



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MALİGN PLEVRAL VE PERİTONEAL
MEZOTELYOMALI OLGULARDA c-Met, EGFR, PTEN,
PDGFR-alfa, PI3K/AKT ve mTOR MARKERLARININ
İNCELENMESİ; KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Mert TOHUMCUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ADANA-2016



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MALİGN PLEVRAL VE PERİTONEAL
MEZOTELYOMALI OLGULARDA c-Met, EGFR, PTEN,
PDGFR-alfa, PI3K/AKT ve mTOR MARKERLARININ
İNCELENMESİ; KLİNİK VE PROGNOTİK ÖNEMİ**

Dr. Mert TOHUMCUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İ. Oğuz KARA**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından
TTU-2015-3867 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2016

TEŞEKKÜR

Tez süresince her aşamada bana özveri ile yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. İ. Oğuz KARA'ya,

Asistanlığım boyunca eğitimime katkıda bulunan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Çalışmanın yapılmasında emeği geçen Prof. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ, Yrd. Doç. Dr. Emine KILIÇ BAĞIR, Prof. Dr. Figen DORAN, Uzm. Dr. Ferit KUŞÇU, Uzm. Dr. Onur TAKTAKOĞLU, Uzm. Dr. Ahmet FIRAT, Kezban BOSTANER, Pınar KUM ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde büyük emekleri olan, sevgi ve ilgilerini benden hiçbir zaman esirgemeyen; annem Ayda TOHUMCUOĞLU, babam Kahraman TOHUMCUOĞLU, kardeşlerim İlhami Ekrem TOHUMCUOĞLU ve Efe TOHUMCUOĞLU'na

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VIII
KISALTMA LİSTESİ	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Plevra	2
2.1.1. Plevranın anatomisi	2
2.1.2. Plevranın histolojisi	2
2.1.3. Plevra Tümörleri	2
2.2. Malign Plevral Mezotelyoma	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.3. Etiyoloji	4
2.2.4. Patogenez	6
2.2.5. Malign Mezotelyomayla İlişkili Genler ve Hücre İçi Sinyal Yolakları	7
2.2.6. Histopatoloji	10
2.2.7. Klinik Belirti ve Bulgular	10
2.2.8. Laboratuar Bulguları	11
2.2.9. Görüntüleme	11
2.2.10. Tanı	11
2.2.11. Evreleme	12
2.2.12. Prognoz	15
2.2.13. Tedavi	15
2.2.13.1. Cerrahi Tedavi	15
2.2.13.2. Kemoterapi	16

2.2.13.3. Radyoterapi.....	17
2.2.13.4. Kombinasyon Tedavileri	17
2.2.13.5. İmmünoterapi	18
2.2.13.6. Fotodinamik Tedavi.....	18
2.2.12.7. Destek Tedavisi	19
2.3. Malign Peritoneal Mezotelyoma	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Olgu Grubu	21
3.2. Olguların Değerlendirilmesi	21
3.3. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Demografik Özellikler	23
4.2. Sağkalım Analizleri.....	26
4.2.1. Tümör yerleşim yerine göre sağkalım.....	26
4.2.2. Cinsiyete göre sağkalım	27
4.2.3. Asbest maruziyetine göre sağkalım.....	31
4.2.4. Sigara Kullanımına göre sağkalım	35
4.2.5. Histolojik Tipe göre Sağkalım	39
4.2.6. Evreye göre Sağkalım	43
4.2.7. Cerrahi yonteme göre Sağkalım	47
4.2.8. Kemoterapinin Sağkalıma Etkisi.....	51
4.2.8.1 Birinci Basamak Kemoterapi (Plevra).....	51
4.2.8.2. İkinci Basamak Kemoterapi (Plevra)	53
4.2.8.3. Birinci Basamak Kemoterapi (Periton)	55
4.2.8.4. İkinci Basamak Kemoterapi (Periton)	57
4.2.9. Radyoterapi	59
4.2.10. C-Met Ekspresyonuna Göre Sağkalım	59
4.2.11. Egfr Ekspresyonuna Göre Sağkalım	68
4.2.12. Pten Ekspresyonuna Göre Sağkalım	76
4.2.13. Pdgr-Alfa Ekspresyonuna Göre Sağkalım	81
4.2.14. P13k/Akt Ekspresyonuna Göre Sağkalım	91
4.2.15. Mtor Ekspresyonuna Göre Sağkalım	96

5. TARTIŞMA	106
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	117
ÖZGEÇMİŞ	138

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Plevra tümörlerinin histolojik sınıflandırılması(20).....	3
Tablo 2. Butchart evreleme sistemi (136)	12
Tablo 3. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (T;tümör) (137)	13
Tablo 4. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi(N;nod)	14
Tablo 5. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (M;metastaz)	14
Tablo 6. Tablo 6.Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (Evre)	14
Tablo 7. Olguların klinik ve demografik özellikleri	23
Tablo 8. c-Met ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı	60
Tablo 9. EGFR ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı.....	69
Tablo 10. PTEN ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı	77
Tablo 11. PDGFR-alfa ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı.....	82
Tablo 12. PI3K/AKT ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı	92
Tablo 13. mTOR ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı.....	97

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. PI3K/AKT/mTOR sinyal iletim yolağı (91)	8
Şekil 2. Tümör yerleşim yerine göre dağılım	24
Şekil 3. Histolojik alt tiplerin topografiye göre dağılımı.....	24
Şekil 4. Cinsiyetin topografiye göre dağılımı.....	25
Şekil 5. Evrelerin topografiye göre dağılımı	25
Şekil 6. Tümör yerleşim yerine göre genel sağkalım	26
Şekil 7. Tümör yerleşim yerine göre hastalıksız sağkalım.....	27
Şekil 8. Plevral MM olgularında cinsiyete göre genel sağkalım	28
Şekil 9. Plevral MM olgularında cinsiyete göre hastalıksız sağkalım.....	29
Şekil 10. Peritoneal MM olgularında cinsiyete göre genel sağkalım	30
Şekil 11. Peritoneal MM olgularında cinsiyete göre hastalıksız sağkalım.....	31
Şekil 12. Plevral MM Olgularında Asbest maruziyetine göre genel sağkalım.....	32
Şekil 13. Plevral MM Olgularında Asbest maruziyetine göre hastalıksız sağkalım.....	33
Şekil 14. Peritoneal MM Olgularında Asbest maruziyetine göre genel sağkalım.....	34
Şekil 15. Peritoneal MM Olgularında Asbest maruziyetine göre hastalıksız sağkalım.....	35
Şekil 16. Plevral MM olgularında sigara kullanımına göre genel sağkalım.....	36
Şekil 17. Plevral MM olgularında sigara kullanımına göre hastalıksız sağkalım.....	37
Şekil 18. Peritoneal MM olgularında sigara kullanımına göre genel sağkalım.....	38
Şekil 19. Peritoneal MM olgularında sigara kullanımına göre hastalıksız sağkalım.....	39
Şekil 20. Plevral MM olgularında histolojik alt tipe göre genel sağkalım	40
Şekil 21. Plevral MM olgularında histolojik alt tipe göre hastalıksız sağkalım	41
Şekil 22. Peritoneal MM olgularında histolojik alt tipe göre genel sağkalım	42
Şekil 23. Peritoneal MM olgularında histolojik alt tipe göre hastalıksız sağkalım	43
Şekil 24. Plevral MM olgularında evreye göre genel sağkalım.....	44
Şekil 25. Plevral MM olgularında evreye göre hastalıksız sağkalım	45
Şekil 26. Peritoneal MM olgularında evreye göre genel sağkalım.....	46
Şekil 27. Peritoneal MM olgularında evreye göre hastalıksız sağkalım	47
Şekil 28. Plevral MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Genel Sağkalım	48
Şekil 29. Plevral MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Hastalıksız Sağkalım	49
Şekil 30. Peritoneal MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Genel Sağkalım.....	50
Şekil 31. Peritoneal MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Hastalıksız Sağkalım	51
Şekil 32. Plevral MM olgularında birinci basamak kemoterapinin genel sağkalıma etkisi.....	52
Şekil 33. Plevral MM olgularında birinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi	53
Şekil 34. Plevral MM olgularında ikinci basamak kemoterapinin genel sağkalıma etkisi	54
Şekil 35. Plevral MM olgularında ikinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi.....	55
Şekil 36. Peritoneal MM olgularında birinci basamak kemoterapinin genel sağkalıma etkisi.....	56
Şekil 37. Peritoneal MM olgularında birinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi.....	57
Şekil 38. Peritoneal MM olgularında ikinci basamak kemoterapinin genel sağkalıma etkisi	58
Şekil 39. Peritoneal MM olgularında ikinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi	59
Şekil 40. c-Met ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı	60
Şekil 41. Plevral MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre genel sağkalım	63
Şekil 42. Plevral MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım.....	64
Şekil 43. Peritoneal MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre genel sağkalım - 1	65
Şekil 44. Peritoneal MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre genel sağkalım - 2	66
Şekil 45. Peritoneal MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım - 1.....	67
Şekil 46. Peritoneal MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım - 2.....	68

Şekil 47. EGFR ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı.....	69
Şekil 48. Plevral MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre genel sağkalım - 1	71
Şekil 49. Plevral MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre genel sağkalım - 2	72
Şekil 50. Plevral MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım - 1	73
Şekil 51. Plevral MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım - 2	74
Şekil 52. Peritoneal MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre genel sağkalım.....	75
Şekil 53. Peritoneal MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım	76
Şekil 54. PTEN ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı	77
Şekil 55. Plevral MM olgularında PTEN ekspresyonuna göre genel sağkalım.....	78
Şekil 56. Plevral MM olgularında PTEN ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım	79
Şekil 57. Peritoneal MM olgularında PTEN ekspresyonuna göre genel sağkalım.....	80
Şekil 58. Peritoneal MM olgularında PTEN ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım.....	81
Şekil 59. PDGFR-alfa ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı.....	82
Şekil 60. Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım - 1	85
Şekil 61. Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım - 2	86
Şekil 62. Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım-1	87
Şekil 63. Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım-2	88
Şekil 64. Peritoneal MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım-1	89
Şekil 65. Peritoneal MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım-2	90
Şekil 66. Peritoneal MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım	91
Şekil 67. PI3K/AKT ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı	92
Şekil 68. Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım	93
Şekil 69. Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım	94
Şekil 70. Peritoneal MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım.....	95
Şekil 71. Peritoneal MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım	96
Şekil 72. mTOR ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı.....	97
Şekil 73. Plevral MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre genel sağkalım.....	100
Şekil 74. Plevral MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım	101
Şekil 75. Peritoneal MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre genel sağkalım - 1	102
Şekil 76. Peritoneal MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre genel sağkalım - 2	103
Şekil 77. Peritoneal MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım-1	104
Şekil 78. Peritoneal MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım-2	105

RESİMLER LİSTESİ

<u>Resim No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Resim 1. c-Met ekspresyonu 0 (negatif).....	61
Resim 2. c-Met ekspresyonu 1+ (zayıf)	61
Resim 3. c-Met ekspresyonu 2+ (orta derecede)	62
Resim 4. c-Met ekspresyonu 3+ (kuvvetli)	62
Resim 5. EGFR ekspresyonu 0 (negatif).....	70
Resim 6. EGFR ekspresyonu 2+ (orta derecede)	70
Resim 7. PDGFR-alfa ekspresyonu 0 (negatif).....	83
Resim 8. PDGFR-alfa ekspresyonu 1+ (zayıf).....	83
Resim 9. PDGFR-alfa ekspresyonu 2+ (orta derecede).....	84
Resim 10. PDGFR-alfa ekspresyonu 3+ (kuvvetli).....	84
Resim 11. mTOR ekspresyonu 0 (negatif).....	98
Resim 12. mTOR ekspresyonu 1+ (zayıf).....	98
Resim 13. mTOR ekspresyonu 2+ (orta derecede).....	99
Resim 14. mTOR ekspresyonu 3+ (kuvvetli).....	99

KISALTMA LİSTESİ

AKT	: Protein kinaz B
AMPK	: Adenozin monofosfat aktive protein kinaz
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4
dFdC	: Gempitabin
dFdCDP	: Gempitabin difosfat
dFdCTP	: Gempitabin trifosfat
DHFR	: Dihidrofolat redüktaz
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EPP	: Ekstraplevral pnömonektomi
GARFT	: Glisinamid ribonükleotid formiltransferaz
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği
IMIG	: International Mesothelioma Interest Group
mTOR	: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
PD-1	: Programlanmış hücre ölümü proteini
PDGFR-alfa	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptör alfa
PI3K	: Fosfatidil Inozitol 3 Kinaz
PTEN	: Fosfataz ve tensin homolog
SUV	: Standardize tutulum değeri
TNM	: Tümör Nod Metastaz

ÖZET

Malign Plevral ve Peritoneal Mezotelyomalı Olgularda c-Met, EGFR, PTEN, PDGFR-alfa, PI3K/AKT ve mTOR Markerlarının İncelenmesi; Klinik ve Prognostik Önemi

Amaç: Çalışmanın amacı Ç.Ü.T.F. Balcalı Hastanesi Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen malign plevral ve peritoneal mezotelyoma olgularında retrospektif olarak c-Met, EGFR, PTEN, PDGFR-alfa, PI3K/AKT ve mTOR moleküllerinin incelenmesi ve bu moleküllerin klinik ve sağkalımla ilişkisinin gösterilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2004-2015 yılları arasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve malign mezotelyoma tanısı alan 53 hasta dahil edildi. Olgular demografik özellikleri, asbest maruziyeti, sigara kullanımı, tümörün yerleşim yeri, histopatolojik tipi, evresi yönünden incelendi. Plevral ve peritoneal olarak iki gruba ayrılan olgularda uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri, radyoterapi ve kemoterapi protokolleri değerlendirildi. Olguların demografik özelliklerinin, aldıkları tedavilerin ve parafin bloklarından immünohistokimyasal olarak saptanan c-met, EGFR, PTEN, PDGFR-alfa, PI3K/AKT ve mTOR ekspresyon düzeylerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkileri incelendi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS versiyon 20.0 yazılımı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 53 olgunun 39'u (%73,6) plevral mezotelyoma, kalan 14'ü (%26,4) ise peritoneal mezotelyoma tanısı almıştı. Plevral mezotelyoma olgularının ortanca genel sağkalımı 15 ay, peritoneal mezotelyoma olgularının ise 12 ay bulunmuş olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,559$). c-Met ve mTOR ekspresyonuna göre hastalıksız ve genel sağkalım incelendiğinde peritoneal olgularda (2+ ; 3+) olan grubun sağkalımının , (0 ; 1+) olan gruptan üstün olduğu görüldü ($p<0,05$). Plevral olgularda PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel ve hastalıksız sağkalım değerlendirildiğinde; (0 ; 1+) olan grubun (2+ ; 3+) olan gruba göre anlamlı genel ve hastalıksız sağkalım üstünlüğü mevcuttu ($p<0,05$). Yine plevral MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre genel ve hastalıksız sağkalımda (2+) olan grubun (0) olan gruba üstünlüğü saptandı ($p<0,05$). Çalışmada hem plevral hem de peritoneal olgularda PTEN ve PI3K/AKT ekspresyonuna göre genel ve hastalıksız sağkalımda gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: c-Met, EGFR, PDGFR-alfa ve mTOR ekspresyonunun mezotelyoma olgularının biyopsi veya ameliyat materyallerinde incelenmesi prognozun belirlenmesi ve buna yönelik yeni tedavi modalitelerinin oluşturulmasında önemli olabilir. Bu hususta fazla sayıda hasta içeren daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Malign Mezotelyoma, c-Met, EGFR, PTEN, PDGFR-alfa, PI3K/AKT, mTOR, sağkalım

ABSTRACT

Analysing the Clinical and Prognostic Values of c-Met, EGFR, PTEN, PDGFR-alpha, PI3K/AKT and mTOR Markers in Cases with Malignant Pleural and Peritoneal Mesothelioma

Objective: The aim of this study was retrospectively investigation of c-Met, EGFR, PTEN, PDGFR-alfa, PI3K/AKT and mTOR molecules and determination the relationship between clinical and survival changes in malignant pleural and peritoneal mesothelioma cases which were treated and followed up in Cukurova University Faculty Of Medicine Balcalı Hospital Oncology Clinic.

Materials and Methods: 53 patients who were admitted to Cukurova University Faculty Of Medicine Balcalı Hospital Oncology Clinic between 2004-2015 and diagnosed with malignant mesothelioma were included to our study. The patients were investigated about demographic characteristics, asbestos exposure, smoking status, tumor site, histological type and stage. As pleural and peritoneal patients were randomized into two groups surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy protocols were evaluated. Demographic characteristics of the patients , the treatments they were received and expression levels of c-Met, EGFR, PTEN, PDGFR-alpha, PI3K / AKT and mTOR which were determined by immunohistochemically were evaluated for the effect of overall survival and disease-free survival.

Findings: 53 patients were included to the study . Thirty-nine (%73.6) were diagnosed as pleural mesothelioma and other 14(%26.4) were diagnosed as peritoneal mesothelioma . The median overall survival of pleural mesothelioma cases were 15 months and peritoneal mesothelioma cases has been found as 12 months ; moreover there were no significant differences between two groups in terms of overall survival ($p = 0.559$). The survival of (2+ ; 3+) group were superior to the (0 ; 1+) group when disease free and overall survival were demonstrated depending on c-met and mTOR expression in peritoneal cases ($p < 0.05$) The survival of (0 ; 1+) group were superior to the (2+ ; 3+) group when disease free and overall survival were demonstrated depending on PDGFR-alpha expression in pleural cases ($p < 0.05$). Furthermore , the (2+) group was superior to the (0) group depending on EGFR mutation in pleural MM cases. ($p < 0,05$). There were no significant differences between overall and disease free survival groups depending on PTEN and PI3K/AKT expressions both with pleural and peritoneal cases ($p > 0,05$).

Results: We thought , analysis of the clinical and prognostic values of c-Met,EGFR,PDGFR-alpha, and mTOR markers in patients with malignant pleural and peritoneal mesothelioma cases may be important on determining the prognosis and new therapy modalities. Further studies with more patients are needed on this point.

Key Words: Malignant Mesothelioma, c-Met, EGFR, PTEN, PDGFR-alpha, PI3K/AKT mTOR, survival

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Malign mezotelyoma sıklık sırasına göre olmak üzere plevra, periton, tunica vajinalis ve perikard gibi seröz yüzeylerden kaynaklanan agresif seyirli bir tümördür (1,2). Mezotelyoma terimi tarihte ilk olarak 1924 yılında bir tekstil işçisinde saptanan primer plevra tümörü için kullanılmıştır (3). Malign plevral mezotelyoma (MPM) görülme sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte genel olarak milyonda 1 ile 2,2 arasındadır (4,5). Ülkemizde ise insidansla ilgili yeterli veri olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda milyonda 43 ile 50 arasında olduğu Kapadokya'daki erionit köylerinde milyonda 996'ya kadar çıktığı gösterilmiştir (6). Malign Plevral Mezotelyomanın en önemli sebebi hastaların yaklaşık %70'inde saptanan asbest maruziyeti öyküsüdür (7,8,9). Peritoneal mezotelyoma gelişimi için de asbest önemli bir etyolojik faktör olmakla beraber plevral mezotelyomaya göre daha yüksek kümülatif maruziyet gerekmektedir (10,11).

Malign mezotelyomada yaşam süresi serilerde değişmekle birlikte 6-17 ay arasında ve ortanca genel sağkalım 12 ayın altındadır (12,13,14). Standart kemoterapi protokollerine yanıt orta düzeydedir. MPM'de daha uzun genel sağkalım elde etmek amacıyla multimodal tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Buna rağmen çalışmalarda en yüksek genel sağkalım 23 aydır (15). Bu da yeni tedavilerin geliştirilmesi yönünde çalışmalar yapılmasına gereksinim doğurmuştur.

Mezotelyoma patogenezinde; hücre büyümesi, çoğalması, motilitesi, anjiogenez, invazyon ve metastazdan sorumlu olan birçok molekül ve sinyal iletim yolağı mevcuttur, bunlardan c-Met, EGFR, PTEN, PDGFR-alfa molekülleri ve PI3K/AKT/mTOR sinyal iletim yolağı çalışmamızda bu amaçla incelendi. Bu moleküllerin tümördeki ekspresyon düzeylerinin sağkalım üzerinde etkili olabileceğini telkin eden çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise ekspresyon düzeyine göre negatif ve pozitif gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı gözlenmemiştir. Çalışmamızın amacı bu moleküllerin plevral ve peritoneal mezotelyoma olgularında tümör dokusundaki düzeyinin sağkalımla olan ilişkisini incelemektir. Bunun yanında çalışmamızda cinsiyet, sigara, asbest maruziyeti, histopatolojik tip, tümör yerleşim yeri, evre, uygulanan cerrahi tedavi ve kemoterapilerin sağkalıma etkisi de değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevra

2.1.1. Plevranın anatomisi

Plevra, parietal ve visseral olarak iki tabakadan oluşan; mediasten, toraks duvarı ve akciğeri kaplayan seröz yapıda bir membrandır. Parietal plevra mediasteninin yan yüzeylerini, diyafragmanın üzerini, interkostal kaslar ve kostaların iç yüzeylerini sararken; visseral plevra interlober fissürleri ve akciğerin dış yüzünü örter. Her iki yaprak hilusta birleşir ve aralarında akciğerin hareketini kolaylaştırmak amacıyla az miktarda sıvı bulunur. Sıvının bulunduğu bu bölgeye plevral kavite adı verilir (16).

2.1.2. Plevranın histolojisi

Plevral boşluktaki sıvı renksiz, berrak ve 0,1-0,2 mL/kg 'dır. Sıvıda eritrosit yoktur. Çoğunlukla monosit içermekle birlikte, az miktarda lenfosit, makrofaj, mezotel hücresi, polimorfonükleer lökosit bulunur. Mikrolitredeki hücre sayısı yaklaşık 1500 olup; protein miktarı desilitrede 1,5 gramdan azdır (17).

Plevranın her iki tabakası da bazal membran, tek sıra mezotel hücreleri, elastik ve kollajen doku tabakaları, mikrodamar ve lenfatiklerden oluşur (18).

2.1.3. Plevra Tümörleri

Plevranın en sık tümörleri metastatik tümörlerdir. Plevraya en sık metastaz yapan kanserler ; küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma, malign melanom, memenin invaziv lobüler karsinomu, böbrek ve overin şeffaf hücreli karsinomu, ve karsinoid tümörlerdir. Primer tümörler içinde en sık görülen ise diffüz malign mezotelyomadır (19).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004 tarihli sınıflamasında plevra tümörleri üç ana gruba ayrılarak incelenmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Plevra tümörlerinin histolojik sınıflandırılması(20)

I- Mezotelyal tümörler

A- Diffüz malign mezotelyoma

- Epiteloid mezotelyoma
- Sarkomatoid mezotelyoma
- Desmoplastik mezotelyoma
- Bifazik mezotelyoma

B- Lokalize malign mezotelyoma

C- Mezotel kökenli diğer tümörler

- İyi differansiye papiller tümör
- Adenomatoid tümör

II- Lenfoproliferatif hastalıklar

A - Primer effüzyon lenfoması

B- Piyotoraksla ilişkili lenfoma

III- Mezankimal tümörler

A - Epiteloid hemanjiyöendotelyoma

Anjiyosarkom

B - Sinovyal sarkom

- Monofazik
- Bifazik

C- Soliter fibröz tümör

D- Plevranın kalsifiye tümörü

E- Desmoplastik yuvarlak hücreli tümör

2.2. Malign Plevral Mezotelyoma

2.2.1. Tanım

Malign mezotelyoma sıklık sırasına göre olmak üzere plevra, periton, tunica vajinalis ve perikard gibi seröz yüzeylerden kaynaklanan agresif seyirli bir tümördür(1,2). Mezotelyoma terimi tarihte ilk olarak 1924 yılında bir tekstil işçisinde saptanan primer plevra tümörü için kullanılmıştır (3).

2.2.2. Epidemiyoloji

MPM görülme sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte genel olarak milyonda 1 ile 2,2 arasındadır (4,5). İnsidansın en yüksek olduğu ülkeler arasında Büyük Britanya, Avustralya ve Belçika bulunmaktadır. Daha az sıklıkla Yeni Zelanda, İskandinav ülkeleri, Almanya, İtalya ve Fransa'da görülmektedir (21).

Ülkemizde ise insidansla ilgili yeterli veri olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda milyonda 43 ile 50 arasında olduğu Kapadokya'daki erionit köylerinde milyonda 996'ya kadar çıktığı gösterilmiştir (6).

Erkeklerde mesleksi maruziyetten ötürü kadınlardan 3-5 kat fazla görüldüğü bilinmektedir (22). Asbestle ilk temastan ortalama 30-40 yıl sonra geliştiği düşünülmektedir (23,24). Görülme yaşı 50-70 arasındadır (25)

2.2.3. Etiyoloji

Malign Plevral Mezotelyomanın en önemli sebebi hastaların yaklaşık %70'inde saptanan asbest maruziyeti öyküsüdür (7,8,9). 1960 yılında Wagner tarafından Güney Afrika'daki 33 mezotelyoma olgusunda asbest maruziyetinin saptanmasıyla asbest-mezotelyoma ilişkisi ilk kez tanımlanmıştır. 1965- 1975 seneleri arasında yapılan sekiz çalışmada ise asbest maruziyetinin mezotelyoma rölatif riskini 2,3-7.0 oranlarında arttırdığı gösterildi(26). Ülkemizde tanı konan mezotelyoma olguları ile ilgili ilk veriler ise 70'li yılların ilk yarısına dayanmaktadır.(27).

Asbest lifsi yapıda olan doğal fibröz bir silikattır. Amphibole ve serpentine olmak üzere iki ana gruba ayrılır (28). Birinci grupta, actinolite, tremolite, crocidolite, amosite ve anthophyllite lifleri bulunur. Bu lifler serpentine grubunda yer alan chrysotile tip liflere kıyasla sert, uzun ve yıkıma daha dirençlidirler (29,30). Chrysotile

tip liflerle mezotelyoma arasındaki net bir ilişki yoktur. Diğer asbest lifleriyle birlikte maruziyet ya da tek başına çok yüksek miktarda maruziyetin mezotelyomaya yol açabileceği düşünülmektedir(31). Amphibole grubunda yer alan crocidolite lifleri mezotelyoma açısından en yüksek riski oluşturan mineraldir(27,32)

Doğal bir fibröz silikat olan asbest birçok yerde toprakta bulunur. Asbestli toprak ısı ve su yalıtım özelliği iyi olduğundan evlerin duvar ve çatılarında kullanılmaktadır. Ülkemizde de kullanılan bu toprak çeşidine "ak toprak" ve "çorak" denmektedir. (9,33). Güneydoğu Anadolu'da sıklıkla kullanılan bu toprak "tremolite" tipi asbest lifleri içermektedir(34,35). Türkiye'de asbeste çevresel maruziyetin en yoğun olduğu şehirler; Diyarbakır, Elazığ, Şanlıurfa, Malatya, Sivas, Burdur, Afyon, Bursa, Kütahya, Kırıkkale, Denizli, Kayseri, Tokat, Amasya, Çankırı, Çorum, Yozgat, Eskişehir ve Ankara'dır(36).

Asbest, endüstride amyant olarak da bilinmekte olup; su borusu kaplamaları, yangın emniyet malzemeleri, kanalizasyon boruları, ısıtma boruları, fren balataları gibi birçok malzemedeki kullanılmaktadır(37). Chrysotile tip asbest lifleri endüstride en sık kullanılan türdür(34,35). Endüstride kullanıma bağlı asbest maruziyeti çalışma ortamında inhalasyon ya da eve taşınan partiküllerin ev halkınca solunması ile meydana gelmektedir(38).

Erionit mezotelyoma ile ilişkisi saptanan zeolit adı verilen bir tür volkanik kayada bulunan diğer bir lifsi mineraldir. Ülkemizde Nevşehir ve Ürgüp civarındaki köyler başta olmak üzere İç Anadolu'da yoğun olarak bulunmaktadır (39). Özellikle Kapadokya ve Ihlara Vadisi bölgesinde kayalar içerisine yapılmış evlerde yaşayan köylülerde MPM'nin sık görülmesiyle erionit ilişkisi ortaya konmuştur. Hayvan deneylerinde erionit liflerinin asbest liflerine kıyasla çok daha kuvvetli karsinojen olduğu gösterilmiştir (40,41).

Çocukluk çağında saptanan mezotelyoma olguları ve bazı serilerde asbest ya da erionit teması olmayan olgu oranının %30'ları bulunmasıyla etyolojide başka nedenler araştırılmaya başlanmıştır (42). Simian Virüs 40 (SV40) mezotelyoma gelişmesiyle ilişkili olduğu düşünülen bir DNA virüsüdür. MM onkogenezi ile ilişkili iki adet protein üretir (43). Radyoterapi alan bazı olgularda radyoterapi bölgesi ya da komşuluğunda 7-36 yıl sonra MPM geliştiği saptanmıştır (26). MPM tek yumurta ikizleri ve bazı ailelerde sık görülmüş ve bu da etyolojide genetik yatkınlığın

olabileceğini işaret etmiştir(44). HLA-B41, HLA-B48, HLA-DR16 doku tipine sahip olanlarda lifsi minerallerle maruziyette MM riskinin yükseldiği gösterilmiştir (45). İntravenöz toryum dioksit (thorotrast) ve diğer inhale silikatlar da etyolojide suçlanmaktadır (46).

2.2.4. Patogenez

İnhale edilen asbest lifleri bronşial alandan geçerek akciğer periferine oradan da interstisyel alana geçerek visseral plevra ve komşuluk yoluyla paryetal plevraya ulaşır. Paryetal plevraya ikinci ulaşım yolu ise lenfatik dolaşımdır (47). Lifler makrofajlar tarafından fagosite edilmeye çalışılır; fagositoz genellikle tam mümkün olmaz ve ortama superoksit radikalleri, enzimler ve sitokinler salınır. Bu şekilde asbest lifleri tarafından hem mutajenik hem de fibrojenik aktivite başlatılmış olur (48,49). Asbest maruziyetinden tümör gelişimine kadar geçen uzun latent periyotta farklı büyüme faktörleri, sinyal molekülleri, onkogen ve tümör süpresör genlerin dahil olduğu bir kronik inflamasyon süreci devam etmektedir (50). Hücre zarlarındaki lipid peroksidasyonu serbest radikallere bağlı doku hasarında birincil mekanizmadır. Dokularda oluşan bu hasar malondialdehit düzeyinin artışı ile gösterilebilir (51). Asbestle maruziyete mezotel hücreleri diğer hücrelere oranla daha fazla duyarlıdır (47,52). Asbest lifleri genetik elemanlara yaptığı fiziksel travmayla mitozda kromozom anomalilerine sebep olabilirler (48,53).

MPM genellikle hemitoraksın alt yarısında, tek taraflı ve paryetal plevradan köken alan mikroskobik nodüller şeklinde başlar. Tümör plevral aralığa tübüler, papiller yapıda uzantılar oluşturarak büyür. Bu uzantılardan dökülen hücreler alt plevral ekim (implantasyon metastazı) yaparak yeni tümöral alanlar oluşturur (54).

MPM genel olarak lokal yayılmakla birlikte hematojen ve lenfojen yayılım da gösterebilir. Tümör paryetal plevral yüzeyden göğüs duvarına, diafragma ve diafragma altı alana, visseral plevral yüzeye buradan da intralober ve interlober septalar yoluyla akciğerlere ve mediastene yayılır. Bu yolla akciğer ve komşu yapıları çepeçevre saran geniş bir kitle ortaya çıkar (55). Bu kitlenin komşu organ ve yapıları etkilemesiyle ölüm meydana gelir (55,56).

MPM'de plevral sıvı, tümörün sistemik ve lokal etkileri, tedavi komplikasyonları ya da plevranın doğrudan malign hücrelerle invazyonuna bağlıdır (57). Doğrudan

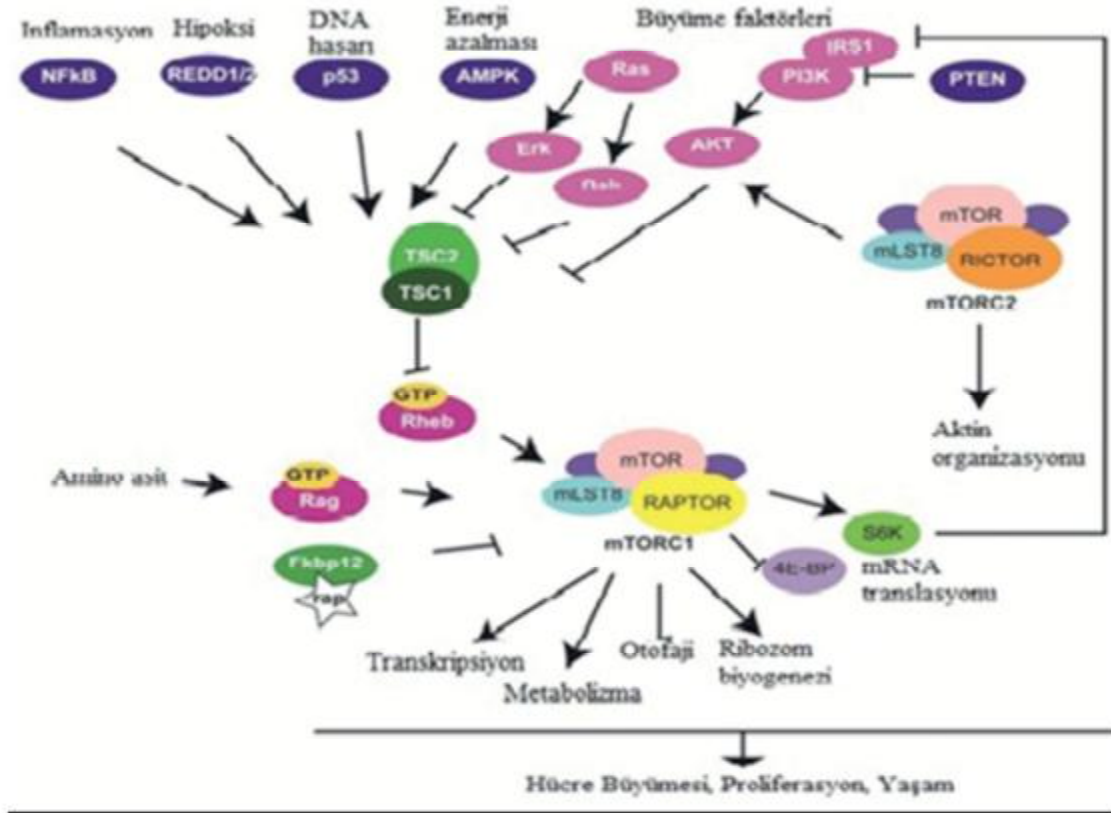
malign hücrelerle invazyonda lenfatik drenaj azalır, hücrel geçirgenlik artışı, damarsal tutulum ve vasküler geçirgenlik artışı olur. Tümör nedenli anjiogenez ve basınç değişiklikleriyle plevral effüzyon oluşur (58).

2.2.5. Malign Mezotelyomla İlişkili Genler ve Hücre İçi Sinyal Yolakları

Fosfataz ve tensin homolog (PTEN), MMAC veya TEP1 olarak da bilinen, 10. kromozom üzerinde 10q23 bölgesindeki PTEN tümör süpresör geni tarafından kodlanan hem protein hem lipid fosfatazdır (59,60,61). PTEN tümör süpresör geninin endometrium, over, prostat, glioblastoma, meme ve akciğer kanserleri gibi çeşitli malignensilerde mutasyon ve delesyona maruz kaldığı gösterilmiştir (59,62-70). PTEN geninin germline mutasyonları; otozomal kalıtılan ve meme, tiroid tümörlerinde artmış riskle giden Cowden Sendromu ile ilişkilendirilmiştir (71,72,73). PTEN çeşitli sinyal iletim yolaklarında ve hücre büyüme sürecinde, hücre göçü ve apoptoziste etkili olmaktadır (74). İmmünohistokimyasal olarak PTEN negatifliğinin meme ve renal hücreli karsinomda kötü prognozla ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (75,76). Malign plevral mezotelyomada karşılatırmalı genomik hibridizasyon yöntemiyle kromozom 10 kayıpları saptanmıştır (77). Dolayısıyla MPM'de PTEN ekspresyonunun değerlendirilmesinin karsinogenezde bazı noktaları açıklığa kavuşturacağı düşünülmektedir (78).

Fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3K), hücre içi bir lipid kinazdır (79). Heterodimer bir protein yapısında olup iki alt üniteden meydana gelir (80). Büyüme faktörü uyarısı altında PI3K, fosfatidilinozitol (4,5)-bifosfatazı (PIP2) fosfatidilinozitol (3,4,5)-trifosfataza (PIP3) dönüştürür. Bu, AKT'yi fosforile eder ve aşağı sinyal kaskadının aktivasyonu ile hücre yaşam ve proliferasyonunu düzenler. PTEN proteini PIP3'ü PIP2'ye defosforile ederek AKT'nin fosforilasyonunu negatif olarak düzenler (81). Mezotelyomada PI3K/AKT/mTOR yolağının aktivite olduğu bilinmektedir (82). MPM'de PTEN protein ekspresyonunun kaybıyla PIP3 birikimi ve AKT'nin yapısal aktivasyonunun meydana geleceği, hücre yaşam süresinin uzayabileceği düşünülmektedir (78,82,83,84). Bu kayıpla PI3K/AKT/mTOR yolağında aktivasyon gerçekleşebileceği, bunun da tedavi açısından seçilmiş mezotelyoma olgularında bir hedef olabileceği akla gelmektedir (85).

mTOR (mammalian target of rapamycin) anabolik ve katabolik metabolizmalar arasında kilit önemi olan, hücre içi sinyal kaskatlarında merkezi bir noktaya yerleşmiş olan hücre içi bir serin-treonin protein kinazdır (86). mTOR AKT'nin aşağı sinyal yolağı efektörlerinden en önemlisidir. mTOR, tuberöz skleroz-2'nin (TSC2) doğrudan fosforilasyonu ile veya AMPK'nın (adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz) inhibisyonu ile AKT tarafından aktive edilir. mTOR ayrıca tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu, bunu izleyen PI3K/AKT fosforilasyonu ve büyüme faktörleri ile aktive olabilir (87). PI3K/AKT/mTOR işlev süreci, reseptör tirozin kinazlar ile yakın ilişkilidir. Kanser hücrelerinden salınabilen reseptör tirozin kinazların en önemlileri arasında VEGFR, c-Met, EGFR, PDGFR-alfa bulunmaktadır (86). mTOR'un anjiyogenezde, tümör hücre motilitesinde ve metastazlarının regülasyonunda önemli rolü olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (88). mTOR, PI3K/AKT'nin aşağı akım yolağında fonksiyonu olan anahtar bir kinaz olduğundan inhibisyonu, önemli bir potansiyel terapötik hedef olarak düşünülmektedir (89).



Şekil 1: PI3K/AKT/mTOR sinyal iletim yolağı (91)

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) EGF-ilişkili tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir. Reseptörlerin intrinsik tirozin kinaz aktivitesini ve hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve anjiogeneizde rolü olan Ras-Raf-MAP-kinase , PI3K-AKT , STAT gibi sinyal yollarını aktive eder (90,91,92). EGFR akciğer, baş-boyun, meme ve kolorektal kanserler gibi birçok epitelyal tümörde eksprese olur (93). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde gefitinib ve erlotinib olmak üzere iki spesifik EGFR tirozin kinaz inhibitörü kullanıma girmiştir (94,95,96). Malign peritoneal MM olgularının büyük bölümünde epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ekspresyonunda artış mevcuttur (97).

c-Met, kromozom 7q31 bölgesinde yerleşmiş MET protoonkogeni tarafından kodlanan bir reseptör tirozin kinazdır. Normal plevrayla karşılaştırıldığında malign plevral mezotelya dokularında daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (98). Diğer birçok malignenside de önemli bir moleküldür (99-102). Fazla eksprese edilmesi kötü prognoza işaret eder (103,104). c-Met'in ligandı Hepatosit büyüme faktörü (HGF) olarak tanımlanmıştır. cMet/HGF aksı hücre büyümesi, sağkalımı, anjiogeneiz, hücre motilitesi, invazyon ve metastazla ilişkili bulunmuştur ve bu yolağın MM'de yeni tedaviler için hedef olabileceği düşünülmektedir (98).

Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptör alfa (PDGFR-alfa) kanser hücrelerinden salınan önemli reseptör kinazlardan biridir (86). PDGF'nin beş dimerik izoformunu bağlama ve aktive etme özelliğine sahip glikoproteindir (105). İnsan PDGFR-alfa geni 4. Kromozom üzerinde bulunmaktadır (106). PDGFR-alfa 1089 aminoasit içerir, 170 kDa uzunluktadır (107). Mezenkimal hücrelerden salınır (108). Memeli akciğerinde PDGFA/ PDGFR- α , alveollerin şekillenmesinde ve alveogeneiz süresince matriksin oluşmasında rol oynar. (109). PDGF hücrelerin, çoğalmasında, transformasyonunda görev alır, anjiogeneiz ve apoptozisi düzenler (110). PDGF hepatosellüler karsinoma, mesane kanseri, meme kanseri, glioma, kolon kanseri ve lösemi gibi çok sayıda tümör tarafından da üretilmektedir (111). Langerak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PDGF ve PDGF reseptörleri normal ve malign mezotelyal hücre bloklarında immünohistokimyasal olarak gösterilmiş, hastalığın patogeneizinde önemli rolü olabileceğine dair veriler elde edilmiştir (112).

2.2.6. Histopatoloji

Malign plevral mezotelyoma 1999 yılı World Health Organization / International Association for the Study of Lung Cancer (WHO/IASLC) sınıflandırması ile epiteloid (epitelyal), sarkomatoid (sarkomatöz) ve bifazik (miks) tip olarak üçe ayrılmıştır (113). Sıklık sırasına bakıldığında yaklaşık %50'sinin epiteloid, %30'unun bifazik, %10-20 kadarının ise sarkomatoid tipte olduğu görülmektedir (114,115).

2.2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalığın ortaya çıkış yaşı 60 civarında olup 40 ile 70 arasında değişmektedir. Semptomların başlamasından sonra tanıya kadar geçen süre ortalama 2-3 aydır. Hastaların yakınmaları ve muayene bulguları tümörün yerleştiği plevral boşluğun yapısı ve konumuna bağlı olarak değişiklikler gösterir (5). İlk şikayetler sıklıkla göğüs ağrısı ve nefes darlığıdır. Plevral kalınlaşma, plevral sıvı birikimi, akciğer restriksiyonu, beraber bulunan kardiyak disfonksiyon ve hava yolu obstrüksiyonu nefes darlığının sebebi olabilmektedir (116). Nefes darlığı hastaların yüzde 50-70'inde bulunmakta olup göğüs ağrısından yakınan olguların oranı yüzde 60'tır (45). Ağrı göğüs yan duvarı üzerinde, künt bir nitelikte olup sıklıkla non-plöretiktir (117). Halsizlik, ateş, terleme, kilo kaybı gibi şikayetler de görülebilir. Karında şişlik hissi, yutma güçlüğü gibi şikayetler ise tümörün lokal yayılım özelliğine bağlıdır (35,114).

Hastaların %95'inde başvuruda plevral effüzyon saptanmaktadır. Tümörün büyümesiyle akciğerin ekspansiyonu ilerleyici olarak kısıtlanır. Yutma güçlüğü, perikard effüzyonu, vena kava superior sendromu ve frenik sinir felci mediastinal invazyon sonucu gelişebilir. Göğüs duvarının invazyonuyla şiddetli ağrılar ortaya çıkar. Çomak parmak ise olguların yaklaşık %6'sında görülmektedir (53,118). Hiler, mediastinal, supraklaviküler ve internal mammaryan lenf nodları en sık metastaz bölgeleridir. İleri olgularda kemik, adrenal, böbrek karaciğer metastazları; akciğerde multinodüler ve milier yayılımlar da görülebilir (119).

Vertebra metastazları ve intrakranial metastazlar da nadir olarak bildirilmiştir (120).

2.2.8. Laboratuvar Bulguları

MPM olgularında eritrosit sedimentasyon hızında artış, eozinofili, kronik hastalık anemisi, otoimmün hemolitik anemi, hipoglisemi, hiperkalsemi, folik asit, Vitamin B12 eksikliği görülebilmekle birlikte bu bulgular nonspesifiktir (121). En dikkat çeken laboratuvar bulgusu ise trombositozdur. Olguların %80-90'ında saptanmakta olup yaklaşık %15 olguda trombosit sayısı milimetreküpde 1.000.000'un üzerindedir (122).

2.2.9. Görüntüleme

Malign Plevral Mezotelyoma olgularında standart akciğer grafilerinde genellikle yalnızca plevral sıvı veya plevral kalınlaşma bulgusu saptanabilir (114).

Toraksın Bilgisayarlı Tomografisi (BT), MPM'den şüphelenilen her olguda rutin kullanılmaktadır. BT görüntülemelerinde %92 oranında plevral kalınlaşma, %74 plevral effüzyon, %20-50 arasında plevral kalsifikasyonlar bulunur. MPM'nin diğer nedenlerle ortaya çıkan plevral kalınlaşmalardan ayrımında ; tutulumun çepçevre olması, plevral kalınlaşmanın 1 cm'den fazla olması ve mediastinal plevral tutulum yol göstericidir (123,124)

Manyetik rezonans görüntüleme rutinde kullanılmamakla beraber göğüs duvarı, diafram ve lenf nodu tutulumlarının değerlendirilmesinde yararlı olabilmektedir (125).

Pozitron emisyon tomografi (PET) cerrahi öncesi lenf nodu metastazlarının gösterilmesi, evreleme ve tedavi planı amacıyla kullanılır (126,127). Verilen tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde de yararlanılmaktadır (33,128).

2.2.10. Tanı

Sitolojik ve histopatolojik inceleme MPM'de temel tanı yöntemleridir (12,129). Sitolojik incelemenin tanı şansı immünohistokimyasal yöntemlere rağmen ortalama %40 civarındadır (130). Patolojik tanı perkütan iğne biyopsisi, ultrason veya BT eşliğinde biyopsi, torakoskopik ya da torakotomi ile alınan biyopsi örnekleri ile konur. Kapalı plevral iğne biyopsisi yaygın kullanılmakla beraber ancak %30-50 oranında tanı koydurucudur (44). Tanı oranı torakoskopide %70-80'e torakotomide ise %100'e ulaşmaktadır (129).

2.2.11. Evreleme

MPM evrelemenin en tartışmalı olduğu tümörlerdendir. 1976 yılında Butchart'ın ortaya koyduğu evreleme sistemi uzun süre kullanılmıştır (Tablo 2). Ancak bu evreleme sisteminin sağkalım süresini belirlemek açısından yetersiz olduğu düşünülmektedir (131,132).

Tablo 2:Butchart evreleme sistemi (133)

EVRE	TANIM
1	Tümör paryetal plevra kapsülü içinde sınırlı, örneğin; ipsilateral plevra, akciğer, perikard ve diyafram tutulumu
2	Tümör göğüs duvarı veya mediastinal yapıları (özofagus ,kalp, karşı plevra, lenf nodları) invaze etmiş
3	Tümör diyaframa penetre olmuş, peritonu ve karşı plevrayı tutmuş, göğüs dışı lenf nodu tutulumu
4	Uzak organ metastazları

Tamamı yeni uygulamalar ve MPM ile ilgili elde edilen yeni bilgiler ışığında UICC (Union Internationale Contre la Cancer)'nin TNM sistemi ortaya konmuştur (134). Kısa süre sonra ise 1994 yılı haziran ayında International Mesothelioma Interest Group (IMIG) tarafından TNM evrelemesine dayanan yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. (Tablo 3-6) Bu şekilde yeni çalışmalarda olguların bu sistemle evrelenmesi kabul edilmiştir (134).

Tablo 3: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (T;tümör) (134)

T1a	Tümör ipsilateral paryetal plevrayı ve/veya mediastinal, diyafragmatik plevrayı tutmuştur, visseral plevra tutulumu yoktur.
T1b	Tümör tüm ipsilateral paryetal plevral yüzeylerin yanı sıra minimal de olsa visseral plevrayı tutmuştur.
T2	Tümör aynı taraf plevral yüzeylerin birini tutacak (paryetal, mediastinel, diyafragmatik ve visseral) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak: - diyafragma kasında tutulum - 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 , mediastinel, diyafragmatik ve visseral) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak; - endotorasik fasya tutulumu - mediastinel yağ dokusuna yayılan - 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, mediastinel, diyafragmatik ve visseral) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak; -göğüs duvarına diffüz yayılım veya multifokal tümör odakları (kosta destrüksiyonu var veya yok - peritona direk transdiyafragmatik yayılım -karşı taraf plevraya direk yayılımı -bir veya birden fazla mediastinel organa direk yayılım -vertebral kolona direk yayılım -perikard sıvısı ile birlikte veya olmayan perikardın iç yüzeyine yayılım veya myokard tutulumu

Tablo 4: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi(N;nod)

Nx	Bölgesel lenf nodları saptanamıyor
N0	Bölgesel lenf nodu yok
N1	Aynı taraf bronkopulmoner ya da hiler lenf nodu tutulumu
N2	Aynı taraf subkarinal ya da mediastinal lenf nodu ya da aynı taraf internal mammarian nodlarının tutulumu
N3	Kontralateral mediastinal, internal mammarian nodları, aynı taraf ya da kontralateral supraklavikuler lenf nodu tutulumu

Tablo 5: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (M;metastaz)

Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 6: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (Evre)

EVRE	
Ia	T1a N0 M0
Ib	T1b N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
IV	T4 N0-3 M0-1 T1-4 N3 M0-1 T1-4 N0-3 M1

2.2.12. Prognoz

MPM'nin ortanca yaşam süresinin serilerde değişmekle birlikte 6-17 ay arasında ve genellikle 12 ayın altında olduğu gösterilmiştir (12,13,14).

Yapılan çalışmalarda epitelyal tip, erken evre, kadın cinsiyet, Karnofsky performans indeksinin yüksek olması, %5'in altında kilo kaybı, düşük trombosit, 50 yaş altında olma, PET'te düşük SUV değeri iyi prognostik faktörler olarak öne çıkmıştır (13, 135,136,137).

Kötü prognostik faktörler ise serum LDH seviyesinin 500'ün üzerinde olması, göğüs ağrısı, erkek cinsiyet, serum trombosit sayısının 400,000/μL üzerinde olması, yüksek beyaz küre olarak belirlenmiştir (130,135)

2.2.13. Tedavi

2.2.13.1. Cerrahi Tedavi

MPM'de uygulanan cerrahi yöntemler içinde parsiyel plörektomi, plevral biyopsi, plörodezis gibi palyatif yöntemlerle birlikte total plörektomi ve radikal ekstraplevral pnömonektomi (EPP) gibi terapötik yaklaşımlar da bulunmaktadır (138).

MPM'de palyatif amaçlı uygulanan temel iki yöntem plörodezis ve parsiyel plörektomidir. Plörodezis tüp torakostomi sonrasında uygulanır. Plevral sıvı kontrolünde kullanılabilir. Parsiyel plörektomi ise genellikle tanısal amaçla yapılan işlemler esnasında uygulanır. Radikal cerrahinin medikal olarak kontrendike olduğu ve Evre IV olgularda plevral effüzyonu kontrol altına almak amaçlı yapılabilir. Total plörektomi (dekortikasyon) düşük morbidite ve mortalite yapılabilen bir cerrahi işlemdir (139,140). Bu yöntemde plevra ve perikard akciğer apeksinden diafragma kadar soyulur; akciğer parankimine müdahale edilmez (30). Sağkalımın uzayacağı düşünülen olgularda (Evre Ia, Ib ve II) tercih edilmelidir (139,140).

Ekstraplevral pnömonektomi diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında en uzun sağkalımın görüldüğü cerrahi yöntem olarak öne çıkmaktadır (138). İlk EPP işlemini 1949 yılında Mason gerçekleştirmiştir. Tümörün visseral plevradan akciğer parankimine uzandığı Evre II hastalarda uygulanır. Bu işlemde visseral ve paryetal plevra, aynı taraf akciğer, hemidiyafram ve perikard enblok olarak çıkarılır. Morbidite ve mortalite riskinin yüksek olması sebebiyle tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır (141).

2.2.13.2. Kemoterapi

MPM'de birçok tek ajan ve kombinasyon kemoterapileri kullanılmıştır (141). Tek ajan tedavilerde cevap oranı sıklıkla %20'nin altındadır (132,141). Tek ajanlı kemoterapilerden en sık çalışılanlardan biri doksorubisin olup yanıt oranı %15-18 arasındadır (141,142). Alkilleyici ajanlardan olan mitomisinle yapılan bir çalışmada yanıt oranı %21 olarak saptanmış ancak beraberinde ciddi pulmoner toksisite görülmüştür (143).

Gemsitabin MPM tedavisinde tek başına veya kombinasyon olarak kullanılabilen bir pirimidin antimetabolitidir. Gemsitabin (dFdC), hücre içinde nükleozid kinazlar yoluyla aktif difosfat (dFdCDP) ve trifosfat (dFdCTP) nükleozidlere metabolize olur. Sitotoksik etkisi ise dFdCDP ve dFdCTP'ye bağlı iki ayrı mekanizma ile DNA sentezinin inhibisyonuna bağlıdır (144,145). Gemsitabinle yapılan bir çalışmada antitümöral aktivitesi gösterilmiş ve semptomları belirgin olarak azalttığı ortaya konmuştur (146). Gemsitabine yanıt oranının % 0-30 arasında olduğu gösterilmiştir (144).

Sisplatin birçok kanserin tedavisinde kullanılan potent bir kemoterapötik ajandır (147). DNA sarmalında yerel kıvrımlanmalar ve açılmalar gerçekleştirilerek hücre zedelenmesi oluşturur, apoptozis düzeyindeki değişikliklerle etkisini gösterir (148). 2001 yılında yayımlanan bir meta analizde sisplatinin en etkili tek ajan tedavi olduğu gösterilmiştir (149).

Pemetrexet, timidin ve pürin nükleotidlerinin de novo biyosentezi için folat bağımlı önemli enzimlerden olan dihidrofolat redüktaz (DHFR), glisinamid ribonükleotid formiltransferaz (GARFT) ve timidilat sentazı (TS) inhibe eden çok hedefli antifolat ajandır. Hücre içine girdiğinde folilpoliglutamat sentaz enzimi tarafından etkin ve hızlı bir biçimde poliglutamat formlarına dönüştürülür. Bu formlar TS ve GARFT'ı daha kuvvetli inhibe ederler. Bunun yanında hücre içi yarı ömürleri daha uzun olup malign hücrelerde ilaç etkinliği daha uzun sürer (121). MPM'de yapılan randomize çalışmalarda pemetrekset-sisplatin kombinasyonu en etkili tedavi seçeneği olarak gösterilmiştir. (150). Pemetrekset-Carboplatin, Gemsitabin-Sisplatin ve Raltirekset-Sisplatin kombinasyonlarının da benzer etkinlik düzeyine sahip olduğu düşünülmekle beraber bu kemoterapi rejimleri pemetrekset-sisplatin kombinasyonu kadar geniş kapsamlı çalışılmamıştır.

MPM'de intrakaviter kemoterapi erken evre vakalarda ve cerrahi sonrası tedaviye ek olarak uygulanabilmektedir (151). İntraplevral uygulama, intraperitoneal uygulamaya göre genellikle daha az etkilidir (142). Bunun nedeni ileri evre vakalarda plevral mesafenin sıklıkla oblitere olmasıyla kemoterapinin uygulanabilirliğinin azalmasıdır. İntrakaviter olarak denenmiş ajanlar sisplatin, doksorubisin, mitomisin ve sitozin arabinoziddir (150).

2.2.13.3. Radyoterapi

Tedavi amaçlı eksternal radyoterapinin anitümoral duyarlılığı iyi olmamakla birlikte; geniş bir alana uygulama gerekliliği nedeniyle hastaya verilmesi gereken doz çok yüksektir. Bu da yan etki oranını artırmaktadır. Eksternal radyoterapi kosta ve göğüs duvarına direkt invazyonun olduğu durumlarda ağrı palyasyonu amacıyla sıklıkla kullanılır (152,153). Diğer bir önemli kullanım alanı ise invaziv tanısal işlemler sonrası göğüs duvarına implantasyonu önlemek amaçlı verilmesidir (154). Radyoterapi intraoperatif de uygulanabilmekle beraber akciğer toksisitesi ve organ yetmezliği riski yüksektir (45).

2.2.13.4. Kombinasyon Tedavileri

MPM'de tedavi almayan hastaların büyük kısmı 6-18 ay içinde ölür (136). Standart kemoterapi protokollerine yanıt orta düzeydedir. MPM'de daha uzun genel sağkalım elde etmek amacıyla kombinasyon tedavileri (multimodal tedaviler) kullanılmaya başlanmıştır. Şu ana kadar multimodal tedaviyle ulaşılan en yüksek ortanca genel sağkalım 23 aydır (15). Tanı anında mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan, cerrahiye uygun, epitelyal tip olgular kombinasyon tedavisinden fayda görebilmektedir. Ekstraplevral pnömonektomi sonrası trimodalite tedavisi olarak kemoterapi ve radyoterapi uygulanan gruplarda lokal rekürrens azalmış sağkalımda belirgin uzama elde edilmiştir (155). EPP sonrası trimodalite tedavisi ile ilgili yapılan geniş çaplı çalışmalardan birinde epitelyal tümörlü olgularda ortanca genel sağkalım 24 ay olarak saptanmıştır (156,157,158). Yine benzer hasta grubunda yapılan bir çalışmada iki yıllık sağkalım %45, beş yıllık sağkalım ise %22 olarak görülmüştür (159).

2.2.13.5. İmmünoterapi

İmmünoterapide en sık kullanılan iki sitokin IFN- γ ve IL-2 ve olup bazı çalışmalarda objektif antitümoral etkinlik izlenmiştir (160,161). İmmünoterapideki antitümoral etkinlik hala tam olarak anlaşılammakla beraber birkaç çalışmada IL-2'nin etkinliğini tümör vaskülaritesini azaltarak gösterdiği izlenmiştir (162). IFN- β tedavisiyle regresyon sağlandığı gösterilen çalışmalar da mevcuttur (163,164). Tanı anında erken evrede, epitelyal histopatolojide, nodüllerin 5 mm'den küçük olduğu ve kilo kaybı olmayan hastalarda immünoterapiden iyi yanıt alınabileceğine işaret edilmektedir (3). CD152 olarak da bilinen CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4), immün kontrol noktası olarak görev yapan ve immün sistemi downregüle eden bir proteindir (165,166). CTLA-4, CD28 ve ligandları B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) naive T hücrelerinin birincil aktivasyonunda ve aktive dendritik hücrelerin lenfoid organlara taşınmasında kritik önem taşımaktadır (167,168,169). Anti-human CTLA-4 antikorları olan ipilimumab ve tremelimumabın antitümör immün yanıtı uzattığı ve kalıcı antitümör etkinlik oluşturduğu gösterilmiştir (170,171,172). Wu ve arkadaşlarının fare mezotelyoma modelinde yaptığı bir çalışmada CTLA-4'ün bloke edilmesinin kemoterapi ile kombinasyonunda mezotelyomada antitümör etkinliğin arttığına dair sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (173). PDCD1 (Programlanmış hücre ölümü proteini 1), PD-1 ve CD279 olarak da bilinen, PD-L1 (CD274) ve PD-L2 olarak tanımlanan iki ligandı olan PDCD1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. PD-1 ve PD-L1/2 immün cevabın negatif düzenleyici sinyalleridir. Bu sinyallerin bloke edilmesinin mezotelyomada antitümör immünitinin artmasını sağlayabileceği düşünülmektedir (174). Bu amaçla PD-L1/2'yi hedef alan yeni ajanlar geliştirilmesi için klinik çalışmalar yapılmaktadır (175).

2.2.13.6. Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi, cerrahi tedavi uygulanmış MPM olgularında ışığa duyarlı moleküllerin (fotosensitizer) sistemik uygulanması sonrası tümör hücrelerinde toplanması ve belli bir dalga boyunda toksik singlet oksijen oluşturmalarına dayanan takibinde intraplevral lazer uygulanan tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntemin en sık yan etkisi geçici cilt fotosensitivitesidir. En sık kullanılan fotosensitizer hematoporfirin

derivesidir. Meta-tetrahidroksil fenilklorin (mTHPC, Foscan) ise daha az yan etki gösteren ve dokulara daha etkili penetre olan yeni bir fotosensitizerdir (141).

2.2.12.7. Destek Tedavisi

Destek tedavisi MPM olgularında sıklıkla nefes darlığı, plevral sıvı, ağrı kontrolü ve beslenmeyi içerir. Destek tedavisi ile ortalama sağkalım 4-5 ay olarak bildirilmiştir (176,177).

Ağrı palyasyonu amacıyla non-steroidal antiinflatuar ilaçlar, narkotik analjezikler, düşük doz kortikosteroid, antidepresanlar, transdermal fentanil preparatları ve radyoterapi kullanılabilir (141). Uzun süreli ağrı palyasyonu için epidural kateterlerler kullanılabilir. Tümörde belirgin küçülmeye neden olmamasına rağmen palyatif kemoterapinin ağrı ve dispneyi azaltabileceği gösterilmiştir (178). Plevral sıvı kontrolünde torasentez, talk plörodez, plöroperitoneal şantlar kullanılmaktadır.

2.3. Malign Peritoneal Mezotelyoma

Malign Mezotelyoma olguları içinde en sık ikinci yerleşim yeri peritondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 400 malign peritoneal mezotelyoma olgusu tanı almakta olup tanı alan tüm MM olgularının %10-15'ini oluşturmaktadır (179,180). Mezotelyoma dünya çapında artan mesleksi asbest maruziyetine bağlı olarak sıklaşmaya başlamıştır (179,181,182,183). Ortanca tanı yaşı 53 olup, plevral mezotelyomalara göre daha erken görülmektedir (181,184). Erkek kadın oranı 3/1'dir (153).

Asbest maruziyeti ile ilişki, plevral MM'ye göre daha zayıftır. Bu durum kadın olgular arasında daha çok göze çarpmaktadır (25,185,186,187). Yine peritoneal mezotelyoma gelişimi için plevral mezotelyomaya göre daha yüksek kümülatif asbest maruziyeti gerekmektedir (10,11). Plevral mezotelyomada olduğu gibi peritoneal mezotelyomada da erionit gibi diğer mineral fiberleri etyolojide rol oynamaktadır (188). Radyolojik değerlendirme için thorotrast kullanımı ile ilgili üç farklı kohort çalışmada kümülatif insidans %0,2 ile %0,6 arasında saptanmıştır (189,190,191). Simian virus 40 (SV40)'da etyolojide suçlanan faktörlerden biridir (192).

Olgularda sıklıkla bel çevresi artmıştır; asit, ağrı, şişkinlik hissi ve kilo kaybı en sık görülen semptom ve bulgulardır (193). Bazı olgular inguinal, umblikal herni ya da

pelvik kitleyle hekime başvurabilir. Lökositoz ve trombositoz laboratuvar tetkiklerinde saptanabilen bulgulardır (194).

Tanı için abdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır. Bunun yanında PET-CT de tanı ve tedavi sonrası izlem amaçlı kullanılabilir. (195).

Malign peritoneal mezotelyomada kemoterapi sıklıkla cerrahi için uygun olmayan olgularda kullanılır. Bu hasta popülasyonunda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada tek ajan pemetrekset alan grupta ortanca genel sağkalım 8,7 ay; pemetrekset-sisplatin kombinasyonu alan grupta ise 13,1 ay bulunmuş. Bu çalışmanın ışığında anrezektabl malign peritoneal MM olgularında başlangıç rejimi olarak pemetrekset-sisplatin kombinasyonu tercih edilmesi beninsemiştir (196,197). Anrezektabl ve daha önce kemoterapi almamış hastalarda yapılan bir Faz II çalışmada ise 6 kür veya hastalık progresyonuna kadar pemetrekset-gemcitabin verilen hastalarda ortanca hastaliksız sağkalım 10,4 ay bulunmuş. Ancak hastaların %25'inde kemoterapi ilişkili toksisite gelişmesi uzun hastaliksız sağkalıma rağmen uygulanabilirliğini sınırlamıştır (198).

Malign peritoneal MM olgularının büyük bölümünde epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ekspresyonunda artış mevcuttur (97). P13K/AKT/mTOR sinyal yolağının peritoneal MM olgularında hedef olabileceği düşündüren çalışmalar mevcuttur, ancak bu konuda yayınlanmış klinik veri yoktur (199,200). Bevasizumabın sistemik kemoterapiyle beraber kullanıldığı çok merkezli bir çalışmada yararı gösterilememiştir (201,202). Daha önce tedavi alan 29 plevral ve peritoneal mezotelyoma olgusunda yapılan bir faz II çalışmada CTLA-4'ü hedefleyen monoklonal antikor kullanılmış olup tedaviye yanıt oranı yüzde 7 olarak saptanmış. Ancak hastaların yüzde 31'lik kısmında 6 aylık ortanca hastaliksız sağkalım sağlanmıştır. Genel toksisite kabul edilebilir bulunmuştur (203).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgu Grubu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 2004-2015 yılları arasında takip ve tedavileri yapılmış malign mezotelyoma tanılı 53 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

3.2. Olguların Değerlendirilmesi

Olgular demografik özellikleri, asbest maruziyeti, sigara kullanımı, tümörün yerleşim yeri, histopatolojik tipi, evresi yönünden incelendi. Plevral ve peritoneal olarak iki gruba ayrılan olgularda uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri, radyoterapi ve kemoterapi protokolleri değerlendirildi. Olguların demografik özelliklerinin, aldıkları tedavilerin ve parafin bloklarından immünohistokimyasal olarak saptanan c-met, EGFR, PTEN, PDGFR-alfa, PI3K/AKT ve mTOR ekspresyon düzeylerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkileri incelendi.

Çalışma grubuna alınan olgulara ait biyopsi ve ameliyat materyalleri %10'luk formaldehitte tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler elde edildi. Ventana marka BenchMark XT model otomatik immünohistokimya boyama cihazında ultraView Universal DAB Detection Kit (Ventana, 760-500) ile Rabbit Anti-Human mTOR Polyclonal Antibody (E18594, Spring Bioscience), Rabbit Anti-Human c-Met Polyclonal Antibody (E10612, Spring Bioscience), Rabbit Anti-PTEN (SP218) Monoclonal Antibody (M5180, Spring Bioscience), PDGFR alpha Polyclonal Antibody (PA5-16742, Thermo Scientific), CONFIRM anti-Epidermal Growth Factor Receptor (3C6) Primary Antibody (790-2988, Ventana), Phospho-Akt (Ser473) (736E11) Rabbit mAb (3787, Cell Signaling) antikorları uygulandı. Sonuçlar Nikon marka Eclipse E200 model ışık mikroskopunda değerlendirildi.

PDGFR alfa genelde sitoplazmik boyanmakla birlikte sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma şiddetine göre negatif (0), zayıf (+1), orta derecede (+2) ve kuvvetli (+3) olarak derecelendirildi.

EGFR, c-met ve mTOR genelde membranöz boyanmakla birlikte sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma şiddetine göre negatif (0), zayıf (+1), orta derecede (+2) ve kuvvetli (+3) olarak derecelendirildi.

PTEN için nukleer boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma şiddetine ve oranına göre negatif (0), zayıf (+1), orta derecede (+2) ve kuvvetli (+3) olarak derecelendirildi.

PI3K/AKT için yine nukleer boyanma pozitif kabul edildi. Boyanan hücre oranına göre negatif (0), %0-20 arası zayıf (+1), %20-60 arası orta derecede (+2), %60-100 arası ise kuvvetli (+3) olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS versiyon 20.0 yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, yerine göre, ortalama, medyan, standart sapma, minimum-maksimum değerler olarak gösterildi. Cinsiyet, asbest maruziyeti, sigara kullanımı, histopatolojik tip, evre, tümör yerleşim yeri, cerrahi yöntem, kemoterapi, c-met, EGFR, PTEN, PDGFR-alfa, PI3K/AKT ve mTOR ekspresyon düzeylerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi log-rank testi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım; tanı anında nüks, metastaz veya nüks gelişmeden başka nedenle ölüm gelişene kadar geçen süre olarak dikkate alındı. Genel sağkalım ise; tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

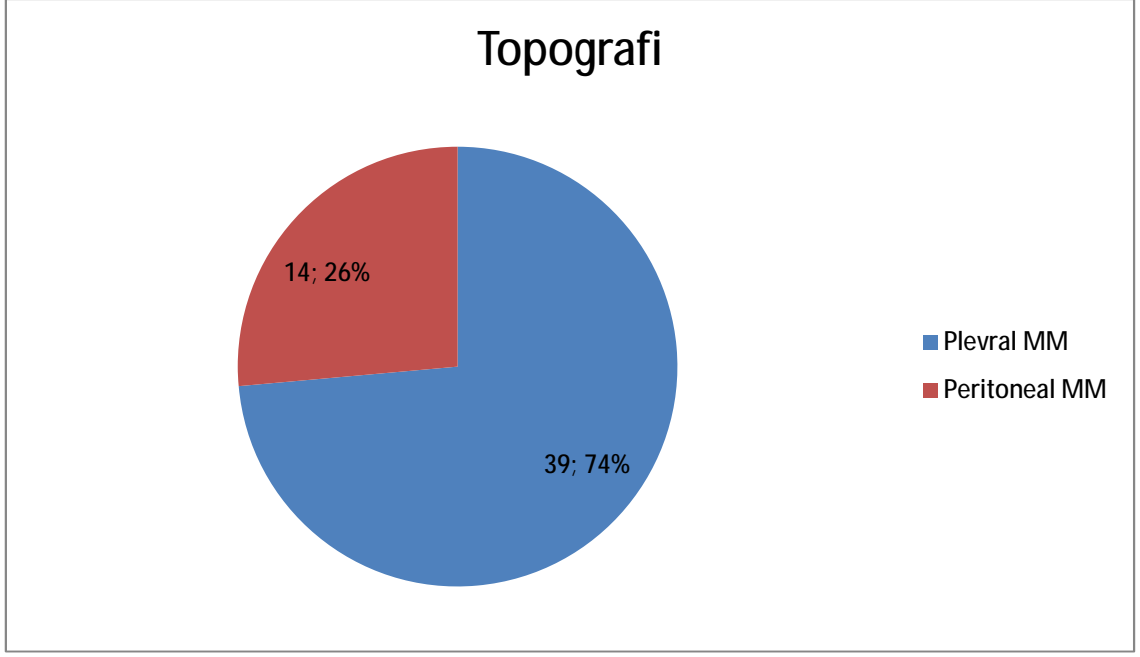
4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

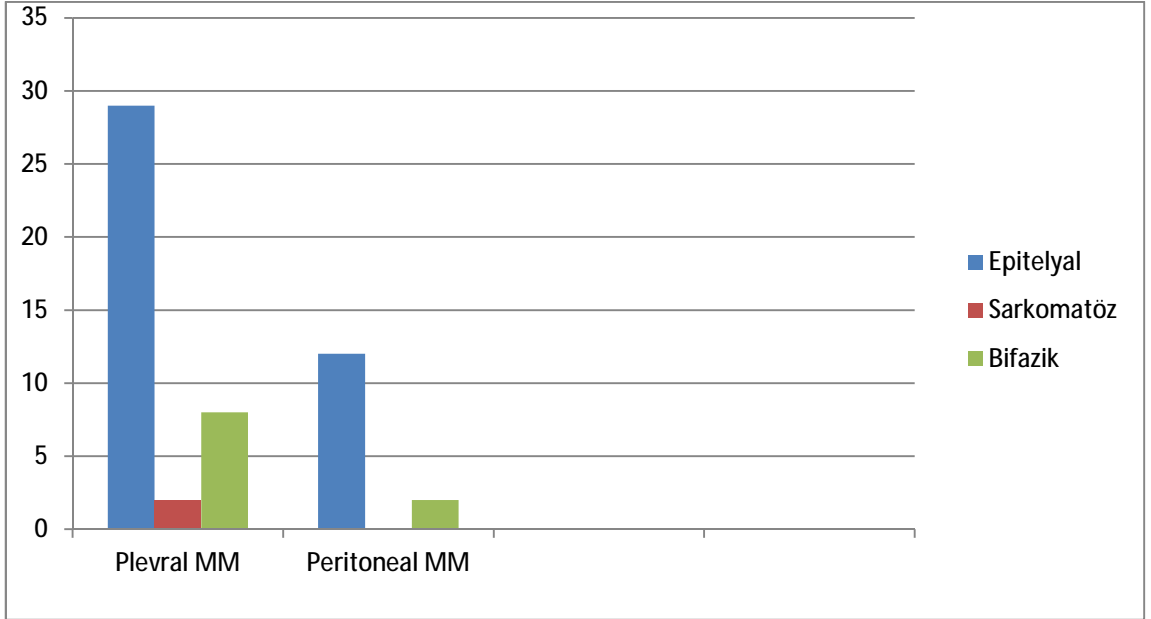
Çalışmamıza 2004-2015 yılları arasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve malign mezotelyoma tanısı alan 53 hasta dahil edildi. Hastaların 27'si (%50,9) kadın, 26'sı (%49,1) erkek idi. Ortanca yaş 58 (28-80) olarak saptandı. 25 hasta (%47,2) ev hanımı, 14 hasta (%26,4) çiftçi, kalan 14 hasta ise diğer mesleklerdendi. Olgulara asbest ilişkili mesleki maruziyet yoktu. En sık başvuru Elazığ'ın Maden; Diyarbakır'ın Ergani ve Çermik ilçelerindendi. Tümör yerleşim yeri 39 hastada (%73,6) plevra, kalan 14 hastada ise (%26,4) peritonda. Histolojik alt tiplere bakıldığında ise 41 olgunun (%77,4) epitelyal, 10 olgunun (%18,9) bifazik ve 2 olgunun ise (%3,8) sarkomatöz olduğu görülmüştü. Olguların 24'ünde (%45,3) asbest maruziyeti öyküsü mevcutken, 29 hastada (%54,7) maruziyete dair öykü yoktu. Sigara içen olgu sayısı 22 (%41,5), içmeyen 31 (%58,5) idi. Erkekler %65,4 kadınlar ise %18,5 oranında sigara kullanıyordu. Evreler incelendiğinde plevral MM olgularından 4 olgu (%10,3) evre-1, 4 olgu (%10,3) evre-2, 17 olgu (%43,6) evre-3, 14 hasta (%35,9) evre-4'tü. Peritoneal MM olgularından ise 2'si (%14,3) peritona sınırlı, 12'si (%85,7) metastatikti. Olguların klinik ve demografik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Olguların klinik ve demografik özellikleri

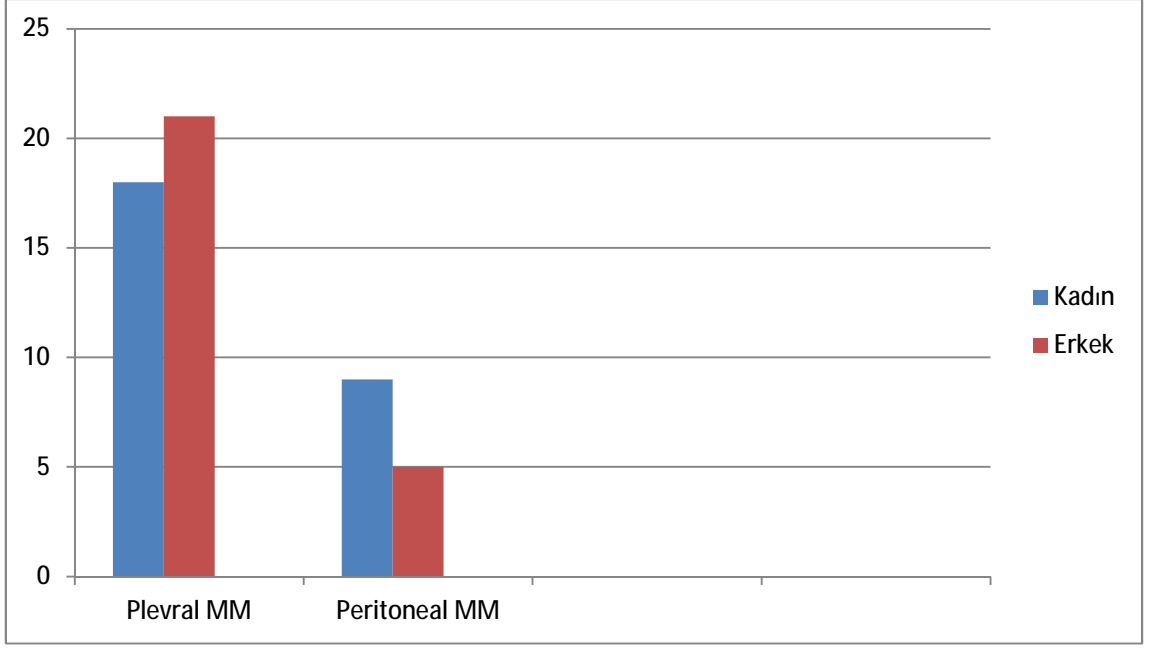
Parametre		Sayı (%)
<i>Cinsiyet</i>	Kadın	27 (50,9)
	Erkek	26 (49,1)
<i>Ortanca Yaş (min-maks)</i>		58 (28-80)
<i>Topografi</i>	Plevral	39 (73,6)
	Peritoneal	14 (26,4)
<i>Histolojik Tip</i>	Epitelyal	41 (77,4)
	Sarkomatöz	2 (3,8)
	Bifazik	10 (18,9)
<i>Asbest</i>	Var	24 (45,3)
	Yok	29 (54,7)
<i>Sigara</i>	Kullanan	22 (41,5)
	Kullanmayan	31 (58,5)



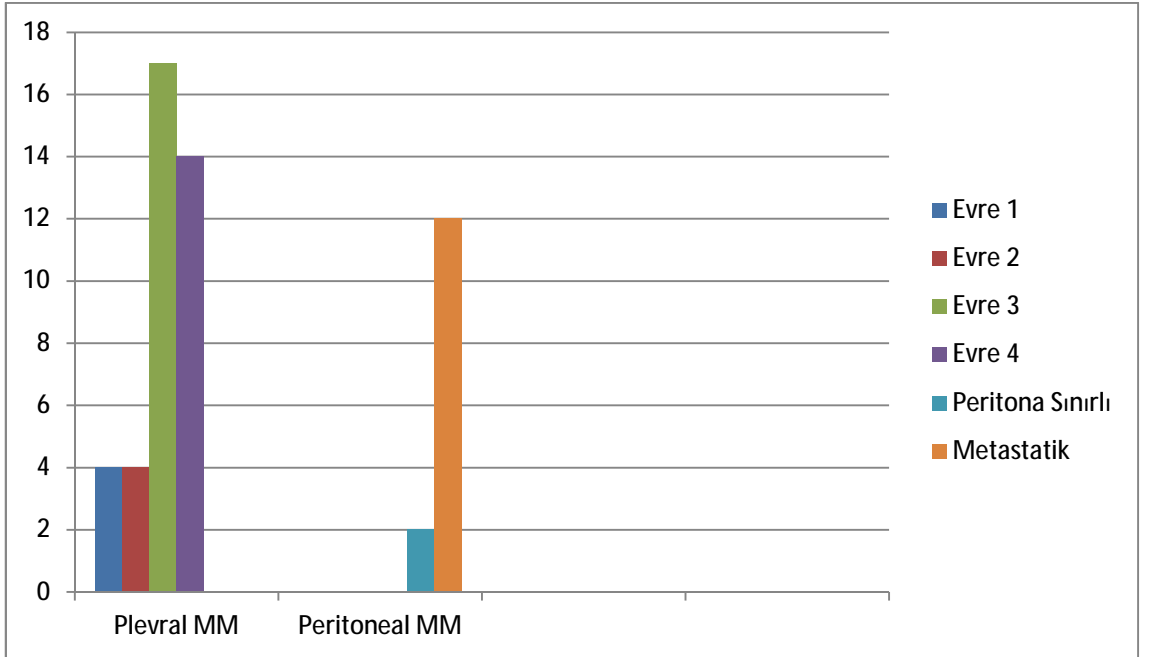
Şekil 2: Tümör yerleşim yerine göre dağılım



Şekil 3: Histolojik alt tiplerin topografiye göre dağılımı



Şekil 4: Cinsiyetin topografiye göre dağılımı

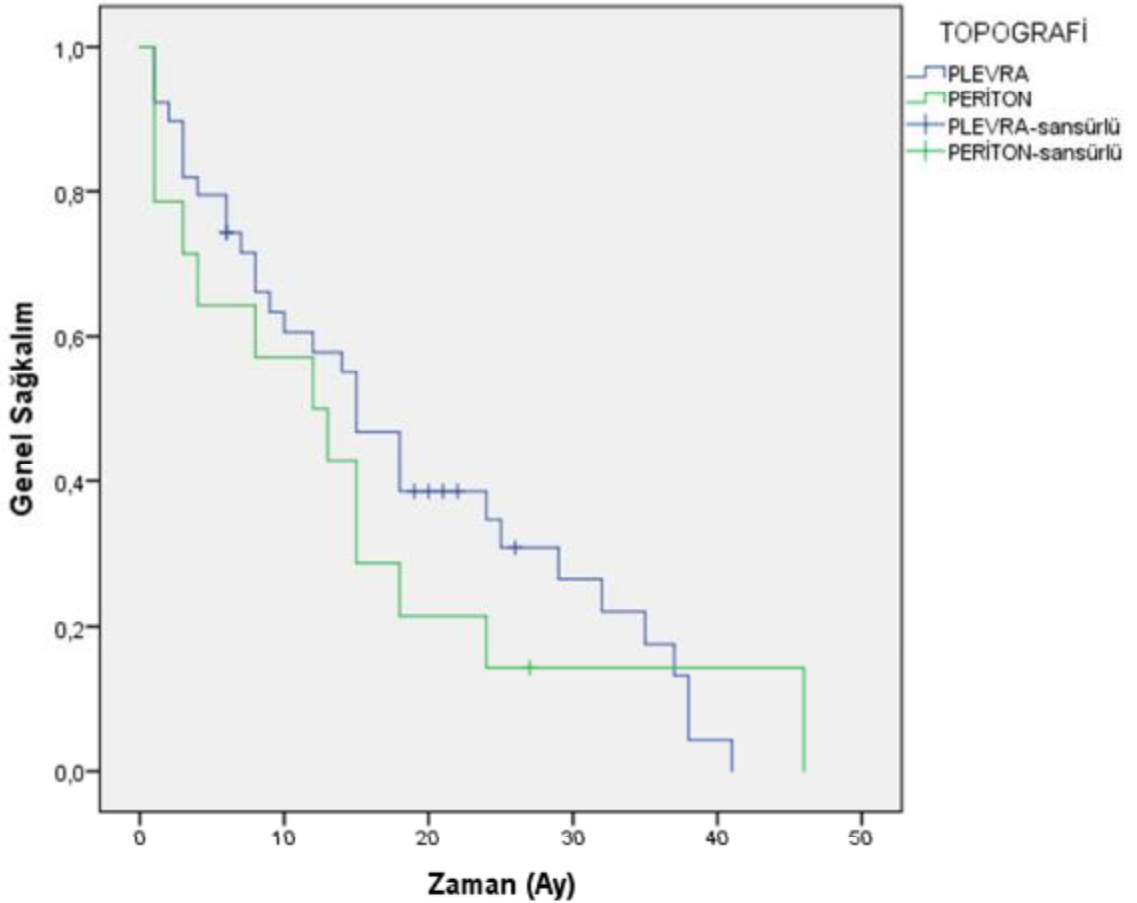


Şekil 5: Evrelerin topografiye göre dağılımı

4.2. Sağkalım Analizleri

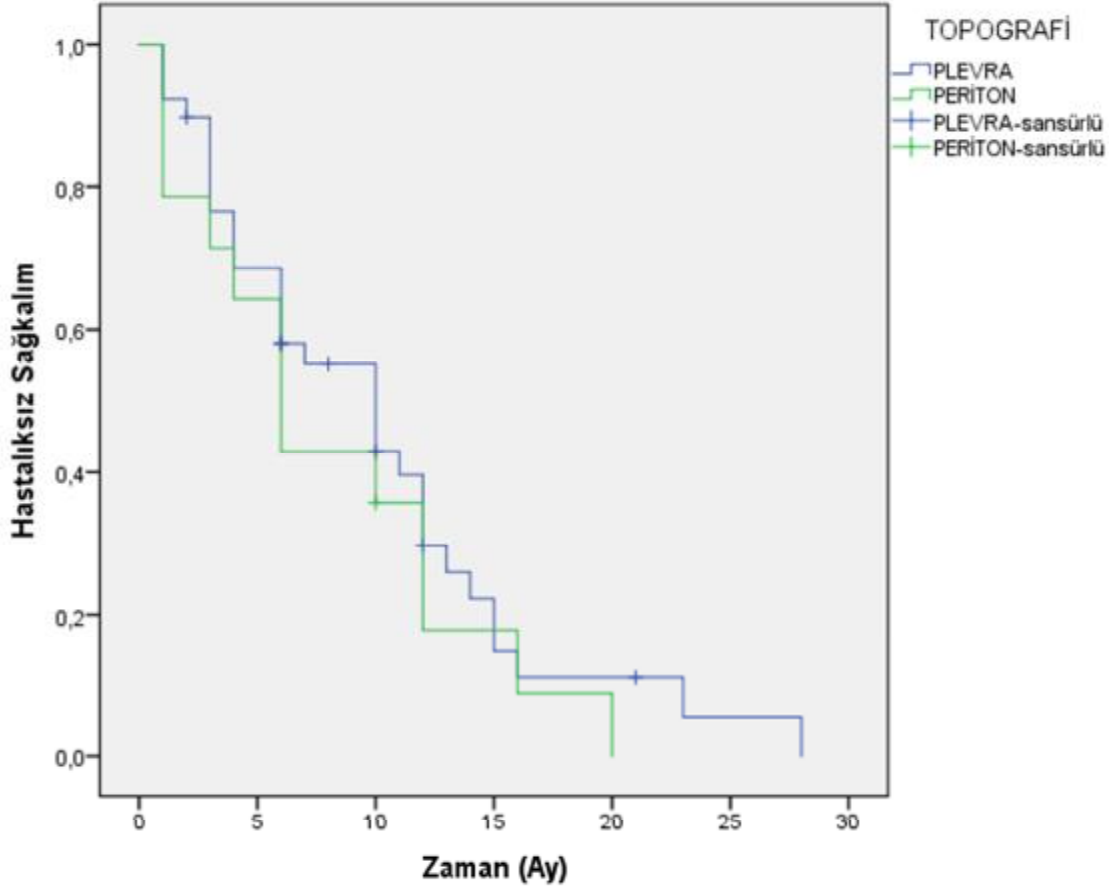
4.2.1. Tümör yerleşim yerine göre sağkalım

Çalışmamıza alınan 53 mezotelyoma olgusunun 39'u (%73,6) plevral, kalan 14'ü ise (%26,4) peritonealdi. Olguların tümör yerleşim yerine göre dağılımı Şekil-2'de gösterilmiştir. İncelenen plevral mezotelyoma olgularının ortanca genel sağkalımı 15 ay, peritoneal mezotelyoma olgularının ise 12 ay bulunmuş olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,559$). Analiz Şekil-6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Tümör yerleşim yerine göre genel sağkalım

Tümör yerleşim yerine göre ortanca hastaliksız sağkalımlara bakıldığında ise plevral MM'de 10 ay, peritoneal MM'de 6 ay olduğu görülmüyordu. Genel sağkalımda olduğu gibi hastaliksız sağkalımda da iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,432$). Analiz Şekil-7'de gösterilmiştir.

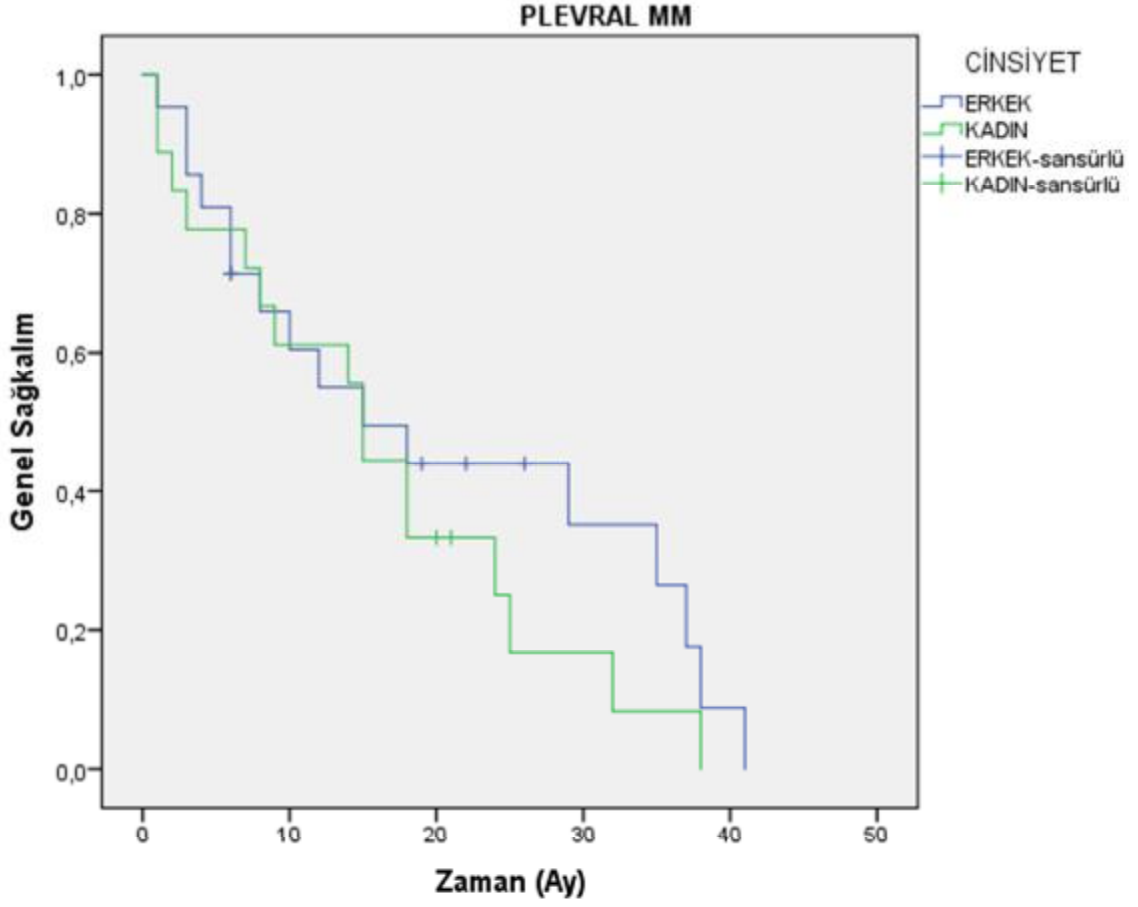


Şekil 7: Tümör yerleşim yerine göre hastaliksız sağkalım

4.2.2. Cinsiyete göre sağkalım

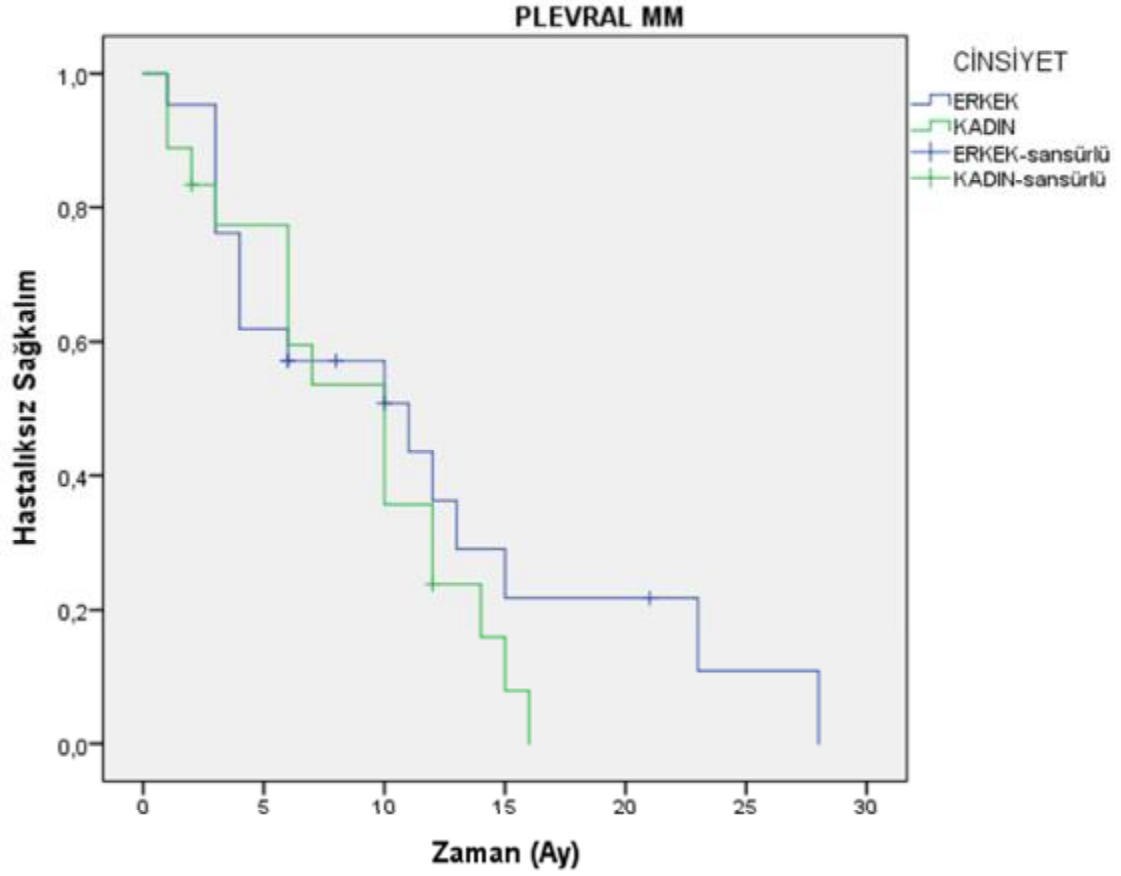
Çalışmamıza alınan hastaların 27'si (%50,9) kadın, 26'sı (%49,1) erkek idi. Plevral mezotelyoma olgularının 18'i kadın, 21'i erkek; peritoneal olguların ise 9'u kadın, 5'i erkekti. Topografiye göre kadın-erkek dağılımı Şekil-4'te gösterilmiştir.

Plevral mezotelyomada cinsiyetin ortanca genel sağkalıma etkisi incelendiğinde erkeklerde ve kadınlarda genel sağkalımın 15 ay olduğu, iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadığı görülmüştür ($p=0,314$). Analiz Şekil-8'de gösterilmiştir.



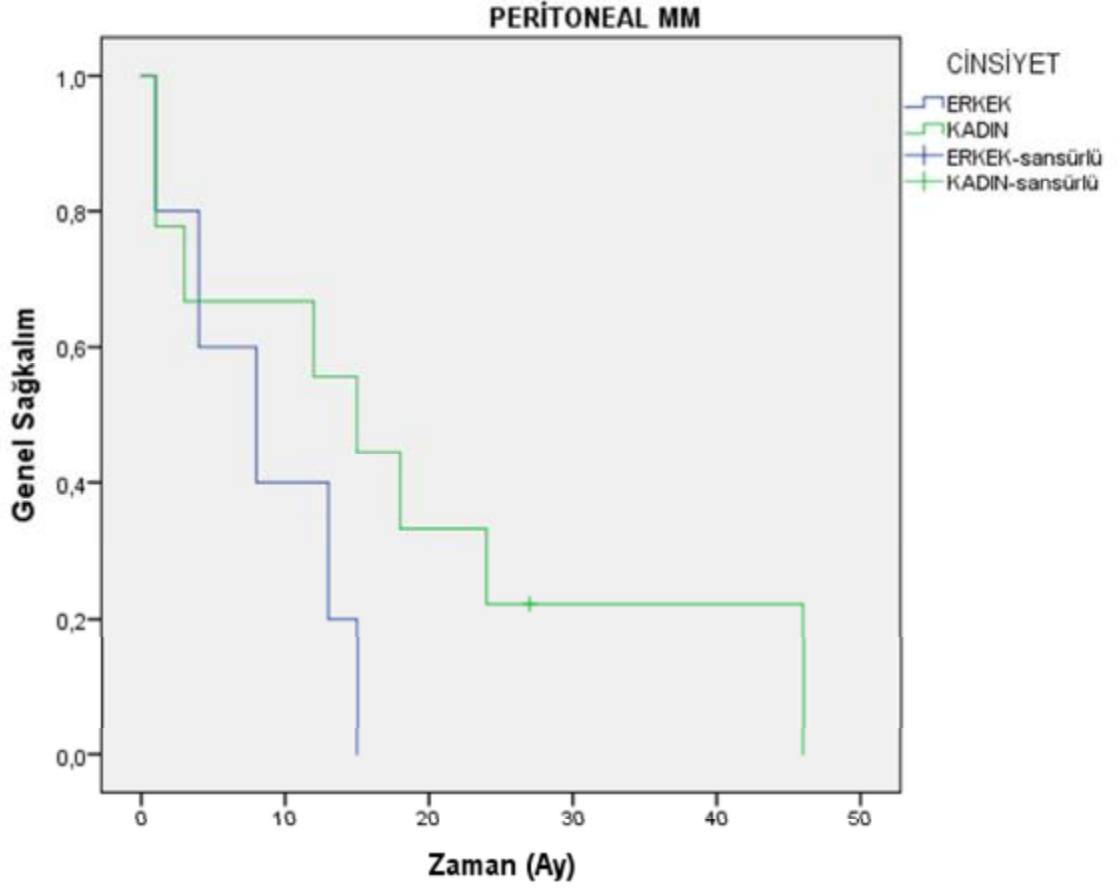
Şekil 8: Plevral MM olgularında cinsiyete göre genel sağkalım

Plevral mezotelyomada cinsiyetin ortanca hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde ise erkeklerde hastalıksız sağkalımın 11 ay, kadınlarda 10 ay olduğu ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadığı görülmüştür ($p=0,312$). Analiz Şekil-9'da gösterilmiştir.



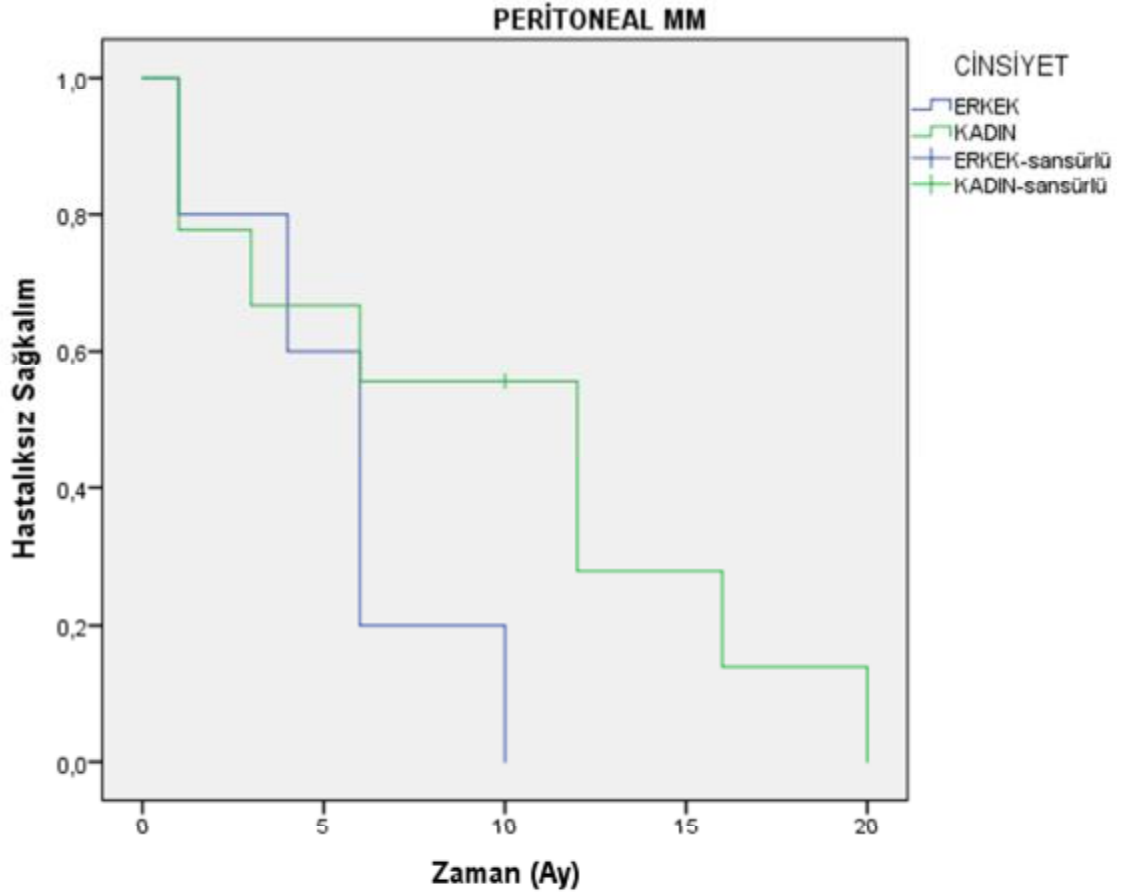
Şekil 9:Plevral MM olgularında cinsiyete göre hastaliksız sağkalım

Peritoneal mezotelyomada cinsiyetin ortanca genel sağkalıma etkisi incelendiğinde erkeklerde 8 ay, kadınlarda 15 ay olduğu ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadığı görülmüştür ($p=0,153$). Analiz Şekil-10'da gösterilmiştir.



Şekil 10:Peritoneal MM olgularında cinsiyete göre genel sağkalım

Peritoneal mezotelyomada cinsiyetin ortanca hastalısız sağkalıma etkisi incelendiğinde erkeklerde 6 ay, kadınlarda 12 ay olduğu ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadığı görülmüştür ($p=0,125$). Analiz Şekil-11'de gösterilmiştir.

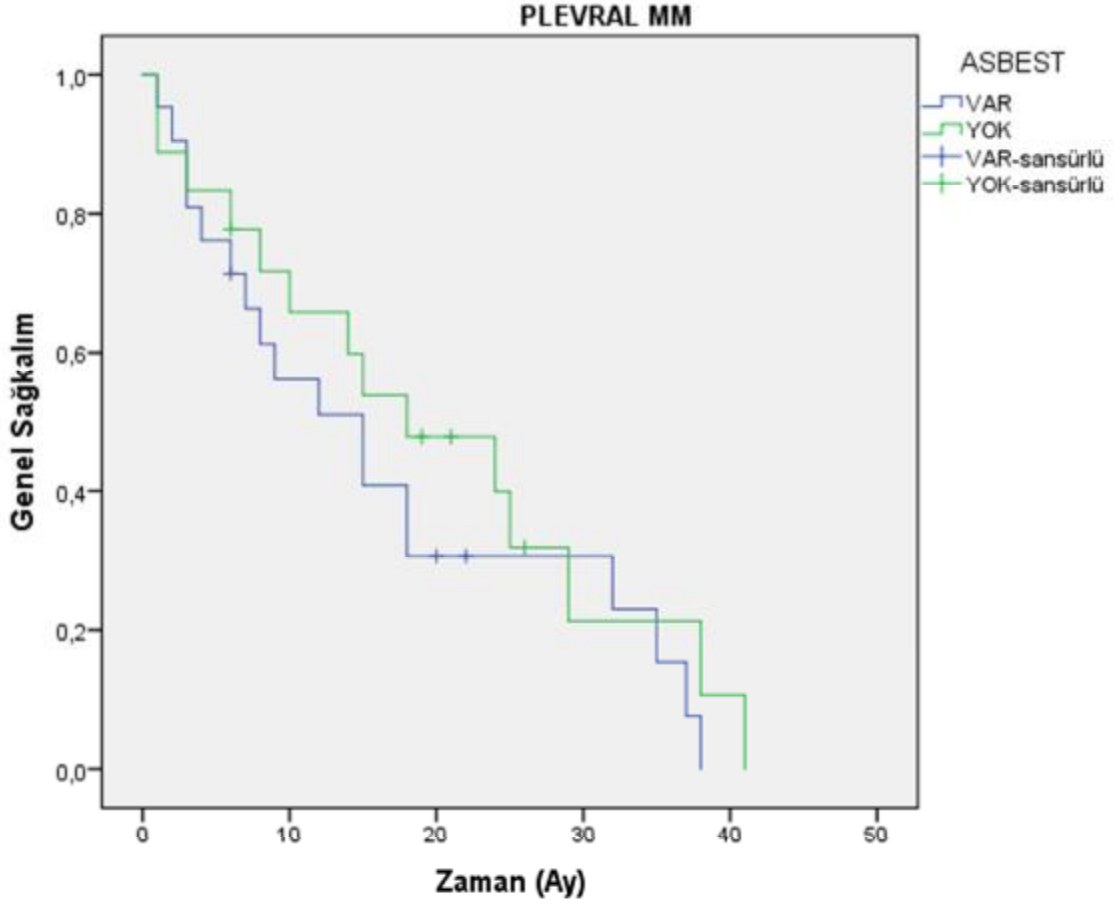


Şekil 11: Peritoneal MM olgularında cinsiyete göre hastaliksız sağkalım

4.2.3. Asbest maruziyetine göre sağkalım

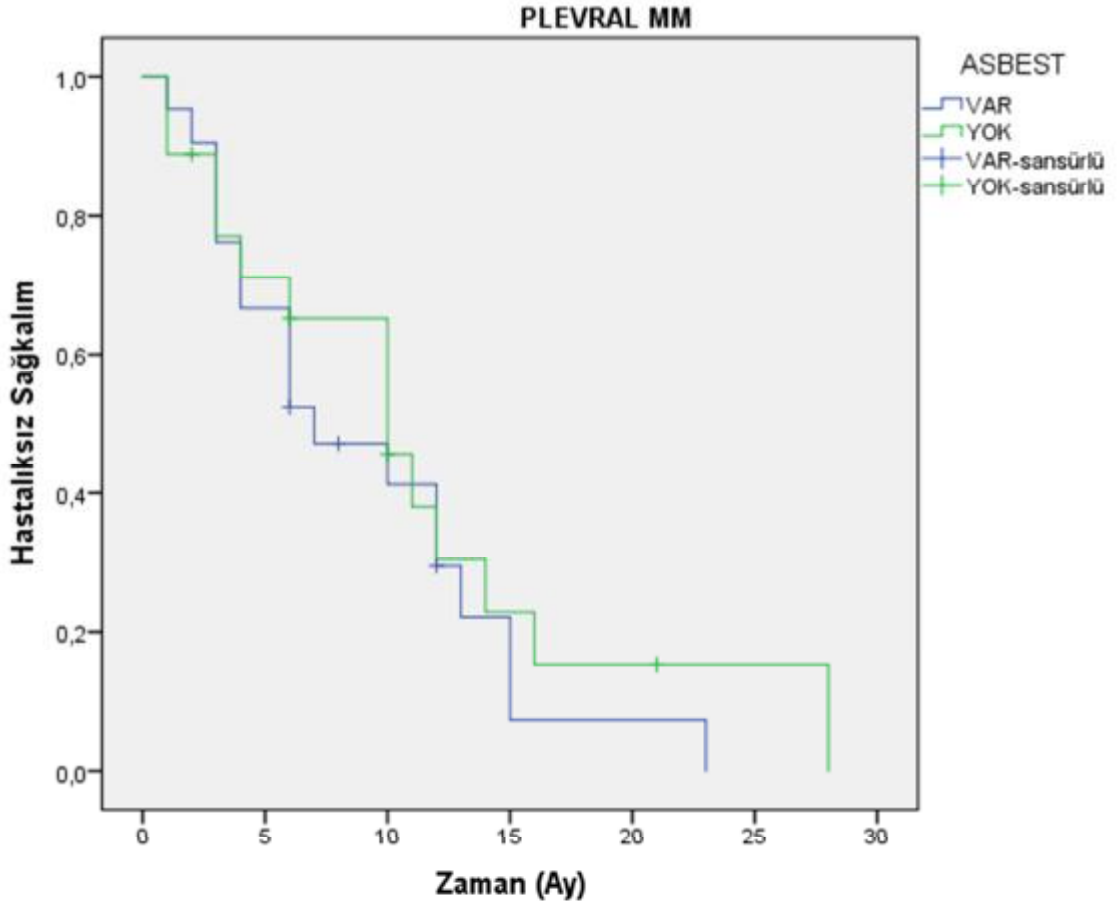
Çalışmamıza alınan olguların 24'ünde (%45,3) asbest maruziyeti öyküsü mevcutken, 29 hastada (%54,7) maruziyete dair öykü yoktu.

Plevral mezotelyomada asbest maruziyetinin ortanca genel sağkalıma etkisi incelendiğinde asbest maruziyeti olan grubun genel sağkalımınının 15 ay, olmayan grubun 18 ay olduğu saptandı. İki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,367$). Analiz Şekil-12'de gösterilmiştir.



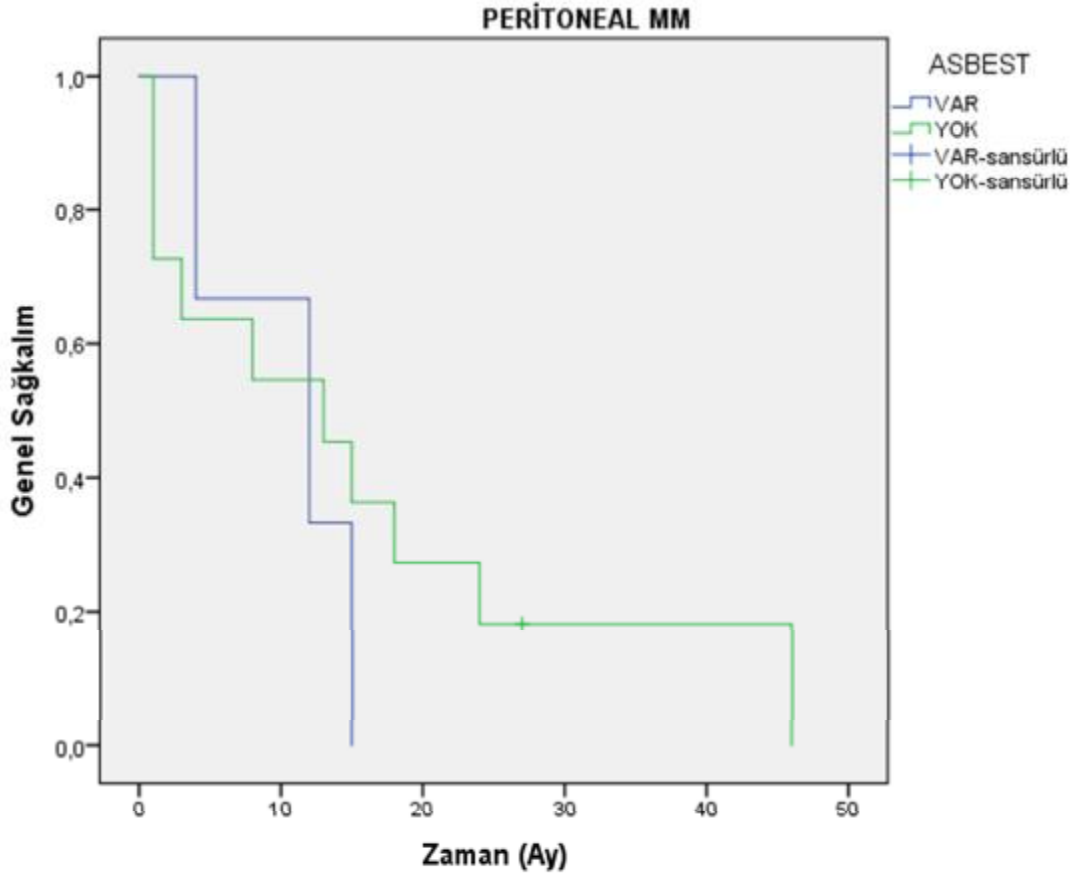
Şekil 12: Plevral MM Olgularında Asbest maruziyetine göre genel sağkalım

Plevral mezotelyomada asbest maruziyetinin ortanca hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde asbest maruziyeti olan grubun hastalıksız sağkalımının 7 ay, olmayan grubun 10 ay olduğu saptandı. İki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,449$). Analiz Şekil-13'te gösterilmiştir.



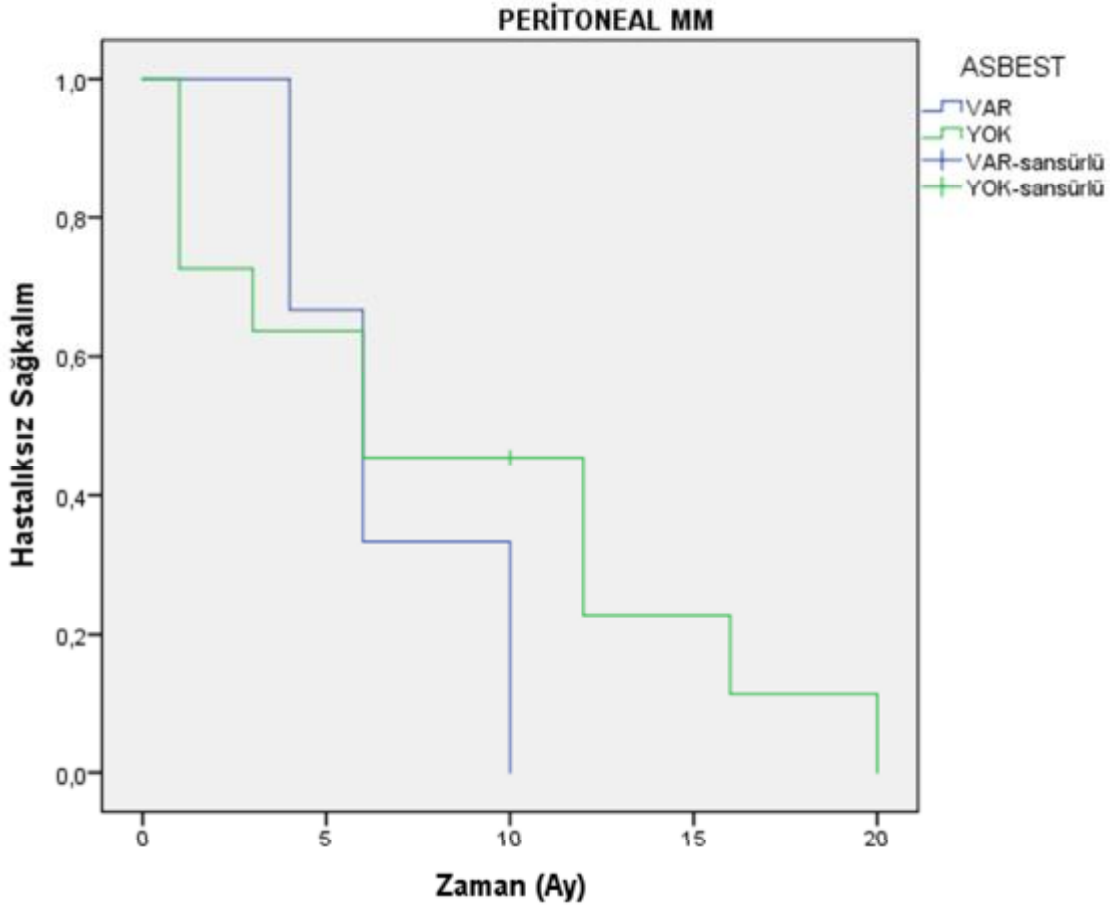
Şekil 13: Plevral MM Olgularında Asbest maruziyetine göre hastaliksız sağkalım

Peritoneal mezotelyomada asbest maruziyetinin ortanca genel sağkalıma etkisi incelendiğinde asbest maruziyeti olan grubun genel sağkalımının 12 ay, olmayan grubun 13 ay olduğu görüldü. İki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,501$). Analiz Şekil-14'te gösterilmiştir.



Şekil 14: Peritoneal MM Olgularında Asbest maruziyetine göre genel sağkalım

Peritoneal mezotelyomada asbest maruziyetinin ortanca hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde asbest maruziyeti olan grubun hastalıksız sağkalımının 6 ay, olmayan grubun yine 6 ay olduğu görüldü. İki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,415$). Analiz Şekil-15'te gösterilmiştir.

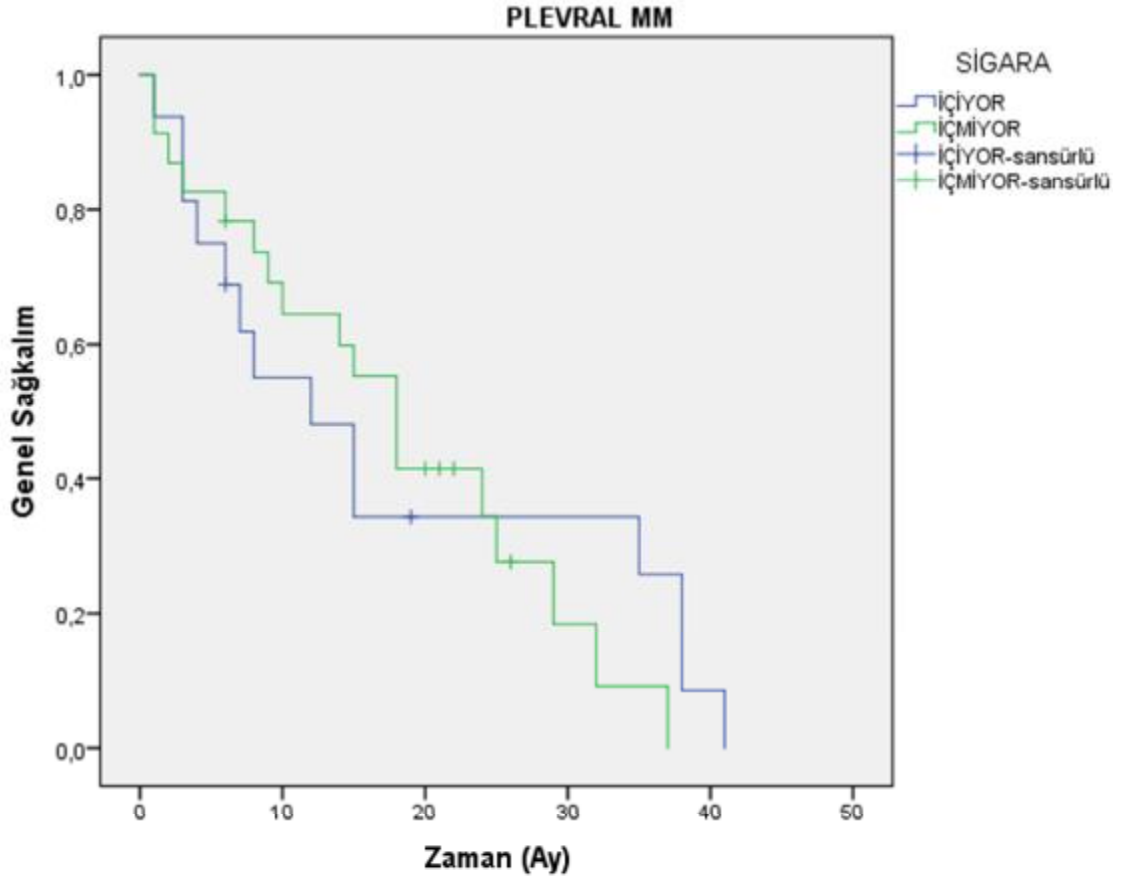


Şekil 15: Peritoneal MM Olgularında Asbest maruziyetine göre hastaliksız sağkalım

4.2.4. Sigara Kullanımına göre sağkalım

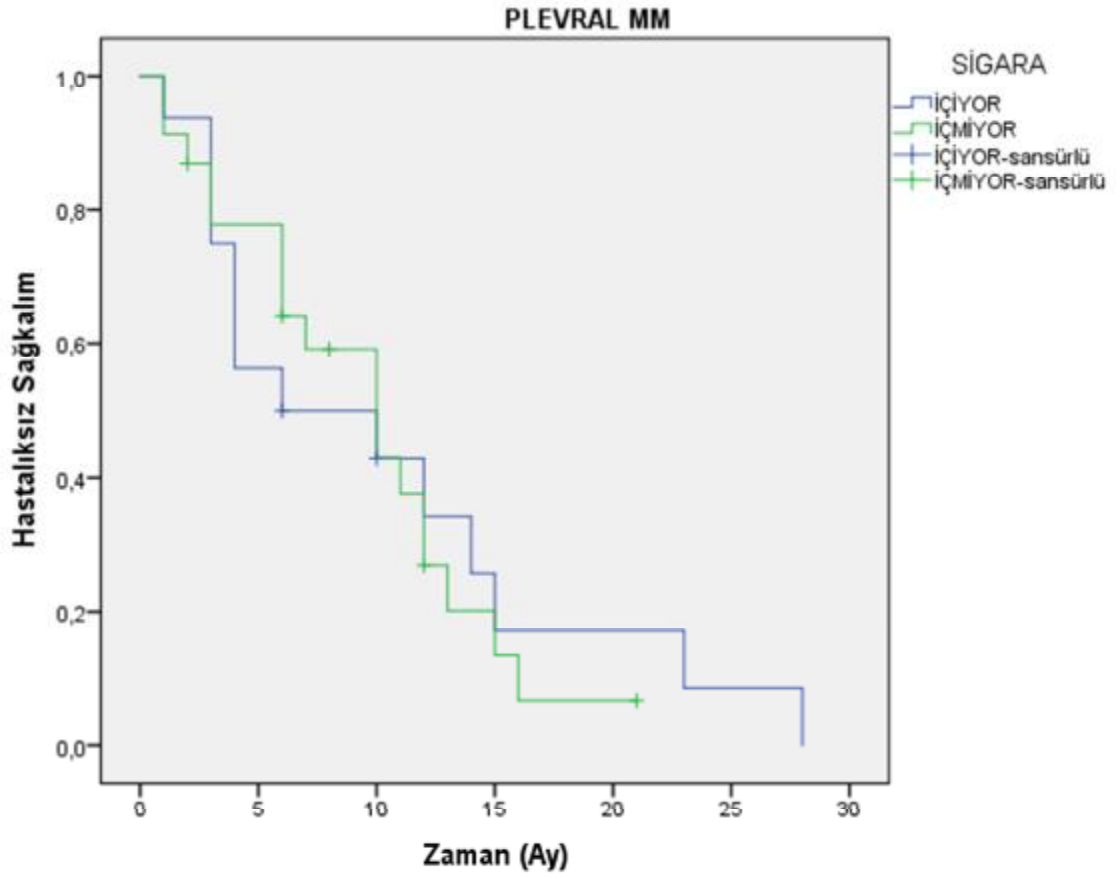
Çalışmamıza alınan olguların 22'si (%41,5) sigara içiyor , 31'i (%58,5) içmiyordu. Erkekler %65,4 kadınlar ise %18,5 oranında sigara kullanıyordu.

Plevral mezotelyoma olgularında sigara içenlerin ortanca genel sağkalımı 12 ay, içmeyenlerin 18 ay olarak bulundu. İki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,657$). Analiz Şekil-16'da gösterilmiştir.



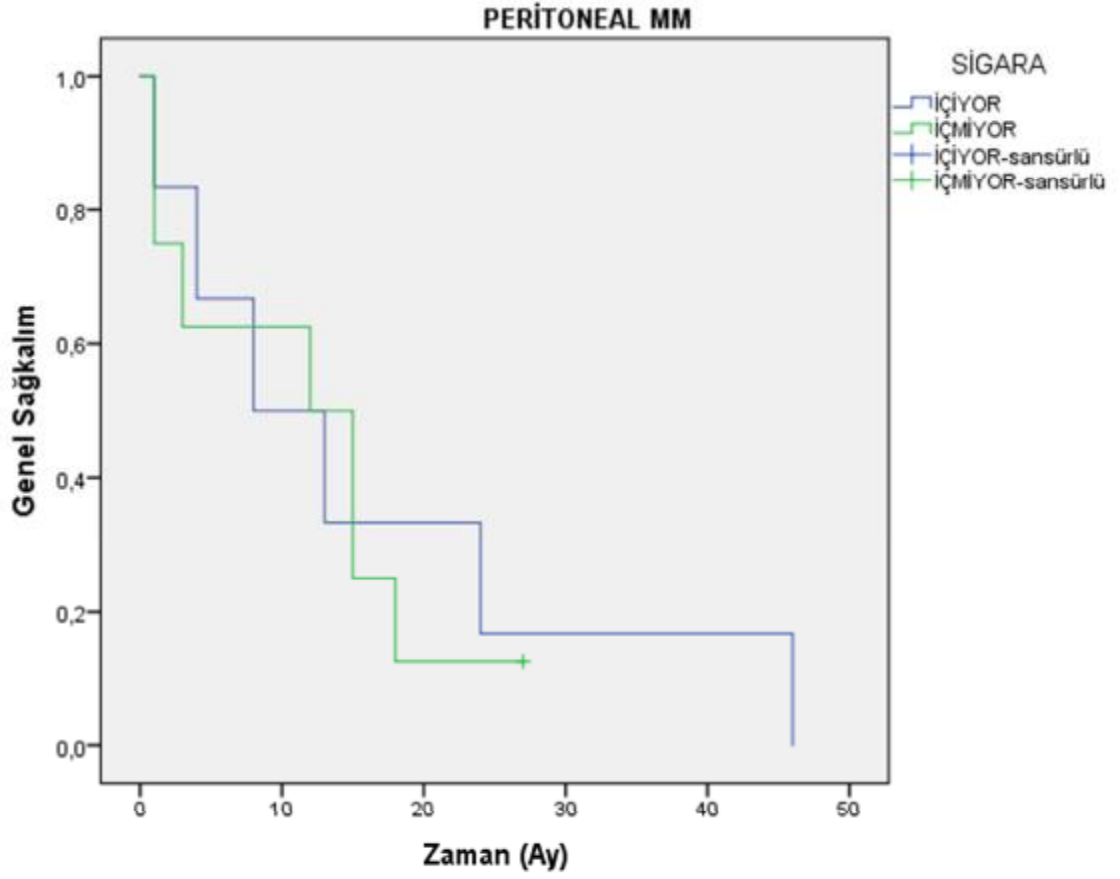
Şekil 16: Plevral MM olgularında sigara kullanımına göre genel sağkalım

Plevral mezotelyoma olgularında sigara içenlerin ortanca hastalıksız sağkalımı 6 ay, içmeyenlerin 10 ay olarak bulundu. İki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,816$). Analiz Şekil-17'de gösterilmiştir.



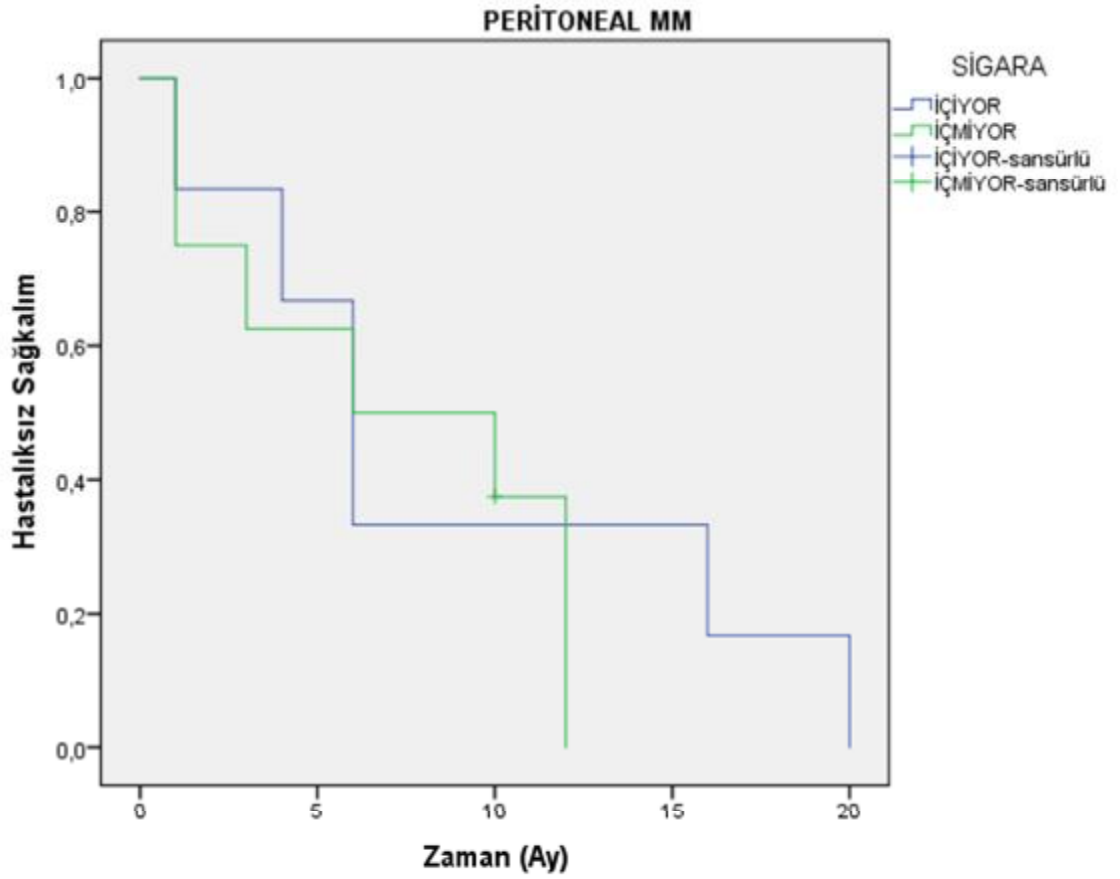
Şekil 17: Plevral MM olgularında sigara kullanımına göre hastaliksız sağkalım

Peritoneal mezotelyoma olgularında sigara içenlerin ortanca genel sağkalımı 8 ay, içmeyenlerin 12 ay olarak bulundu. İki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,844$). Analiz Şekil-18'de gösterilmiştir.



Şekil 18: Peritoneal MM olgularında sigara kullanımına göre genel sağkalım

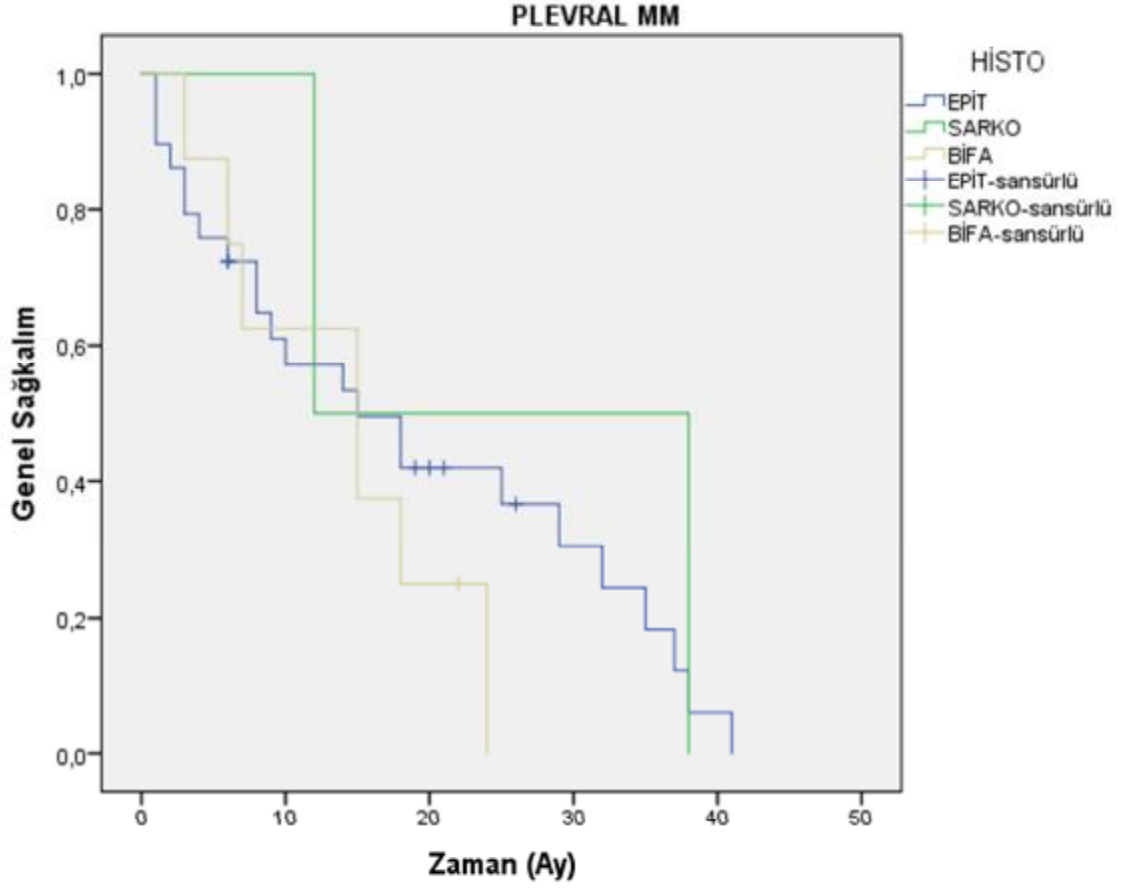
Peritoneal mezotelyoma olgularında sigara içen ve içmeyenlerin ortanca hastalıksız sağkalımı 6 ay olarak bulundu. İki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,544$). Analiz Şekil-19'da gösterilmiştir.



Şekil 19: Peritoneal MM olgularında sigara kullanımına göre hastaliksız sağkalım

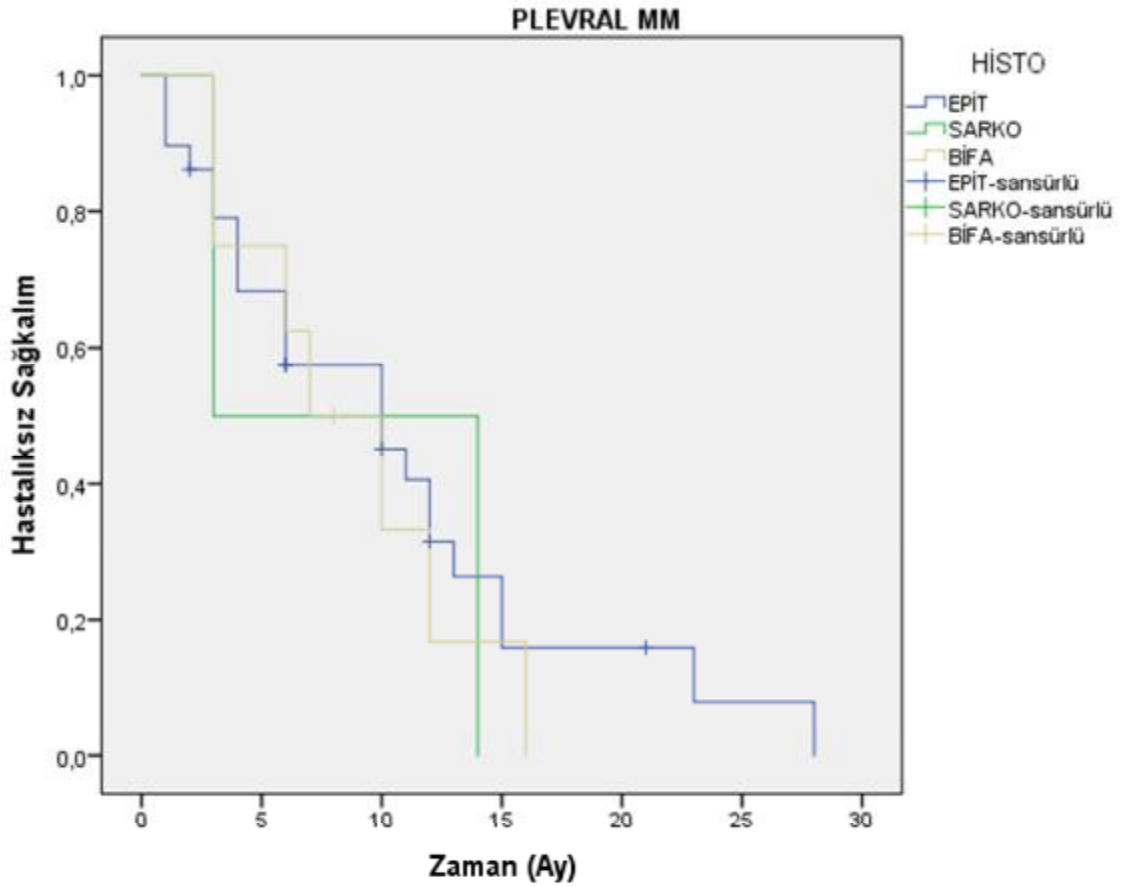
4.2.5. Histolojik Tipe göre Sağkalım

Plevral mezotelyoma olgularının histolojik alt tiplere göre dağılımı incelendiğinde 29 (%74,4) olgunun epitelyal, 2 (%5,1) olgunun sarkomatöz, 8 (%20,5) olgunun ise bifazik tipte olduğu görüldü. Histolojik alt tiplerin topografiye göre dağılımı Şekil-3'te gösterilmiştir. Epitelyal tip olguların ortanca genel sağkalımı 15 ay, sarkomatöz tipteki olguların 12 ay, bifazik tipteki olguların ise 15 ay olup gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,508$). Analiz Şekil-20'de gösterilmiştir.



Şekil 20: Plevral MM olgularında histolojik alt tipe göre genel sağkalım

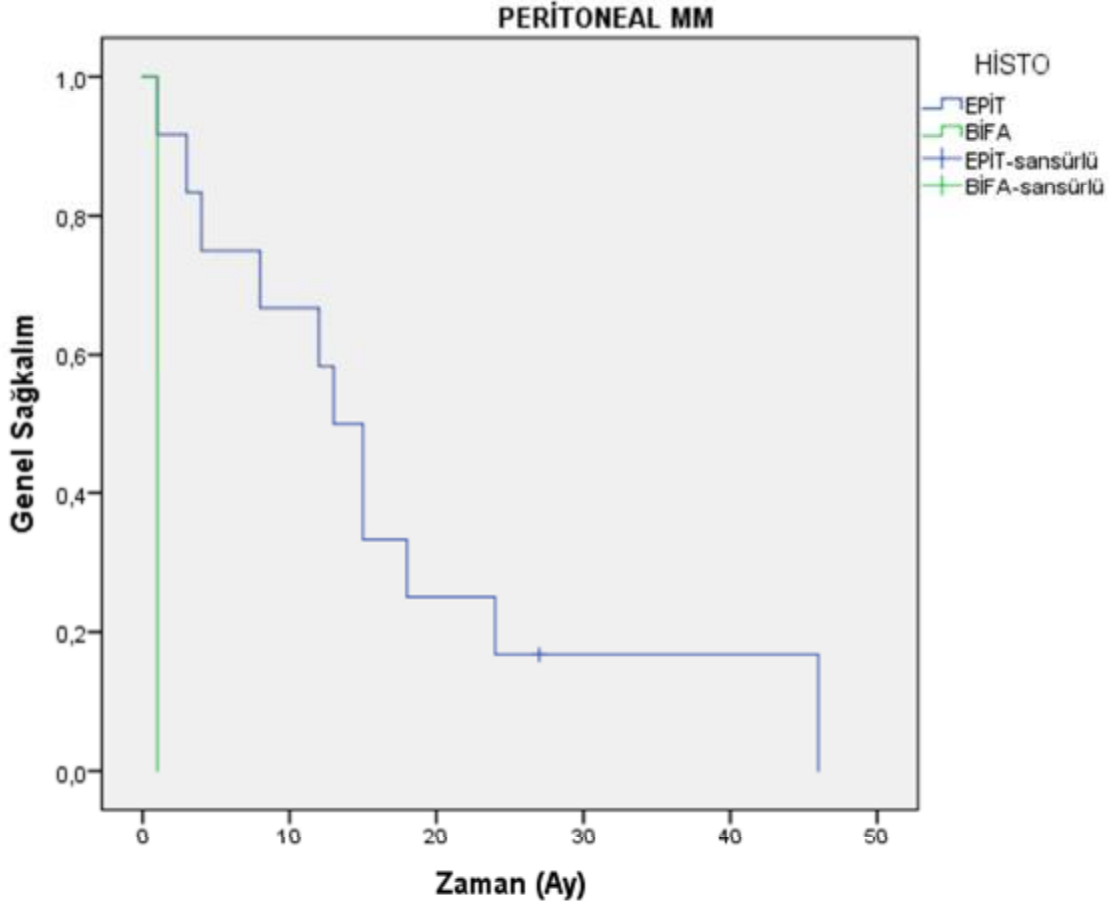
Epitelyal tip olguların ortanca hastalıksız sağkalımı 10 ay, sarkomatöz tipteki olguların 3 ay, bifazik tipteki olguların ise 7 ay olup gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,824$). Analiz Şekil-21'de gösterilmiştir.



Şekil 21: Plevral MM olgularında histolojik alt tipe göre hastaliksız sağkalım

Peritoneal mezotelyoma olgularının histolojik alt tiplere göre dağılımı incelendiğinde 12 (%85,7) olgunun epitelyal, 2 (%14,3) olgunun bifazik olduğu görülmüyordu. Sarkomatöz tipte olgu bulunmuyordu. Histolojik alt tiplerin topografiye göre dağılımı Şekil-3'te gösterilmiştir.

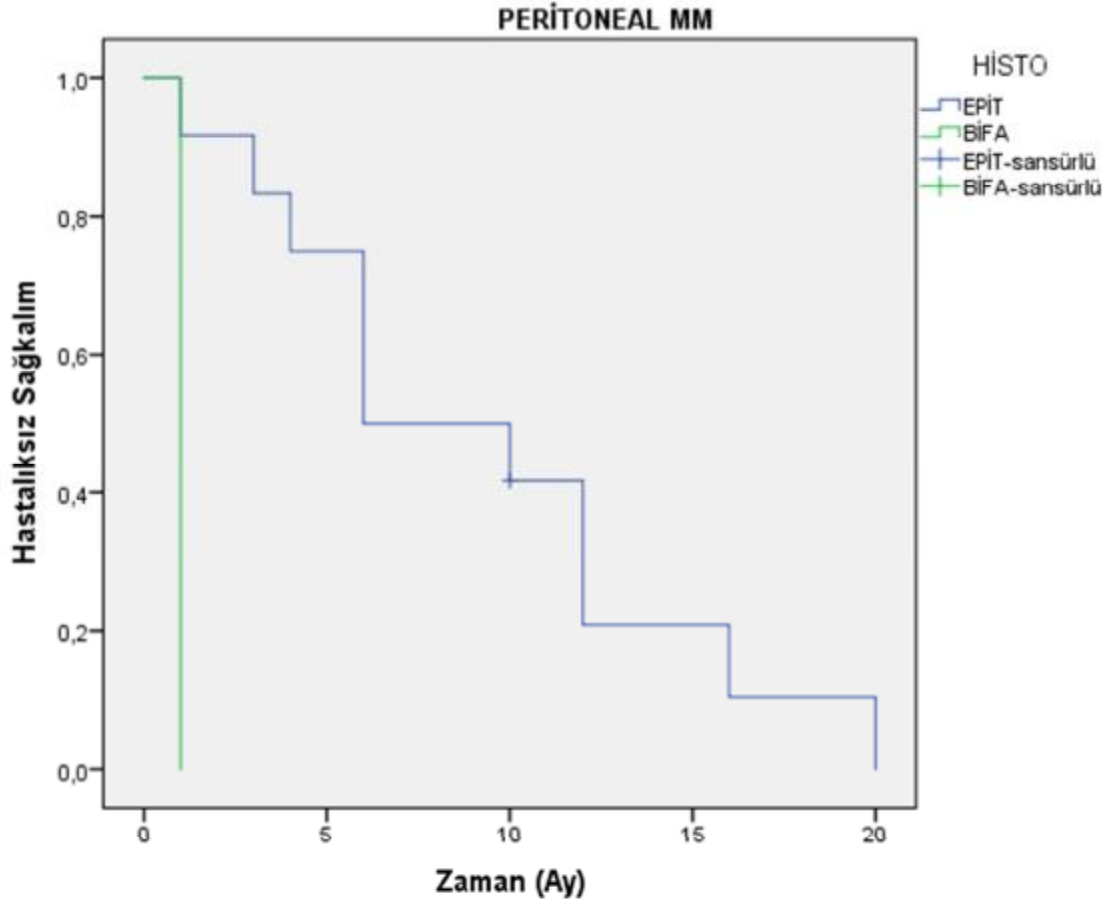
Epitelyal tip olguların ortanca genel sağkalımı 13 ay, bifazik tipteki olguların ise 1 ay olup sağkalım açısından epitelyal tip olguların anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,005$). Analiz Şekil-22'de gösterilmiştir.



Şekil 22: Peritoneal MM olgularında histolojik alt tipe göre genel sağkalım

Epitelyal tip olguların ortanca hastaliksız sağkalımı 6 ay, bifazik tipteki olguların ise 1 ay olup sağkalım açısından epitelyal tip olguların istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,005$).

Analiz Şekil-23'de gösterilmiştir.

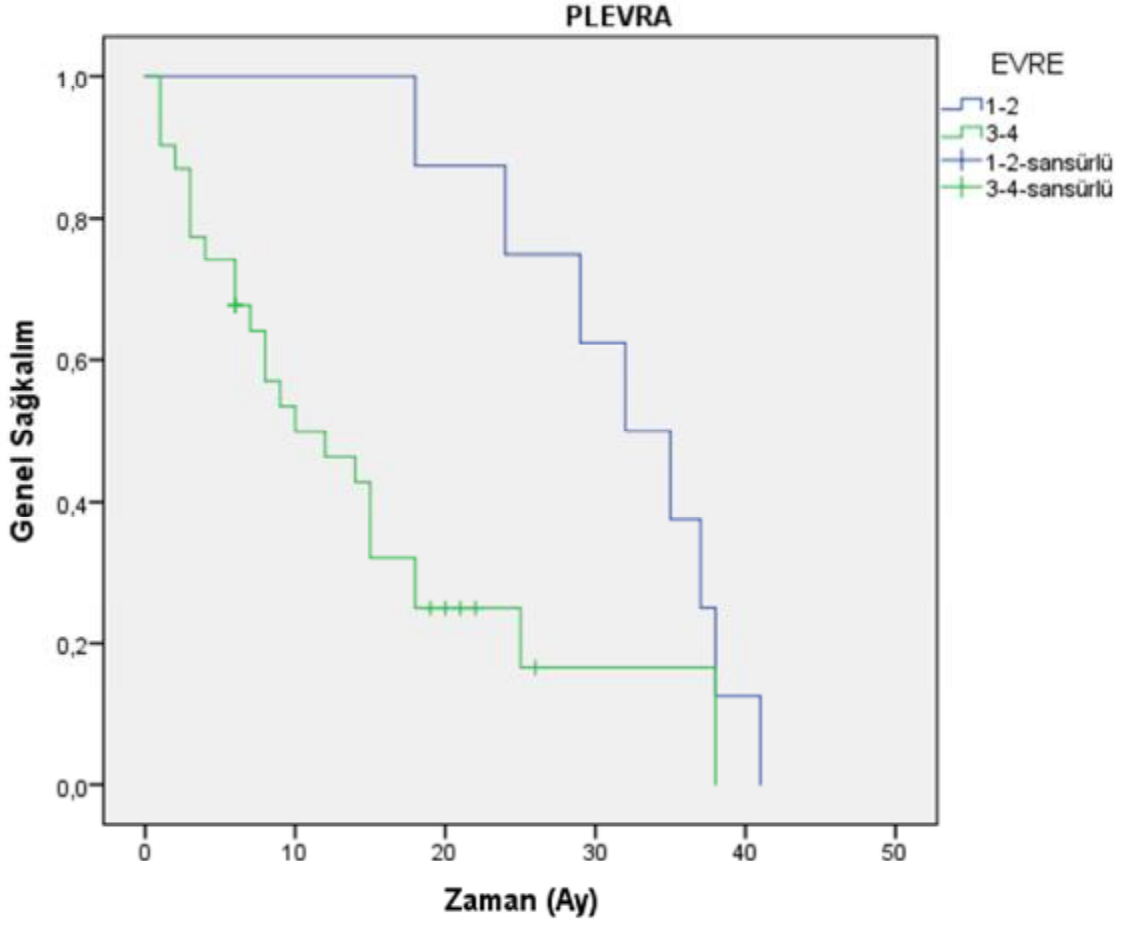


Şekil 23: Peritoneal MM olgularında histolojik alt tipe göre hastaliksız sağkalım

4.2.6. Evreye göre Sağkalım

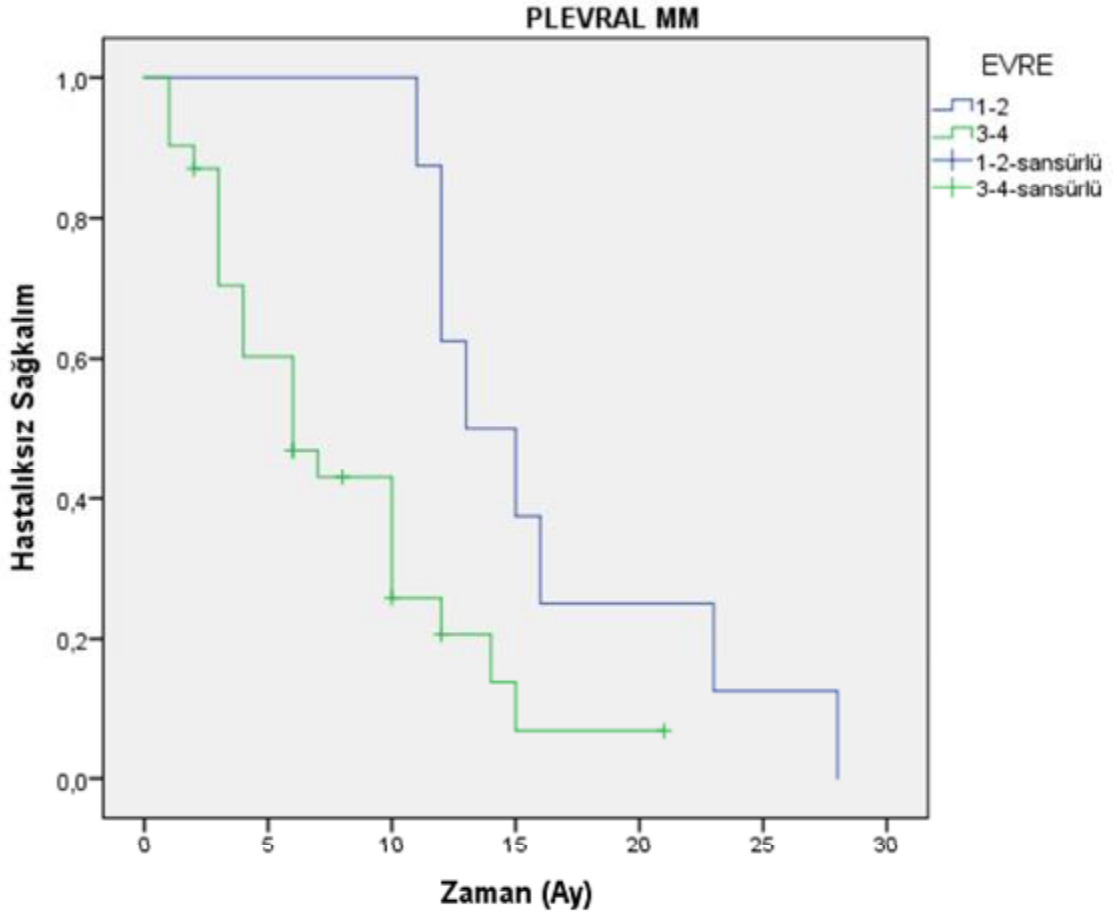
Plevral mezotelyoma olguları evrelerine göre incelendiğinde olguların 8'inin (%20,5) Evre 1-2 , 31'inin (%79,5) Evre 3-4 olduğu görüldü. Evrelerin topografiye göre dağılımı Şekil-5'te gösterilmiştir.

Ortanca genel sağkalıma bakıldığında Evre 1-2 olguların 32 ay, Evre 3-4 olguların 10 ay yaşadığı ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel farkın varlığı gösterildi ($p=0,01$). Analiz Şekil-24'te verildi.



Şekil 24: Plevral MM olgularında evreye göre genel sağkalım

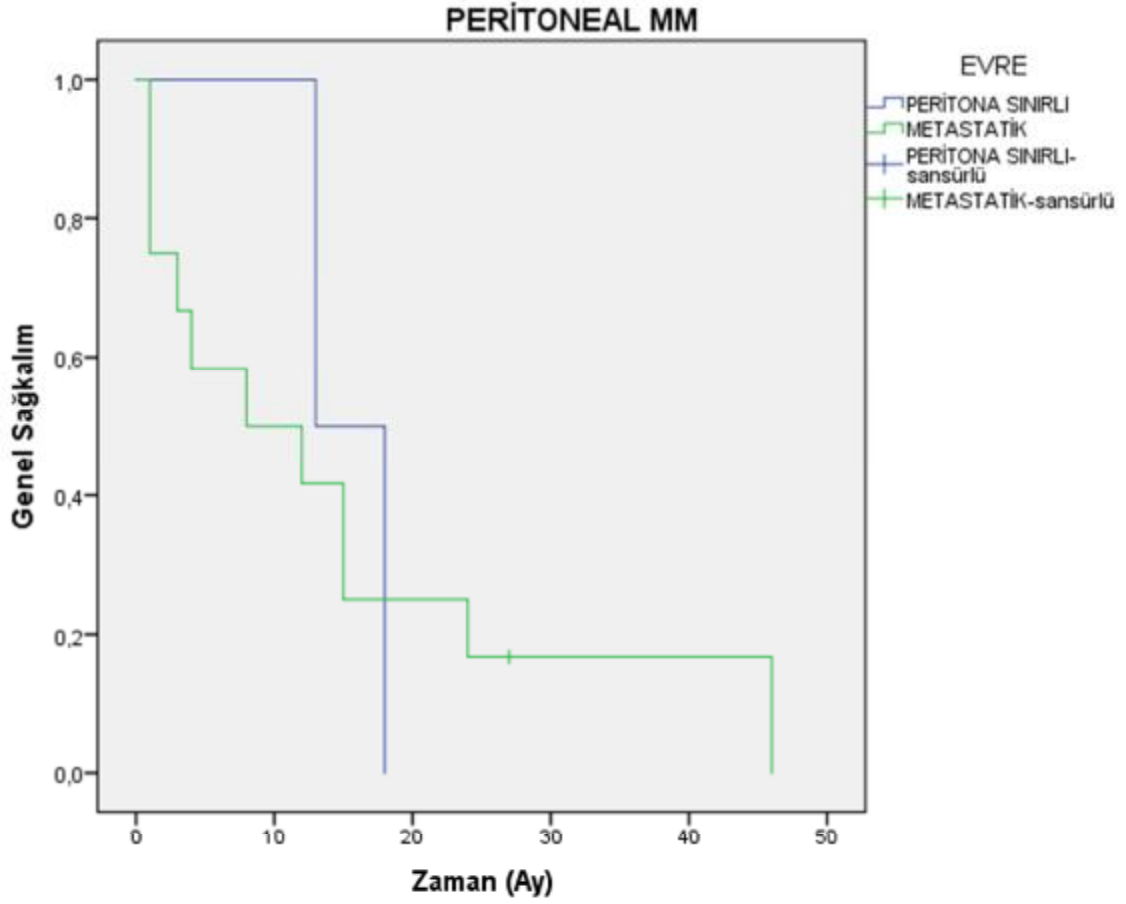
Plevral mezotelyoma olgularında ortanca hastalıksız sağkalıma bakıldığında Evre 1-2 olgularda 13 ay, Evre 3-4 olgularda ise 6 ay olduğu ve ilk grubun hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel üstünlüğünün bulunduğu tespit edildi ($p=0,013$). Analiz Şekil-25'te gösterildi.



Şekil 25: Plevral MM olgularında evreye göre hastaliksız sağkalım

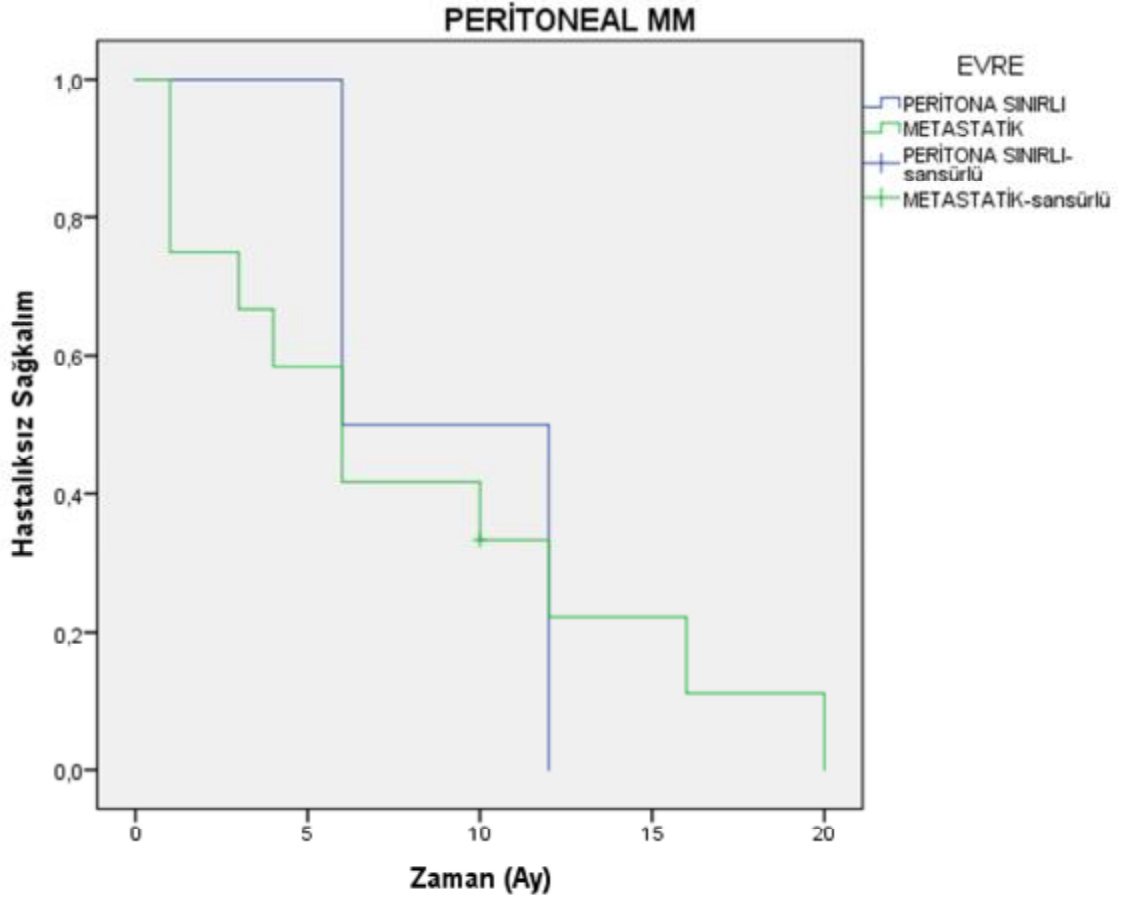
Peritoneal MM olgularının 2'si (%14,3) peritona sınırlı, 12'si (%85,7) ise metastatikti. Evrelerin topografiye göre dağılımı Şekil-5'te gösterilmiştir.

Peritona sınırlı hastaların ortanca genel sağkalımı 13 ay, metastatik hastaların ise 8 ay bulunmuş olup her iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,904$). Analiz Şekil-26'da gösterildi.



Şekil 26: Peritoneal MM olgularında evreye göre genel sağkalım

Peritoneal MM olgularının ortanca hastalısız sağkalımı incelendiğinde peritona sınırlı olguların 6 ay, metastatik olguların yine 6 ay bulunmuş olup her iki grup arasında hastalısız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,903$). Analiz Şekil-27'de gösterildi.



Şekil 27: Peritoneal MM olgularında evreye göre hastaliksız sağkalım

4.2.7. Cerrahi yönetime göre Sağkalım

Çalışmaya alınan 39 plevral mezotelyoma olgusundan 7'sine (%17,9) parsiyel dekortikasyon, 10'una (%25,6) total dekortikasyon, yine 10'una (%25,6) ekstraplevral pnömonektomi uygulanmıştır. 12 hastaya (%30,8) ise cerrahi yapılmamıştır.

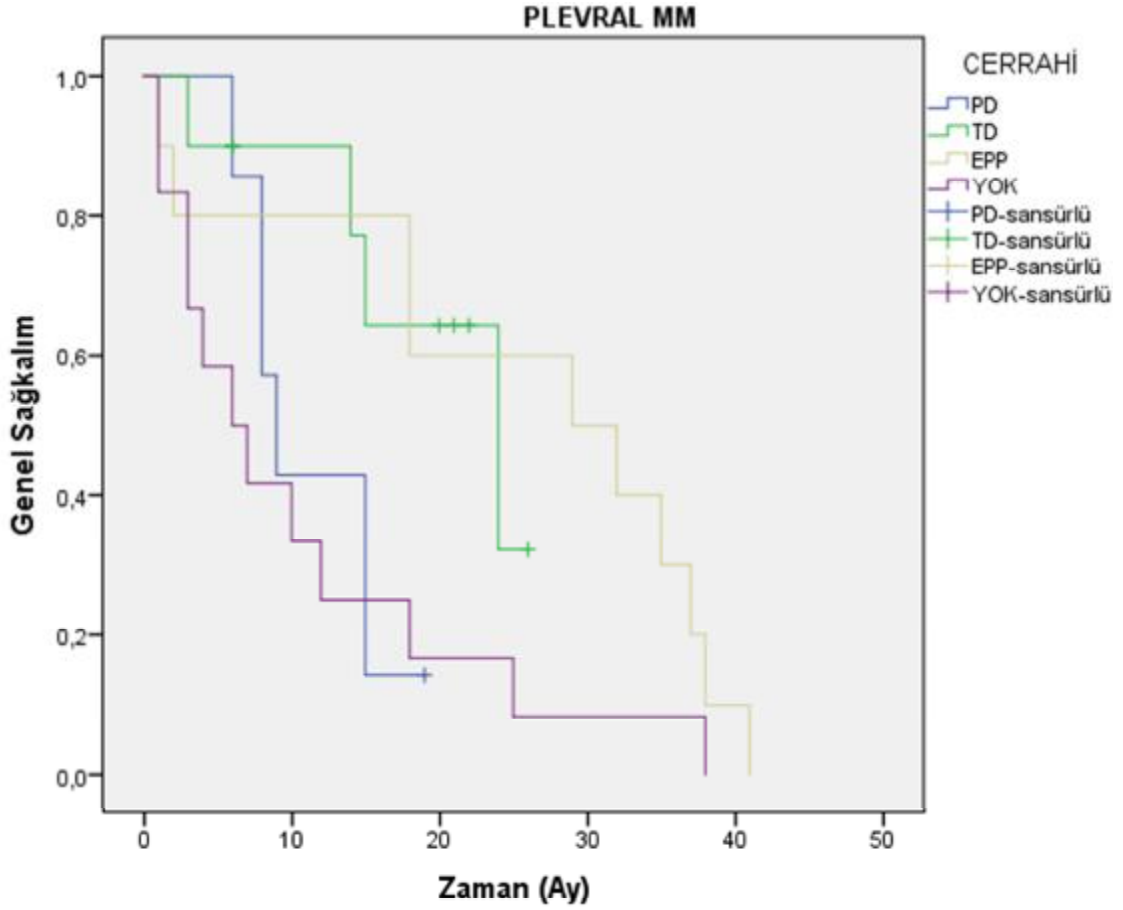
Plevral mezotelyoma hastalarında; cerrahi yapılmayan olgularda ortalama genel sağkalım 6 ay, parsiyel dekortikasyon yapılanlarda 9 ay, total dekortikasyon yapılanlarda 24 ay, ekstraplevral pnömonektomi yapılanlarda ise 29 ay bulundu.

İstatistiksel olarak bakıldığında ekstraplevral pnömonektomi (EPP) yapılan olgularla, herhangi bir cerrahi işlem yapılmayan olgular arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,042$). Yine EPP yapılan olguların parsiyel dekortikasyon yapılan olgularla karşılaştırılmasında EPP yapılan olguların daha uzun sağkalıma sahip olduğu görüldü ($p=0,05$). EPP yapılan olgular total dekortikasyon

yapılan olgulara göre daha uzun ortanca genel sağkalıma sahipti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,712$).

Total dekortikasyon (TD) yapılan olgularla cerrahi yapılmayan olgular karşılaştırıldığında genel sağkalımın TD yapılan olgularda daha uzun olduğu bulundu ($p=0,029$). Parsiyel dekortikasyonun ise genel sağkalım açısından cerrahi yapılmayan gruba anlamlı istatistiksel üstünlüğü saptanmadı ($p=0,557$).

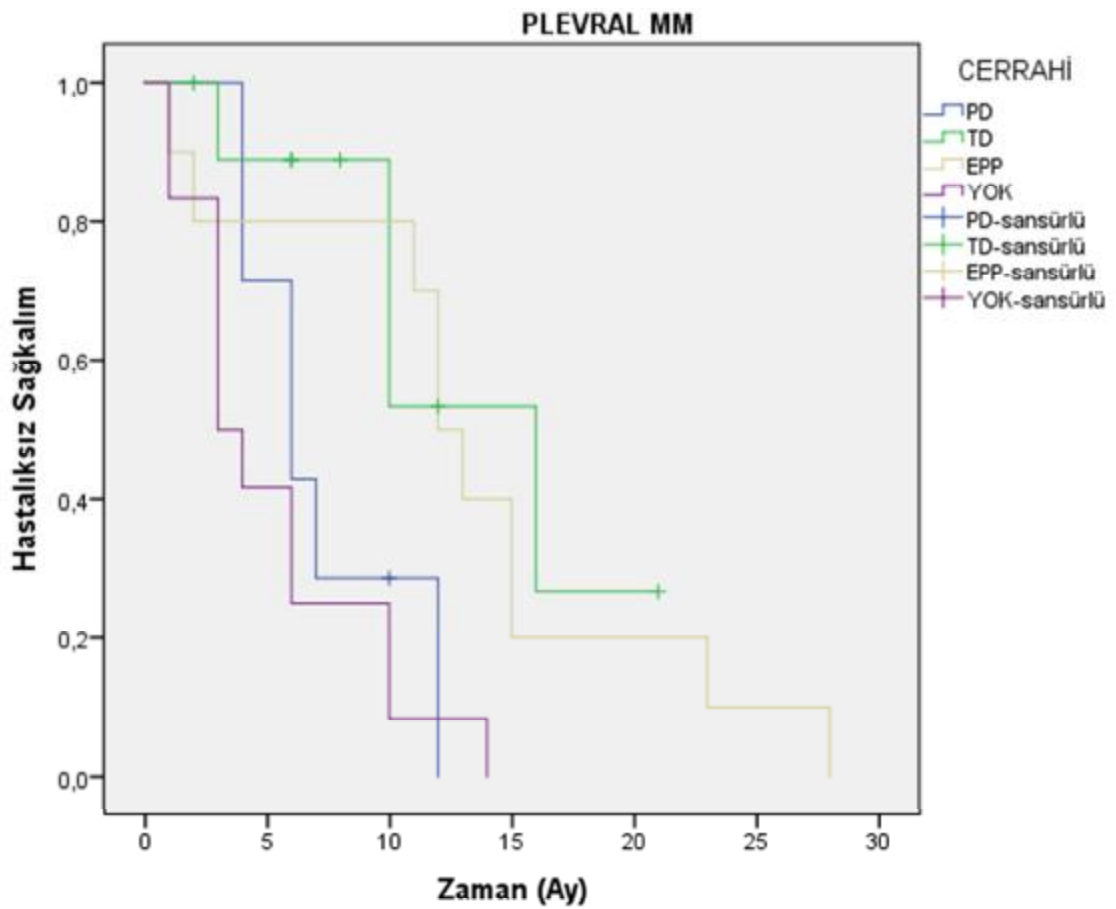
Plevral MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Genel Sağkalım analizi Şekil-28'te gösterilmiştir.



Şekil 28: Plevral MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Genel Sağkalım

Plevral MM hastalarında; ortanca hastaliksız sağkalım cerrahi yapılmayanlarda 3 ay, PD yapılanlarda 6 ay, EPP yapılanlarda 12 ay TD yapılanlarda ise 16 ay bulundu.

EPP yapılan olguların cerrahi yapılmayan olgulara göre daha uzun hastaliksız sağkalıma sahip olduğu görüldü ($p=0,005$) Total dekortikasyon yapılan olgular da cerrahi tedavi uygulanmayan olgulara göre daha uzun hastaliksız sağkalıma sahipti ($p=0,002$). Bunun yanında TD yapılan olguların PD yapılan olgulara ortanca hastaliksız sağkalımda istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,049$). Analiz Şekil-29'da verilmiştir.

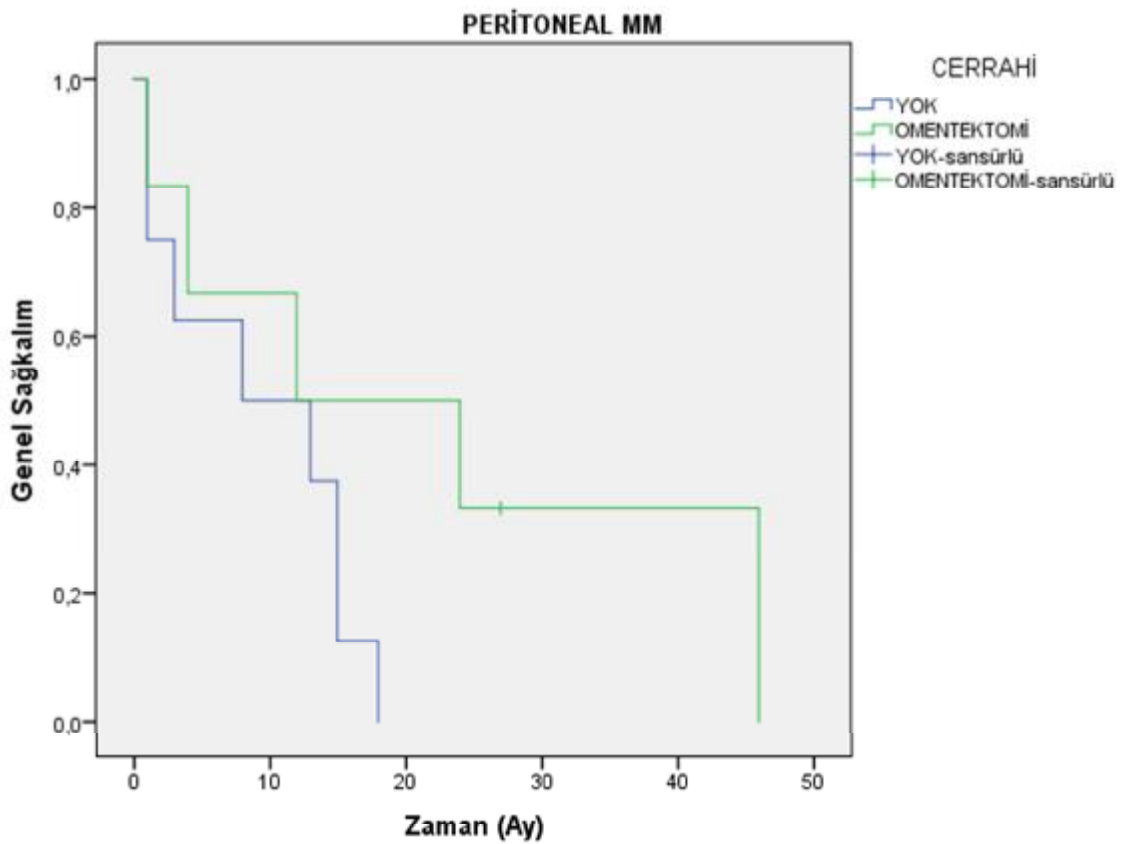


Şekil 29: Plevral MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Hastaliksız Sağkalım

Çalışmada incelenen 14 malign peritoneal mezotelyoma olgusunun 6'sına (%42,9) omentektomi uygulanmıştır.

Omentektomi uygulanan hastaların ortanca genel sağkalımı 12 ay, uygulanmayanların ise 8 ay olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildir ($p=0,131$).

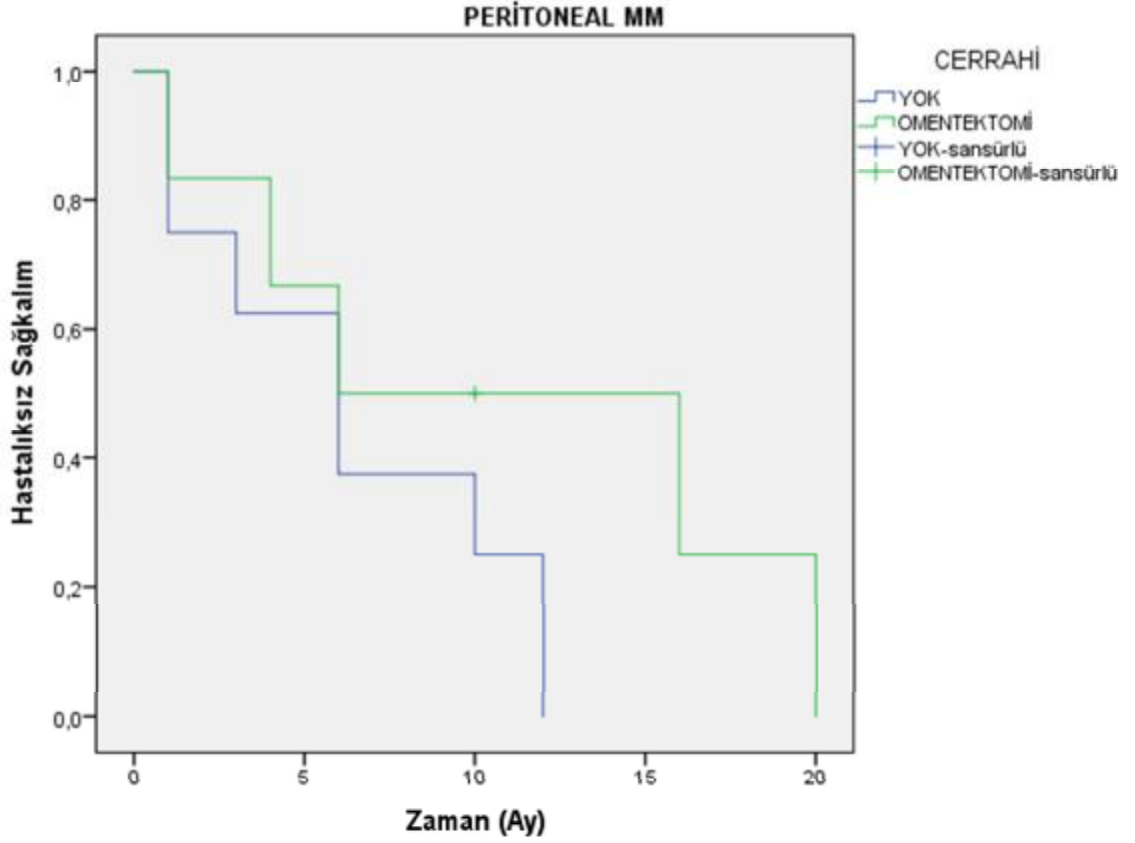
Peritoneal MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Genel Sağkalım analizi Şekil-30'da verilmiştir.



Şekil 30: Peritoneal MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Genel Sağkalım

Omentektomi yapılan hastaların ortanca hastalıksız sağkalım süresi 6 ay, cerrahi yapılamayan hastaların ise yine 6 ay olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,168$).

Peritoneal MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Hastaliksız Sağkalım analizi
Şekil-31'de verilmiştir.



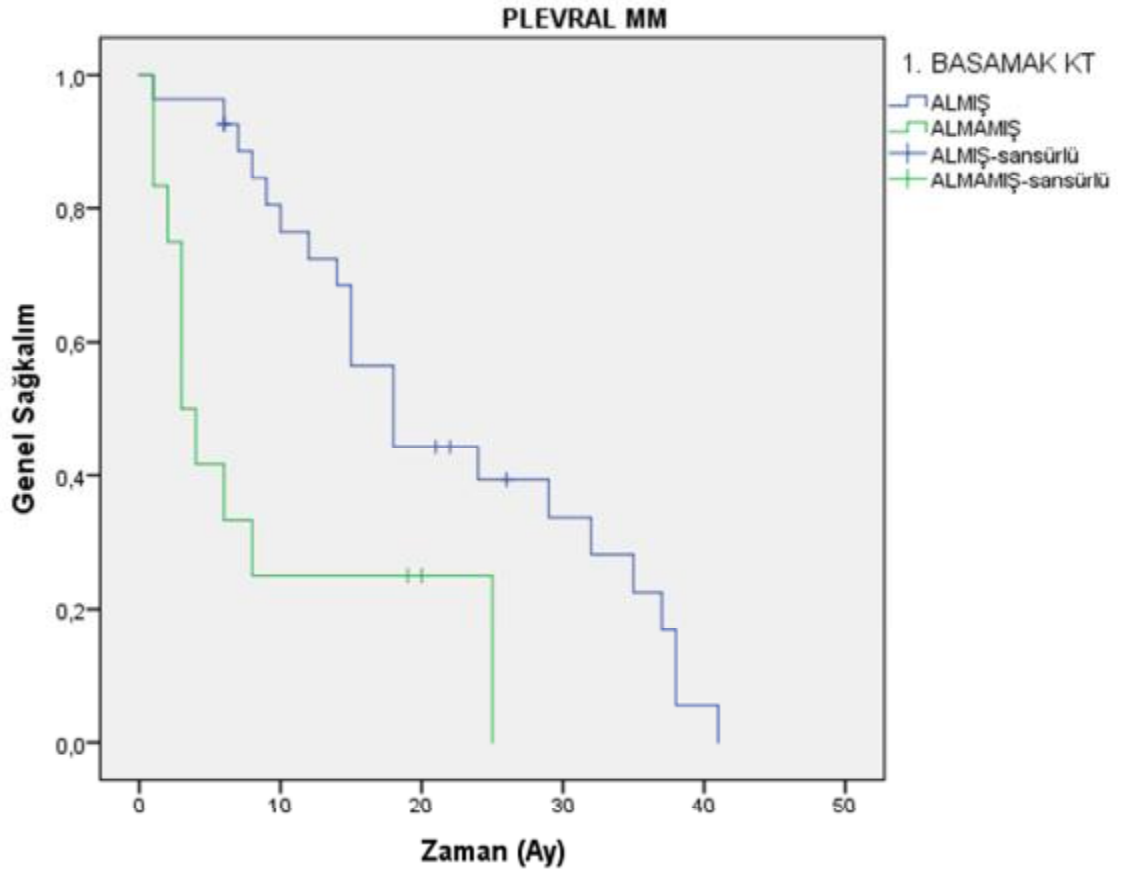
Şekil 31:Peritoneal MM Olgularında Cerrahi Yönteme Göre Hastaliksız Sağkalım

4.2.8. Kemoterapinin Sağkalıma Etkisi

4.2.8.1 Birinci Basamak Kemoterapi (Plevra)

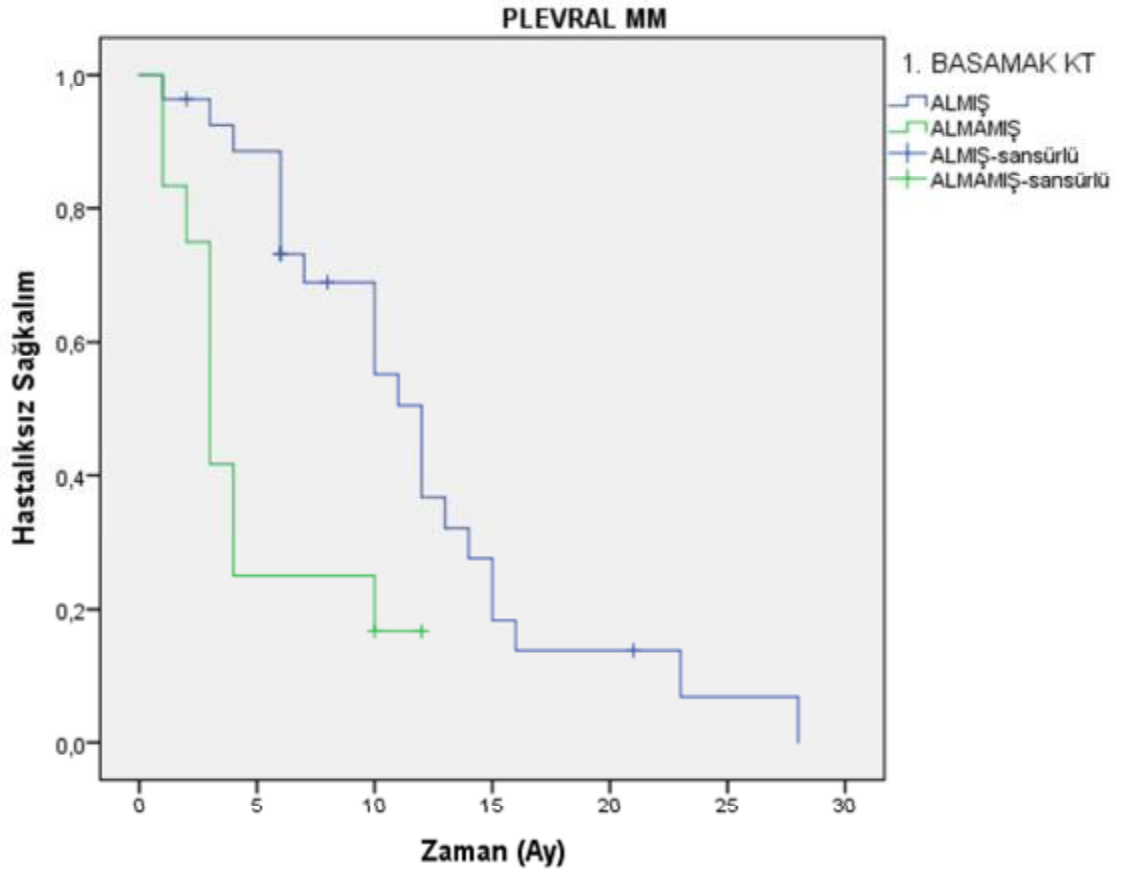
Plevral mezotelyoma olgularının 27'si (%69,2) birinci basamak kemoterapi almıştır. Olgulardan 21'i (%77,8) pemetrexet + sisplatin, 4'ü (%14,8) gemsitabin + sisplatin, 2'si (%7,4) pemetrexet + carboplatin tedavisi aldı.

Birinci basamak kemoterapi alanların ortanca genel sağkalımı 18 ay, almayanların 3 ay olup iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,004$). Analiz Şekil-32'de gösterilmiştir.



Şekil 32: Plevral MM olgularında birinci basamak kemoterapinin genel sağkalıma etkisi

Birinci basamak kemoterapi alanların ortanca hastalıksız sağkalımı 12 ay, almayanların 3 ay olup iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,003$). Analiz Şekil-33'de gösterilmiştir.

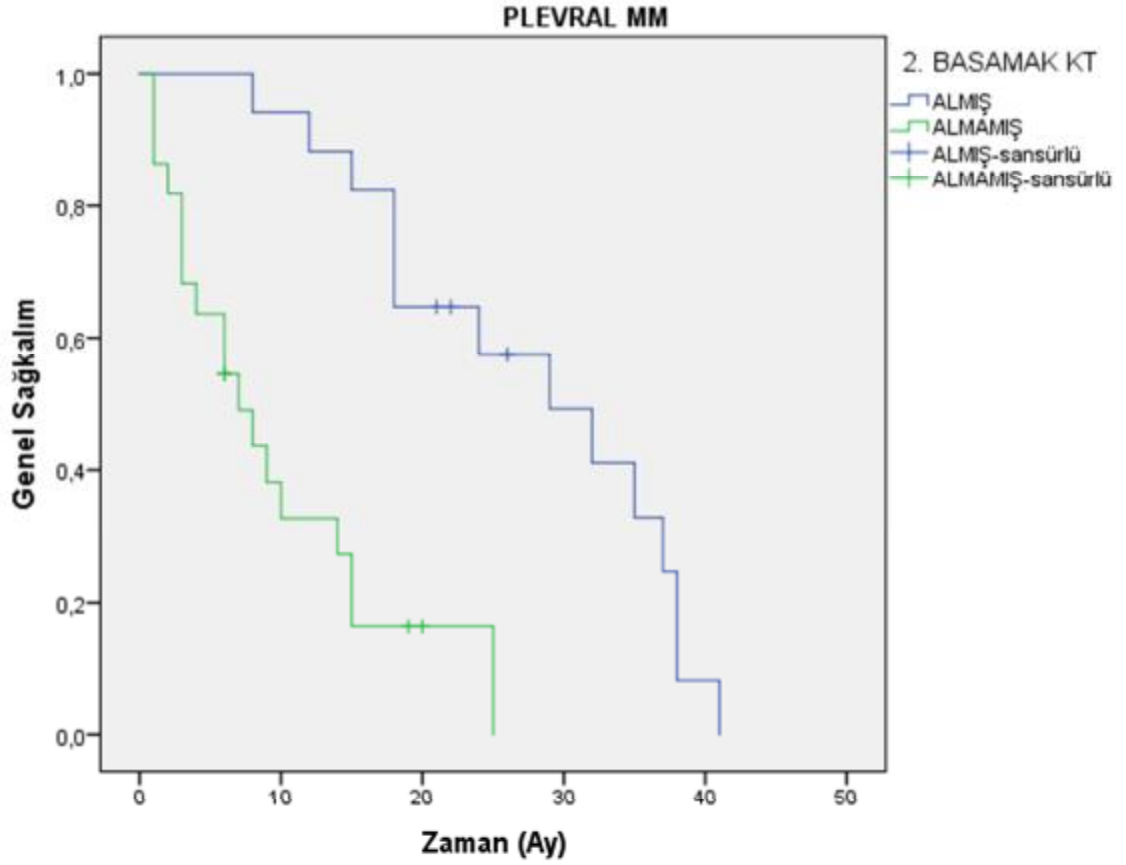


Şekil 33:Plevral MM olgularında birinci basamak kemoterapinin hastaliksız sağkalıma etkisi

4.2.8.2. İkinci Basamak Kemoterapi (Plevra)

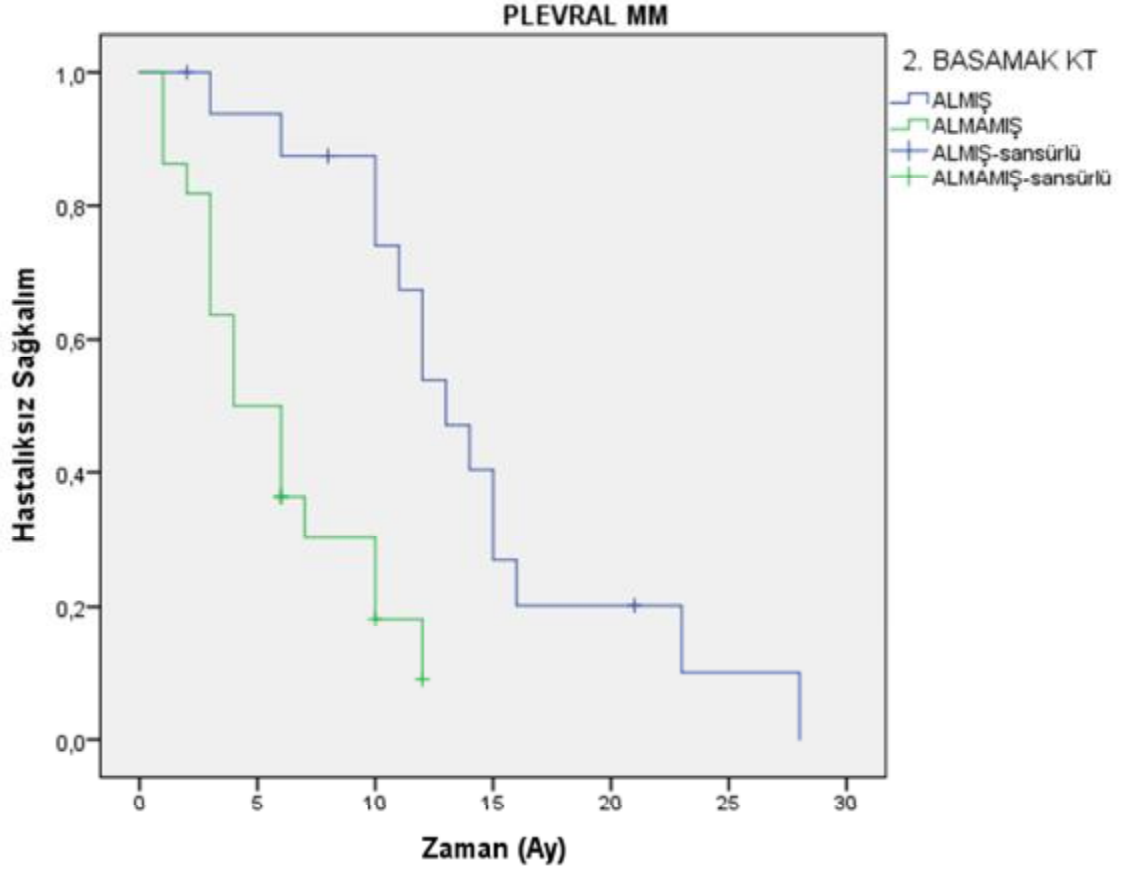
Plevral MM olgularından ikinci basamak kemoterapi alanlar 17 (%43,6) olguydu. Bu olgulardan tek ajan vinorelbin alan 1 olgu (%5,88), gemsitabin + vinorelbin alan 1 olgu (%5,88), sisplatin + pemetrekset alan 2 olgu (%11,76), gemsitabin + karboplatin alan 2 olgu (%11,76) mevcuttu. Kalan 11 hasta (%64,7) ise gemsitabin + sisplatin kemoterapisi aldı.

İkinci basamak kemoterapi alanların ortanca genel sağkalımı 29 ay, almayanların 7 ay olup iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0,001$). Analiz Şekil-34'de gösterilmiştir.



Şekil 34:Plevral MM olgularında ikinci basamak kemoterapinin genel sağkalıma etkisi

İkinci basamak kemoterapi alan olguların ortanca hastalıksız sağkalımı 13 ay, almayanların ise 4 ay saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Analiz Şekil-35'de gösterilmiştir.

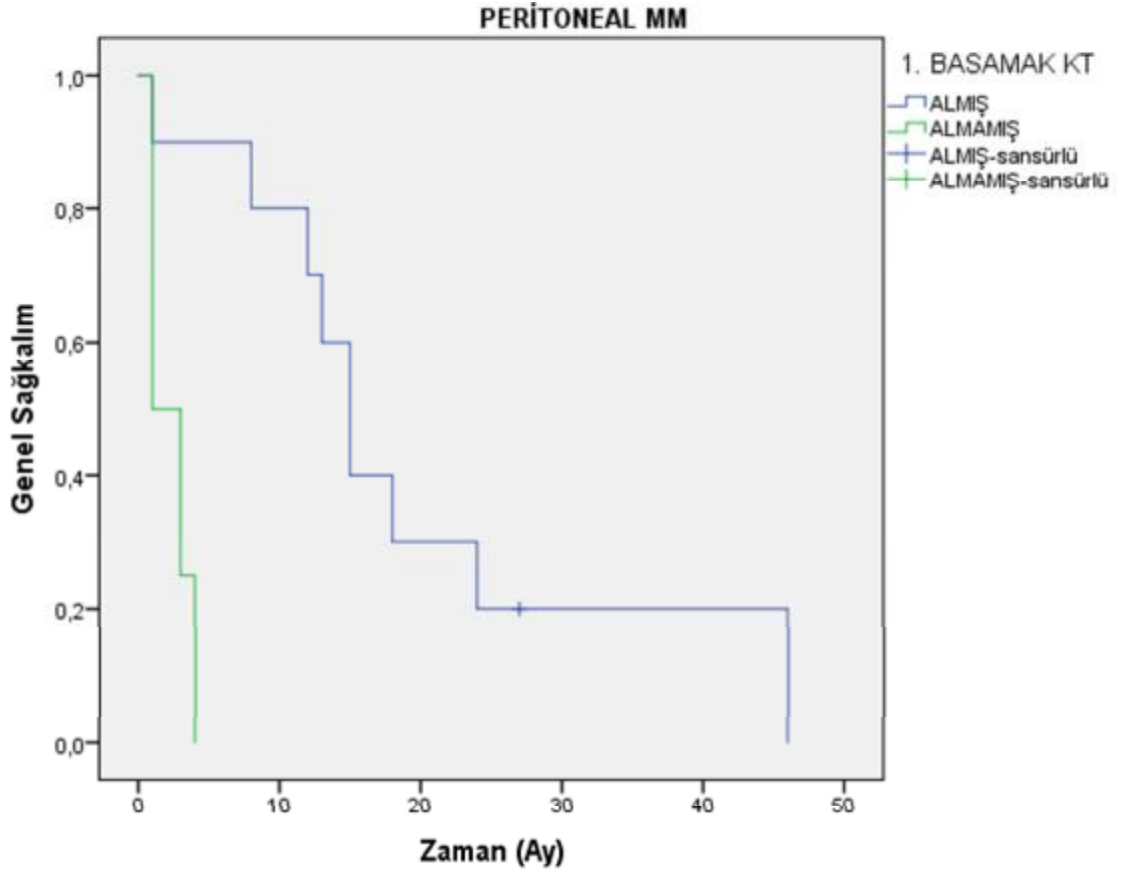


Şekil 35:Plevral MM olgularında ikinci basamak kemoterapinin hastaliksız sağkalıma etkisi

4.2.8.3. Birinci Basamak Kemoterapi (Periton)

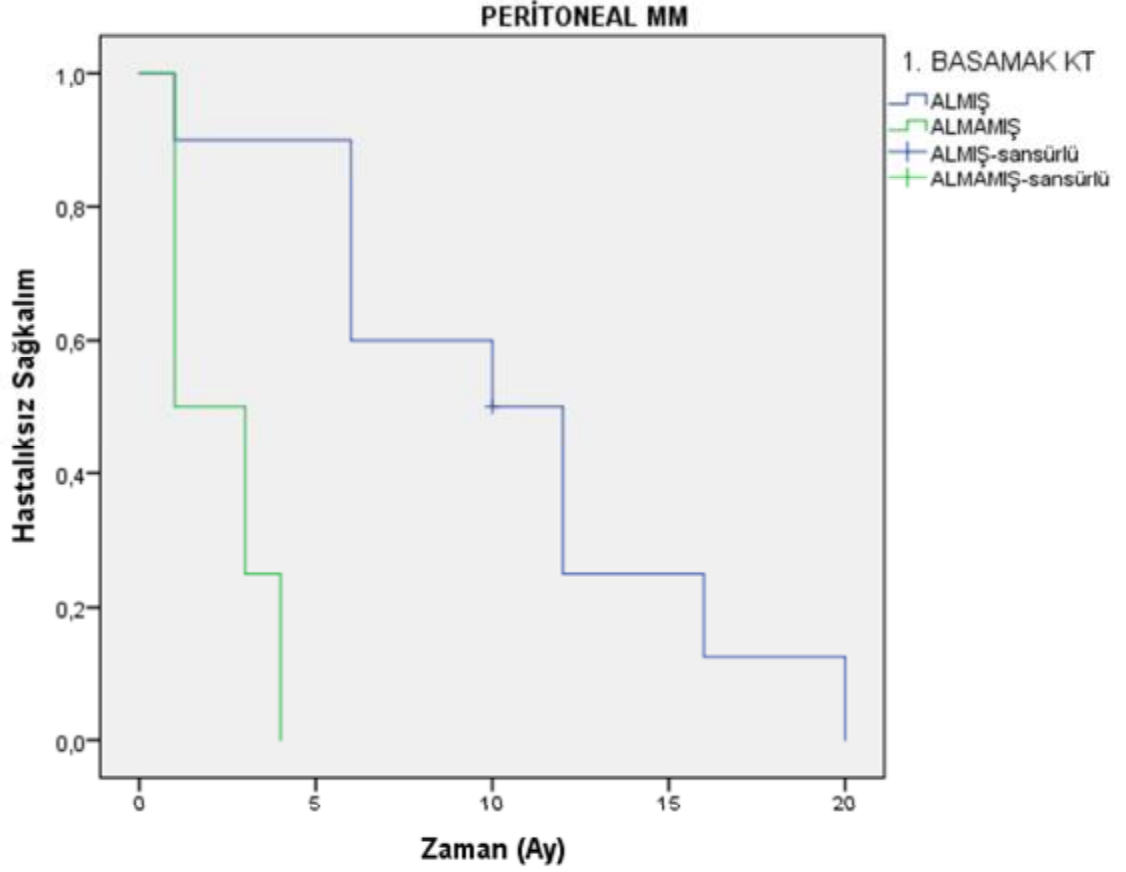
Peritoneal mezotelyoma tanısı olan 14 olgunun 10'u (%71,4) birinci basamak kemoterapi almıştır. Bu hastaların 1'ine pemetrekset + karboplatin , 9'una ise pemetrekset +cisplatin kemoterapisi birinci basamakta uygulanmıştır.

Birinci basamak kemoterapi alan olguların ortanca genel sağkalımı 15 ay, almayanların ise 1 ay olup, kemoterapi alan grubun sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü mevcuttur (p=0,001). Analiz Şekil-36'da gösterilmiştir.



Şekil 36:Peritoneal MM olgularında birinci basamak kemoterapinin genel sağkalıma etkisi

Birinci basamak kemoterapi alan olguların ortanca hastalıksız sağkalımı 10 ay, almayanların ise 1 ay olup, kemoterapi alan grubun sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü mevcuttur ($p=0,001$). Analiz Şekil-37'de gösterilmiştir.

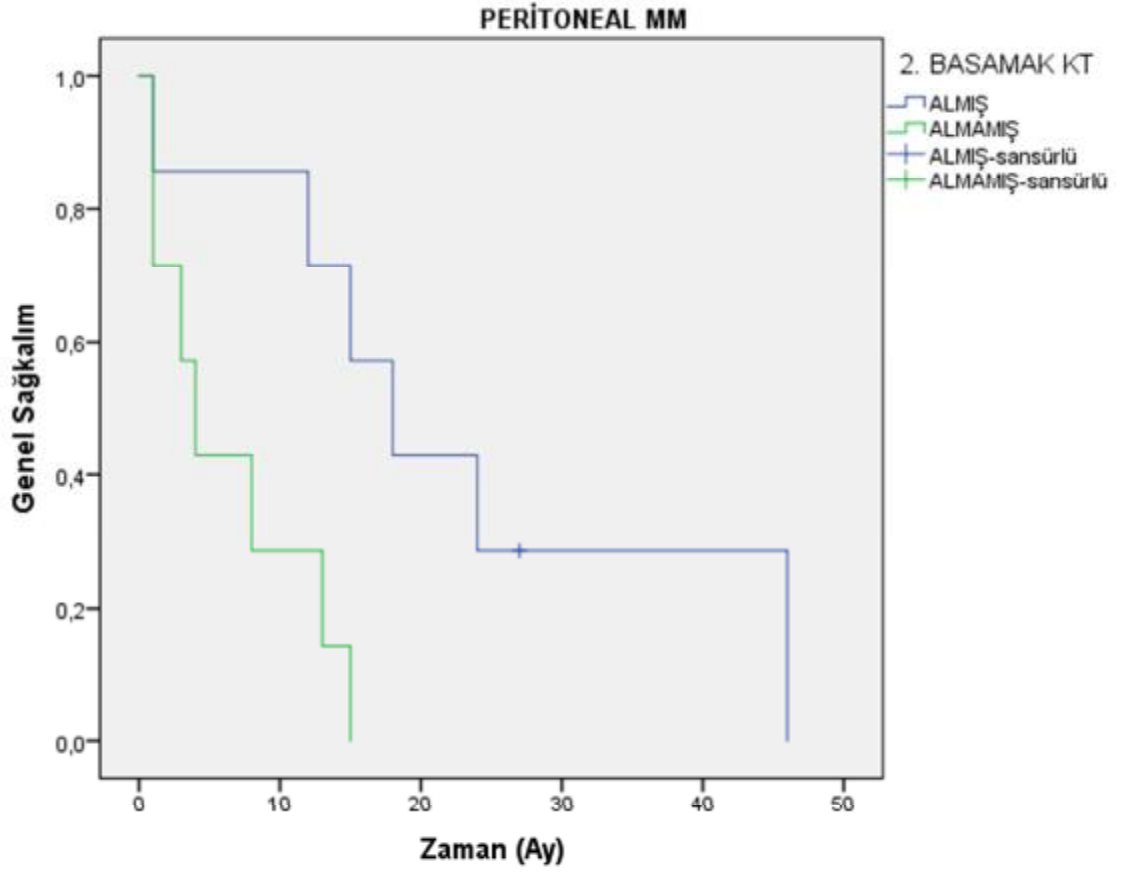


Şekil 37:Peritoneal MM olgularında birinci basamak kemoterapinin hastaliksız sağkalıma etkisi

4.2.8.4. İkinci Basamak Kemoterapi (Periton)

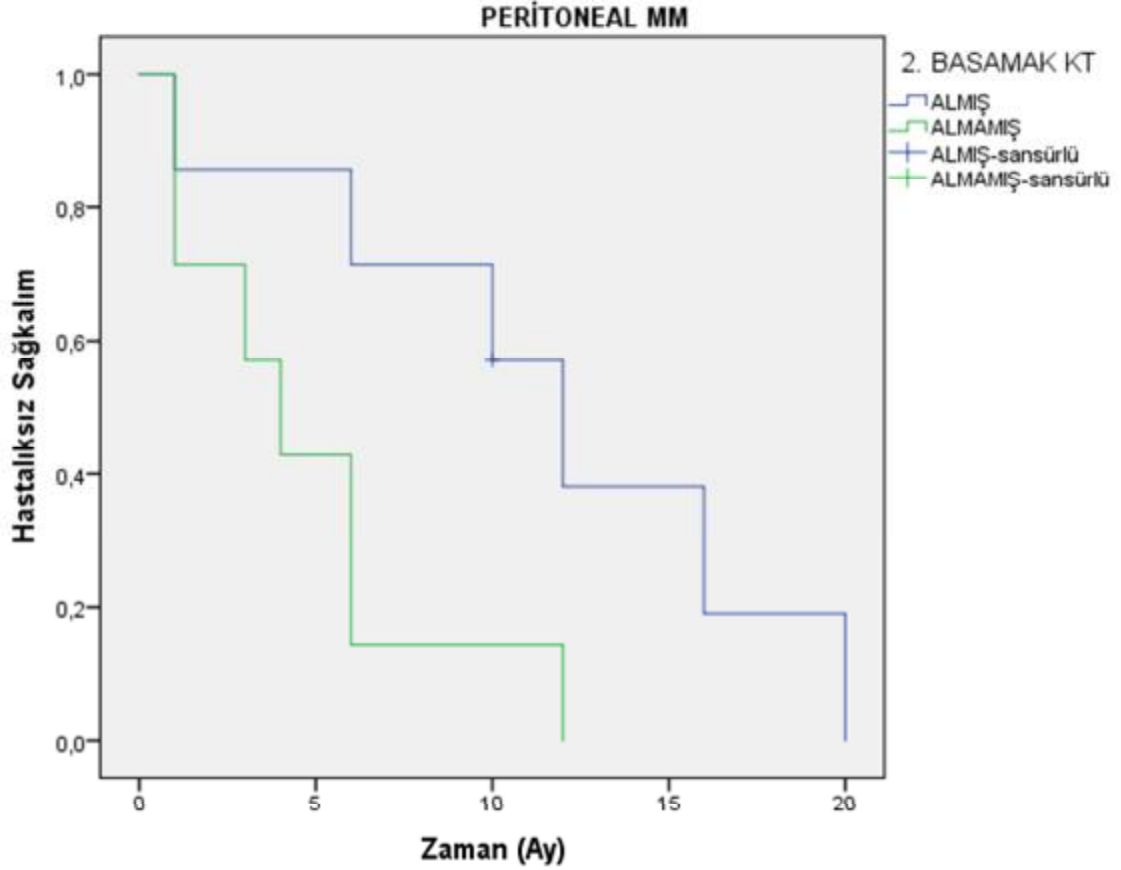
İkinci basamak kemoterapi alan 7 olgudan 3'üne (%42,8) cisplatin + pemetrekset kalan 4 olguya ise cisplatin + gemsitabin kemoterapisi uygulanmıştır.

İkinci basamak kemoterapi alan olguların ortanca genel sağkalımı 18 ay, almayanların ise 4 ay olup, kemoterapi alan grubun sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü mevcuttur ($p=0,014$). Analiz Şekil-38'de gösterilmiştir.



Şekil 38: Peritoneal MM olgularında ikinci basamak kemoterapinin genel sağkalıma etkisi

İkinci basamak kemoterapi alan olguların ortanca hastalıksız sağkalımı 12 ay, almayanların ise 4 ay olup, kemoterapi alan grubun sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü mevcuttu ($p=0,036$). Analiz Şekil-39'da gösterilmiştir.



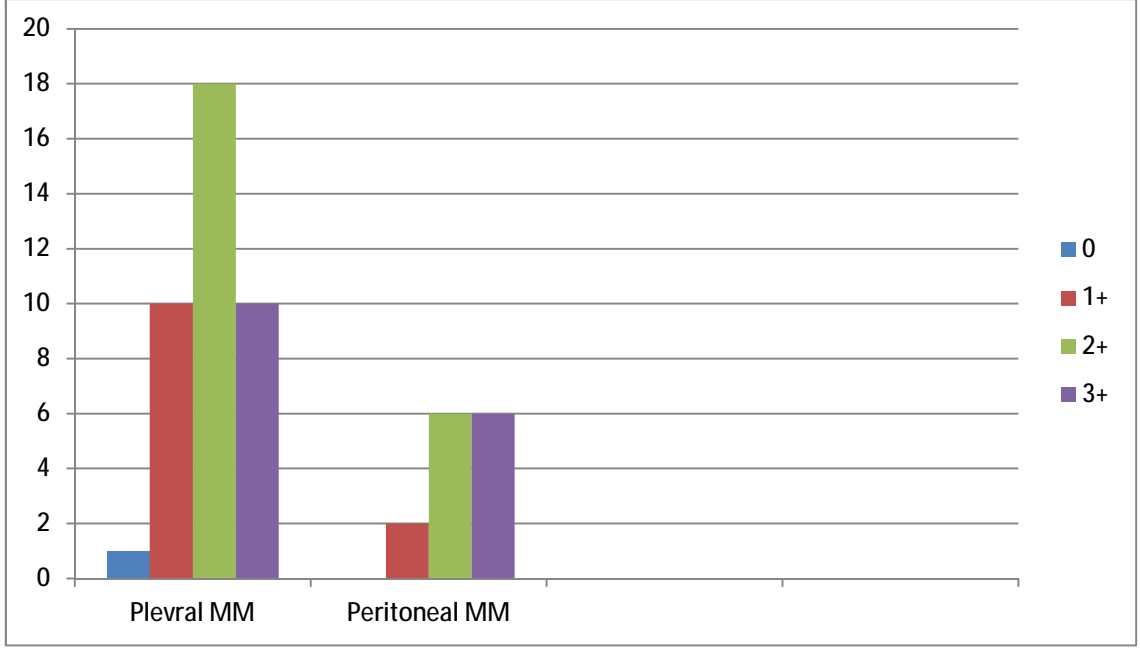
Şekil 39: Peritoneal MM olgularında ikinci basamak kemoterapinin hastaliksız sağkalıma etkisi

4.2. 9.Radyoterapi

Çalışmada yer alan plevral MPM olgularından 8'i (%20,5) nefes darlığı ve ağrı palyasyonuna yönelik palyatif radyoterapi aldı. Radyoterapi palyatif amaçla uygulandığından sağkalım analizlerinde incelenmedi.

4.2. 10. c-Met Ekspresyonuna Göre Sağkalım

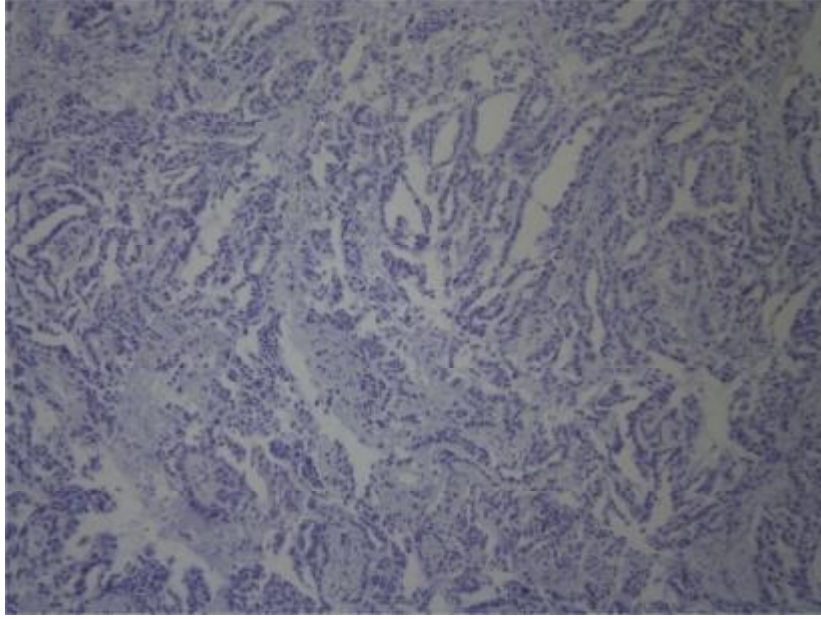
Olguların parafin bloklarında c-Met genelde membranöz boyanmakla birlikte sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma şiddetine göre negatif (0), zayıf (+1), orta derecede (+2) ve kuvvetli (+3) olarak derecelendirildi (Resim 1-4). Mikroskop Plevral ve peritoneal olgularda c-Met ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı Şekil-40 ve Tablo-8'de gösterilmiştir.



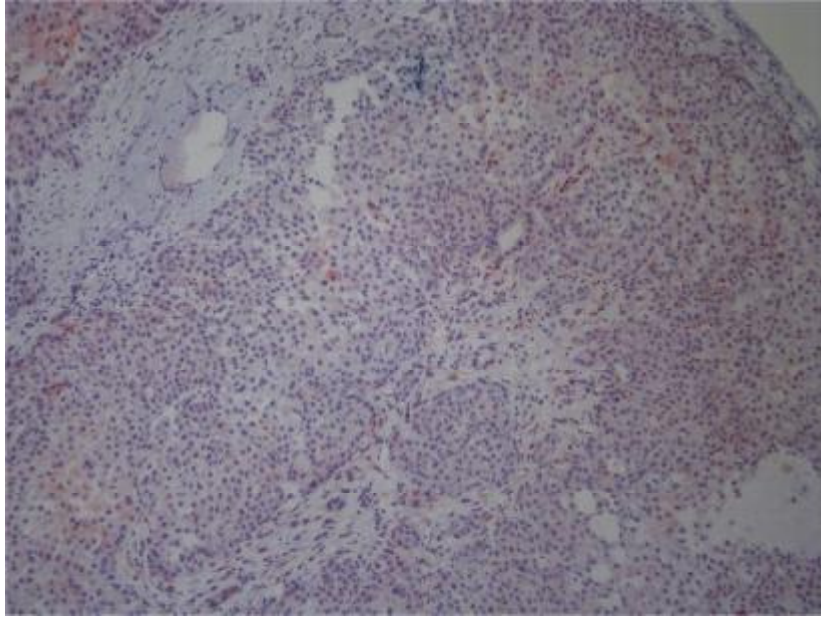
Şekil 40: c-Met ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı

Tablo 8: c-Met ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı

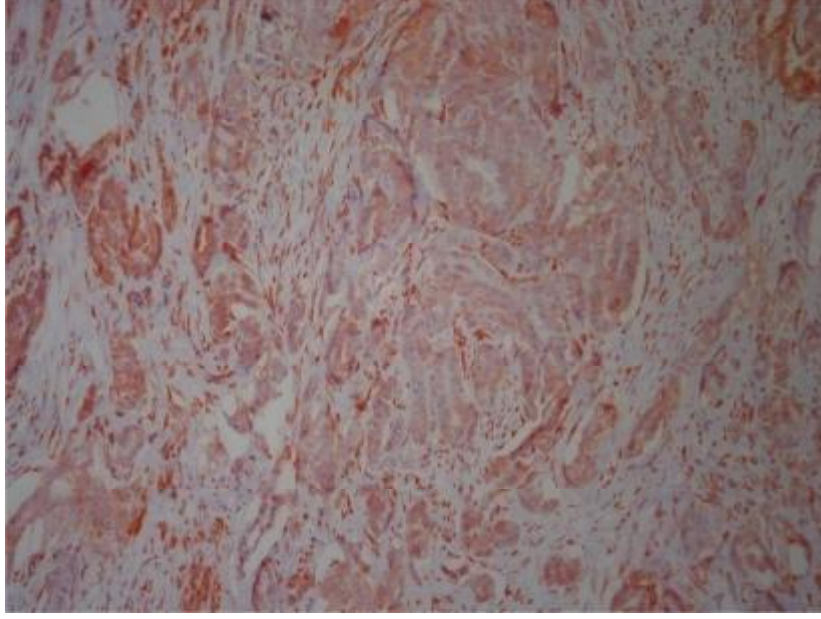
	PLEVRAL MM	PERİTONEAL MM
C-MET EKSPRESYONU	Sayı (%)	Sayı (%)
NEGATİF (0)	1 (2,6)	0 (0)
ZAYIF (1+)	10 (25,6)	2 (14,3)
ORTA (2+)	18 (46,2)	6 (42,9)
KUVVETLİ (3+)	10 (25,6)	6 (42,9)



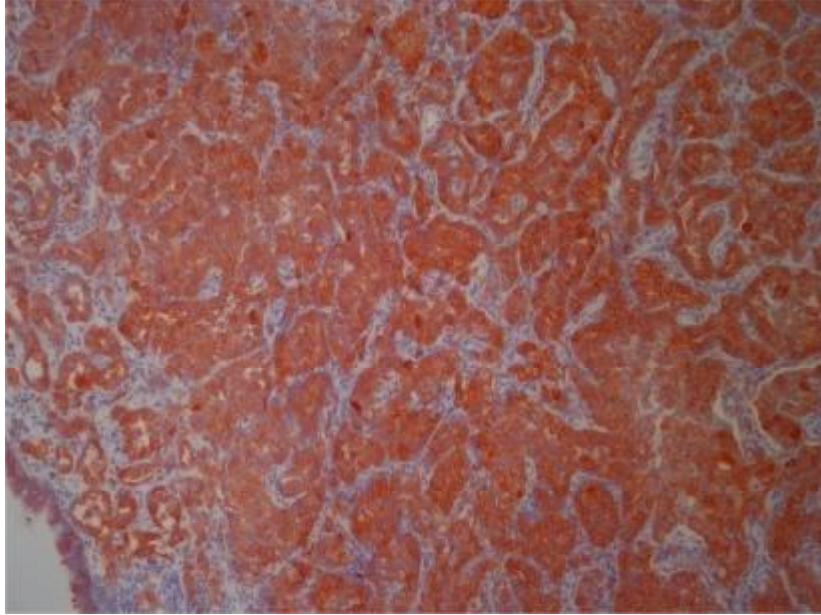
Resim 1. c-Met ekspresyonu 0 (negatif)



Resim 2. c-Met ekspresyonu 1+ (zayıf)

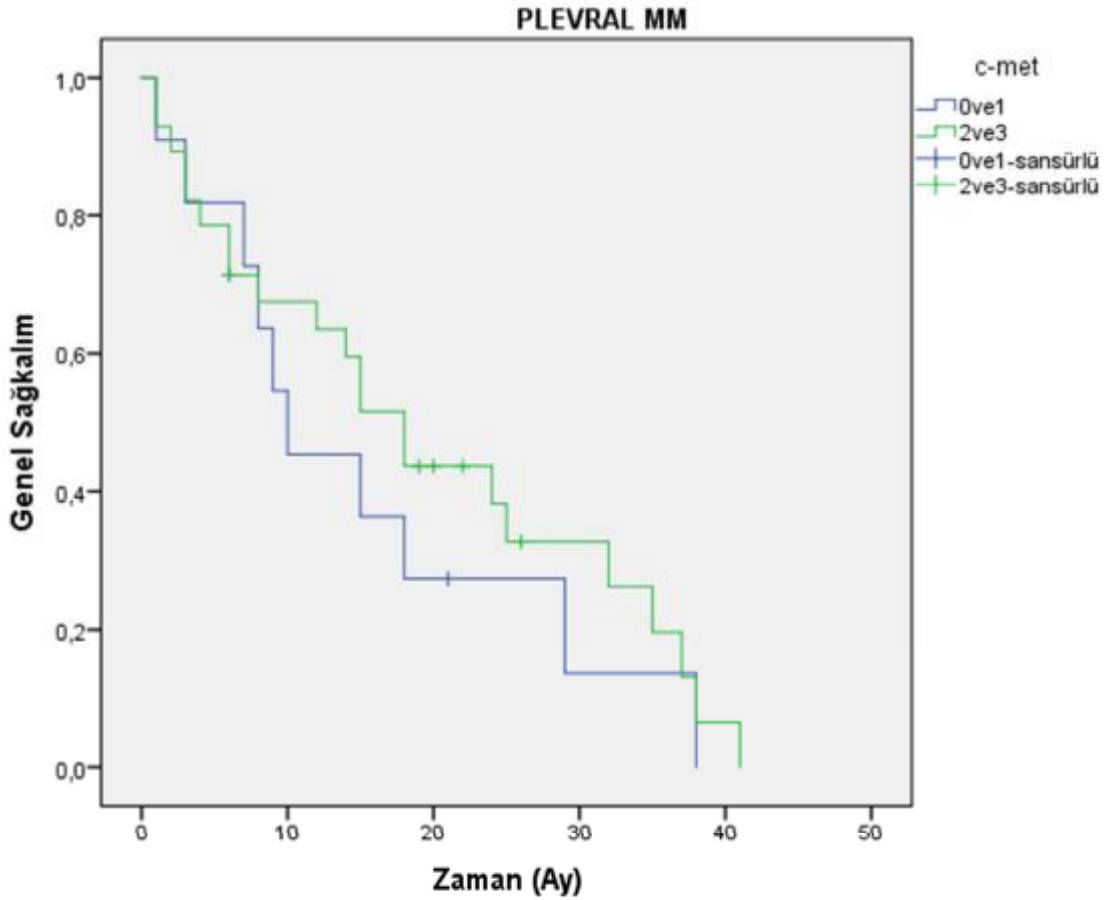


Resim 3. c-Met ekspresyonu 2+ (orta derecede)



Resim 4. c-Met ekspresyonu 3+ (kuvvetli)

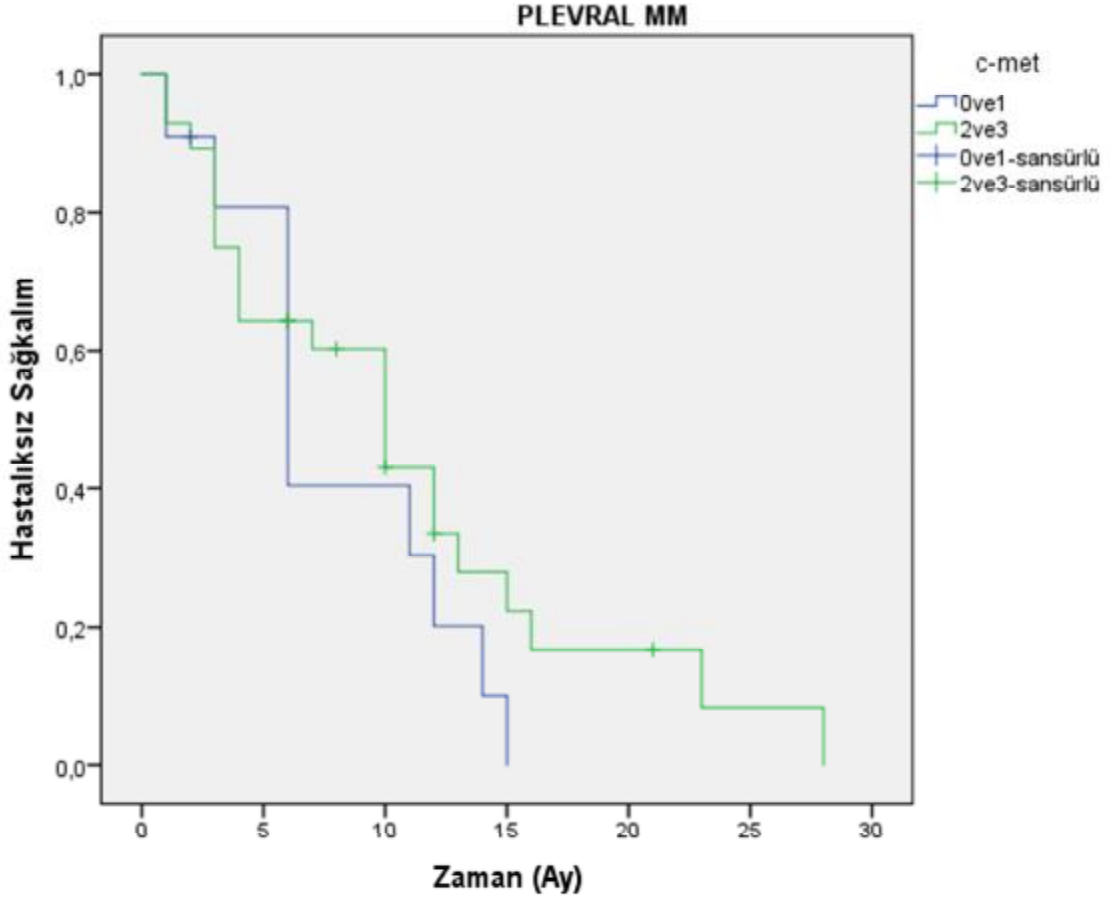
Plevral mezotelyomada ortanca genel sağkalım c-met ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 10 ay; ikinci grubun ise 18 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,460$). Analiz Şekil-41'de verilmiştir. Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 41: Plevral MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre genel sağkalım

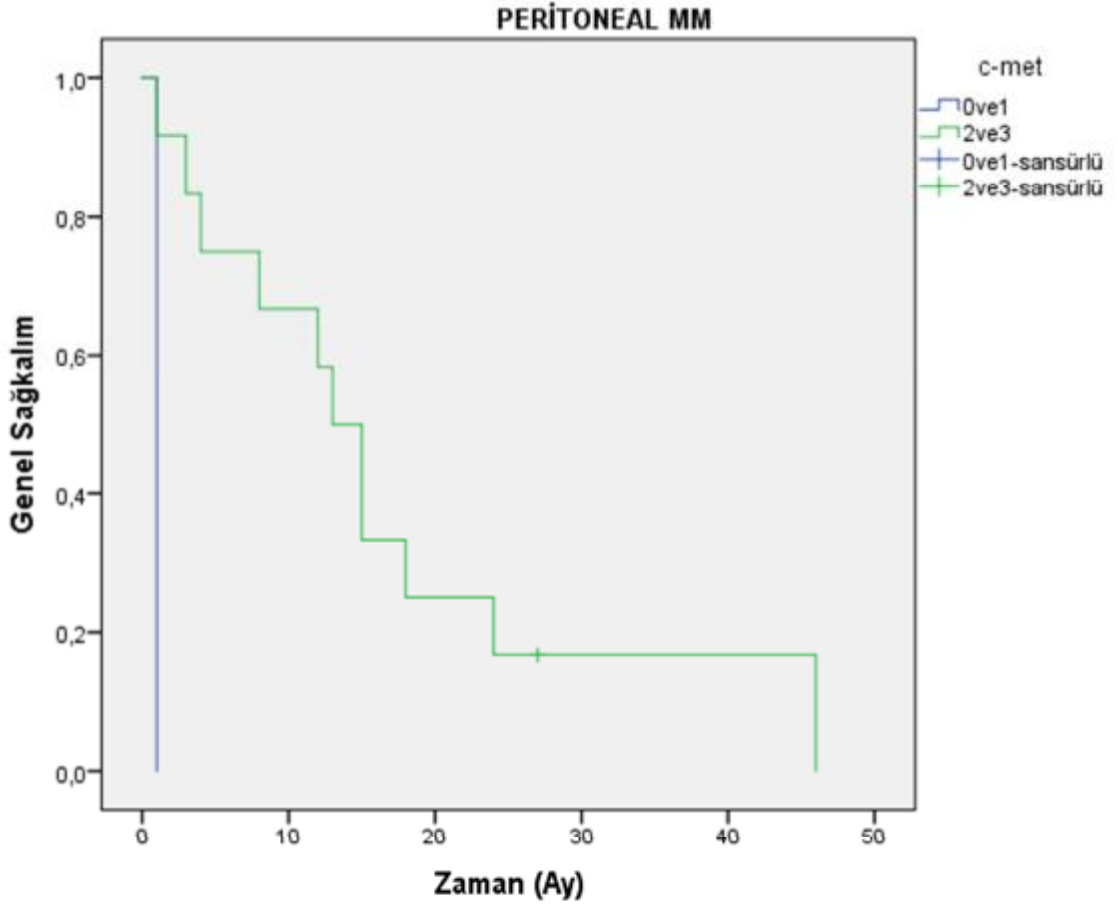
Plevral mezotelyomada ortanca hastalıksız sağkalım c-met ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastalıksız sağkalımı 6 ay; ikinci grubun ise 10 ay olup hastalıksız sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,265$). Analiz Şekil-42'de

verilmiştir. Dört grubun hastaliksız sağkalım açısından ikili karşılaştırmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



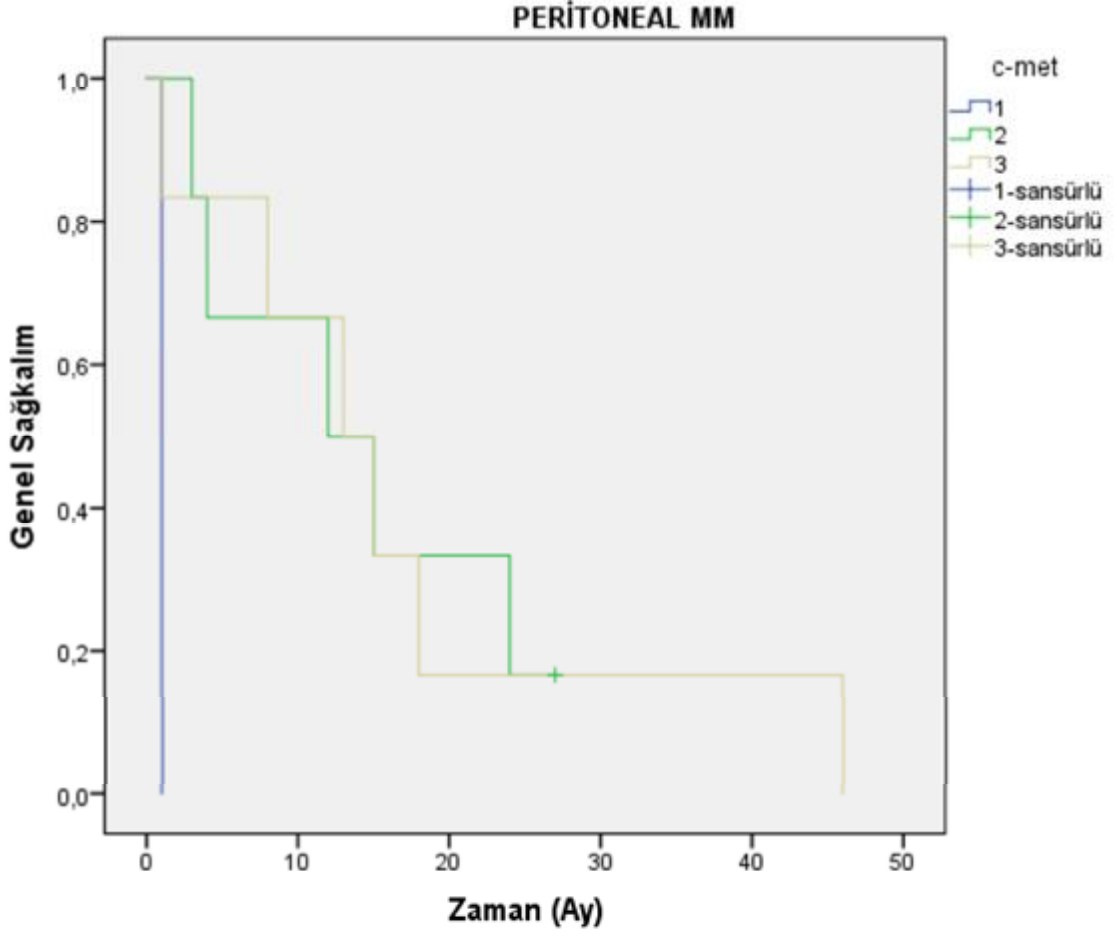
Şekil 42: Plevral MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım

Peritoneal mezotelyomada ortanca genel sağkalım c-met ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 1 ay; ikinci grubun ise 13 ay olup ikinci grubun genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,005$). Analiz Şekil-43'te verilmiştir.



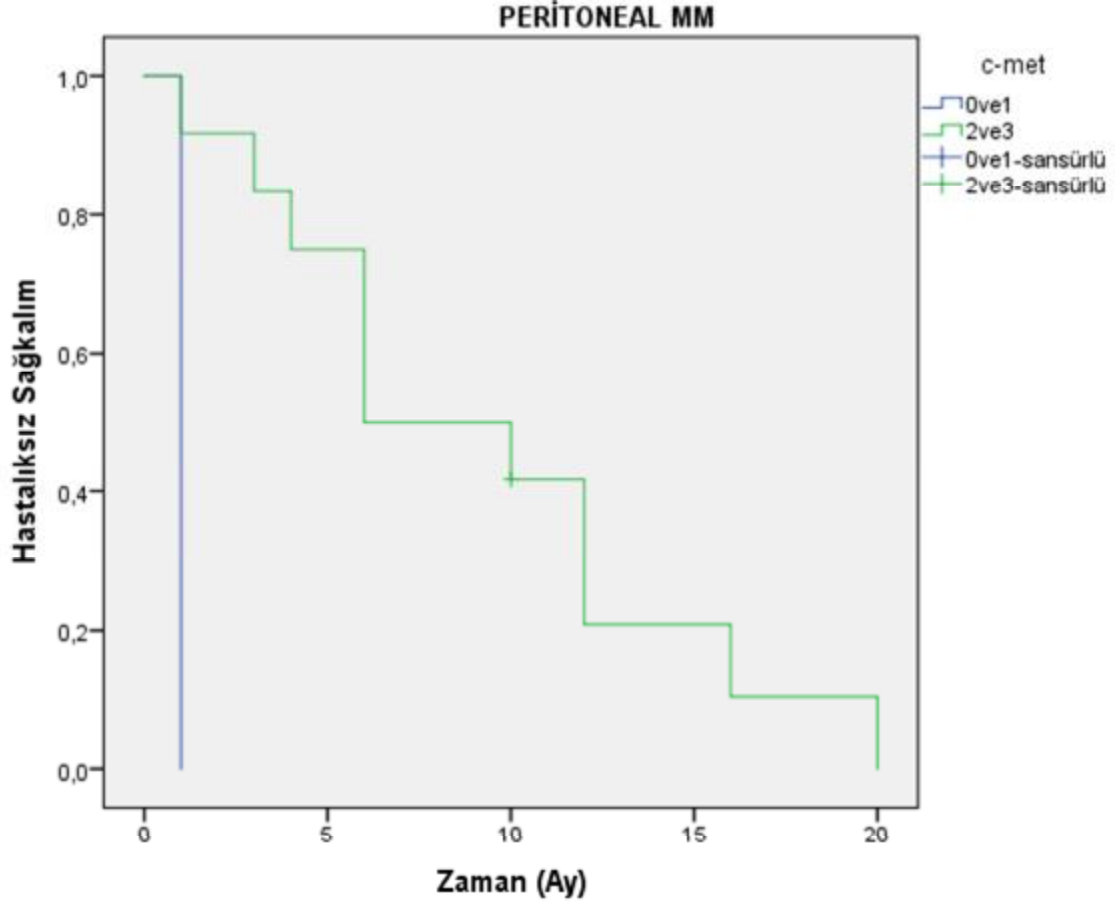
Şekil 43: Peritoneal MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre genel sağkalım - 1

Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında (3+) olan grubun ortanca genel sağkalımının 13 ay, (2+) olan grubun 12 ay, (1+) olan grubun 1 ay olduğu görüldü. (3+) olan grubun (1+) olan gruba sağkalımda üstün olduğu ($p=0,049$) yine (2+) olan grubun (1+) olan gruptan daha uzun genel sağkalıma sahip olduğu görüldü ($p=0,008$). Analiz Şekil-44'te verilmiştir.



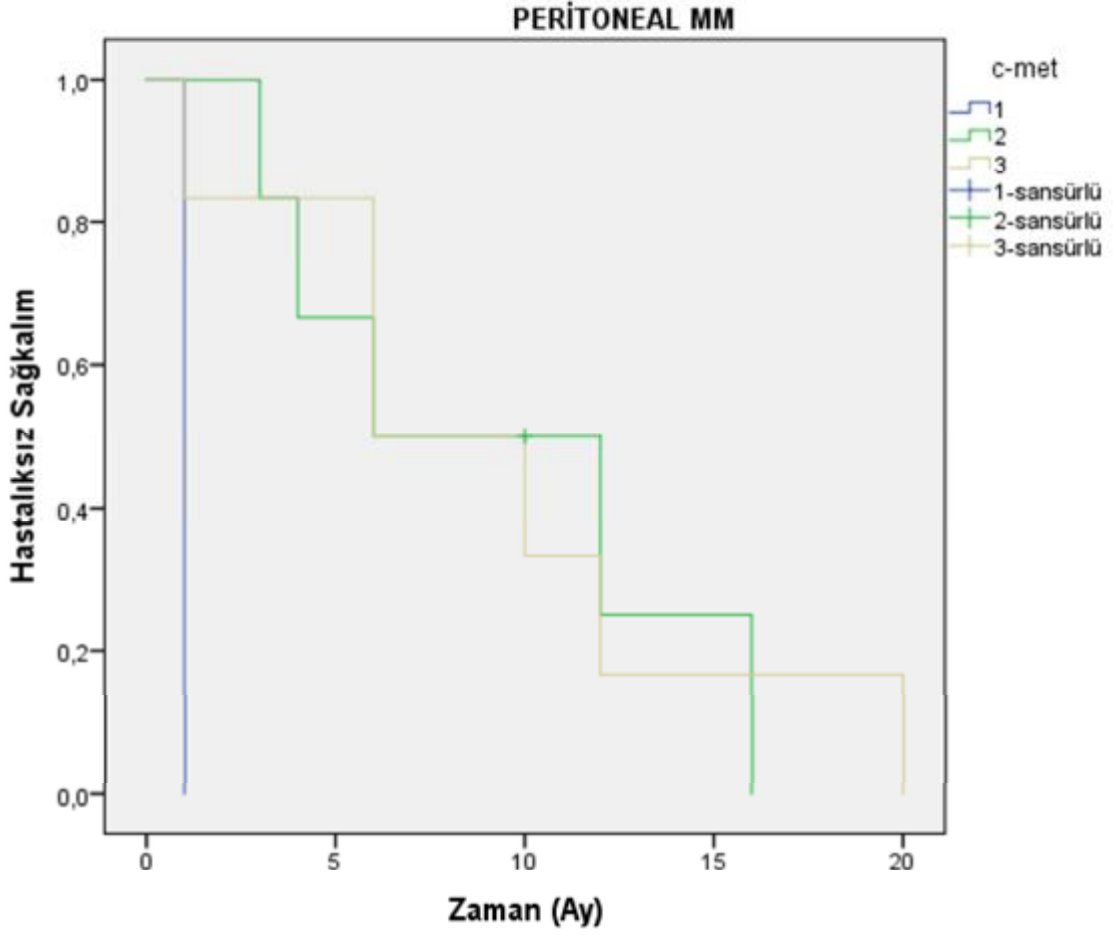
Şekil 44: Peritoneal MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre genel sağkalım - 2

Peritoneal mezotelyomada ortanca hastaliksız sağkalım c-met ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastaliksız sağkalımı 1 ay; ikinci grubun ise 6 ay olup ikinci grubun hastaliksız sağkalım açısından anlamlı üstünlüğü mevcuttu ($p=0,005$). Analiz Şekil-45'te gösterilmiştir.



Şekil 45: Peritoneal MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım - 1

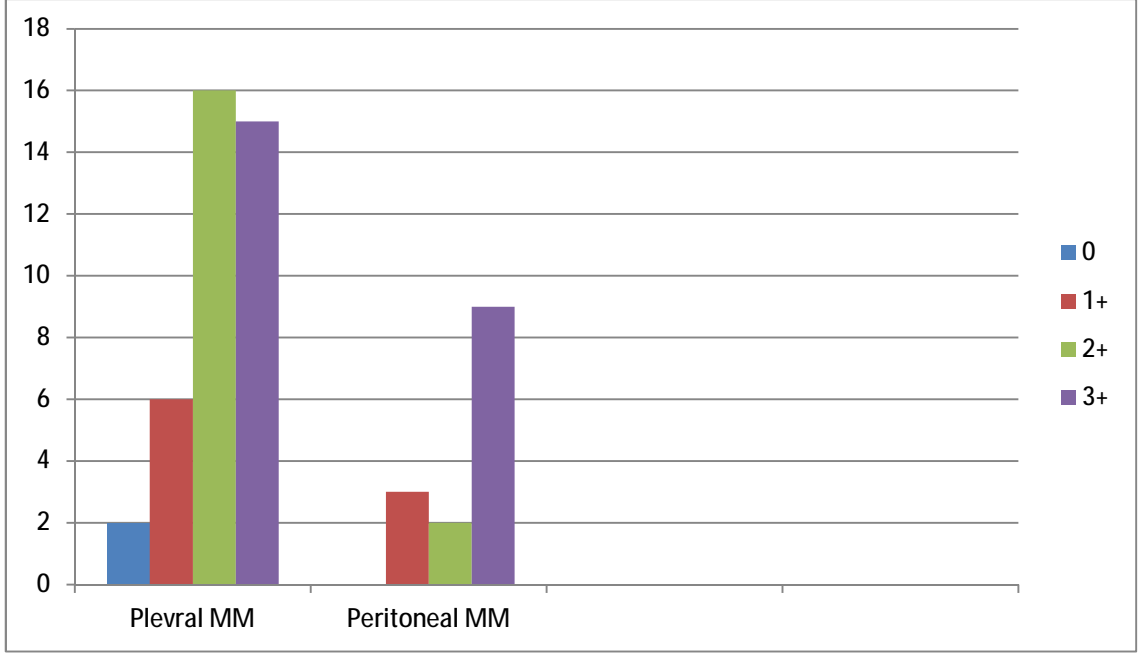
Dört grubun hastaliksız sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında 3+ olan grubun ortanca hastaliksız sağkalımının 6 ay, 2+ olan grubun 6 ay, 1+ olan grubun 1 ay olduğu görüldü. 3+ olan grubun 1+ olan gruba sağkalımda üstün olduğu ($p=0,049$) yine 2+ olan grubun 1+ olan gruptan daha uzun hastaliksız sağkalıma sahip olduğu görüldü ($p=0,008$). Analiz Şekil-46'da gösterilmiştir.



Şekil 46: Peritoneal MM olgularında c-Met ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım - 2

4.2. 11. Egfr Ekspresyonuna Göre Sağkalım

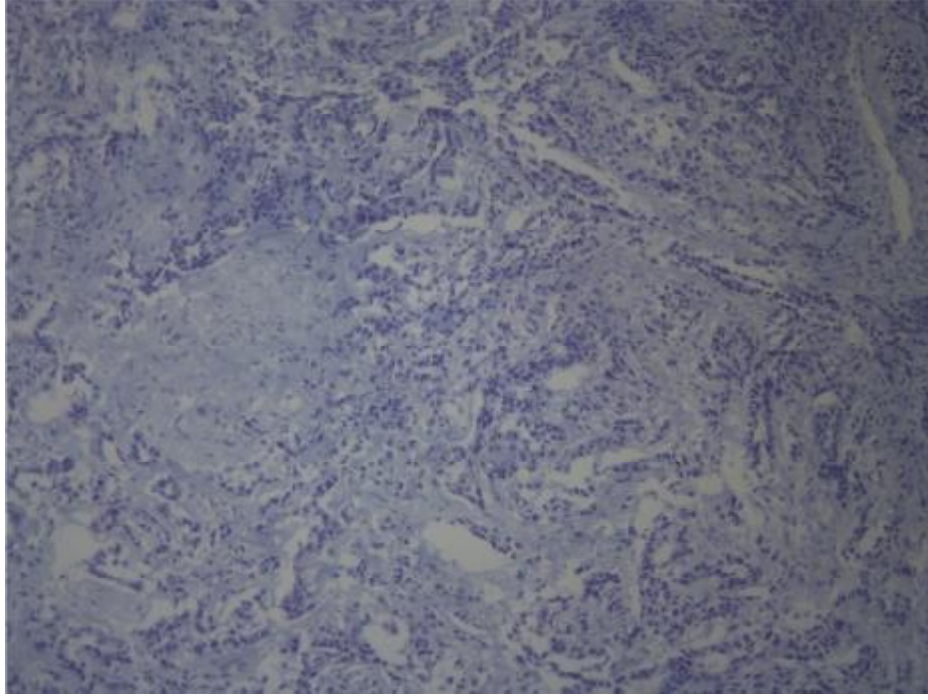
Olguların parafin bloklarında EGFR genelde membranöz boyanmakla birlikte sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma şiddetine göre negatif (0) (Resim 5), zayıf (+1), orta derecede (+2) (Resim 6) ve kuvvetli (+3) olarak derecelendirildi. Plevral ve peritoneal olgularda EGFR ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı Şekil-47 ve Tablo-9'da gösterilmiştir.



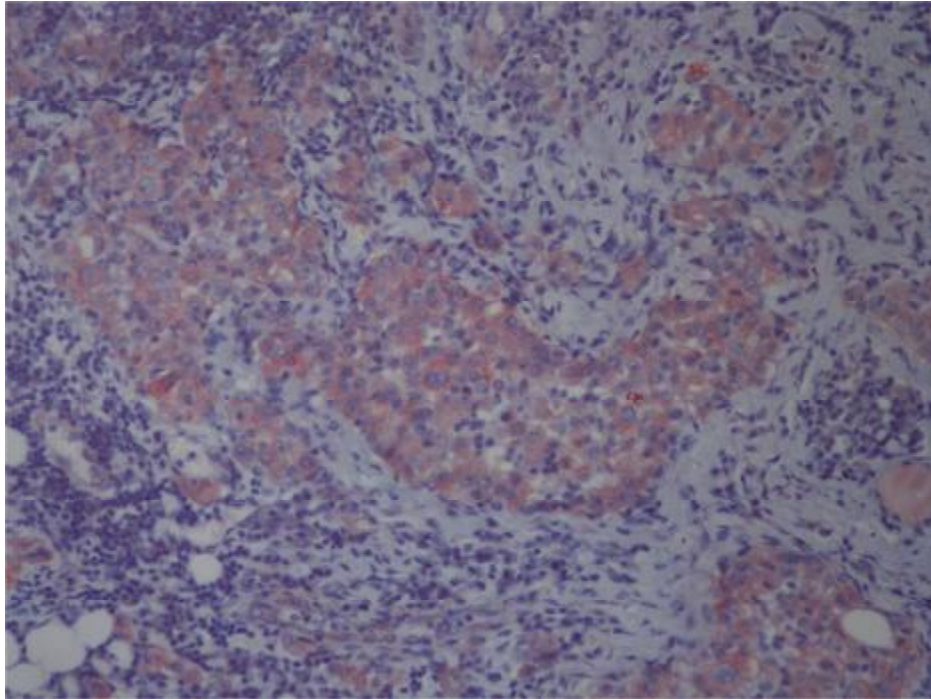
Şekil 47: EGFR ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı

Tablo 9: EGFR ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı

	PLEVRAL MM	PERİTONEAL MM
EGFR EKSPRESYONU	Sayı (%)	Sayı (%)
NEGATİF (0)	2 (5,1)	0 (0)
ZAYIF (+1)	6 (15,4)	3 (21,4)
ORTA (+2)	16 (41,0)	2 (14,3)
KUVVETLİ (+3)	15 (38,5)	9 (64,3)

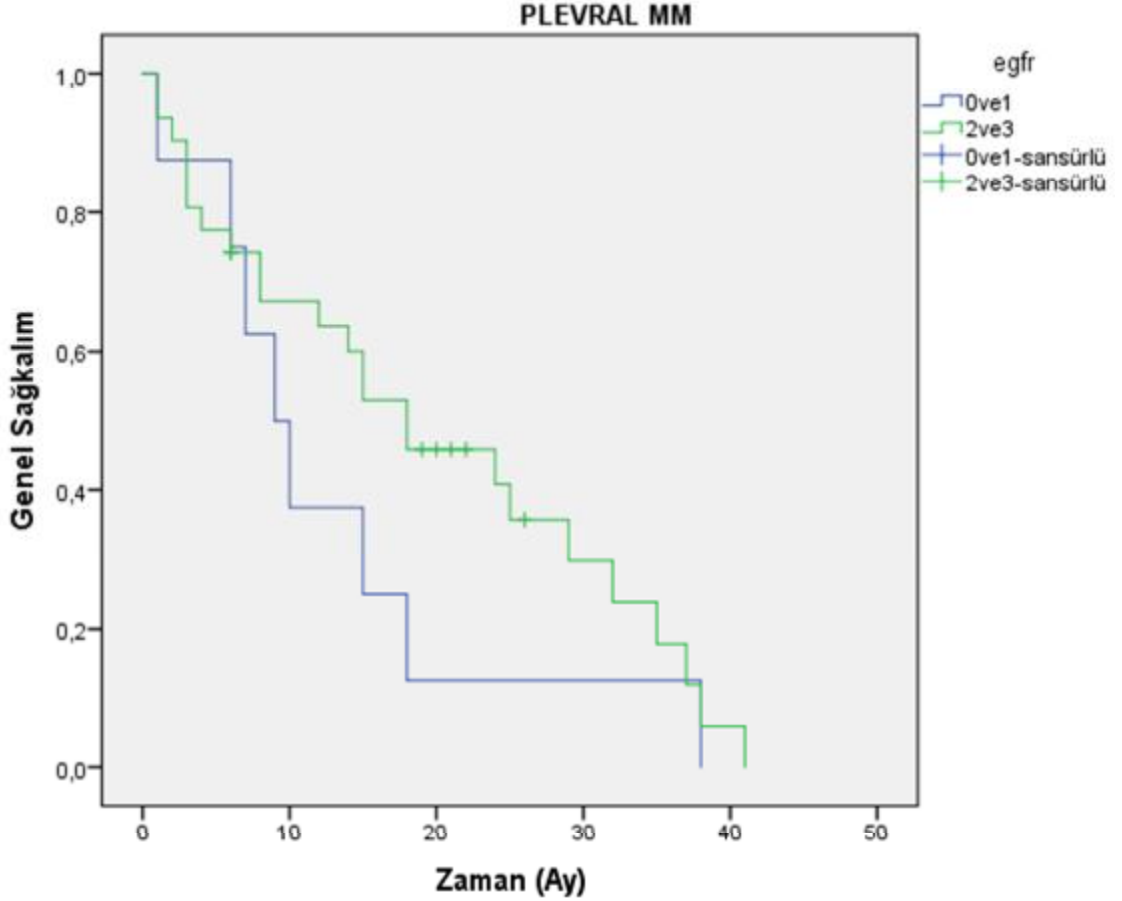


Resim 5. EGFR ekspresyonu 0 (negatif)



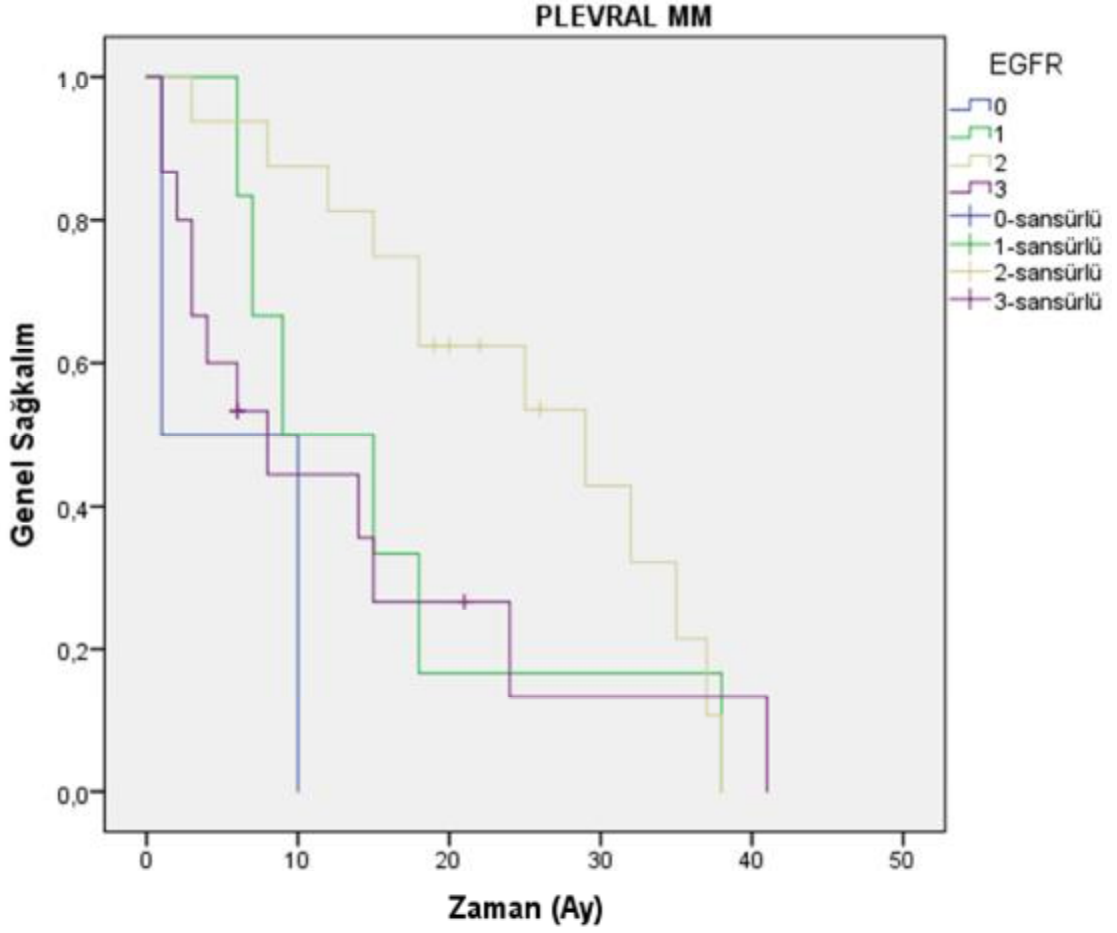
Resim 6. EGFR ekspresyonu 2+ (orta derecede)

Plevral mezotelyomada ortanca genel sağkalım EGFR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 9 ay; ikinci grubun ise 18 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,283$). Analiz Şekil-48'de verilmiştir.



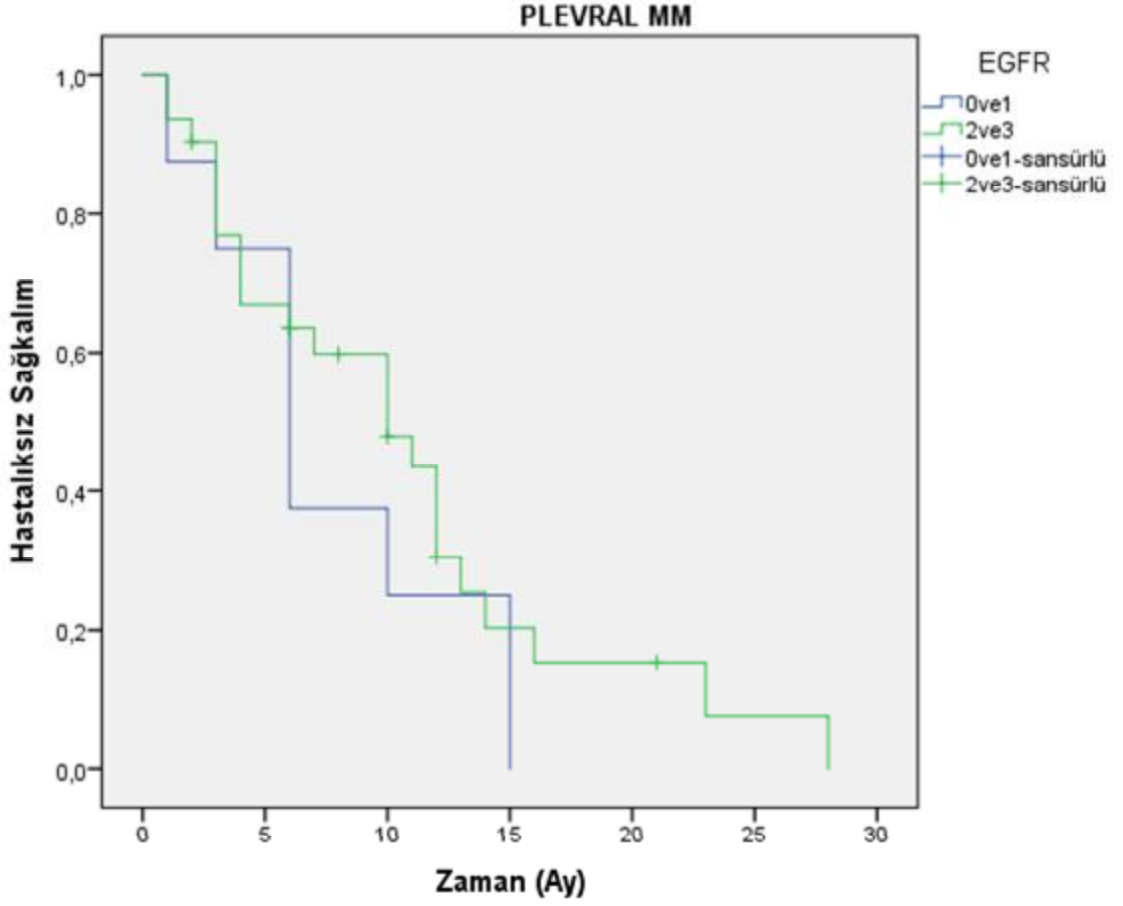
Şekil 48: Plevral MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre genel sağkalım - 1

Ortanca genel sağkalım EGFR ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise 2+ olan grubun ortanca genel sağkalımı 29 ay, 0 olan grubun ise 1 ay olduğu görüldü. İlk grubun genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,001$). Analiz Şekil-49'da verilmiştir.



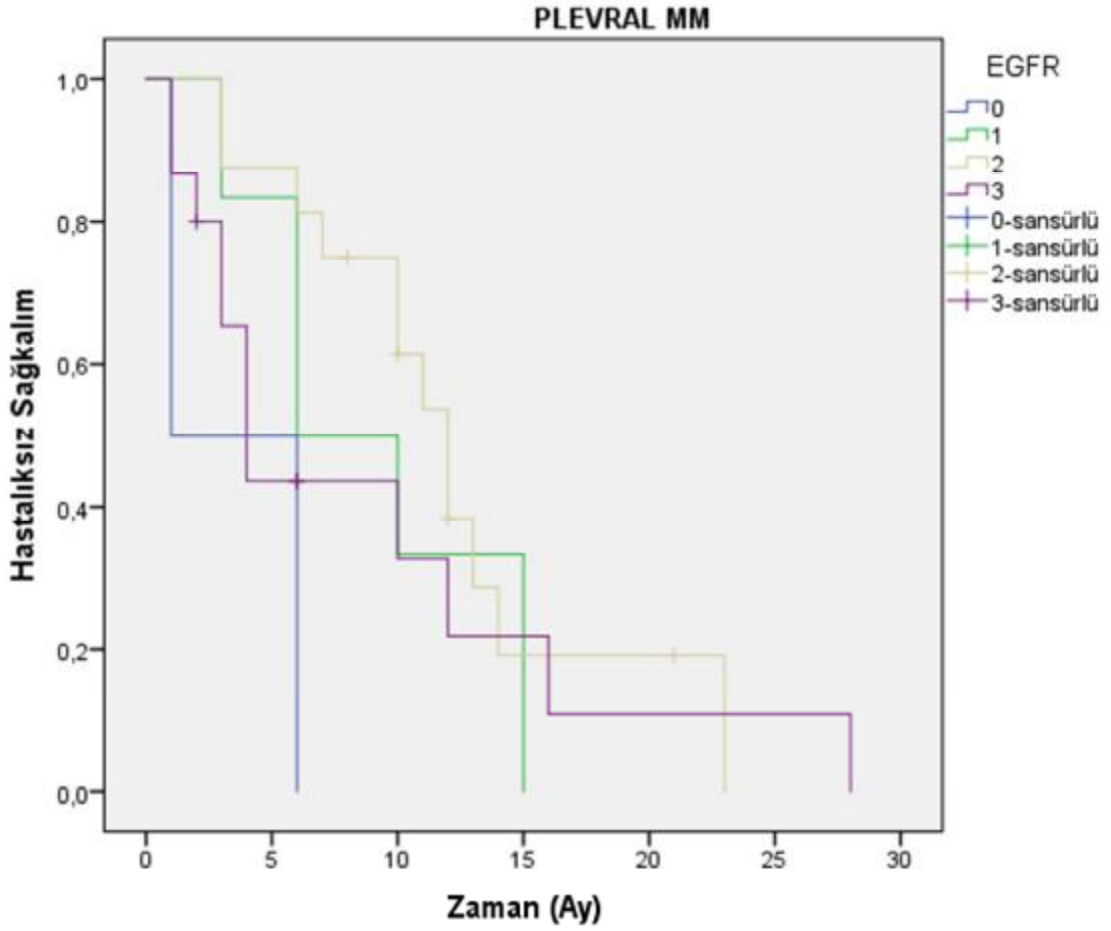
Şekil 49: Plevral MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre genel sağkalım - 2

Plevral mezotelyomada ortanca hastalısız sağkalım EGFR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastalısız sağkalımı 6 ay; ikinci grubun ise 10 ay olup hastalısız sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,344$). Analiz Şekil-50'de verilmiştir.



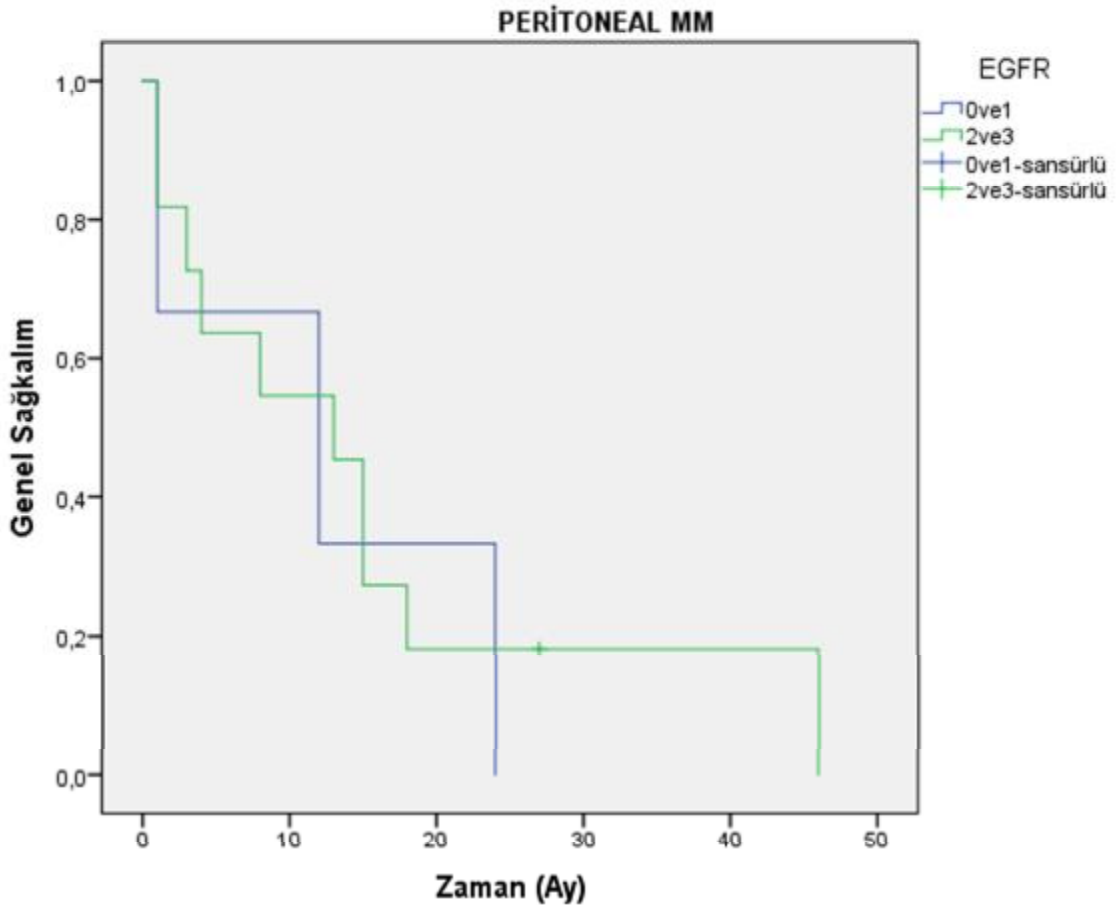
Şekil 50: Plevral MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım - 1

Ortanca hastaliksız sağkalım EGFR ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise 2+ olan grubun ortanca hastaliksız sağkalımı 12 ay, 0 olan grubun ise 1 ay olduğu görüldü. 2+ olan grubun diğer gruba hastaliksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,004$). Analiz Şekil-51'de verilmiştir.



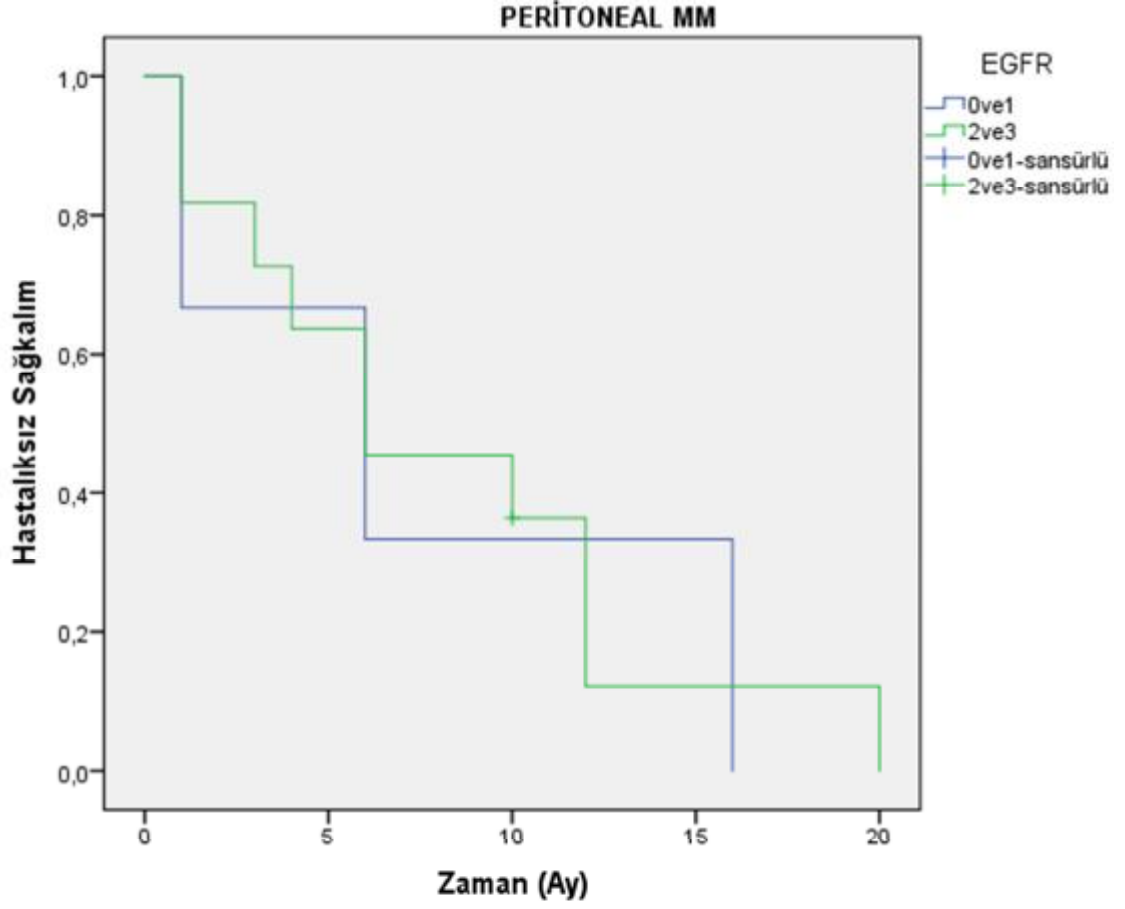
Şekil 51: Plevral MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım - 2

Peritoneal mezotelyomada ortanca genel sağkalım EGFR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 12 ay; ikinci grubun ise 13 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,744$). Analiz Şekil-52'de verilmiştir. Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 52 : Peritoneal MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre genel sağkalım

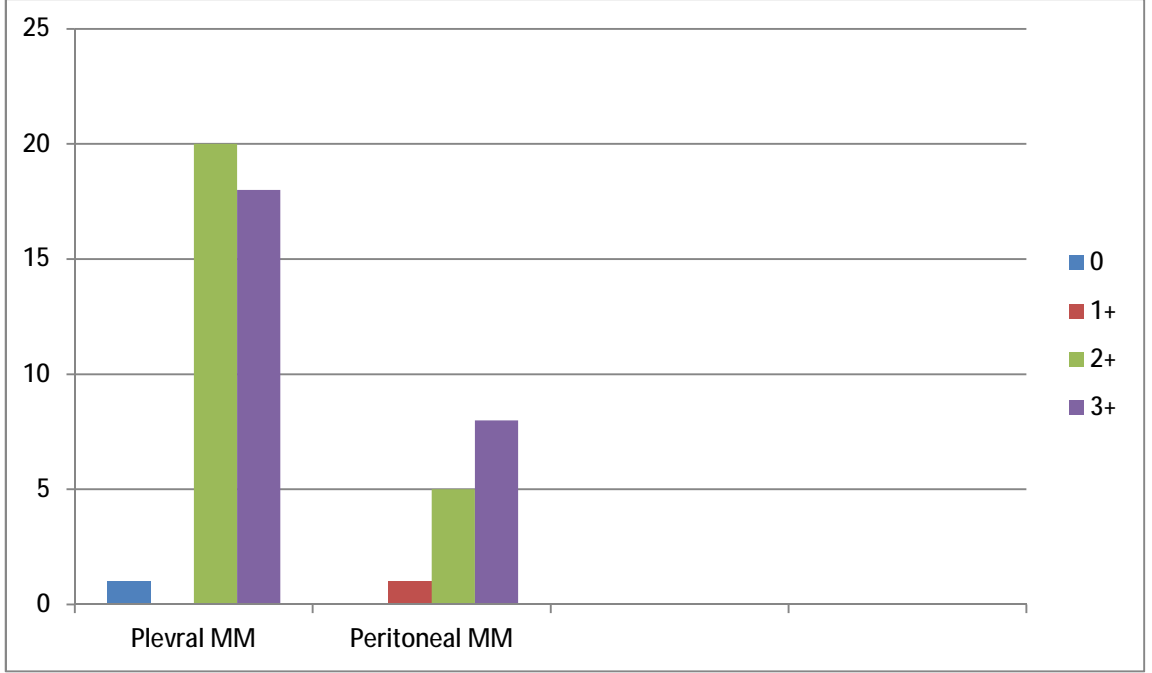
Peritoneal mezotelyomada ortanca hastalısız sağkalım EGFR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastalısız sağkalımı 6 ay; ikinci grubun ise yine 6 ay olup hastalısız sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,915$). Analiz Şekil-53'te verilmiştir. Dört grubun hastalısız sağkalım açısından ikili karşılaştırmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 53: Peritoneal MM olgularında EGFR ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım

4.2. 12. PTEN Ekspresyonuna Göre Sağkalım

Olguların parafin bloklarında PTEN için nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma şiddetine ve oranına göre negatif (0), zayıf (+1), orta derecede (+2) ve kuvvetli (+3) olarak derecelendirildi. Plevral ve peritoneal olgularda PTEN ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı Şekil-54 ve Tablo-10'da gösterilmiştir.

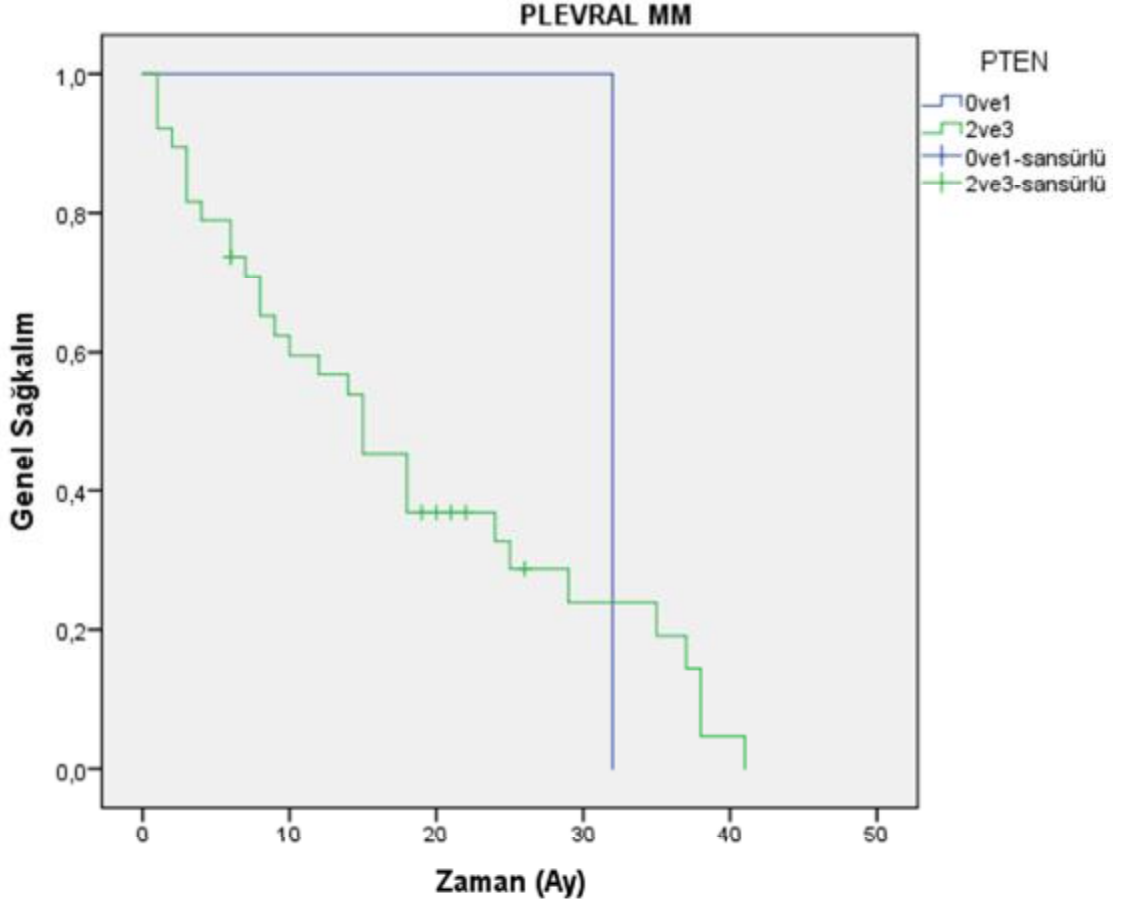


Şekil 54: PTEN ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı

Tablo 10: PTEN ekspresyon düzeyine göre olguların sayısal dağılımı

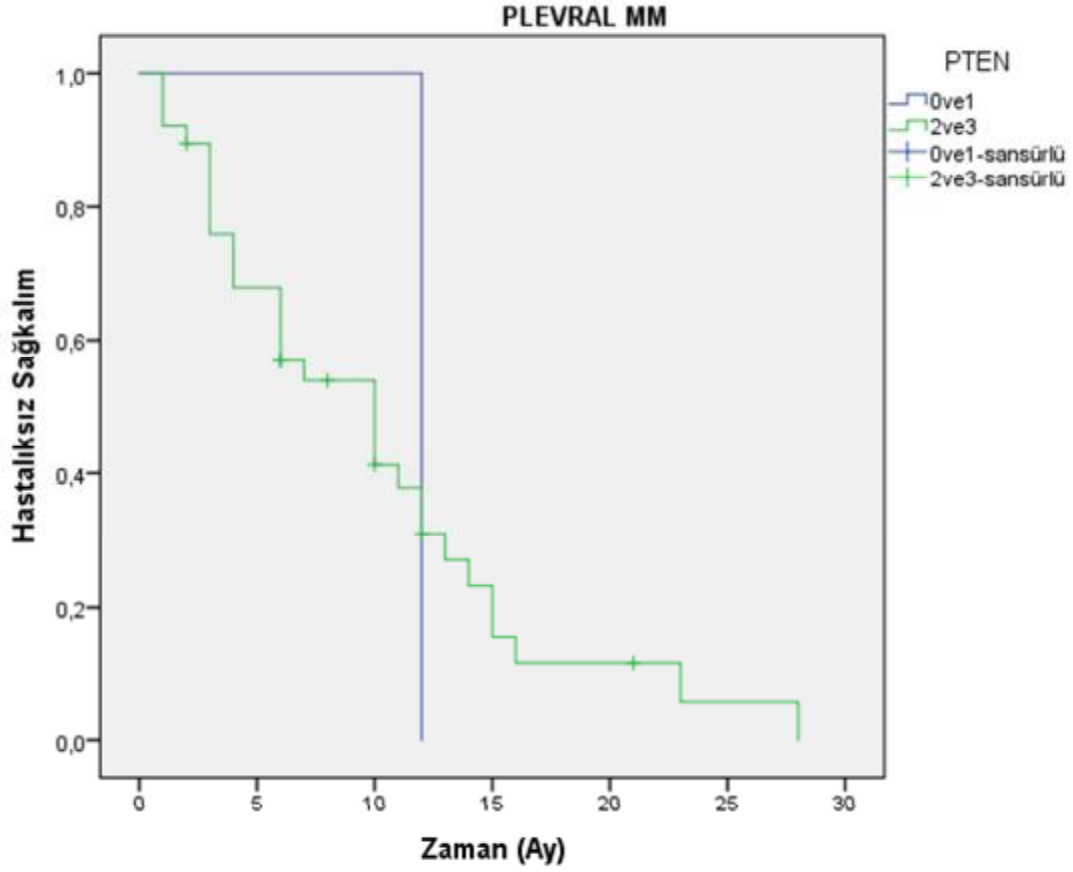
	PLEVRAL MM	PERİTONEAL MM
PTEN EKSPRESYONU	Sayı (%)	Sayı (%)
NEGATİF (0)	1 (2,6)	0 (0)
ZAYIF (+1)	0 (0)	1 (7,1)
ORTA (+2)	20 (51,3)	5 (35,7)
KUVVETLİ (+3)	18 (46,2)	8 (57,1)

Plevral mezotelyomada ortanca genel sağkalım PTEN ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 32 ay; ikinci grubun ise 15 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,705$). Analiz Şekil-55'te verilmiştir. Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



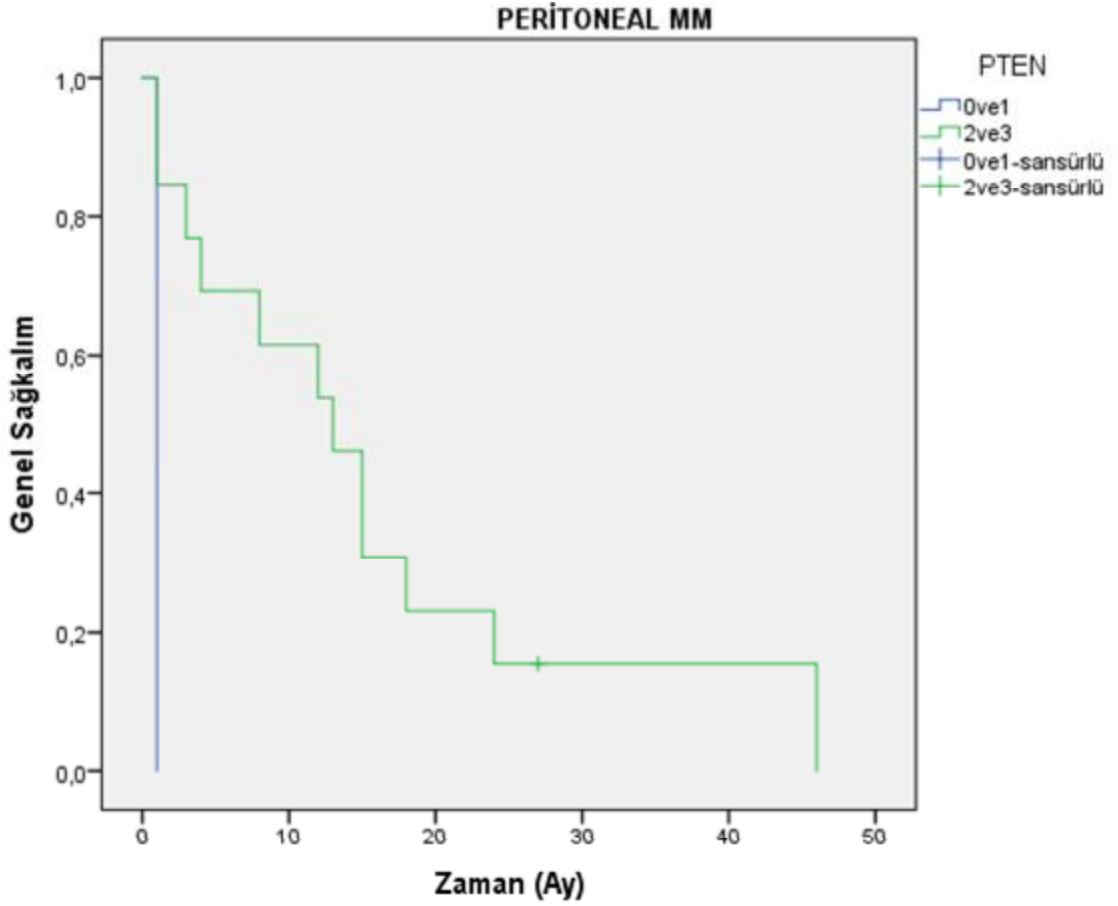
Şekil 55: Plevral MM olgularında PTEN ekspresyonuna göre genel sağkalım

Plevral mezotelyomada ortanca hastalıksız sağkalım PTEN ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastalıksız sağkalımı 12 ay; ikinci grubun ise 10 ay olup hastalıksız sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,910$). Analiz Şekil-56'da verilmiştir. Dört grubun hastalıksız sağkalım açısından ikili karşılaştırmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



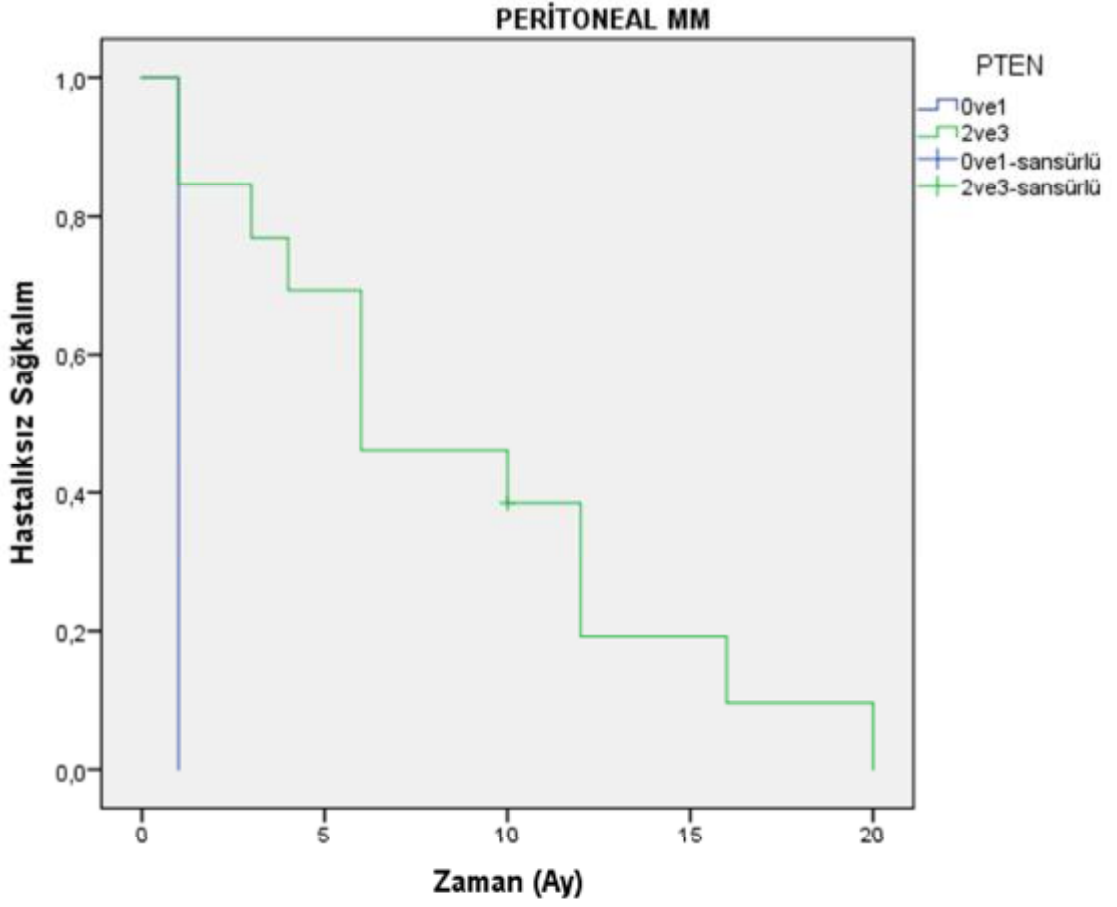
Şekil 56:Plevral MM olgularında PTEN ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım

Peritoneal mezotelyomada ortanca genel sağkalım PTEN ekspresyonu (0 ; 1+) +ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 1 ay; ikinci grubun ise 13 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,056$). Analiz Şekil-57'de verilmiştir. Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 57:Peritoneal MM olgularında PTEN ekspresyonuna göre genel sağkalım

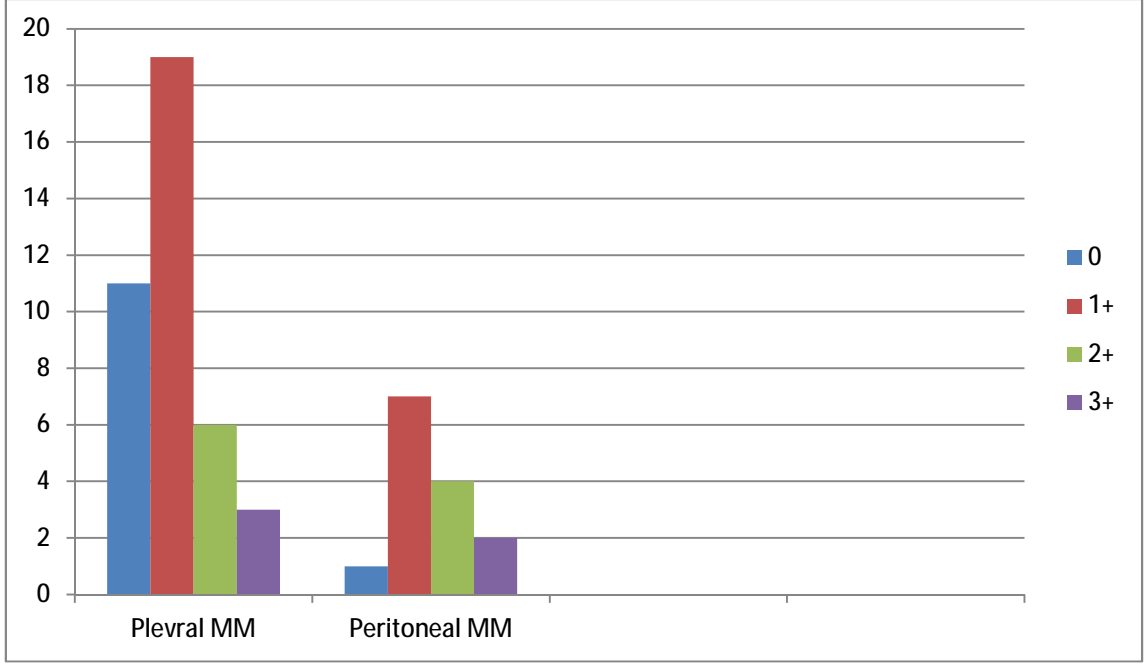
Peritoneal mezotelyomada ortanca hastalıksız sağkalım PTEN ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastalıksız sağkalımı 1 ay; ikinci grubun ise 6 ay olup hastalıksız sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,056$). Analiz Şekil-58'de verilmiştir. Dört grubun hastalıksız sağkalım açısından ikili karşılaştırmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 58:Peritoneal MM olgularında PTEN ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım

4.2.13. PDGFR-Alfa Ekspresyonuna Göre Sağkalım

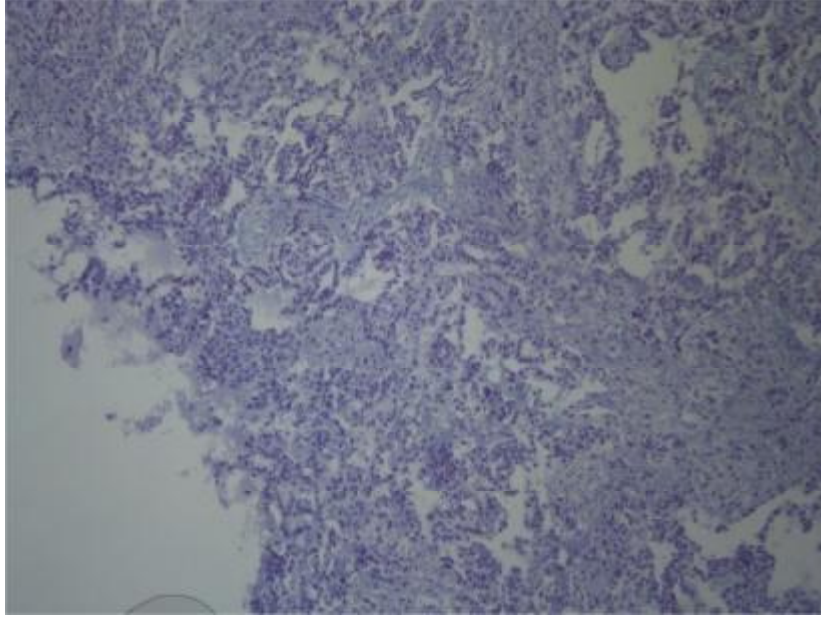
Olguların parafin bloklarında PDGFR alfa genelde sitoplazmik boyanmakla birlikte sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma şiddetine göre negatif (0), zayıf (+1), orta derecede (+2) ve kuvvetli (+3) olarak derecelendirildi (Resim 7-10). Plevral ve peritoneal olgularda PDGFR-alfa ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı Şekil-59 ve Tablo-11'de gösterilmiştir.



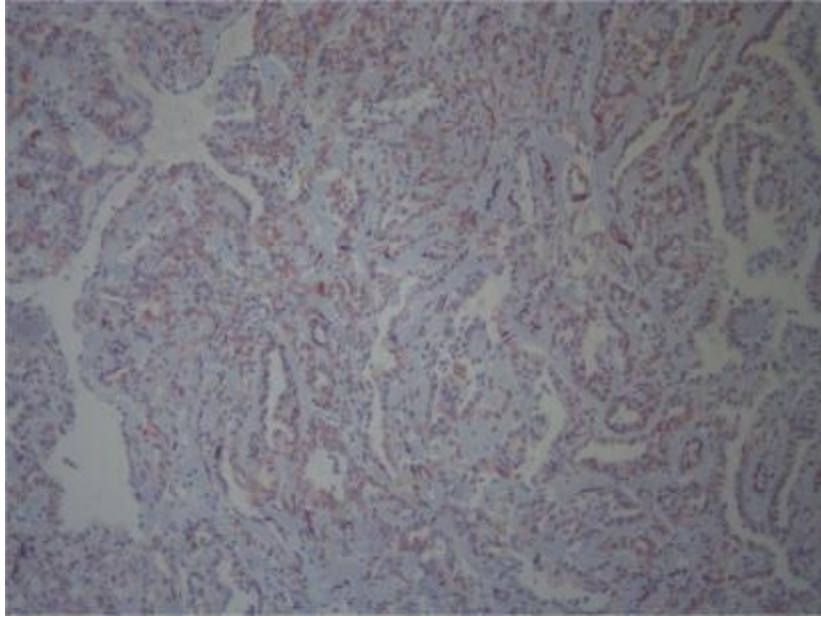
Şekil 59: PDGFR-alfa ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı

Tablo 11: PDGFR-alfa ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı

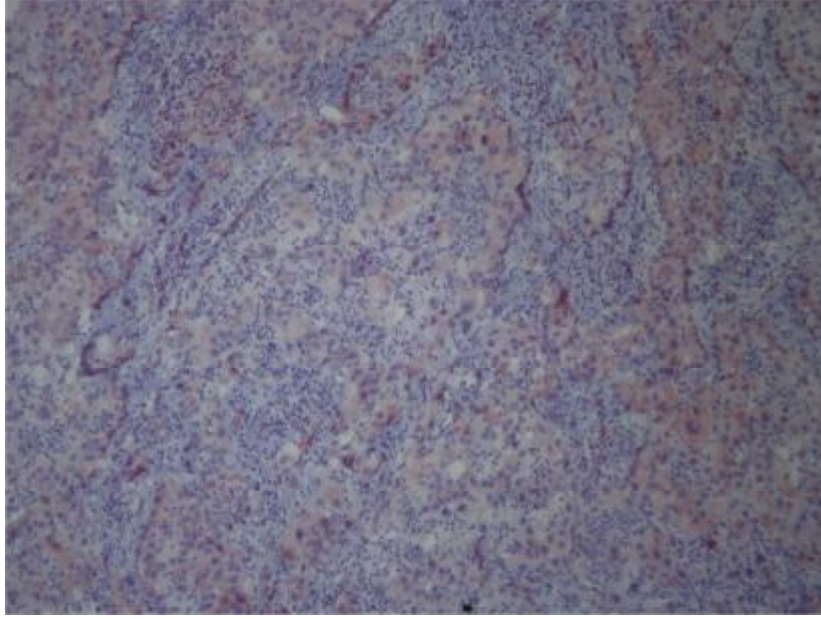
	PLEVRAL MM	PERİTONEAL MM
PDGFR-ALFA EKSPRESYONU	Sayı (%)	Sayı (%)
NEGATİF (0)	11 (28,2)	1 (7,1)
ZAYIF (+1)	19 (48,7)	7 (50,0)
ORTA (+2)	6 (15,4)	4 (28,6)
KUVVETLİ (+3)	3 (7,7)	2 (14,3)



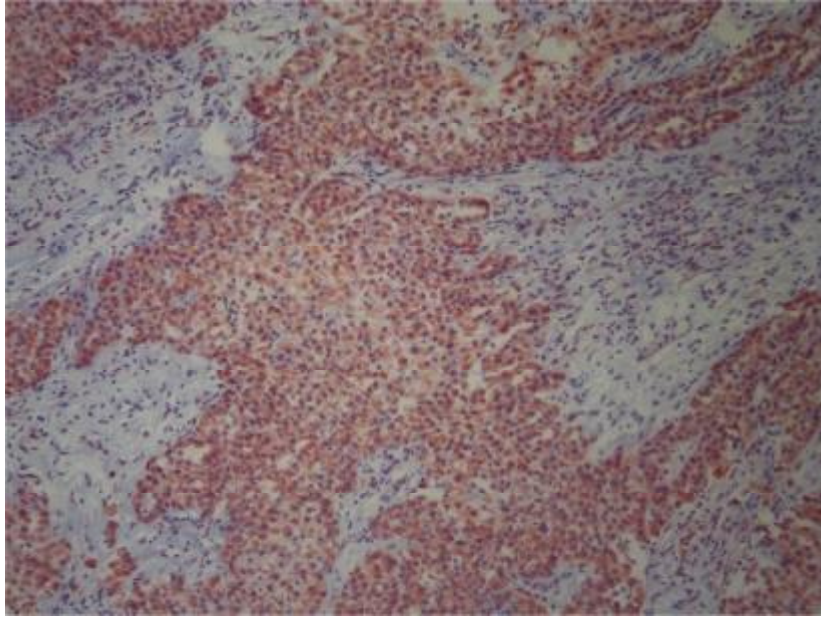
Resim 7. PDGFR-alfa ekspresyonu 0 (negatif)



Resim 8. PDGFR-alfa ekspresyonu 1+ (zayıf)

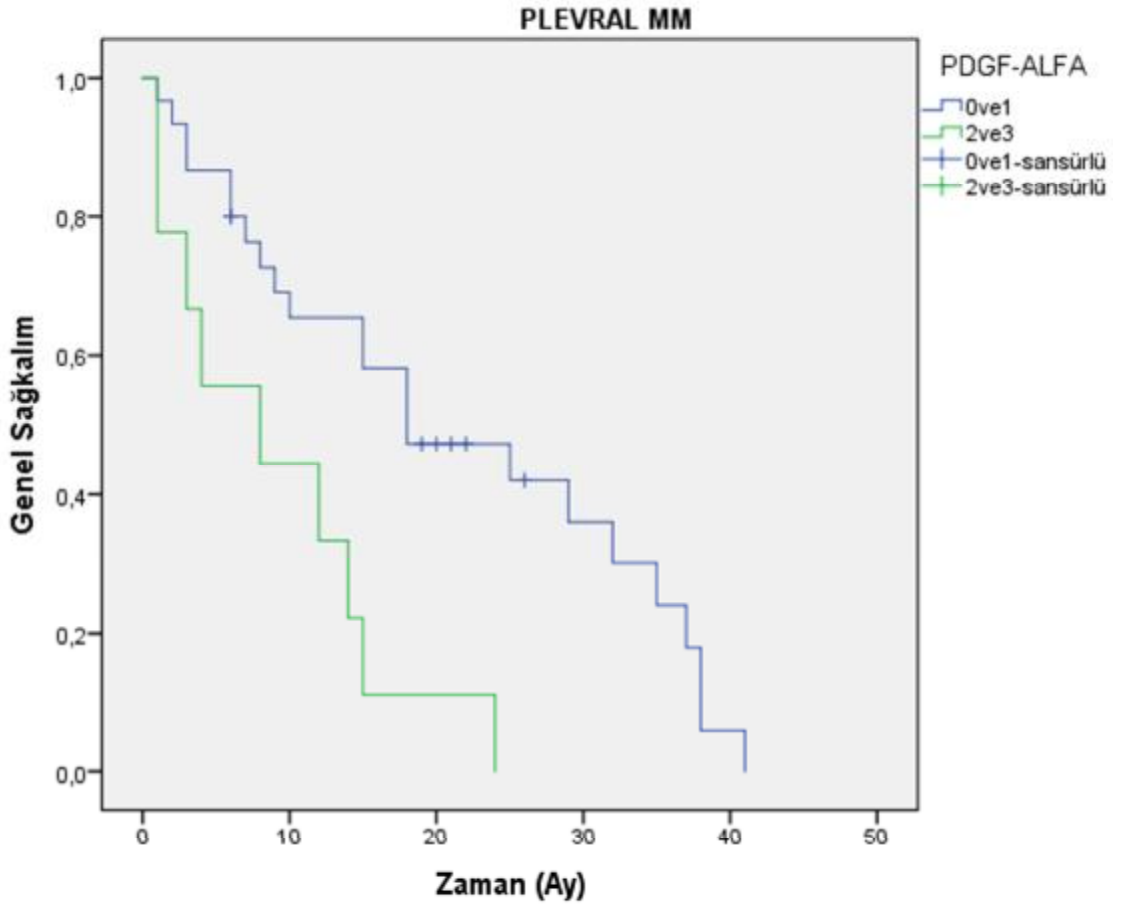


Resim 9. PDGFR-alfa ekspresyonu 2+ (orta derecede)



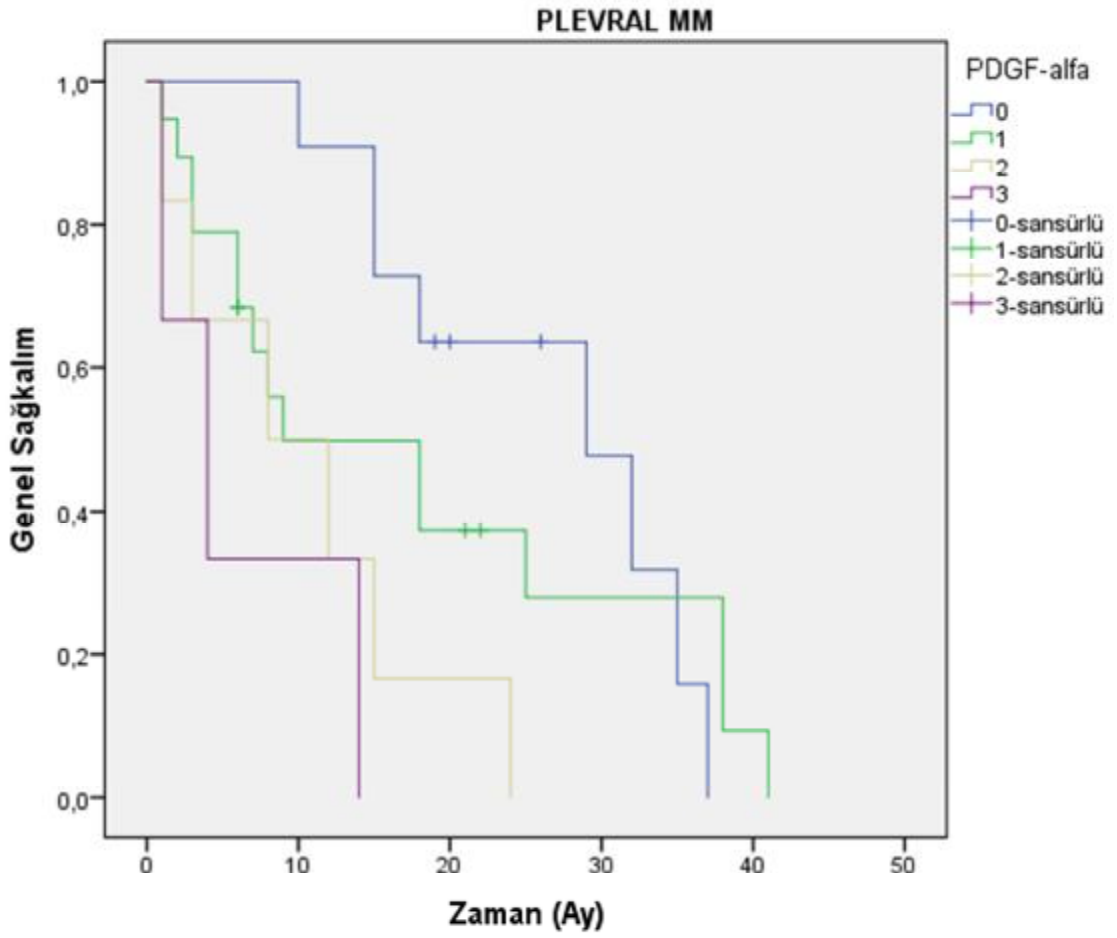
Resim 10. PDGFR-alfa ekspresyonu 3+ (kuvvetli)

Plevral mezotelyomada ortanca genel sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 18 ay; ikinci grubun ise 8 ay olup genel sağkalım açısından (0 ; 1+) olan grubun diğer gruba istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,003$). Analiz Şekil-60'ta verilmiştir.



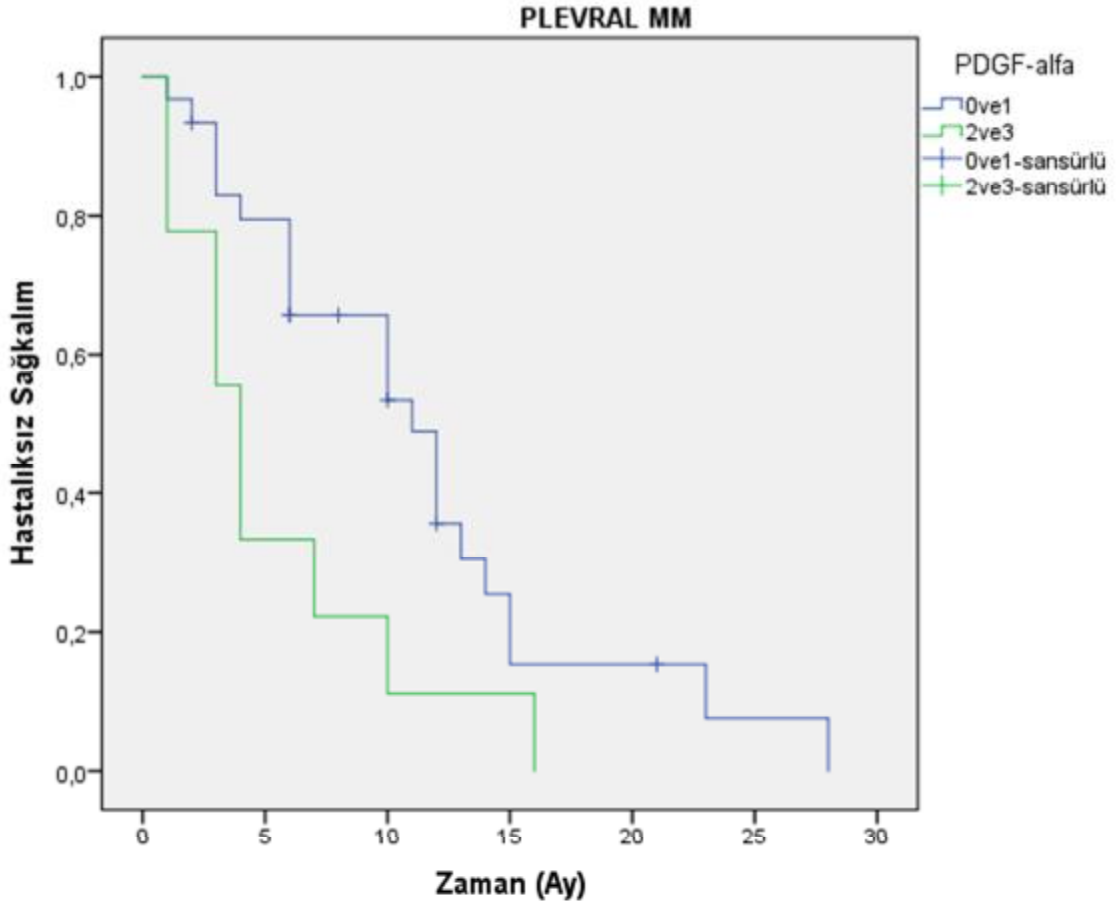
Şekil 60: Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım - 1

Ortanca genel sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise (0) olan grubun ortanca genel sağkalımı 29 ay, (2+) olan grubun ise 8 ay olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Yine (0) olan grubun, ortanca genel sağkalımı 4 ay olan (3+) grubuna göre anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p<0,001$). Analiz Şekil-61'de verilmiştir.



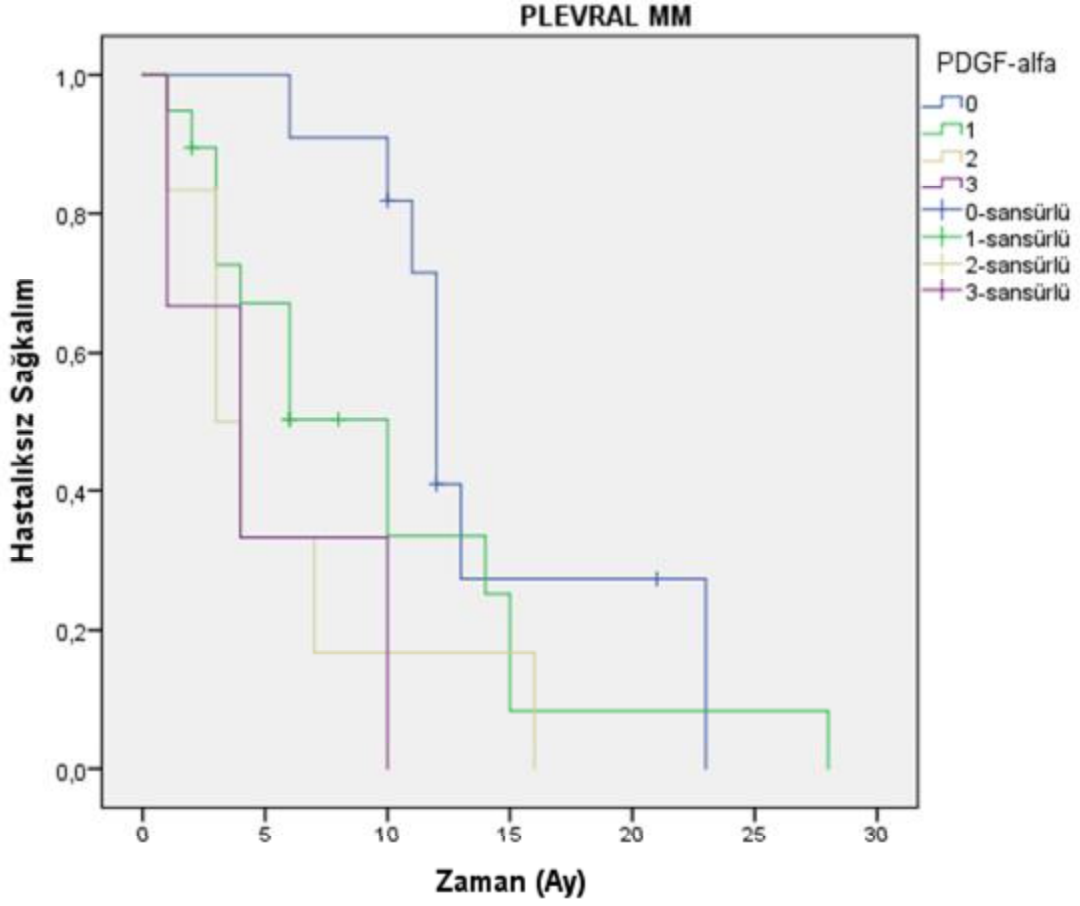
Şekil 61: Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım - 2

Plevral mezotelyomada ortanca hastalısız sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastalısız sağkalımı 11 ay; ikinci grubun ise 4 ay olup hastalısız sağkalım açısından (0 ; 1+) olan grubun diğer gruba istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,02$). Analiz Şekil-62'de verilmiştir.



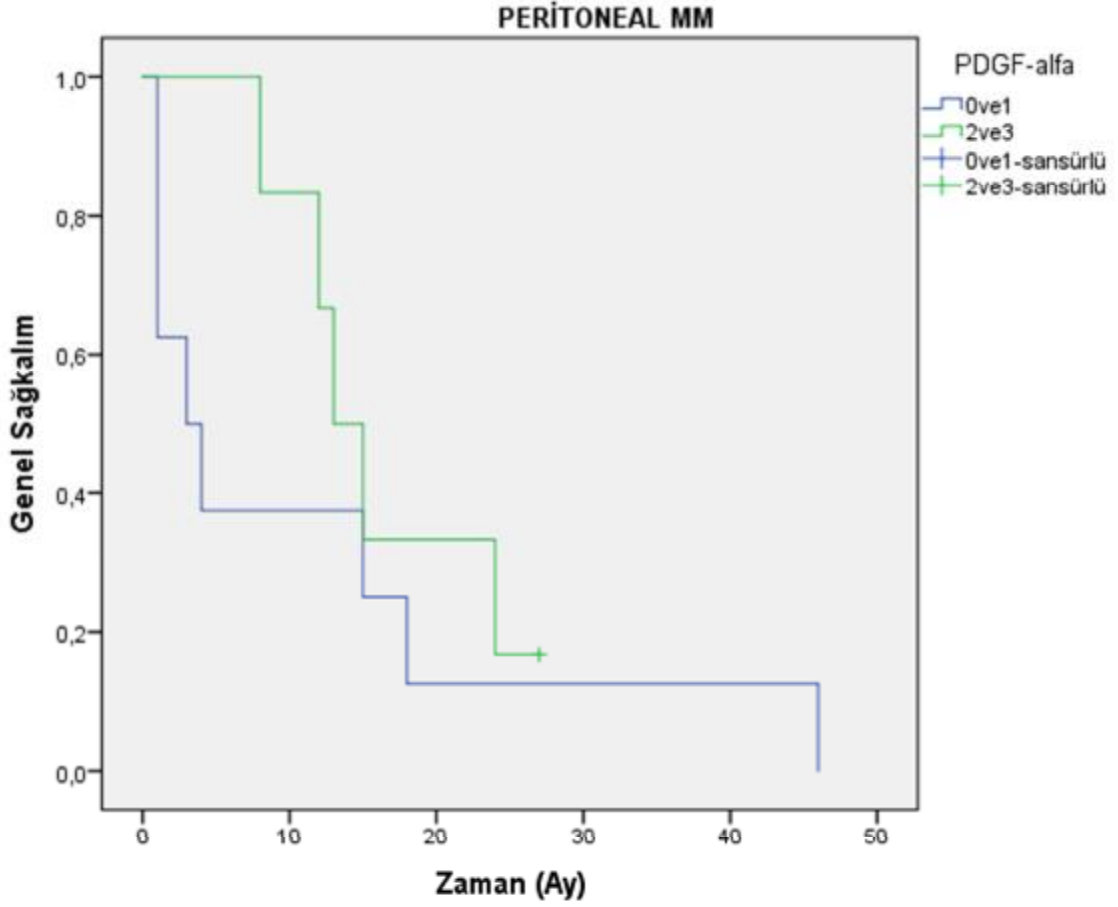
Şekil 62: Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım-1

Ortanca hastaliksız sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise (0) olan grubun ortanca hastaliksız sağkalımı 12 ay, (2+) olan grubun ise 3 ay olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,016$). Yine (0) olan grubun, ortanca hastaliksız sağkalımı 4 ay olan (3+) grubuna göre anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,001$). Analiz Şekil-63'te verilmiştir.



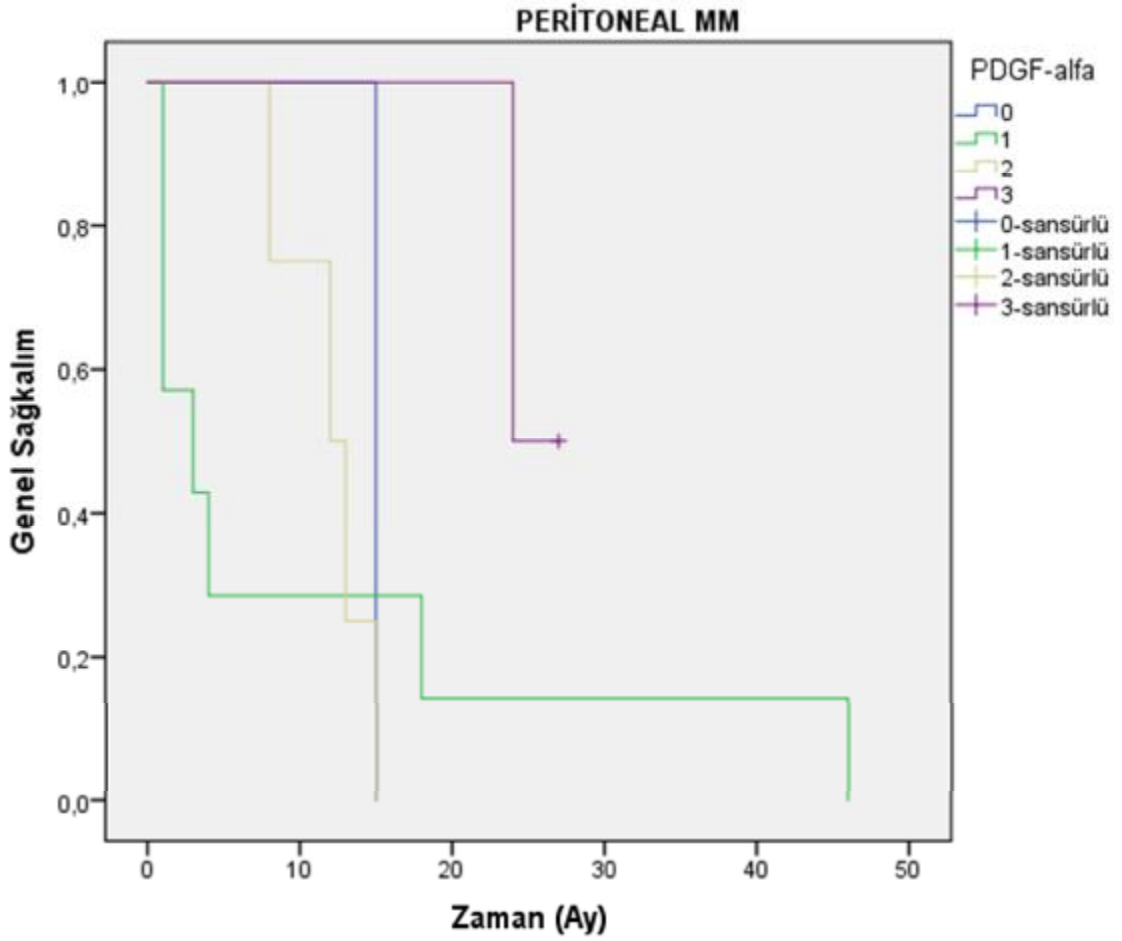
Şekil 63:Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım-2

Peritoneal mezotelyomada ortanca genel sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 3 ay; ikinci grubun ise 13 ay olup genel sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,372$). Analiz Şekil-64'te verilmiştir.



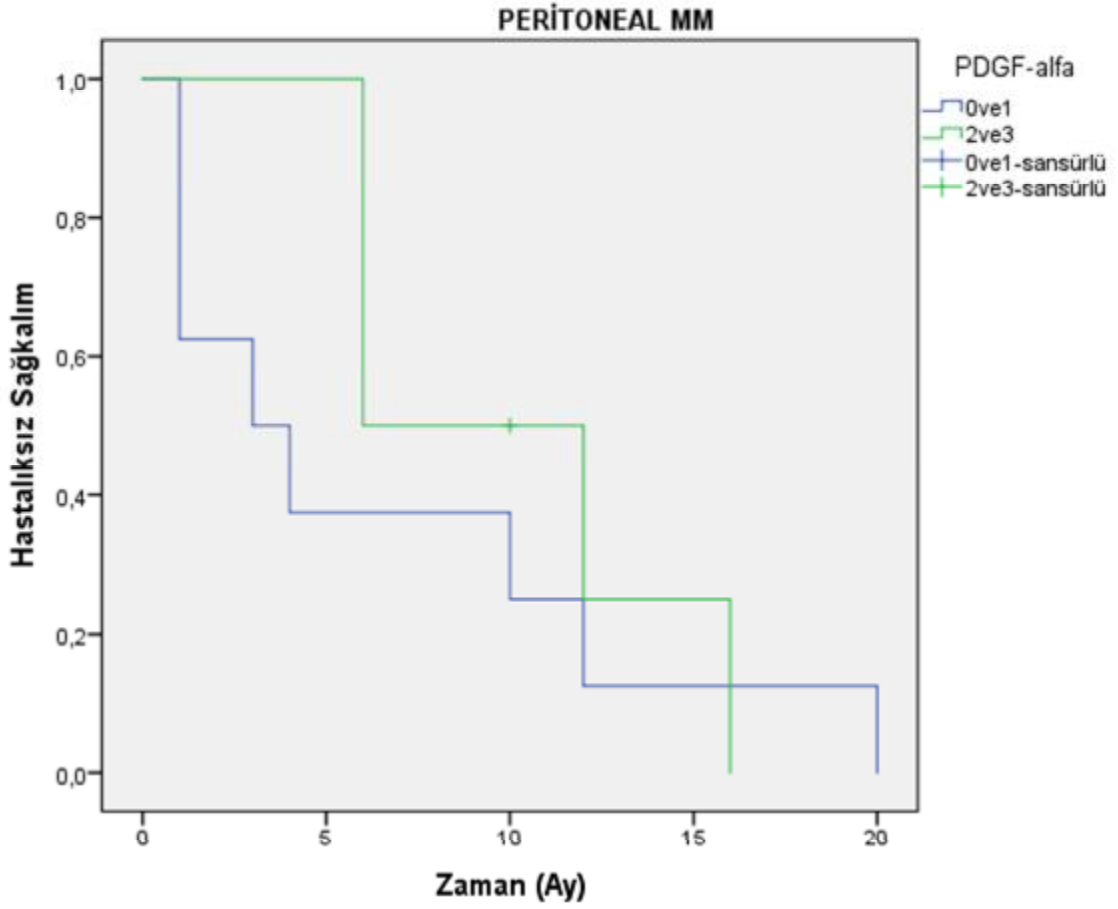
Şekil 64: Peritoneal MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım-1

Ortanca genel sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise (3+) olan grubun ortanca genel sağkalımı 24 ay, (2+) olan grubun ise 12 ay olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,049$). Analiz Şekil-65'te verilmiştir.



Şekil 65: Peritoneal MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım-2

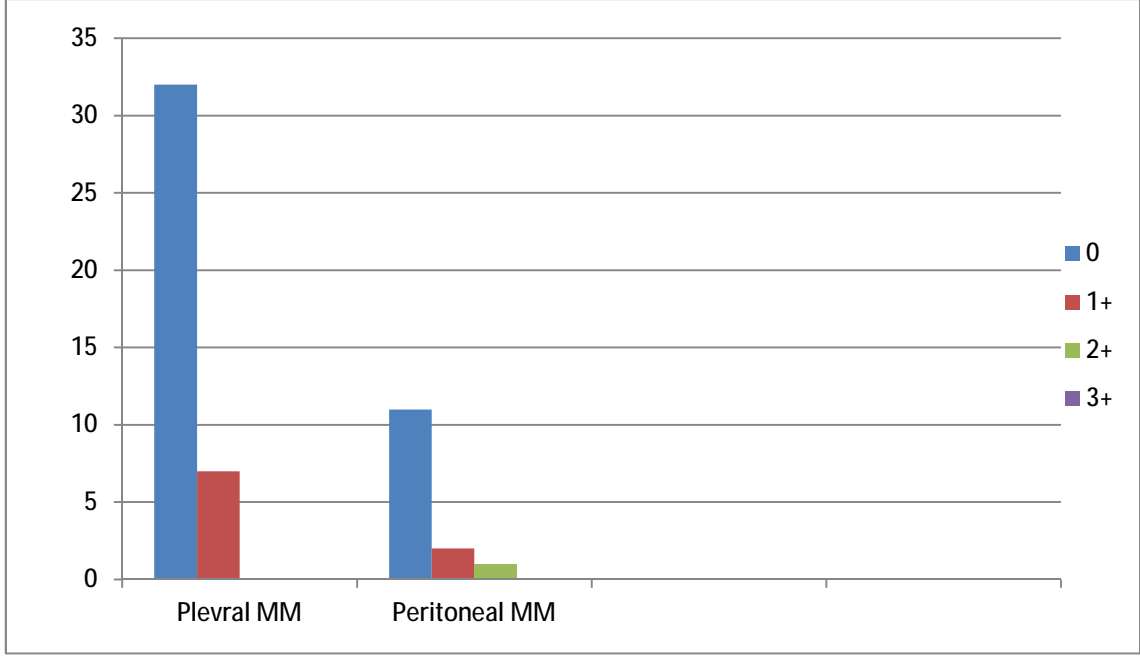
Peritoneal mezotelyomada ortanca hastalıksız sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastalıksız sağkalımı 3 ay; ikinci grubun ise 6 ay olup hastalıksız sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,360$). Analiz Şekil-66'da verilmiştir. Dört grubun hastalıksız sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 66:Peritoneal MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım

4.2.14. P13k/Akt Ekspresyonuna Göre Sağkalım

Olguların parafin bloklarında PI3K/AKT için nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Boyanan hücre oranına göre negatif (0), %0-20 arası zayıf (1+), %20-60 arası orta derecede (2+), %60-100 arası ise kuvvetli (3+) olarak değerlendirildi. Plevral ve peritoneal olgularda PI3K/AKT ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı Şekil-67 ve Tablo-12'de gösterilmiştir.

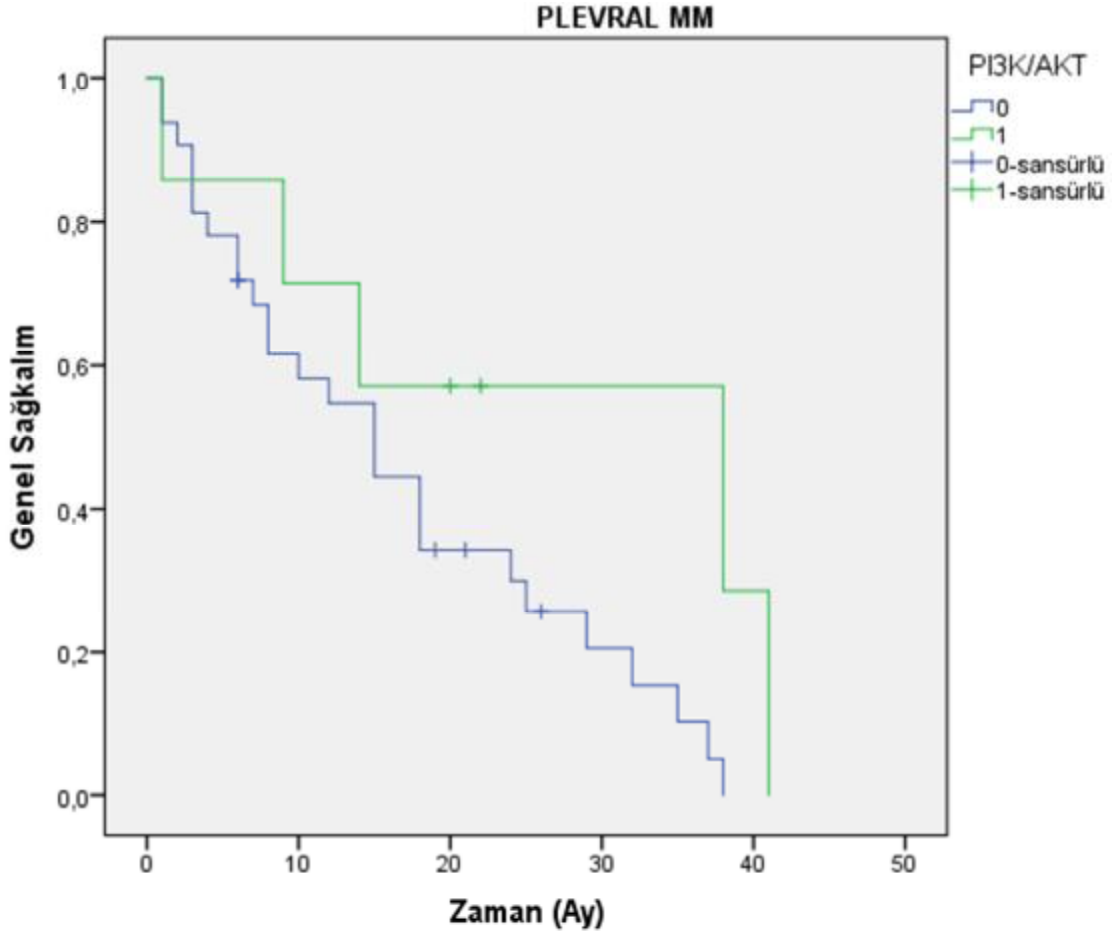


Şekil 67:PI3K/AKT ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı

Tablo 12: PI3K/AKT ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı

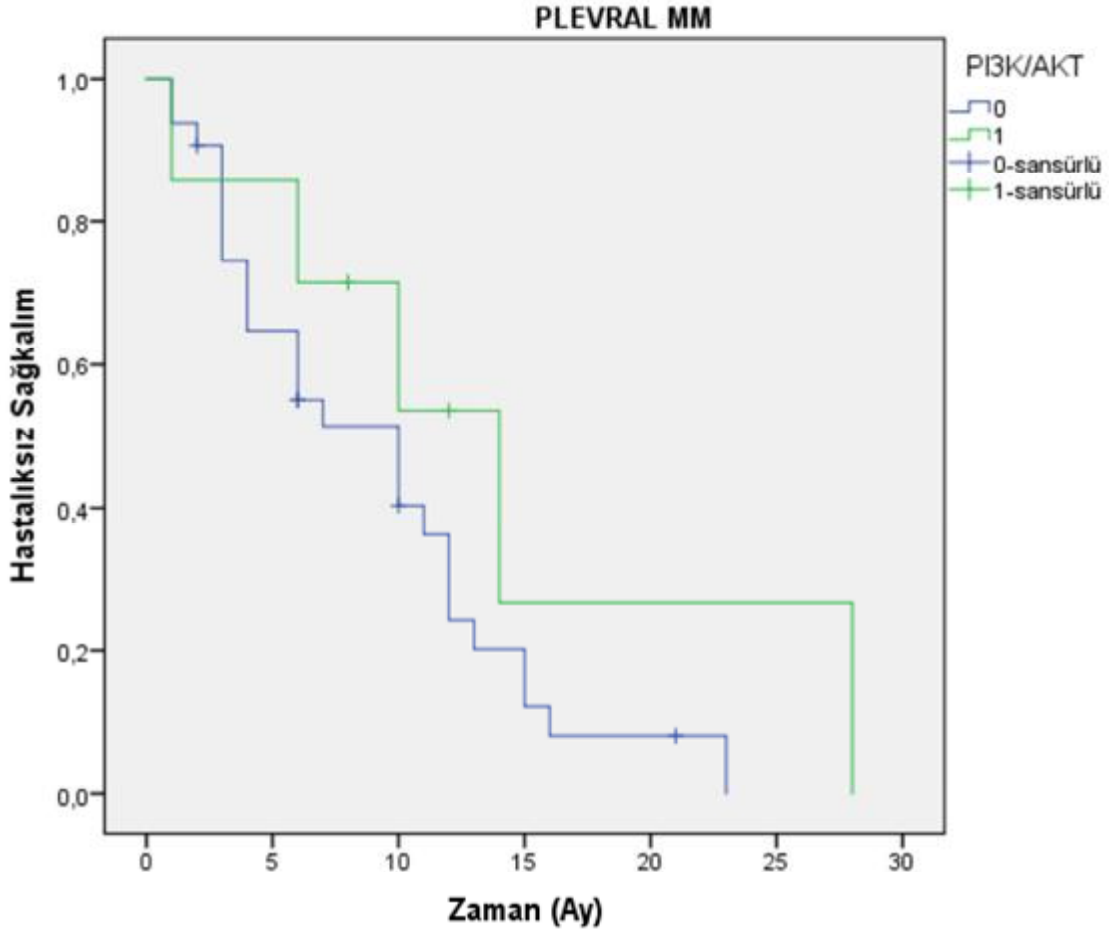
	PLEVRAL MM	PERİTONEAL MM
PI3K/AKT EKSPRESYONU	Sayı (%)	Sayı (%)
NEGATİF (0)	32 (82,1)	11 (78,6)
ZAYIF (+1)	7 (17,9)	2 (14,3)
ORTA (+2)	0 (0)	1 (7,1)
KUVVETLİ (+3)	0 (0)	0 (0)

Plevral mezotelyoma olgularında ortanca genel sağkalım PI3K/AKT ekspresyonuna göre (0) ve (1+) olan iki grup halinde incelendiğinde (0) olan grubun 15 ay, (1+) olan grubun 38 ay olduğu görüldü. İki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0,075$). Analiz Şekil-68'de gösterilmiştir.



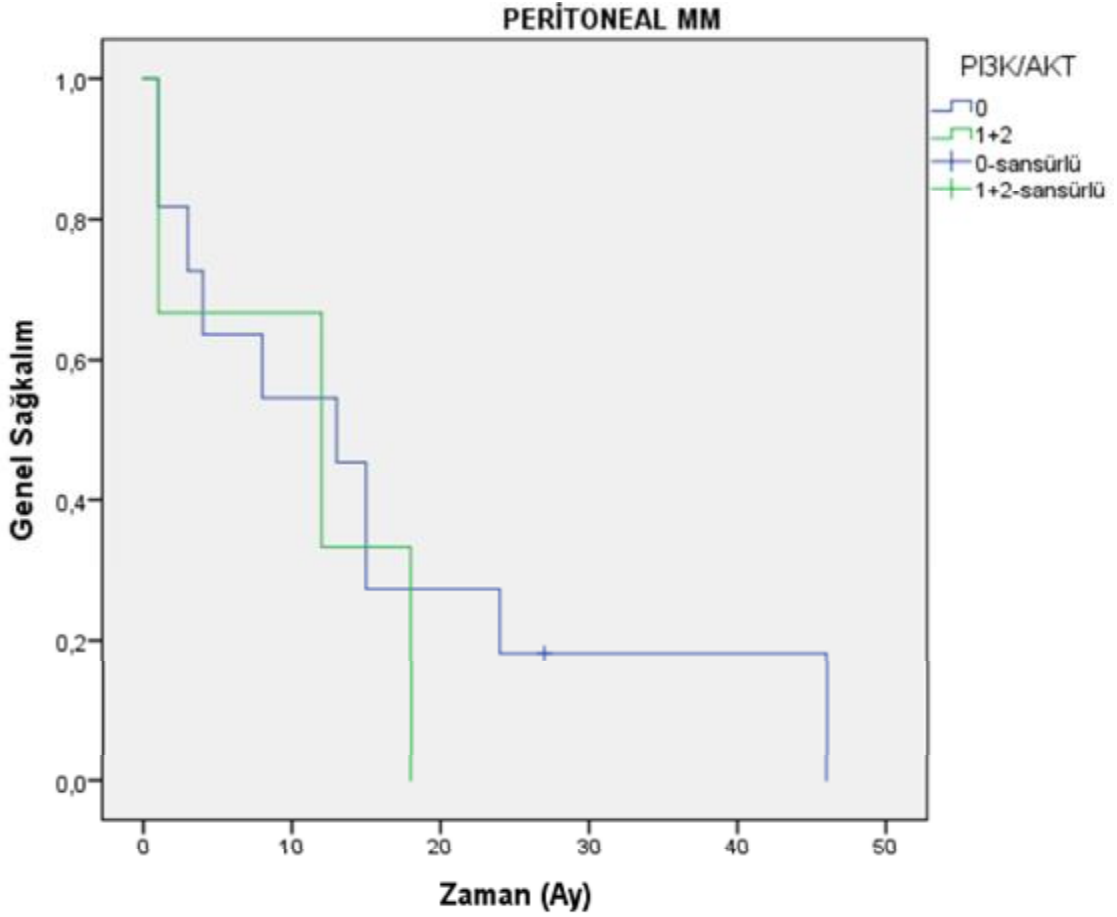
Şekil 68:Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım

Plevral mezotelyoma olgularında ortanca hastaliksız sağkalım PI3K/AKT ekspresyonuna göre (0) ve (1+) olan iki grup halinde incelendiğinde (0) olan grubun 10 ay, (1+) olan grubun 14 ay olduğu görüldü. İki grup arasında hastaliksız sağkalım açısından anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0,187$). Analiz Şekil-69'da gösterilmiştir.



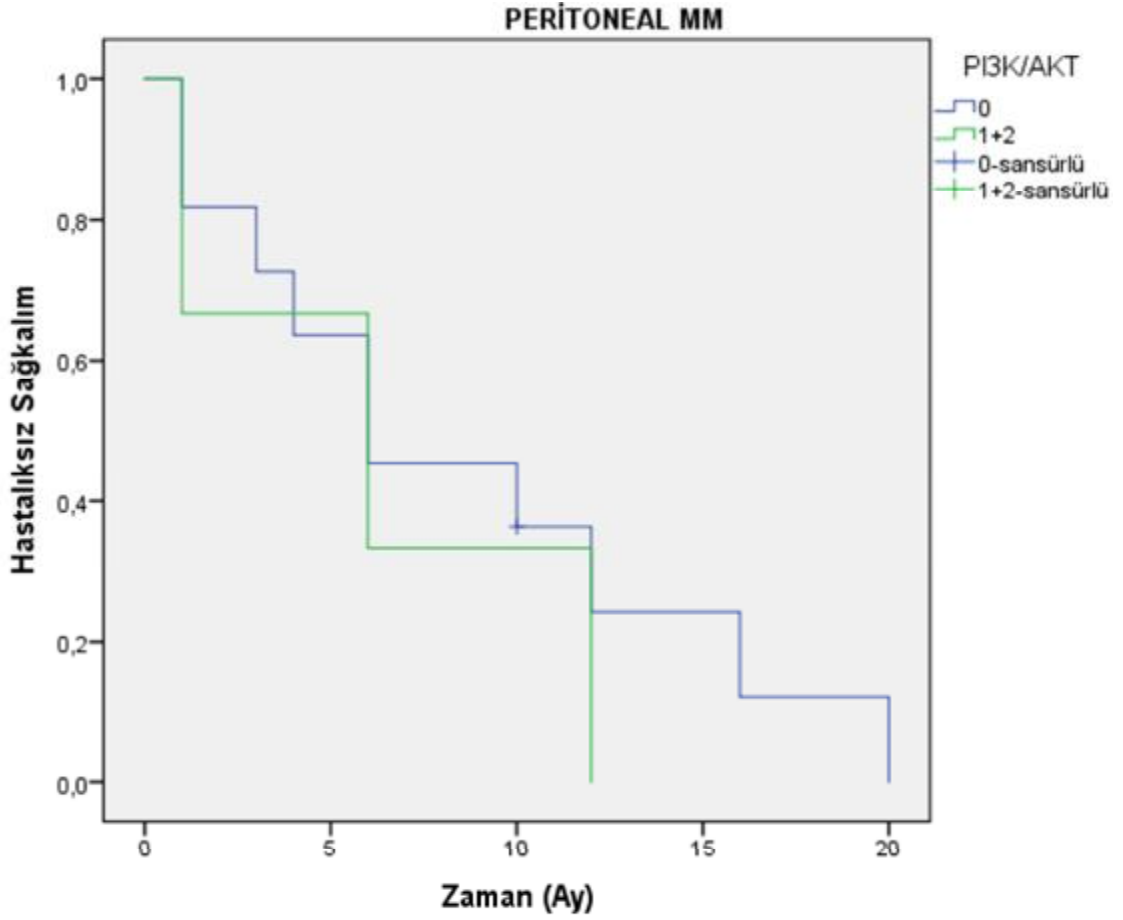
Şekil 69:Plevral MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım

Peritoneal mezotelyoma olgularında ortanca genel sağkalım PI3K/AKT ekspresyonuna göre (0) ile (1+ ; 2+) olan iki grup halinde incelendiğinde (0) olan grubun 13 ay, (1+ ; 2+) olan grubun 12 ay olduğu görüldü. İki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0,543$). Analiz Şekil-70'te verilmiştir. Üç grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 70:Peritoneal MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre genel sağkalım

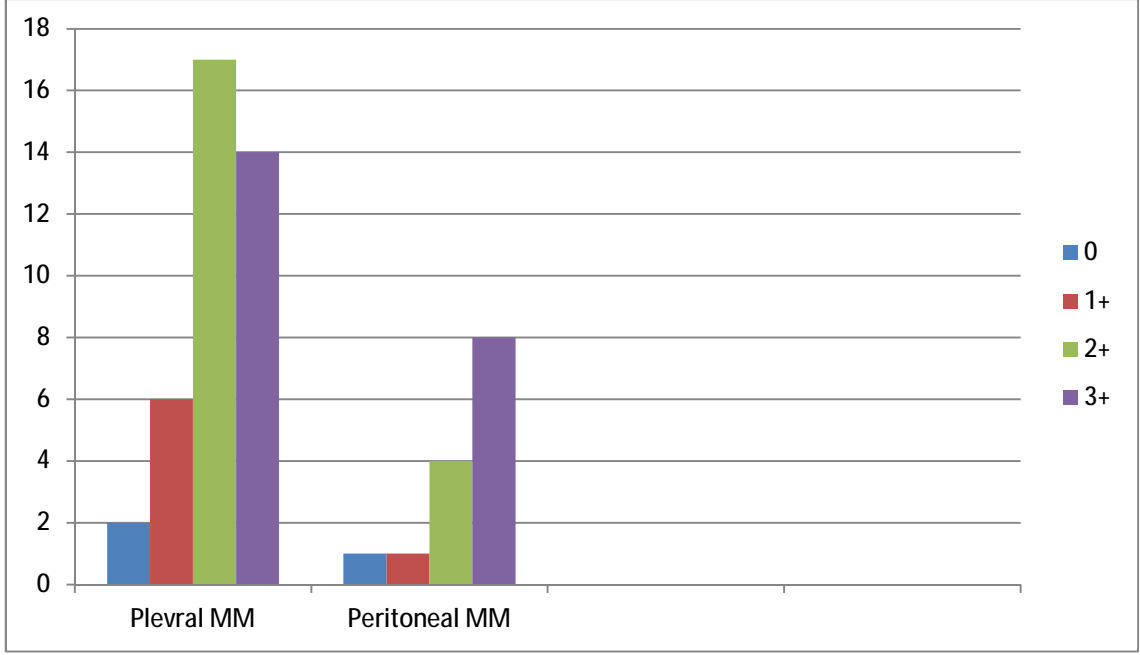
Peritoneal mezotelyoma olgularında ortalama hastalıksız sağkalım PI3K/AKT ekspresyonuna göre (0) ile (1+ ; 2+) olan iki grup halinde incelendiğinde (0) olan grubun 6 ay, (1+ ; 2+) olan grubun yine 6 ay olduğu görüldü. İki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0,602$). Analiz Şekil-71'de verilmiştir. Üç grubun hastalıksız sağkalım açısından ikili karşılaştırmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 71: Peritoneal MM olgularında PDGFR-alfa ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım

4.2.15. mTOR Ekspresyonuna Göre Sağkalım

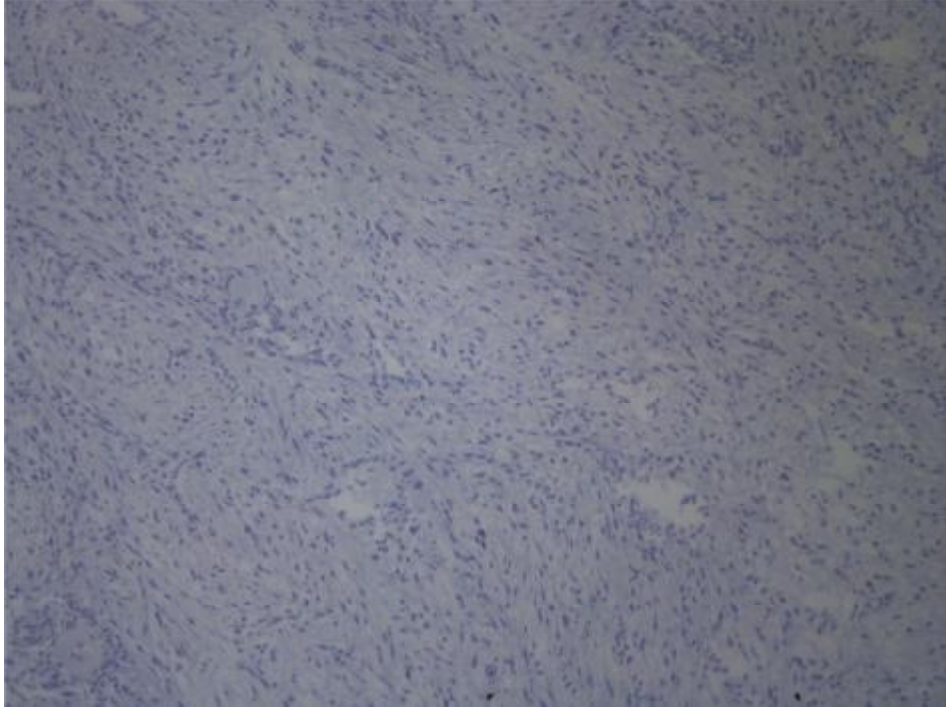
Olguların parafin bloklarında mTOR genelde membranöz boyanmakla birlikte sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma şiddetine göre negatif (0), zayıf (+1), orta derecede (+2) ve kuvvetli (+3) olarak derecelendirildi (Resim 11-14). Plevral ve peritoneal olgularda mTOR ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı Şekil-72 ve Tablo-13'de gösterilmiştir.



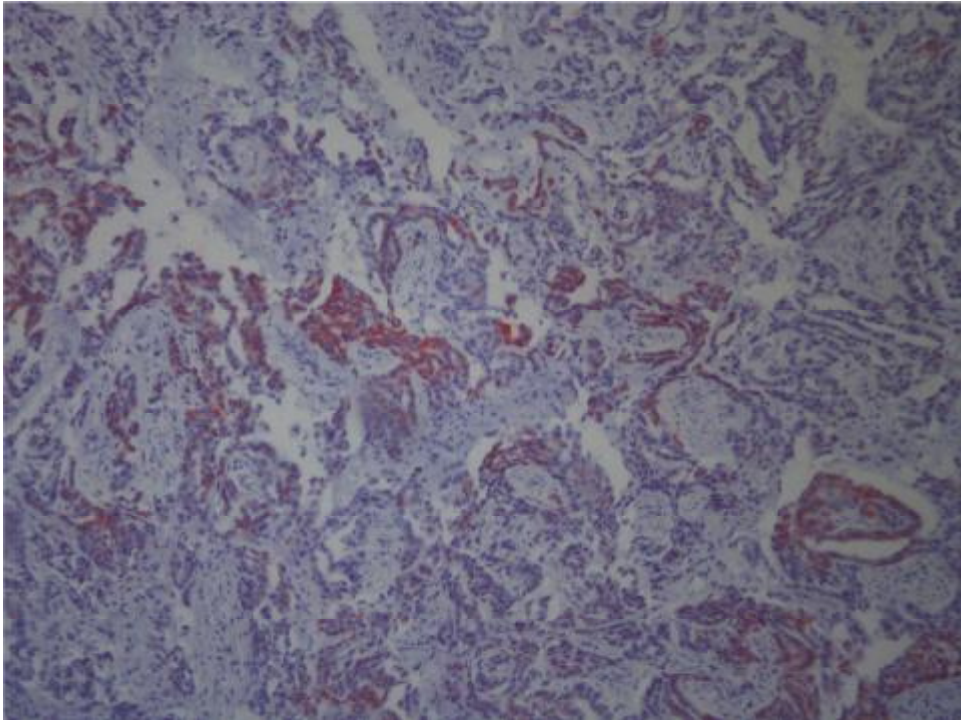
Şekil 72:mTOR ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı

Tablo 13: mTOR ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı

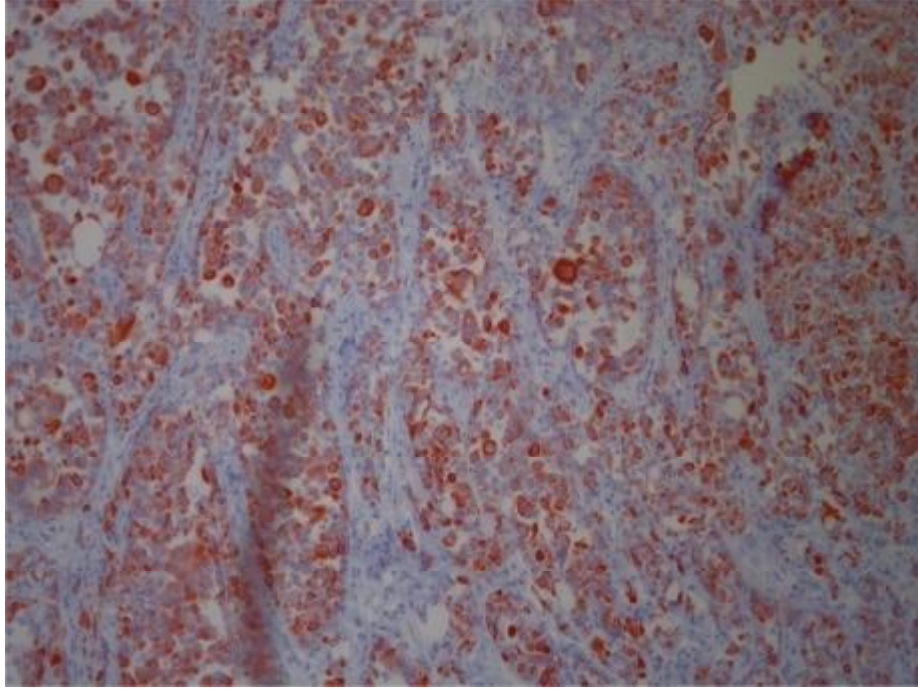
	PLEVRAL MM	PERİTONEAL MM
mTOR EKSPRESYONU	Sayı (%)	Sayı (%)
NEGATİF (0)	2 (5,1)	1 (7,1)
ZAYIF (+1)	6 (15,4)	1 (7,1)
ORTA (+2)	17 (43,6)	4 (28,6)
KUVVETLİ (+3)	14 (35,9)	8 (57,1)



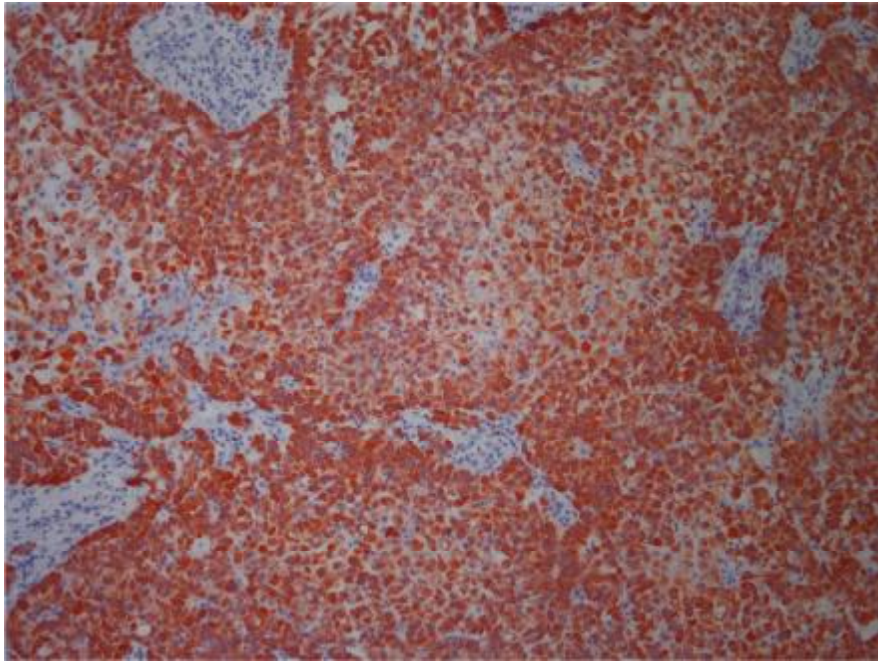
Resim 11. mTOR ekspresyonu 0 (negatif)



Resim 12. mTOR ekspresyonu 1+ (zayıf)

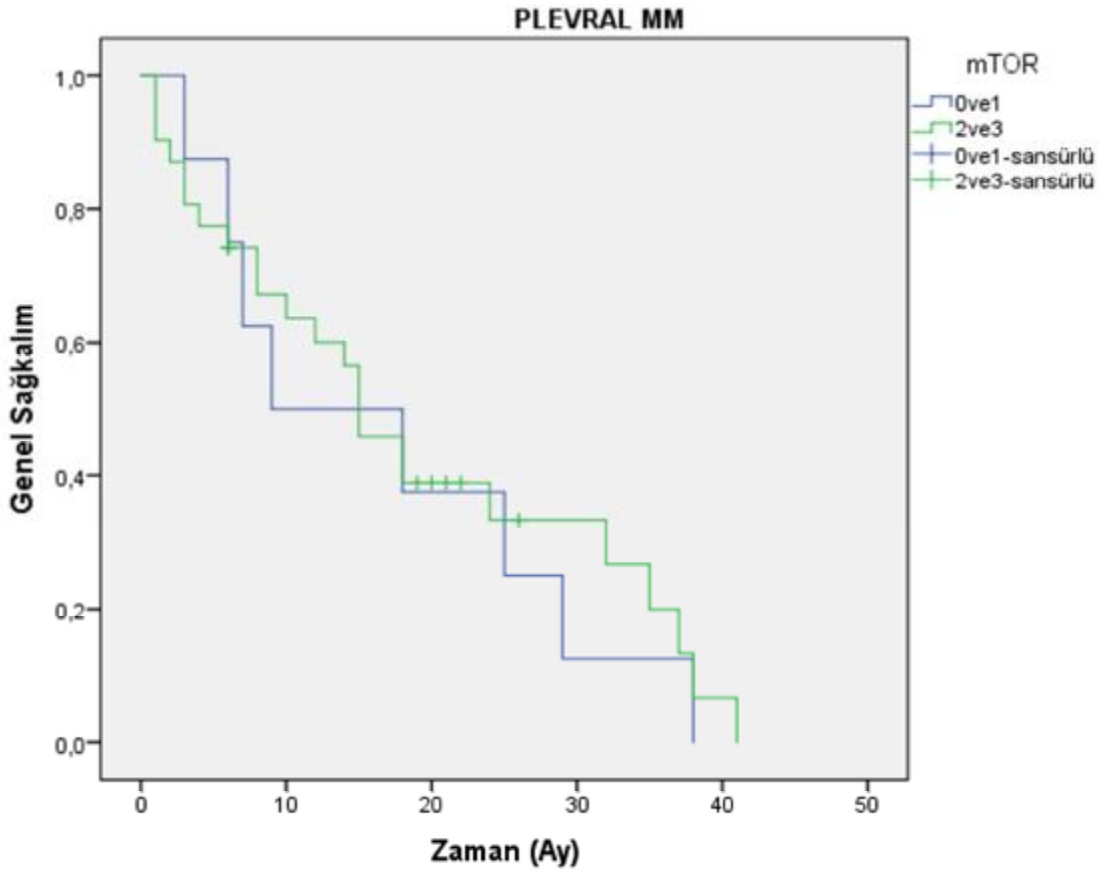


Resim 13. mTOR ekspresyonu 2+ (orta derecede)



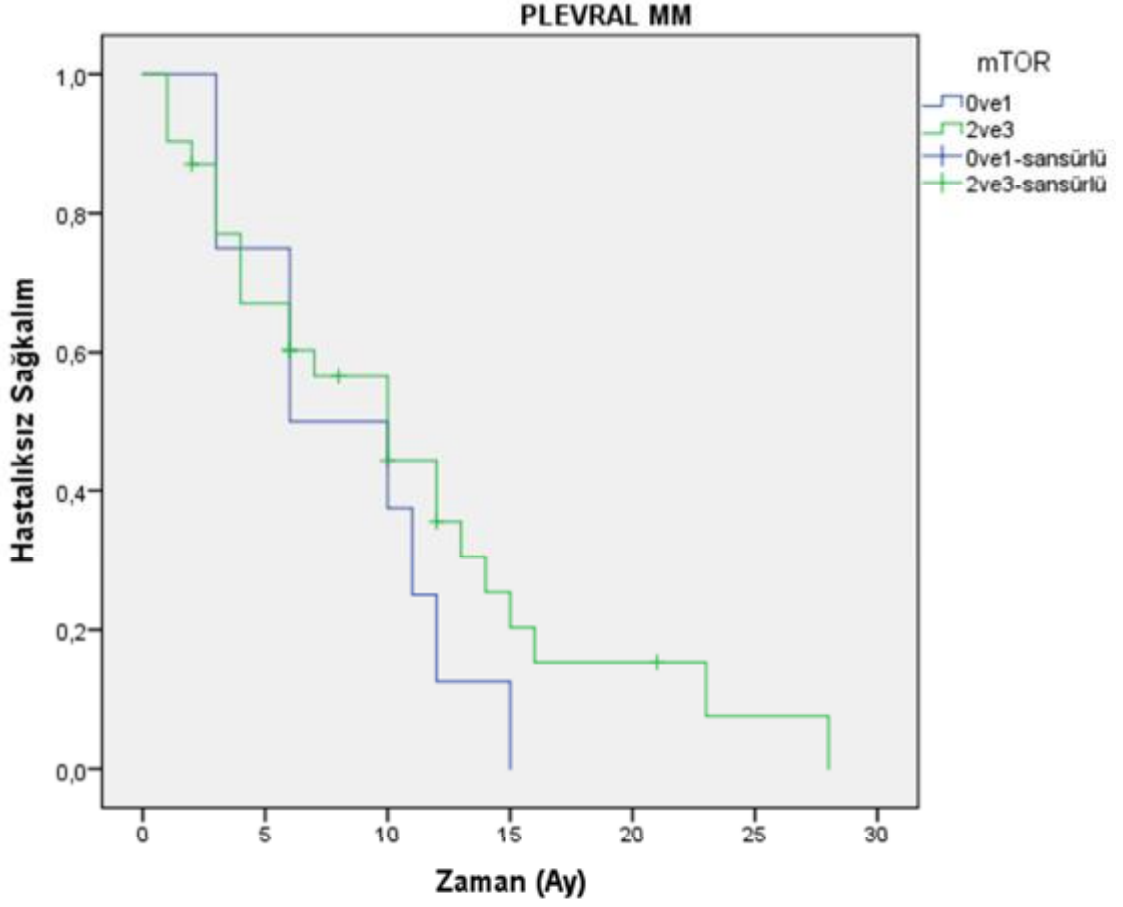
Resim 14. mTOR ekspresyonu 3+ (kuvvetli)

Plevral mezotelyomada ortanca genel sağkalım mTOR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 9 ay; ikinci grubun ise 15 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,674$). Analiz Şekil-73'te verilmiştir. Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



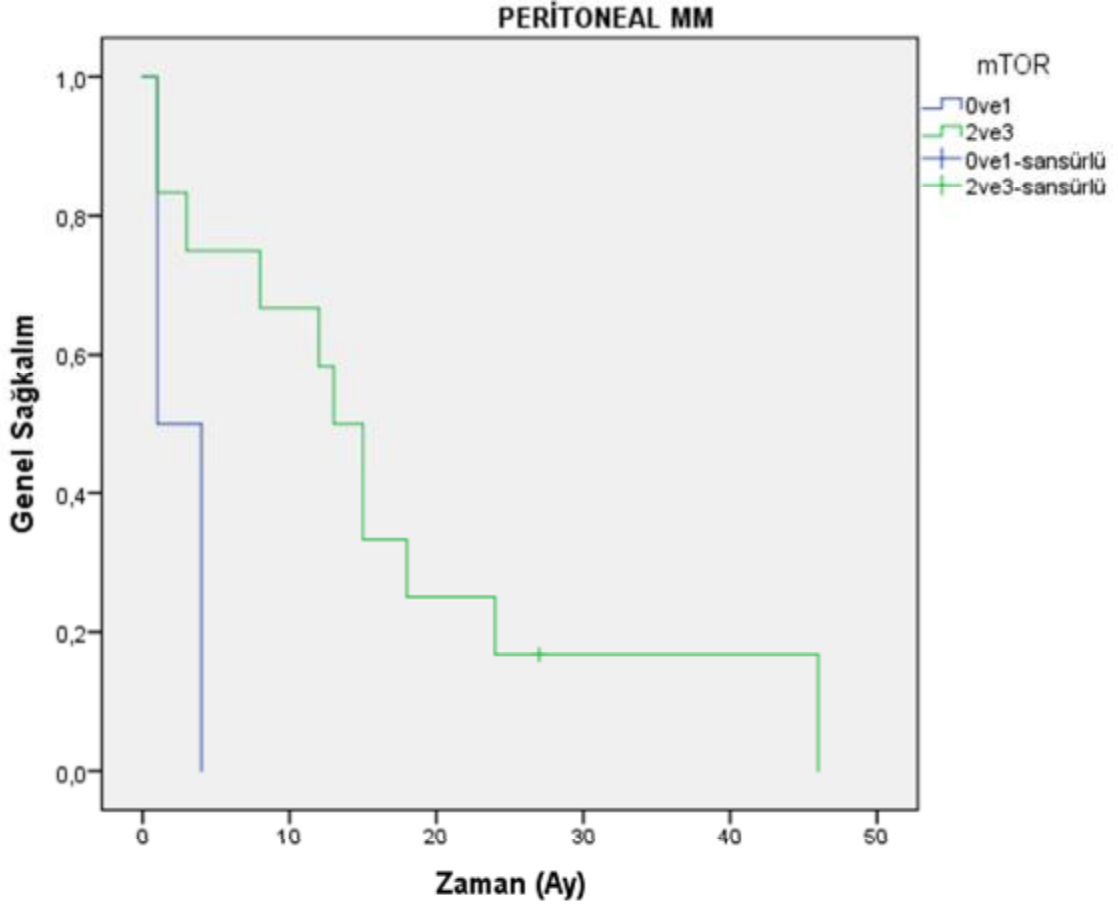
Şekil 73: Plevral MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre genel sağkalım

Plevral mezotelyomada ortanca hastaliksız sağkalım mTOR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastaliksız sağkalımı 6 ay; ikinci grubun ise 10 ay olup hastaliksız sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,325$). Analiz Şekil-74'te verilmiştir. Dört grubun hastaliksız sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).



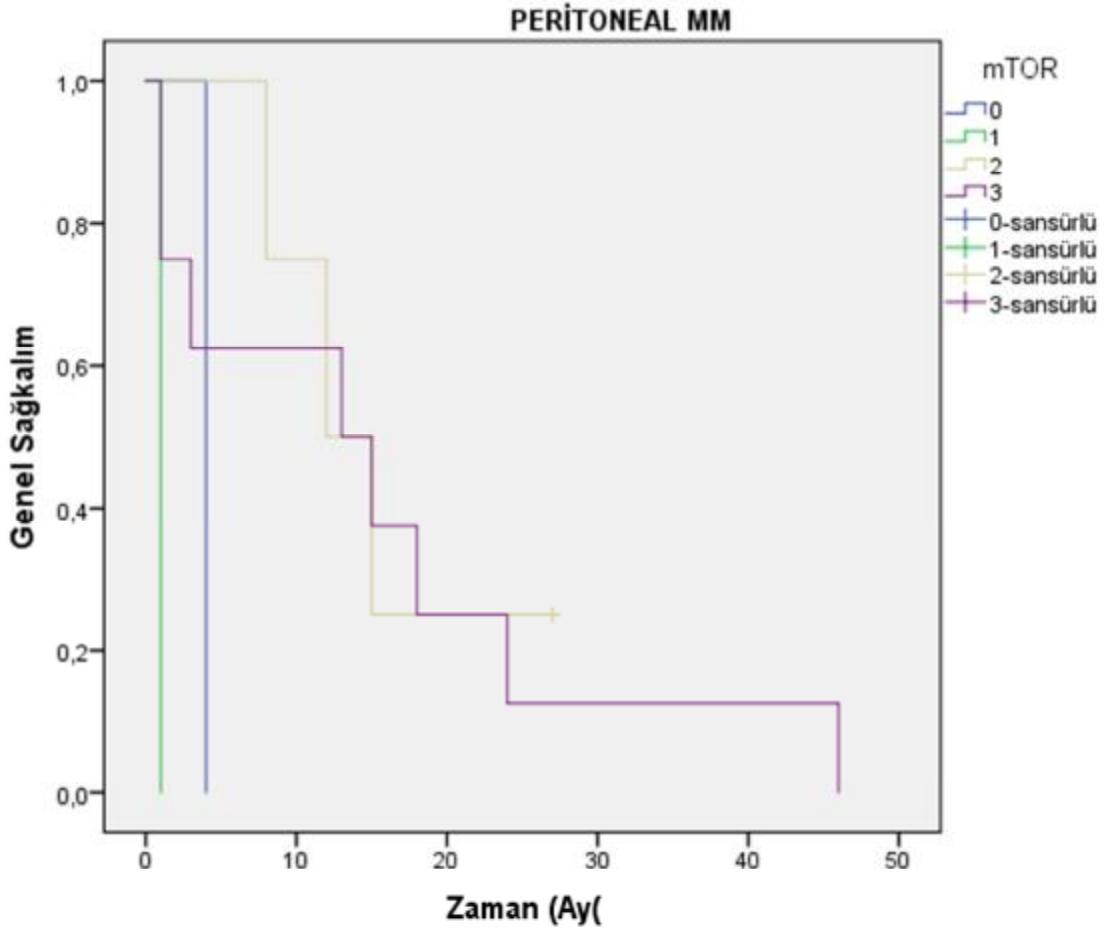
Şekil 74: Plevral MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım

Peritoneal mezotelyomada ortanca genel sağkalım mTOR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 1 ay; ikinci grubun ise 13 ay olup genel sağkalım açısından ikinci grubun anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,047$). Analiz Şekil-75'te verilmiştir.



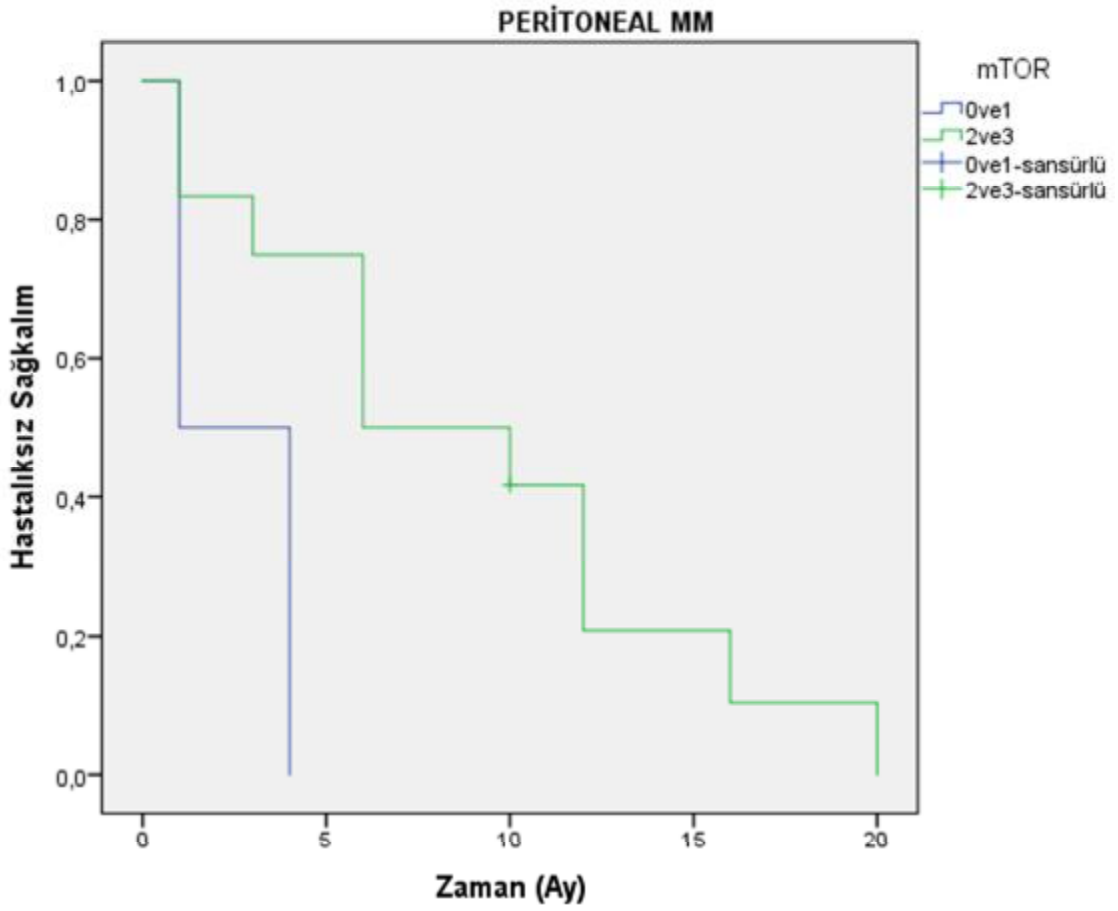
Şekil 75: Peritoneal MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre genel sağkalım - 1

Ortanca genel sağkalım mTOR ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise (2+) olan grubun ortanca genel sağkalımı 12 ay, (1+) olan grubun ise 1 ay olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,046$). Yine (2+) olan grubun, ortanca sağkalımı 4 ay olan (0) grubuna anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,046$). Analiz Şekil-76'da verilmiştir.



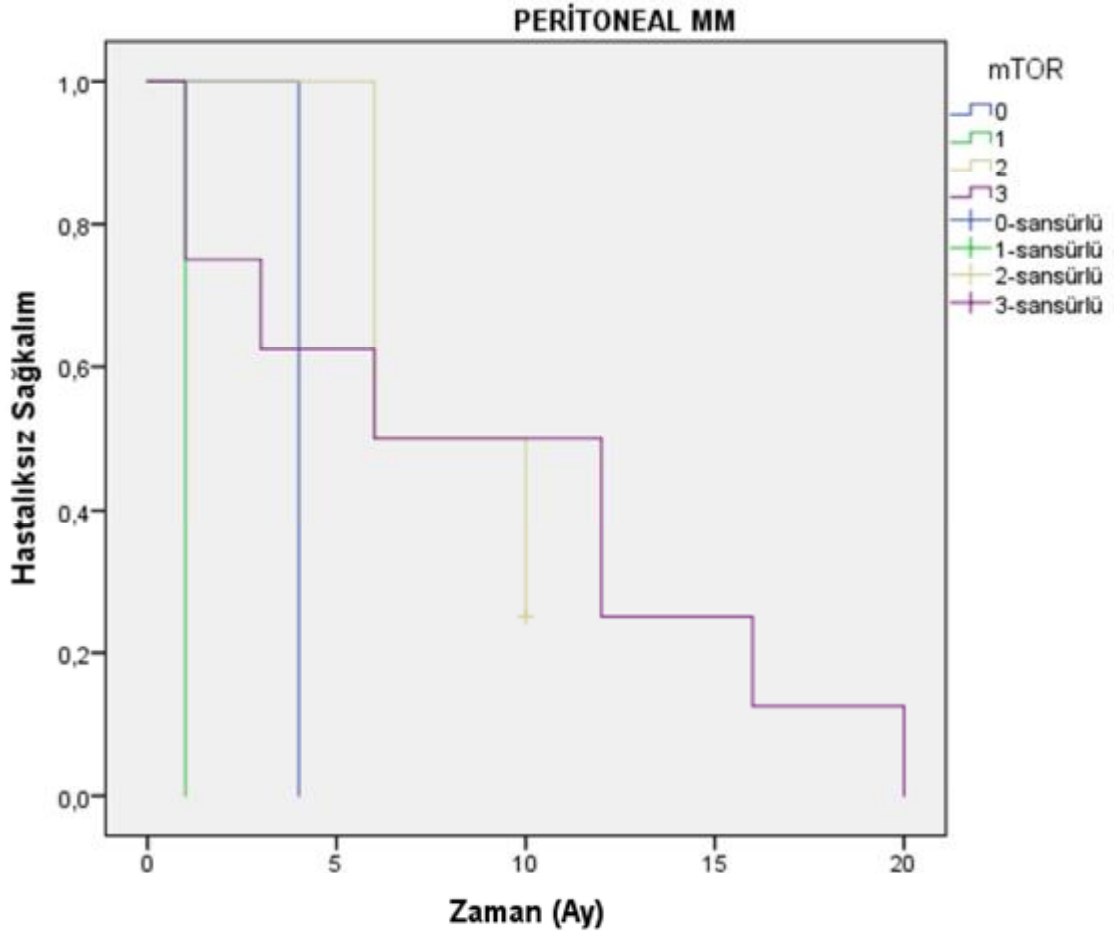
Şekil 76: Peritoneal MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre genel sağkalım - 2

Peritoneal mezotelyomada ortanca hastalıksız sağkalım mTOR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastalıksız sağkalımı 1 ay; ikinci grubun ise 6 ay olup hastalıksız sağkalım açısından ikinci grubun anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,047$). Analiz Şekil-77'de verilmiştir.



Şekil 77: Peritoneal MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım-1

Ortanca hastaliksız sağkalım mTOR ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise (2+) olan grubun ortanca hastaliksız sağkalımı 6 ay, (1+) olan grubun ise 1 ay olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,046$). Yine (2+) olan grubun, ortanca hastaliksız sağkalımı 4 ay olan (0) grubuna anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,046$). Analiz Şekil-78'de verilmiştir.



Şekil 78: Peritoneal MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım-2

5. TARTIŞMA

Malign mezotelyoma plevra, periton, tunica vajinalis ve perikard gibi seröz yüzeylerden kaynaklanan agresif seyirli bir tümördür (1,2). MM görülme yaşı 50-70 arasındadır (25). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde ortanca tanı yaşı 58 idi.

1960 yılında Wagner tarafından Güney Afrika'daki 33 mezotelyoma olgusunda asbest maruziyetinin saptanmasıyla asbest-mezotelyoma ilişkilendirilmesi ilk kez yapılmış oldu (26). Asbest maruziyeti peritoneal mezotelyomada da etiolojide yer almakla birlikte hastalığın gelişimi için daha yüksek kümülatif maruziyet gerekmektedir (10,11). Asbestin endüstride kullanımı mesleki maruziyeti ortaya çıkarmaktadır. Bu maruziyetin erkeklerde daha fazla olmasından ötürü malign mezotelyoma erkeklerde kadınlara oranla 3-5 kat fazla görülmektedir (22). Çalışmamıza alınan olguların 24'ünde (%45,3) asbest maruziyeti öyküsü mevcutken, 29 hastada (%54,7) maruziyete dair öykü yoktu. Mesleki maruziyeti olan olgu bulunmamaktaydı. Plevral MM olgularında Asbest maruziyet öyküsü olan grubun ortanca genel sağkalımı, maruziyet bulunmayan gruba göre daha kısaydı, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,367$). Aynı tablo plevral olguların hastalıksız sağkalımı ve peritoneal olgularda genel ve hastalıksız sağkalım açısından da geçerliydi ($p>0,05$). Bu durum asbest maruziyeti öyküsü vermeyen ancak beyaz toprak kullanımının yaygın olduğu bölgelerde yaşamış olguların da çevresel maruziyete uğramış olabileceklerini düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların 27'si (%50,9) kadın, 26'sı (%49,1) erkek idi. Kadın ve erkekler arasında plevral ve peritoneal mezotelyomalarda genel ve hastalıksız sağkalım incelendiğinde iki grubun dört karşılaştırmada da birbirine anlamlı istatistiksel üstünlüğü saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızdaki tüm olgulara bakıldığında sigara içen 22 (%41,5), içmeyen 31 (%58,5) kişiydi. Erkekler %65,4 kadınlara ise %18,5 oranında sigara kullanıyordu. Plevral mezotelyoma olgularında sigara içenlerin ortanca genel sağkalımı 12 ay, içmeyenlerin 18 ay olarak bulundu. Sigara içen grubun genel sağkalımı daha kısa olmasına rağmen anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi. ($p=0,657$). Benzer durum plevral olguların hastalıksız sağkalımı ve peritoneal olgularda genel ve

hastaliksız sağkalım açısından da geçerliydi ($p>0,05$). Bunun nedeni çalışmadaki hasta sayısının az olması olabilir.

Çalışmaya alınan 53 mezotelyoma olgusunun 39'u (%73,6) plevral, 14'ü ise (%26,4) peritonealdi. Malign plevral mezotelyomada genel sağkalımın serilerde değişmekle birlikte 6-17 ay arasında olduğu gösterilmiştir (12,13,14). Bizim alışmamızda da literatürle benzer şekilde ortanca genel sağkalım 15 ay, ortalama genel sağkalım 15,8 ay olarak bulundu. Peritoneal mezotelyomada ise ortanca genel sağkalım çoğunlukla 12 aydan kısadır (204,205,206). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ortanca genel sağkalım peritoneal mezotelyomalı olgularda 12 ay olarak bulundu. Çalışmamızda ortanca genel sağkalım açısından plevral ve peritoneal olguların birbirine üstünlüğü mevcut değildi ($p=0,559$). Bu durum ortanca hastaliksız sağkalım açısından bakıldığında da aynı şekildeydi ($p=0,432$).

MPM'de histolojik alt tiplerin sağkalım üzerine etkisinin incelendiği birçok çalışmada epitelyal histolojinin diğer tiplere üstünlüğü grlmştir (138,207,208,209). Bizim alışmamızda plevral mezotelyoma olgularının histolojik alt tiplere göre dağılımı incelendiğinde 29 (%74,4) olgunun epitelyal, 2 (%5,1) olgunun sarkomatöz, 8 (%20,5) olgunun ise bifazik tipte olduğu görüldü. Epitelyal ve bifazik tip olguların ortanca genel sağkalımı 15 ay, sarkomatöz tipteki olguların 12 ay saptanmış olup gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,508$). Hastaliksız sağkalım incelendiğinde de anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,824$). Diğer çalışmalarla olan bu farklılığın sebebi bifazik ve sarkomatöz olguların epitelyal tip olgulara göre çalışmamızda oldukça az sayıda bulunması olabilir. Çalışmamızdaki peritoneal mezotelyoma olgularının histolojik alt tiplere göre dağılımı incelendiğinde 12 (%85,7) olgunun epitelyal, 2 (%14,3) olgunun bifazik olduğu görülüyordu. Sarkomatöz tipte olgu bulunmuyordu. Epitelyal tip olguların ortanca genel sağkalımı 13 ay, bifazik tipteki olguların ise 1 ay olup sağkalım açısından epitelyal tip olguların istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,005$). Bu stnlk hastaliksız sağkalımda da epitelyal tip lehineydi ($p=0,005$).

MPM'de hastalığın evresi de sağkalım açısından byknm taşıtmaktadır. Rusch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Evre 1 ve 2 olgularda genel sağkalım 33,8 ay; Evre 3 ve 4 olgularda ise 10 ay olmuştur (155). Bizim alışmamızda da benzer şekilde plevral mezotelyoma olgularında evrenin genel sağkalıma etkisi incelendiğinde

olguların 8'inin (%20,5) Evre (1-2) , 31'inin (%79,5) Evre (3-4) olduğu görüldü. Ortanca genel sağkalıma bakıldığında Evre (1-2) olguların 32 ay, Evre (3-4) olguların 10 ay yaşadığı ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel farkın varlığı gösterildi (p=0,01). Çalışmamızda ilk grubun hastaliksız sağkalım açısından da anlamlı istatistiksel üstünlüğünün bulunduğu tespit edildi (p=0,013)

Çalışmamıza alınan peritoneal MM olgularının 2'si (%14,3) peritona sınırlı, 12'si (%85,7) ise metastatiktir. Peritona sınırlı hastaların ortanca genel sağkalımı 13 ay, metastatik hastaların ise 8 ay bulunmuş olup iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0,904). Bu durum hastaliksız sağkalımda da benzer saptanmıştır (p=0,903). Çalışmanın oldukça az sayıda peritoneal MM hastası ile yapılmış olması ve uygulanan tedavi yöntemlerinin sağkalımda belirgin iyileşme sağlayamaması bunun nedeni olabilir.

MPM'de uygulanan cerrahi yöntemler içinde parsiyel plörektomi, plevral biyopsi, plörodezis gibi palyatif yöntemlerle birlikte total plörektomi ve radikal ekstraplevral pnömonektomi gibi terapötik yaklaşımlar da bulunmaktadır (138). Metin ve arkadaşları (210) tarafından yapılan bir çalışmada 92 MPM olgusu retrospektif olarak incelenmiştir. Bu olgulardan 9'una (%9,7) ekstraplevral pnömonektomi, 19'una (%20,6) total dekortikasyon, 6'sına (%6,5) parsiyel dekortikasyon yapıldığı görülmüştür. Ortanca genel sağkalım süreleri incelendiğinde EPP yapılanların 18 ay, total dekortikasyon yapılanların ise 15 ay olduğu ancak iki grup arasında anlamlı istatistiksel üstünlük olmadığı saptanmıştır. Rusch ve arkadaşlarının (211) bir çalışmasında ise 115 hastaya EPP, 59 hastaya total dekortikasyon uygulanmış, genel sağkalım süreleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer bir sonuç elde edildi. Cerrahi yapılmayan olgularda ortanca genel sağkalım 6 ay, parsiyel dekortikasyon yapılanlarda 9 ay, total dekortikasyon yapılanlarda 24 ay, ekstraplevral pnömonektomi yapılanlarda ise 29 ay bulundu. İstatistiksel olarak bakıldığında ekstraplevral pnömonektomi (EPP) yapılan olgularla, herhangi bir cerrahi işlem yapılmayan olgular arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptandı (p=0,042). Yine EPP yapılan olguların parsiyel dekortikasyon yapılan olgularla karşılaştırılmasında EPP yapılan olguların daha uzun sağkalıma sahip olduğu görüldü (p=0,05). EPP yapılan olgular total dekortikasyon yapılan olgulara göre daha uzun ortanca genel sağkalıma sahipti , ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı

değildi ($p=0,712$). Plevral MM olgularında cerrahi yöntemlere göre hastaliksız sağkalım incelendiğinde de benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda incelenen 14 malign peritoneal mezotelyoma olgusunun 6'sına (%42,9) omentektomi uygulanmıştır. Omentektomi uygulanan hastaların ortanca genel sağkalımı 12 ay, uygulanmayanların ise 8 ay olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildir ($p=0,131$). Benzer tablo hastaliksız sağkalıma etki incelendiğinde de görüldü ($p=0,168$). Çalışmanın oldukça az sayıda peritoneal MM hastası ile yapılmış olması ve hastaların büyük çoğunluğunun metastatik olması bu tablonun nedeni olabilir.

MPM'de birçok tek ajan ve kombinasyon kemoterapileri kullanılmıştır (141). Tek ajan tedavilerde cevap oranı sıklıkla %20'nin altındadır (132,141). Sisplatin birçok kanserin tedavisinde kullanılan potent bir kemoterapötik ajandır (147). DNA sarmalında yerel kıvrımlanmalar ve açılmalar gerçekleştirerek hücre zedelenmesi oluşturur, apoptozis düzeyindeki değişikliklerle etkisini gösterir (148). 2001 yılında yayımlanan bir meta analizde sisplatinin en etkili tek ajan tedavi olduğu gösterilmiştir (149). Pemetrexet, timidin ve pürin nükleotidlerinin de novo biyosentezi için folat bağımlı önemli enzimlerden olan dihidrofolat redüktaz (DHFR), glisinamid ribonükleotid formiltransferaz (GARFT) ve timidilat sentazı (TS) inhibe eden çok hedefli antifolat ajandır (121). MPM'de yapılan randomize çalışmalarda pemetrekset-sisplatin kombinasyonu en etkili tedavi seçeneği olarak gösterilmiştir. (150). Hazarika ve arkadaşlarının (150) tek ajan sisplatinle, pemetrekset-sisplatin kombinasyonunu karşılaştırdığı bir diğer çalışmada pemetrekset-sisplatin grubunda ortalama yaşam süresi 12,1 ay sadece sisplatin alan grupta ise 9,3 ay bulunmuştur. Benzer şekilde raltitrekset-sisplatin kombinasyonunun tek ajan sisplatinle karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise kombinasyon verilen grup 11,4 ay tek ajan sisplatin alan grup 8,8 ay yaşamıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (212).

Çalışmamızda plevral mezotelyoma olgularının 27'si (%69,2) birinci basamak kemoterapi almıştır. Birinci basamak kemoterapi alan olguların 21'i (%77,8) pemetrexet + sisplatin, 4'ü (%14,8) gemsitabin + sisplatin, 2'si (%7,4) pemetrexet + carboplatin tedavisi aldı. Ortanca genel sağkalım kemoterapi alan grupta 18 ay, almayan grupta ise 3 aydı ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,004$). Benzer tablo hastaliksız sağkalım açısından incelendiğinde de görüldü ($p=0,003$). İki grup arasında sağkalım açısından oluşan bu belirgin fark kemoterapinin

sağkalımı artırıcı etkisinin yanında kemoterapi almayan grubun düşük performans durumu ve ileri yaşta olmasının da etkili olduğunu düşündürmektedir. Olgulardan nüks gelişen ve performans durumu iyi olan 17 (%43,6) olguya ikinci basamak kemoterapi verildi. Bu olgulardan tek ajan vinorelbin alan 1 olgu (%5,88), gemsitabin + vinorelbin alan 1 olgu (%5,88), sisplatin + pemetrekset alan 2 olgu (%11,76), gemsitabin + karboplatin alan 2 olgu (%11,76) mevcuttu. Kalan 11 hasta (%64,7) ise gemsitabin + sisplatin kemoterapisi aldı. İkinci basamak kemoterapi alanların ortanca genel sağkalımı 29 ay, almayanların 7 ay olup iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0,001$). Bu durum hastalıksız sağkalım için de benzerdi ($p<0,001$).

Malign peritoneal mezotelyomada kemoterapi sıklıkla cerrahi için uygun olmayan olgularda kullanılır. Bu hasta popülasyonunda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada tek ajan pemetrekset alan grupta ortanca genel sağkalım 8,7 ay; pemetrekset-sisplatin kombinasyonu alan grupta ise 13,1 ay bulunmuş. Bu çalışmanın ışığında anrezektabl malign peritoneal MM olgularında başlangıç rejimi olarak pemetrekset-sisplatin kombinasyonu tercih edilmesi benimsenmiştir (196,197). Anrezektabl ve daha önce kemoterapi almamış hastalarda yapılan bir Faz II çalışmada ise 6 kür veya hastalık progresyonuna kadar pemetrekset-gemsitabin verilen hastalarda ortanca hastalıksız sağkalım 10,4 ay bulunmuş. Ancak hastaların %25'inde kemoterapi ilişkili toksisite gelişmesi uzun hastalıksız sağkalıma rağmen uygulanabilirliğini sınırlamıştır (198). Bizim çalışmamızda yer alan 14 olgunun malign peritoneal MM olgusunun 10'u (%71,4) birinci basamak kemoterapi almıştır. Bu hastaların 1'ine pemetrekset + karboplatin , 9'una ise pemetrekset +cisplatin kemoterapisi birinci basamakta uygulanmıştır. Birinci basamak kemoterapi alan olguların ortanca genel sağkalımı 15 ay, almayanların ise 1 ay olup, kemoterapi alan grubun sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü mevcuttur ($p=0,001$). Bu üstünlük hastalıksız sağkalımda da geçerliydi ($p=0,001$). Olgulardan nüks gelişen, birinci basamak tedaviye yanıtız olan ve performans durumu iyi olan olgulara ikinci basamak kemoterapi verildi. 7 olgudan 3'üne (%42,8) cisplatin + pemetrekset kalan 4 olguya ise cisplatin + gemsitabin kemoterapisi uygulanmıştır. İkinci basamak kemoterapi alan olguların ortanca genel sağkalımı 18 ay, almayanların ise 4 ay olup, kemoterapi alan grubun sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü mevcuttur ($p=0,014$). Yine hastalıksız sağkalımda da benzer bir üstünlük mevcuttu ($p=0,036$).

Fosfataz ve tensin homolog (PTEN), MMAC veya TEP1 olarak da bilinen, 10. kromozom üzerine 10q23 bölgesindeki PTEN tümör süpresör geni tarafından kodlanan hem protein hem lipid fosfatazdır (59,60,61). PTEN tümör süpresör geninin endometriyum, over, prostat, glioblastoma, meme ve akciğer kanserleri gibi çeşitli malignensilerde mutasyon ve delesyona maruz kaldığı gösterilmiştir (59,62-70). PTEN geninin germline mutasyonları; otozomal kalıtılan ve meme, tiroid tümörlerinde artmış riskle giden Cowden Sendromu ile ilişkilendirilmiştir (71,72,73). PTEN çeşitli sinyal iletim yollarında ve hücre büyüme sürecinde, hücre göçü ve apoptoziste etkili olmaktadır (74). İmmünohistokimyasal olarak PTEN negatifliğinin meme ve renal hücreli karsinomda kötü prognozla ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (75,76). Malign plevral mezotelyomada karşılatırmalı genomik hibridizasyon yöntemiyle kromozom 10 kayıpları saptanmıştır (77). Dolayısıyla MPM'de PTEN ekspresyonunun değerlendirilmesinin karsinogenezde bazı noktaları açıklığa kavuşturacağı düşünülmektedir (78).

Opitz ve arkadaşlarının 341 MPM olgusunun biyopsi parafin blokları üzerinde retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada PTEN ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak hastaların %62'sinde negatif olduğu ve tüm pozitif grupların (zayıf, orta, kuvvetli boyanma) negatif gruba göre sağkalımda üstün olduğu görüldü (78). Agarwal ve arkadaşlarının 86 MPM olgusu üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada hastaların %26,7 sinde PTEN ekspresyonunun negatif olduğu görülmüştür ancak diğer çalışmadan farklı olarak gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcut değildir (85). Bizim çalışmamızda ise MPM olgularının yalnızca %2,6'lık kısmında PTEN ekspresyonu negatifti. Olguların tamamına yakını (2+ ; 3+) (%97,4) olarak boyandı. PTEN ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 32 ay; ikinci grubun ise 15 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,705). Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi (p>0,05). Aynı tablo plevral mezotelyomada hastalısız sağkalım, peritoneal mezotelyomalarda genel ve hastalısız sağkalım incelendiğinde de görüldü (p>0,05). Bu durum çalışmadaki hasta sayısının kısıtlı olması ve bunların içinde de PTEN ekspresyonu negatif ve (1+) olguların yalnızca 2 adet olmasıyla ilişkili olabilir.

Fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3K), hücre içi bir lipid kinazdır (79). Heterodimer bir protein yapısında olup iki alt üniteden meydana gelir (80). Büyüme faktörü uyarısı altında PI3K, fosfatidilinozitol (4,5)-bifosfatı (PIP2) fosfatidilinozitol (3,4,5)-trifosfataza (PIP3) dönüştürür. Bu, AKT'yi fosforile eder ve aşağı sinyal kaskadının aktivasyonu ile hücre yaşam ve proliferasyonunu düzenler. PTEN proteini PIP3'ü PIP2'ye defosforile ederek AKT'nin fosforilasyonunu negatif olarak düzenler (81). Mezotelyomada PI3K/AKT/mTOR yolağının aktive olduğu bilinmektedir (84). MPM'de PTEN protein ekspresyonunun kaybıyla PIP3 birikimi ve AKT'nin yapısal aktivasyonunun meydana geleceği, hücre yaşam süresinin uzayabileceği düşünülmektedir (78,82,83,84). Bu kayıpla PI3K/AKT/mTOR yolağında aktivasyon gerçekleşebileceği, bunun da tedavi açısından seçilmiş mezotelyoma olgularında bir hedef olabileceği akla gelmektedir (85). PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının peritoneal MM olgularında hedef olabileceği düşündürülen çalışmalar mevcuttur, ancak bu konuda yayınlanmış klinik veri yoktur (199,200). Çalışmamızda plevral MM olgularında PI3K/AKT ekspresyonu incelendiğinde 32 (%82,1) hastanın negatif, 7 (%17,9) hastanın (1+) olduğu görüldü. Ortanca genel sağkalım PI3K/AKT ekspresyonuna göre (0) ve (1+) olan iki grup halinde incelendiğinde (0) olan grubun 15 ay, (1+) olan grubun 38 ay olduğu görüldü. İki grup arasındaki bu farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,075$). Plevral MM de hastalısız sağkalım, peritoneal MM'de genel ve hastalısız sağkalım incelendiğinde de benzer tablo ile karşılaşıldı ($p>0,05$). Hasta sayısının kısıtlı olması ve olguların büyük çoğunluğunun negatif olması bu tablonun nedeni olabilir.

mTOR (mammalian target of rapamycin) anabolik ve katabolik metabolizmalar arasında kilit önemi olan, hücre içi sinyal kaskatlarında merkezi bir noktaya yerleşmiş olan hücre içi bir serin-treonin protein kinazdır (86). mTOR AKT'nin aşağı sinyal yolağı efektörlerinden en önemlisidir. mTOR, tuberöz skleroz-2'nin (TSC2) doğrudan fosforilasyonu ile veya AMPK'nın (adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz) inhibisyonu ile AKT tarafından aktive edilir. mTOR ayrıca tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu, bunu izleyen PI3K/AKT fosforilasyonu ve büyüme faktörleri ile aktive olabilir (87). PI3K/AKT/mTOR proteinin işlev süreci, reseptör tirozin kinazlar ile yakın ilişkilidir. Kanser hücrelerinden salınabilen reseptör tirozin kinazların en önemlileri arasında VEGFR, c-Met, EGFR, PDGFR-alfa bulunmaktadır (86). mTOR'un anjiyogenezde, tümör hücre motilitesinde ve metastazlarının regülasyonunda önemli

rolü olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (88). mTOR, PI3K/AKT'nin aşağı akım yolağında fonksiyonu olan anahtar bir kinaz olduğundan inhibisyonu, önemli bir potansiyel terapötik hedef olarak düşünülmektedir (89). Bizim alışmamızda ise plevral mezotelyomada ortanca genel sağkalım mTOR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 9 ay; ikinci grubun ise 15 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,674$).Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında ve hastalısız sağkalım açısından bakıldığında da sonuç benzerdi ($p>0,05$). Peritoneal mezotelyoma olgularında ortanca genel sağkalım mTOR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 1 ay; ikinci grubun ise 13 ay olup genel sağkalım açısından ikinci grubun anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,047$).

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) EGF-ilişkili tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir. Reseptörlerin intrinsik tirozin kinaz aktivitesini ve hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve anjiogenezde rolü olan Ras-Raf-MAP-kinase , PI3K-Akt , STAT gibi sinyal yolaklarını aktive eder (90,9192). EGFR akciğer, baş-boyun, meme ve kolorektal kanserler gibi birçok epitelyal tümörde eksprese olur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde gefitinib ve erlotinib olmak üzere iki spesifik EGFR tirozin kinaz inhibitörü kullanıma girmiştir (93). Gaafar ve arkadaşlarının 71 malign plevral mezotelyoma olgusunun biyopsi parafin blokları üzerinde immünohistokimyasal olarak yaptığı bir çalışmada EGFR ekspresyonu pozitif olan grubun ortanca genel sağkalımı 12 ay, negatif olan grubun ise 8 ay olarak bulunmuş. Ancak bu farklılık istatistikel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiş (213). Malign peritoneal MM olgularının büyük bölümünde epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ekspresyonunda artış mevcuttur (97). Bundan yola çıkılarak yapılan bir Faz II alışmada EGFR inhibitörlerinin kullanımının anlamlı klinik yararı gösterilememiştir (214). Bizim alışmamızda ise ortanca genel sağkalım EGFR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 9 ay; ikinci grubun ise 18 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,283$). Ortanca genel sağkalım EGFR ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise (2+) olan grubun ortanca genel sağkalımı 29 ay, (0) olan grubun ise 1 ay olduğu görüldü. İlk grubun genel sağkalım açısından anlamlı

istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,001$). Benzer tablo plevral MPM olgularında hastaliksız sağkalım incelendiğinde de görüldü ($p=0,004$). Peritoneal mezotelyomada ortanca genel sağkalım EGFR ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 12 ay; ikinci grubun ise 13 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,744$) . Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında ve hastaliksız sağkalımda da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).

c-Met, kromozom 7q31 bölgesinde yerleşmiş MET protoonkogeni tarafından kodlanan bir reseptör tirozin kinazdır. Normal plevrayla karşılaştırıldığında malign plevral mezotelyoma dokularında daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (98). Diğer birçok malignenside de önemli bir moleküldür (99-102).

Fazla eksprese edilmesi kötü prognoza işaret eder (103,104). c-Met'i ligandı Hepatosit büyüme faktörü (HGF) olarak tanımlanmıştır. cMet/HGF aksı hücre büyümesi, sağkalımı, anjiogenez, hücre motilitesi, invazyon ve metastazla ilişkili bulunmuştur ve bu yolağın MM'de yeni tedaviler için hedef olabileceği düşünülmektedir (98). Jagadeeswaran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada malign plevral mezotelyomada c-Met ekspresyonu olduğu ve fonksiyonu gösterilmiş. Aynı zamanda siRNA ve küçük molekül tirozin kinaz inhibitörü SU11274 ile inhibe edilebileceği ifade edilmiş. Bu bulgular ışığında yeni tedavi yöntemleri geliştirilebileceği ve ileri klinik çalışmalar yapılmasının gerekliliği ortaya konmuştur (215). Bizim çalışmamızda plevral mezotelyoma olgularında ortanca genel sağkalım c-met ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 10 ay; ikinci grubun ise 18 ay olup genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,460$) Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında ve hastaliksız sağkalım açısından bakıldığında da herhangi bir grubun diğerine istatistiksel üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$). Literatürün aksine iki grup arasında anlamlı sağkalım farkı çıkmamasına rağmen (2+ ; 3+) olan grubun daha uzun sağkalıma sahip olduğu görülmüş olup bunun nedeni (0 ; 1+) olan gruptaki hasta sayısının diğer gruba göre oldukça az olması olabilir. Çalışmamızda peritoneal mezotelyomada ortanca genel sağkalım c-met ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 1 ay; ikinci grubun ise 13 ay olup ikinci grubun genel sağkalım açısından

anlamli istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,005$). Bu üstünlük hastaliksız sağkalımda da benzerdi ($p=0,005$). Dört grubun genel sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında 3+ olan grubun ortanca genel sağkalımının 13 ay, (2+) olan grubun 12 ay, (1+) olan grubun 1 ay olduğu görüldü. (3+) olan grubun (1+) olan gruba sağkalımda üstün olduğu ($p=0,049$) yine (2)+ olan grubun (1+) olan gruptan daha uzun genel sağkalıma sahip olduğu görüldü ($p=0,008$). Plevral mezotelyomada olgularında olduğu gibi (0 ; 1+) olan hasta sayısının azlığı bu tabloyu meydana getirmiş olabilir.

Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptör alfa (PDGFR-alfa) kanser hücrelerinden salınan önemli reseptör kinazlardan biridir (86). PDGF'nin beş dimerik izoformunu bağlama ve aktive etme özelliğine sahip glikoproteindir (105). İnsan PDGFR-alfa geni 4. Kromozom üzerinde bulunmaktadır (106). PDGFR-alfa 1089 aminoasit içerir, 170 kDa uzunluktadır (107). Mezenkimal hücrelerden salınır (108). Memeli akciğerinde PDGFA/ PDGFR- α , alveollerin şekillenmesinde ve alveogenez süresince matriksin oluşmasında rol oynar. (109). PDGF hücrelerin, çoğalmasında, transformasyonunda görev alır, anjiogenez ve apoptozisi düzenler (110). PDGF hepatosellüler karsinoma, mesane kanseri, meme kanseri, glioma, kolon kanseri ve lösemi gibi çok sayıda tümör tarafından da üretilmektedir (111). Langerak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PDGF ve PDGF reseptörleri normal ve malign mezotelyal hücre bloklarında immünohistokimyasal olarak gösterilmiş, hastalığın patogenezinde önemli rolü olabileceğine dair veriler elde edilmiştir (112). Bizim çalışmamızda plevral mezotelyoma olgularında ortanca genel sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 18 ay; ikinci grubun ise 8 ay olup genel sağkalım açısından (0 ; 1+) olan grubun diğer gruba istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p=0,003$). Ortanca genel sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise (0) olan grubun ortanca genel sağkalımı 29 ay, (2+) olan grubun ise 8 ay olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Yine (0) olan grubun, ortanca genel sağkalımı 4 ay olan (3)+ grubuna göre anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu ($p<0,001$) Plevral mezotelyomada hastaliksız sağkalım incelendiğinde de benzer tablo görüldü ($p<0,05$). Peritoneal mezotelyoma olgularında ortanca genel sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca genel sağkalımı 3 ay; ikinci grubun ise 13 ay olup genel sağkalım açısından

gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,372$). Ortanca genel sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise (3+) olan grubun ortanca genel sağkalımı 24 ay, (2+) olan grubun ise 12 ay olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,049$). Ortanca hastalısız sağkalım PDGFR-alfa ekspresyonu (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde ilk grubun ortanca hastalısız sağkalımı 3 ay; ikinci grubun ise 6 ay olup hastalısız sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,360$). Dört grubun hastalısız sağkalım açısından ikili karşılaştırılmalarında da herhangi bir grubun diğerine üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamıza 53 hasta alınmıştır. Hastaların 27'si (%50,9) kadın, 26'sı (%49,1) erkek idi. Olguların yaş ortalaması $58,7 \pm 11,5$ (28-80) olarak saptandı.

Tümör yerleşim yeri 39 hastada (%73,6) plevra, kalan 14 hastada ise (%26,4) peritonda. Histolojik alt tiplere bakıldığında ise 41 olgunun (%77,4) epitelyal, 10 olgunun (%18,9) bifazik ve 2 olgunun ise (%3,8) sarkomatöz olduğu görüldü. Evreler incelendiğinde plevral MM olgularından 4 olgu (%10,3) evre 1, 4 olgu (%10,3) evre 2, 17 olgu (%43,6) evre 3, 14 hasta (%35,9) evre 4'tü. Peritoneal MM olgularından ise 2'si (%14,3) peritona sınırlı, 12'si (%85,7) metastatikti.

Çalışmamıza alınan plevral mezotelyoma olgularının ortanca genel sağkalımı 15 ay, ortanca hastaliksız sağkalımı 10 ay; peritoneal mezotelyoma olgularının ortanca genel sağkalımı 12 ay, ortanca hastaliksız sağkalımı 6 ay bulunmuştur.

Plevral ve peritoneal mezotelyoma olgularında cinsiyet, sigara kullanımı ve asbest maruziyetinin analizlerinde genel ve hastaliksız sağkalım yönünden gruplar arasında farklılık görülmedi.

Plevral mezotelyoma olgularında histopatolojik tipe göre genel ve hastaliksız sağkalımda gruplar arasında farklılık saptanmadı. Peritoneal mezotelyoma olgularında ise epitelyal tip olguların bifazik tip olgulardan uzun genel ve hastaliksız sağkalıma sahip olduğu görüldü.

Plevral olgularda, evre 1-2 olguların genel ve hastaliksız sağkalımı evre 3-4 olgulara göre belirgin olarak uzundu. Peritoneal mezotelyoma olgularında ise peritona sınırlı ve metastatik olgular arasında sağkalım açısından belirgin farklılık saptanmadı.

Cerrahi yöntemlerin sağkalıma etkisi incelendiğinde plevral MM olgularında ekstraplevral pnömonektomi ve total dekortikasyon yapılan hastaların cerrahi yapılmayan olgulara göre genel ve hastaliksız sağkalımda üstün olduğu görüldü. Parsiyel dekortikasyonun ise sağkalıma katkısı gözlenmedi. EPP uygulanan olguların parsiyel dekortikasyon yapılan olgulara sağkalımda üstün olduğu ancak total dekortikasyon yapılan olgulara anlamlı sağkalım farkı olmadığı görüldü. Peritoneal mezotelyoma olgularında ise omentektominin sağkalıma etkisi gözlenmedi.

Çalışmamızda hem plevral hem de peritoneal mezotelyoma olgularında birinci ve ikinci basamak kemoterapinin ortanca ve genel hastalıksız sağkalımda kemoterapi almayan gruba üstün olduğu gözlemlendi.

Çalışmada yer alan plevral MPM olgularından 8'i (%20,5) nefes darlığı ve ağrı palyasyonuna yönelik palyatif radyoterapi aldı. Radyoterapi palyatif amaçla uygulandığından sağkalım analizlerinde incelenmedi. Peritoneal MM olgularından radyoterapi uygulanan bulunmamaktaydı.

Çalışmada incelenen reseptör tirozin kinazlardan olan c-met ekspresyonuna göre sağkalıma bakıldığında plevral MM olgularında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Peritoneal olgularda ise (2+ ; 3+) olan grubun genel sağkalımının , (0 ; 1+) olan gruptan üstün olduğu görüldü. Bu üstünlük hastalıksız sağkalım incelendiğinde de görüldü.

EGFR ekspresyonuna göre genel ve hastalıksız sağkalım incelendiğinde plevral MM olgularında (2+ ; 3+) ve (0 ; 1+) iki grup halinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Dört grubun ikili karşılaştırmalarında ise genel ve hastalıksız sağkalımda (2+) olan grubun (0) olan gruba göre genel ve hastalıksız sağkalımda belirgin üstünlüğü mevcuttu. Peritoneal MM olgularında ise genel ve hastalıksız sağkalımda EGFR ekspresyonuna göre farklılık görülmedi.

Çalışmada hem plevral hem de peritoneal olgularda PTEN ekspresyonuna göre genel ve hastalıksız sağkalımda gruplar arasında farklılık gözlenmedi.

Çalışmada incelenen reseptör tirozin kinazlardan biri olan PDGR-alfa ekspresyonuna göre genel ve hastalıksız sağkalım değerlendirildiğinde; plevral olgularda (0 ; 1+) olan grubun (2+ ; 3+) olan gruba göre anlamlı genel ve hastalıksız sağkalım üstünlüğü mevcuttu. Dört gruba ayrılarak yapılan ikili karşılaştırmada ise (0) olan grup (2+) ve (3+) olan gruplara genel ve hastalıksız sağkalımda belirgin olarak üstündü. Peritoneal mezotelyomada PDGFR-alfa için yapılan analizlerde ise genel sağkalımda (3+) olan grubun (2+) olan gruba üstünlüğü mevcuttu.

PI3K/AKT ekspresyonunun plevral ve peritoneal MM olgularında incelendiği analizlerde gruplar arasında genel ve hastalıksız sağkalımda anlamlı farklılık görülmedi.

Plevral MM olgularında mTOR ekspresyonuna göre ortanca genel ve hastalıksız sağkalım incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Peritoneal

mezotelyomada ise genel sağkalım (0 ; 1+) ve (2+ ; 3+) olan iki grup halinde incelendiğinde sağkalım açısından ikinci grubun anlamlı istatistiksel üstünlüğü mevcuttu. Ortanca genel sağkalım mTOR ekspresyonuna göre dört gruba ayrılarak incelendiğinde ise (2+) olan grubun (1+) ve (0) gruplarına sağkalımda üstün olduğu görülüyordu. Benzer tablo hastalıksız sağkalım içinde geçerliydi.

Sonuç olarak c-met, EGFR, PDGFR-alfa ve mTOR ekspresyonunun mezotelyoma biyopsi veya ameliyat materyallerinde incelenmesinin prognozun belirlenmesi ve buna yönelik yeni tedavi modalitelerinin oluşturulmasında önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Bu hususta daha fazla sayıda hasta içeren daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Raptopoulos V. Peritoneal mesothelioma. *Crit Rev Diagn Imaging* 24: 293-328,1985.
2. Sivirikoz MC, Yildirim H, Tulay MC, et al. Local Pleural Malignant Mesothelioma. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 27: 800-801, 2007.
3. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12:972-981.
4. Hillerdal G. Mesothelioma: Cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56:505-513.
5. Light RW: Tumors of the pleura. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2. Edition (Ed: Murray JF, Nadel JA)'da. Philadelphia, W.B Saunders Company 1994; 2222-2235.
6. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000–2002. *Lung Cancer*. 2004; 45: 17-20.
7. Browne K: Asbestos-related disorders. *Ocupational Lung Disorders* 3. Baskı (Ed: Parkes WR)'da. Oxford, Butterworth-Heinemann Ltd. 1994. 411-505.
8. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses, and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 350-5.
9. Metintaş M, Özdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999; 93: 349-55.
10. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 44:565.
11. Berry G, Reid A, Aboagye-Sarfo P, et al. Malignant mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom (Western Australia) after more than 50 years follow-up. *Br J Cancer* 2012; 106:1016.
12. Vogelzang NJ. Maligant mesothelioma: diagnostic and management strategies in 1992. *Semin Oncol* 1992; 19 (suppl 11): 64-71.
13. Metintaş M, Metintaş S, Uçgun İ, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural me sothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med* 2001;95:829-35.

14. Ruffie PA. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1991; 3; 328-34.
15. Weder W, Stahel R, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, Lardinois D, Betticher D, Schmid R, Stupp R, Ris H, Jermann M, Mingrone W, Roth A, Spiliopoulos A. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007;18(7):1196—202.
16. Light RW. Anatomy of the Pleura in: *Pleural Diseases*. Lipincott, Williams and Wilkins. 2001; 1-8.
17. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 184-234.
18. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura; General principles and diagnostic approach. In: Murray SF, Nadel (Ed). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 2145-63
19. Cagle PT, Allen TC. Pathology of the pleura: what the pulmonologists need to know. *Respirology*. 2011;16(3):430-8.
20. Travis WD, Brambilla E, Hermelink HKM, Haris CC. Tumours of the pleura. Mesothelioma. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Thymus and Heart, IARC*. Pres Lyon(France) 2004; 125-144.
21. Bianchi C, Bianchi T. Geography of mesothelioma: An overview. In: *CD of Annals of the Global Asbestos Congress 2004*: 19-21.
22. Zervos MD, Bizekis C, Pass HI. Malignant mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 303-309.
23. Harber P, Gee JBL. Clinicians' approach to mesothelioma. In: Pass HI, Vogelzang N, Carbone M, eds. *Malignant Mesotehlioma*. New York: Springer; 2005: 266-364.
24. Greenberg AK, Lee TC, Rom WN. The North American Experience with malignant mesothelioma. In: Hobinson BWS, Chahinian AP (eds). *Mesothelioma* London: Martin Dunitz, 2002: 1-22.
25. Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, et al. Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: a clinicopathological correlation of 1445 cases. *Ultrastruct Pathol* 2002; 26:55.
26. Wagner JC ,Sleggs CA , Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province . *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.

27. Yazicioglu S, Ilcayto R, Balci K, Sayli BS, Yorulmaz B. Pleural calcification, pleural mesotheliomas and bronchial cancers caused by tremolite dust. *Thorax* 1980; 35: 564 - 569.
28. Antmann KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103 (4 Suppl): 373-6.
29. Wagner JC, Berry G, Pooley FD. Mesotheliomas and asbestos type in asbestos textile workers: a study of lung contents. *Br Med J* 1982;285:603-606.
30. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995;107:332S- 344S.
31. De Klerk NH, Musk AW, Williams V, et al. Comparison of measures of exposure to asbestos in former crocidolite workers from Wittenoom Gorge, W. Australia. *Am J Ind Med* 1996; 30: 579-87.
32. Bignon J, Brochard P, Paireon JC: Mesothelioma: causes and fibers-related mechanisms, *Comprehensive Textbook of Thoracic Oncology* (Ed: Aisner J, Arriagada R. Green MR. Martini N, Perry MC). Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 735-57.
33. Selcuk ZT, Emri S, Sahin A, et al. Malignant mesothelioma and erionite exposure. *Eur Respir J* 1999;14:480-481. 2001;95:588-593.
34. Barış Y, Elmes PC, Pooley m, Sahin A: Mesotheliomas in Turkey. *Thorax* 33: 538-41. 1978,
35. Selcuk ZT, Coplu L, Emri S, et al. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey: Analysis of 135 cases. *Chest* 1992; 102: 790-96.
36. Kılıçaslan Z. Mesleki ve Çevresel Akciğer Hastalıkları. Arseven O ed. *Akciğer Hastalıkları*. İstanbul. Alemdar Ofset. 2002:371-405 Kaynak: Tuğ T, Tuğ E. Asbest maruziyeti ve malign mezotelyomada etiyopatogenez ve epidemiyolojik özellikler; tümör supressor gen ilişkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2005;25:436- 444.
37. Şenyiğit A, Dalgıç A, Kavak O. Asbestin sağlığa etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2004;31:48-52. G80.
38. Çoplu L, Dumortier P, Demir AU et al. An epidemiological study in an anatolian village in Turkey environmentally exposed to tremolite asbestos. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15:177-182.

39. Boutin C, Inison M, Rathelot P, Petlte JM: L'extension parieiale des mesotheliomas pleu raux malins diffus apres biopsies: prevention par radiotherapie locale. *Press Med* 12: 1823, 1983.
40. Maltoni C, Minardi F, Morisi L. Pleural mesotheliomas in Sprague-Dawley rats by erionite: First experimental evidence. *Environ Res* 1982;29:238-244.
41. Ozesmi M, Patiroglu T, Hillerdal G, et al. Peritoneal mesothelioma and malignant lymphoma in mice caused by fibrous zeolite. *Br J Ind Med* 1985;42:746-749.
42. Hubbard R. The etiology of mesothelioma : are risk factors other than asbestos exposure importmant ? *Thorax* 1997; 52:496-497.
43. Gazdar AF, Butel JS, Carbone M.SV40 and human tumours: myth, association or causality? *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 957-964.
44. Chahinlan AP, Rusch vw: Malignant mesothelioma. *Cancer Medicine*. 4. Baskı (Ed: Holland JF. Bast RC. Morton DL. Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR)'da. Baltimore. Williams & Wilkins, 1997; 1805-1827.
45. Harvey I. Pass Nicholas T. Vogelzang, Steven M, Hahn Michele Carbone. Benign and Malignant Mesothelioma. *CANCER principles & practice of oncology*. Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business 2008; 8: 1835-1862.
46. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 2-17.
47. Walker C ,Everett J , Barrett JC .Possible cellular and molecular mechanisms for assbestos carcinogenicity. *Am J Ind Med* 1992; 21:253-273.
48. Moyer VD, Cistulli CA, Vaslet CA, Kane AB. Oxygen radicals and asbestos carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1994;102 (Suppl):131-136.
49. Bielefeldt-Ohmann H, Jarnick AG, Fitzpatrick DR. Molecular pathobiology and immunology of malignant mesothelioma. *J Pathol* 1996;178:369-378.
50. Lechner JF, Tesfaigzi J, Gerwin BI. Oncogenes and tumour-suppressor genes in mesothelioma — a synopsis. *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl. 5):1061—7.
51. Mohamed F, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:375-386

52. Craighead JE, Kane AB: The pathogenesis of malignant and nonmalignant serosal lesions in body cavities consequent to asbestos exposure. Jauren MC, Bignon J, eds. *Mesothelial cell and mesothelioma*. New York: Marcel Dekker, 1994:79-101.
53. Metintaş M, Özdemir N, Solak M, et al. Chromosome analysis in pleural effusions. *Respiration* 1994; 61: 330-5.
54. Wagner JC. Historical background and perspectives of mesothelioma. In : Jaurand M-C, Bignon J, eds. *The mesothelial cell and mesothelioma*, New York : Marcel Dekker, 1994 : 1-15.
55. Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 22-24.
56. Craighead JE. Current pathogenetic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Human Pathol* 1987; 18: 544-557.
57. Antman K, Shemin R, Ryan L. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades: 1965-1985. *J Clin Oncol* 1988;6: 147-153.
58. Latief KH, Somers J M, Hewitt M. High-resolution ultrasound in the diagnosis of childhood malignant al peritonemesothelioma. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 173.
59. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, *mmac1*, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet.* 1997;15:356–62.
60. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, et al. *Pten*, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science.* 1997;275:1943–7.
61. Li DM, Sun H. *Tep1*, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res.* 1997;57:2124–9.
62. Ali IU, Schriml LM, Dean M. Mutational spectra of *pten/mmac1* gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1922–32.
63. Kohno T, Takahashi M, Manda R, Yokota J. Inactivation of the *pten/mmac1/tep1* gene in human lung cancers. *Genes Chromosome Cancer.* 1998;22:152–6.

64. Wang SI, Parsons R, Ittmann M. Homozygous deletion of the pten tumor suppressor gene in a subset of prostate adenocarcinomas. *Clin Cancer Res.* 1998;4:811–5.
65. Suzuki H, Freije D, Nusskern DR, Okami K, Cairns P, Sidransky D, et al. Interfocal heterogeneity of pten/mmac1 gene alterations in multiple metastatic prostate cancer tissues. *Cancer Res.* 1998;58:204–9.
66. Feilotter HE, Nagai MA, Boag AH, Eng C, Mulligan LM. Analysis of pten and the 10q23 region in primary prostate carcinomas. *Oncogene.* 1998;16:1743–8.
67. Bostrom J, Cobbers JM, Wolter M, Tabatabai G, Weber RG, Lichter P, et al. Mutation of the pten (mmac1) tumor suppressor gene in a subset of glioblastomas but not in meningiomas with loss of chromosome arm 10q. *Cancer Res.* 1998;58:29–33.
68. Tashiro H, Blazes MS, Wu R, Cho KR, Bose S, Wang SI, et al. Mutations in pten are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Res.* 1997;57:3935–40.
69. Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, Barrett JC. Pten/mmac1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res.* 1997;57:4736–8.
70. Rhei E, Kang L, Bogomolny F, Federici MG, Borgen PI, Boyd J. Mutation analysis of the putative tumor suppressor gene pten/mmac1 in primary breast carcinomas. *Cancer Res.* 1997;57:3657–9.
71. Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA, Hassel MB, Gorlin RJ, Hamm H, et al. Germline mutations in the pten/mmac1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1383–7.
72. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the pten gene in cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet.* 1997;16:64–7.
73. Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. Pten loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:289–301.
74. Di Cristofano A, Pandolfi PP. The multiple roles of PTEN in tumour suppression. *Cell* 2000;100(4):387—90.
75. Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, Yu H, Leppert JT, Moore L, O’Toole T, Gibbons J, Belldgrun AS, Figlin RA. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer* 2007;109(11):2257—67.

76. Saal LH, Johansson P, Holm K, Gruvberger-Saal SK, She Q-B, Maurer M, Koujak S, Ferrando AA, Malmstrom P, Memeo L, Isola J, Bendahl P-O, Rosen N, Hibshoosh H, Ringner M, Borg A, Parsons R. Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumour suppressor pathway activity. *PNAS* 2007;104(18):7564—9.
77. Krismann M, Muller KM, Jaworska M, Johnen G. Severe chromosomal aberrations in pleural mesotheliomas with unusual mesodermal features. Comparative genomic hybridization evidence for a mesothelioma subgroup. *J Mol Diagn* 2000;2(4):209—16.
78. Opitz I., Soltermann A., Abaecherli M. PTEN expression is a strong predictor of survival in mesothelioma patients *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 33 (2008) 501—505
79. Chen J.S., Wang Q., Fu X. H, Huang X. H., Chen X. L., Cao L. Q., Chen L., Z., Tan H., Li W., Bi J. and Zhang L.J. (2009) Involvement of PI3K/PTEN/AKT/mTOR Pathway in Invasion and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma: Association with MMP-9. *Hepatology Research*, 39: 177–186.
80. Shukla S., MacLennan G. T., Hartman D. J., Fu P., Resnick M. I. and Gupta S. (2007) Activation of PI3K-Akt Signaling Pathway Promotes Prostate Cancer Cell Invasion. *Int. J. Cancer*, 121:1424–1432.
81. Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, pten/mmac1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J Biol Chem*. 1998;273:13375–8.
82. Altomare DA, You H, Xiao GH, Ramos-Nino ME, Skele KL, De Rienzo A, et al. Human and mouse mesotheliomas exhibit elevated akt/pkb activity, which can be targeted pharmacologically to inhibit tumor cell growth. *Oncogene*. 2005;24:6080–9.
83. Garland LL, Rankin C, Gandara DR, Rivkin SE, Scott KM, Nagle RB, et al. Phase ii study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a southwest oncology group study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2406–13.
84. Suzuki Y, Murakami H, Kawaguchi K, Tanigushi T, Fujii M, Shinjo K, et al. Activation of the pi3k-akt pathway in human malignant mesothelioma cells. *Mol Med Rep*. 2009;2:181–8.
85. Agarwal V., Campbell A., Beaumont KL. PTEN protein expression in malignant pleural mesothelioma. *Tumor Biol*. (2013) 34:847–851
86. Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev* 2006;5:671-8.

87. Hay N. The Akt-mTOR tango and its relevance to cancer. *Cancer Cell* 2005;8:179-3.
88. Zhou H, Huang S. mTOR signaling in cancer cell motility and tumor metastasis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2010; 20: 1-16.
89. Küçüköner M, Işıkdöğün A. Kanser tedavisinde mTOR sinyal yolağı ve mTOR inhibitörleri. 2013; 40 (1): 156-160
90. Olayioye M, Neve R, Lane H, Hynes N. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000;19:3159–67.
91. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001;7:2958–70.
92. Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127–37.
93. Arteaga C. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist* 2002;7:31–9.
94. Zhang X, Chang A. Molecular predictors of EGFR-TKI sensitivity in advanced non small cell lung cancer. *Int J Med Sci* 2008;5:209–17.
95. Sasaki H, Yukive H, Mizuno K, et al. Elevated serum epidermal growth factor receptor levels is correlated with lymph node metastasis in lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2003;8:79–82.
96. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000;19:6550–65.
97. Foster JM, Radhakrishna U, Govindarajan V, et al. Clinical implications of novel activating EGFR mutations in malignant peritoneal mesothelioma. *World J Surg Oncol* 2010;8:88.
98. Zimmerman RL, Fogt F. Evaluation of the c-Met immunostain to detect malignant cells in body cavity effusions. *Oncol Rep* 2001;8:1347–50.
99. Ma PC, Kijima T, Maulik G, et al. c-MET mutational analysis in small cell lung cancer: novel juxtamembrane domain mutations regulating cytoskeletal functions. *Cancer Res* 2003;63:6272–81.
100. Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 1999;18:2343–50.

101. Otte JM, Schmitz F, Kiehne K, et al. Functional expression of HGF and its receptor in human colorectal cancer. *Digestion* 2000;61:237–46.
102. Knudsen BS, Edlund M. Prostate cancer and the met hepatocyte growth factor receptor. *Adv Cancer Res* 2004;91:31–67.
103. Lee WY, Su WC, Lin PW, Guo HR, Chang TW, Chen HH. Expression of S100A4 and Met: potential predictors for metastasis and survival in early-stage breast cancer. *Oncology* 2004;66:429–38.
104. Lengyel E, Prechtel D, Resau JH, et al. C-Met overexpression in node-positive breast cancer identifies patients with poor clinical outcome independent of Her2/neu. *Int J Cancer* 2004;113:678–82.
105. Yarden Y., Escobedo JA., Kuang WJ., Yang-feng TL., Daniel TO., Tremble PM., Chen EY., Ando ME., Harkins RN., Francke U., 1986. Structure of the Receptor for Platelet-Derived Growth Factor Helps Define a Family of Closely Related Growth Factor Receptor. *Nature*, 323, 226-32.
106. Bonthron DT., Morton CC., Orkin S.H., Collins T., 1988. Platelet-Derived Growth Factor A chain: Gene Structure, Chromosomal Location and Basis for Alternative mRNA Splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85, 1492-6.
107. Heldin CH., Westermark B., 1999. Mechanism of Action and in Vivo Role of Platelet-Derived Growth Factor. *Phs. Rew.*, 79, 1283-1316.
108. Orr-Urtreger A., Lonai P., 1992. Platelet-Derived Growth Factor-A and Its Receptor are Expressed in Seperate but Adjacent Cell Layers of the Mouse Embryo. *Dev.*, 115, 1045-58.
109. Boström H., Willetts K., Pekny M., Leveen P., Lindahl P., Hedstrand H., Pekna M., Hellström M., Gebre-Medhin S., Schalling M., Nilsson M., Kurland S., Jörnell J., Heath JK., Betsholtz C., 1996. PDGF-A Signalling is a Critical Event in Lung Alveolar Myofibroblast Development and Alveogenesis. *Cell. Pres.*, 85, 863-73.
110. Deuel TF., 1987. Polypeptide Growth Factors: Roles in Normal and Abnormal Cell Growth. *Ann. Rev. Cel. Bio.*, 3, 443-492.
111. Hellstrom M., Kahen M., Lindahl P., Abramsson A., Betshoholtz C., 1999. Role of PDGF-B and PDGFR- β in Recruitment of Vascular Smooth Muscle Cell and Pericytes During Embriyonic Blood Vessel Formation in the Mouse. *Dev.*, 126, 304.
112. Langerak ve ark. Expression Of Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) And PDGF Receptors In Human Malignant Mesothelioma In Vitro And In Vivo. *Journal Of Pathology*, Vol. 178: 151-160 (1996)

113. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. International Histological Classification of Tumor, 3ed. Springer, World Health Organisation 1999.
114. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine, vol 2. Philadelphia: Saunders, 1994: 2222-2230.
115. Gelden TV, Hoogsteden HC, Vandenbroucke JP, et al. The influence of the diagnostic technique on the histopathological diagnosis in malignant mesothelioma. Virchows Archiv A Pathol Anat 1991; 418: 315-317.
116. Parker C, Neville E. Lung cancer 8: Management of malignant mesothelioma. Thorax 2003; 58: 809-813.
117. Miller, W.T., Gefter, W.B. Asbestos-Related Chest Diseases: Plain Radiographic Findings. Seminars in Roentgenology. 27(2):102-120. 1992
118. Bariş Y. Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara: Semih; 1987: 8-139.
119. Law MR Hodson ME. malignant mesothelioma of the plevra relation tween histological type and clinicalnbehaviour. Thorax 1982; 37: 810-815.
120. Edstrom L, Dawson P, Kohler J, De Mester T. Malignant mesothelioma: A metastasis to the face. J Surg Oncol 1980; 14: 251–254.
121. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J. Phase III Study of Pemetrexet in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Plevral Mesothelioma 10.1200/JCO.2003.11.136. J Clin Oncol 2003; 21: 2636–2644.
122. Chang K, Pai LH, Pass H, Pogrebniak HW, Tsao MS, Pastan I, and Willingham MC. Monoclonal antibody KI reacts with epithelial mesoihe-lioma but not with lung adenocarcinoma. Am J SurgPalhol 1992; 16: 259-268.
123. Metintaş M, Ucgun Đ, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. Eur J Radiol 2002; 41: 1-9.
124. Aberle DR, Balmes JR. Computed tomography of asbestos-related pulmonary parenchymal and pleural diseases. Clin Chest Med 1991;12:115-131.
125. McLoud TC. CT and MR in pleural disease. Clin Chest Med 1998;19:261-276.

126. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *Thorac Cardiovasc Surgery* 2003; 126: 11-16.
127. Gerbaudo VH, Sugarbaker DJ, Britz-Cunningham S, Di Carli MF, Mauceri C, Treves ST. Assessment of malignant pleural mesothelioma with (18) F-FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging: comparison with histopathology. *J Nucl Med* 2002; 43: 1144-1149.
128. Virta RL. Asbestos. In: Ruston VA, ed. *US Geological survey, minerals commodity summary*. Department of the interior, US geological survey, 2002;26-7.
129. Boutin C, Viallat JR, Rey F, Astoul PH. Clinical diagnosis of pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 18-21.
130. Sterret GF, Whitaker D, Shilken KB, Valters MN. Fine needle aspiration cytology of malignant mesothelioma. *Açta Cytol* 1987; 31: 185-93
131. Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *Am J Roentgenol* 1992; 159:961-966.
132. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior R (eds). *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. USA: Mc Graw-Hill Companies, 1998: 1453-1466.
133. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC et al. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Thorax* 1976;31:15-24
134. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122-8.
135. Metintaş M. Mezotelyoma. Göksel T, Özlü T. *Akciğer ve plevra Maligniteleri Tedavisi*. Poyraz tıbbi yayıncılık, Ankara. 2008: 78-111
136. Herndon J, Green M, Chahinian A, Corson J, Suzuki Y, Vogelzang N. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998;113(3):723-31.
137. 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.

138. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:54-65.
139. Hilaris BS, Nori D, Kwong E, et al. Pleurectomy and intraoperative brachytherapy and postoperative radiation in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:325-331.
140. Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A, et al. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1117-1121.
141. Serman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116:504-520.
142. Tomek S, Emri S, Krejcy K, Manegold C. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: Past results and recent developments. *Br J Cancer*. 2003;88:167-174.
143. Bajorin D, Kelsen D, Mintzer DM. Phase II trial of mitomycin in malignant mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 857-8.
144. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3912–3917.
145. Favaretto AG, Aversa SML, Paccagnella A, Nortilli R, Aversa SM, Paccagnella A, et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. A multicentric phase II study. *Cancer*. 2003; 97: 2791–2797.
146. Bischoff HG, Manegold C, Knopp M, Blatter J, Drings P. Gemcitabine (Gemsitabine) may reduce tumor load and tumor associated symptoms in malignant pleural mesothelioma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 1784-1792.
147. Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V. Improvement of cis-dichlorodiammine platinum therapeutic index in an animal model. *Cancer* 1977; 39: 1357–1361.
148. Den Hartog HJ, Altona C, Vander Marel GA, Reedijk J. A¹H and ³¹P NMR study of cis-Pt (NH₃)₂ [d (CpGpG)-N7 (2),N7 (3)] The influence of a 5'-terminal cytosine, on the structure of the cis-Pt (NH₃)₂ [d (GpG)-N7,N7] intrastrand cross-link. *Eur J Biochem* 1985; 147: 371–379.

149. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38:111.
150. Hazarika M, White RM Jr, Booth BP, Wang YC, Ham DY, Liang CY, et al. Pemetrexet in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 982-992.
151. Rusch VW, Figlin R. Pleural mesothelioma. In: Haksel CM (ed). *Cancer treatment*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 2001. 639-645.
152. Metintaş M, Hillerdal G, Metintas S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: Follow-up of a Turkish emigrant cohort. *Eur Respir J* 1999;13:523-526.
153. Hunt KJ, Longton G, Williams MA, et al. Treatment of malignant mesothelioma with methotrexate and vinblastine, with or without platinum chemotherapy. *Chest* 1996;109:1239- 1242.
154. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 754-8.
155. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant highdose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 788-95.
156. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH, et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy, and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 10-4.
157. Antman KH, Blum RH, Greenberger JS, et al. Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. *Am J Med* 1980; 68: 356-62.
158. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Pleuropneumectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116 (Supp 6): 450-4.
159. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients. *Ann Surg* 1996; 224: 288-96.
160. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, et al. Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994; 74: 2460-7.

161. Goey SH, Eggermont AM, Punt CJ, et al. Intrapleural administration of interleukin 2 in pleural mesothelioma: A phase I-II study. *Br J Cancer* 1995; 72: 1283-8.
162. Jackaman C, Bundell CS, Kinnear BF, Smith AM, Filion P, van Hagen D, et al. IL-2 intratumoral immunotherapy enhances CD8⁺ T-cells that mediate destruction of tumor cells and tumor-associated vasculature: a novel mechanism for IL-2. *J Immunol* 2003; 171: 5051–5063.
163. Boutin C, Viallat JR, Van Zandwijk N, Douillard JT, Paillard JC, Guerin JC, Activity of intrapleural recombinant gamma interferon in malignant mesothelioma. *Cancer* 1991; 67: 2033–2037.
164. Kruklytis RJ, Singhal S, DeLong P, Kapoor V, Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Immuno-gene therapy with interferon-beta before surgical debulking delays recurrence and improves survival in a murine model of malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 123–130.
165. Pan PY, Wang GX, Yin B, Ozao J, Ku T, Divino CM, et al. Reversion of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem-cell factor function. *Blood* 2008; 111: 219–28.
166. Yokosuka T, Kobayashi W, Takamatsu M, Sakata-Sogawa K, Zeng H, Hashimoto-Tane A, et al. Spatiotemporal basis of CTLA-4 costimulatory molecule-mediated negative regulation of T cell activation. *Immunity* 2010; 33: 326–39.
167. Mitsui J, Nishikawa H, Muraoka D, Wang L, Noguchi T, Sato E, et al. Two distinct mechanisms of augmented antitumor activity by modulation of immunostimulatory/inhibitory signals. *Cancer Res* 2010; 16: 2781–91.
168. Probst HC, McCoy K, Okazaki T, Honjo T, van den Broek M. Resting dendritic cells induce peripheral CD8⁺ T cell tolerance through PD-1 and CTLA-4. *Nat Immunol* 2005; 6: 280–6.
169. Lee KM, Chuang E, Griffin M, Khattri R, Hong DK, Zhang W, et al. Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4. *Science* 1998; 282: 2263–6.
170. Tarhini AA, Iqbal F. CTLA-4 blockade: therapeutic potential in cancer treatments. *Onco Targets Ther* 2010; 3: 15–25.
171. Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5275–83

172. Langer LF, Clay TM, Morse MA. Update on anti-CTLA-4 antibodies in clinical trials. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:1245–56.
173. Wu L., Yun Z., Tagawa T., et al. CTLA-4 Blockade Expands Infiltrating T Cells and Inhibits Cancer Cell Repopulation during the Intervals of Chemotherapy in Murine Mesothelioma. *Mol Cancer Ther* 2012;11:1809-1819. XX-
174. Xu P, Chen H, Chen YJ, et al. Expression of PD-1/PDL1 in peripheral blood mononuclear cells in lung cancer patients and its biological significance. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2013;35:910-3
175. Wei T, Zhang J, Wu Y, et al. Expression levels of coinhibitory molecules CTLA-4, LAG-3, PD-1 and CD39 on CD4⁺ T cells correlate with progression of nonsmall cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2014;36:424-9 ZZ55 –
176. De Graaf-Strukowska L, van der ZJ, van Putten W, Senan S. Factors influencing uv come of radiotherapy in malignant mesothelioma of the plcura-a single-inslitolionrience with 189 patients. *Radial Oncol Biol Phys* 1999; 43: 511-516.
177. Bissett D, Macbeth FR, Cram 1. The role of palliative radiotherapy in malignantmnulioma. *Clin Oncol* 1991; 3: 315-317.
178. Middleton GW, Smith IE, O’Brien MER, et al. Good symptom relief with palliative MVP (mitomicin C,vinblastine,cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 1998; 9: 269-73.
179. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, et al. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17:525.
180. SEER Cancer Statistics Review - Mesothelioma fast stats. <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?series=cancer> (Accessed on April 03, 2012).
181. Rodríguez D, Cheung MC, Housri N, Koniaris LG. Malignant abdominal mesothelioma: defining the role of surgery. *J Surg Oncol* 2009; 99:51.
182. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353:1591.
183. Watterson A, Gorman T, Malcolm C, et al. The economic costs of health service treatments for asbestos-related mesothelioma deaths. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1076:871.
184. Averbach AM, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma: treatment approach based on natural history. *Cancer Treat Res* 1996; 81:193.

185. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med* 1994; 51:804.
186. Goldblum J, Hart WR. Localized and diffuse mesotheliomas of the genital tract and peritoneum in women. A clinicopathologic study of nineteen true mesothelial neoplasms, other than adenomatoid tumors, multicystic mesotheliomas, and localized fibrous tumors. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1124.
187. Kerrigan SA, Turnnir RT, Clement PB, et al. Diffuse malignant epithelial mesotheliomas of the peritoneum in women: a clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer* 2002; 94:378.
188. Barış I, Simonato L, Artvinli M, et al. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer* 1987; 39:10.
189. Andersson M, Wallin H, Jönsson M, et al. Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to Thorotrast: incidence, histology and p53 status. *Int J Cancer* 1995; 63:330.
190. van Kaick G, Dalheimer A, Hornik S, et al. The german thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res* 1999; 152:S64.
191. Ishikawa Y, Mori T, Machinami R. Lack of apparent excess of malignant mesothelioma but increased overall malignancies of peritoneal cavity in Japanese autopsies with Thorotrast injection into blood vessels. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121:567.
192. Shivapurkar N, Wiethage T, Wistuba II, et al. Presence of simian virus 40 sequences in malignant pleural, peritoneal and noninvasive mesotheliomas. *Int J Cancer* 2000; 85:743.
193. Eade TN, Fulham MJ, Constable CJ. Primary malignant peritoneal mesothelioma: appearance on F-18 FDG positron emission tomographic images. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 924-925.
194. Raptopoulos V, Gourtsoyiannis N. Peritoneal carcinomatosis. *Eur Radiol* 2001; 11: 2195-2206.
195. Pombo F, Rodriguez E, Martin R, Lago M. CT-guided core-needle biopsy in omental 228.pathology. *Ada Radiol* 1997; 38: 978-981.
196. Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. *Clin Lung Cancer* 2005;7:40-6.

197. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009;64:211-8.
198. Simon GR, Verschraegen CF, Jänne PA, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26:3567-72.
199. Kanteti R, Dhanasingh I, Kawada I, et al. MET and PI3K/mTOR as a potential combinatorial therapeutic target in malignant pleural mesothelioma. *PLoS One* 2014;9:e105919.
200. Varghese S, Chen Z, Bartlett DL, et al. Activation of the phosphoinositide-3-kinase and mammalian target of rapamycin signaling pathways are associated with shortened survival in patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer* 2011;117:361-71.
201. Dowell JE, Dunphy FR, Taub RN, et al. A multicenter phase II study of cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2012;77:567-71.
202. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012;30:2509-15. PP47 –
203. Calabrol et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet oncol* 2013;2014;14:1104-11
204. Antman KH, Pomfret EA, Aisner J, et al. Peritoneal mesothelioma: natural history and response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1983; 1:386.
205. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma. A study of 167 patients. *Chest* 1988; 93:159.
206. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax* 1997; 52:507.
207. Rush VW, Venkatraman E. The Importance of Surgical Staging in the treatment of Malignant Pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 815-26
208. Metintaş M. Primer Plevra Maligniteleri. *Solunum* 2002; 4(1): 49-64

209. Butchart EG. Contemporary Management of Malignant Pleural Mesthelioma. The Oncologist 1999; 4: 488-500.
210. Metin M., Solak O., Pekçolaklar A. Malign Mezotelyoma'da Tanı ve Tedavi Amaçlı Cerrahi Yaklaşım Sonuçları. Tıp Araştırmaları Dergisi: 2008 : 6 (2) :65 - 69
211. Rusch VW, Ennapadam S.Venkatraman. Important Prognostic Factors in Patients With Malinant Pleural Mesothelioma, Managed Surgically. Ann Thorac Surg 1999; 68: 1799- 804
212. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, VincentM, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the european organisation for research and treatment of cancer lung cancer group and the national 1.cancer institute of canada. J Clin Oncol. 2005;23:6881–9
213. Gaafar et al. Tissue and serum EGFR as prognostic factors in malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 70 (2010) 43–50
214. Govindan R, Kratzke RA, Herndon JE 2nd, et al. Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II studyby the Cancer and Leukemia Group B. Clin Cancer Res 2005;11:2300-4.
215. Jagadeeswaran ve ark. Functional Analysis of c-Met/Hepatocyte Growth Factor Pathway in Malignant Pleural Mesothelioma. Cancer Res 2006;66:352-361.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mert TOHUMCUOĞLU
Doğum Tarihi ve Yeri : 03.04.1988/ Seyhan
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Huzurevleri Mah. 77189 sk. Şiray Apt K:3 D:6
Çukurova/ADANA
Telefon : 0 (533) 710 90 64
E-Mail : merttohumcuoglu@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi (2011)
Görev Yeri : Düziçi Devlet Hastanesi
Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi
Yabancı Dili : İngilizce