopi sırasında tümör kanıtı olmayan hastalarda, ağır amfibol maruziyeti, radyasyon sonrası ve ailesel yatkınlığı olan hastalarda meydana gelme eğiliminde
 - Düz proliferasyonlar genellikle hiç atipi göstermezken veya minimal sitolojik atipi gösterirken
 - Küçük papiller proliferasyonlarda orta ila şiddetli atipi görülebilir
 - Mitozlar tipik olarak yoktur
- Mezotelyoma in situ tanısı için morfolojinin yetersiz olduğu ve tanı için immunohistokimya ile **BAP1 kaybının veya FISH ile CDKN2A homozigot delesyonunun gösterilmesinin** gerektiği vurgulanmalıdır

İn Situ Mezotelyoma

- Mezotelyoma in situ'nun klinikopatolojik bir birim olarak kavramı, ilk kez 2021 WHO sınıflandırmasına dahil edildi
- Morfoloji mezotelyoma in situ'nun kesin tanısı için yetersiz
 - **BAP1** veya **MTAP kaybının** immünohistokimya (IHC) veya **CDKN2A homozigot delesyonunun** gösterilmesi esas
 - Bu belirteçler, mezotelyal proliferasyonlarda malignite için özgül tanı belirteçleri olarak ortaya çıktı ve sıvı örneklerinde ve sınırlı doku örneklerinde mezotelyoma tanısını sağladı

İn Situ Mezotelyoma

- Malign mezotelyal proliferasyonların tanısı sıvı örneklerinde tespit edilebilirken, mezotelyoma in situ tanısı sitoloji örneklerinde konamaz ve invazyonu dışlamak için doku örneği gereklidir.
- Mezotelyoma in situ olan hastaların yönetimi, genellikle hastanın uzun bir latent dönemi olduğundan multidisipliner klinik ekiple tartışılmalıdır
- Ancak ortalama 5 yıllık bir takip süresinden sonra mezotelyoma in situ vakalarının %70'inden fazlasının invaziv mezotelyoma şeklinde ilerleyeceği göz önünde bulundurulmalıdır

MEZOTELYOMA HİSTOLOJİK SINIFLAMASI

- Malign mezotelyoma 2015 yılı Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması temel alındığında makroskopik görünümüne göre **diffüz ve lokalize** olmak üzere iki gruba ayrılır.
- Lokalize olanlar iyi sınırlı, pedinküllü ve pedinkülsüz olabilir.
 - Cerrahi eksizyon ile olguların prognozu iyidir
 - Nüks gözlenebilir
- Diffüz ve lokalize mezotelyomalar histopatolojik olarak **epiteloid, sarkomatoid ve bifazik** olarak sınıflanmaktadır

MEZOTELYOMA HİSTOLOJİK SINIFLAMASI

- İnvaziv mezotelyomların histolojik sınıflandırılması üç ana alt tipe ayrılır: epitelyoid %60, sarkomatoid %20 ve bifazik %20
 - bu sınıflandırma prognostik olarak önemlidir
 - bu ölümcül hastalıkla tanı konulan hastaların tedavi kararlarında önemli rol oynar

MEZOTELYOMA HİSTOLOJİK SINIFLAMASI

- Epitelyoid tümörler, bol miktarda **eosinofilik** sitoplazmaya sahip tümör hücrelerinin glandlar, tübüller ve katı levhalarından oluşur
- Sarkomatoid tümörler, fibrosarkom ile benzer olan **iğ** şeklinde hücre levhalarından oluşur
- Bifazik mezotelyomaların her bir bileşenin en az **%10'**una sahip olması gerekir

MEZOTELYOMA HİSTOLOJİK SINIFLAMASI

- SEER veri tabanına göre, cerrahi tedavi gören plevral epitelyoid, bifasik ve sarkomatoid mezotelyoma tanısı konmuş hastalarda, medyan sağkalım sırasıyla 19, 12 ve 4 aydır
- Histolojik alt tip ayrıca yalnızca epitelyoid mezotelyoma için cerrahi tedavinin önerildiği şekilde tedaviyi belirler

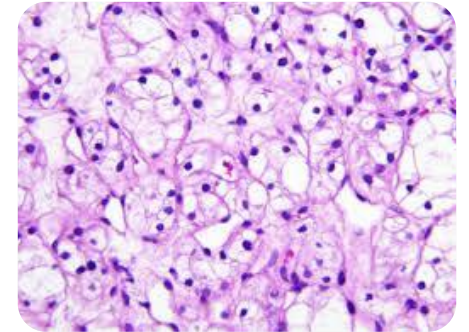
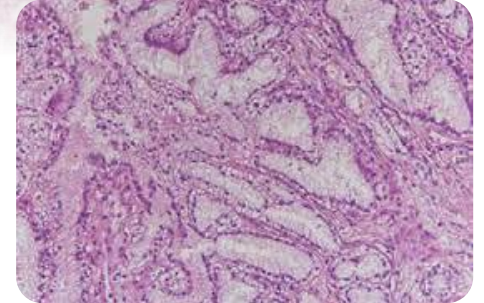
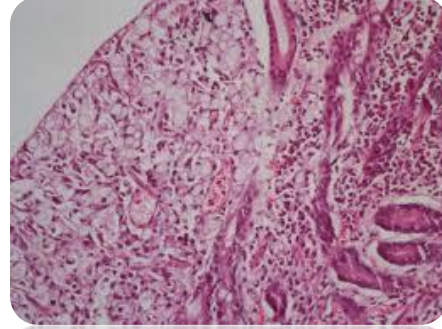
Meyerhoff, R. R. et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the surveillance, epidemiology, and end results database. J. Surg. Res. 196, 23–32(2015)

Epitelyoid Mezotelyoma

- Epitelyoid mezotelyoma, vakalarının yaklaşık %60'ını oluşturur ve genellikle sarkomatoid ve bikromatik tiplere göre daha iyi bir prognoza sahiptir
- Epitelyoid mezotelyomanın morfolojik olarak heterojen
- Nükleer derecenin, mitotik sayımın ve nekrozun prognostik önemi de gösterilmiştir
- Hem yapısal modeller hem de epitelyoid mezotelyomanın derecelendirmesi, klinik yönetim açısından hastaların daha iyi sınıflandırılmasını sağlayabilir.
- Buna karşılık, bifasik ve sarkomatoid mezotelyomaların tanı kriterleri değişmemiştir

Epiteloid malign mezotelyoma histolojik olarak heterojen olup

- Tübülopapiller
- Papiller
- Tübüler
- Asiner
- Mikroglandüler
- Solid
- Pleomorfik
- Desiduoid
- Taşlı yüzük hücreli
- Adenoid kistik
- Lenfanjiyomatoid
- Lenfohistiositik
- Küçük hücreli
- Şeffaf hücreli paternlerden oluşabilir



Epitelyoid Mezotelyoma

- Epiteloid MM'nin ayırıcı tanısının bir ucunda benign mezotelyal hiperplazi yer alırken, diğer ucunda plevrayı infiltrate eden karsinomlar yer almaktadır
- Epiteloid hemangioendotelyoma ve angiosarkomlar da ayırıcı tanıda yer alır
- Yoğun lenfositik infiltrasyon içine yerleşmiş poligonal neoplastik hücrelerden oluşan lenfositik varyantın lenfomadan ayırt edilmesi gerekir
- Bazen mezotelyomalar anaplastik, sıklıkla multinükleer dev hücrelerden oluşur, bu görünüm pleomorfik mezotelyoma olarak isimlendirilmektedir. Kötü prognozla beraberdir

Sarkomatoid Mezotelyoma

- Sarkomatoid mezotelyoma malign mezotelyomaların yalnızca %10'nunu oluşturur
 - Morfolojik olarak şişkin ya da ince spindle şekilli atipik hücrelerin oluşturduğu demetlerden meydana gelir
- Sarkomatoid mezotelyoma benign plevral fibrozise benzeyen desmoplastik mezotelyoma alanlarının yanı sıra osteosarkom, rabdomiyosarkom ve sarkomatöz paternler de içerebilir
- Pür sarkomatöz MPM tanısı vermeden önce olgularda klinik olarak metastatik sarkomların dışlanması gerekmektedir

Sarkomatoid Mezotelyoma

- Sarkomatoid karsinomlar en önemli ayırıcı tanıyı oluşturmaktadır
- Keratinler ve mezotelyal belirteçler ile klinik verilerin kombinlendiği bu rehber ile tanısal bir algoritma oluşturulmuştur

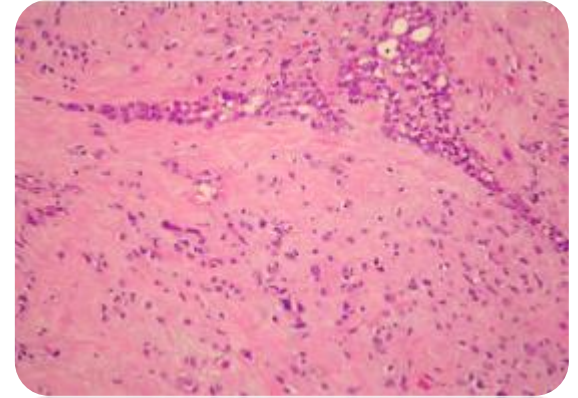
Sitokeratinler (Birden daha fazla antikor)	Mezotelyal markerlar (Kalretinin, WT-1, D2- 40)	Epitelyal markerler (Claudin4, TTF-1, Ber- EP4 ve diğçerleri)	TANI
Pozitif	Pozitif	Negatif	Sarkomatoid Mezotelyoma
Pozitif	Negatif	Negatif	Muhtemel sarkomatoid mezotelyoma, keratin pozitif olabilecek vasküler tümürler, sinovyal sarkom ekarte edilmeli
Pozitif	Negatif	Pozitif	Spindle/Pleomarfik karsinoma
Negatif	Pozitif	Negatif	Muhtemel Sarkomatoid mezotelyoma mezotelyal marker pozitif olabilecek olgular ekarte edilmeli
Negatif	Pozitif	Pozitif	Beklenen bir bulgu olmayıp laboratuvar hatası olabilir
Negatif	Negatif	Negatif	Andiferansiye sarkomatoid neoplazm olası sarkom diferansiyasyonları açısından araştırılsın
Negatif	Negatif	Pozitif	Muhtemel Spindle/Pleomarfik karsinoma

Bifazik Malign Mezotelyoma

- Bifazik MPM epitelyal ve sarkomatöz mezotelyoma komponentlerinden birinin en az %10 oranında bir arada bulunduğu subtiptir
- Sarkomatöz komponentin miktarı bu tipte prognoz ve tedavi için büyük önem taşımaktadır
- Son sınıflamada kabul görmeyen ancak epitelyal alanlarla sarkomatöz alanların geçiş gösterdiği her iki tipin özelliklerini taşıyan geçiş formu da bulunmaktadır

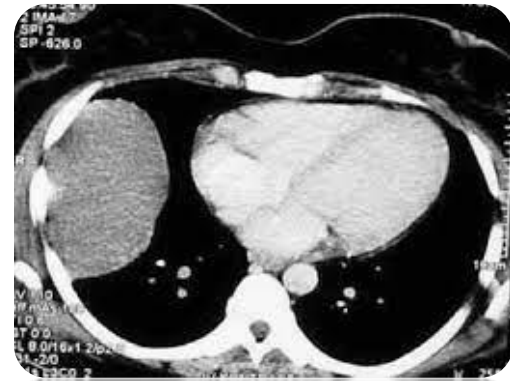
Bifazik Malign Mezotelyoma

- Bifazik mezotelyoma tanısında yaygın stromal reaksiyonlu epiteloid mezotelyomanın gerçek sarkomatöz alanlardan ayrımında
 - CDKN2A (p16)'nın FISH ile tespiti ile
 - BAP1 kaybının bir arada değerlendirilmesi yardımcı olduğunu bildiren yayınlar mevcut



Ayırıcı Tanı

- Benign fibroz mezotelyoma, kanser olmayan, nadir görülen, yerel olarak sınırlı bir tümördür
- Plevra ile ilişkili olup, asbest maruziyeti ile ilgili değildir
 - Tümör, cerrahi olarak çıkarılarak tedavi edilebilir



Moleküler Özellikleri

- Mezotelyomanın moleküler yüzünü ortaya koyan çalışmalar aynı zamanda biyolojisini, agresif davranışını, heterojenitesini anlamamızı tanı ve tedavisi için kullanılabilir biyobelirteçlere ulaşmamızı sağlayacaktır
- Birçok malignitede olduğu gibi mezotelyomanın karsinogenezinde de epigenetik faktörler, tümör mikroçevresi, anjiyogenezis, apoptozis, hücre proliferasyonu, büyümesi, migrasyon ve invazyonunda kullanılan yollar ile tümör süpresör genlerin durumu etkili olacaktır

VEGF

- Vasküler Epitelyal Büyüme Faktörü (VEGF) önemli bir anjiyojenik faktör olup, çalışmalar tümör nekrozu ve anjiyogenezis ile arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu, kısa yaşam süresi ile beraber olduğunu ortaya koymakta
- VEGF olguların yaklaşık %30'unda, subtipi VEGF-C ise %37'inde pozitiftir
- Diğer anjiyogenez ile ilişkili faktörler:
 - fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) %50'sinde
 - hepatosit büyüme faktörü (HGF) %80'inde pozitif
 - HGF endotelial hücre migrasyonunu ve kapiller tüp oluşumunu aktive ederek anjiyogenezi aktive eder ve genellikle epiteloïd morfolojide pozitiftir

Bcl-2

- Mitokondri aracılı apopitozisi yöneten bcl-2 ailesi hem proapopitotik hem de antiapopitotik proteinleri kodlayarak tümör hücrelerini kemoterapinin indüklediği apopitozdan korur ve bu ilaçlara dirence neden olur
- Mezotelyomada bcl-2 sıklıkla eksprese olmaz
- Oysa apopitoz baskılayıcısı olan bcl-xL mezotelyomada güçlü bir şekilde eksprese olur, böylece mitokondri geçirgenliği ve caspas salınımı ile indüklenen apopitozisi önler
- Ayrıca apopitozis inhibitörü MCL-1'de mezotelyomada eksprese olarak bcl-xL ile beraber tümör büyümesine neden olur

EGFR

- Mezotelyomada epidermal büyüme reseptörlerinin (EGFR) artmış düzeyinin etkisi karsinomlara göre sınırlıdır
- EGFR'nin immünohistokimya ile pozitifliği düşük oranda olduğu gibi pozitif olanlarda gen amplifikasyonu oranı da düşüktür
- EGFR eksprese eden mezotelyoma hücre hatlarında yapılan çalışmalarda EGFR inhibitörleri ile büyüme engellenmesine rağmen, gefitinib ve erlotinib'in klinik değerlendirilmesi umut verici değildir

PDGFR

- Platelet kökenli büyüme faktörü reseptörü α (PDGFR α) ve PDGF β mezotel hücrelerinin büyümesi ile ilişkili olup, PDGF β mezotelyoma olgularının %20-40'ında mutasyon içermeden pozitiftir
- **Kötü prognozla** ilişkilidir

EGFR-PDGFR

- Yapılan çalışmalarda EGFR ekspresyonu uzun yaşam süreli mezotelyoma olgularında daha çok gözlenirken PDGFR kısa yaşam süreli olgularda daha sıktır
- TIE2/Tek ekspresyonu anjiyogenezi içeren tirozinkinaz için reseptördür, PDGFR ile düzenlenir, kısa yaşam süreli mezotelyoma olgularında önemlidir
- Antiapoptozis kısa yaşam süreli mezotelyomalarda düzenlenmesi STAT1-survivin ve ilişkili moleküller aracılığı ile bozulmuştur. Bu özellik uzun yaşam süresi gösteren mezotelyomalarda gözlenmez

FGF

- Fibroblast büyüme faktörü (FGF) serum ve plevra sıvısında yüksek düzeyde olması azalmış yaşam süresi ile beraberdir
- FGFR1 eksprese eden hücre hatlarında yapılan çalışmalarda tirozin kinaz inhibitörü **ponatinib'in** tümör hücrelerinin büyümesini durdurduğu gösterilmiştir
- Bu nedenle FGFR hedefe yönelik tedaviler için umut vericidir

CDKN2A

- Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDKN2A) mezotelyoma olgularının %70'inden fazlasında izlenen, en sık homozigot delesyondur
- Bu tümör süpresör bir gen olup p16 ve ADP-ribosylation faktörü isimli iki proteini kodlar
- Yapılan çalışmalarda p16 proteinin immünohistokimyasal olarak kaybı, p16 delesyonun FISH ile gösterilmesi kötü prognozu işaret eder
- Günümüzde siklin bağımlı kinaz inhibitörleri yeni tedavi hedeflerinden biridir

Nörofibromin2 (NF2)

- Nörofibromin2 (NF2) tümör süpresör gen olup mezotelyoma olgularının %35- 40'ın da delesyona uğramıştır
- Asbestin indüklediği karsinogenezde önemli rol oynar
- NF2 p53 inhibisyonunu önler
- P53 mutasyonu mezotelyomada düşük oranda olmasına rağmen NF2 aracılığı ile tümör süpresör etkisi baskılanır
- NF2 tedavi için yeni hedeflerden biridir

CD47

- CD47 immunoglobulin ailesinin bir üyesi olup integrin reseptörü görevi görür
- İmmün hücrelerin aktivasyonu, hücre migrasyonu üzerine etki eder.
- Makrofajlar üzerindeki düzenleyici sinyal proteinine bağlanarak **fagositozu önlemek** fonksiyonlarıdır
- CD47'nin bloke edilmesinin yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği gösteren çalışmalar vardır

Moleküler Değişiklikler

Prognostik önem taşıyanlar

- VEGF kısa yaşam süresi
- PDGFB kötü prognoz
- EGFR uzun yaşam süresi
- PDGFR kısa yaşam süresi

Hedefe yönelik tedavi için araştırılanlar

- VEGF-A
- FGFR
- CDKN2A
- NF2
- CD47

Tanı amaçlı kullanılan

- P16/CDKN2A delesyon
- BAP1 kaybı

VEGR: Vasküler Epitelyal Büyümü Reseptörü; PDGF: Platelet kökenli büyüme faktörü; EGFR: Epidermal Büyüme faktörü reseptörü; PDGFR: Platelet kökenli büyüme faktörü; FGFR; Fibroblast büyüme faktörü reseptörü; NF2: Nörofibromin2; BAP1: BRCA1 –associated-1.

Mezotelyoma Tanısında Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler

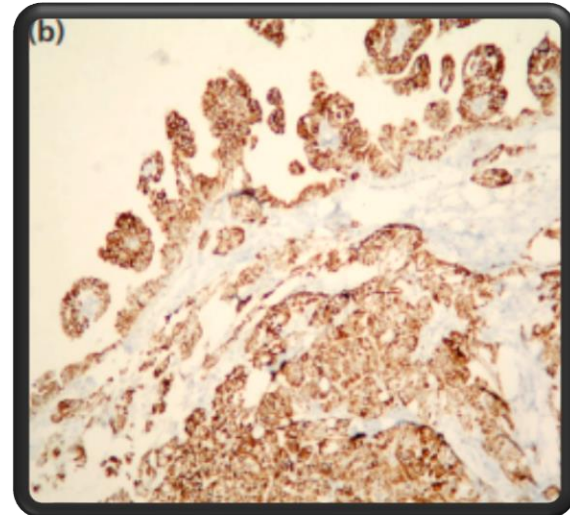
- Bugün için MPM tanısında kullanılacak sensitivite ve spesifitesi %100 olan belirteç mevcut değildir
- Mezotelyal belirteçler:
 - Kalretinin
 - keratin 5/6
 - Wilms Tumor 1 (WT1)
 - D2-40 /podoplanin

Kalretinin

- Kalretinin kalsiyum bağlayan bir protein
- Santral ve periferal nöral dokuda, yağ dokusunda ve mezotelyal hücrelerde eksprese olur.
- **MM'nin hemen tamamında eksprese olup**, nükleer ve sitoplazmik eksprese olması tanı için önemlidir
- Ayrıca akciğer adenokarsinomlarının %23'ünde
 - meme tümörlerinin %11'inde
 - pankreatik adenokarsinomların %25'inde
 - akciğerin dev hücreli karsinomları %67'sinde, küçük hücreli karsinomları %49'unda,
 - büyük hücreli karsinomları %38'inde fokal pozitiflik izlenmektedir.
 - Ayrıca tiroidin medüller karsinomu,
 - sinoviyal sarkom, malign melanom ve
 - epiteloid sarkom pozitiflik gösteren diğer tümörlerdir

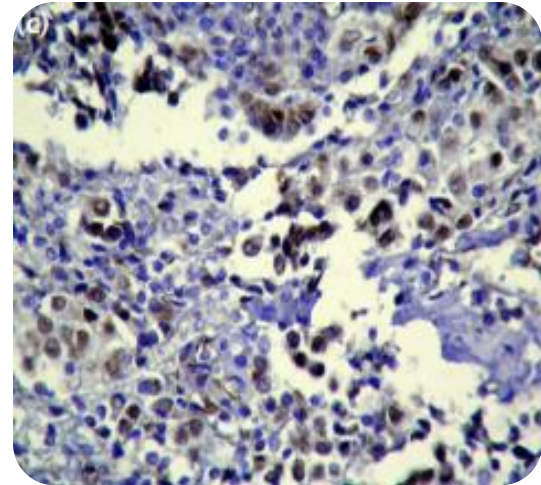
Keratin

- Keratin 5/6 MM'nin **%75-100'**ünde pozitiftir
- Pulmoner adenokarsinomların %19'unda
- Skuamöz hücreli karsinomların %100'ünde pozitiftir.
 - Ayrıca timoma,tükrük bezi karsinomları, üretelyal karsinoma, meme, over, pankreas karsinomlarında da pozitiftir



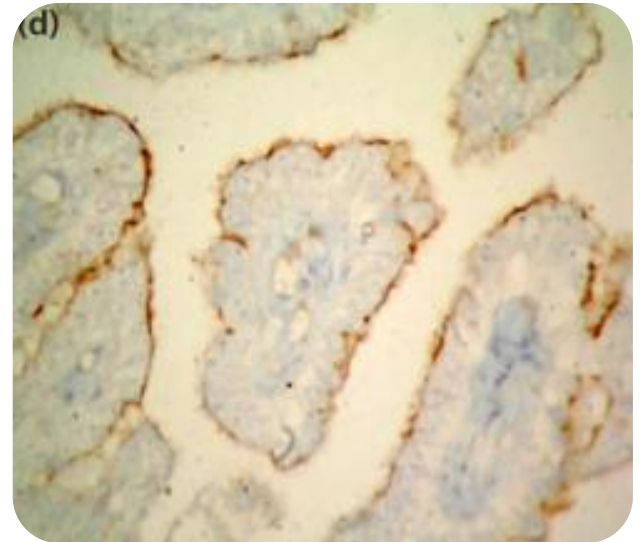
WT-1

- WT-1 epitelooid mezotelyomaların %93'ünde nükleer pozitiftir.
- Bütün akciğer adenokarsinomları negatiftir
- Papiller seröz karsinomlarınınin %89-93'ü pozitiftir.
- Ayrıca peritoneal ve ovariyal seröz karsinomlar, malign melanom, renal hücreli karsinom, ovarial stromal tümörler, Wilm's tümörü de pozitiflik göstermektedir



D2-40

- Epiteloid mezotelyomaların %86-100'ü D2-40 ile membranöz boyanma gösterirken, akciğer adenokarsinomlarının hemen tamamı negatiftir.
- Sarkomatöz mezotelyomalar ise sitoplazmik pozitiflik gösterir.
- Vasküler neoplaziler, germ hücreli tümörler, sinoviyal sarkom, menenjiyomlarda da pozitiflik gözlenmektedir



Benign ve Malign Mezotelyal Proliferasyonların Ayrımı

- Biyopsi örneklerinde diffüz malign mezotelyomanın ayırıcı tanı problemlerinden en önemlileri:
 - epitelyal mezotelyomayı reaktif mezotelyal proliferasyondan ayırmak
 - desmoplastik mezotelyomayı da kronik plöritten ayırmaktır

Benign ve Malign Mezotelyal Proliferasyonların Ayrımı

- Reaktif mezotelyal proliferasyonlar çok çeşitli klinik durumlarda görülebilir
- Klinik, radyolojik ve makroskopik olarak plevral diffüz malign mezotelyomayı taklit edebilir
- Reaktif epitelyal proliferasyonlar patolojik olarak hem basit mezotelyal proliferasyon hem de atipik mezotelyal hiperplaziyi içerir

Benign ve Malign Mezotelyal Proliferasyonların Ayrımı

- Proliferatif mezotelyal hücrelerin tübüler ve papiller yapılar oluşturması, reaktif mezotel hücrelerinin kronik plörit alanları arasında sıkışması maligniteyi taklit eder.
- Bu ayrımında bazı morfolojik özellikler yardımcı olabilir.
 - Özellikle **kompleks papiller** yapılar, **tübüller ve sellüler stratifikasyon**, **stromal invazyon**, **yoğun sellülarite** ve **nekroz** daha çok **malign mezotelyomayı** düşündüren özellikler

Benign ve Malign Mezotelyal Proliferasyonların Ayrımı

- Bu ayırmada mitotik aktivite, hafif ve orta derecede sitolojik atipi ayırım kriteri olarak kullanılmamalıdır
- Pek çok epitelyal malignitede morfolojik özellikler ile in situ fazı tariflenebilmektedir
- Oysa reaktif mezotelyal proliferasyonları in situ mezotelyomadan morfolojik özellikler zemininde ayırt etmek mümkün değildir

	Benign Mezotelyal Hiperplazi	Epitelyal Malign Mezotelyoma
Stromal İnvazyon	Gözlenmez	Belirgindir, pansitokeratin ile ortaya konabilir
Sellülarite	Belirgin olabilir, ancak mezotelyal yüzeye ya da boşluğa sınırlıdır, stromada bulunmaz	Yoğun sellülarite, hücreler stroma ile çevrelenir
Papiller Yapılar	Basit papiller yapılar, tek hücre tabakalı	Kompleks papiller yapılar, tübüller ve sellüler stratifikasyon
Nekroz	Nadirdir	Vardır
İnflamasyon	Sıktır	Minimaldir
Büyüme paterni	Uniform	Ekspansil nodüller, disorganize

Benign ve Malign Mezotelyal Proliferasyonların Ayrımı

- Ancak kronik plörit ile desmoid tip fibromatozis ve kalsifiye fibröz tümörü de ayırt etmek önemlidir
- Bunun yanı sıra lenfoid infiltrasyondan zengin kronik plöritlerin ayırıcı tanısında lenfomalar ve lenfohistiositik tip mezotelyoma yer almaktadır

	Kronik plörit	Desmoplastik malign mezotelyoma
Storiform patern	Belirgin değildir	Belirgindir
Stromal invazyon	Yoktur	Vardır
Nekroz	Varsa yüzeydedir, mezotelyal hücreler ve akut inflamasyon ile beraberdir	Hücreden fakir nekroz, kollajenize dokuya lokalizedir
Zonasyon	Hipersellülarite yüzeydedir, matürasyon ile sellülarite derinlere doğru azalır	Disorganize büyüme, ekspansil nodüller, sellülaritede ani değişiklikler
Damarların yerleşimi	Damarlar dik yerleşir	Yüzeyden derinlere doğru maturasyonun olmayışı

* *Storiform patern: Yapısal örgü veya belirli bir düzen gösteren doku paterni*

Evreleme

T	Açıklama
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör yok
T1	Tümör, ipsilateral paryetal, mediastinal, diyafragmatik veya viseral plevra ile sınırlı
T2	Tümör, aynı taraflı plevral yüzeylerden birini tutuyor ve şu özelliklerden en az birini gösteriyor: Diyafragma kasını tutulumu, viseral plevrayı geçerek alttaki parankimi invazyonu
T3	Lokal olarak ileri ancak potansiyel olarak cerrahi olarak çıkarılabilen tümör. Aynı taraflı tüm plevral yüzeyleri tutuyor ve şu özelliklerden en az birini gösteriyor: Endotorasik fasya tutulumu, mediastinal yağ dokusu içine uzanım, göğüs duvarının yumuşak dokusu içine uzanım, perikard tutulumu (mural tabakayı seçmeyen)
T4	Lokal olarak ileri ve teknik olarak cerrahi olarak çıkarılamayan tümör. Aynı taraflı tüm plevral yüzeyleri tutuyor ve şu özelliklerden en az birini gösteriyor: Göğüs duvarına diffüz uzanım veya multifokal kitleler, kosta destrüksiyonu, diyafragmayı geçerek peritona uzanım, karşı taraf plevrasına direkt uzanım, mediastinal organlara invazyon, vertebrae direkt invazyon, perikardın iç yüzüne invazyon veya myokarda invazyon (perikard efüzyonu bulunması şart değil)

IASLC Lung Cancer Staging Project

	Klinik T	Patolojik T
Kategori		
Tx	Tümör değerlendirilemez	
T0	Tümör yoktur	
T1	Tümör sadece ipsilateral plevra ile sınırlıdır, Psuma ≤ 12 mm ve fissür tutulumu yoktur (Fmaxb ≤ 5 mm)	Tümör sadece ipsilateral plevra ile sınırlıdır, fissür tutulumu yoktur
T2	Tümör ipsilateral plevrayı içerir, Psuma ≤ 12 mm ve şu özelliklerden biriyle: <ul style="list-style-type: none"> Fissür tutulumu (Fmaxb > 5mm) Mediastinal yağ invazyonu Göğüs duvarı yumuşak dokusunun yalnızca tek bir alanının invazyonu Psuma > 12 mm ancak ≤ 30 mm olan tümörler <ul style="list-style-type: none"> Fissür tutulumu (Fmaxb > 5mm) Mediastinal yağ invazyonu Göğüs duvarı yumuşak dokusunun yalnızca tek bir alanının invazyonu ile veya olmaksızın 	İpsilateral plevrayı içeren ve aşağıdakilerden herhangi biriyle ilişkili tümörler: <ul style="list-style-type: none"> Fissür tutulumu İpsilateral akciğer parankimi invazyonu Diafragma (transmural olmayan) invazyonu

T3	İpsilateral plevrayı içeren ve Psuma'sı > 30 mm olan tümörler: <ul style="list-style-type: none"> Fissür tutulumu (Fmaxb > 5mm) ile veya olmaksızın Mediastinal yağ invazyonu Göğüs duvarı yumuşak doku invazyonunun yalnızca tek bir alanı ile veya olmaksızın 	İpsilateral plevrayla sınırlı olan tümörler ; Fissür tutulumuyla veya olmaksızınAşağıdaki herhangi birinin invazyonu ile: <ul style="list-style-type: none"> Mediastinal yağ Perikard yüzeyi Endotorasik fasya Göğüs duvarının yalnızca tek bir alanının yumuşak dokusu
T4	Aşağıdakilerden herhangi birinin invazyonuna sahip tümörler (herhangi bir Psuma): <ul style="list-style-type: none"> Göğüs duvarı kemik invazyonu (kaburga) Mediastinal organlar (kalp, omurga, yemek borusu, soluk borusu, büyük damarlar) Diffüz göğüs duvarı invazyonu Diafram veya perikardiyumdan doğrudan tümör uzantısı Karşı taraftaki plevraya doğrudan uzantı Malign perikardiyal efüzyonun varlığı 	Aşağıdakilerden herhangi birinin invazyonuna sahip tümörler: <ul style="list-style-type: none"> Göğüs duvarı kemik invazyonu (kaburga) Mediastinal organlar (kalp, omurga, yemek borusu, soluk borusu, büyük damarlar) Diffüz göğüs duvarı invazyonu Diafram veya perikardiyumun transmural invazyonu Karşı taraftaki plevraya doğrudan uzantı Malign perikardiyal efüzyonun varlığı

Psuma (Psum): Göğüs duvarı veya mediastinum boyunca axial görüntülerde ölçülen maksimum pleval kalınlık ölçümlerinin toplamıdır. Göğüsün üç bölgesine (üst, orta ve alt) çizilen iki çizgi ile bölünmüş ve her birinde üç bölümde maksimum pleval kalınlık ölçümlerinin toplamıdır. Bu iki çizgi, biri aortik arkan üstünde ve diğeri sol atriyumun üstünde çizilir.

Fmax (Fmax): Sagittal görüntülerde ölçülen pleval tümörün maksimum kalınlığıdır, fissürler boyunca ölçülür.

Evreleme

N Kategorisi	Açıklama
Nx	Bölgesel lenf nodları saptanamıyor.
N0	Bölgesel lenf nodları yok.
N1	İpsilateral bronkopulmoner, hiler veya mediastinal lenf nodu tutulumu.
N2	Kontralateral mediastinal, ipsilateral veya kontralateral supraklaviküler lenf nodlarında metastazlar.

M Kategorisi	Açıklama
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz mevcut.

Evreleme

Evreleme	Tumor Büyüklüğü (T)	Bölgesel Lenf Bezleri (N)	Uzak Organ Metastazı (M)
IA	T1	N0	M0
IB	T2-3	N0	M0
II	T1-2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1-3	N2	M0
IV	T4	N0-2	M0
	T1-4	N1-2	M1

Pass H, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Improving Staging of a Rare Disease Through International Participation. Journal of Thoracic Oncology 2014;11:2082-

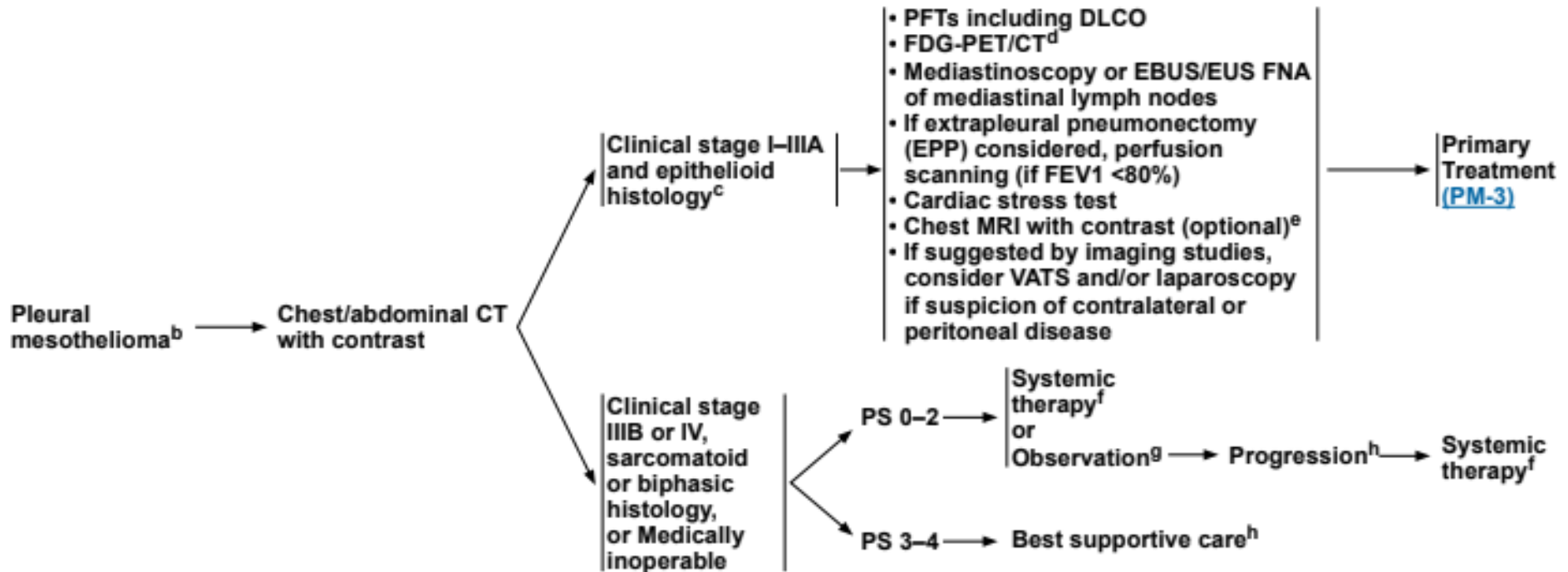
Sistemik Tedavi

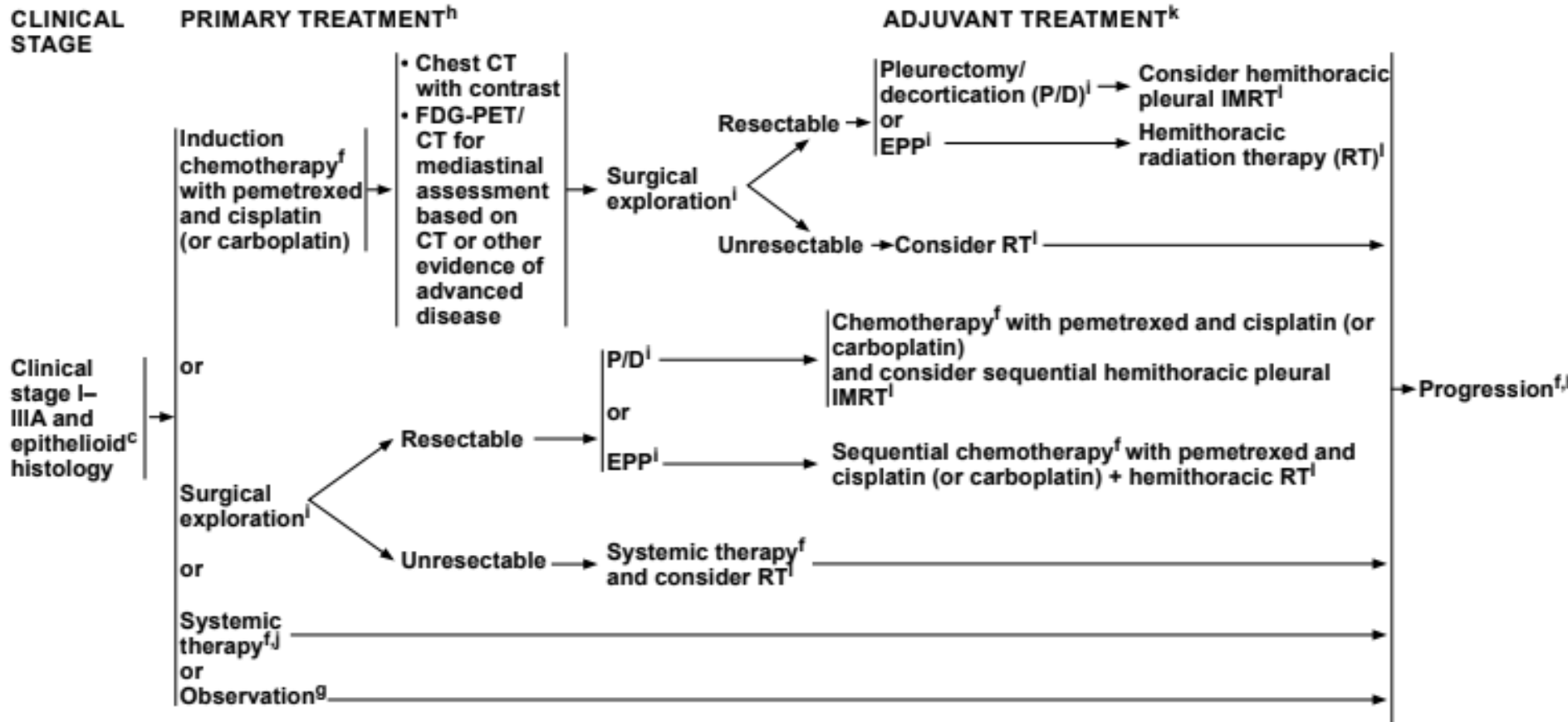
- Araştırmalar VEGF-A'yı hedefleyen bevazizumab'ın sisplatin ve pemetrexed ile kombine edilmesinin mezotelyoma tedavisinde faydalı olduğunu göstermektedir
- İnsanlardaki tümörlerin %50'sinde p53'ü inaktive eden mutasyonlar bulunurken, mezotelyomaların yalnızca %20-25'inde p53 mutasyonu bulunur.
- **P53 normal olan olgular sisplatin tedavisine duyarlıdır**



NCCN Guidelines Version 1.2024

Mesothelioma: Pleural





Sistemik Tedavi

- **Cisplatin/pemetrekset** çifti kemoterapisi ile yapılan tedavi, yaşamı yaklaşık olarak 2-3 ay uzatabilir ve progresif hastalığa geçişin ortanca süresi daha uzun olabileceği gösterilmiştir (6 ay vs 4 ay)
- Lisanslı olduğu yerlerde, **cisplatin/pemetrekset/bevasizumab** kombinasyonu, cisplatin/pemetreksete göre ortanca sağkalımı 19 ay olarak, cisplatin/pemetreksetle yalnızca 16 ay olarak ilişkilendirilmiştir

Meyerhoff RR, Yang C-FJ, Speicher PJ, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. J Surg Res 2015; 196: 23–32.

Sistemik Tedavi

- İlk basamak kemoterapisini almak için yeterince uygun olmayan birçok hasta bulunabilir ve ek olarak, kemoterapi alan hastaların birçoğu hastalık yanıtı açısından herhangi bir fayda sağlamadan kemoterapinin ilişkili yan etkilerini riske atarlar
- Kanser tedavisine yanıtı veya direnci önceden tahmin etmek, tedaviye yanıt vermeyecek hastaların ilişkili yan etkilerden kaçınmasını sağlayabilir.

-Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatinversus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21: 2636–2644.

- Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol 2008; 3: 756–763.

-Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 387: 1405–1414.

Cerrahinin MPM tedavisinde yeri

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

Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. J Thorac Oncol 2011; 6: 1304–1312.

Cerrahinin MPM tedavisinde yeri



- Extraplevral pnömonektomi (EPP) ve genişletilmiş pleurektomi dekortikasyon (EPD):
- Maksimum makroskopik rezeksiyonu hedefleyen ve genellikle iyileştirici olan bu işlemler, ipsilateral akciğerin de dahil olduğu parietal ve visseral pleura'nın blok halinde çıkarılmasını içerir
- Gerektiğinde perikard ve hemidiyafram da rezekte edilir
- EPP, akciğer, perikard ve diyaframın dahil olduğu geniş bir cerrahi müdahaleyi içerirken, EPD akciğerin korunmasını amaçlar ve tümörün büyük bir kısmının çıkarılmasını hedefler

Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1304–1312.

Cerrahinin MPM tedavisinde yeri



- Çeşitli rehberler, erken evre mezotelyoma hastaları için maksimum makroskopik rezeksiyonu önerse de, bunu destekleyecek yüksek kaliteli kanıtların yetersizliği bulunmaktadır.
- Her iki işlem de önemli bir postoperatif mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.
- Son on yılda yapılan meta-analizler, **EPP'nin EPD'ye kıyasla kısa vadeli perioperatif mortalitenin daha yüksek olduğunu öne sürmüş ve uzun vadeli sağkalımın da EPD grubunda daha iyi olduğunu** öne sürmüştür
- Sonuç olarak, EPP büyük ölçüde terk edilmiş ve uygulama daha az agresif olan EPD'ye doğru kaymıştır



Cerrahinin MPM tedavisinde yeri

- Pleurektomi dekortikasyon ve kısmi pleurektomi, EPP ve EPD'nin aksine makroskopik tam rezeksiyon denemez ve bu işlemler **debulking** işlemleridir
- İkisi de cerrahi olmayan tedaviye kıyasla sağkalımı artırmada faydalı olmadığı, ancak yaşam kalitesini artırabileceği düşünülmektedir
- Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı bir sistemik derleme, pleurektomi dekortikasyonu veya kısmi pleurektominin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren sekiz çalışmayı incelemiş ve bu işlemlerin genellikle semptom kontrolünü ve yaşam kalitesini artırdığını ortaya koymuştur

Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1118–1127.

Kılavuzlara göre kimlere cerrahi planlanabilir?



- British Thoracic Society kılavuzları cerrahiye klinik deneyler dışında önermezken, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği kılavuzları erken evre **non-sarkomatoid MPM**'li seçilmiş hastalarda maksimum cerrahi sitoredüksiyonu, multimodal tedavinin bir parçası olarak önerir, ancak sarkomatoid mezotelyoma için düşünülmemelidir
- Avrupa Solunum Derneği / Avrupa Toraks Cerrahisi Derneği / Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği / Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği kılavuzları, cerrahinin dikkatle seçilmiş bir alt grubu için uygun olabileceğini, ancak radikal cerrahinin klinik deneyler dışında sarkomatoid veya çoğunlukla sarkomatoid mezotelyoma için önerilmediğini belirtmektedir

Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2020; 55: 1900953.

Radyoterapinin Yeri

- Radyoterapi, odaklı palyasyon için ve sitoredüktif cerrahiden sonra ipsilateral hemitoraksta hastalık nüksünü sınırlamak için multimodalite rejimlerin bir parçası olarak kullanılmış
- Ancak, bu yaklaşımın etkinliğini veya sağkalım üzerindeki etkisi hakkında sınırlı veri bulunmaktadır
- Bazı merkezler, EPP veya EPD'den sonra adjuvan yoğunluk modüle radyoterapisi ile son derece umut verici bir genel sağkalım bildirmiştir

Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1651–1658.

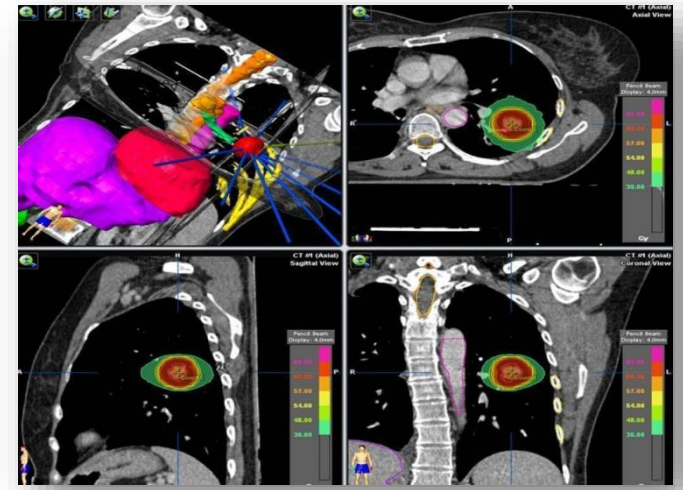
Radyoterapinin Yeri

- Radyoterapi aynı zamanda palyatif amaçla kullanılır
 - göğüs duvarı kitlelerini azaltmak veya interkostal sinirlerin işgaline veya infiltrasyonuna bağlı olarak ağrıyı hafifletmek amaçlanır
- Ancak bunun için kanıtlar sınırlıdır ve yayımlanan verilerin çoğu retrospektif vaka serilerinden veya tek koldan prospektif çalışmalardan gelmektedir
- Yanıtlar genellikle kalıcı değildir, çünkü çalışmalar genellikle tedavi öncesi radyoterapi alanında ve tipik olarak tedavinin ardından 3 ay içinde ağrı tekrarlaması göstermektedir



MacLeod N, Price A, O'Rourke N, et al. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. Lung Cancer 2014; 83: 133–138.

Radyoterapinin Yeri



- Bu çalışmalardan en büyüğü, üç İngiltere merkezinden 40 hastayı içeren tek koldan **SYSTEMS** çalışması
 - 12 haftada hastaların üçte birinin ağrısında önemli bir iyileşme olduğunu ve hastaların %12,5'inin tam bir yanıt yaşadığını bildirmiştir
- **SYSTEMS-2**: 2016'da başlayan ve kısa süre içinde rapor edilmesi beklenen çok merkezli faz II randomize doz artırma çalışması

MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, et al. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma?: a phase II trial. J Thorac Oncol 2015; 10: 944–950.

TEŞEKKÜRLER...

