

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

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA HASTALARINDA
EVRELEME FDG PET GÖRÜNTÜLERİNDEN ELDE EDİLEN
METABOLİK-VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN
PROGNOSTİK ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr. YASEMİN ÜNLÜER ATEŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSTAFA ÜNLÜ

ANKARA
NİSAN 2025

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

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA HASTALARINDA
EVRELEME FDG PET GÖRÜNTÜLERİNDEN ELDE EDİLEN
METABOLİK-VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN
PROGNOSİTİK ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr. YASEMİN ÜNLÜER ATEŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSTAFA ÜNLÜ

ANKARA
NİSAN 2025

KABUL VE ONAY

Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Araş. Gör. Dr. olarak çalışan Yasemin Ünlüer Ateş'in "Malign Plevral Mezotelyoma Hastalarında Evreleme FDG PET Görüntülerinden Elde Edilen Metabolik-Volümetrik Parametrelerin Prognositik Rolü" isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuş ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

BAŞKAN

Prof. Dr. Lütfiye Özlem ATAY

Gazi Üniversitesi

ÜYE

Prof. Dr. Mustafa ÜNLÜ

Gazi Üniversitesi

ÜYE

Prof. Dr. Gülin UÇMAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca engin bilgi birikimi, bilimsel yaklaşımı ve her aşamada yapıcı geri bildirimleriyle beni yönlendiren çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Ünlü'ye;

Nükleer Tıp asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Lütfiye Özlem Atay'a; birlikte çalışma şansı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Neşe İlgin Karabacak ve Prof. Dr. Ümit Özgür Akdemire; destekleyici tutumuyla her zaman yanımda olan, bir "abi" gibi bana rehberlik eden değerli hocamız Doç. Dr. Uğuray Aydos'a; analitik zekası ile beni derinden etkileyen Öğr. Üyesi Erdem Balcı'ya; ve anlayışlı yaklaşımıyla yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Seda Gülbahar Ateş'e;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım; uyumlu ve samimi bir ekip olmanın tüm güzelliklerini birlikte yaşadığımız, en yoğun anlarımızı bile keyifli hale getiren arkadaşlarım Dr. Eda Nur Erbil Çapçı ve Dr. Selahattin Barış Küçükali'ye; Her zaman birbirimizin açığını kapatıp, karşılıklı destekle ilerlediğimiz, bana güç ve moral kaynağı olan değerli arkadaşlarım Dr. Salih Demir, Dr. Edanur Tunçay İbiş ve Dr. Ramazan Kalkan'a; asistanlık sürecimin son döneminde ekibimize güzel enerjileri ile katılan Dr. Hüseyin Sezgin ve Dr. Merve Bozyiğit'e;

Yetişmemde büyük çaba ve özveri gösteren, beni her zaman destekleyen sevgili anne ve babama, canım kardeşlerim Yasin ve Elif Su'ya; Her anımda yanımda olan, her stresli durumda beni rahatlatan, yüzümü güldürmeye çalışan ve hayatın aslında müşterek olduğunu bana her gün gösteren sevgili eşim Kasım Ateş'e ve hayatımın en değerli armağanı olan, onunla hayatı keşfetmenin bana tarifsiz bir mutluluk verdiği, varlığıyla kalbimi ısıtan sevgili kızım İnci Ateş'e teşekkür ederim.

KISALTMALAR

¹⁸F FDG	Flor 18-2-floro-2-deoksi-D-glukoz
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC/UICC	American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control
BGO	Bizmut germanat oksit
BT	Bilgisayarlı tomografi
CK	Sitokeratin
CLE	Konfokal lazer endomikroskopi
CR	Kalretinin
EPD	Genişletilmiş plörektomi dekortikasyonu
EPP	Ekstraplevral pnömonektomi
FOV	Dedektör görüş alanı
GLUT-1	Glukoz taşıyıcı 1
GSO	Gadolinyum ortosilikat
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IMP3	İnsülin benzeri büyüme faktörü II mRNA bağlayıcı protein 3
LOR	Line of response
LSO	Lutesyum ortosilikat

LYSO	Lutesyum yitrium oksiertosilikat
MM	Malign mezotelyoma
MPF	Megakaryosit güçlendirici faktör
MPM	Malign plevral mezotelyoma
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MTV	Metabolik tümör volümü
MVD	Mikrovasküler yoğunluk
NaI	Sodyum iyodür
P/D	Plörektomi dekortikasyon
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PET/MRG	Pozitron emisyon tomografisi-manyetik rezonans görüntüleme
PMT	Foton çoğaltıcı tüp
PVE	Parsiyel volüm etkisi
SMRP	Çözünür mezotelinle ilişkili protein
SNR	Sinyal-gürültü oranı
SUV	Standart tutulum değeri
SUV_{maks}	Maksimum standart tutulum değeri
SUV_{ort}	Ortalama standart tutulum değeri

SV40	Simian virüs 40
TLG	Total lezyon glikolizi
TNM	Tümör-lenf nodu-metastaz
TOF	Time of flight
TTF-1	Tiroid transkripsiyon faktörü-1
VATS-PP	Video yardımcı torakoskopik parsiyel plörektomi
VIM	Vimentin
VOI	Hacimsel ilgi alanı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Plevra Anatomisi	3
2.1.1. Kan akımı ve lenfatikler.....	4
2.1.2. İnnervasyon	4
2.2. Plevra Fizyolojisi	5
2.3. Malign Plevral Mezotelyoma Epidemiyoloji.....	5
2.4. Mezotelyoma Etyoloji ve Patogenezi	6
2.4.1. Asbest.....	6
2.4.2. Diğer faktörler.....	10
2.5. Klinik Bulgular	12
2.6 Tanı	13
2.6.1. Biyobelirteçler.....	14
2.7. Patoloji.....	15
2.7.1. Ayırıcı tanı	16
2.8. Evreleme	17

2.8.1 Bilgisayarlı tomografi (BT)	18
2.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	19
2.8.3. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET/BT	21
2.8.4. Malign plevral mezotelyoma için sekizinci TNM sınıflandırması	22
2.9. Tedavi	24
2.9.1. Cerrahi tedavi seçenekleri	25
2.9.2. Birinci basamak tedavi	26
2.9.3. İkinci basamak tedavi	27
2.9.4. Hedefe yönelik tedaviler	27
2.9.5. Radyoterapi	28
2.9.6 İlişkili plevral efüzyonların kontrolü	28
2.10. Pozitron emisyon tomografi (PET)	29
2.10.1. PET Görüntülemesinin Prensipleri	30
2.10.2. Florodeoksiglukoz (¹⁸ F FDG)	33
2.10.3. Pozitron emisyon tomografide kantifikasyon	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Hasta Popülasyonunun Seçimi	37
3.2. Klinik ve Laboratuar Bulguları	37
3.3. ¹⁸ F FDG PET PET/BT Protokolü	37
3.4. Görüntü Analizi	38
3.5. İstatiksel Değerlendirme	39
4. BULGULAR	42
4.1. Demografik ve Klinik Tanımlayıcı Özellikleri	42

4.2. PET/BT Bulguları	43
4.3. Sağkalım ve Prognostik Değerlendirme	44
4.3.1. Cox regresyon analizi (Tek ve çok değişkenli).....	45
4.3.2. ROC ve Kaplan-Meier analizleri (Değişken bazlı).....	47
4.3.3. CART analizi	54
5.TARTIŞMA.....	61
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	64
5.2. Sonuç	65
6. REFERANSLAR.....	69
7. ÖZET	85
8. ABSTRACT	87
9. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Asbest kaynaklı karsinogenezin olası mekanizmaları	9
Şekil 2. MPM tanısı sonrası evreleme PET/BT çalışması aksiyal BT görüntüsü. ...	19
Şekil 3. MPM tanısı sonrası evreleme PET/MR çalışması aksiyal MR görüntüleri.	20
Şekil 4. MPM T evreleri.....	22
Şekil 5. Pozitron emisyon tomografisi (PET) halka dedektörü.....	31
Şekil 6. Glukoz ve ^{18}F florodeoksiglukoz (FDG) hücre içi kinetiği.	34
Şekil 7. MPM hastalarının histopatolojik alt tipine göre sağkalımı.....	48
Şekil 8. SUVmaks ve bir yıllık sağkalım ilişkisini değerlendiren ROC eğrisi	49
Şekil 9. MPM hastalarının SUVmaks düzeylerine göre sağkalımı.....	50
Şekil 10. SULpeak ve bir yıllık sağkalım ilişkisini değerlendiren ROC eğrisi	51
Şekil 11. MPM hastalarının SULpeak düzeylerine göre sağkalımı	52
Şekil 12. MPM hastalarının MTVkc düzeylerine göre sağkalımı	54
Şekil 13. CART karar ağacı modeli ile prognostik faktörlerin sınıflandırılması ve bir yıllık sağkalım oranları.	56
Şekil 14. Epiteloid tip malign plevral mezotelyoma tanısı konan 55 yaşındaki kadın hasta evreleme ^{18}F FDG PET/BT incelemesi.	57
Şekil 15. Epiteloid tip malign plevral mezotelyoma tanısı konan 66 yaşında kadın hasta evreleme ^{18}F FDG PET/BT çalışması.	58
Şekil 16. Epiteloid tip malign plevral mezotelyoma tanısı konan 47 yaşındaki erkek hasta evreleme ^{18}F FDG PET/BT incelemesi.	59

Şekil 17. Non-epiteloid tip malign plevral mezotelyoma tanısı konan 57 yaşında kadın hasta evreleme ^{18}F FDG PET/BT çalışması.	60
---	----



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. AJCC/UICC, MPM evreleme kılavuzu 8.baskısı için T tanımlayıcıları	23
Tablo 2. AJCC/UICC, MPM evreleme kılavuzu 8.baskısı için N tanımlayıcıları	24
Tablo 3. AJCC/UICC, MPM evreleme kılavuzu 8.baskısı için M tanımlayıcıları	24
Tablo 4. AJCC/UICC, MPM evreleme kılavuzu 8.baskısı için klinik TNM evreleme sistemi	24
Tablo 5. Malign plevral mezotelyomaya yönelik dört cerrahi seçenek	25
Tablo 6. Hastaların TNM evresi ve sağkalım süreleri	43
Tablo 7. Primer tümöral lezyona ait PET parametreleri	43
Tablo 8. PET parametrelerinin histopatolojiye göre dağılımı	44
Tablo 9. Hastanın klinik ve PET verilerinin bir yıllık sağkalıma etkisi	45
Tablo 10. Hastanın klinik ve PET verilerinin bir yıllık sağkalıma etkisi	47
Tablo 11. Histopatolojik alt tip ile sağkalım arasındaki ilişki	48
Tablo 12. Sağkalım ile ilişkili SUVmaks'ın tanısal performansı	50
Tablo 13. SUVmaks ile sağkalım arasındaki ilişki	51
Tablo 14. Sağkalım ile ilişkili SULpeak'in tanısal performansı	52
Tablo 15. SULpeak ile sağkalım arasındaki ilişki	53
Tablo 16. MTVkc ile sağkalım arasındaki ilişki	54
Tablo 17. Modelin performans metrikleri	56
Tablo 18. PET parametrelerinin prognositik rolünü değerlendiren çalışmalar	66

1.GİRİŞ

Malign plevral mezotelyoma (MPM), plevral mezotel hücrelerinden kaynaklanan plevranın en yaygın primer neoplazmadır ve genellikle mesleki veya çevresel asbest maruziyetiyle ilişkilidir (1). MPM, Avrupa'da yılda milyonda yaklaşık 20 vaka ile nadir bir malignite olarak kabul edilmesine ve asbest kullanımı yasaklanmasına rağmen, maruziyet ile hastalığın başlangıcı arasında 30 ila 50 yıllık bir gecikme olması nedeniyle dünya çapında insidansı son yıllarda artmaktadır (2, 3). MPM agresif seyirli olup tanı anında çoğu hasta lokal-ileri veya metastatik evrede başvurmakta, medyan sağkalım süresi ise 9-12 ay arasında değişmektedir (4).

MPM için standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamakla birlikte, hastalık evresi, histolojik tip ve hastanın performans durumu dikkate alınarak bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri benimsenmektedir. Multimodalite tedavi (cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapi kombinasyonu), tıbbi olarak ameliyat edilebilir olarak değerlendirilen, sınırlı evreli ve epitelooid histolojiye sahip seçilmiş hastalarda tercih edilirken, ileri evre veya non-epitelooid histolojiye sahip hastalarda genellikle platin bazlı kemoterapi ve palyatif tedavi uygulanmaktadır (5, 6). Ancak, mevcut tedavi yaklaşımları sağkalım avantajı sağlasa da yanıt oranları hastalar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir (7). Kötü prognozun kabul görmüş belirleyicileri; ileri yaş, erkek cinsiyet, epitelooid olmayan histoloji ve kötü performans durumu olarak bilinmektedir (8). Bununla birlikte, tümöre özgü biyolojik belirteçlerin hastalığın klinik seyri üzerinde daha belirleyici

olabileceği düşünölmekte ve daha güçlü prognostik göstergelere duyulan ihtiyaç artmaktadır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET), tümör metabolizmasını non-invaziv olarak değerdendiren fonksiyonel bir görüntöleme yöntemi olup, MPM’de benign-malign ayrımı, evreleme ve tedaviye yanıt değerdendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (9). Bunun yanı sıra, PET ile elde edilen metabolik parametrelerin prognostik değeri taşıdığı gösterilmiş olup, sağkalımın öngörölmesinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmektedir (10, 11).

Mevcut literatürde PET parametrelerinin prognostik rolünü değerdendiren çalışmalarda, farklı ilgi hacmi (VOI) ve kesim değeri belirleme yöntemlerinin kullanıldığı gözlemlenmektedir. Ancak, bu yöntemlerden herhangi birinin mutlak üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Sonuç olarak, PET parametrelerinin prognostik değerdendirmesinin daha net anlaşılabilmesi için standardize edilmiş yöntemler ve modeller geliştirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda makine öğrenmesi tabanlı yaklaşımlar ile PET/BT’nin prognostik gücünü artırma ve bu parametrelerin klinik pratiğe entegrasyonunu sağlama hedeflenmektedir. Bu şekilde, hasta bazlı risk sınıflandırmalarının daha güvenilir hale getirilmesi ve klinik karar destek sistemlerinin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Plevra Anatomisi

Plevra, Yunanca "yan" kelimesinden türetilmiş olup, akciğerleri ve göğüs boşluğunun iç yüzeyini kaplayan monostratifiye bir tabakadır. Bu tabaka, mezotelyal hücrelerden oluşur ve kolajen, elastik lifler, kan damarları ve lenfatiklerden oluşan submezotelyal interstisyel boşluk tabakası tarafından desteklenir (12, 13).

Plevra, iki katmanlı bir zar yapısı oluşturmak üzere kendi üzerine geri katlanan seröz bir zardır. Akciğer yüzeyini ve intralober fissürleri kaplayan plevra tabakası viseral plevra olarak adlandırılır. Viseral plevranın karşısında parietal plevra bulunur. Bu tabaka iç toraksı, diyafragmatik kubbeyi ve mediastinal yapıları kaplar. Akciğerin kökünde viseral ve parietal birbiri ile devamlıdır ve hilumu oluşturur. Parietal plevra, komşuluğundaki bölgeye göre dört kısma ayrılır.

Kostal plevra: Göğüs duvarı ile temas eden kısım

Diyafragmatik plevra: Diyaframın üst yüzeyini örten kısım.

Mediastinal plevra: Mediastinumu çevreleyen kısım.

Servikal plevra: Akciğerlerin apeksini örten plevra kısmı. Bu bölge, göğüs boşluğunun üst kısmında, klavikula seviyesinin biraz üzerinde yer alır.

Plevral boşluk, viseral mezotelyum ile parietal mezotelyum arasında yer alan boşluktur ve az miktarda plevral sıvı içerir (14-16).

2.1.1. Kan akımı ve lenfatikler

Parietal plevranın kanlanması interkostal, internal torasik ve muskulofrenik arterler aracılığıyla sağlanır ve venöz drenajı da interkostal venler aracılığıyla gerçekleşirken, viseral plevranın kanlanması ve venöz dönüşü bronşiyal ve pulmoner damarlar aracılığıyla gerçekleşir (17).

Viseral plevranın lenfatikleri pulmoner lenfatikler aracılığıyla hiler lenf nodlarına drene olurken, anterior parietal/diyafragmatik lenfatikler internal meme lenf nodlarına, posterior parietal/diyafragmatik lenfatikler ise interkostal, paravertebral ve bazen de retroperitoneal lenf nodlarına drene olur. Parietal lenfatiklerin karakteristik yapılarından biri, doğrudan plevral boşluğa açılan ve subplevral lenfatik sisteme drene olan 12 µm çapında bir kanal olan “stoma”dır (12).

2.1.2. İnnervasyon

Viseral plevra, otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir ve duysal innervasyondan yoksundur. Parietal plevranın innervasyonu ise somatiktir, dolayısıyla oldukça duyarlıdır ve plevranın ağrıyı hissedebilen tek kısmıdır. Parietal plevranın kostal ve servikal kısımları torasik spinal sinirler; mediastinal plevra ve diyafragmatik plevranın merkezi kısımları frenik sinir; diyafragmatik plevranın periferik kısımları ise torasik spinal sinirler tarafından innerve edilir (18).

2.2. Plevra Fizyolojisi

Plevra, metabolik olarak aktif olan ve hyaluronik asitten zengin glikoproteinler, nitrik oksit ve dönüştürücü büyüme faktörü β dahil olmak üzere birçok madde üreten mezotel hücreleri ile kaplıdır. Normal plevral sıvı üretimi ve emilimi, parietal ve viseral plevra ile plevral boşluk arasındaki hidrostatik ve onkotik basınç gradyanlarına bağlıdır ve daha yüksek hidrostatik basınçlara sahip olduğu (sıvı üretimi) ve lenfatik stomaları içerdiği (sıvı emilimi) için esas olarak parietal plevra aracılık eder. İnsanlarda, her bir plevral boşlukta vücut ağırlığının kilogramı başına yaklaşık 0,26 ml sıvı bulunduğu tahmin edilmektedir (19-22). İnsanlarda plevral boşluğun ise fizyolojik işlevi belirsizdir. Bir teori, plevranın solunumla akciğer şeklinin değişmesine izin veren elastik bir seröz membran görevi gördüğünü savunurken, diğerleri fonksiyonel rezidüel kapasitede hafif negatif plevral basıncın pozitif transpulmoner basıncı koruyarak atelektaziyi önlediğini öne sürmektedir (19).

2.3. Malign Plevral Mezotelyoma Epidemiyoloji

Malign plevral mezotelyoma (MPM), plevral mezotel hücrelerinden kaynaklanan plevranın en yaygın primer neoplazmidir ve genellikle mesleki veya çevresel asbest maruziyetiyle ilişkilidir (1). MPM, Avrupa'da yılda milyonda yaklaşık 20 vaka ile nadir bir malignite olarak kabul edilmesine ve asbest kullanımı yasaklanmasına rağmen, maruziyet ile hastalığın başlangıcı arasında 30 ila 50 yıllık bir gecikme olması nedeniyle dünya çapında insidansı son yıllarda artmaktadır (2, 3). MPM çok kötü prognoza sahip oldukça agresif bir tümördür;

hastaların çoğu tanı anında lokal-ileri veya metastatik hastalıkla başvurur (23) ve medyan sağkalım süresi ortalama 9-12 aydır (4).

2.4. Mezotelyoma Etiyoloji ve Patogenezi

2.4.1. Asbest

Mezotelyoma ilk olarak 1931 yılında tanımlanmış olup asbestle bağlantısı 1960 yılında yayınlanan bir Güney Afrika epidemiyolojik çalışmasında kurulmuştur. Günümüzde erkeklerde görülen mezotelyomanın %85'inin asbeste mesleki maruziyetten kaynaklandığı kabul edilmektedir, ancak asbeste mesleki maruziyeti olan kişilerin yalnızca %10'unda mezotelyoma gelişmektedir (4, 24, 25).

Asbest maruziyeti aynı zamanda akciğer kanseri ile de bağlantılıdır ve asbest maruziyeti ile sigara içimi, maruz kalmamış kişilere kıyasla akciğer kanseri riskini 10 ila neredeyse 100 kat artırmaktadır. Buna karşın, sigara içimi mezotelyoma riskinde artış ile ilişkili görünmemektedir (26).

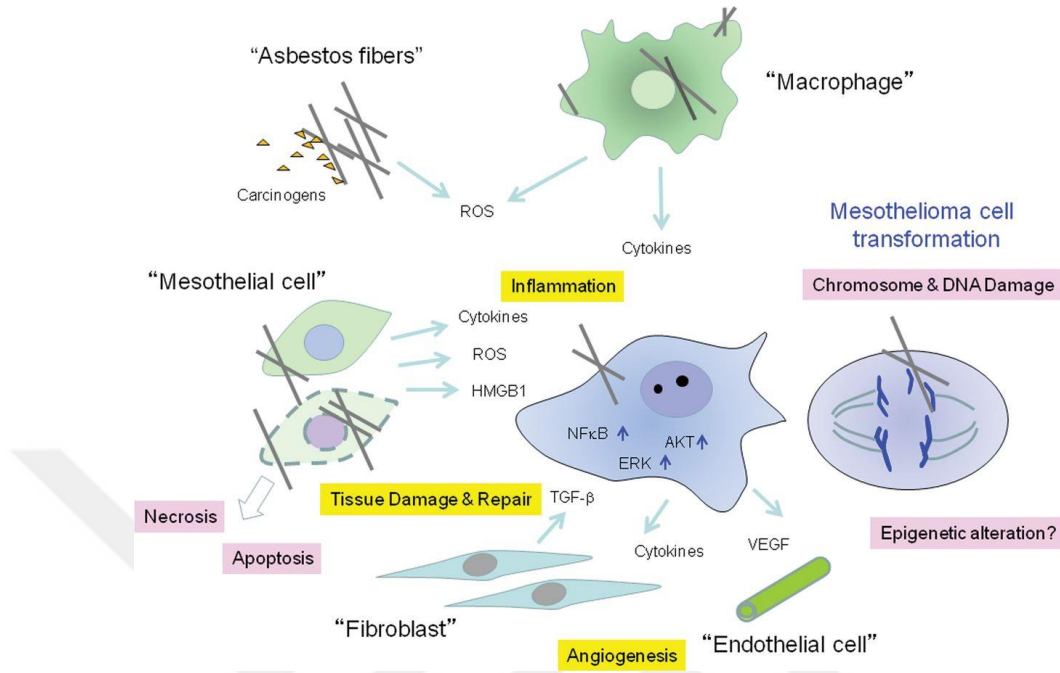
Asbest, altı farklı mineral liften oluşan bir grup maddeyi ifade eder ve iki ana gruba ayrılır: (i) amfiboller, yani çubuk şeklinde liflere sahip amozit (kahverengi asbest), krosidolit (mavi asbest), antofillit, aktinolit ve tremolit; (ii) serpantin grubu, yani krizotilden (beyaz asbest) oluşan lifler. Özellikle krosidolit en kanserojen asbest türü olarak kabul edilmektedir. Asbest benzeri bir mineral olan erionit de MPM'ye neden olmaktadır (27). Beyaz asbest olarak da bilinen krizotil, dünya çapında üretilen toplam asbest türlerinin %99'unu oluşturmaktadır (28). Asbest daha önce çömlekçilikte kullanılırken 20. yüzyılda asbestin ısı,

yangın ve korozyona karşı izolasyon amacıyla kitlesel olarak kullanılmaya başlanmıştır. MPM, asbest maruziyeti esas olarak işyerinde meydana geldiği için bir meslek hastalığı olarak sınıflandırılır (7). Yüksek riskli mesleklerden bazıları fren ve balata üzerinde çalışan tamirciler, inşaat ve tersane işçileri, tesisatçılar ve elektrikçilerdir. Mesleki olmayan maruziyet, bir hanedeki asbest işçisi aracılığıyla maruziyet ve bir asbest fabrikasının yakınında yaşamak yoluyla meydana gelebilir. İlk maruziyet ile mezotelyoma gelişimi arasındaki 30-40 yıllık uzun latans süresi nedeniyle (29), her yıl yeni mezotelyoma vakaları teşhis edilmeye devam etmektedir (30). Araştırmalar, mezotelyoma insidansının kadınlarda erkeklerden daha düşük olduğunu göstermiştir ve bu fark mesleki asbest maruziyetindeki tarihsel farklılıklara bağlanmıştır (31).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD), 1973 yılında asbestin bazı formlarını yasaklamış ve 1989 yılında Toksik Maddeler Kontrol Yasası ile asbest içeren ürünlerin çoğunu yasaklamaya çalışmış olsa da bu yasak, 1991 yılında kaldırılmıştır. Bugün ABD'de ülke çapında tam bir asbest yasağı bulunmamaktadır. Ancak, federal, eyalet ve yerel düzeyde asbest kullanımını düzenleyen birçok yasa bulunmaktadır. Avrupa'da asbesti ilk yasaklayan ülke 1983 yılında İzlanda, 1992 yılında Almanya, 1993 yılında Hollanda, 1996 yılında Fransa, 1999 yılında Birleşik Krallık, 2002 yılında İspanya ve 2005 yılında Avrupa Birliği olmuştur. 1 Şubat 2025 itibarıyla dünya çapında 72 ülke asbesti tamamen yasaklamıştır (32, 33). Buna ek olarak, asbesti yasaklayan ülkelerin sakinleri, dünya nüfusunun %16'sına karşılık gelmektedir ve bu nedenle şu anda MPM insidansı dünya çapında artmaya devam etmektedir (34).

Solunan asbest lifleri alveoller, viseral plevra ve plevral boşluk boyunca veya lenfatik damarlar yoluyla retrograd akış yoluyla parietal plevraya ulaşır. Asbest liflerinin mezotelyal hücreler ve enflamatuar hücrelerle etkileşiminin uzun süreli doku hasarı, onarım ve lokal enflamasyon döngülerini başlattığı ve sonunda bilinmeyen mekanizmalarla MPM'nin karsinogenezine yol açtığı düşünülmektedir. Kronik enflamasyon mezotelyomadan önce gelir ve çoğunlukla mezotelyomanın en sık görüldüğü bölge olan bazal parietal plevradaki stoma ve lenfoid yamaların çevresinde bulunur. MPM parietal plevradan viseral plevraya ilerler ve viseral plevranın tutulumu daha ileri hastalığı gösterir (35).

Asbest liflerinin hücrelerde genetik/hücrel hasara ve karsinogenezle bağlantılı kronik enflamasyona neden olduğu model aşağıdaki gibidir (36). (Şekil 1)



Şekil 1. Asbest kaynaklı karsinogenezin olası mekanizmaları (Carcinogenesis, 2013)

HMGB1, high-mobility group box 1 protein; ROS, reactive oxygen species; TGF-β, transforming growth factor-β; VEGF, vascular endothelial growth factor.

- i. Mezotel hücrelerine alınan asbest lifleri mitotik iğleri bozarak kromozomal anormalliklere neden olur.
- ii. Makrofajlar asbest liflerini fagosite eder.
- iii. Mezotel hücreleri ve makrofajlar, enflamasyon ve tümör gelişimini indükleyen çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar. Bunlar arasında tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin- 1β , dönüştürücü büyüme faktörü- β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü bulunmaktadır.
- iv. TNF- α 'nın, mezotelyal hücre sağkalımına yol açan ve asbest kaynaklı sitotoksiteyi inhibe eden nükleer faktör- κB 'yi aktive ettiği gösterilmiştir.

- v. High-mobility group box 1 proteininin de asbeste maruz kalan ve ardından nekrotik hücre ölümüne uğrayan mezotel hücrelerinden salındığı ve enflamatuvar bir yanıtı artırdığı gösterilmiştir
- vi. Bu durumda, mezotel hücreleri, enflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve diğer stromal hücreler arasında anormal şekilde aktive olan sinyal ağı, potansiyel olarak kanser hücrelerine dönüşen bir mezotel hücreleri havuzu oluşturabilir.

2.4.2. Diğer faktörler

Asbeste maruz kalan işçilerin çoğunda mezotelyoma gelişmez ve mezotelyoma vakalarının ~%20'sinin asbest maruziyetiyle ilişkili olduğu kabul edilmez (37). Buna ek olarak, mezotelyoma yetişkinlerde çok uzun bir gecikme döneminden sonra gelişir ve çocuklarda nadir mezotelyoma vakaları vardır (38), bu da çocuklarda mezotelyomanın ya yetişkinlerdeki mezotelyomadan çok farklı davrandığını ya da asbest maruziyetiyle aynı şekilde ilişkili olmadığını gösterir. Bu bulgular, asbest dışında başka faktörlerin de söz konusu olduğunu düşündürmektedir.

Simian virüs 40 (SV40)

SV40 enfeksiyonu ve mezotelyoma arasındaki bağlantı 1993 yılında, hamsterlarda plevral boşluğa SV40 enjekte edildikten sonra, hayvanların tümünde 3-6 ay içinde mezotelyoma gelişmesiyle ortaya kondu (39). Çift sarmallı bir DNA poliomavirüsü olan SV40, rhesus maymunu için endojendir ve 1950'ler ve 1960'larda kontamine çocuk felci aşıları yoluyla insanlara bulaştığı düşünülmektedir (40, 41). Fransa ve ABD'de insan mezotelyoma örneklerinin %60'ına kadarında SV40 benzeri DNA dizileri bulunmuştur (42, 43). Bununla

birlikte, insan mezotelyoma vakalarında bulunduğu belgelenen SV40 DNA dizilerinin, kontamine plazmidlerden kaynaklanan yanlış pozitifleri temsil ettiği öne sürülmüştür (44). Sonuç olarak SV40'ın insanlarda tümöre neden olma kapasitesi tartışmalıdır.

Radyasyon

İyonlaştırıcı radyasyon, kanserojen ve çeşitli kanser türleri için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Testis kanseri ve lenfoma için radyasyondan sonrası mezotelyoma riskinin arttığını gösteren iki epidemiyolojik çalışma ile radyasyona maruz kaldıktan sonra mezotelyoma gelişen vakalar bildirilmiştir (45, 46).

Genetik ve erionit

Türkiye'de Karain ve Tuzköy köylerindeki yüksek mezotelyoma insidansı, bu köylerdeki evlerin taşlarında yaygın olarak bulunan bir mineral lif olan erionite maruz kalmaya bağlanmaktadır (47, 48). Bu köylerde yapılan mineralojik ve soyağacı analizleri, mezotelyomaya karşı otozomal dominant genetik bir yatkınlığın da olabileceğini ortaya koymuştur (49).

Mezotelyomada genetik mutasyonlar

Mezotelyomada spesifik bir gen mutasyonunun tanımlanması, hedefe yönelik tedavinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Bununla birlikte, mezotelyoma ortaya çıkışı, davranışı ve agresifliği bakımından oldukça heterojen bir hastalıktır: tüm mezotelyomalarda ortak olan spesifik bir genetik mutasyon tanımlanmamıştır. Mezotelyomalı 198 akraba olmayan hastanın DNA dizilimi, %12'sinde en az bir germline mutasyon bulunduğunu ve tespit edilen

mutasyonların %25'inin BAP1'de, %12,5'inin BRCA2'de ve %8,3'ünün CDKN2A'da olduğunu ortaya koymuştur (50).

MPM'de yaygın olarak mutasyona uğradığı belirlenen genler p53/DNA onarım yolağı (TP53, SMARCB1, BAP1) ve PI3K-AKT yolağı (PDGFRA, KIT, KDR, HRAS, PIK3CA, STK11, NF2) genleridir; en yaygın mutasyon BAP1, CDKN2A ve NF2'de görülür (51-53). Bu genler için mutasyonel dağılımın hastalar arasında farklılık göstermesi, MPM'de kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedavilerin potansiyel önemini vurgulamaktadır.

2.5. Klinik Bulgular

MPM'li hastaların çoğu nefes darlığı, göğüs ağrısı veya her ikisi ile başvurur (54, 55). Hastalığın erken evrelerinde nefes darlığı genellikle plevral efüzyondan kaynaklanır ve başvuru sırasında hastaların %70'inde bulunur. Ancak hastalık ilerledikçe, plevral efüzyonlar ya tıbbi müdahale ya da plevral boşluğun tümör tarafından doldurulması sonucunda azalma eğilimindedir. Hastalık plevral yüzeyin etrafına yayıldıkça, solunum hareketinin kısıtlanması ve akciğerin tümör tarafından sarılması sonucu nefes darlığı ortaya çıkar (56).

Göğüs ağrısı yaygındır, efüzyondan veya tümörden kaynaklanabilir. Genellikle künt ve şiddetlidir ve bazen “sürtme” hissi olarak tanımlanır. Plöritik ağrı daha az yaygındır, ancak parietal plevral irritasyon varlığında ortaya çıkabilir (57). Göğüs ağrısı, hastalık ilerledikçe, özellikle de göğüs duvarında invazyon meydana gelirse kötüleşme eğilimindedir. Kosta invazyonuna bağlı kemik ağrısı veya interkostal sinir tutulumuna bağlı nöropatik ağrı da görülebilir.

MPM'nin diğ er semptomları arasında yorgunluk, kilo kaybı, terleme ve halsizlik yer alır. Bronkojenik tümörlerle karşılaştırıldığında MPM'de öksürük, hemoptizi ve lenfadenopati daha az görülür. Bununla birlikte, lokal tümör invazyonu superior vena kava obstrüksiyonuna, laringeal sinir felcine veya disfajiye neden olabilir (7).

2.6 Tanı

MPM tanısı, pozitif plevral sıvı sitolojisine veya plevral biyopsi yoluyla histolojik doğrulamaya bağlıdır (29). Mevcut kılavuzlar ilk plevral prosedür olarak torakosentezi önermektedir. Ancak, yeni prospektif  alışmalar MPM için plevral sıvı sitolojisinin tanısal etkinliğinin %0-6 kadar düşük olabileceğini göstermiştir (58, 59). Sonuç olarak, vakaların büyük çoğunluğu için plevral biyopsiler gereklidir (29, 60). Bunlar radyolojik kılavuzluk altında perkütan olarak veya torakoskopide doğrudan görüş altında alınabilir. Daha büyük biyopsi boyutu genellikle tanısal doğruluğu artırdığından ve histolojik alt tiplendirmeye izin verdiğinden, birden fazla bölgeden torakoskopik biyopsiler tercih edilen yaklaşım olmaya devam etmektedir (61). Buna ek olarak, daha derin biyopsiler yağ ve/veya iskelet kası dahil edilerek tümör invazyonunun değerlendirilmesine olanak sağlar (62).

Yakın zamanlarda, hücresel düzeyde eş zamanlı görüntüleme sağlamak için konfokal lazer endomikroskopi (CLE) kullanılmıştır. MPM şüphesi olan 20 hasta üzerinde yakın zamanda yapılan bir fizibilite çalışması, flöresein destekli CLE'nin biyopsi yönteminden bağımsız olarak epiteloid ve sarkomatoid MPM'yi plevral fibr zden ayırt etmek için kullanılabileceğini göstermiştir (63).

2.6.1. Biyobelirteçler

Şu anda MPM için klinik kullanımda olan bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Aslında, MPM nadir bir hastalık olmaya devam etmektedir ve gerçekten de hasta sayısının azlığı ve tek tip bir tümör popülasyonunun erişilebilirliği, biyobelirteç arayışını oldukça zor hale getirmektedir. Mezotelyoma için en uygun serum biyobelirteci, asbeste maruz kalan kişilerde mezotelyoma gelişimini öngörmeli, mezotelyomayı iyi huylu plevral hastalık veya metastatik kanserden ayırmalı, tüm patolojik alt tipler için yararlı olmalı ve tedaviye yanıtı izlemek ve prognozu tahmin etmek için hastalığın yaygınlığı ile korelasyon göstermelidir (64). Osteopontin, çözünür mezotelinle ilişkili protein (SMRP) ve megakaryosit güçlendirici faktör (MPF), şu anda tanı için en umut verici biyobelirteçler arasında yer almakla birlikte, her birinin bazı sınırlamaları bulunmaktadır (65). Osteopontin, asbeste maruz kalma süresinin bir belirtecidir, ancak mezotelyoma için özgüllükten yoksundur. SMRP ve MPF de, epitelyal olmayan alt tipleri tespit etmek için duyarlılıktan yoksundur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 66 mezotelyoma hastasında, 20 sağlıklı kontrol grubunda ve asbestle ilişkili akciğer hastalığı, iyi huylu plevral efüzyonu veya diğer kanserleri olan 81 kişide serum SMRP, MPF ve osteopontin seviyeleri ölçülmüştür. %95'lik bir özgüllükte, mezotelyomayı saptama duyarlılığı MPF için %34, osteopontin için %47 ve SMRP için %73 olmuştur; üç biyobelirtecin birleştirilmesi duyarlılığı artırmamıştır (66).

2.7. Patoloji

MPM, üç histolojik alt tipe ayrılır: epiteloid, sarkomatoid ve bifazik. Epiteloid alt tipin prognozu, non-epiteloid tiplere göre daha iyidir, sarkomatoid tipin prognozu ise en kötü olandır (67). Epiteloid tip, oval veya poligonal şekilli tümör hücrelerinin çoğalmasıyla karakterizedir, nükleer fisyonndan yoksundur ve kübik hücrelerden oluşan damar yapıları ve mikrovasküler ekseni olan papiller yapılarla çevrilidir. Sarkomatoid tip, çoğunlukla oval nükleer formasyonu olan iğsi hücrelerin çoğalması, az miktarda çift boyanmış sitoplazma ve belirgin çekirdek ile karakterizedir. Bazı vakalar, fibrosarkom gibi morfoloji gösterir. Bifazik tip, yukarıda belirtilen her iki özelliği birleştirir. Ayrıca, tümörün büyüme modeli ve morfolojisine göre lokalize ve difüz tip olarak ikiye ayrılabilir. Lokalize tipin, mezotelyumdan değil, lif farklılaşma eğiliminde olan mezankimal hücrelerden köken aldığı kanıtlanmıştır. Ayrıca, lokalize tipin sigara içmekle veya asbest maruziyetiyle bir ilişkisi olmadığı genel olarak kabul edilmektedir (68, 69).

Kao ve ark. (70), yalnızca plevra biyopsisi ile kesin bir tanı koymanın zor olduğunu belirtmişlerdir. İmmünohistokimya ile MPM tanısının doğruluğu artırılabilir. Sitokeratin (CK), mezotelyomanın tanısında önemli bir belirteçtir ve Klebe ve ark., sarkomatoid mezotelyomanın %92'sinin CK açısından pozitif olduğunu göstermiştir (71). MPM'nin immünohistokimyasal belirteçleri arasında kalretinin (CR), D2-40, CK5/6, WT-1, VIM, CD105 gibi markerlar yer alır. CR'nin epiteloid mezotelyomanın tanısındaki duyarlılığı %94-100 arasında olup, bu da onu MPM taramasında önemli bir belirteç yapar. D2-40'ın pozitif ifadesi, sarkomatoid mezotelyomada tanı koymada yardımcı olabilir; ancak bu belirteç,

lenfatik epitel hücreleri ve reaktif mezotelyal hücrelerde de görülebilir, bu da yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, tanı aşamasında tüm verilerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir (72). MPM'nin yüksek özgüllük indekslerinden biri olan CK5/6, hücre zarında bulunur ve çoğunlukla epiteloid mezotelyomada ifade edilir. Vimentin (VIM), esas olarak stromal hücrelerde ve tümör kaynaklı hücrelerde ifade edilir; ayrıca MPM'de, özellikle sarkomatoid ve bifazik mezotelyomalarda da bulunabilir. Bu özellik, akciğerin metastatik adenokarsinomu ile ayırıcı tanı için faydalıdır. Tümör anjiyogenezinin ideal bir değerlendirmesi olan mikrovasküler yoğunluk (MVD), CD105 marker'ı ile ölçülür ve MPM hastalarında dramatik bir artış gösterir. CD105, erken aşamada tanı için yardımcı bir indeks olarak kullanılabilir (73). Ayrıca, klinik görüntüleme ve diğer immünohistokimyasal markerler, CK negatif olsa bile, CR, D2-40, CK5/6, WT-1, VIM ve CD105'in pozitif olması durumunda dışlayıcı tanı koyarken önemli bir değer taşır.

2.7.1. Ayırıcı tanı

Malign mezotelyoma ile plevraya metastatik karsinom arasındaki ayırıcı tanı, mezotelyomanın histolojik paternine göre değişir ve bu da immünohistokimya panelinin seçimine rehberlik eder. Akciğer adenokarsinomunu ayırt etmek için tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) ve napsin A en yararlı olanlardır; skuamöz hücreli karsinom p40 pozitif iken WT-1 malign mezotelyomada pozitif boyanır (not: skuamöz hücreli karsinom kalretinin ve CK5/6 için pozitifdir). Renal hücreli karsinom için PAX8 veya PAX2 nükleer pozitifliği ve over karsinomu için PAX8 nükleer pozitifliği, bunları malign

mezotelyomadan ayıran belirteçlerdir. CDX2 ise gastrointestinal karsinom için iyi bir nükleer belirteçtir. Östrojen ve progesteron reseptörleri, meme karsinomunda pozitif belirteçler olarak faydalıdır. Ayrıca, 9p delesyonları gibi genetik değişiklikler, küçük hücreli olmayan karsinomlar ve akciğer sarkomları dahil olmak üzere mezotelyoma dışı diğer tümör türlerinde sıkça görülen olaylardır; bu nedenle, 9p delesyonları tek başına bu neoplazmları mezotelyomadan ayırmak için kullanılamaz (74).

2.8. Evreleme

MPM, portakal kabuğu benzeri bir görünüme sahip, birden fazla görüntüleme düzleminde büyüyen ve birden fazla doku sınırını geçen karmaşık bir morfolojiye sahiptir. Şu anda en yaygın kullanılan klinik evreleme sistemi IASLC ve IMIG, tümör, nod ve metastaz (TNM) sistemidir (29, 61).

MPM için bir dizi evreleme sistemi kullanılmıştır (75). IASLC, TNM evreleme sisteminin 2018'de yayınlanan sekizinci baskısı, patolojik olarak doğrulanmış MPM'li yaklaşık 2000 hastanın verilerini içeren uluslararası bir kohort çalışması kullanılarak geliştirilmiştir (76). TNM sınıflandırmasını kullanan hastalık evresinin bu popülasyonda sağkalımın önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir ve bu artık MPM evrelemesi için tercih edilen sistemdir

MPM evrelemesi için bir dizi görüntüleme yöntemi değerlendirilmiştir. Ancak bu yöntemlerin hepsi, lenf nodu tutulumunu değerlendirmek adına mediastinoskopi ile yapılan operatif evrelemeye kıyasla daha az hassastır (29).

Görüntülemenin önemi, rezeke edilemeyen hastalığı tanımlamak ve böylece gereksiz cerrahi prosedürlerden kaçınmaktır. Bu, T3 (rezeke edilebilir) ve T4 (rezeke edilemez) hastalık arasındaki ayrımı, N3 düğüm tutulumunu tanımlamayı ve uzak metastazı tanımlamayı içerir.

2.8.1 Bilgisayarlı tomografi (BT)

BT, MPM'nin tanısı, evrelemesi ve terapötik yanıtın izlenmesinde birincil görüntüleme yöntemi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Tipik bulgular arasında nodüler plevral kalınlaşma, tek taraflı plevral efüzyon ve komşu yapılara tümör invazyonu yer almaktadır (Şekil 2). Ancak MPM'nin karmaşık büyüme paterni nedeni ile tümörün diyafram, perikard ve göğüs duvarı gibi lokal yapılara yayılımının kalitatif değerlendirmesini BT ile doğru ve tekrarlanabilir şekilde yapmak zor olabilir (77).

Büyük retrospektif çalışmalar, radikal rezeksiyon uygulanan MPM hastalarının yaklaşık %50'sinde intratorasik nodal metastazların bulunduğunu göstermektedir (78). BT, şüpheli nodal hastalığın göstergesi olarak 1 cm'den büyük kısa eksen boyutunu kullanmaktadır (79). Ancak, 1 cm'den küçük nodlarda metastazlar görülebileceği gibi, 1 cm'den büyük lenf nodları da hiperplastik olabilir. Ayrıca, hiler veya mediastinal lenf nodlarını, mediastinal plevrayı tutan bir tümörden ayırt etmek oldukça zordur. Bu nedenle, BT'nin nodal hastalığı tespit etmedeki özgüllüğü sınırlıdır. Schouwink ve ark., MPM'li 43 hastaya mediastinoskopi uygulamış ve evreleme doğruluğunu BT ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, mediastinoskopi için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla %80,

%100 ve %93 olarak bulunurken, BT için bu değerler sırasıyla %60, %71 ve %67 olarak belirlenmiştir (80).



Şekil 2. MPM tanısı sonrası evreleme PET/BT çalışması aksiyal BT görüntüsü.

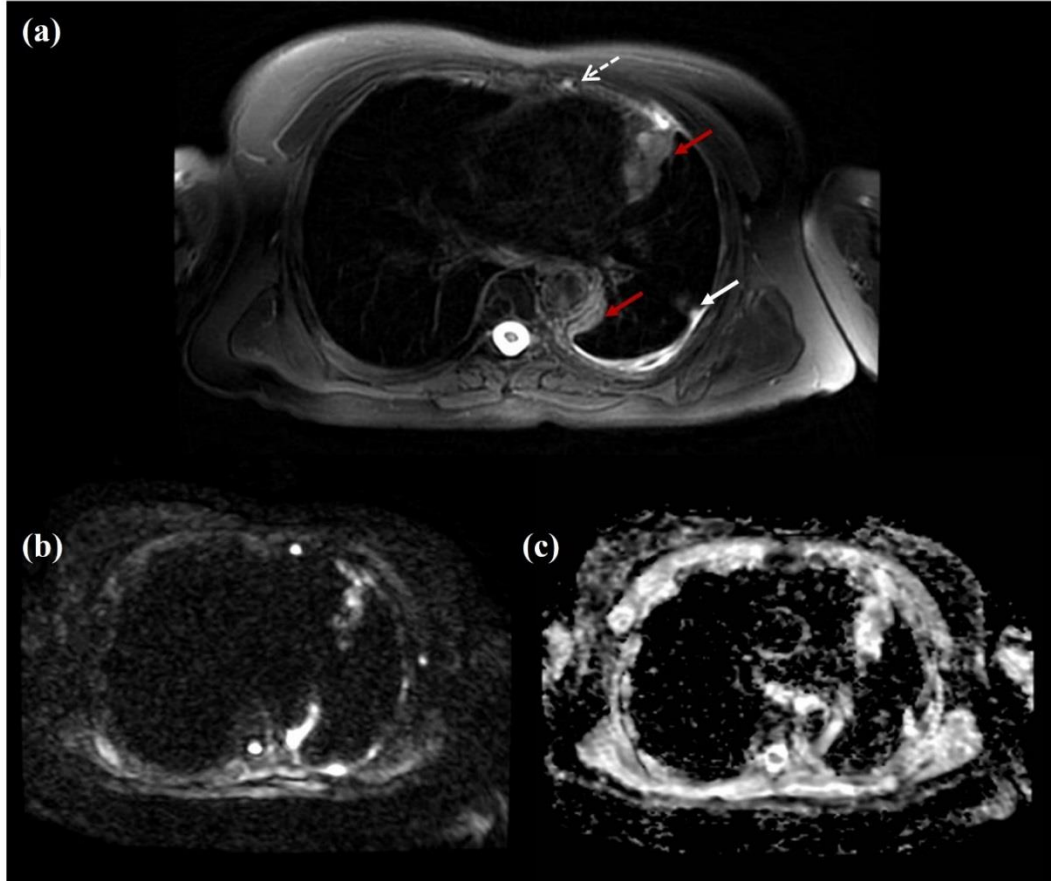
Sol hemitoraksta yaygın plevral kalınlaşma ve kosta invazyonu (kırmızı ok) izlenmektedir

(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp ABD)

2.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG bazı zor vakalarda BT'ye ek bilgi sağlar (81). MRG, göğüs duvarı invazyonunun, perikardiyal invazyonun ve tümörün transdiyafragmatik uzantısının varlığını belirlemede umut verici sonuçlar göstermiştir ve bu da rezeke edilebilirliğin daha iyi tahmin edilmesini sağlamıştır (Şekil 3) (82). Bunun nedeni,

MRI'nın mükemmel yumuşak doku kontrast çözünürlüğü ve çok düzlemli görüntülerin kullanılabilirliğidir.



Şekil 3. MPM tanısı sonrası evreleme PET/MR çalışması aksiyal MR görüntüleri.

(a) Aksiyal T2 ağırlıklı MR görüntüsünde mediastinal (kırmızı ok), kostal (beyaz ok) plevral yüzeylerde nodüler plevral kalınlaşmalar ve sol parasternal lenf nodu (kesikli ok) izlenmektedir. Bu alanlarda (b) DWI ve (c) ADC haritalamasında difüzyon kısıtlama bulgusu izlenmektedir.

(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp ABD)

ADC: Görünür difüzyon katsayısı; DWI: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

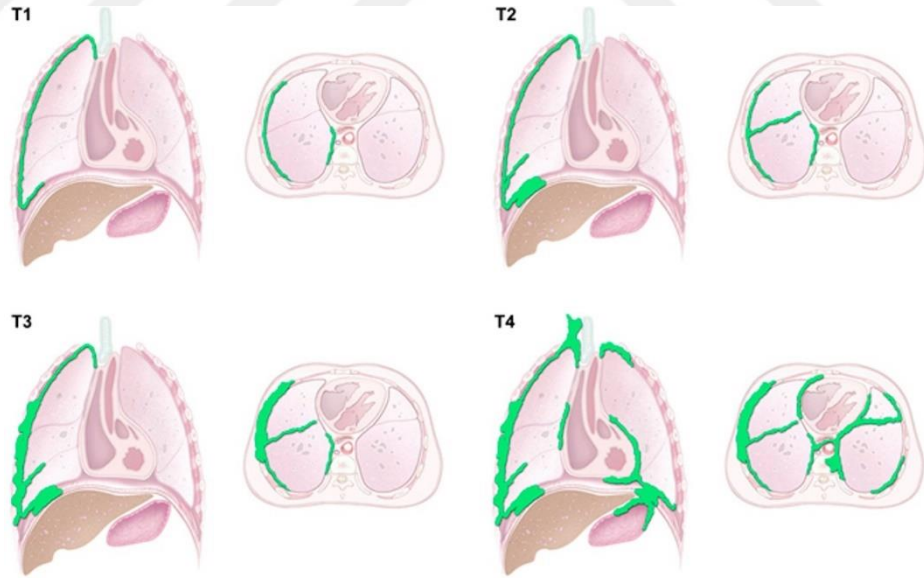
2.8.3. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET/BT

İlk çalışmalarda, ^{18}F FDG PET'in metastatik hastalığı saptamada duyarlı olduğu bulunmuştur (11, 83) ve günümüzde nodal tutulumun ve okült metastaz varlığının doğruluğunu artırmak için BT'ye ek olarak uygulanmaktadır (84). ^{18}F FDG PET'in, torakoskopik veya açık cerrahi biyopsiyi takiben PET uygulanan MPM şüphesi olan 28 hastada yapılan bir çalışmada malign ve benign plevral lezyonları ayırt etmede BT'den üstün olduğu gösterilmiştir (83). Tümör evrelemesinin değerlendirilmesinde PET tek başına kullanıldığında, nodal hastalığın tanımlanmasında ve mediastinal ve diyafragmatik yüzeyler boyunca tümör invazyonunun tespit edilmesinde zorluklar ortaya çıkabilir. Düşük düzeyde ^{18}F FDG tutulumu olan N1 hastalığı yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. N1 düğümlerindeki tutulumu, komşu plevral tümördeki tutulumdan ayırt etmek zor olabilir. Mikrometastatik hastalıktan etkilenen N2 düğümleri de yanlış negatif bulgular verebilir. Ayrıca, granülomatöz lenfadenitte yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir (83, 84). Önceki cerrahi veya talk plörodez gibi enflamatuvar, metabolik olarak aktif dokular tarafından spesifik olmayan alım ^{18}F FDG alımını karıştırabilir. Bu nedenle, çoğu çalışma cerrahi sonrası/plörodez sonrası PET görüntülemeyi güvenilir bir teknik olarak dışlamış ve terapötik müdahaleden kaynaklanan enflamasyonun azalması için önemli bir süre beklemeyi tercih etmiştir (84).

2.8.4. Malign plevral mezotelyoma için sekizinci TNM sınıflandırması

Tümör evresi (T)

TNM sınıflandırmasının T bileşeni primer tümör bölgesini tanımlar ve alışılmadık büyüme paterni nedeniyle MPM'de uygulanması oldukça zordur. Diğer malignitelerden farklı olarak, konsantrik olarak büyüyen primer tümör yoktur, bunun yerine konfluent hale gelebilen ve genellikle plevral efüzyonların eşlik ettiği plevral yüzeyler boyunca yayılabilen çoklu nodüller vardır (35). T1, T2, T3 ve T4 olarak belirlenen T tanımlayıcıları, primer tümörün lokal boyutunun anatomik olarak tanımlanmasını yapar (Şekil 4, Tablo 1).



Şekil 4. MPM T evreleri

T1, ipsilateral plevra ile sınırlı tümör; T2, ipsilateral plevra tümörü ve diyafragma veya akciğer parankimi invazyonu; T3, lokal ileri rezektabl tümör; T4, lokal ileri rezektabl olmayan tümör. (J Med Imag Rad Onc, 2009)

Tablo 1. AJCC/UICC, MPM evreleme kılavuzu 8.baskısı için T tanımlayıcıları (J Thorac Oncol, 2016)

T kategorisi	Tanımı
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Viseral plevra tutulumu olan veya olmayan ipsilateral parietal plevrayı (mediastinal ve diyafragmatik plevra dahil) tutan tümör
T2	İpsilateral plevral yüzeylerin her birini (parietal, mediastinal, diyafragmatik ve viseral plevra) tutan ve aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip tümör: • Konfluent viseral plevral tümör (fissürler dahil) • Diyafragma kasının tutulumu • Akciğer parankiminin invazyonu
T3	Aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip ipsilateral plevral yüzeylerin (parietal, mediastinal, diyafragmatik ve viseral plevra) tümünü tutan tümör: • Endotorasik fasyanın invazyonu • Mediastinal yağ içine uzanım • Göğüs duvarının yumuşak dokularını invaze eden soliter, tamamen rezeke edilebilir odak • Perikardın transmural olmayan tutulumu
T4	Aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip ipsilateral plevral yüzeylerin tümünü tutan tümör: • Göğüs duvarının yumuşak dokularının yaygın veya multifokal invazyonu • Herhangi bir kosta tutulumu • Peritonun diyafram yoluyla infiltrasyonu • Herhangi bir mediastinal organın invazyonu • Kontralateral plevraya doğrudan uzanım • Vertebra veya brakial plexus invazyonu • Perikardın transmural invazyonu (perikardiyal efüzyon olsun ya da olmasın) veya miyokard invazyonu

Lenf nodu evresi (N)

TNM sınıflandırmasının N bileşeni MPM'de sağkalım için önemli bir prognostik faktördür (Tablo 2). MPM'de nodal metastazı olan hastaların, nodal metastazı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük sağkalım oranlarına sahip olduğu bilinmektedir (23, 85).

Tablo 2. AJCC/UICC, MPM evreleme kılavuzu 8.baskısı için N tanımlayıcıları (J Thorac Oncol, 2016)

N kategorisi	Tanımı
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral metastazlar Bronkopulmoner, hiler veya mediastinal lenf nodları (internal mammarian, peridiyafragmatik, perikardiyal yağ yastığı veya interkostal lenf nodları dahil)
N2	Kontralateral metastazlar Bronkopulmoner, hiler veya mediastinal lenf nodları veya ipsilateral veya kontralateral supraklaviküler lenf nodları

Uzak metastaz (M)

Tablo 3. AJCC/UICC, MPM evreleme kılavuzu 8.baskısı için M tanımlayıcıları (J Thorac Oncol, 2016)

M kategorisi	Tanımı
Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz kanıtı yok
M1	Uzak metastaz kanıtı

Tablo 4. AJCC/UICC, MPM evreleme kılavuzu 8.baskısı için klinik TNM evreleme sistemi (J Thorac Oncol, 2016)

Evre		T	N	M
I	IA	T1	N0	M0
	IB	T2,3	N0	M0
II		T1,2	N1	M0
III	IIIA	T3	N1	M0
	IIIB	T1-3	N2	M0
IV		T4	N0-2	M0
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.9. Tedavi

MPM tedavisi konusunda henüz net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tümör, genellikle tanı anında çok yaygın veya multifokal bir yapıya sahip olup, cerrahi müdahalelerle elde edilen lokal kontrol ve sağkalım sonuçları sınırlıdır. Sugarbaker ve arkadaşları (86), multimodal bir yaklaşım olan ekstraplevral

pnömonektomi, kemoterapi ve radyasyon tedavisinin, epitelyal histoloji, negatif lenf nodları ve negatif rezeksiyon sınırlarına sahip hastalarda sağkalım süresini uzattığını göstermiştir. Ayrıca son çalışmalar kombine RT ve immünoterapi ile umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (87, 88).

2.9.1. Cerrahi tedavi seçenekleri

Cerrahi tartışmalıdır ve erken evre hastalığı olan az sayıda hastayla sınırlıdır. Amerika ve Avrupa’da klinik çalışmalar dışında sarkomatoid mezotelyoma için radikal cerrahi önerilmemektedir (61, 89). 2011 IASLC ve IMIG uzlaşısı bildirisi, cerrahi prosedürleri dört ayrı grupta tanımlamıştır (Tablo 5). Bunlar arasında maksimal makroskopik rezeksiyon elde etmeyi amaçlayan ve nominal olarak küratif olan ekstraplevral pnömonektomi (EPP) ve genişletilmiş plörektomi dekortikasyonu (EPD) ve tamamen palyatif amaçla uygulanan plörektomi ve dekortikasyon (P/D) gibi işlemler yer almaktadır (90).

Tablo 5. Malign plevral mezotelyomaya yönelik dört cerrahi seçenek (J Thorac Oncol., 2011)

Ekstraplevral pnömonektomi	Parietal ve viseral plevranın ipsilateral akciğerle birlikte en bloc rezeksiyonu +/- perikard ve diyafram
Genişletilmiş plörektomi dekortikasyon	Diyafram ve/veya perikardın rezeksiyonu ile tüm gross tümörü çıkarmak için parietal ve viseral plörektomi
Plörektomi dekortikasyon	Diyafram veya perikardiyal rezeksiyon olmaksızın tüm gross tümörü çıkarmak için parietal ve viseral plörektomi
Parsiyel plörektomi	Tanısal veya palyatif amaçlarla parietal ve/veya viseral plevranın kısmen çıkarılması, ancak geride büyük tümör bırakılması

EPP, ipsilateral akciğer, perikard ve gerekirse hemidiyafragma ile parietal ve viseral plevranın en bloc rezeksiyonunu içerir. EPD akciğer koruyucudur, ancak parietal ve viseral plevra ve diyafram ve/veya perikardın rezeksiyonu ile tüm gros tümörü çıkarmaya çalışır (90). Birçok kılavuz erken evre mezotelyomalı hastalar için maksimal makroskopik rezeksiyonu önerse de bunu destekleyen kanıtlar yetersizdir. Bu prosedürler iyi bir lokal-bölgesel kontrol sağlayabilse de yüksek oranda perioperatif morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (91). Yapılan meta-analizler, kısa dönem perioperatif mortalitenin EPP'de EPD'ye kıyasla daha yüksek olduğunu ve uzun dönem sağkalımın da EPD grubunda daha iyi olduğunu öne sürmüştür (92, 93). Sonuç olarak, EPP büyük ölçüde terk edilmiş ve uygulama daha az agresif olan EPD'ye doğru kaymıştır (94).

P/D, EPP ve EPD'nin aksine, makroskopik tam rezeksiyon girişiminde bulunmaz ve debulking prosedürleridir. Sağkalımı iyileştirdiği gösterilmemiştir, ancak yaşam kalitesini iyileştirebilirler (95).

2.9.2. Birinci basamak tedavi

Birinci basamak tedavi için standart tedavi sisplatin ve pemetrekseden oluşan bir kombinasyon kemoterapisidir. 456 hastayı kapsayan bir çalışmada bu rejimi almış 226 hasta tek başına sisplatin ile karşılaştırılmış. Pemetrexed/Sisplatin kolunda sırasıyla %17'ye karşılık %41'lik bir yanıt oranı ve 9,3'e karşı 12,1'e aylık bir medyan sağkalım gösterilmiştir (86).

2008'de yapılan randomize olmayan açık etiketli bir çalışmada, pemetreksed ile kombine karboplatin ve sisplatin etkinliği karşılaştırmalı olarak

değerlendirilmiştir. Karboplatin sisplatine kıyasla benzer bir yanıt oranı ve medyan sağkalım göstermiştir (96). Karboplatin genellikle daha iyi tolere edilir ve artık sisplatin için uygun olmayan hastalarda bir seçenek olarak kabul edilmektedir.

2.9.3. İkinci basamak tedavi

İkinci basamak tedavinin değerlendirilmesi büyük ölçüde faz II çalışmalarla sınırlıdır ve en uygun ikinci basamak ajan bilinmemektedir. Buikhuizen ve ark. (97) tarafından yapılan sistematik bir inceleme, tek ajan vinorelbine veya pemetrexed'in birinci basamak tedavide nüks edenler için makul seçenekler olduğunu öne sürmüştür.

2.9.4. Hedefe yönelik tedaviler

Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü olan bevasizumabın ilk basamak tedavi olarak sisplatin ve pemetreksed'e eklenmesi Zalcman ve ark. (98) tarafından randomize, kontrollü, açık etiketli bir faz 3 çalışmasında değerlendirilmiştir. Rezeke edilemeyen hastalığı olan 448 kişi, bevasizumab ile birlikte veya bevasizumab olmadan sisplatin ve pemetreksed almak üzere randomize edilmiştir. Bevacizumab ilavesi medyan sağkalımı 16.1 aydan 18.8 aya uzatmıştır ($p=0.167$).

Mezotelyomada kullanılmak üzere bir dizi başka hedefe yönelik ajan da değerlendirilmektedir, ancak şimdiye kadarki veriler büyük ölçüde küçük serilerle sınırlı kalmıştır. CheckMate743 çalışması (99) kombinasyon immünoterapisinin (nivolumab artı ipilimumab) standart kemoterapiye göre bir faydası olup

olmadığını test etmektedir. Ara analizde nivolumab artı ipilimumab kemoterapiye kıyasla genel sağkalımı önemli ölçüde uzattığı (medyan genel sağkalım 14,1 aya karşı 18,1 ay) saptanmıştır.

2.9.5. Radyoterapi

Radyoterapi hem infiltrasyon ile ilişkili ağrıyı hafifletmek için palyatif amaçlı hem de ipsilateral hemitoraksta hastalık nüksünü sınırlamak için sitoredüktif cerrahi sonrası multimodalite rejimlerinin bir parçası olarak kullanılmıştır (100). Bununla birlikte, bu yaklaşımın etkinliğini veya sağkalım üzerindeki etkisini destekleyen sınırlı veri bulunmaktadır (29).

Bazı merkezler, EPP veya EPD'yi takiben adjuvan yoğunluk ayarlı radyoterapi ile son derece cesaret verici genel sağkalım bildirmiştir (101). Bununla birlikte, bu vaka serisi bulguları daha büyük çok merkezli çalışmalarda çalışılmamıştır

2.9.6 İlişkili plevral efüzyonların kontrolü

Mezotelyomalı hastaların çoğunda hastalık seyri sırasında plevral efüzyon gelişir (102). Geleneksel yönetim, hastaneye kabul ve standart bir göğüs tüpü yoluyla intraplevral steril talk uygulamasını içermektedir (103). Bununla birlikte, talk plörodez, vakaların yaklaşık %30'unda 30 gün içinde tekrarlayan efüzyonları engellemede başarılı olamamıştır (104). Ayrıca, mezotelyoma dışı hastalarla karşılaştırıldığında, mezotelyoma (MPM) hastalarında talk plörodez başarısı daha düşüktür (%73'e karşı %85) (105).

Randomize kontrollü çalışmalar, kalıcı plevral kateterlerin talk plörodeze kıyasla dispnenin eşdeğer kontrolünü sağladığını ve yatış süresinin kısalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (106, 107). Kullanımları dünya çapında artmaktadır ve talk plörodez ile geleneksel tedaviye kıyasla, kalıcı plevral katater yerleştirilmesi daha az hastanede kalış süresi ile ilişkilidir (108).

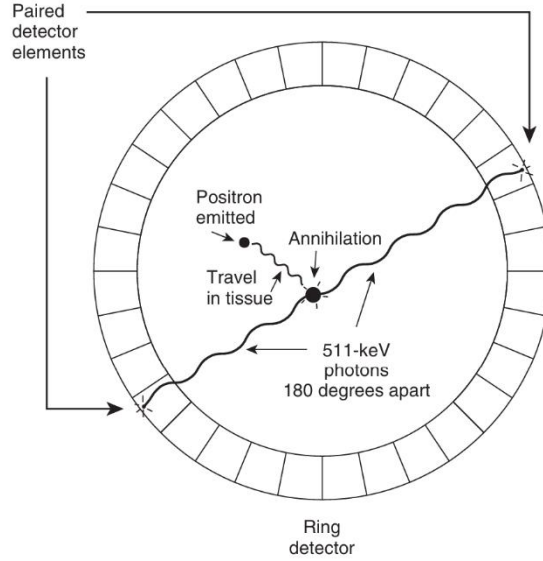
2.10. Pozitron emisyon tomografi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), pozitron yayıcı bir radyofarmasötüğün vücuda verilmesiyle biyolojik ve biyokimyasal süreçlerin in vivo görüntülenmesine dayanan, aynı zamanda kantitatif ve semikantitatif değerlendirme imkânı sunan non-invaziv bir nükleer görüntüleme yöntemidir.

Pozitron yayıcı radyoizotopların kullanımı 1950'lere dayanmaktadır. PET teknolojisi, 1973 yılında Phelps ve Hoffman tarafından geliştirilmiş ve 1980'lerden itibaren klinik alanda giderek daha fazla yer edinmiştir (109). PET görüntüleme için en önemli gelişme, 1998 yılında David Townsend ve Ronald Nutt tarafından entegre PET/BT sistemlerinin geliştirilmesi olmuştur. Üç yıllık değerlendirme programından elde edilen sonuçlar sonunda ise 2001 yılında ilk ticari PET-BT tarayıcısı kliniğe kurulmuştur (110).Günümüzde en yaygın kullanılan PET radyofarmasötüğü, ^{18}F ile işaretlenmiş glikoz analogu olan ^{18}F FDG (2-deoksi-2(^{18}F)-fluoro-D-glukoz) dur. PET/BT'nin başlıca kullanım alanları; onkolojik hastalıklarda evreleme ve yeniden evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve primeri bilinmeyen malignitelerde primer odağın belirlenmesidir.

2.10.1. PET Görüntülemesinin Prensipleri

PET 511 keV enerjili anhilasyon fotonlarının tespit edilmesi prensibine dayanan bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Temel prensibi, eş zamanlı olarak aynı noktada oluşan ve zıt yönlerde hareket eden iki fotonun dedekte edilmesidir. Pozitron, pozitif yüklü bir parçacık olup, bir elektronla karşılaştığında, kütlelerin enerjiye dönüşümü gerçekleşir. Elektron ve pozitron yok olurken, her biri 511 keV enerjiye sahip iki anhilasyon fotonu açığa çıkar ve birbirine 180° açıyla zıt yönlerde yayılır. Bu olaya "anhilasyon", ortaya çıkan fotonlara da "anhilasyon fotonları" denir (111). Anhilasyon fotonlarının birbirine 180° zıt doğrultuda yayıldığı hat LOR (Line of Response – eş cevap eğrisi) olarak adlandırılır (Şekil 5) (112). PET kameralarında dedektörler, bu aynı anda zıt yönlerde yayılan iki anhilasyon fotonunu eş zamanlı olarak algılar. Bu yöntem "anhilasyon koinsidans dedeksiyon sistemi" denir. Koinsidans devresi, belirlenen zaman aralığında (örneğin 8-12 nanosaniye) tespit edilen fotonları gerçek sinyal olarak kabul eder, böylece görüntüleme doğruluğu artırılır. Bu sürenin öncesinde veya sonrasında gelen fotonlar ise random sinyal olarak değerlendirilir (113).



Şekil 5. Pozitron emisyon tomografisi (PET) halka dedektörü.

Emisyondan sonra pozitronlar annihilasyon olayından önce dokuda kısa bir mesafe kat eder. 511-keV protonlar 180 derece açıyla birbirinden ayrılır. (Elsevier Health Sciences,2018)

PET Tarayıcılar

Modern PET tarayıcıları, ortada 70 cm çapında bir tünel ile tünelin çevresine yerleştirilmiş dedektörler ve elektronik ünitelerden oluşur. Hasta, yatak üzerine yerleştirilerek tünelin ortasına alınır ve görüntüleme işlemi baş ya da ayak ucundan başlatılabilir. Dedektör halkalarının genişliği, "yatak pozisyonu" olarak adlandırılır ve genellikle 15-20 cm'lik bir alanı tarayabilir. Onkolojik araştırmalarda, genellikle kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan bölge taramak istenmektedir. Bu işlem, hastanın boyuna bağlı olarak 5-7 yatak pozisyonunda gerçekleştirilebilir (114).

PET dedektörleri

PET dedektör ünitesi, gama fotonlarını algılayıp görünür ışığa dönüştüren kristaller, bu ışığı elektriksel sinyallere dönüştüren foton çoğaltıcı tüpler (PMT),

ve bu sinyalleri analiz eden bilgisayar sistemlerinden oluşur. Standart bir dedektör ünitesi, 6x6 veya 8x8 matris şeklinde düzenlenmiş 36 veya 64 küçük kristal ile bunlara bağlanmış dört PMT'den oluşur. Mevcut PET sistemleri yüz ile dört yüz dedektör ünitesine sahiptir(115). PET sistemlerinde yaygın olarak kullanılan kristal türleri arasında sodyum iyodür (NaI), bizmut germanat oksit (BGO), lütesyum ortosilikat (LSO), lütesyum yttrium oksitortosilikat (LYSO) ve gadolinyum ortosilikat (GSO) bulunur. Bu kristallerin her biri fotonları farklı verimlilikte işler, yani ışığı dönüştürme hızları ve etkinlikleri farklıdır, bu da elde edilen görüntülerin çözünürlüğü ve doğruluğunu etkiler. Her kristal türü, belirli avantajlar ve sınırlamalar sunar; örneğin, NaI kristalleri enerji çözünürlüğü açısından iyidir, ancak yüksek enerjili fotonları durdurma kapasitesi sınırlıdır, oysa BGO, LSO ve GSO kristalleri daha yüksek atom numarasına sahip olup daha iyi foton durdurma kapasitesine sahiptirler (116).

Transmisyon ve Atenüasyon

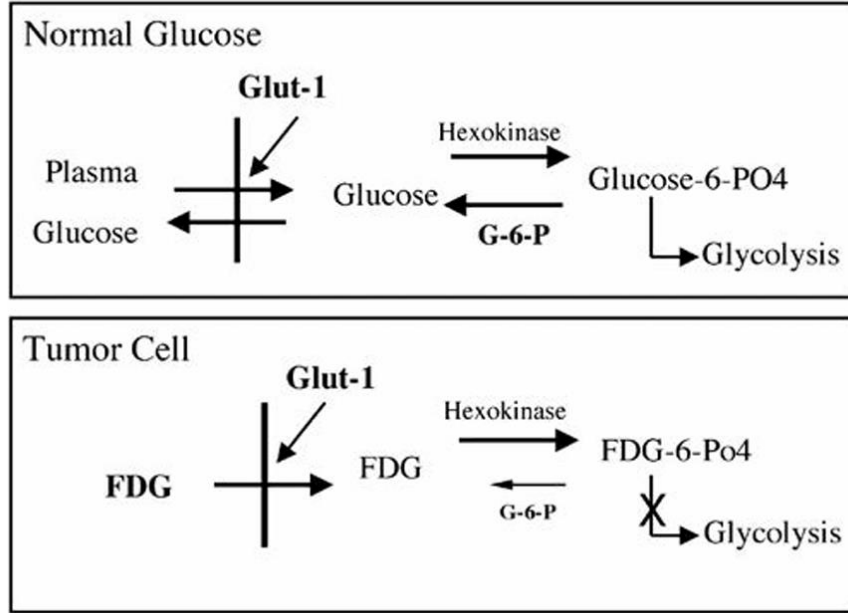
Atenüasyon, fotonun bir maddeden geçerken yoğunluğunun azalmasıdır. Bu, fotonların madde ile etkileşime girerek absorbe edilmesi veya saçılması sonucu meydana gelir. PET taramalarında, yüksek enerjili gama fotonları, radyoaktif izotoplardan yayılır ve vücutta dokunun yoğunluğuna ve yapısına bağlı olarak değişen düzeylerde absorbe edilir. Gama fotonları, vücutta soğuruldukça ya da farklı yönlere saçıldıkça, dedektörlere ulaşan foton sayısı azalır, bu da görüntü kalitesinin bozulmasına yol açar. Bu tür etkileri azaltmak için atenüasyon düzeltme yöntemleri kullanılır. İki ana düzeltme yöntemi bulunmaktadır: Hesaplanmış atenüasyon düzeltmesi, vücut konturları ve anatomik bilgiler

kullanılarak fotonların ne düzeyde soğurulacağı teorik olarak varsayılır. Ölçülmüş atenuasyon düzeltmesi ise, gerçek transmisyon verileri kullanarak daha doğru bir düzeltme sağlar (117).

2.10.2. Florodeoksiglukoz (^{18}F FDG)

^{18}F işaretli glikoz analogu olan ^{18}F FDG (2- deoksi-2(^{18}F)-fluoro-D-glukoz), günümüzde en yaygın kullanılan PET ajanıdır. ^{18}F FDG'nin kökenleri, Sokoloff ve ark. hayvanlar üzerinde bölgesel serebral glukoz metabolizmasını ölçmek için geliştirdiği Karbon-14 deoksiglukoz otoradyografi yöntemine dayanmaktadır (118). ^{18}F FDG'nin onkolojik görüntülemeye kullanımı ise, Otto Warburg'un 1920'li yıllarda yaptığı tümör biyolojisi çalışmalarına dayanmaktadır. Warburg, kanser hücrelerinin normal hücrelere göre daha yüksek bir glikoliz hızına sahip olduğunu keşfetmiş ve bu bulgular, ^{18}F FDG'nin kanser tespiti için bir araç olarak kullanılmasının temelini oluşturmuştur (119, 120).

^{18}F FDG, glukozun yapısal bir analogu olup, glukoz taşıyıcıları (GLUT) aracılığıyla hücre içine alınır ve glukoz-6-fosfata dönüşür; ancak, normal glukozun aksine, FDG daha fazla metabolize edilemez ve hücrede birikerek radyoaktif izlenebilir (Şekil 6) (121, 122).



Şekil 6. Glukoz ve ^{18}F florodeoksiglukoz (FDG) hücre içi kinetiği.

^{18}F FDG, glüköz ile aynı alım ve fosforilasyon yollarını kullanır, ancak glikoliz yoluyla daha ileri metabolize edilemez. Kanser hücrelerinde, farklı enzimatik aktivite seviyeleri nedeniyle radyotracer birikimi artar. G-6-P, Glukoz-6-fosfataz (Elsevier Health Sciences, 2018)

2.10.3. Pozitron emisyon tomografide kantifikasyon

^{18}F FDG PET görüntülemesinde kantifikasyon, radyotracer alımının sayısal değerlendirilmesini ifade eder ve doku metabolizması, tümör aktivitesi ve hastalık ilerlemesi hakkında önemli bilgiler sağlar.

Standart Alım Değeri (SUV)

SUV, bir dokudaki FDG alımını belirli bir bölgeyi (Region of Interest-ROI) dikkate alarak sayısal olarak ölçen bir değerdir. Bu ölçüm, vücuda enjekte edilen doz ve hasta ağırlığı ile normalize edilerek hesaplanır (123). SUV'nin hesaplama formülü şu şekildedir: $\text{SUV (gram/mL)} = [\text{Doku aktivitesi (mCi/mL)}] / [\text{Enjeksiyon dozu (mCi)} / \text{Hasta ağırlığı (gram)}]$.

Maksimum SUV (SUV_{maks}) ve Peak SUV (SUV_{peak})

SUV_{maks}, tümördeki en yüksek piksel değerinden elde edilen bir ölçümdür. Bu parametre, gözlemci bağımsız bir ölçüm sağladığı için yaygın olarak kullanılır. SUV_{maks}, PET taramalarının sınırlı uzaysal çözünürlüğü nedeniyle parsiyel volüm etkisi (PVE) gibi sınırlamalara daha az duyarlıdır (124). Ancak, SUV_{maks} yalnızca en yüksek alım değerini gösterdiği için tüm tümörün fonksiyonel volümünü ve aktivite dağılımını tam olarak yansıtmaz. SUV_{peak}, tümördeki küçük, sabit boyutlu bir ROI içindeki ortalama aktiviteyi ölçer. Bu ölçüm, SUV_{maks}'ın sınırlamalarını aşarak daha dengeli bir değer sunar. Ancak SUV_{peak}, özellikle küçük tümörlerde ve düşük sinyal-gürültü oranına sahip tümörlerde parsiyel volüm etkisinden etkilenebilir.

3. Ortalama SUV (SUV_{vort})

SUV_{vort} (ortalama SUV), tümörün 3D fonksiyonel hacmi (FTV) üzerinde hesaplanır ve tümör içindeki ortalama metabolik aktiviteyi temsil eder.

Subjektif ROI çizimi hatalarına daha duyarlıdır.

4. Metabolik Tümör Hacmi (MTV) ve Toplam Lezyon Glikolizi (TLG)

MTV, yüksek glikolitik aktiviteye sahip tümör hücrelerinin volümetrik ölçümünü yaparken, TLG, MTV ve SUV_{vort}'un çarpımı olarak hesaplanır ve tümörün toplam metabolik aktivitesini gösterir.

MTV ölçümünde manuel, yarı otomatik ve tamamen otomatik segmentasyon yöntemleri kullanılabilir (125). Manuel segmentasyon, kullanıcı tarafından el ile yapılan tümör sınırlarını çizme işlemidir. Bu yöntem, kullanıcı deneyimine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Yarı otomatik yöntemler, belirli

bir eşik değeri (örneğin SUV_{maks}) kullanarak tümör sınırlarını belirler ve gözlemci bağımlılığını azaltır. Otomatik segmentasyon, algoritmalar kullanarak tümör sınırlarını otomatik olarak tanımlar.

Eşik tabanlı segmentasyon yöntemleri:

- Mutlak Eşik Yöntemi: Sabit bir SUV değeri kullanılarak tümör sınırları belirlenir. SUV 2.5, prognostik açıdan iyi bir tahmin sağladığı için yaygın olarak kullanılır (126).
- Göreli Eşik Yöntemi: Tümörün SUV_{maks} 'ının belirli bir yüzdesi eşik değeri olarak kullanılır (örneğin %42) (127).
- Arka Plan Eşiği: Karaciğer veya mediastinal kan havuzu gibi organlardan alınan ROI ile arka plan SUV değeri ölçülerek daha doğru bir eşik değeri bulunur.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Kurul onayı alınmıştır (Araştırma Kod No: 2024- 1111).

3.1. Hasta Popülasyonunun Seçimi

Ocak 2009 ve Ocak 2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda primer evreleme için ^{18}F FDG PET/BT uygulanan histopatolojik olarak malign plevral mezotelyoma tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelendi. (a) Başka bir malignite öyküsü olan, (b) ^{18}F FDG PET/BT görüntülemesinden önce herhangi bir kemoterapi, radyoterapi alan veya cerrahi rezeksiyon yapılan ve (c) genel sağkalım verilerine ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedilmiştir. Hastaların patoloji raporları incelenerek ait oldukları histolojik alt tip (epiteloid, bifazik ve sarkomatoid) not edilmiştir.

3.3. ^{18}F FDG PET PET/BT Protokolü

Tüm hastalara tedaviye başlamadan evreleme amacı ile uluslararası kılavuzlar tarafından önerilen protokollere göre PET/BT uygulanmıştır. Kullanılan protokole göre hastalar 4-6 saat aç bırakılmış ve ^{18}F FDG'nin (3,7 MBq/kg) intravenöz enjeksiyonundan önce kan glukoz düzeylerinin 180 mg/dl'den az olduğu doğrulanmıştır. PET/BT görüntüleri ^{18}F FDG enjeksiyonundan 45-60

dakika sonra GE Discovery ST PET/BT kamera sistemi (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, ABD) kullanılarak elde edilmiştir. Düşük doz (120 keV, 10-90 mA) BT taraması intravenöz kontrast olmadan gerçekleştirilmiştir. BT taramasından hemen sonra, tüm vücut PET taraması (kafatasının tabanından uyluğun ortasına kadar) 3D modunda, 15,7 cm aksiyal görüş alanı ve yatak pozisyonu başına 3 dakikalık emisyon edinim süresi ile elde edilmiştir. PET kamera sisteminin uzaysal çözünürlüğü 5 mm'dir. PET verileri BT atenüasyon haritaları kullanılarak atenüasyon düzeltmesi yapıldı ve görüntüler aksiyal, sagittal ve koronal düzlemlerde 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturacak şekilde işlenmiştir.

3.4. Görüntü Analizi

Evreleme PET görüntülerinden elde edilen ^{18}F FDG PET/BT görüntüleri klinik sonuçları bilmeyen iki deneyimli nükleer tıp hekiminin ortak konsensusu ile retrospektif, görsel ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Vizüel değerlendirmede geri plan aktivitesinden ayırt edilebilen tutulumlar patolojik kabul edildi. MPM'de nodal hastalığın görüntüleme karakterizasyonu için iyi tanımlanmış ve kabul edilmiş bir boyut kriteri olmadığını ve hem BT hem de PET'in doğruluğunun mükemmel olmaktan uzak olduğunu bilindiğini göz önünde bulundurularak, kısa çapı 1 cm ve üzerinde olan, ayrı olarak ^{18}F FDG tutulumları seçilebilen lenf nodlarını pozitif olarak tanımlandı. TNM ve genel evre, uygulandığında cerrahi, tanısal BT taramaları ve ^{18}F FDG PET/BT kombinasyonu ile değerlendirilmiştir. Primer tümörün etrafına, tüm tümör aktivitesinin tamamını içine alacak şekilde fizyolojik olarak artmış aktivite

bölgelerinden kaçınılarak bir manuel olarak bir ilgi alanı çizildi (örn. kardiyak ^{18}F FDG tutulumu). Çizilen ilgi alanı dışında kalan tüm ^{18}F FDG tutulumları otomatik olarak kaldırıldı (Şekil 14). Seçilen VOİ içindeki primer kitle lezyonlarına ait ^{18}F FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde, SUV_{maks} , SUL_{peak} , SUV_{ort} , MTV ve TLG parametreleri kullanılmıştır. MTV ve TLG için iki farklı eşik değeri ile otomatik segmentasyon yapılmış ve MTV hesaplanmıştır. İlki, AW Workstation Volume Share 2 PET REV (GE) yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplanan %42'lik eşik değeri, ikincisi ise 'karaciğer SUV ortalaması + 2 standart sapma (SS)' formülü ile elde edilen eşik değeridir. Ortalama karaciğer SUV değeri ve SD değeri, normal sağ hepatik lobda 3 cm'lik küresel bir hacimsel ROI çizilerek ölçülmüştür (128). Sabit % SUV_{maks} eşik yöntemi kullanılarak oluşturulan parametreler MTV_{42} ve TLG_{42} olarak tanımlanırken geri plan eşik yöntemi kullanılarak belirlenen parametreler MTV_{42} ve TLG_{42} olarak tanımlanmıştır. İzokontur eşik yöntemiyle otomatik olarak ölçülmüştür. TLG düzeyleri "ortalama SUV x MTV" formülü ile elde edilmiştir.

3.5. İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS 28.0 (IBM, New York) yazılımı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi) uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ise medyan (minimum, maksimum) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayılar ve yüzdelerle belirtilmiştir.

Genel sağkalım (OS) süresi, tanıdan ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Sağkalım üzerinde etkili olabileceği düşünülen değişkenlerin tek değişkenli etkileri, Cox'un oransal risk regresyon modelleri ile incelenmiştir. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,05$ olarak saptanan tüm değişkenler, aday risk faktörleri olarak çok değişkenli Cox'un oransal risk modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli modelde, backward likelihood ratio (LR) metodu kullanılmıştır.

Cox regresyon analizi ile anlamlı bulunan prognostik değişkenlere, alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrileri ile kesim değerleri belirlenmiş ve sağkalım öngörüsündeki tanısal performansları değerlendirilmiştir. PET parametrelerinin optimal kesim değerleri, Youden indeksi (duyarlılık + özgüllük- 1) kullanılarak belirlenmiştir. Kaplan-Meier çizimleri, sağkalımı tahmin etmek ve log-rank testi ile gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığını test etmek için kullanılmıştır. Tüm analizler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Klasik istatistiksel analizlerin yanı sıra, sağkalım tahmini için Classification and Regression Trees (CART) algoritması uygulanmıştır. Veriler, R yazılımı (sürüm 4.4.2, R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya) ile analiz edilmiştir. Bağımlı değişken olarak sağkalım durumu, bağımsız değişkenler olarak ise cinsiyet, yaş, histoloji, SUV_{maks} , SUL_{peak} , MTV_{kc} , MTV_{42} , TLG_{kc} ve TLG_{42} gibi parametreler modele dahil edilmiştir. Kategorik değişkenler, modelleme için uygun şekilde faktör tipine dönüştürülmüştür. `rpart()` fonksiyonu ile karar ağacı oluşturulmuş ve `rpart.plot()` fonksiyonu ile görselleştirilmiştir. Modelin performansı, konfüzyon matrisi

kullanılarak değerlendirilmiş ve doğruluk, sensitivite, spesifite gibi metriklerle hesaplanmıştır. Ayrıca, modelin güvenilirliği Kappa istatistiği ile test edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Tanımlayıcı Özellikleri

Bu çalışmaya, Ocak 2009 ile Haziran 2024 tarihleri arasında PET/BT görüntülemesi yapılan ve histopatolojik tanıları epiteloid veya non-epiteloid (bifazik ve sarkomatoid) tip malign plevral mezotelyoma olarak raporlanan 45 mezotelyoma hastası dahil edilmiştir. Çalışma grubu 31 erkek (%68,8) ve 14 kadından (%31,1) oluşmaktadır. Hastalar, primer tümörlerin histopatolojik özelliklerine göre iki ana gruba ayrılmıştır: sarkomatöz bileşen içerenler ve içermeyenler. Bu gruplar, epiteloid ve non-epiteloid olarak sınıflandırılmıştır. Bifazik tipteki hastalar, sarkomatöz bileşen taşıdıkları için non-epiteloid grubuna dahil edilmiştir. Bu ayırım, her iki grubun özelliklerini daha doğru bir şekilde analiz etmek amacıyla yapılmıştır. Histopatolojik tanıya göre, 34 hastada (%75,5) epiteloid tip, 11 hastada (%24,4) non-epiteloid tip bulunmuştur. Hastaların yaş ortalaması $63,33 \pm 10,4$ yıl (43-84 yaş arası) olarak hesaplanmıştır. Hastalar, ayrıca TNM evrelemesine göre gruplandırılmıştır. 12 hasta (%26,6) Evre 1-2 olarak sınıflandırılırken, 33 hasta (%73,3) Evre 3-4 olarak belirlenmiştir. Sekiz hastaya cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır; bunlardan iki hastaya EPP, altı hastaya ise plörektomi veya dekortikasyon yapılmıştır. Yirmi hasta, pemetreksed ve sisplatin veya karboplatin ile kemoterapi almıştır. Ayrıca, altı hastaya kemoterapiye ek olarak P/D ve radyoterapi (RT) uygulanırken, iki hastaya kemoterapi ve talk plörodez tedavisi yapılmıştır. Dokuz hastaya ise yalnızca talk plörodez uygulanmıştır. Hastaların medyan OS'si 12 aydır. Hastaların klinik verileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların TNM evresi ve sağkalım süreleri

		Ort. $\pm$ SS/n- %
Cinsiyet	Kadın	14 %31,1
	Erkek	31 %68,8
Histopatolojik Alt Tip	Epiteloid	34 %75,5
	Non-epiteloid	11 %24,4
Evre	1-2	12 %26,6
	3-4	33 %73,3
Tedavi	Cerrahi uygulanan	15 %33,3
	Cerrahi Uygulanmayan	30 %66,7
Eksitus		43 95,6%

4.2. PET/BT Bulguları

PET/BT çalışmasından elde edilen primer tümöral lezyona ait ortalama SUV_{maks} , SUL_{peak} , MTV_{kc} , MTV_{42} , TLG_{kc} ve TLG_{42} değerleri Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Primer tümöral lezyona ait PET parametreleri

	Min.-Maks.	Ortalama	Standart Sapma
SUV_{maks}	2,87-27,6	10,0	5,4
SUL_{peak}	1,4-16,4	5,8	3,3
MTV_{kc}	0,09-2717,0	531,9	679,8
MTV_{42}	7,24-758,0	151,9	150,8
TLG_{kc}	0,30	2228,5	2972,5
TLG_{42}	34,60	861,6	992,3

PET bulguları tümör histolojisi ile ilişkilendirilemedi. Epiteloid ve non-epiteloid histolojik alt tipler arasında PET parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. PET parametrelerinin histopatolojiye göre dağılımı

	Histopatoloji		Mann Whitney U Test (p)
	Epiteloid	Non-epiteloid	
SUV _{maks}	9,3 (2,8-27,6)	9,7 (3,2-19,1)	0,825
SUL _{peak}	5,3 (1,4-16,4)	5,6 (2,4-11,5)	0,540
MTV _{kc}	259 (0,09-2717)	287 (1,8-2256)	0,630
MTV ₄₂	85,9 (7,2-424)	173 (8,4-758)	0,441
TLG _{kc}	910,8 (0,3-2463)	1276,4 (5,2-9027,7)	0,523
TLG ₄₂	376,6 (35,7-3406,1)	629,9 (34,6-4451,9)	0,327

4.3. Sağkalım ve Prognostik Değerlendirme

Hastaların medyan takip süresi 15 ay (minimum 1, maksimum 63 ay) olup, bu süre zarfında %95,6'sının (n=43) hayatını kaybettiği saptanmıştır. Çalışmada, hastaların büyük bir kısmının kısa sürede yaşamını yitirmesi nedeniyle sağkalım sürelerinde yeterli varyans oluşmamış ve bu durum istatistiksel anlamlılık elde edilmesini engellemiştir. Bu nedenle, daha anlamlı ve güvenilir sonuçlar elde edebilmek amacıyla yalnızca 1 yıllık sağkalım süresi üzerine odaklanılmıştır. 1 yıllık genel sağkalım oranı %51 olarak belirlenmiştir.

4.3.1. Cox regresyon analizi (Tek ve çok değişkenli)

Tek değişkenli

Bir yıllık sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla tek değişkenli cox regresyon analizi uygulanmış olup analiz sonuçları tablo 9’da yer almaktadır. Bir yıl içerisinde exitus olan ve olmayan grupta tümörün histopatolojik tipi, hastalığın evresi, SUV_{maks} , SUL_{peak} ve MTV_{kc} değerlerinin sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkileyen faktörler olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 9. Hastanın klinik ve PET verilerinin bir yıllık sağkalıma etkisi

	Tek Değişkenli Model		
	HR	%95 GA	p
Histopatolojik Alt tip	3,732	1,619-8,604	0,002
TNM	2,489	1,068-5,804	0,035
Tedavi	1,099	0,466-2,592	0,83
SUV_{maks}	1,093	1,026-1,163	0,006
SUL_{peak}	1,147	1,035-1,217	0,009
MTV_{kc}	1,001	1-1,001	0,016
MTV_{42}	1,002	0,999-1,004	0,132
TLG_{kc}	1,000	1,000-1,000	0,011
TLG_{42}	1,000	1,000-1,001	0,041

HR, Hazard ratio; GA, Güven aralığı; TLG, Total lezyon glikolizi; MTV, Metabolik tümör volümü; SUV_{maks} , Standardized uptake value maximum;

Çok değişkenli

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,05$ olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak çok değişkenli regresyon modeline dahil edildi. Çok değişkenli cox regresyon analizinde backward LR metodu kullanıldı. En son adım sonucuna göre tümörün histopatolojik tipinin ve SUV_{maks} değerinin bir yıllık sağkalım üzerinde en fazla etkiye sahip olduğu saptandı ($p < 0,05$). SUV'daki her bir birimlik artışta ölüm için tehlike oranı %11,2 artmaktadır ($p = 0,03$). Epiteloid olmayan tümör histolojisine sahip hastalarda, epiteloid tümör histolojisine sahip hastalara kıyasla ölüm riski ise 4,14 kat daha fazladır ($p = 0,01$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastanın klinik ve PET verilerinin bir yıllık sağkalıma etkisi

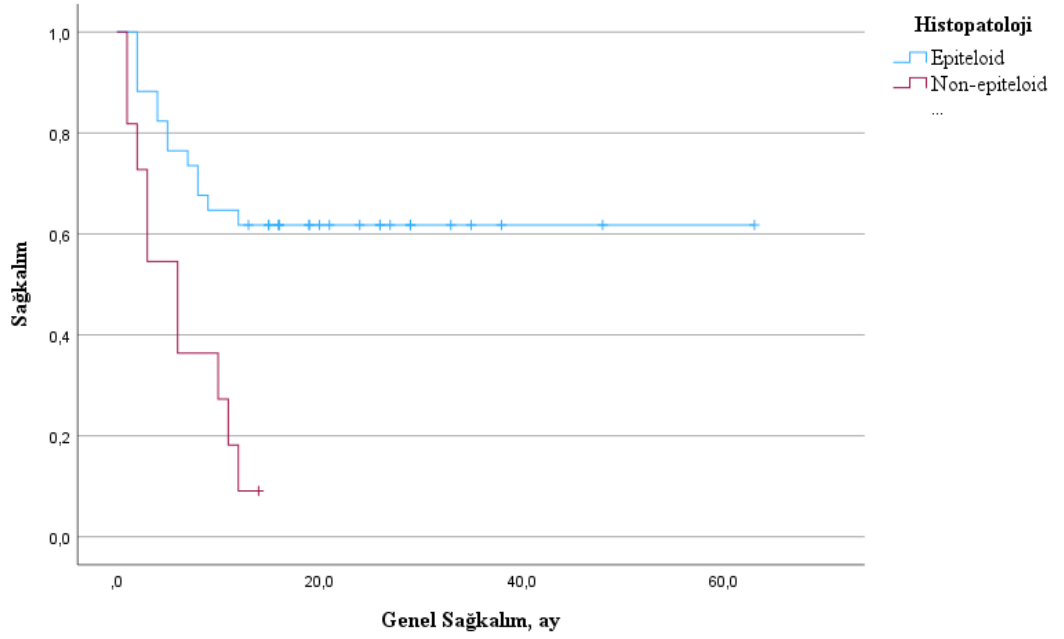
		Çok Değişkenli Model		
		HR	%95 GA	p
Adım 1	Histopatolojik Alt tip	4,057	1,649-9,980	,002
	TNM	1,406	0,496-3,984	,522
	SUV _{maks}	1,226	0,807-1,864	,340
	SUL _{peak}	,833	0,421-1,649	,600
	MTV _{kc}	1,000	1,000-1,001	,332
Adım 2	Histopatolojik Alt tip	3,947	1,628-9,571	,002
	TNM	1,559	0,600-4,054	,362
	SUV _{maks}	1,099	1,015-1,189	,019
	MTV _{kc}	1,000	1,000-1,001	,399
Adım 3	Histopatolojik Alt tip	3,775	1,583-9,004	,003
	TNM	1,818	0,763-4,334	,177
	SUV _{maks}	1,110	1,032-1,194	,005
Adım 4	Histopatolojik Alt tip	4,146	1,765-9,743	,001
	SUV _{maks}	1,112	1,037-1,193	,003

4.3.2. ROC ve Kaplan-Meier analizleri (Değişken bazlı)

Histopatoloji

Non-epiteloid tümörlü hastaların medyan sağkalımı tüm hastaların medyan sağkalımına kıyasla anlamlı derecede daha kötüydü (6 aya karşı 12 ay, p <0.001)

(Şekil 7, Tablo 11). Epiteloid grupta bir yıllık sağkalım oranı %60,9 iken non-epiteloid grupta bu değer %36,4 idi.



Şekil 7. MPM hastalarının histopatolojik alt tipine göre sağkalımı

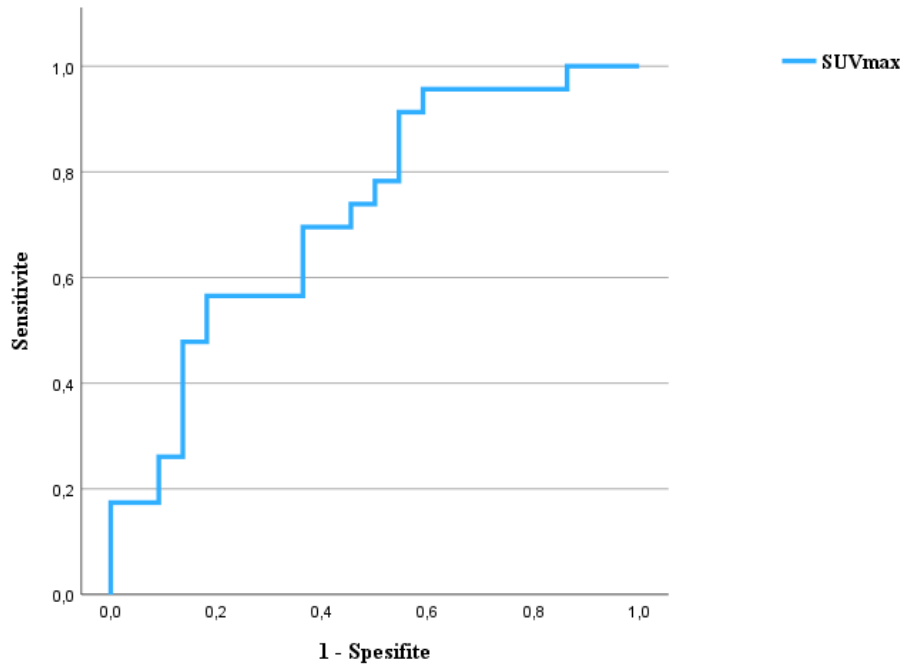
Tablo 11. Histopatolojik alt tip ile sağkalım arasındaki ilişki

	Medyan			p
	Estimate	SE	95% GA	
Epiteloid	.	.	.	<0,001
Non-Epiteloid	6	1,595	2.873-9.127	
Overall	12	.	.	

Estimate: Kestirim, SE: Standart hata, GA: Güven aralığı

SUV_{maks}

SUV_{maks} ile bir yıllık sağ kalım ilişkisini değerlendirmek için yapılan ROC eğrisinde primer tümör SUV_{maks} değerlerinin sağkalım için ayırt edici özelliğinin yüksek olduğu görüldü (AUC=0,72) (Şekil 8, Tablo 12).



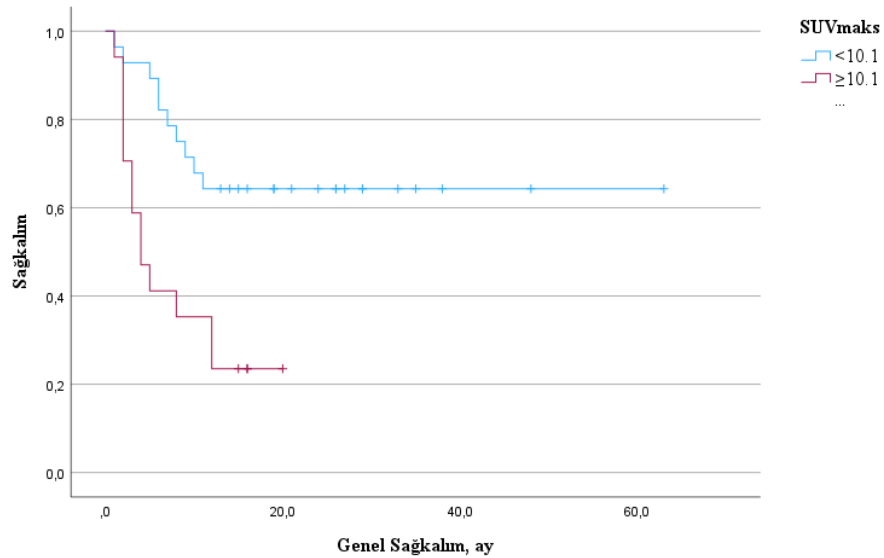
Şekil 8. SUV_{maks} ve bir yıllık sağkalım ilişkisini değerlendiren ROC eğrisi

Tablo 12. Sağkalım ile ilişkili SUV_{maks}'ın tanısal performansı

AUC±SE	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	95%GA
,723	,003	56,5	81,8	0,574-0,872

AUC: Eğri altında kalan alan, SE: Standart hata, GA: Güven aralığı

ROC eğrisi analizinde Youden indeksi (duyarlılık + özgüllük-1) kullanılarak SUV_{maks} için optimal kesim seviyesi 10,1 olarak belirlendi. Kaplan Meier analizinde uygulanan log rank testi sonucu primer tümör SUV_{maks} kesim değeri bir yıllık sağkalıma göre anlamlı farklılık gösterdi (p=0.002). SUV_{maks} <10.1 olan hasta grubunda bir yıllık sağkalım oranı %64,3 iken, SUV_{maks} ≥10.1 grubunda medyan sağkalım süresi 4 ay ve bir yıllık sağkalım oranı ise %23,5 olarak bulundu (Şekil 9, Tablo 13).



Şekil 9. MPM hastalarının SUV_{maks} düzeylerine göre sağkalımı

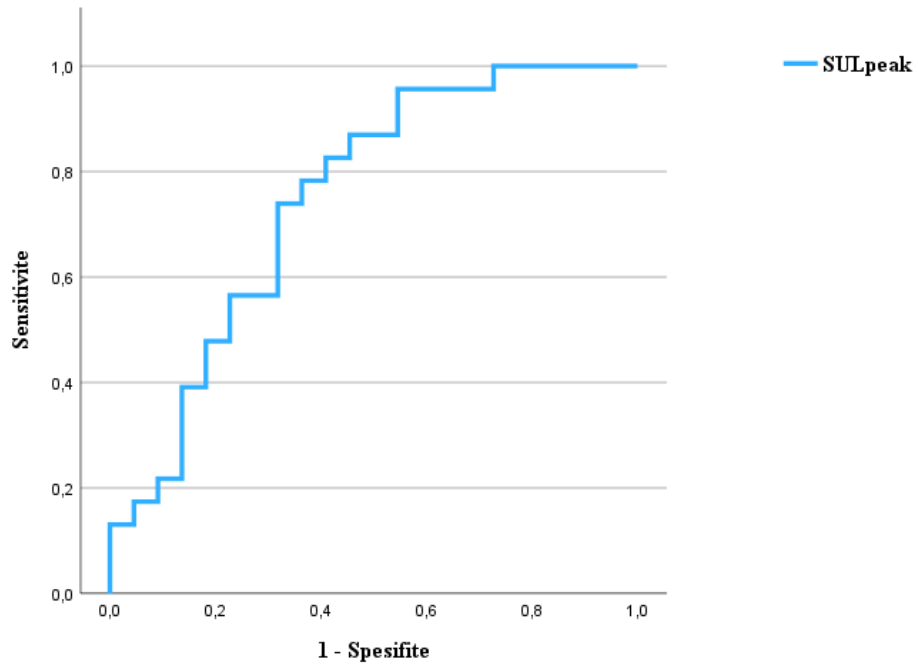
Tablo 13. SUV_{maks} ile sağkalım arasındaki ilişki

	Medyan			n
	Estimate	SE	95% GA	
<10,1	.	.	.	0,002
≥ 10,1	4	1,372	1,311-6,689	
Overall	12	.	.	

Estimate: Kestirim, SE: Standart hata, GA: Güven aralığı

SUL_{peak}

SUL_{peak} ile bir yıllık sağ kalım ilişkisini değerlendirmek için yapılan ROC eğrisinde primer tümör SUL_{peak} değerlerinin sağkalım için ayırt edici özelliğinin yüksek olduğu gözlemlendi (AUC=0,74) (Şekil 10, Tablo 14).



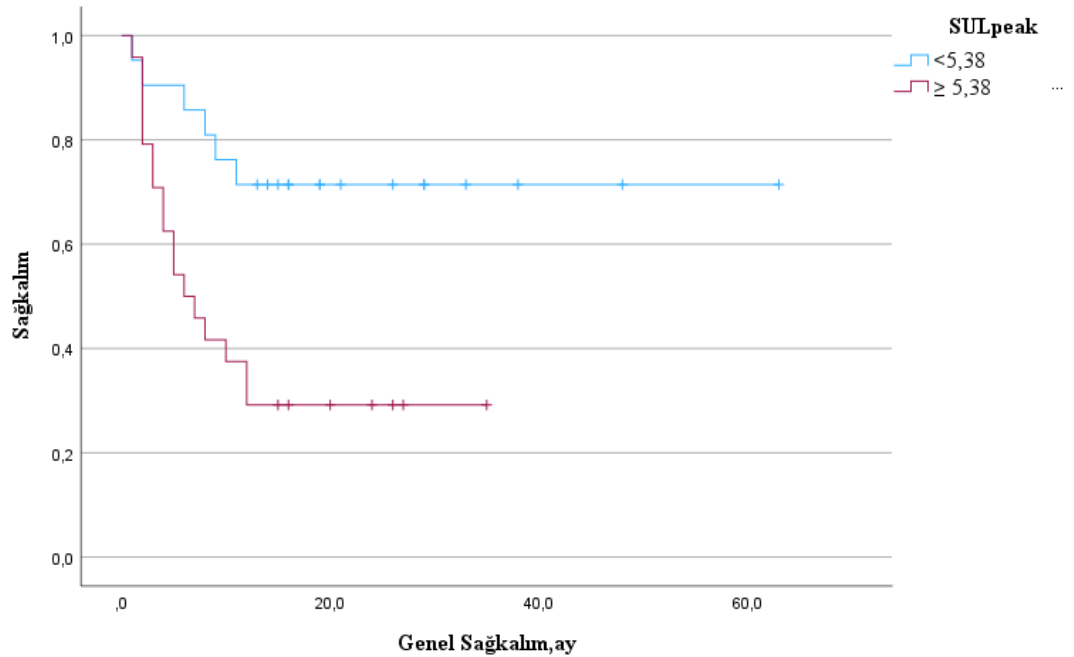
Şekil 10. SUL_{peak} ve bir yıllık sağkalım ilişkisini değerlendiren ROC eğrisi

Tablo 14. Sağkalım ile ilişkili SUL_{peak} 'in tanısal performansı

AUC±SE	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	95%GA
,747	,001	73	68.2	0,602-0,892

AUC: Eğri altında kalan alan, SE: Standart hata, GA: Güven aralığı

ROC eğrisi analizinde Youden indeksi (duyarlılık + özgüllük-1) kullanılarak SUL_{peak} için optimal kesim seviyesi 5,3 olarak belirlendi. Kaplan Meier analizinde uygulanan log rank testi sonucu primer tümör SUV_{maks} kesim değeri bir yıllık sağkalıma göre anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.001$). $SUL_{peak} < 5,3$ olan hasta grubunda bir yıllık sağkalım oranı %71,4 iken, $SUL_{peak} \geq 5,3$ grubunda medyan sağkalım süresi 6 ay ve bir yıllık sağkalım oranı ise %29,2 olarak bulundu (Şekil 11, Tablo 15).



Şekil 11. MPM hastalarının SUL_{peak} düzeylerine göre sağkalımı

Tablo 15. SUL_{peak} ile sağkalım arasındaki ilişki

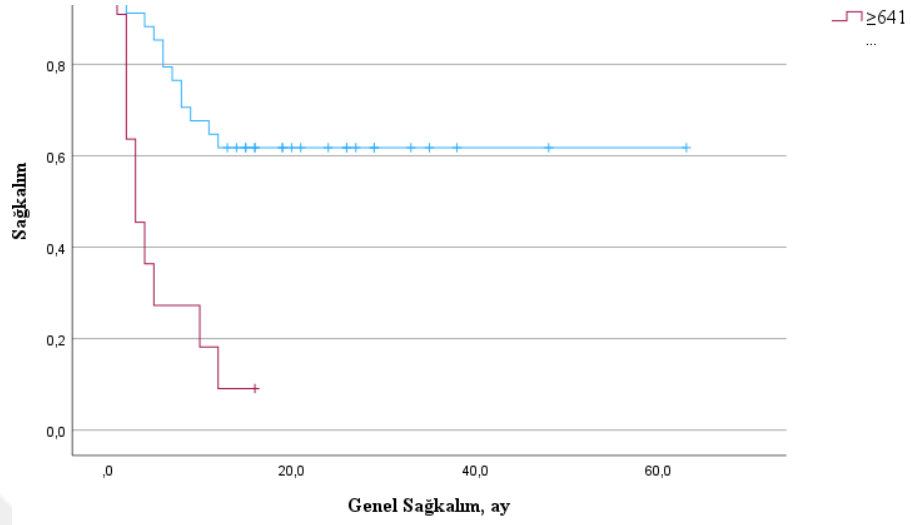
	Medyan			p
	Estimate	SE	95% GA	
<5,3	.	.	.	0,004
$\geq 5,3$	6	1,96	2,159-9,841	
Overall	12	.	.	

Estimate: Kestirim, SE: Standart hata, GA: Güven aralığı

MTV_{kc}

MTV_{kc} ile sağkalım ilişkisini değerlendirmek için yapılan ROC eğrisinde primer tümör MTV_{kc} değerlerinin sağkalım için ayırt edici özelliğinin yüksek olduğu gözlemlendi (AUC=0,721) (p=0.004).

ROC eğrisi analizinde Youden indeksi (duyarlılık + özgüllük-1) kullanılarak MTV_{kc} için optimal kesim seviyesi %43,5 sensitivite ve %55 spesifite ile 641 olarak belirlenmiştir. Kaplan Meier analizinde uygulanan log rank testi sonucu primer tümör MTV_{kc} kesim değeri bir yıllık sağkalıma göre anlamlı farklılık gösterdi (p<0.001). MTV_{kc} değeri <641 olan hasta grubunun bir yıllık sağkalım oranı %61,8 iken ≥ 641 olan hasta grubunun medyan sağkalım süresi 3 ay ve hastaların %90,9'u bir yıl içinde eksitus olmuştur (Şekil 12, Tablo 16).



Şekil 12. MPM hastalarının MTV_{kc} düzeylerine göre sağkalımı (<641 veya ≥641).

Tablo 16. MTV_{kc} ile sağkalım arasındaki ilişki

	Medyan			p
	Estimate	SE	95% GA	
<641	.	.	.	0,001
≥ 641	3	1,1	0,8-5,1	
Overall	12	.	.	

Estimate: Kestirim, SE: Standart hata, GA: Güven aralığı

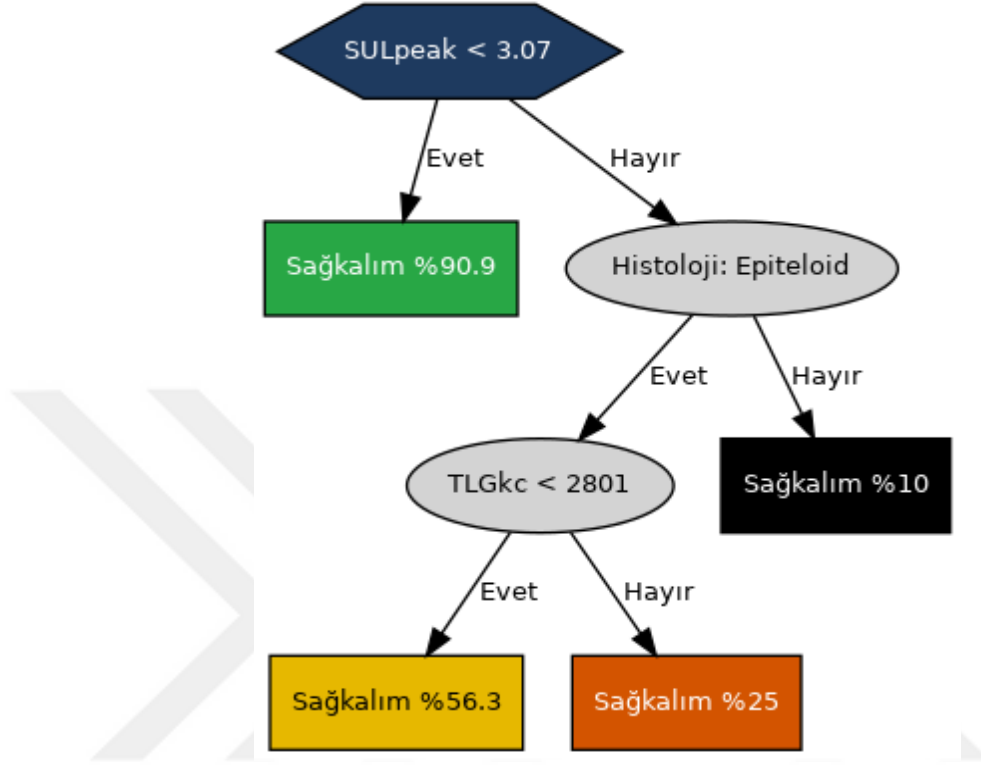
4.3.3. CART analizi

CART analizi sonucunda, bir yıllık sağkalım tahmini açısından en belirleyici değişkenlerin SUL_{peak}, histoloji ve TLG_{kc} olduğu tespit edilmiştir (Şekil 13).

Karar ağacının ilk ayırım noktası $SUL_{peak} = 3,07$ olarak belirlenmiştir. $SUL_{peak} < 3,07$ olan hastalar daha iyi sağkalım göstermiş olup, bu gruptaki bireylerin %90,9'u hayatta kalmıştır (Şekil 14).

$SUL_{peak} \geq 3,07$ olan hastalarda ise sağkalım histolojik alt tipe bağlı olarak farklılık göstermiştir.

- Epiteloid histoloji olan hastalarda, $TLG_{kc} = 2801$ değeri kritik bir eşik olarak belirlenmiştir.
 - $TLG_{kc} < 2801$ olan bireylerin %56,3'ü hayatta kalmış, %43,8'i yaşamını yitirmiştir (Şekil 15).
 - $TLG_{kc} \geq 2801$ olan bireylerin %25'i hayatta kalmış, %75'i yaşamını yitirmiştir (Şekil 16).
- Non-epiteloid histoloji (Sarkomatöz komponent içeren) olan hastaların %10'u hayatta kalmış, %90'ı yaşamını yitirmiştir (Şekil 17).



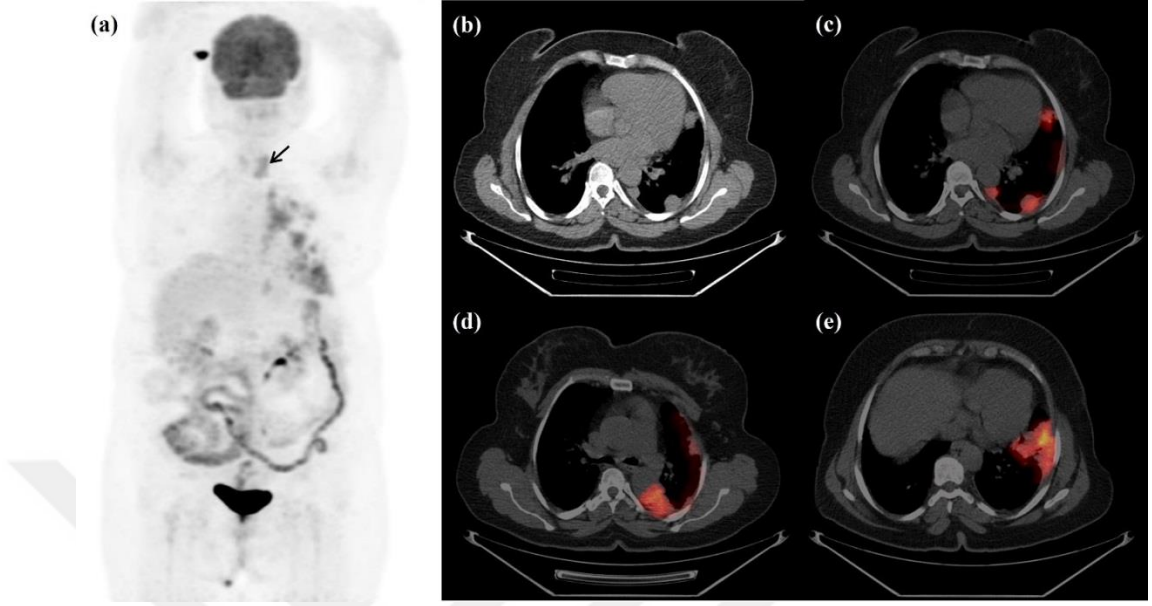
Şekil 13. CART karar ağacı modeli ile prognostik faktörlerin sınıflandırılması ve bir yıllık sağkalım oranları.

Modelin sınıflandırma performansı, konfüzyon matrisi temelinde değerlendirilmiş olup, Tablo 17'de gösterilen metrikler hesaplanmıştır:

Tablo 17. Modelin performans metrikleri

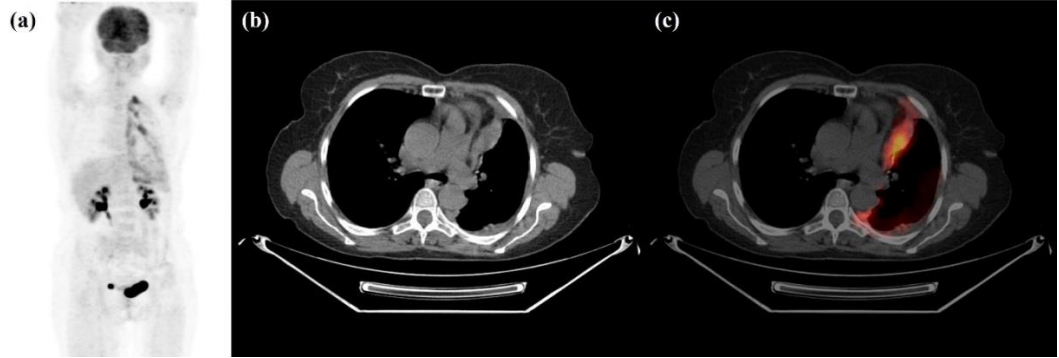
Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	Kappa
75.56	86.36	65.22	70.37	83.33	0.5133

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer



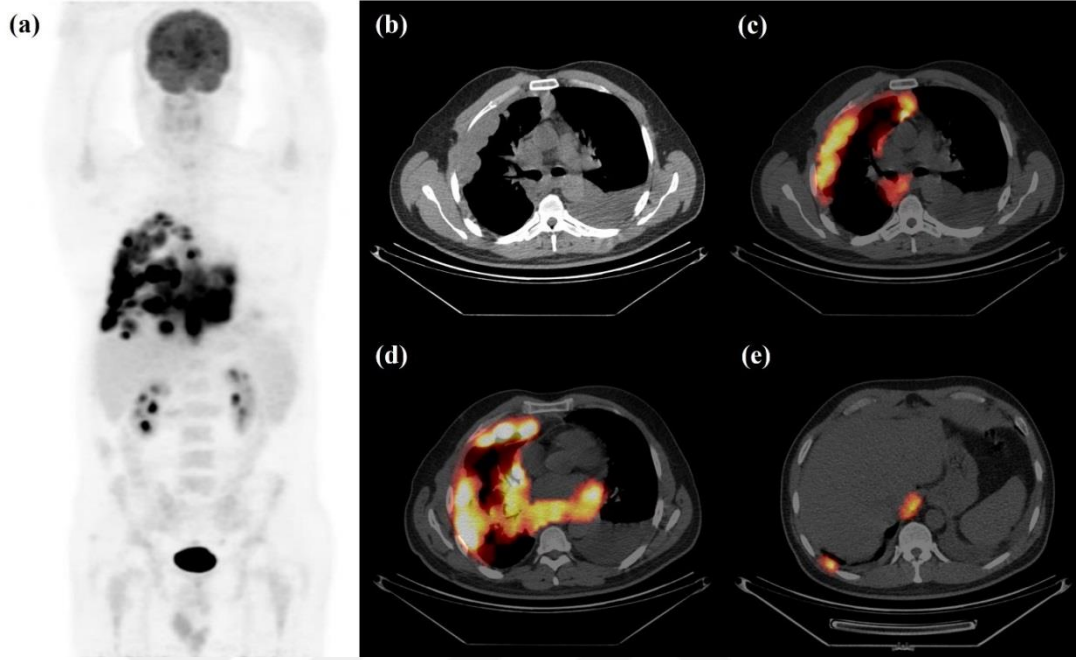
Şekil 14. Epiteloid tip malign plevral mezotelyoma tanısı konan 55 yaşındaki kadın hasta evreleme ^{18}F FDG PET/BT incelemesi.

PET 3D maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) (a) görüntüsünde yaygın hastalık paterni izlenmektedir. Ayrıca tiroit bezinde ^{18}F FDG tutulumunu dikkati çekmektedir (siyah ok). Aksiyal BT görüntüsünde (b) solda plevral yüzeylerde nodüler plevral kalınlaşma izlenmektedir. Aksiyal PET/BT füzyon görüntüsünde (c), patolojik tutulum izlenen primer tümörün etrafına manuel olarak bir ilgi alanı çizilmiş ve bu alanın dışındaki tüm ^{18}F FDG tutulumları çıkarılmıştır. Primer tümörün metabolik ve volümetrik parametreleri SUV_{maks} 6,95 g/ml, SUL_{peak} 2,95 g/ml ve MTV_{kc} 213 ml olarak ölçülmüştür. CART modeline göre, hastanın SUL_{peak} değeri 3,07'nin altında olduğu için bir yıllık sağkalım oranı %90,9 olan grupta yer almaktadır. Hasta, 19 aylık sağkalım süresi ile CART modelinin öngörüsünü doğrulamıştır.



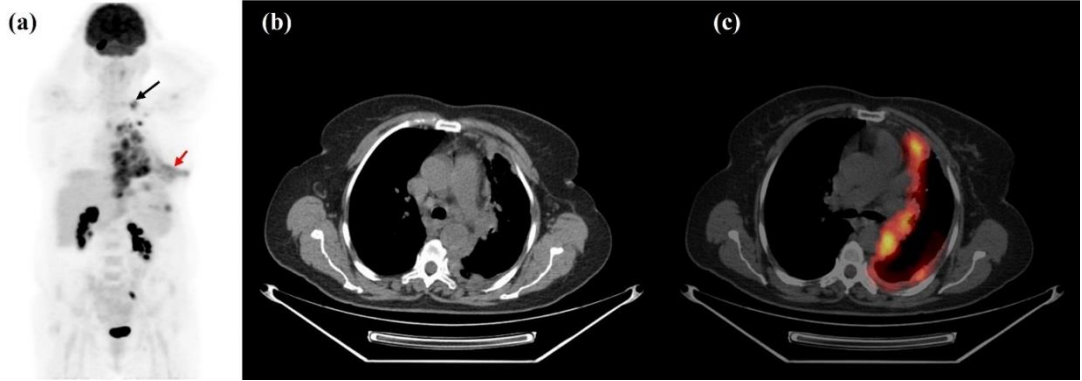
Şekil 15. Epiteloid tip malign plevral mezotelyoma tanısı konan 66 yaşında kadın hasta evreleme ^{18}F FDG PET/BT çalışması.

(a) PET 3D maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntüsünde yaygın hastalık paterni izlenmektedir. Aksiyal BT görüntüsünde (b) solda plevral yüzeylerde nodüler plevral kalınlaşma izlenmektedir. Aksiyal PET/BT füzyon görüntüsünde (c), patolojik tutulum izlenen primer tümörün etrafına manuel olarak bir ilgi alanı çizilmiş ve bu alanın dışındaki tüm ^{18}F FDG tutulumları çıkarılmıştır. Primer tümörün metabolik ve volümetrik parametreleri SUV_{maks} 8,71 g/ml, SUL_{peak} 5,08 g/ml, MTV_{kc} 137 ml ve TLG_{kc} 495,2 olarak ölçülmüştür. CART modeline göre, hastanın SUL_{peak} değeri 3,07'nin üzerinde, histolojik alt tipi epiteloid ve TLG_{kc} değeri 2801'in altında olduğundan, hasta bir yıllık sağkalım oranı %56,3 olan grupta yer almaktadır. Hasta tanıdan 9 ay sonra eksitus olmuştur.



Şekil 16. Epiteloid tip malign plevral mezotelyoma tanısı konan 47 yaşındaki erkek hasta evreleme ^{18}F FDG PET/BT incelemesi.

(a) PET 3D maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntüsünde yaygın hastalık paterni izlenmektedir. Aksiyal BT görüntüsünde (b) Sağda plevral yüzeylerde kalınlaşma ve sol hemitoraksta efüzyon izlenmektedir. Aksiyal PET/BT füzyon görüntülerinde (c-e), primer tümörün etrafına manuel olarak bir ilgi alanı çizilmiş ve bu alanın dışındaki tüm ^{18}F FDG tutulumları çıkarılmıştır. Hastalık mediastenden karşı hemitoraksa uzanım göstermektedir. Primer tümörün metabolik ve volümetrik parametreleri SUV_{maks} 27,6 g/ml, SUL_{peak} 16,4 g/ml, MTV_{kc} 1757 ml ve TLG_{kc} 9604,4 olarak ölçülmüştür. CART modeline göre, hastanın yüksek SUL_{peak} ($>3,07$) değeri ve yüksek TLG_{kc} (>2801) değeri ile yer aldığı grup, kötü prognozlu hastaları tanımlamaktadır. Hasta tanıdan 4 ay sonra eksitus olmuştur.



Şekil 17. Non-epiteloid tip malign plevral mezotelyoma tanısı konan 57 yaşında kadın hasta evreleme ^{18}F FDG PET/BT çalışması.

PET 3D maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) (a) görüntüsünde, siyah ok sol supraklavikular lenf nodlarında patolojik ^{18}F FDG tutulumunu, kırmızı ok ise tüp torakostomi hattı boyunca ^{18}F FDG tutulumunu göstermektedir. Ayrıca sol üreter trasesinde ^{18}F FDG tutulumu dikkati çekmektedir. Aksiyal BT görüntüsünde (b) sol hemitoraksta yaygın nodüler plevral kalınlaşma izlenmektedir. Aksiyal PET/BT füzyon görüntüsünde (c), patolojik tutulum izlenen primer tümörün etrafına manuel olarak bir ilgi alanı çizilmiş ve bu alanın dışındaki tüm ^{18}F FDG tutulumları çıkarılmıştır. Primer tümörün metabolik ve volümetrik parametreleri SUV_{maks} 11 g/ml, SUL_{peak} 6,16 g/ml, MTV_{kc} 674 ml ve TLG_{kc} 2774 olarak ölçülmüştür. CART modeline göre, hastanın yüksek SUL_{peak} (>3,07) değeri ve non-epiteloid histoloji ile kötü prognozlu hasta grubunda yer almaktadır. Hasta tanıdan 3 ay sonra eksitus olmuştur.

5. TARTIŞMA

MPM hastalarında yapılan çok sayıda çalışmada, ^{18}F FDG PET/BT ile elde edilen SUV_{maks} , MTV ve TLG gibi parametreler, biyolojik agresifliğin bir göstergesi olarak değerlendirilmiş ve potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak araştırılmıştır (129, 130). Ancak, MPM'nin düşük insidansı ve heterojen biyolojisi nedeniyle literatürdeki sonuçlar hâlâ tartışmalıdır. Ayrıca bu parametrelerin klinik kullanımı çalışmalardaki farklı analiz yöntemleri ve kesme değerleri nedeniyle zordur. Bu nedenle, bu çalışmada kullanılan yöntemlerin doğruluğunu ve parametrelerin klinik açıdan anlamını değerlendirmek önem taşımaktadır.

MPM'de prognostik parametreler incelendiğinde, sarkomatoid histolojinin, yüksek ^{18}F FDG tutulumunun ve aktif tümör yükünün kötü prognozla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu görülmektedir. Çalışmamızda tek değişkenli Cox regresyon analizinde histopatolojik tip, SUV_{maks} , SUL_{peak} ve MTV_{kc} değerlerinin bir yıllık sağkalım ile anlamlı bir ilişki gösterdiği, ancak çok değişkenli analizde yalnızca histopatolojik tip ve SUV_{maks} 'ın anlamlı prognostik faktörler olarak öne çıktığı belirlenmiştir. Bu bulgular, literatürde yer alan çalışmalarda olduğu gibi histopatolojik tipin ve SUV_{maks} 'ın prognostik değerini desteklemektedir (8, 131-136). Ancak, bazı çalışmalarda (137-139) gözlenen, sarkomatoid MPM'de SUV_{maks} 'ın daha yüksek olduğu bulgusu çalışmamızda doğrulanmamıştır (Şekil 16). Bu durum, örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Mevcut literatürde yapılan incelemeler (Tablo 15), çalışmaların PET parametrelerinin prognostik rolünü değerlendirirken farklı ilgi hacmi (VOI) ve

kesim değeri belirleme yöntemleri kullandığını göstermektedir. İlgili hacimlerini belirlemek için, iki çalışmada gradyan tabanlı yöntem (140, 141); iki çalışmada bölge tabanlı yöntem (132, 142); bir çalışmada öğrenme tabanlı yöntem (143) ve beş çalışmada eşik değeri tabanlı yöntem (üç çalışmada %40 SUV_{maks} , bir çalışmada $>2,5$ SUV, bir çalışmada karaciğer ortalama SUV artı 2-SD) kullanılmıştır (133, 144-147). Kesim değerlerini belirlemek için ise dokuz çalışmada (132, 140, 143, 144, 146-151) eşik değer olarak medyan; beş çalışmada (137, 145, 152-154) ROC eğrileri; iki çalışmada (147, 155) maksimal ki-kare yöntemi ve bir çalışmada (142) rekürsif regresyon ağacı yöntemi kullanılmıştır. SUV_{maks} , MTV ve TLG'nin kesim değerleri farklı sırasıyla 3,5-10,6; 112-755 mL ve 525-2914 aralığında hesaplanmıştır (Tablo 17). Bu yöntemlerden herhangi birinin mutlak üstünlüğü kanıtlanmamış olup, klinik pratiğe en uygun yaklaşım konusunda henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır.

Çalışmamızda MTV, karaciğer ortalama SUV artı 2-SD'den ve %42 SUV_{maks} 'dan daha yüksek metabolik aktiviteye sahip toplam tümör hacmi olarak iki farklı eşik ile tanımlanmıştır. Tek değişkenli cox regresyon analizinde, MTV_{kc} 'nin, MTV_{42} 'ye kıyasla anlamlı bir prognostik değer taşıdığı gözlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda %42 SUV_{maks} 'a dayalı yapılan MTV segmentasyonunun, tümörün yalnızca en yüksek metabolik aktiviteye sahip kısmına odaklanarak, heterojen yapıya sahip MPM gibi tümörlerin daha az aktif bölgelerini dışarıda bırakmış olabileceği düşünülmüştür.

PET parametrelerinin eşik değerlerini belirlemek için ise ROC ve CART analizleri kullanılmıştır. ROC analizinde, SUV_{maks} için 10,1 eşik değeri

belirlenmiş olup, model 0,72 AUC değeri ile yüksek doğrulukla prognoz tahmini yapabilmiş; ancak %56,5 duyarlılık ile yüksek riskli hastaları sınıflandırmada kısıtlılık göstermiştir. SUL_{peak} için 5,3 eşik değeri belirlenmiştir. SUL_{peak} , SUV_{maks} ile kıyaslandığında 0,74 AUC ve %73 sensitivite ile sağkalım tahmininde daha etkili bir prognostik araç olabilir. Ancak, SUL_{peak} yalnızca sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiş olup bu çalışmalarda sağkalım ile anlamlı ilişki göstermemiştir (143, 147). MTV_{kc} için, eşik değeri 641 ml olarak belirlenmiştir. $MTV_{kc} \geq 641$ ml olan hastaların %90'ının bir yıl içinde eksitus olduğu gözlemlenmiş olsa da SUV_{maks} ve SUL_{peak} ile kıyaslandığında model düşük sensitivite ve spesifite göstermiştir. Ayrıca yalnızca Lee HY ve ark. (153) çalışmasında, karaciğer ortalama SUV ve 2-SD'ye dayalı eşik tabanlı volümetrik yöntem kullanılmış ve ROC eğrisi ile belirlenen MTV (250 mL'nin üzerinde) ile TLG (1250 mL'nin üzerinde) değerlerinin progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

CART ile yapılan analizlerde, sağkalım tahmininde en belirleyici değişkenlerin SUL_{peak} , histopatolojik tip ve TLG_{kc} olduğu gösterilmiştir. Model, hastaları öncelikle SUL_{peak} (<3.07) değerine göre sınıflandırmış, ardından histopatolojik tip ve $TLG_{kc} < 2801$ parametreleriyle farklı risk grupları oluşturmuştur. %75,5 doğruluk, %86,3 duyarlılık ve %65,2 özgüllük ile kötü prognozlu hastaları belirlemede ROC tabanlı SUV_{maks} , SUL_{peak} ve MTV_{kc} modellerden daha iyi bir performans göstermiştir. Literatürde MPM'de karar ağacı tabanlı yöntemlerin kullanımı sınırlı olup, yalnızca Zucali ve ark (142), regresyon ağacı modelini kullanarak kesim değerlerini belirlemiştir. Talk plörediz

uygulanmayan hasta grubunda $SUV_{maks} < 6,3$ ve $TLG < 927,3$ sağkalımla anlamlı ilişki göstermiştir. Ancak, bu çalışmada farklı bir hacim belirleme yöntemi kullanıldığından, TLG değerleri açısından doğrudan bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Bulgularımız, karar ağacı tabanlı modellerin sağkalım tahmininde güçlü bir yöntem olabileceğini ve ileri klinik çalışmalarda daha geniş çapta değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Ayrıca, çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle, asbest maruziyeti öyküsü gibi bazı klinik veriler eksik kalmıştır. Çalışmaya farklı klinik evrelerdeki hastaların dahil edilmesi ve tedavi protokollerinin radikalden palyatife değişen heterojen bir dağılım göstermesi de dikkate alınması gereken diğer sınırlılıklardır. Bunun yanı sıra, çalışmamızda kullanılan PET/BT sistemi en son teknolojik yenilikleri içermemektedir.

Gelecekte, daha geniş ölçekli, çok merkezli, prospektif ve ileri teknolojilere sahip PET/BT cihazları kullanılarak yapılan çalışmalar ile elde edilen verilerin doğrulanması önem arz etmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda MTV ve TLG hesaplamalarında karaciğer ortalama SUV ve 2-SD'ye dayalı eşik tabanlı volümetrik yöntem kullanılmasının, görüntüleme protokollerinin standardizasyonuna katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu

yaklaşım, ileride yapılacak çok merkezli çalışmaların veri uyumluluğunu artırarak, hasta grupları arasındaki karşılaştırılabilirliği güçlendirebilir.

5.2. Sonuç

PET/BT ile elde edilen SUV_{maks} , MTV ve TLG gibi parametreler, malign plevral mezotelyoma hastalarında prognostik belirteçler olarak önemini korumaktadır. Ancak, bu parametrelerin klinik kullanımı hasta gruplarındaki heterojenite, segmentasyon yöntemleri ve kesim değerlerinin standardizasyonu gibi faktörlerden etkilenmektedir. Çalışmamız, CART tabanlı modellerin sağkalım tahmininde geleneksel ROC analizlerine kıyasla daha yüksek doğruluk oranları sağlayabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, klinik pratiğe daha iyi entegre edilebilecek ve hasta bazlı risk sınıflandırmalarına olanak tanıyabilecek sistemlerin geliştirilmesine katkı sağlayarak, PET/BT'nin prognostik gücünün daha net ortaya konmasına yardımcı olabilir.

Tablo 18. PET parametrelerinin prognositik rolünü değerlendiren çalışmalar

Yazar	Çalışma Dizaynı	Hasta Sayısı	Volümetrik Analiz	PET Prognositik Parametreleri	Kesme Değerlerinin Belirlenmesi	Kesme Değerleri			Sonlanım Noktası
						SUV _{maks}	MTV	TLG	
Flores ve ark,2006 (156)	Pro	137		SUV _{maks}	Maksimal Ki-Kare (Maks χ^2) yöntemi	10			GS
Lee HY ve ark,2010 (133)	Retro	23	‘Karaciğer SUV _{vort} + 2SD’ eşik	MTV ve TLG	ROC eğrisi		250	1250	Progresyon
Nowak ve ark,2010 (132)	Pro	89	İteratif Bölge Büyütme	TLG	Medyan değer			Medyan değer (ns)	GS
Terada ve ark,2012 (157)	Retro	47		SUV _{maks}	ROC eğrisi	3.5			GS
Klabatsa ve ark,2014 (147)	Retro	60	40% SUV _{maks}	MTV ve TLG	Maksimal Ki-Kare (Maks χ^2) yöntemi		755	2914	GS
Pinelli ve ark,2015 (150)	Retro	32		SUV _{maks}	Medyan değer	6.1			GS
Koyuncu ve ark, 2015 (149)	Retro	60		SUV _{maks}	Medyan değer	8			GS
Billé ve ark, 2016 (148)	Retro	140		SUV _{maks}	Medyan değer	8.1			GS
Özmen ve ark,2016 (145)	Retro	51	40% SUV _{maks}	SUV _{maks} , MTV	ROC eğrisi	8,6	112		GS
Kitajima ve ark, 2017 (152)	Retro	201	Gradyan tabanlı segmentasyon	SUV _{maks} , MTV, TLG	ROC eğrisi	5.6	278	525	GS
Zucali ve ark,2017 (142)	Retro	142	İteratif Bölge Büyütme	SUV _{maks} , TLG, Δ SUV _{maks} , Δ TLG	Rekürsif regresyon ağacı	TP grubu: 9,3; non-TP grup: 6.2		TP grubu: 534.3; non-TP grubu: 927.3	GS, Olaysız Sağkalım
Hall ve ark,2018 (144)	Retro	65	SUV> 2,5	SUV _{maks} , MTV, TLG	Medyan değer	10.6	460	1806	GS

Yazar	Çalışma Dizaynı	Hasta Sayısı	Volümetri Analizi	PET Prognositik Parametreleri	Kesme Değerlerinin	Kesme Değerleri			Sonlanım Notları
Özyürek ve ark,2018 (151)	Retro	73		SUV _{maks}	Medyan değer	5			GS
Doi ve ark,2020 (140)	Retro	188	Gradyan tabanlı tümör segmentasy onu ile	SUV _{maks} , MTV ve TLG	Medyan değer	5.6	270	525	GS
Lim ve ark, 2020 (137)	Retro	54		SUV _{maks}	ROC eğrisi	10.1			GS
Yenigün ve ark,2021 (145)	Retro	65	%40 SUV _{maks}	SUV _{maks}	Medyan değer	9.8			GS
Thunold ve ark,2025 (143)	Pro	100	Öğrenme tabanlı yöntem	MTV	Medyan değer		NR		GS
Çalışmamız	Retro	45	'Karaciğer SUV _{vort} + 2SD' eşik ve %42 SUV _{maks}	SUV _{maks} , MTV _{kc} , TLG _{kc} , SUL _{peak}	ROC, CART	10.1, SUL _{peak} :3. 07	641	2801	1 yıllık sağkalım

ΔSUV_{maks}, tedavi sonrası SUV_{maks} değişimi; ΔTLG, tedavi sonrası TLG azalması; MTV, metabolik tümör hacmi; NR, rapor edilmedi; ROC, alıcı işletim karakteristiği; SUV_{maks}, maksimum standardize edilmiş alım değeri; TLG, toplam lezyon glikolizi; TP, talk plörodez; GS, genel sağkalım; Pro, prospektif; Retro, retrospektif.

6. REFERANSLAR

1. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, Scurman BK, Foster ED. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Cancer Prev.* 2008;17(6):525-34.
2. Opitz I. Management of malignant pleural mesothelioma—The European experience. *Journal of thoracic disease.* 2014;6(Suppl 2):S238.
3. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer.* 1999;79(3-4):666-72.
4. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *The Lancet.* 2005;366(9483):397-408.
5. de Gooijer CJ, Baas P, Burgers JA. Current chemotherapy strategies in malignant pleural mesothelioma. *Translational Lung Cancer Research.* 2018;7(5):574-83.
6. Lococo F. Malignant Pleural Mesothelioma: Time Is Running Out. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(4):648.
7. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010;35(3):479-95.
8. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):145-52.
9. Kaira K, Serizawa M, Koh Y, Takahashi T, Hanaoka H, Oriuchi N, et al. Relationship between 18F-FDG uptake on positron emission tomography and molecular biology in malignant pleural mesothelioma. *European journal of cancer.* 2012;48(8):1244-54.
10. Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest.* 1998;114(3):713-22.

11. Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, Sasse KC, Merrick SH, Hawkins R, et al. Positron emission tomography with f18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2000;120(1):128-33.
12. Finley DJ, Rusch VW. Anatomy of the pleura. *Thoracic surgery clinics*. 2011;21(2):157-63, vii.
13. Wang NS. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(5):623-33.
14. Negrini D. Physiology and pathophysiology of the pleural space. *Thoracoscopy for Pulmonologists: A Didactic Approach*: Springer; 2013. p. 25-44.
15. Wang NS. Anatomy and physiology of the pleural space. *Clin Chest Med*. 1985;6(1):3-16.
16. Lee KF, Olak J. Anatomy and physiology of the pleural space. *Chest Surg Clin N Am*. 1994;4(3):391-403.
17. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev*. 2004;84(2):385-410.
18. Pintelon I, Brouns I, De Proost I, Van Meir F, Timmermans JP, Adriaensen D. Sensory receptors in the visceral pleura: neurochemical coding and live staining in whole mounts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(5):541-51.
19. Wang N-S. Anatomy of the pleura. *Clinics in chest medicine*. 1998;19(2):229-40.
20. Light RW. Pleural diseases. *Evidence-based Respiratory Medicine*. 1995:521-36.
21. Agostoni E, D'angelo E. Thickness and pressure of the pleural liquid at various heights and with various hydrothoraces. *Respiration Physiology*. 1969;6(3):330-42.
22. Noppen M, De Waele M, LI R, GUCHT KV, D'HAESE J, Gerlo E, Vincken W. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(3):1023-6.

23. Flores RM, Routledge T, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Hirth Y, Rusch VW. The impact of lymph node station on survival in 348 patients with surgically resected malignant pleural mesothelioma: implications for revision of the American Joint Committee on Cancer staging system. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;136(3):605-10.
24. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Occupational and Environmental Medicine*. 1960;17(4):260-71.
25. Mott FE. Mesothelioma: a review. *Ochsner J*. 2012;12(1):70-9.
26. Muscat JE, Wynder EL. Cigarette smoking, asbestos exposure, and malignant mesothelioma. *Cancer research*. 1991;51(9):2263-7.
27. Gilham C, Rake C, Burdett G, Nicholson AG, Davison L, Franchini A, et al. Pleural mesothelioma and lung cancer risks in relation to occupational history and asbestos lung burden. *Occupational and environmental medicine*. 2016;73(5):290-9.
28. Rudd R. Asbestos and the lung. *Medicine*. 2008;36(5):261-4.
29. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseka D, Edey A, Edwards J, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2018;73(Suppl 1):i1-i30.
30. Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, Brollo A, Ramani L, Zuch C. Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. *European journal of cancer prevention*. 1997:162-6.
31. Marinaccio A, Corfiati M, Binazzi A, Di Marzio D, Scarselli A, Ferrante P, et al. The epidemiology of malignant mesothelioma in women: gender differences and modalities of asbestos exposure. *Occupational and environmental medicine*. 2018;75(4):254-62.
32. Alpert N, van Gerwen M, Taioli E. Epidemiology of mesothelioma in the 21(st) century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(Suppl 1):S28-s38.

33. Kazan-Allen L. Chronology of asbestos bans and restrictions. International Ban Asbestos Secretariat Available online: http://ibasecretariat.org/chron_ban_list.php. 2018.
34. Røe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy, and future of a man-made epidemic. *Asbestos and Mesothelioma*. 2017;73-101.
35. Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Translational lung cancer research*. 2018;7(5):543.
36. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis*. 2013;34(7):1413-9.
37. Jasani B, Gibbs A. Mesothelioma not associated with asbestos exposure. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(3):262-7.
38. Brenner J, Sordillo PP, Magill GB. Malignant mesothelioma in children: report of seven cases and review of the literature. *Medical and pediatric oncology*. 1981;9(4):367-73.
39. Cicala C, Pompetti F, Carbone M. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *The American journal of pathology*. 1993;142(5):1524.
40. Carbone M, Fisher S, Powers A, Pass HI, Rizzo P. New molecular and epidemiological issues in mesothelioma: role of SV40. *Journal of cellular physiology*. 1999;180(2):167-72.
41. Kops SP. Oral polio vaccine and human cancer: a reassessment of SV40 as a contaminant based upon legal documents. *Anticancer research*. 2000;20(6C):4745-9.
42. Carbone M, Pass HI, Rizzo P, Marinetti M, Di Muzio M, Mew DJ, et al. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene*. 1994;9(6):1781-90.
43. Galateau-Salle F, Bidet P, Iwatsubo Y, Gennetay E, Renier A, Letourneux M, et al. SV40-like DNA sequences in pleural mesothelioma, bronchopulmonary carcinoma, and non-malignant pulmonary diseases. *J Pathol*. 1998;184(3):252-7.

44. López-Ríos F, Illei PB, Rusch V, Ladanyi M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet*. 2004;364(9440):1157-66.
45. Cavazza A, Travis LB, Travis WD, Wolfe JT, 3rd, Foo ML, Gillespie DJ, et al. Post-irradiation malignant mesothelioma. *Cancer*. 1996;77(7):1379-85.
46. Teta MJ, Lau E, Scurman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer*. 2007;109(7):1432-8.
47. Baris YI, Sahin AA, Ozesmi M, Kerse I, Ozen E, Kolacan B, et al. An outbreak of pleural mesothelioma and chronic fibrosing pleurisy in the village of Karain/Urgüp in Anatolia. *Thorax*. 1978;33(2):181-92.
48. Rohl AN, Langer AM, Moncure G, Selikoff IJ, Fischbein A. Endemic pleural disease associated with exposure to mixed fibrous dust in Turkey. *Science*. 1982;216(4545):518-20.
49. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet*. 2001;357(9254):444-5.
50. Carbone M, Fisher S, Powers A, Pass HI, Rizzo P. New molecular and epidemiological issues in mesothelioma: role of SV40. *J Cell Physiol*. 1999;180(2):167-72.
51. Carbone M, Gaudino G, Yang H. Recent insights emerging from malignant mesothelioma genome sequencing. *J Thorac Oncol*. 2015;10(3):409-11.
52. Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, Shih J, Stewart C, Heiman D, et al. Integrative Molecular Characterization of Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Discov*. 2018;8(12):1548-65.
53. Iacono ML, Monica V, Righi L, Grosso F, Libener R, Vatrano S, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. *Journal of thoracic oncology*. 2015;10(3):492-9.
54. Clayson H, Seymour J, Noble B. Mesothelioma from the patient's perspective. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(6):1175-90, viii.

55. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, Priest K, Corbishley C, Norton A, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol.* 2006;17(2):270-5.
56. Rudd RM. Malignant mesothelioma. *Br Med Bull.* 2010;93:105-23.
57. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax.* 2007;62 Suppl 2(Suppl 2):ii1-ii19.
58. Arnold DT, De Fonseka D, Perry S, Morley A, Harvey JE, Medford A, et al. Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology. *Eur Respir J.* 2018;52(5).
59. Tsim S, Paterson S, Cartwright D, Fong CJ, Alexander L, Kelly C, et al. Baseline predictors of negative and incomplete pleural cytology in patients with suspected pleural malignancy - Data supporting 'Direct to LAT' in selected groups. *Lung Cancer.* 2019;133:123-9.
60. Segal A, Sterrett GF, Frost FA, Shilkin KB, Olsen NJ, Musk AW, et al. A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit. *Pathology.* 2013;45(1):44-8.
61. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2020;55(6).
62. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2018;52(1).
63. Wijmans L, Baas P, Sieburgh TE, de Bruin DM, Ghuijs PM, van de Vijver MJ, et al. Confocal Laser Endomicroscopy as a Guidance Tool for Pleural Biopsies in Malignant Pleural Mesothelioma. *Chest.* 2019;156(4):754-63.
64. Scherpereel A, Lee YG. Biomarkers for mesothelioma. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2007;13(4):339-43.
65. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *New England Journal of Medicine.* 2005;353(15):1564-73.

66. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, Segal A, Musk A, Skates SJ, Robinson BW. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008;3(8):851-7.
67. Van Schil PE, Opitz I, Weder W, De Laet C, Domen A, Lauwers P, et al. Multimodal management of malignant pleural mesothelioma: where are we today? *Eur Respir J*. 2014;44(3):754-64.
68. Hanau CA, Miettinen M. Solitary fibrous tumor: histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Hum Pathol*. 1995;26(4):440-9.
69. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(8):640-58.
70. Kao SC-H, Klebe S, Henderson DW, Reid G, Chatfield M, Armstrong NJ, et al. Low calretinin expression and high neutrophil-to-lymphocyte ratio are poor prognostic factors in patients with malignant mesothelioma undergoing extrapleural pneumonectomy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(11):1923-9.
71. Klebe S, Brownlee NA, Mahar A, Burchette JL, Sporn TA, Vollmer RT, Roggli VL. Sarcomatoid mesothelioma: a clinical–pathologic correlation of 326 cases. *Modern Pathology*. 2010;23(3):470-9.
72. Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Kaneko M, Inai K. Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Histopathology*. 2009;54(6):667-76.
73. Lovato A, Marioni G, Manzato E, Staffieri C, Giacomelli L, Ralli G, et al. Elderly patients at higher risk of laryngeal carcinoma recurrence could be identified by a panel of two biomarkers (nm23-H1 and CD105) and pN+ status. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272:3417-24.
74. Ordóñez NG. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Human pathology*. 2013;44(1):1-19.

75. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v31-9.
76. Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(5):543-9.
77. Gill RR, Gerbaudo VH, Sugarbaker DJ, Hatabu H, editors. Current trends in radiologic management of malignant pleural mesothelioma. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*; 2009: Elsevier.
78. Wolf AS, Daniel J, Sugarbaker DJ. Surgical techniques for multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy and pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;21(2):132-48.
79. Nickell LT, Jr., Lichtenberger JP, 3rd, Khorashadi L, Abbott GF, Carter BW. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. *Radiographics.* 2014;34(6):1692-706.
80. Schouwink JH, Kool LS, Rutgers EJ, Zoetmulder FA, van Zandwijk N, v d Vijver MJ, Baas P. The value of chest computer tomography and cervical mediastinoscopy in the preoperative assessment of patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(6):1715-8; discussion 8-9.
81. Patz Jr E, Shaffer K, Piwnica-Worms D, Jochelson M, Sarin M, Sugarbaker D, Pugatch R. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR American journal of roentgenology.* 1992;159(5):961-6.
82. Heelan R, Rusch V, Begg C, Panicek D, Caravelli J, Eisen C. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR American journal of roentgenology.* 1999;172(4):1039-47.
83. 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. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2003;126(1):11-5.

84. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, Munden RF, Marom EM, Rice DC, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;129(6):1364-70.
85. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(11):1631-9.
86. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(14):2636-44.
87. Haas AR, Sterman DH. Malignant pleural mesothelioma: update on treatment options with a focus on novel therapies. *Clin Chest Med*. 2013;34(1):99-111.
88. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruysscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(6):503-10.
89. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, 3rd, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(13):1343-73.
90. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol*. 2011;6(8):1304-12.
91. Lapidot M, Freyaldenhoven S, Bueno R. New concepts in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):1283-5.
92. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):472-80.

93. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014;83(2):240-5.
94. Treasure T. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: is this an operation that should now be consigned to history? *Future Oncol*. 2015;11(24 Suppl):7-10.
95. Schwartz RM, Lieberman-Cribbin W, Wolf A, Flores RM, Taioli E. Systematic review of quality of life following pleurectomy decortication and extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1188.
96. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol*. 2008;3(7):756-63.
97. Buikhuisen WA, Hiddinga BI, Baas P, van Meerbeeck JP. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Lung Cancer*. 2015;89(3):223-31.
98. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10026):1405-14.
99. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10272):375-86.
100. MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, Moore K, Sheridan J, McMahon L, et al. Is Radiotherapy Useful for Treating Pain in Mesothelioma?: A Phase II Trial. *J Thorac Oncol*. 2015;10(6):944-50.
101. Stephens RJ, Whiting C, Cowan K. Research priorities in mesothelioma: A James Lind Alliance Priority Setting Partnership. *Lung Cancer*. 2015;89(2):175-80.

102. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2016;25(142):472-86.
103. Bhatnagar R, Maskell N. Developing a 'pleural team' to run a reactive pleural service. *Clin Med (Lond).* 2013;13(5):452-6.
104. Rahman NM, Pepperell J, Rehal S, Saba T, Tang A, Ali N, et al. Effect of Opioids vs NSAIDs and Larger vs Smaller Chest Tube Size on Pain Control and Pleurodesis Efficacy Among Patients With Malignant Pleural Effusion: The TIME1 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2015;314(24):2641-53.
105. Mercer RM, Macready J, Jeffries H, Speck N, Kanellakis NI, Maskell NA, et al. Clinically important associations of pleurodesis success in malignant pleural effusion: Analysis of the TIME1 data set. *Respirology.* 2020;25(7):750-5.
106. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *Jama.* 2012;307(22):2383-9.
107. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, Lee P, Kwan BCH, Yap E, et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017;318(19):1903-12.
108. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2011;26(1):70-6.
109. Nutt R. The history of positron emission tomography. *Molecular Imaging & Biology.* 2002;4(1):11-26.
110. Townsend DW, editor Combined positron emission tomography–computed tomography: the historical perspective. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*; 2008: Elsevier.
111. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in nuclear medicine*: Saunders; 2013.

112. Surti S. Update on time-of-flight PET imaging. *J Nucl Med.* 2015;56(1):98-105.
113. Demir M. Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları. 2014.
114. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology.* 2004;231(2):305-32.
115. Melcher CL. Scintillation crystals for PET. *Journal of Nuclear Medicine.* 2000;41(6):1051-5.
116. Ziegler SI. Positron emission tomography: principles, technology, and recent developments. *Nuclear Physics A.* 2005;752:679-87.
117. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *Journal of nuclear medicine.* 2009;50(Suppl 1):11S-20S.
118. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, et al. The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem.* 1977;28(5):897-916.
119. Heinrich WO. The Metabolism of Tumours 1930.
120. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends in biochemical sciences.* 2016;41(3):211-8.
121. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, pre-cancerous, and neoplastic tissues. *Cancer Res.* 1955;15(2):105-8.
122. Phelps ME. Molecular imaging and its biological applications 2004.
123. Kinahan PE, Fletcher JW, editors. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*; 2010: Elsevier.
124. Tylski P, Stute S, Grotus N, Doyeux K, Hapdey S, Gardin I, et al. Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2010;51(2):268-76.

125. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52(1):5-15.
126. Im H-J, Oo S, Jung W, Jang J-Y, Kim S-W, Cheon GJ, et al. Prognostic value of metabolic and volumetric parameters of preoperative FDG-PET/CT in patients with resectable pancreatic cancer. *Medicine*. 2016;95(19):e3686.
127. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, Humm JL. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80(S12):2505-9.
128. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122s-50s.
129. Taralli S, Giancipoli RG, Caldarella C, Scolozzi V, Ricciardi S, Cardillo G, Calcagni ML. The prognostic value of 18F-FDG PET imaging at staging in patients with malignant pleural mesothelioma: a literature review. *Journal of clinical medicine*. 2021;11(1):33.
130. Sharif S, Zahid I, Routledge T, Scarci M. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2011;12(5):806-11.
131. Yamamuro M, Gerbaudo VH, Gill RR, Jacobson FL, Sugarbaker DJ, Hatabu H. Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. *European journal of radiology*. 2007;64(3):356-66.
132. Nowak AK, Francis RJ, Phillips MJ, Millward MJ, Van Der Schaaf AA, Boucek J, et al. A novel prognostic model for malignant mesothelioma incorporating quantitative FDG-PET imaging with clinical parameters. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(8):2409-17.
133. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, Kim B-T, Kim J, Shim YM, et al. Volume-based parameter of 18 F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17:2787-94.

134. Klabatsa A, Chicklore S, Barrington SF, Goh V, Lang-Lazdunski L, Cook GJ. The association of 18 F-FDG PET/CT parameters with survival in malignant pleural mesothelioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41:276-82.
135. Abe Y, Tamura K, Sakata I, Ishida J, Ozeki Y, Tamura A, et al. Clinical implications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography at delayed phase for diagnosis and prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Oncology reports*. 2012;27(2):333-8.
136. Herndon II JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. 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. Lim JH, Choi JY, Im Y, Yoo H, Jhun BW, Jeong B-H, et al. Prognostic value of SUVmax on 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT scan in patients with malignant pleural mesothelioma. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229299.
138. Krüger S, Pauls S, Mottaghy F, Buck A, Schelzig H, Hombach V, Reske S. Integrated FDG PET-CT imaging improves staging in malignant pleural mesothelioma. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*. 2007;46(06):239-43.
139. N. Can SE, M. Ünlü Can SUVmax Discriminate Histological type in Malign Pleural Mesothelioma. *EJNMI*. 2009;36:229-30.
140. Doi H, Kuribayashi K, Kitajima K, Yamakado K, Kijima T. Development of a novel prognostic risk classification system for malignant pleural mesothelioma. *Clinical lung cancer*. 2020;21(1):66-74. e2.
141. Kitajima K, Doi H, Kuribayashi K. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Radiol*. 2016;34(8):537-47.
142. Zucali PA, Lopci E, Ceresoli GL, Giordano L, Perrino M, Ciocia G, et al. Prognostic and predictive role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM) treated with up-front pemetrexed-based chemotherapy. *Cancer Medicine*. 2017;6(10):2287-96.

143. Thunold S, Hernes E, Farooqi S, Öjlert ÅK, Francis RJ, Nowak AK, et al. Outcome prediction based on [18F] FDG PET/CT in patients with pleural mesothelioma treated with ipilimumab and nivolumab+/-UV1 telomerase vaccine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2024;1-15.
144. Hall DO, Hooper CE, Searle J, Darby M, White P, Harvey JE, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT and dynamic contrast-enhanced MRI as imaging biomarkers in malignant pleural mesothelioma. *Nuclear medicine communications*. 2018;39(2):161-70.
145. Ozmen O, Koyuncu A, Koksall D, Tatci E, Alagoz E, Demirag F, et al. The potential value of volume-based quantitative PET parameters and increased bone marrow uptake for the prediction of survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *Nuclear Medicine Communications*. 2016;37(1):43-9.
146. Yenigün BM, Kahya Y, Soydal Ç, Tutkun NA, Kocaman G, Koçak EM, et al. The prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;29(1):92.
147. Klabatsa A, Chicklore S, Barrington SF, Goh V, Lang-Lazdunski L, Cook GJ. The association of 18F-FDG PET/CT parameters with survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(2):276-82.
148. Billé A, Krug LM, Woo KM, Rusch VW, Zauderer MG. Contemporary analysis of prognostic factors in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(2):249-55.
149. Koyuncu A, Koksall D, Ozmen O, Demirag F, Bayiz H, Aydogdu K, Berkoglu M. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective study of 60 Turkish patients. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(1):216-22.
150. Pinelli V, Roca E, Lucchini S, Laroumagne S, Loundou A, Dutau H, et al. Positron emission tomography/computed tomography for the pleural staging of malignant pleural mesothelioma: how accurate is it? *Respiration*. 2015;89(6):558-64.

151. Özyürek BA, Erdoğan Y, Ünver M, Özdemirel TŞ, Demirağ F, Kaya S. Malignant pleural mesothelioma and central nervous system metastases: report of two cases. *Respir Case Rep*. 2018;7:9-12.
152. Kitajima K, Doi H, Kuribayashi K, Hashimoto M, Tsuchitani T, Tanooka M, et al. Prognostic value of pretreatment volume-based quantitative 18F-FDG PET/CT parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *European journal of radiology*. 2017;86:176-83.
153. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, Kim BT, Kim J, Shim YM, et al. Volume-based parameter of 18F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(10):2787-94.
154. Terada T, Tabata C, Tabata R, Okuwa H, Kanemura S, Shibata E, Nakano T. Clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Exp Ther Med*. 2012;4(2):197-200.
155. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(4):763-8.
156. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;132(4):763-8.
157. Terada T, Tabata C, Tabata R, Okuwa H, Kanemura S, Shibata E, Nakano T. Clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012;4(2):197-200.

7. ÖZET

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA HASTALARINDA EVRELEME FDG PET GÖRÜNTÜLERİNDEN ELDE EDİLEN METABOLİK- VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN PROGNOSTİK ROLÜ

Malign plevral mezotelyoma (MPM) hastalarında evreleme amaçlı yapılan bu retrospektif çalışmada, ^{18}F FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen metabolik-volümetrik parametrelerin prognostik değeri incelendi.

Histopatolojik olarak doğrulanmış 64 hastanın SUVmax, SULpeak, MTV ve TLG parametreleri hesaplandı. MTV ve TLG için hem %42 SUVmax eşiği hem de karaciğer SUV ortalaması + 2 standart sapma (SD) yöntemleri kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Cox regresyon, ROC, Kaplan-Meier ve karar ağacı (CART) modelleri uygulandı.

Tek değişkenli analizde histopatolojik tip, SUVmax, SULpeak ve MTVkc anlamlı bulunurken, çok değişkenli analizde yalnızca histopatolojik tip ve SUVmax bağımsız prognostik faktörler olarak kaldı. ROC analizinde, SULpeak, SUVmax'a göre daha yüksek duyarlılık (%73) ve AUC (0,74) ile sağkalım tahmininde daha etkili bulundu. MTVkc ≥ 641 ml olan hastalarda kötü prognoz gözlenirse de modelin duyarlılık ve özgüllüğü sınırlıydı. CART modeli, SULpeak, histopatolojik tip ve TLGkc parametrelerinin kombinasyonunun sağkalım tahmininde güçlü olduğunu gösterdi; bu model %75,5 doğruluk, %86,3 duyarlılık ve %65,2 özgüllükle diğer modellere üstünlük sağladı.

Bulgular, PET/BT'den elde edilen metabolik-volümetrik parametrelerin MPM'de prognostik belirteçler olarak önemini teyit etmekte ve karar ağacı tabanlı modellerin sağkalım tahmininde klinik potansiyel taşıdığını vurgulamaktadır. Parametrelerin standardizasyonu ve ileri klinik çalışmalarda bu modellerin doğrulanması, MPM yönetiminde PET/BT'nin prognostik gücünü artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Mezotelyoma, PET/BT, Prognostik Değerlendirme



8. ABSTRACT

THE PROGNOSTIC ROLE OF METABOLIC-VOLUMETRIC PARAMETERS OBTAINED FROM FDG PET IMAGES IN STAGING MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA PATIENTS IN STAGING MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA PATIENTS

This retrospective study evaluated the prognostic value of metabolic-volumetric parameters derived from ^{18}F FDG PET/CT imaging in staging patients with malignant pleural mesothelioma (MPM).

Quantitative parameters including SUVmax, SULpeak, MTV, and TLG were calculated in 64 histopathologically confirmed patients. Both fixed 42% SUVmax threshold and liver SUV mean + 2 standard deviations (SD) methods were employed for MTV and TLG delineation. Survival analyses were conducted using Cox regression, ROC analysis, Kaplan-Meier curves, and classification and regression tree (CART) modeling.

Univariate analysis identified histopathologic subtype, SUVmax, SULpeak, and liver-corrected MTV (MTVkc) as significant prognostic factors; however, multivariate analysis retained only histopathologic subtype and SUVmax as independent predictors. ROC analysis showed that SULpeak outperformed SUVmax in predicting survival, with higher sensitivity (73%) and an area under the curve (AUC) of 0.74.. Although $\text{MTVkc} \geq 641$ mL correlated with poor prognosis, its sensitivity and specificity were limited. CART modeling revealed that the combination of SULpeak, histopathologic subtype, and liver-

corrected TLG (TLG_{kc}) provided robust survival prediction, achieving 75.5% accuracy, 86.3% sensitivity, and 65.2% specificity, outperforming traditional models.

These findings confirm the prognostic relevance of metabolic-volumetric PET/CT parameters in MPM and highlight the clinical potential of CART-based models for survival estimation. Standardisation of the parameters and validation in larger prospective studies are required to improve the prognostic value of PET/CT in the management of MPM.

Keywords: Malignant Pleural Mesothelioma, ¹⁸F FDG PET/CT, Prognostic Evaluation