



**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MALİGN MEZOTELYOMA TANILI HASTALARDA
İNFLAMATUVAR VE NUTRİSYONEL FAKTÖRLERİN
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Dilara BİLGİÇ KARABACAK
UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

GAZIANTEP

2023

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MALİGN MEZOTELYOMA TANILI HASTALARDA
İNFLAMATUVAR VE NUTRİSYONEL FAKTÖRLERİN
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilara BİLGİÇ KARABACAK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Havva YEŞİL ÇINKİR**

**GAZİANTEP
2023**

ONAY SAYFASI

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

MALİGN MEZOTELYOMA TANILI HASTALARDA
İNFLAMATUVAR VE NUTRİSYONEL FAKTÖRLERİN
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Dilara BİLGİÇ KARABACAK

11.04.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Özlem USALAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Havva YEŞİL ÇINKİR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Özlem USALAN
2. Doç. Dr. Havva YEŞİL ÇINKİR
3. Dr. Öğr. Üye. Salih Sertaç DURUSOY (SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı)
4. Doç. Dr. Orhan ZENGİN
5. Dr. Öğr. Üye. Sezgin BARUTÇU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, ilgisini bizlerden esirgemeyen, hekim duruşunu örnek aldığım değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Özlem USALAN'a, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında bana kıymetli zamanını ayıran, yol gösteren sayın hocam Doç. Dr. Havva YEŞİL ÇINKİR'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatımda; beni her zaman destekleyen, bugünlere gelmeme vesile olan, sevgili annem ve sevgili babam başta olmak üzere kıymetli aileme ve sevgili eşim Adil KARABACAK'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Dilara BİLGİÇ KARABACAK

Gaziantep, 2023

ÖZET

BİLGİÇ KARABACAK, D. Malign Mezotelyoma Tanılı Hastalarda İnflamatuar ve Nutrisyonel Faktörlerin Sağkalım Üzerine Etkisi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2023. Malign plevral mezotelyoma agresif seyreden, geç tanı konulan bir tümördür. Patofizyolojisinde inflamasyon büyük rol oynamaktadır. Herhangi bir kanserde olduğu gibi MPM’da malnütrisyonun yaygın olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda malign mezotelyoma hastalığında inflammatuar ve nutrisyonel faktörlerin sağkalım ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız 102 hasta üzerine tek merkezli ve retrospektif olarak yapılmıştır. Hastaların 44’ü kadın, 58’i erkektir (kadın/erkek oranı 0,75). Hastaların tanı yaşı ortalamasını 60,5 olarak saptadık. Çalışmamızda hastaların medyan genel sağkalım süresi (GSS) 14 aydır. Patolojik alt tiplere göre non-epiteloid alt tiplerin GSS üzerine olumsuz etkileri mevcuttur (p=0,005), hastaların tümör cerrahisi işlemi uygulanmasının GSS üzerine olumlu etkisi mevcut (p=0,000), yüksek platelet değeri (p=0,0143), düşük albümin değeri (p <0,0001), yüksek NLR değeri (p= 0,0007), yüksek PLR değeri (p <0,0001), yüksek MLR değeri (p= 0,0001), yüksek SII değeri (p <0,0001), yüksek PIV değeri (p <0,0001), düşük PNI değeri (p <0,0001) daha kötü GSS ile ilişkili olduğunu saptadık. MPM tanılı hastalarda tedavi kararını değiştirebileceğinden, önce nutrisyonel ve inflammatuar indekslere bakılmasını ve prognozu belirledikten sonra tedavi kararı alınmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Mezotelyoma, Prognoz, İnflamasyon, Sağkalım

ABSTRACT

BİLGİÇ KARABACAK, D. The Effect of Inflammatory and Nutritional Factors on Survival in Patients with Malignant Mesothelioma. Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis, Gaziantep, 2023. Malignant pleural mesothelioma is an aggressive, late-diagnosed tumor. Inflammation plays a major role in its pathophysiology. As with any cancer, malnutrition is known to be common in MPM. In our study, we aimed to evaluate the relationship between inflammatory and nutritional factors and survival in malignant mesothelioma disease. Our study was conducted on 102 patients as a single center and retrospective. 44 of the patients were female and 58 were male (female/male ratio 0.75). We found the mean age at diagnosis of the patients to be 60,5. The median overall survival (OSS) of the patients in our study was 14 months. According to the pathological subtypes, non-epiteloid subtypes have negative effects on GSS ($p=0.005$), tumor surgery procedure of the patients has a positive effect on GSS ($p=0.000$), high platelet value ($p=0.0143$), low albumin value ($p <0.0001$), high NLR value ($p=0.0007$), high PLR value ($p <0.0001$), high MLR value ($p=0.0001$), high SII value ($p <0.0001$), high PIV value ($p <0.0001$), low PNI value ($p <0.0001$) were associated with worse OSS. Since the treatment decision may change in patients with MPM, we recommend that the nutritional and inflammatory indices be examined first and the treatment decision taken after determining the prognosis.

Key words: Mesothelioma, Prognosis, Inflammation, Survival

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Malign Mezotelyoma	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.3. Patogenez	5
2.1.3.a. Asbest ilişkili MM Patogenezi.....	5
2.1.3.b. Asbest ilişkili olmayan MM Patogenezi	6
2.1.3.b.1. Eriyonit	6
2.1.3.b.2. Karbon Nanotüpler	6
2.1.3.b.3. Radyasyon.....	7
2.1.3.b.4. Kronik İnflamasyon.....	7
2.1.3.b.5. Simian Virüs 40	7
2.1.3.b.6. Genetik Faktörler	7
2.1.4. Sınıflandırılma	8
2.1.4.a. Preinvaziv Mezotelyal Tümörler / Mezotelyoma in situ.....	8
2.1.4.b. Diffüz Mezotelyoma	8
2.1.4.b.1. Epiteloid.....	9
2.1.4.b.2. Sarkomatoid	10
2.1.4.b.3. Bifazik	10
2.1.5. Klinik bulgular	10

2.1.5.a.	Belirtiler.....	10
2.1.5.b.	Fizik Muayene Bulguları.....	11
2.1.5.c.	Radyolojik Bulgular.....	11
2.1.6.	Evreleme sistemi	12
2.1.6.a.	İMİG Evreleme sistemi	12
2.1.6.b.	Cerrahi evreleme.....	15
2.1.7.	Tanı.....	16
2.1.8.	Prognoz	18
2.1.8.a.	Prognostik Faktörler.....	18
2.1.8.b.	Prognostik Skorlama sistemi	20
2.1.9.	Tedavi	22
2.1.9.a.	Cerrahi.....	22
2.1.9.b.	Kemoterapi	22
2.1.9.c.	Radyoterapi	22
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.	Çalışma Protokolü.....	23
3.2.	Etik Kurul Onayı.....	24
3.3.	İstatistiksel Yönetim.....	24
4.	BULGULAR	25
4.1.	Hastaların demografik ve klinik özellikleri	25
4.2.	Hastaların sağkalım analizi.....	27
5.	TARTIŞMA	47
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7.	KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BRCA-1: Breast Cancer gene 1

CEA: Karsinoembriyonik antijen

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status

EPP: Ekstraplevral pnömonektomi

GSS: Genel Sağkalım

İMİG: International Mesothelioma Interest Group

MM: Malign Mezotelyoma

MLR: Monosit / Lenfosit Oranı

MPM: Malign Plevral Mezotelyoma

NLR: Nötrofil / Lenfosit Oranı

PD: Plörektomi/dekortikasyon

PDGF: Platelet-Derived Growth factor

PIV: Pan-immune Inflammation Value

PNI: Prognostic Nutritional Index

PLR: Platelet / Lenfosit oranı

SII: Systemic Immune–Inflammation Index

UICC: Union Internationale Centre le Cancer

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1: Cinsiyete Göre Genel Sağlıkım Eğrisi.....	28
Şekil 2: Nötrofil Sayısı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi	29
Şekil 3: Nötrofil Sayısı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi	29
Şekil 4: Lenfosit Sayısı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi	30
Şekil 5: Lenfosit Sayısı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi.....	31
Şekil 6: Monosit Sayısı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi	32
Şekil 7: Monosit Sayısı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi.....	32
Şekil 8: Platelet Sayısı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi	33
Şekil 9: Platelet Sayısı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi	33
Şekil 10: Albümin Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi.....	34
Şekil 11: Albümin Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi	35
Şekil 12: Nötrofil Lenfosit Oranı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi.....	36
Şekil 13: Nötrofil Lenfosit Oranı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi	36
Şekil 14: Monosit Lenfosit Oranı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi	37
Şekil 15: Monosit Lenfosit Oranı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi	37
Şekil 16: Platelet Lenfosit Oranı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi	38
Şekil 17: Platelet Lenfosit Oranı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi	39
Şekil 18: Prognostik Nutrisyonel İndeksinin Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi.....	40
Şekil 19: Prognostik Nutrisyonel İndeksinin Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi	40
Şekil 20: Sistemik İmmun-İnflamasyon İndeksinin Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi.....	41
Şekil 21: Sistemik İmmun-İnflamasyon İndeksinin Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi	41
Şekil 22: Pan-İmmun-İnflamasyon Değerinin Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi	42
Şekil 23: Pan-İmmun-İnflamasyon Değerinin Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi	43

TABLULAR

Sayfa

Tablo 1: Epiteloid Ve Sarkomatoid Mezotelyomaların Morfolojik Alt Sınıflandırması.....	9
Tablo 2: Nükleer Evreleme Hesaplanması	9
Tablo 3: Malign Plevral Mezotelyomada Butchart'a Göre Evreleme Sistemi	13
Tablo 4: Malign Plevral Mezotelyomada Sugarbacker'e Göre Evreleme Sistemi	13
Tablo 5: Malign Plevral Mezotelyomada Tnm Evrelemesi Ajcc 8. Baskı	13
Tablo 6: Malign Mezotelyomada Doğrulanmış Kötü Prognostik Faktörler	19
Tablo 7: Eortc Çalışmasında Malign Mezotelyoma İçin Prognostik Sağkalım İndeksleri	20
Tablo 8: Calgb Çalışmasında Malign Mezotelyoma İçin Prognostik Sağkalım İndeksleri ...	21
Tablo 9: Hastaların Demografik Ve Genel Verileri	26
Tablo 10: Parametrelerin Değer Ortalaması	27
Tablo 12: Parametrelerin Cut Off Değerleri	43
Tablo 13: Parametrelerin Univarite Olarak Mortalite İle İlişkisi	44
Tablo 14: Parametrelerin Multivarite Olarak Genel Sağkalım İle İlişkisi	45
Tablo 15: Parametrelerin Cut Off Değerlerine Göre Hasta Sayısı	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign mezotelyoma (MM) en sık plevra olmak üzere peritoneal, perikardiyal, tunica vaginalis testisin serozal yüzeylerindeki mezotelyal hücrelerden köken alan agresif seyirli bir tümördür (1). Çok agresif bir tümör olduğundan prognostik faktörleri belirlemek çok önem taşımaktadır. Prognostik faktörlerinin önemli olmasının birkaç nedeni vardır (2). Birincisi hastalığın biyolojisi ve doğal seyri hakkında içgörü sağlamasıdır. İkincisi, her hastanın prognostik faktörlerine dayalı uygun tedavi stratejilerinin optimize edilmesidir. Üçüncüsü, klinik araştırmaların yürütülmesinde ve analizinde kullanılmasıdır. Dördüncüsü de, hastaların tedavi seçenekleri hakkında bilinçli kararlar alabilmeleri, kendileri ve aileleri için planlar yapabilmelerini kolaylaştırmasıdır (3). Çalışmamızın amacı malign mezotelyoma tanısı alan hastalarda prognostik faktörlerin sağkalıma ve hastalığın doğal seyrine etkisinin retrospektif olarak belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Malign Mezotelyoma

Malign mezotelyoma agresif seyreden, geç tanı konulan bir tümördür. Daha çok mesleki olarak asbeste maruz kalan yaşlı kişileri etkiler. En sık plevra olmak üzere peritoneal, perikardiyal, tunica vajinalis testisin serozal yüzeylerindeki mezotelyal hücrelerden köken almaktadır (1). MM'nin 3 ana histolojik alt tipi vardır: epitelioid, bifazik ve sarkomatoid. Epitelioid tümörler en sık rastlanan tiptir ve diğer tiplere göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Hastalar en çok dispne, göğüs ağrısı ve plevral efüzyon ile başvurur. Tanı ileri evrede konulduğundan ortalama sağkalım süresi kısadır (4).

2.1.1. Epidemiyoloji

İlk MM vakası 1974 yılında bildirilmiştir. İlk vakadan yaklaşık 15 yıl sonrasında Wagner ve ark. tarafından asbest madencileri arasında bir MM salgını bildirilmiştir ve ilk olarak asbest maruziyeti ile MM arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yirminci yüzyılın ikinci yarısına kadar oldukça nadir bir hastalık olarak kalmış ancak MM insidansı önemli ölçüde artmıştır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 3000 üzerinde yeni vaka bildirilmektedir (5). Türkiye'de ise tahmini insidansı 1 milyonda 43'tür, yani yılda yaklaşık 3400 yeni vaka bildirilmektedir (6). MM insidansındaki artış özellikle geçen yüzyılda asbestin yaygın kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Yangına dayanıklı özelliğinden dolayı gemi inşa ve inşaat endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. MM insidansı ülkeden ülkeye değişebilmektedir. Bazı ülkelerde yüksek asbest maruziyeti olmasına rağmen MM insidansı düşüktür. Türkiye'de hem asbest maruziyeti yüksek hem de asbeste bağlı akciğer hastalığı prevalansı yüksektir ve endemik bölge olarak bilinmektedir. Ancak, Türkiye'de yüksek asbest maruziyeti endüstri alanındaki kullanımından değil, çevresel maruziyetten kaynaklanmaktadır. İç Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu'nun kırsal kesimlerinde tremolit asbest içeren toprak; hanelerde çatı malzemesi ve sıva olarak kullanılmaktadır. Bazı yörelerde bebek pudrası olarak kullanılan toprak da asbest içermektedir. "aktoprak" veya "çorak" olarak adlandırılan bu toprak, ısı ve su yalıtımı amacıyla hanelerin çatısında örtü, duvarlarda sıva-badana

amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Ülkemizde genellikle tremolit asbest lifi içeren toprağın hanelerin sıva ve badanasında kullanılması ile çevresel tipte asbest maruziyeti oluşmaktadır. Ülkemizde maruziyetin en yoğun olduğu bilinen iller Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas ve Diyarbakır'dır (7). Ülkeler arasında prevalans değişikliğinin nedeni belirsizdir. Epidemiyolojik araştırmalara göre MPM tanısı alan hastaların yaklaşık %80'i asbeste maruz kaldığı öne sürülmesine rağmen, uzun süreli asbeste maruz kalan hastalarının sadece %5'inde MPM geliştiği bulunmuştur (8). Ağırlıklı olarak erkeklerde daha sık görülmektedir (Erkek/ Kadın: 5/1) ve yaşla birlikte risk artmaktadır. Hastaların üçte ikisi 50 ile 70 yaş arasındadır (9). Asbestin MPM yapabilmesi için maruziyet süresi yirmi ile elli yıl arasında değişmekle beraber ortalama 30 yıl geçmesi gerekmektedir (4). Asbest ile doğrudan temaslı işçiler arasında mezotelyoma ilişkili ölüm hızı %3,9-6 arasında bildirilmiştir (10).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Asbest maruziyeti, özellikle plevral mezotelyoma için en önemli risk faktörüdür. Asbest doğal olarak toprakta ve kayalarda uzun lifler halinde bulunan bir maddedir. İki ana asbest türü vardır. İlk tip olan amfibol asbest, krosidolit, amosit, tremolit, antofilit ve aktinolit minerallerini içerir. İkinci tip serpantin asbest ise krizotil olarak adlandırılır. Dünya genelinde üretilen ve kullanılan asbestin yaklaşık %95'i serpantin asbesttir (11). Bazı çalışmalara göre, yalnızca amfibol asbest, özellikle krosidolit ve amosit MPM'ya neden olur. Bazı çalışmalarda ise, krizotilin amfibol asbest kadar tehlikeli olduğu iddia edilmektedir ve tüm maruziyetlerin yaklaşık %90'ını oluşturduğu için krizotil gelişmiş ülkelerdeki mezotelyomaların ana nedeni olarak görülmektedir (1). Asbest ısıya çok dirençli bir madde olduğundan endüstri için çok değerlidir. Çimento, tavan ve havuz karolarında, otomobil fren balatalarında ve gemi yapımında yaygın olarak kullanılır. Mesleki maruziyete ek olarak, çevresel maruziyet de mezotelyoma gelişimine neden olmaktadır. Çevresel maruziyet hem doğal kaynaklardan hem de endüstriyel bölgelerde kullanılan asbeste indirekt bir şekilde maruz kalmaktan da oluşabilir. (Örneğin; işçi tarafından eve getirilen kirli iş kıyafetlerine düzenli olarak maruz kalma). İtalya'da yapılan bir çalışmada, MM erkeklerde daha çok mesleki maruziyetten kaynaklanır iken, kadınlarda ise çevresel maruziyet ön plandadır. Kadınlarda mesleki maruziyet ise genellikle asbestsiz

ortamlarda (özellikle kimya ve plastik endüstrisi) çalışanlarda saptanmıştır (12). Asbeste maruziyet süresi de önemli bir faktördür. Çünkü, maruziyet süresi ile direkt ilişki bulunmuştur (13). Sigara da bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara içimi asbeste maruz kalma ile sinerjik etki ederek sigara içmeyen ve asbeste maruz kalmayanlara göre yaklaşık 60 kat riski artırmaktadır. MPM gelişimine yol açan başka bir risk faktörü de radyasyondur. Özellikle supradiyafragmatik bölgelere yönelik radyoterapi alan hastalarda sekonder olarak MPM gelişebilir. Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma tanısı alan hastalar ile yapılan iki farklı çalışmada risk artışının radyoterapi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (14, 15). Meme kanseri tanılı hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ipsilateral toraksa radyoterapi alan hastalarda MPM riskinin artmış olduğu saptanmıştır (16). Radyoterapiye bağlı olarak gelişen MPM olan hastaların daha genç yaşta tanı aldıkları ve daha uzun sağkalıma sahip oldukları saptanmıştır (17).

Eriyonit, sodyum ve kalsiyum içeren, potasyum alüminyum silikat yapısında olan bir mineraldir, lifli zeolit olarak da adlandırılır. Ülkemizde İç Anadolu'da Kapadokya bölgesinde volkanik tüflerde bulunan eriyonitin MPM etyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. Eriyonit, krizotilite göre 300-500 kat, krikodilite göre 100-500 kat daha fazla kanserojen etkiye sahiptir (18).

Viral onkogenlerden de **Simian Virüsü 40 (SV-40)** MM için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. SV-40, maymunlarda böbrek enfeksiyonu ile ilişkili onkojenik çift sarmallı bir DNA polioma virüsüdür .1955-1963 yılları arasında çocuk felci aşılara yanlışlıkla kontamine olmuş ve insan vücuduna girmiştir. MPM, NHL, bazı beyin tümörlerinde ilerleyen süreçlerde artış görülmüş, yapılan çalışmalarda etyolojide SV-40 suçlanmıştır. Deneysel olarak farelere verilen SV-40 sonrası perikardiyal ve plevral mezotelyomanın indüklendiği görülmüş, patolojik spesmenlerde SV-40 DNA'sına rastlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda ise insan mezotelyoma hücrelerinde SV-40 benzeri genetik diziler gösterilmiştir ve MPM etyolojisinde yer aldığı kanıtlanmıştır (19).

Genetik faktörler de MPM'nın risk faktörleri arasında yer almaktadır. MPM teşhisi alan bir hastanın ebeveynlerinde 3,9 ve kardeşlerinde 12,4 kat riskin arttığı tanımlanmıştır (20). Gen olarak nükleer deubikitinaz (BAP1)'in inaktivasyonu MPM ile ilişkilidir. Mezotelyoma tümör dokusuna bakıldığında yaklaşık dörtte birinde BAP1 inaktive edici mutasyonlar bulunmuştur (21).

MM için yeni kabul edilen bir risk faktörü de **karbon nanotüplerdir**. Karbon nanotüpler asbestle benzer boyutlara ve kimyasal özelliklere sahip olan bir maddedir. Deneysel bir çalışmada bu partiküllerin intraperitoneal alana uygulanmış ve mezotelyoma benzeri değişiklikleri indükleyebileceği gösterilmiştir (22).

Asbest ile ilgili olmayan çoğu MPM vakası **idiyopatiktir**. Bununla birlikte, belirli coğrafi bölgelerde asbest dışındaki mineral lifler de mezotelyoma ile ilişkilendirilmiştir (23).

2.1.3. Patogenez

2.1.3.a. Asbest ilişkili MM Patogenezi

Asbest maruziyetine bağlı MM patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Asbest, aktif oksijen serbest radikalleri üreterek karsinogeneze yol açmaktadır. Oksijen serbest radikalleri direkt ve indirekt şekilde üretilir. Direkt mekanizma, asbest üzerinde demirli katalizli reaksiyon içerir. İndirekt mekanizma, asbest liflerinin fagositik hücrelerle fiziksel etkileşimini gerektiren bir mekanizmadır. Makrofajların asbest fagositozu takiben, nötrofillerin ise araşidonik asit üzerine siklooksijenaz ve lipoksijenaz yoluyla serbest oksijen radikallerini ürettiği bilinmektedir (24). Aktif oksijen serbest radikalleri muhtemelen birkaç farklı mekanizma ile karsinogenez sürecine katılabilirler. Direkt ve indirekt bir şekilde kromozomlarla etkileşim yaparak mutasyonlara yol açabilirler. İn vitro çalışmalarda, asbest kaynaklı oksidanların hücrenin membranını hedef alabildikleri, lipid peroksidasyonunu etkileyebildikleri ve böylece peroksil radikallerini serbest bırakabildikleri gösterilmiştir (25). Sitogenetik çalışmalarda, 1p – 3p – 22q kromozomlarında delesyon bulunmuştur ve muhtemelen

bu kromozomlar neoplastik transformasyonda önemli bir onkosupresör gen lokusları olarak rol oynamaktadırlar (26).

Başka tanımlanan ve sık rastlanan bir kromozomal değişiklik de trizomi 7'dir (27). Kromozom 7 üzerinde hem PDGF-a zincirini kodlayan sis-1 onkogen hem de EGF-R zincirini kodlayan protoonkogen HER-1 lokalize olmuştur. PDGF-a ve EGF hem normal hem de transformasyona uğramış mezotelyal hücreler için aday otokrin büyüme faktörleri olarak düşünülmektedir (28). Ek olarak, PDGF ve EGF ekstraselüler matriks sentezinde ve hiyalüronik asit üretiminde önemli role sahiptirler. Hiyalüronatın hücre reseptörü de CD44H'dir. CD44h polimorfik bir glikoproteindir ve tümör hücresinin invaziv olması ve metastaz oluşumunda çok önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (29). Bununla birlikte, CD44H mezotelyal hücrelerinin neoplastik transformasyondaki rolü tam bilinmemektedir. Özet olarak asbestin mezotelyomaya neden olduğu mekanizma tam anlaşılamamıştır ve 'yabancı cisim' karsinogenezi olduğuna dayanmaktadır. Oksijen serbest radikallerinin karsinogenez sürecinde çok önemli bir role sahip oldukları, mezotelyal hücreler içinde direkt ve indirekt şekilde genotoksik ve sitotoksik oldukları görülmüştür. PDGF gibi büyüme faktörlerinin katkısı de dikkat çekmiştir.

2.1.3.b. Asbest ilişkili olmayan MM Patogenezi

2.1.3.b.1. Eriyonit

Karsinogenez mekanizması bilinmemekle beraber mezotelyal hücrelerde inflamatuvar yanıtın aktivasyonundan sorumlu olan NLRP3'ü aktive eder. NLRP3 aktivasyonu ile otokrin feedback döngüsü tetiklenir ve inflamasyon süreci başlamış olur. Bu otokrin feedback döngüsü İL-1 reseptörü tarafından modüle edilir (30).

2.1.3.b.2. Karbon Nanotüpler

Karbon nanotüpler sitotoksitesini gösteren in vitro / in vivo çalışmalar mevcuttur. Karbon nanotüplerin peritoneal ve intraskrotal enjekte edildiği deneysel hayvanlarda MM geliştiği gösterilmiştir (31).

2.1.3.b.3. Radyasyon

Radyasyona maruz hücrelerde 6q – 14q – 17p ve 22q kromozomlarda delesyon sık olduğu gösterilmiştir (32).

2.1.3.b.4. Kronik İnflamasyon

Kronik serozal inflamasyon sonrasında plevra ve periton MM vakaları bildirilmiştir. Tüberküloz tedavisi için eskide kullanılan plombaj cerrahi tedavi sonrasında, kronik ampiyem tanılı hastalarda MM ortaya çıkmıştır. Divertikülit ve Crohn hastalığında tekrarlayan peritonite bağlı peritoneal MM bildirilmiştir (33). Hidrosefali tedavisinde ventriküloperitoneal şantları takiben MM gözlenmiştir. FMF tanısı olan ve tekrarlayan peritoniti olan birkaç hastada da MM'nın geliştiği bildirilmiştir (34). Kronik serozal inflamasyonun MM gelişiminde patogenezi tam bilinmemektedir ancak, İL-6 'ye bağlı olduğu öne sürülmüştür.

2.1.3.b.5. Simian Virüs 40

Viral genom, onkojenik protein olan T-antijeni (Tag) kodlar. Kodlanan onkojenik protein (Tag) tümör baskılayıcı gen P53'ü inaktive eder. Birkaç çalışmada SV-40 Tag DNA segmentleri, bazı mezotelyoma vakalarında izole edilmiştir (35).

2.1.3.b.6. Genetik Faktörler

BAP-1 (BRCA-1 ilişkili protein-1) geni 3p21 kromozom üzerinde yer almakta olup bir hidrolaz enzimi olarak çalışıp DNA hasar onarımı, hücre döngüsü ve hücre diferansiyasyonunda rol oynamaktadır (36). Tümörlerde delesyon gibi bazı gen mutasyonlarının sonucunda BAP-1 ekspresyonu kaybolabilir. Bu bulguların ışığında, BAP-1 bir tümör baskılayıcı gen olduğu düşünülmektedir. Germline BAP-1 mutasyonları, MM indüksiyonuna neden olmaktadır. Germline BAP-1 mutasyonları otozomal dominant olarak geçmektedir. Son zamanlarda BAP-1 kalıtsal kanser yatkınlığı sendromu tanımlanmıştır. Bu sendromda uveal ve kutanöz melanoma, renal hücreli karsinom, atipik spitz kutanöz tümörler, bazal hücreli karsinom ve intrahepatik kolanjiokarsinom görülebilir. Bu mutasyonu taşıyan bireylerde bir ya da fazla

malignite görülebilir (37). BAP-1 mutasyonu, iyi prognoz ve uzun sağkalım süresi ile ilişkilidir.

2.1.4. Sınıflandırılma

Mezotelyal tümörler benign, preinvaziv tümörler ve malign mezotelyoma olarak sınıflandırılır. Benign ve preinvaziv grup adenomatoid tümörler, iyi diferansiye papiller mezotelyal tümörler ve mezotelyoma in situ içerir. Malign tümörler ise lokalize veya diffüz mezotelyomalardır (38). Malign plevral mezotelyoma kötü prognozlu nadir bir tümördür. 2021 yılında güncellenen WHO sınıflandırmasına göre epitelooid, bifazik ve sarkomatoid olarak 3 alt tipi mevcuttur. Bu alt tipler hastanın prognozu ve tedavi şeklini etkiler. SEER veri tabanına göre cerrahi tedavi olan epitelooid, bifazik ve sarkomatoid plevral mezotelyoma tanısı alan hastalarının ortalama sağkalımı sırayla 19, 12, 4 aydır (39).

2.1.4.a. Preinvaziv Mezotelyal Tümörler / Mezotelyoma in situ

İn situ mezotelyoma tanımı yalnızca morfolojiye dayanarak yapılmıştır. Plevral zarın üzerinde plak şeklinde, sitolojik olarak atipik mezotelyal hücrelerin bulunması olarak tanımlanmıştır (40). Özellikle BAP-1 gen değişiklikleri ve CDKN2A delesyonuna bağlı olarak gelişen MM vakalarında ilerleyen çalışmaların sayısında erken evrede gelişen malign lezyonların tanımlanmasına izin verilmiştir (41). Tekrarlayan ve nedeni bilinmeyen plevral efüzyonu olan, görüntüleme veya torakoskopi olarak malignite kanıtlanmayan, ancak Bap-1 ve / veya CDKN2A delesyonu olan hastalarda mezotelyoma in situ vakaları ilk kez Churg ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Ağır asbest maruziyeti, radyasyon sonrası ve ailesel yatkınlığı olan hastalarda ortaya çıkma riski mevcuttur. Mezotelyoma in situ vakalarının %70'i, ortalama 5 yıl sonra invaziv mezotelyomaya dönüşmektedir (42).

2.1.4.b. Diffüz Mezotelyoma

Epitelyal veya sarkomatoid neoplazmaya dönüşebilen mezotelyal veya subserozal hücrelerden köken alır. Sıklıkla bir epitelyal komponent içerir. Bununla birlikte, çok değişken histolojik paternleri mevcuttur.

2.1.4.b.1. Epiteloid

Epiteloid mezotelyoma özellikleri ve sınıflandırılması tablo 1’de özetlenmiştir. Bazı vakalarda morfolojik heterojenite görülebilir. Bu nedenle yanlış morfolojik tanı konulmaması için yeterli immünohistokimyasal inceleme yapılması gerekmektedir. Morfolojik alt tiplerin belirlenmesi prognostik önem taşımaktadır. Pleomorfik ve transitional alt tipleri morfolojik olarak epiteloid olarak kabul edilip ancak sarkomatoid ve bifazik mezotelyomaya benzer prognoz gösterirler (43). Biyopsi değerlendirilmesinde patoloji olarak 2021 WHO sınıflandırmasına göre: Düşük dereceli epiteloid mezotelyoma 1. nükleer derece ya da nekroz olmadan 2. nükleer derece içerir. Yüksek dereceli ise: nekroz varlığında 2. Nükleer derece ya da 3. Nükleer derece içerir. Nükleer evreleme skoru tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Epiteloid ve sarkomatoid mezotelyomaların morfolojik alt sınıflandırması

Alt tip	Morfolojik özellikler	Sitolojik özellikler	Stromal özellikler
Epiteloid	- Tübülopapiller - Trabeküler - Adenomatoid - Solid - Mikropapiller	- Rabdoid - Deciduous - Küçük hücreli - Şeffaf hücreli - Taşlı yüzük hücresi - Lenfohistiyositoid - Pleomorfik	Miksoid
Sarkomatoid	Yok	- Lenfohistiyositoid - Pleomorfik - Transitional	- Desmoplastik - Heterojen

Tablo 2: Nükleer Evreleme hesaplanması

Nükleer Atipi skoru	Mitoz Sayısı
Hafif – 1 puan	Düşük (≤ 1 mitoz/2mm ²) – 1 puan
Orta – 2 puan	Orta (2–4 mitoz/2mm ²) – 2 puan
Şiddetli – 3 puan	Yüksek (≥ 5 mitoz/2mm ²) – 3 puan
Toplam 2-3: 1. Nükleer derece Toplam 4-5: 2. Nükleer derece Toplam 6: 3. Nükleer derece	

2.1.4.b.2. Sarkomatoid

Sarkomatoid mezotelyoma ikinci en yaygın alt tiptir ve cerrahi tedavi gören hastaların sağkalımı yaklaşık 4 aydır (39). Sıklıkla nekroz ve atipik mitozlar mevcuttur. Nadir vakalarda osteosarkom, rabdomiyosarkom veya kondrosarkom elementleri bulunabildiği bildirilmiştir. Tablo 1’de varyantları ve sitolojik özellikleri özetlenmiştir. CDKN2A delesyonu zor vakalarda tanısız olarak kullanılabilir çünkü sarkomatoid mezotelyomanın %90’ında pozitif saptanmaktadır (44). BAP-1 delesyonu epiteloid mezotelyomanın aksine sarkomatoid mezotelyomada daha az görülür (45). İmmünohistokimyasal inceleme epiteloid mezotelyomadan farklı olup daha kapsamlıdır. Sitokeratinler ve mezotelyal markerlerden ziyade desmin, S-100 protein, myogenin, STAT6, CD34, ERG, CD3, FLI1 ve melanoma markerleri (SOX10, HMB45, melan A) içermelidir (46). Claudin4, MOC31, Ber-EP4 ve CEA gibi karsinoma markerleri yardımcı olmadığından incelenmesi şart değildir (46). Son zamanlarda, sarkomatoid mezotelyoma ile sarkomatoid akciğer karsinomu ayırımında GATA-3 markeri kullanımı önerilmektedir (47). GATA-3 pozitifliği sarkomatoid mezotelyomada yüksek iken akciğer karsinomunda negatif ya da çok zayıf pozitifdir.

2.1.4.b.3. Bifazik

Hem epiteloid hem de sarkomatoid komponentleri içerir. Kesin tanı için her birinden en az %10 bulunması gerekmektedir (48). Bazı vakalarda yüzdeler bildirilmeden tanı konulabilir ancak biyopside her komponentin yüzdesinin belirlenmesi önerilmektedir (49).

2.1.5. Klinik bulgular

2.1.5.a. Belirtiler

MM klinik prezantasyonu genellikle sinsi ve nonspesifiktir. Hastalığın erken evresinde dispne en sık bulgu olup genellikle plevral efüzyon ile ilişkilidir. Bu evrede plevral efüzyona müdahale edildiğinde dispne sıklıkla düzelir. Tümör boyutu büyüdükçe belirsiz göğüs bulguları çıkmaya başlar. Tümör lokal olarak büyüdüğünde

göğüs duvarına ve interkostal sinirlere infiltrasyon yaparak hastalarda şiddetli aralıksız göğüs ağrısına yol açar. Tümör akciğere doğru büyüdüğünde akciğere bası oluşturarak hastanın göğsünde sıkışma hissi ve dispneye yol açar. Miyokardiyal metastazlara bağlı oluşan perikardiyal efüzyon dispneyi şiddetlendirebilir (50). Kilo kaybı özellikle ileri evrede hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Öksürük, halsizlik, anoreksi, ateş, hemoptizi, ses kısıtlılığı, disfaji ve spontan pnömotoraks gibi bulgular daha nadir olarak görülür (51). Çok nadir durumlarda, lokal invazyona bağlı olarak spesifik akut bulgularla hastalar başvurabilir. Örneğin, brakriyal pleksus tutulumu veya spinal korda basıya bağlı olarak fokal nörolojik defisitler görülebilir. Diyafram üzerinden bağırsağa bası yaparak obstrüksiyona neden olabilir ve buna bağlı olarak karın ağrısı şişkinlik ve kusma şikayetlerine yol açabilir. Süperior vena cava sendromuna bağlı olarak gelişen yüzde kızarıklık ve yüz şişmesine de neden olabilir. Kardiyak tutulumla bağlı olarak aritmiler ve kalp yetmezliği gelişebilir.

2.1.5.b. Fizik Muayene Bulguları

Erken evrede genellikle fizik muayene bulguları spesifik değildir. Plevral efüzyonun varlığında perküsyonda mat sesi, akciğer oskültasyonunda solunum sesleri azalmış olabilir. Hastalığın ileri evrelerinde tümör toraks içini kapladığından göğüs duvarı hareketleri azalır ve tümörün olduğu hemitoraksta perküsyonda mat sesi, akciğer oskültasyonunda solunum sesleri azalır. Tümör interkostal aralığı infiltrate etmiş ise göğüs duvarında ele gelen yumuşak doku kitleleri olabilir. Tümör bu bölgelere metastaz yapmış ise palpabl supraklaviküler nodülleri ve belirgin asit saptanabilir.

2.1.5.c. Radyolojik Bulgular

Basit akciğer grafisinin MPM tanısında sensitivitesi ve spesifitesi olmadığından yeri yoktur. Ancak radyasyon dozunun düşük olması ve kolay bulunabilmesi nedeni ile birinci basamakta kullanılması önerilir. Tek taraflı plevral efüzyon en sık bildirilen (%94) bulgudur (52). Akciğer grafisinde tipik bulgusu ise, interlober fissürlerin içine yayılım gösteren plevral kalınlaşmadır, ancak çok geç dönemde saptanan bir bulgudur.

Plevral plaklar sıklıkla mediastinal veya diyafragmatik plevrada görülür, daha önce asbest maruziyetini gösterir ancak premalign bir bulgu değildir (53). Normal akciğer grafisine rağmen persistent semptomları devam eden ve asbest maruziyeti öyküsü olan hastalarda ileri görüntüleme düşünülebilir. MPM şüphesi olan hastalar kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilir. Toraks BT çekim sırasında kontrast madde bolusu plevranın optimal genişlemesine (venöz faz) denk getirilmeli. Çünkü plevral kalınlaşmanın venöz fazda daha fazla belirgin olduğu gözükmektedir. Kontrastlı toraks BT’de plevral kalınlaşma, plevral nodüller, mediastinal plevral tutulum, interlober plevral nodüler veya düzensiz kalınlaşma ve göğüs duvarı / diyaframa infiltrasyon görülebilir (54). Sayılan bulgular nispeten geç evrede görülür. Mediastinal veya fissürel plevrada nodüller, plevral kalınlaşma ve plevral efüzyon varlığında özellikle tek taraflı ise malignite şüphesini artırır (54).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak doku değerlendirilmesinde daha iyi olduğundan komşu dokulara invazyonun değerlendirilmesinde önerilir. Ayrıca, cerrahi rezeksiyonun uygun olup olmadığına dair kararlar için MRG önerilir (55).

2.1.6. Evreleme sistemi

2.1.6.a. İMİG Evreleme sistemi

MPM için en az beş evreleme sistemi mevcuttur. Butchart, yaygın olarak kullanılmaya başlanan dört aşamalı sınıflandırma yapmıştır (56), (Tablo3). Sugarbaker tarafından başka bir sınıflandırma önerilmiştir (57), (Tablo 4). Butchart ve Sugarbaker sınıflandırmaları dahil olmak üzere önceki evreleme sistemlerinin çoğunda, tümörler için klasik TNM evreleme sistemi kullanılmamıştır. Bu nedenle, International Mesothelioma Interest Group (İMİG) 1995 yılında bu parametrelere dayalı yeni bir evreleme sistemi getirmiştir (58). Bu evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internnationale Centre le Cancer (UİCC) tarafından kabul edilmiştir. Evreleme sistemi yıllar içinde modifiye edilmiş ve son hali 2018 yılında 8. baskı olarak yayınlanmıştır (59), (Tablo 5). TNM evreleme sistemi önemlidir çünkü genel sağkalım oranı ile ilgili faktörleri vurgulamaktadır.

Tablo 3: Malign Plevral Mezotelyomada Butchart'a göre evreleme sistemi

		AÇIKLAMA
Stage	I	Tümör parietal plevranın 'kapsülü' içinde sınırlı, yani sadece ipsilateral plevral, akciğer perikard ve diyafram tutulumu var
	II	Göğüs duvarını invaze eden veya mediastinal yapılarında (özofagus, kalp, karşı taraftaki plevra gibi) tutulum var, toraksta lenf nodu tutulumu
	III	Tümör diyaframı penetre ederek peritona metastaz yapmış. Kontralateral plevral tutulum, toraks dışı lenf nodu tutulum.
	IV	Uzak metastaz

Tablo 4: Malign Plevral Mezotelyomada Sugarbacker'e göre evreleme sistemi

		AÇIKLAMA
Stage	I	Parietal plevra kapsülü ile sınırlı hastalık: ipsilateral plevral, akciğer perikard ve diyafram tutulumu var
	II	I evredeki bulgulara ek olarak pozitif intratorasik (N1 veya N2) lenf nodu tutulumu
	III	Ekstratorasik veya kontralateral (N3) lenf nodu tutulumu ile birlikte veya değil, göğüs duvarı veya mediastene, diyaframdan peritona lokal ilerlemiş hastalık
	IV	Uzak metastaz

Tablo 5: Malign Plevral Mezotelyomada TNM evrelemesi AJCC 8. Baskı

T evreleme	
T kategorisi	T kriterleri
Teksas	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Aşağıdakilerin dahil olduğu veya olmadığı ipsilateral parietal plevra ile sınırlı tümör:

	<ul style="list-style-type: none"> • Visseral plevra • Mediastinal plevra • Diyafram plevra
T2	<p>Aşağıdaki özelliklerden en az biri ile ipsilateral pleural yüzeylerin (parietal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral plevra) her birini tutan tümör:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diyafram tutulumu • Tümörün visseral plevradan pulmoner parankim içine yayılımı
T3	<p>Lokal olarak ilerlemiş ancak potansiyel olarak rezeke edilebilir tümörü tanımlar. Tüm ipsilateral pleural yüzeyleri (parietal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral plevra) tutan ve aşağıdaki özelliklerden en az biri olan tümör:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endotorasik fasyanın tutulumu • Mediastinal yağa uzanım • Göğüs duvarının yumuşak dokularına uzanan soliter, tamamen rezeke edilebilir tümör odağı • Perikardın transmural olmayan tutulumu
T4	<p>Lokal olarak ilerlemiş, teknik olarak rezeke edilemeyen tümörü tanımlar. Tüm ipsilateral pleural yüzeyleri (parietal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral plevra) tutan ve aşağıdaki özelliklerden en az biri olan tümör:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İlişkili kosta lezyonu olan veya olmayan, yaygın yayılma veya çok odaklı tümör kitleleri • Tümörün peritona direkt transdiyafragmatik yayılımı • Tümörün kontralateral plevraya direkt uzanımı • Tümörün mediastinal organlara doğrudan yayılması • Tümörün doğrudan omurgaya yayılması • Perikardiyal efüzyon olsun veya olmasın perikardın iç yüzeyine kadar uzanan tümör veya miyokardiyumu tutan tümör

N Evreleme			
N kategorisi	N Kriterleri		
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez		
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok		
N1	İpsilateral bronkopulmoner, hiler veya mediastinal (iç meme, peridiyafraqmatik, perikardiyal yağ yastığı veya interkostal dahil) lenf nodlarındaki metastazlar		
N2	Kontralateral mediastinal, ipsilateral veya kontralateral supraklaviküler lenf nodlarında metastazlar		
M Evreleme			
M kategorisi	M Kriterleri		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Gruplandırma			
T	N	M	Grup
T1	N0	M0	IA
T2 / T3	N0	M0	IB
T1	N1	M0	II
T2	N1	M0	II
T3	N1	M0	IIIA
T1-3	N2	M0	IIIB
T4	Herhangi N	M0	IIIB
Herhangi T	Herhangi N	M1	IV

2.1.6.b. Cerrahi evreleme

Mediastinoskopi, endobronşiyal ultrason, transözofageal biyopsi, torakoskopi ve laparoskopi ile ileri cerrahi evreleme yapılabilir. Cerrahi tedavi düşünülen hastalarda ileri inceleme yapılması çok önemlidir. Tümörlerin mediastinal lenf nodlarına veya hiler lenf nodlarına metastazının değerlendirilmesi için kullanılır. Tutulan lenf nodlarının sayısı ekstraplevral pnömonektomi (EPP) sonrası sağkalım ile direkt ilişkilidir (60). İndüksiyon kemoterapisi sonrası FDG PET-CT ve

mediastinoskopi ile evreleme sonuçları, %29 ve %14 oranla EPP cerrahi planından vazgeçilmesine neden olmuştur (61). Bununla birlikte, hem FDG PET-CT'nin hem de mediastinoskopinin cerrahi planlanan hasta seçiminde rolü tartışmalıdır. FDG PET-CT görüntüleri T ve N evreleme için yetersizdir ancak FDG PET-CT'nin en büyük değeri M1 evresi olan hastaların radikal cerrahiden dışlanmasına olanak sağlamasıdır (62). Prospektif bir çalışmada, radikal cerrahi tedavi öncesi mediastinoskopi, Video yardımcı Torakoskopi (VAT) ve laparoskopi ile değerlendirilen hastalarının önemli bir kısmında (%24) gereksiz torakotomiden kaçınabildiği gösterilmiştir (63). Başka çalışmada retrospektif olarak klinik ve BT ile değerlendirme yaptıktan sonra ileri cerrahi evreleme (laparoskopi, peritoneal lavaj ve mediastinoskopi) yapılmış, hastalarının %13'ünde yalnızca görüntüleme ile doğru bir evreleme yapılmadığı ortaya konulmuştur (64). Bir hastanın tedavi planı palyatif kemoterapi veya destek tedavi ise ileri invazif evreleme prosedürleri uygun değildir.

2.1.7. Tanı

Akciğer grafisi, BT görüntüleme ve klinik değerlendirme sonrasında, torasentez sıvısından sitoloji çalışmak patolojik değerlendirmenin birinci basamağında yer alır. Tanı korelasyonu için genellikle biyopsi ve immünohistokimyasal inceleme gereklidir. İmmünohistokimyasal bulgular tanısal olmadığında veya uyumsuz olduğunda, biyopsi parafin bloklarından veya sitoloji hücre bloklarından alınan doku inceleme ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile yapılabilir, ancak mezotelyoma tanısında elektron mikroskobu önerilmez (65). MPM şüphesi uyandıran çeşitli sitolojik ve histolojik bulgular mevcut olsa da kesin patolojik tanı için invazyonun kanıtlanması (subplevral yağ, göğüs duvarı, kosta veya akciğere infiltrasyonu) gereklidir (46). Malign Mezotelyoma İn Situ'nun aynı veya farklı biyopside veya görüntüleme yöntemleri ile invazyon gösterildiğinde tanısı konulabilir (66). Bu durum özellikle epiteloïd malign mezotelyoma için geçerlidir. Sarkomatoid malign mezotelyomalar plevral efüzyon sıvı sitolojisinden nadiren teşhis edilebilir ve genellikle invazyon veya açık sarkomatoid alanların gösterilmesiyle histolojik olarak tanı konulur. İkinci basamakta biyopsi almak yer alır. Genellikle biyopsiden tanı konulma oranı örneklenen biyopsi hacmiyle orantılıdır. Biyopsi alma prosedürlerin arasında 'kör' perkütan iğne biyopsisi, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), BT

eşliğinde biyopsi, VAT eşliğinde biyopsi yer almaktadır. İİAB tanısıl oranı düşük olduğundan (%30) rutin olarak önerilmemektedir (65). Aynı şekilde perkütan plevral biyopsi düşük tanısıl orana sahip olduğundan rutinde kullanılması önerilmemektedir. Aksine, VAT eşliğinde biyopsi ve BT eşliğinde biyopsinin yüksek sensitivite ve düşük komplikasyon oranına sahiptirler ve tanısıl oranı yaklaşık %80- 90 arasındadır (65). VAT eşliğinde biyopsi genellikle plevral efüzyonu ile birlikte net kitle lezyonu olmayan hastalarda uygundur (65).

İmmünohistokimyasal inceleme: MM tanısı için ayrılmaz bir prosedür olup diğer kanserlerden ayırt etmek için en yararlı ve standart yöntemdir. Mezotelyal hücreler tarafından karakteristik olarak eksprese edilen antijenlerin arasında Kalretinin, Wilms Tümör geni 1 (WT-1), mezotelin, CK 5/6, HBME-1 antijeni, trombomodulin ve podoplanin (CD2-40) antikoru yer alır. Kalretinin'in MM tanısında en yüksek spesifiteye sahip olduğu kabul edilmekte, ikinci sırada WT-1 ve D2-40 yer alır. Epiteloid MPM'nın ayırıcı tanıların arasında metastatik akciğer adenokarsinomu yer aldığından karsinoma belirteçleri (karsinoembriyonik antijen CEA, LeuM1 (CD15), Ber-EP4, B72.3, BG8, thyroid transcription factor-1 TTF-1 ve / veya napsin A) çalışılması önerilmektedir (67). The International Mesothelioma Panel (IMP) en az bir CK belirteci artı en az iki mezotelyal belirteç (örneğin, kalretinin ve WT-1) yanında en az iki karsinoma belirteci (örneğin, CD15 ve TTF-1) çalışılmasını önermektedir. European Respiratory Society (ERS) ve European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)'den gelen gelen yönergeler bu yaklaşımını yenilemektedir. Akciğer karsinomu dışındaki tümörler ayırıcı tanıya girdiğinde (örneğin, sekonder prostat karsinomu) ek belirteçlerin çalışılması gerekli hale gelir (65). Sarkomatoid MM tanısında epiteloid MM'ya göre daha kısıtlı bir role sahiptir, çünkü birçok sarkomatoid MM'da vimentine ek olarak sadece CK'leri ve bazı durumlarda düz kas belirteçlerinin ekspresyonu bulunabilir (46, 66). Kalretinin'in ekspresyonu sarkomatoid alanlarında değişkendir (%30-89) (48, 66). Sarkomatoid ve desmoplastik MM'da CK pozitifliği çok yüksektir (CK-negatif sarkomatoid MM olsa da) ve desmpolastik MM'de CK pozitifliği subplevral invazyonu da vurgulayabilir (66). ERS/ESTS kılavuzları, sarkomatoid MM tanısını desteklemek için en az iki geniş spektrumlu CK antikoru ve negatif prediktif değeri olan iki belirteç kullanılmasını önermektedir. Ayrıca, tanıya yönelik moleküler

incelemenin (tümör dokusunda veya ekstraplevral numunelerde mikroRNA ekspresyonu) mezotelyoma için muhtemel bir yaklaşım olduğu görülmektedir (68). Ancak bu yaklaşım araştırma aşamasındadır ve şu anda tanıda rutin olarak kullanımı önerilememektedir.

2.1.8. Prognoz

MPM tanısı alan hastaların prognozu genellikle kötüdür. Etkilenen hastaların çoğu lokal invazyon ve solunum yetmezliği nedeni ile ölmektedir. Bazı durumlarda diyafram altına metastaz olduğundan ilere sekonder ölüm olabilir. Ayrıca, ölüm nedenlerinin arasında miyokardiyum veya perikardiyal invazyona bağlı olarak aritmiler, kalp yetmezliği veya miyokard infarktüsü vardır.

2.1.8.a. Prognostik Faktörler

MPM'da prognostik faktörler hasta ile ilişkili faktörler, tümör ile ilişkili faktörler ve çevre ile ilgili faktörler olarak gruplandırılabilir. Bazı faktörler birden fazla grupta yer alabilir. Örneğin, performans durumu hem hastanın komorbiditelerinden hem de tümör yükünden etkilenebildiğinden hem hasta hem de tümör ile ilişki faktör olarak kabul edilebilir.

Hasta ile ilişkili faktörler MPM'da kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve hemen hemen tüm çalışmalar en önemli faktörlerin üzerinde hemfikirlerdir. Bu faktörlerden performans durumu ve kilo kaybı çok güçlü prognostik faktörlerdir. Erkek cinsiyet, ileri yaş, trombositoz ve lökositöz kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Ayrıca, göğüs ağrısı, yüksek serum laktat dehidrojenaz ve anemi tüm çalışmalarda prognostik faktörler olarak önemi belirgin olmasa da kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (69-73). Tablo 6'da 3 ana çalışmada belirtilen prognostik faktörler açıklanmaktadır.

Tablo 6: MM 'da doğrulanmış kötü prognostik faktörler

	Curran ve ark. (1998)(70)	Herndon ve ark. (1998)(71)	Edwards ve ark. (2000)(69)
Non-epitelyal hücre tipi	+	+	+
Düşük performans durumu	+	+	+
Erkek cinsiyeti	+		+
Lökositoz	+		+
Anemi		+	+

Tümör ile ilişkili faktörlerin en önemlisi TNM evreleme sistemidir, birçok malignitede majör bir prognostik faktör olduğu gibi MPM 'da prediktif değeri gösterilmiştir (74). Cerrahi evrelemede hastalarda visseral plevranın invazyonu ve mediastinal lenf nodlarının tutulumu varlığı önemli prognostik faktörlerdir (75). Rezeksiyon sonrası cerrahi sınır negatifliği hastaların sağkalımını olumlu yönde etkiler (75). MPM'nın en eski ve değerli tümör ilişkili prognostik faktör de histolojik tiptir. Epiteloid tip MPM olan hastaların sağkalımı, bifazik veya sarkomatoid tip MPM olan hastaların sağkalımının iki katı olabilir (76). Bu önemli fark cerrahi tedavisi olan veya olmayan hastalarda belirgindir (57, 74, 77). Son yıllarda özellikle inflamatuvar belirteçlerin üzerinde durulmaktadır çünkü, MPM patogeneğinde inflamasyonun büyük bir rolü vardır. Bu inflamatuvar belirteçlerin içinde Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Monosit/Lenfosit Oranı (MLR), Platelet/Lenfosit Oranı (PLR), Prognostic Nutritional Index (PNİ), Sistemik Immune-inflammation Index (Sİİ), Pan-immun inflammation Value (PIV) vardır. Ancak ne yazık ki, bu konuda çalışmaların sayısındaki artışa rağmen, bu belirteçlerin hiçbiri ideal kabul edilmemektedir. Bu nedenle bu belirteçlerin üzerinde daha fazla çalışmalara ihtiyaç mevcuttur. **Bu çalışmanın amacı bu inflamatuvar belirteçleri incelemektir.**

Çevre ile ilişkili faktörler ise hasta ve hastalığın dışında olan faktörlerdir. Tedavi, asbeste maruz kalma, sosyal desteğin varlığı, hastanın eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durumu içerir. Mezotelyoma tedaviye dirençli bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, bazı yayınlarda tedavi edilen hastaların prognozunun daha iyi olabileceği düşündürülmektedir. MPM'ye yönelik herhangi bir tedavi (78), veya cerrahi sonrası adjuvan tedavi gören hasta (74), veya daha kapsamlı bir cerrahi

uygulanan hastaların sağkalımı daha iyi olarak izlenmiştir. Asbest maruziyetinin prediktif bir değeri yok gibi görüldüğü halde 1475 hasta üzerinde yapılan bir çalışma yüksek asbest maruziyetinin sağkalım ile ters orantılı bir ilişkisini ortaya çıkarmıştır (79). Çevreyle ilişkili faktörlere odaklanan makaleler genellikle farklı malignitelerde yapılmış, düşük sosyoekonomik durum ve düşük eğitim düzeyi kötü prognostik faktörlerin MM hastaları için geçerli olması muhtemeldir.

2.1.8.b. Prognostik Skorlama sistemi

Predektif değeri yüksek olan prognostik faktörler, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (70) (tablo 7) ve Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (71) (tablo 8) tarafından başka prediktif unsurlar ile birleştirilip skorlama sistemi haline geliştirilmiştir. Her iki skorlama sistemi doğrulanmıştır ve yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. O zamandan beri, birçok çalışmada ek prognostik faktörler belirlemeye çalışılmış ancak çalışmalarda hemfikir olmadıkları için ortak bir sonuç elde edilememiştir.

Tablo 7: EORTC çalışmasında malign mezotelyoma için prognostik sağkalım indeksleri

Kötü prognostik faktörler				
	Değişken	Ortalama sağkalım OS (Ay)		
Performans durumu	İyi (0)	10.7		
	Kötü (1-2)	7.2		
WBC	Yüksek (>8.3)	6		
	Düşük (<8.3)	10.4		
HGB farkı	Yüksek (>1 g/dL)	7.3		
	Düşük (<1 g/dL)	9.6		
Histolojik tanı	Kesin	9.8		
	Olası	6		
Sarkomatoid alt tip	Var	5		
	Diğer alt tipler	8.4-9.1		
EORTC prognostik grupları				
Grup özellikleri		Ortalama sağkalım (Ay)	1 yıllık sağkalım	2 yıllık sağkalım
Düşük risk (prognostik skor <1.27)		10.8	%40	%14
0-2 kötü prognostik faktöre sahip olan hastalar				
Yüksek risk (prognostik skor >1.27)		5.5	%12	%0
>3 kötü prognostik faktöre sahip olan hastalar				

Tablo 8: CALGB çalışmasında malign mezotelyoma için prognostik sağkalım indeksleri

Kötü prognostik faktörler		
	Değişken	Rölatif risk
Plevral hastalık	Var	2.64
LDH	>500 IU/L	1.91
Performans skoru (PS)	PS 1	1.65
	PS 2	2.71
Platelet	>400.000/mikroL	1.57
Epiteloid alt tip	Yok	1.33
Yaş	75 yaş	1.34
CALGB prognostik grupları		
Grup	Özellikleri	OS (Ay)
Grup I	PS, 0; yaş <49 yıl	12.5
	PS, 0; yaş ≥49; HGB ≥14,6	14.5
Grup II	PS, 1 veya 2; WBC <8,7; göğüs ağrısı yok	9.5
Grup III	PS, 0; yaş >49; HGB <14,6	9.3
	PS, 1 veya 2; WBC<15,6; göğüs ağrısı, kilo kaybı; HGB ≥ 12,3	9.3
	PS, 1 veya 2; $9,8 \leq WBC <15,6$; göğüs ağrısı, kilo kaybı; HGB ≥ 11,2	9.6
Grup IV	PS, 1 veya 2; $8,7 \leq WBC <15,6$; göğüs ağrısı yok	6.6
Grup V	PS, 1 veya 2; WBC <15,6; göğüs ağrısı, kilo kaybı yok; HGB <12.3	3.9
	PS, 1 veya 2; $9,8 \leq WBC <15,6$; göğüs ağrısı, kilo kaybı; HGB <11.2	4.9
	PS, 1 veya 2; WBC <9.8; göğüs ağrısı, kilo kaybı	3.9
Grup VI	PS, 1 veya 2; WBC ≥ 15,6	1.4

2.1.9. Tedavi

MPM'nın küratif bir tedavisi yoktur. Ayrı ayrı veya kombine olarak verilebilen sistemik tedaviler kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedavi ve cerrahi yöntemi içerir.

2.1.9.a. Cerrahi

MPM hastaları için cerrahinin rolü tartişmalıdır ve sağkalım üzerinde etkisini netleştirmek için randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (80). Cerrahinin iki yaklaşımı vardır. İlki radikal cerrahi olup akciğer, plevra, perikard ve diyaframın rezeksiyonunu içeren, makroskobik tam rezeksiyon hedefleyen ekstraplevral pn monektomidir (EPP). İkincisi ise, Plörektomi/dekortikasyondur (PD). PD visseral ve parietal plevral rezeksiyonu içerir ve makroskobik tam rezeksiyon hedeflemeyen, akciğeri korumaya çalışan bir yöntemdir. EPP'nin sağkalımı artırdığı, ancak komplikasyon oranlarının da yükselttiği bildirilmiştir (56, 81). PD'nin, EPP'ye göre daha az komplikasyon ve potansiyel olarak daha iyi sağkalım ile ilişikli olduğu bildirilmiştir (82, 83).

2.1.9.b. Kemoterapi

Günümüze kadar hemen hemen tüm ajanları kapsayan, tek veya kombine kemoterapi rejimleri MPM hastalarında uygulanmıştır. Tek ajan tedavilerde cevap oranı % 5-37 arasında değişmekte olup ortanca sağkalım süreleri destek tedaviye göre daha uzun değildir (84). Pemetrexed, raltitrexed, gemcitabine, platin grubu ilaçlar, vinorelbine ve çeşitli antrasiklinler (doksorubisin gibi) dahil olmak üzere kombine ajanlarla yapılan kemoterapilerde ise cevap oranları genel olarak %20-30 arasında bulunmuş olup tek ajan tedavilere göre yaklaşık %15 daha yüksektir (85, 86). Çeşitli  alışmalar sonrasında güncel olarak ilk basamakta kullanılması önerilen rejim sisplatin ve pemetrexed kombinasyonudur (87).

2.1.9.c. Radyoterapi

Radyoterapi MPM hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ağrı gibi palyasyon amacıyla veya cerrahi sonrasında relapları önlemek için kullanılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji Biriminde malign mezotelyoma tanısı olan tüm hastalar tarandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların verilerine retrospektif olarak hastane veri tabanı kullanılarak ulaşıldı. Toplam 180 hasta malign mezotelyoma tanısı almıştır. Araştırmaya dahil edilme kriterleri plevral malign mezotelyoma tanısı olması, klinik ve tedavi verilerine ulaşılabilir olması ve 18 yaşından büyük olmasıdır. Verilerine ulaşılamayan hastalar araştırmadan çıkarılmıştır. Bu kriterler sonrasında 2 hasta malign peritoneal mezotelyoma olduğu için dışlandı. 76 hasta da merkezimizde tanı almış hastalar ancak tedavi ve takip için başka merkezlere başvuran hastalar olduklarından çalışmaya dahil edilmediler. Kriterleri karşılayan toplam malign plevral mezotelyoma tanılı 102 hasta çalışmaya dahil edildi.

Veri tabanı üzerinden çalışmada kullanılmak üzere hastaların: yaşı, cinsiyeti, ek hastalık varlığı, ek malignite varlığı, sigara kullanımı, asbest maruziyeti, tanı tarihi, hastalığın evresi, hastalığın alt tipi, operasyon durumu, nüks varlığı, uygulanan tedaviler (kemoterapi, radyoterapi), hematolojik ve biyokimyasal parametreler (nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, platelet sayısı, albümin değeri), son kontrol tarihi, yaşam durumu sonuçları kaydedildi.

Hastaların inflamatuvar ve nütrisyonel faktörleri için hesaplamalar yapıldı. Aşağıdaki formüller uygulandı:

Nötrofil (N)/ lenfosit (L) oranı (NLR) oranı= $N (10^3/mm^3) / L (10^3/mm^3)$,

Monosit (M) / lenfosit (L) oranı (MLR) = $M (10^3/mm^3) / L (10^3/mm^3)$,

Platelet (P) / lenfosit (L) oranı (PLR) = $P (10^3/mm^3) / L (10^3/mm^3)$,

PNI oranı [(serum albümin düzeyi g/dl x10) +(total lenfosit sayısı mm³ x 0.005)],

Systemic Immune–Inflammation Index (SII) = $[(N 10^3/mm^3 x P 10^3/mm^3) / L 10^3/mm^3]$,

Pan-immune inflammation value (PIV) = $[(N 10^3/mm^3 x P 10^3/mm^3 x M 10^3/mm^3) / L 10^3/mm^3]$.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı; Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.05.2022 tarihinde 2022/174 no'lu kararı ile onaylanmıştır.

3.3. İstatistiksel Yönetim

Hastaların yaşam analizleri Kaplan-Meier analizi ile belirlenmiştir. Genel sağkalım süresi olarak hastaların tanı tarihinden son kontrol veya exitus tarihine kadar olan süre belirlendi. Nötrofil, monosit, lenfosit, monosit, trombosit, albümin, NLR, MLR, PLR, PNI, SII, PIV değerleri için kesim noktası belirlenirken ROC analizinden yararlanılmıştır. Fakat analiz sırasında hastaların büyük çoğunluğunun (%94.1) hayatta olmaması nedeni ile 1 yıllık genel sağkalım süresine göre ROC analizinde cut off değerler belirlendi. Yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında logrank testi kullanılmıştır. Univariante ve Multivariate (Tek değişkenli ve çok değişkenli) analizlerin uygulanmasında Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmamamıza dahil edilen 102 hastanın 44'ü (%43.1) kadın (K), 58'i (%56.9) ise erkek (E) cinsiyette idi, Kadın/Erkek oranı:0,75 idi. Hastaların tanı aldıkları yaş ortalaması 60,53±11,78 idi (minimum: 32, maksimum: 92).

Toplam 63 (%61.8) hastada ek hastalık saptandı. Vakaların %18.6'sında (19 hasta) hipertansiyon, %8.8'inde (9 hasta) diyabetes mellitus, %6.9'unda (7 hasta) koroner arter hastalığı, %2'inde (2 hasta) kronik obstrüktif akciğer hastalığı saptandı. Malign mezotelyoma ile birlikte sekonder malignitesi saptanan bir (%1) hasta vardı.

Hastaların %42.2'sinde sigara içme öyküsü mevcuttu. Hastaların %15.6'sında <40 paket/yıl sigara içme öyküsü varken %26.4'ünde ≥40 paket/yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Hastaların %77.5 (79 hasta) asbeste maruziyet öyküsü mevcuttu.

Patolojik alt tiplerine göre vakaların %71'i (71 hasta) epiteloid tipte, %14'ü (14 hasta) sarkomatoid tipte, %15'i (15 hasta) bifazik tipte idi.

Hastaların %43.1'inde (44 hasta) rezeksiyon yapılamamış ancak biyopsi alınmıştır. %54.9'unda (56 hasta) hem biyopsi hem de rezeksiyon yapılmıştır. 2 hastada (%2) doku tanısı yoktur.

Vakaların %32.3'ünde (33 hasta) nüks hastalık olduğu, %67.6'sında (69 hasta) nüks olmadığı saptandı. Nüks olan vakaların %18'inde (6 hasta) sağ plevrada, %18'inde (6 hasta) sol plevrada nüks oldukları saptandı.

Hastaların %20.6'sının (21 hasta) kemoterapi verilmediği, %22.5'inin (23 hasta) neoadjuvan kemoterapi verildiği, %39,2'sinin (40 hasta) adjuvan kemoterapi verildiği, %13.7'sinin (14 hasta) palyatif kemoterapi verildiği bulundu. Hastaların küçük bir kısmına (n:2, %2) neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi verildiği, bir hastaya (n:1, %1) neoadjuvan ve palyatif kemoterapi verildiği, bir hastaya da adjuvan ve palyatif kemoterapi verildiği saptandı.

Vakaların %36.63'ü (37 hasta) RT aldığı, %63.37'si (65 hasta) RT almadığı bulundu. Adjuvan radyoterapi 22 (%21.6), palyatif radyoterapi 13 (%12.7), nüks dönemde radyoterapi 1 (%1), hem adjuvan hem de palyatif radyoterapi 1 hasta olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların Demografik ve Genel Verileri

	Orta	St. Sapma	Medyan
Tanı yaşı	60.53	11.78	61
		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	44	43,1
	Erkek	58	56,9
Ek Hastalık	Var	63	61,8
	Yok	39	38,2
Ek Malignite	Var	1	1,0
	Yok	101	99,0
Sigara	Var	43	42,2
	Yok	59	57,8
Sigara (Paket / yıl)	< 40	16	15,6
	≥ 40	27	26,4
Asbest maruziyeti	Var	79	77,5
	Yok	23	22,5
Patolojik alt Tip	Epiteloid	71	71,0
	Sarkomatoid	14	14,0
	Bifazik	15	15,0
Operasyon Durumu	Rezeksiyon yapılmadı, sadece biyopsi alındı	44	43,1
	Biyopsi ve rezeksiyon uygulandı	56	54,9
	Doku tanısı yok	2	2,0
Nüks durumu	Evet	33	32,3
	Hayır	69	67,7
Son durum	Exitus	96	94,1
	Yaşıyor	6	5,9

Hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerleri analiz edildi. Mutlak nötrofil sayısı ortalaması 6370 ± 3159 hücre/mm³, mutlak lenfosit sayısı ortalaması 1779 ± 718 hücre/mm³, mutlak monosit sayısı ortalaması 785 ± 378 hücre/mm³, trombosit sayısı ortalaması $363,039 \pm 129,542$ $10^3/uL$, ortalama albümin değeri 3.55 ± 0.62 gr/dL, NLR ortalama değeri 4.33 ± 3.49 , MLR ortalama değeri 0.49 ± 0.3 , PLR ortalaması 233 ± 120 , PNI ortalaması 44 ± 10.6 , SII ortalaması 1601 ± 1404 , PIV ortalaması 1434 ± 1722 olarak sonuç elde edildi (Tablo 10).

Tablo 10: Parametrelerin Değer Ortalaması

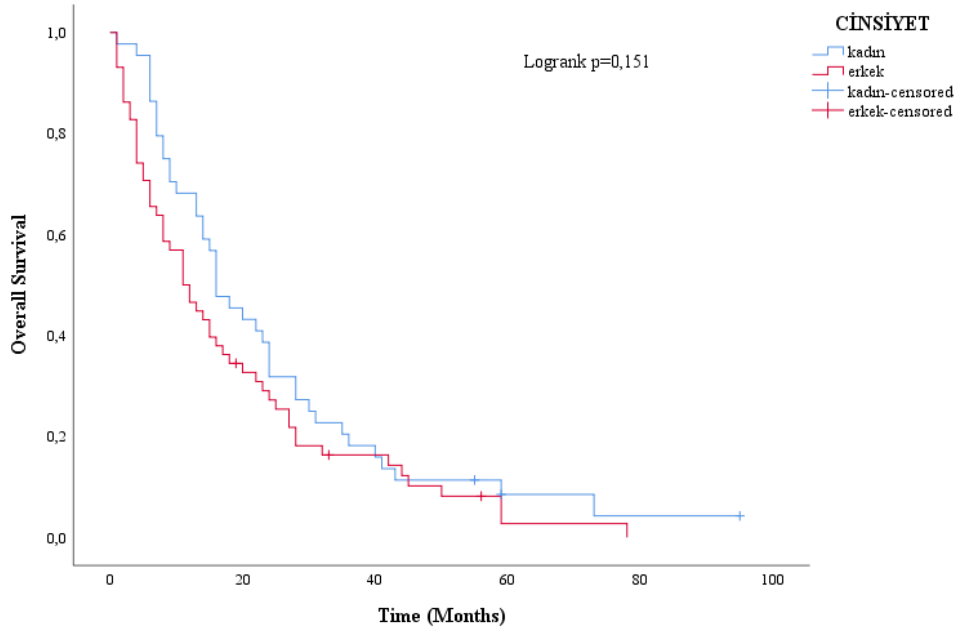
	Ort.	St. Sapma	Medyan	Minimum	Maximum
Nötrofil	6370	3159,38	5750	1100	15800
Lenfosit	1779,71	718,59	1700	670	4650
Monosit	785,78	378,00	700	100	2320
Platelet	363039	129542	350000	79000	808000
Albümin	3,55	0,62	3,65	1,90	4,80
NLR	4,33	3,49	3,37	0,44	22,90
MLR	0,49	0,30	0,43	0,01	1,50
PLR	233,38	120,20	205,30	34,30	716,90
PNI	44,77	10,61	44,50	25,50	115,50
SII	1601,45	1404,38	1170	58	7541
PIV	1434,57	1722,02	846	35	8899

NLR: nötrofil/lenfosit oranı, MLR: monosit/lenfosit oranı, PLR: platelet/lenfosit oranı, PNI: prognostik nutrisyonel indeksi, SII: Systemic Immune–Inflammation Index, PIV: Pan-immune Inflammation Value

4.2 Hastaların sağkalım analizi

Hastaların medyan genel sağkalım süresi (GSS) 14 aydır. 3 yıllık GSS oranı %17, 5 yıllık sağkalım oranı %5.5 olarak bulundu. GSS ile tanı konulduğu yaş ile arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,007$). Her bir birim yaş artışında mortalitenin 1.027 kat arttığı saptandı. Medyan GSS Kadın hastalarda medyan sağkalımı 16 ay (10,5 -21,4), erkek hastaların 11 (6,7 -15,2) ay olarak bulundu. Genel sağkalım ile cinsiyet arasında anlamlı olmayan ilişki bulundu (Şekil 1).

Şekil 1: Cinsiyete göre Genel Sağkalım eğrisi



Hastalığın patolojik alt tipler göre medyan GSS epiteloid alt tipte 16 ay, bifazik alt tipte 11 ay ve sarkomatoid alt tipte 7 ay olarak bulundu. GSS ile hastalığın patolojik alt tiplere göre anlamlı ilişki bulundu ($p=0,005$). Sarkomatoid, epiteloid alt tipe göre 2.368 kat daha mortal seyrettiği bulundu. Bifazik, epiteloid alt tipe göre 1.869 kat mortaliteyi arttırdığı bulundu.

Sigara içen hastaların medyan GSS 8 ay, sigara içmeyen hastaların 18 ay olarak bulundu. Sigara ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,005$).

Asbeste maruziyeti olan hastaların medyan GSS 16 ay, maruziyeti olmayanların 11 ay olarak bulundu. Mortalite ile asbest maruziyeti arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,194$).

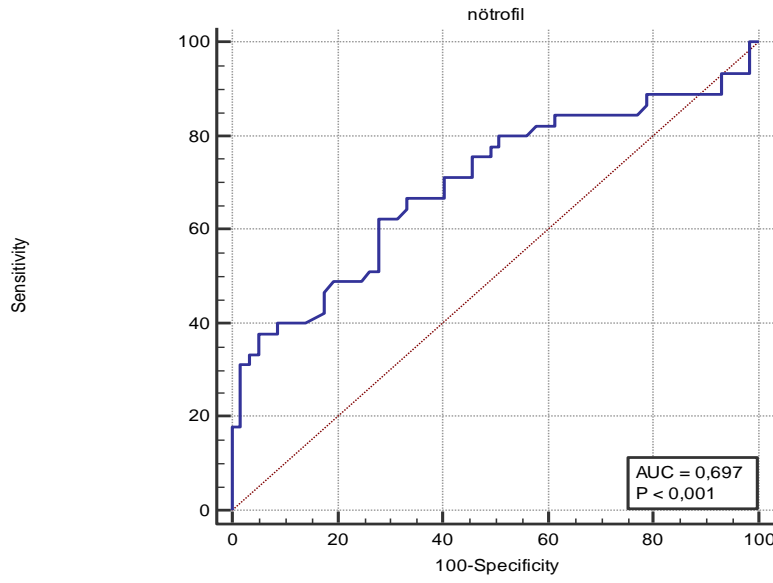
Biyopsi ve rezeksiyon olan hastaların medyan GSS 22 ay, rezeksiyon olmayan hastaların da 8 ay olarak bulundu ($p=0,000$). Hastalığın, rezeksiyon olmayan hastalarda 2.72 kat daha mortal seyrettiği saptandı.

Komorbiditesi olan hastaların medyan GSS 12 ay, olmayanların da 24 ay olarak bulundu. Komorbidite ile genel sağkalım arasında ters yönde anlamlı ilişki saptandı ($p=0,002$).

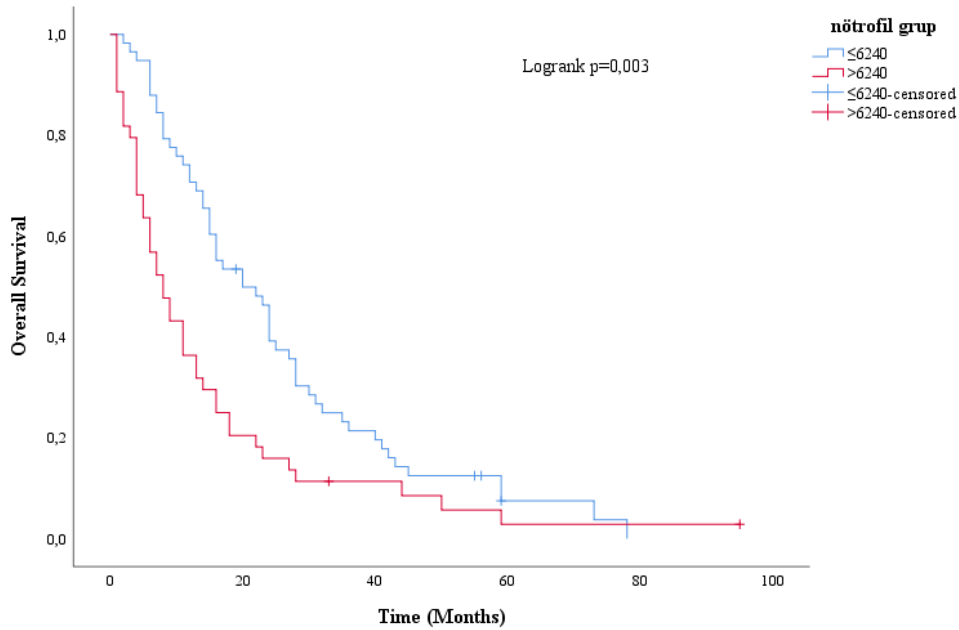
Nötrofil sayısı için cut off değeri 6240 olarak bulundu (sensitivite %62.22, spesifite %71.93) (şekil 2). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel

olarak anlamlıdır ($p= 0,0003$) (Tablo 11). Nötrofil sayısı ile genel sağkalım arasında ters yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,004$). Nötrofil sayısı 6240'den büyük olan hastaların medyan GSS 8 ay iken, 6240'den küçük olan hastaların medyan GSS 20 ay olarak saptandı (şekil 3). Nötrofil sayısı 6240'den düşük olan hastalar %62.7 oranında, 1.80 (1/0,553) kat daha az mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 2: Nötrofil Sayısı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi

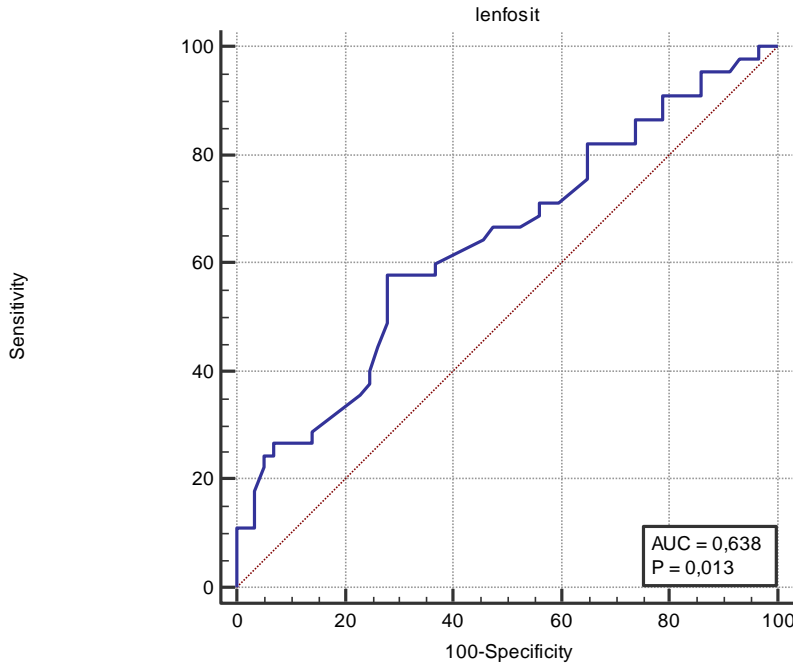


Şekil 3: Nötrofil Sayısı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi

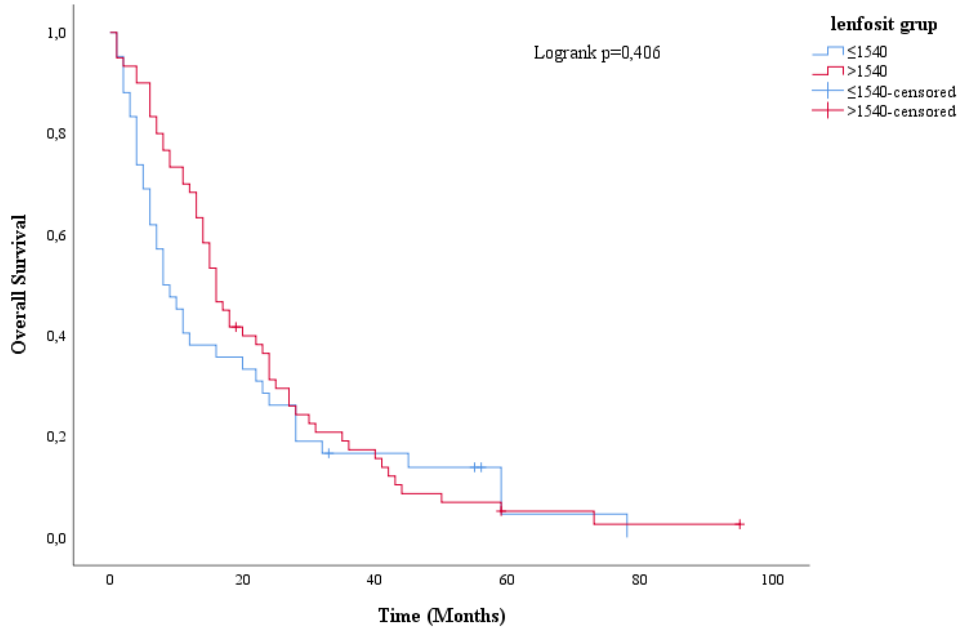


Lenfosit sayısı için cut off değeri 1540 olarak bulundu (sensitivite %57,78, spesifite %71,93) (şekil 4). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,0134$) (Tablo 11). Lenfosit sayısı ile GSS arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,419$). Lenfosit sayısı 1540'den büyük olan hastaların medyan GSS 16 ay, 1540'den küçük olan hastaların 8 ay olarak saptandı (şekil 5). Lenfosit sayısı 1540'den düşük olan hastalar %57,78 oranında, 1.184 kat daha fazla mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 4: Lenfosit Sayısı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi

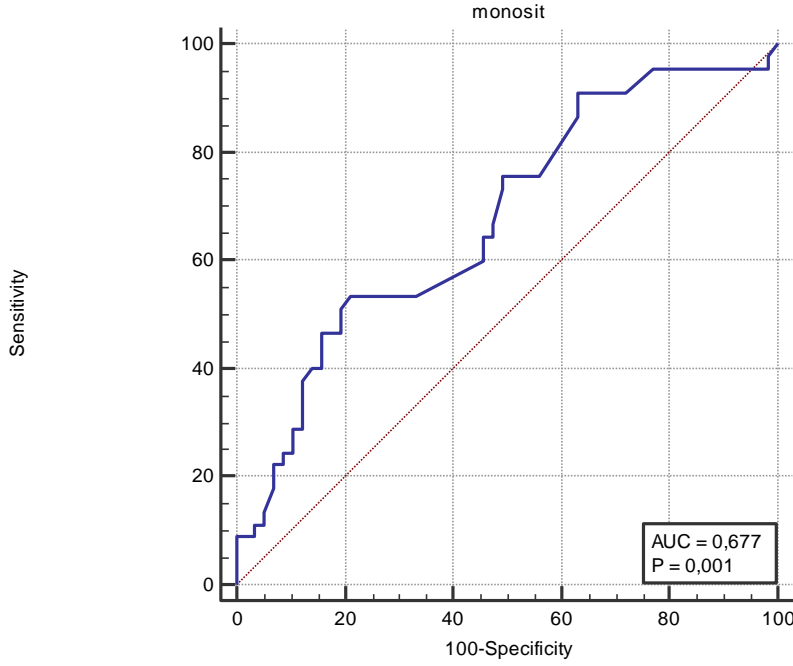


Şekil 5: Lenfosit Sayısı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlıkım Eğrisi

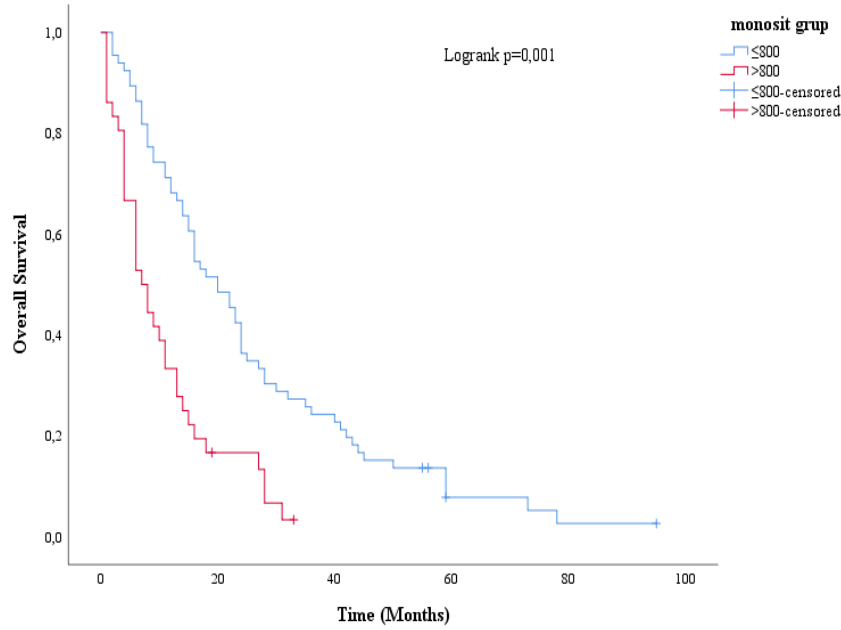


Monosit sayısı için cut off değeri 800 olarak bulundu (sensitivite %53.33, spesifite %78.95) (şekil 6). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,0010$) (Tablo 11). Monosit sayısı ile GSS arasında ters yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,000$). Monosit sayısı 800'den düşük olan hastaların medyan GSS 20 ay, 800'den büyük olan hastaların 8 ay olarak saptandı (şekil 7). Monosit sayısı 800'den küçük değerine sahip olan hastalar %53.33 oranında, 2.51(1/0,398) kat daha az mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 6: Monosit Sayısı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi



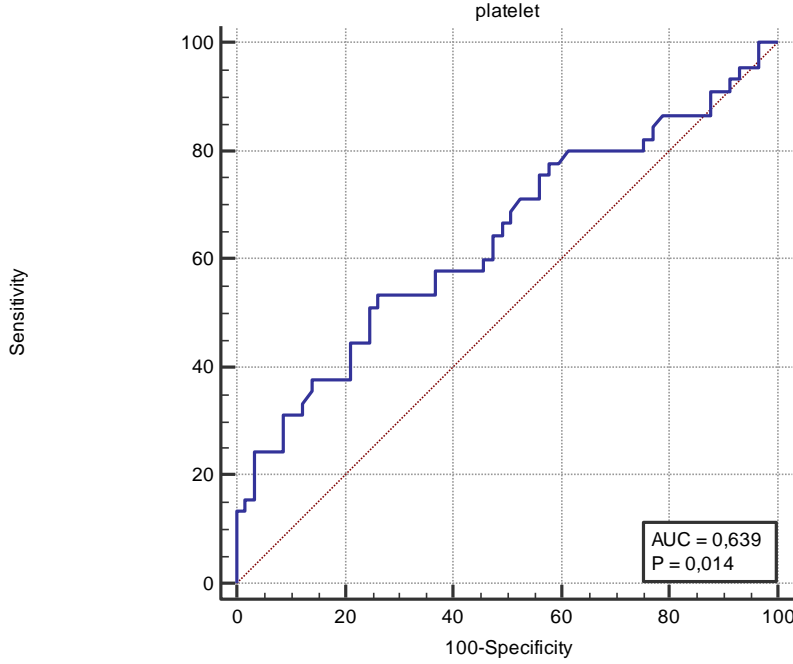
Şekil 7: Monosit Sayısı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlık Eğrisi



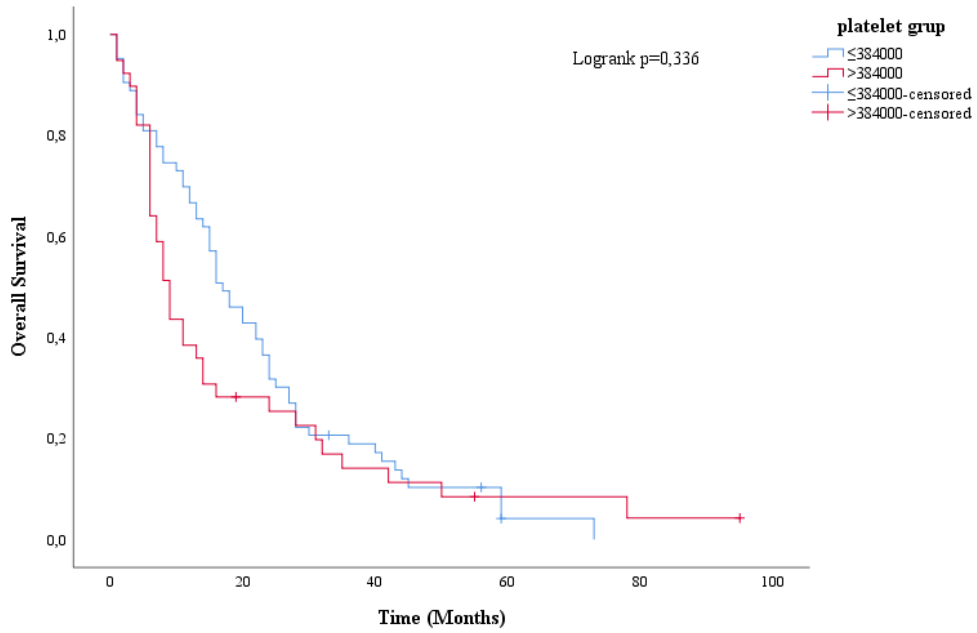
Platelet sayısı için cut off değeri 384×10^3 olarak bulundu (sensitivite %53.33, spesifite %73.68) (şekil 8). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,0143$) (Tablo 11). Platelet sayısı ile GSS arasında ters yönde anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,350$). Platelet sayısı 384×10^3 'den büyük olan hastaların

medyan GSS 17 ay, 384×10^3 'den büyük olan hastaların 9 ay olarak saptandı (şekil 9). Platelet sayısı 384×10^3 'den düşük değere sahip olan hastalar %53,33 oranında, 1.22 (1/0,818) kat daha az mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 8: Platelet Sayısı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi

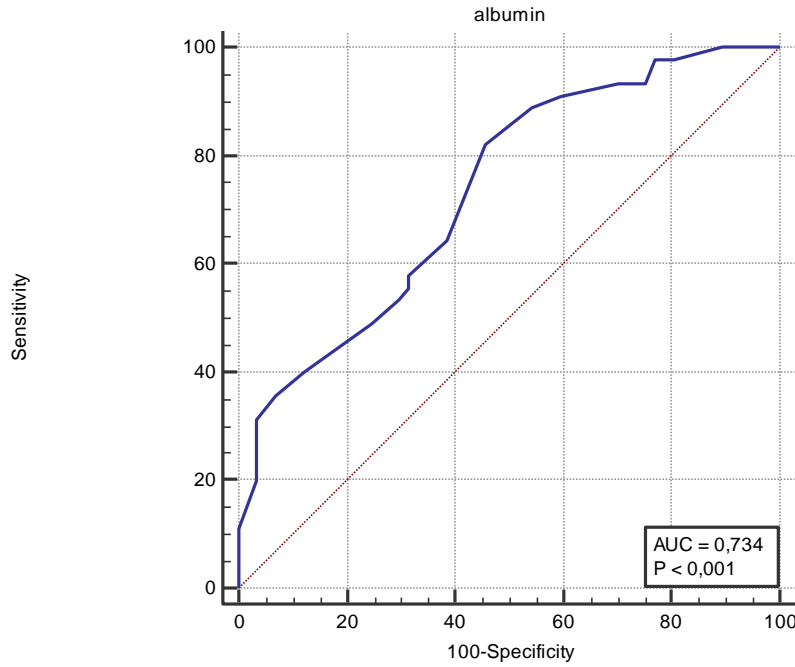


Şekil 9: Platelet Sayısı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi

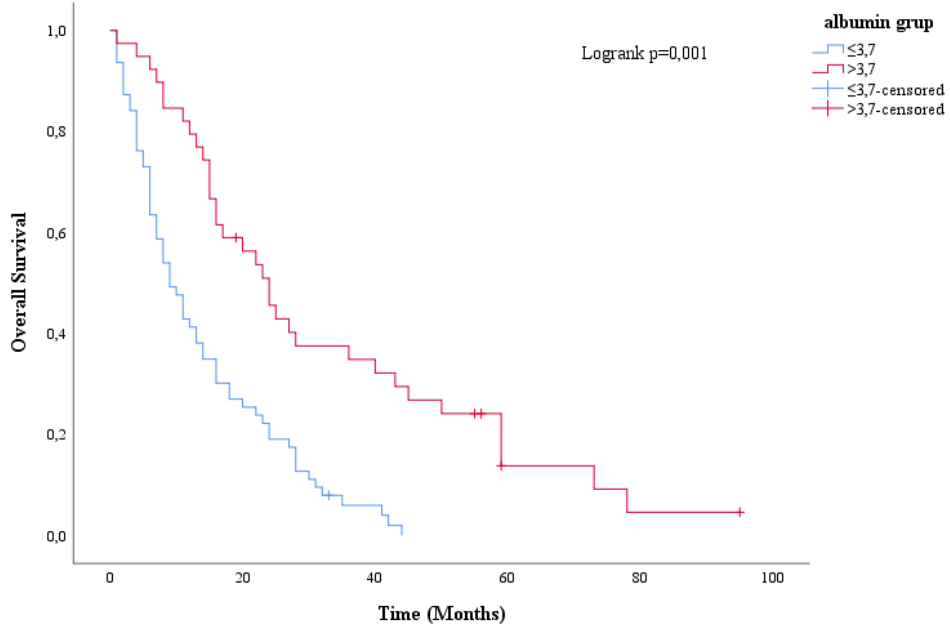


Albümin değeri için cut off değeri 3,7 olarak bulundu (sensitivite %82.22, spesifite %54.39) (şekil 10). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$) (Tablo 11). Albümin değeri ile GSS arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptandı ($p=0,000$). Albümin 3,7'den düşük olan hastaların medyan GSS 9 ay, 3,7'den büyük olan hastaların 24 ay olarak saptandı (şekil 11). Albümin 3.7'den düşük değere sahip olan hastalar %82.22 oranında, 2.7 kat daha fazla mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 10: Albümin Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi

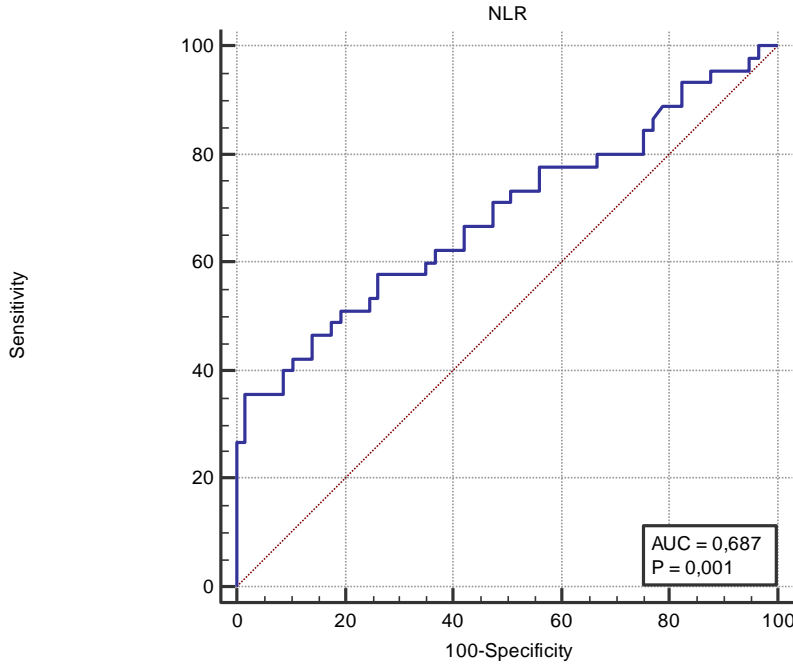


Şekil 11: Albümin Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlık Eğrisi

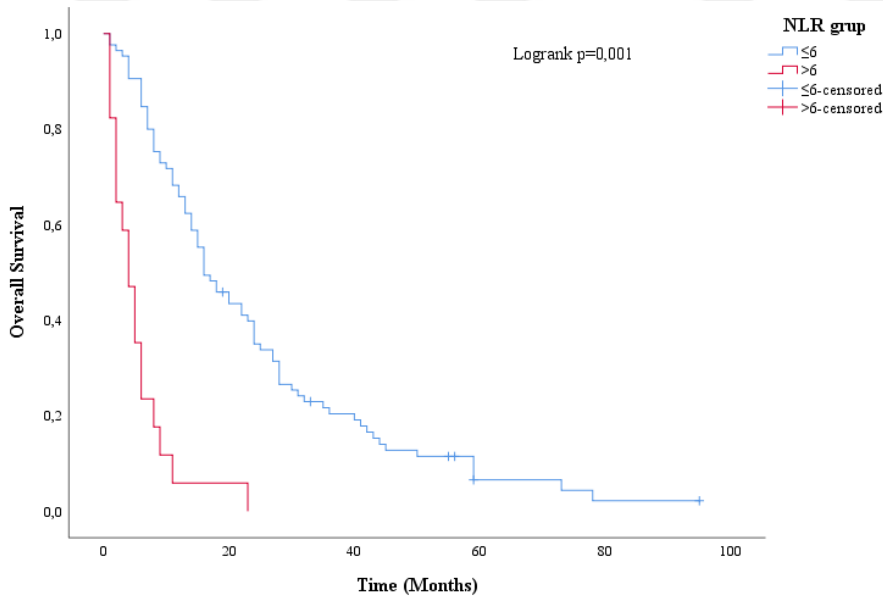


NLR oranı için cut off değeri 6 olarak bulundu (sensitivite %35,56, spesifite %58,25) (şekil 12). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,0007$) (Tablo 11). NLR oranı ile GSS arasında ters yönde anlamlı ilişki saptandı ($p= 0,000$). NLR oranı 6'dan düşük olan hastaların medyan GSS 16 ay, 6'den büyük olan hastaların 4 ay olarak saptandı (şekil 13). NLR oranı 6'dan düşük değerine sahip olan hastalar 5,5 (1/0,180) kat daha az mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 12: Nötrofil Lenfosit Oranı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi



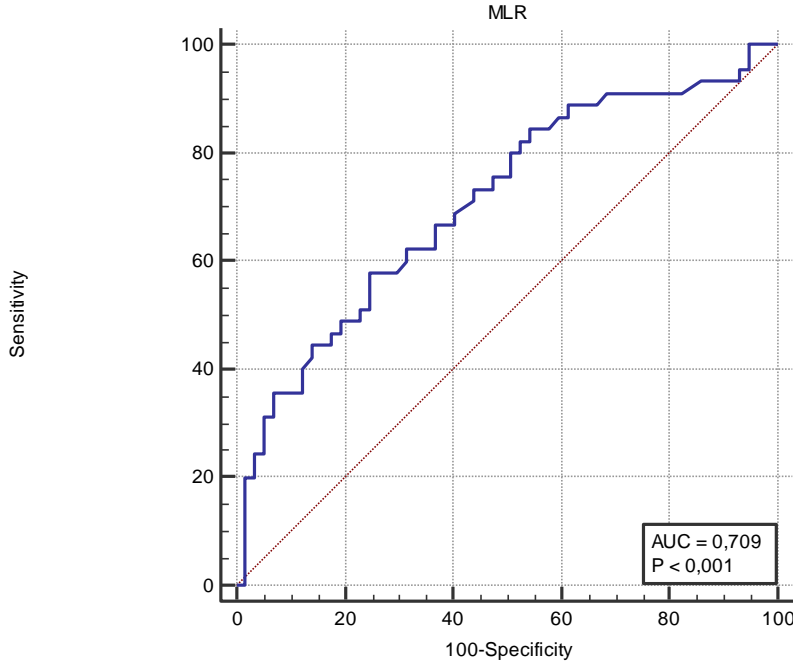
Şekil 13: Nötrofil Lenfosit Oranı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlık Eğrisi



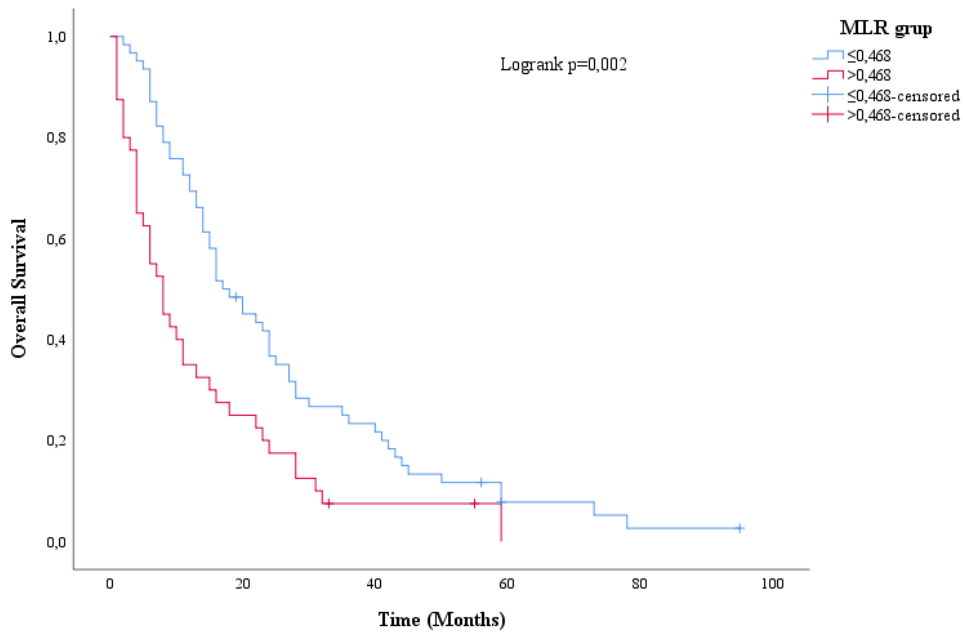
MLR oranı için cut off değeri 0,468 olarak bulundu (sensitivite %57.78, spesifite %75.44) (şekil 14). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,0001$) (Tablo). MLR oranı ile GSS arasında ters yönde ilişki saptandı ($p = 0,003$). MLR oranı 0,468'dan düşük olan hastaların medyan GSS 17 ay,

0,468'den büyük olan hastaların 8 ay olarak saptandı (şekil 15). MLR oranı 0,468'den düşük değerine sahip olan hastalar %57.78 oranında, 1,89 (1/0,528) kat daha az mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 14: Monosit Lenfosit Oranı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi

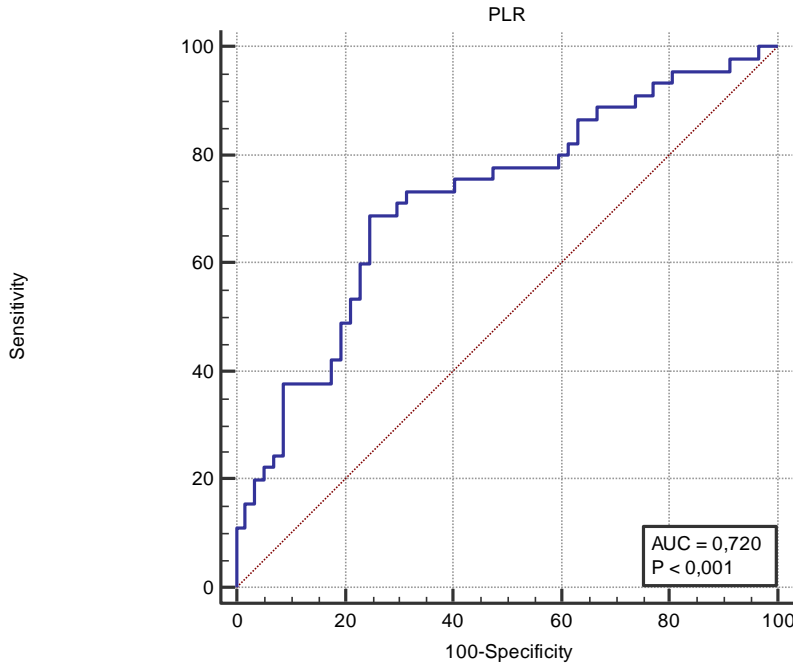


Şekil 15: Monosit Lenfosit Oranı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi

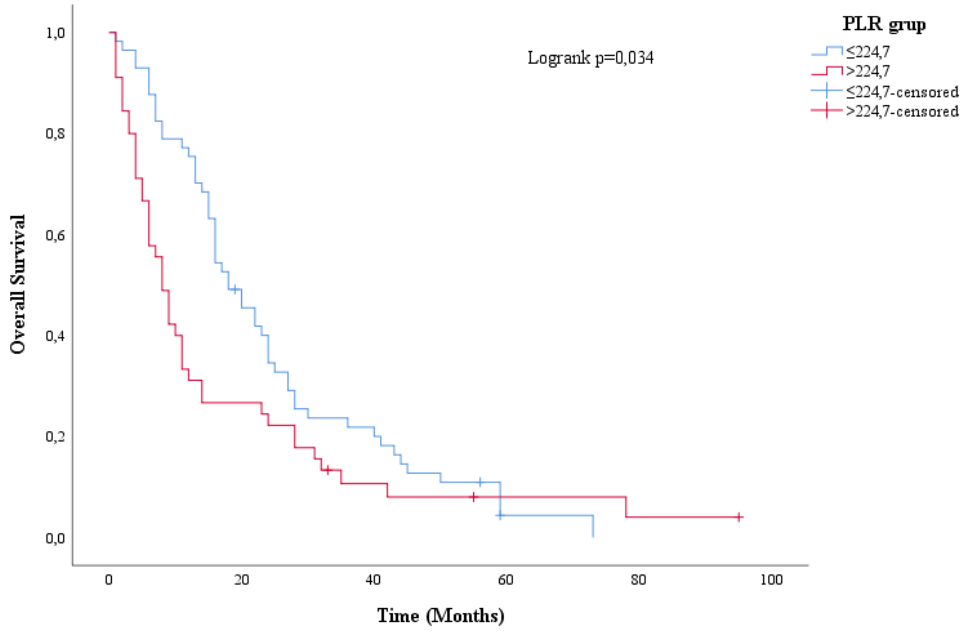


PLR oranı için cut off değeri 224,7 olarak bulundu (sensitivite %68.89, spesifite %75.44) (şekil 16). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$) (Tablo 11). PLR oranı ile GSS arasında ters yönde ilişki saptandı ($p = 0,040$). PLR oranı 224.7'den düşük olan hastaların medyan GSS 18 ay, 0,468'den büyük olan hastaların 8 ay olarak saptandı (şekil 17). PLR oranı 224.7'den düşük değere sahip olan hastaların %68,89 oranında, 1,53 (1/0,650) kat daha az mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 16: Platelet Lenfosit Oranı Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi

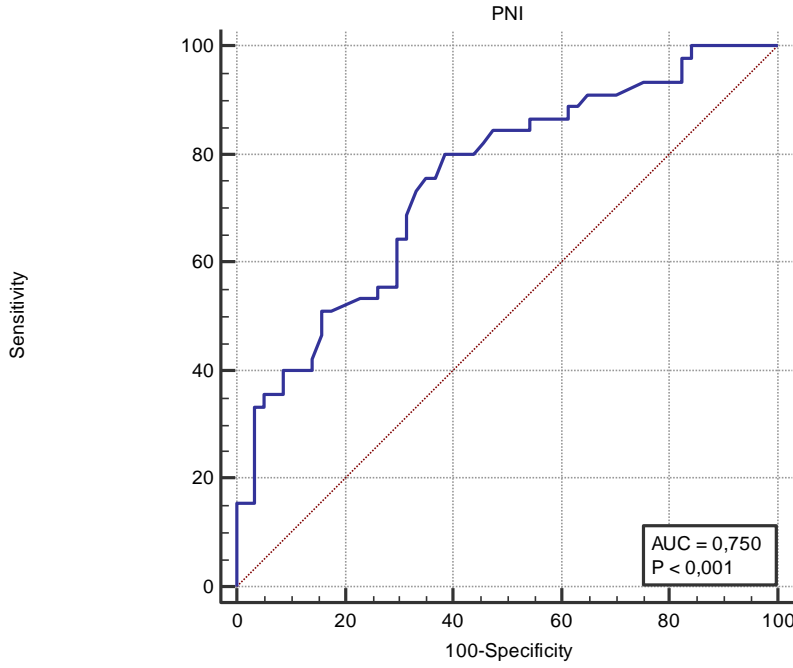


Şekil 17: Platelet Lenfosit Oranı Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi

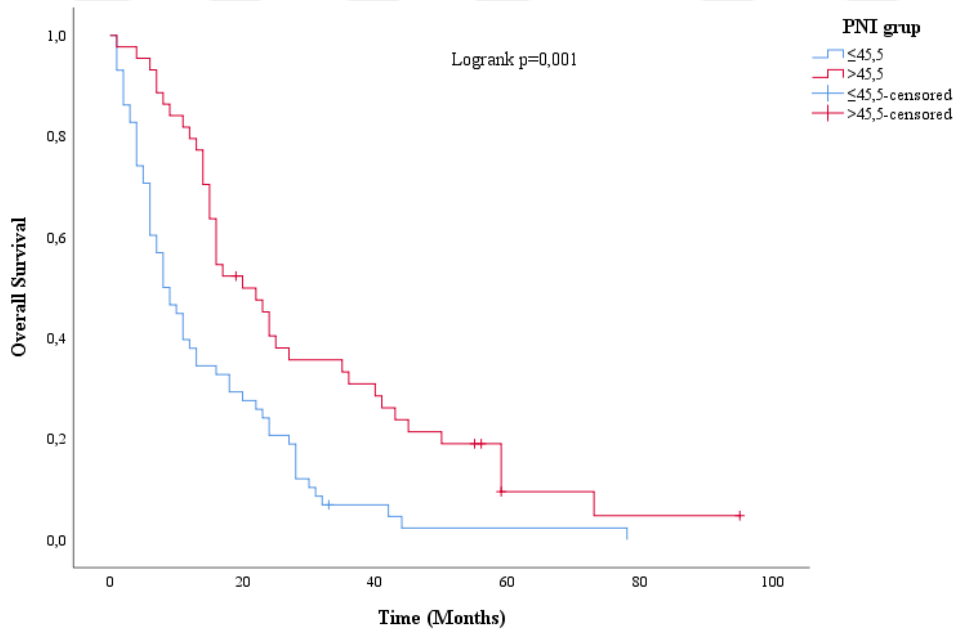


PNI oranı için cut off değeri 45,5 olarak bulundu (sensitivite %80, spesifite %61,40) (şekil 18). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$) (Tablo 11). PNI oranı ile GSS arasında aynı yönde ilişki saptandı (0,000). PNI oranı 45,5'dan düşük olan hastaların medyan GSS 8 ay, 45,5'den büyük olan hastaların 20 ay olarak saptandı (şekil 19). PNI oranı 45,5'den düşük değerine sahip olan hastalar %80 oranında, 2,172 kat daha fazla mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 18: Prognostik Nutrisyonel İndeksinin Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi



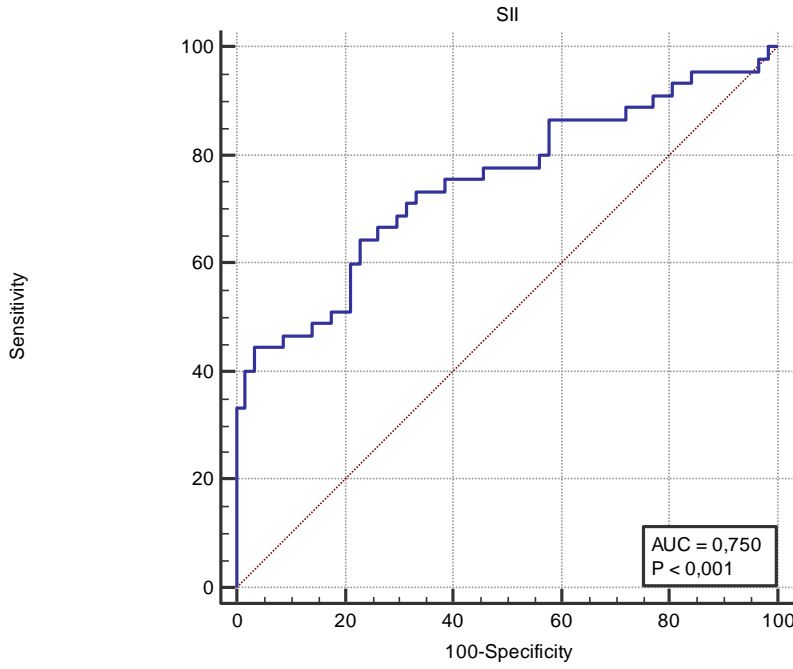
Şekil 19: Prognostik Nutrisyonel İndeksinin Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi



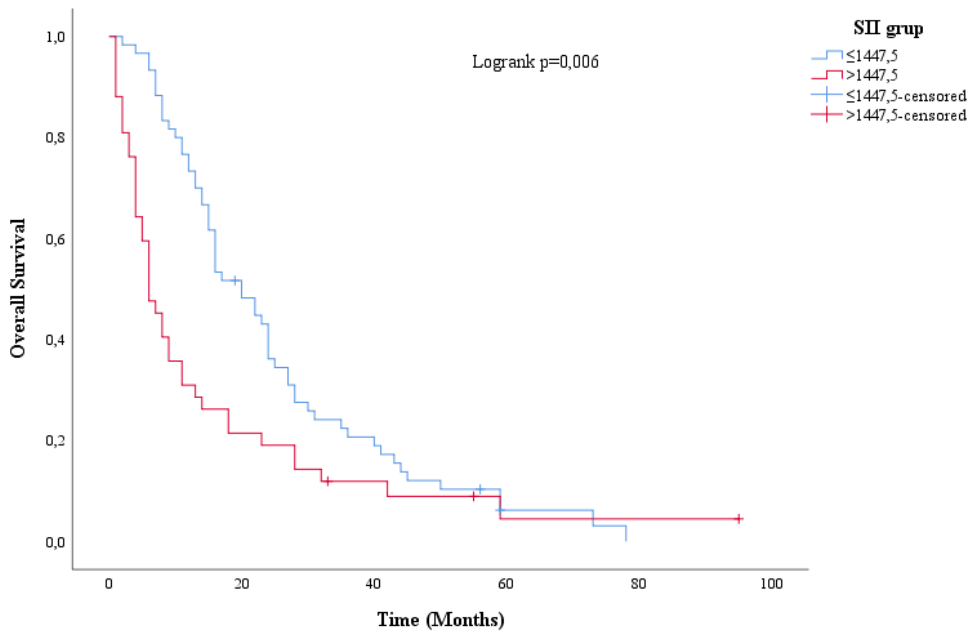
SII oranı için cut off değeri 1447,5 olarak bulundu (sensitivite %64,44, spesifite %77,19) (şekil 20). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$) (Tablo 11). SII oranı ile GSS arasında ters yönde ilişki saptandı ($p = 0,008$). SII oranı 1447,5'dan düşük olan hastaların medyan GSS 20 ay,

1447,5'den büyük olan hastaların 6 ay olarak saptandı (şekil 20). SII oranı 1447,5'den düşük değerine sahip olan hastalar %64,44 oranında, 1,74 (1/0,573) kat daha az mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 20: Sistemik immun-inflamasyon indeksinin Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi

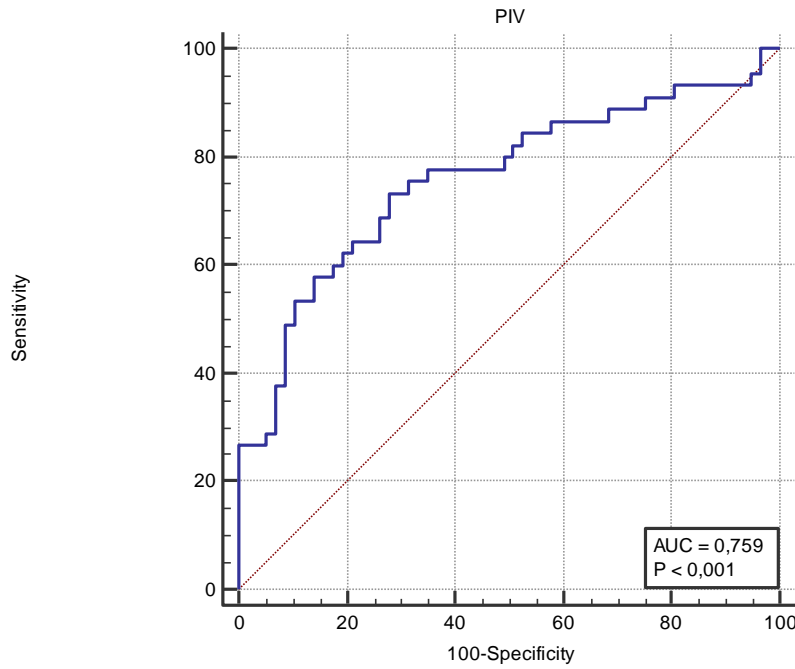


Şekil 21: Sistemik immun-inflamasyon indeksinin Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi

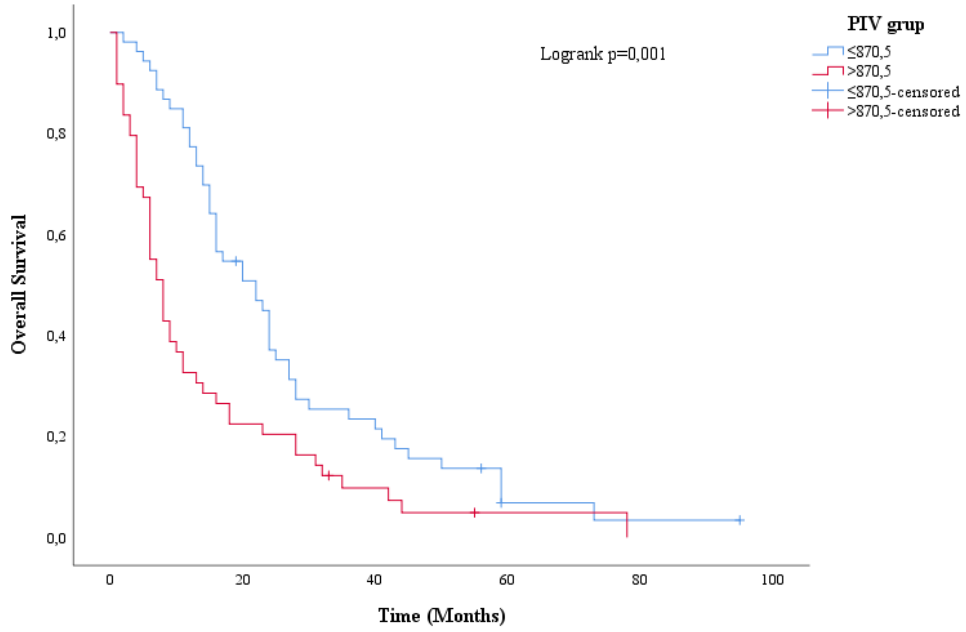


PIV oranı için cut off değeri 870,5 olarak bulundu (sensitivite %73,33, spesifite %71,93) (şekil 22). Cut off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$) (Tablo 11). PIV oranı ile GSS arasında ters yönde korelasyon saptandı ($p = 0,002$). PIV oranı 870,5'dan düşük olan hastaların medyan GSS 22 ay, 870,5'den büyük olan hastaların 8 ay olarak saptandı (şekil 23). PIV oranı 870,5'den düşük değerine sahip olanlar 1.92 (1/0,519) kat daha az mortalite riskine sahiptirler (Tablo 12).

Şekil 22: Pan-immun-inflamasyon değerinin Cut Off Değerinin Sensitivitesi ve Spesifitesi



Şekil 23: Pan-immun-inflamasyon değerinin Cut Off Değerine Göre Hastaların Genel Sağlık Eğrisi



Tablo 11: Parametrelerin Cut Off Değerleri

Parametre	Cut off	Sensitivite	95% CI	Spesifite	95% CI	p
Nötrofil	6240	62,22	46,5- 76,2	71,93	58,5- 83,0	0,0003
Lenfosit	1540	57,78	42,2- 72,3	71,93	58,5- 83,0	0,0134
Monosit	800	53,33	37,9- 68,3	78,95	66,1- 88,6	0,0010
Platelet	384x10 ³	53,33	37,9- 68,3	73,68	60,3- 84,5	0,0143
Albümin	3,7	82,22	67,9- 92,0	54,39	40,7- 67,6	<0,0001
NLR	6	35,56	21,9- 51,2	98,25	90,6- 100	0,0007
MLR	0,468	57,78	42,2- 72,3	75,44	62,2- 85,9	0,0001
PLR	224,7	68,89	53,4- 81,8	75,44	62,2- 85,9	<0,0001
PNI	45,5	80,00	65,4- 90,4	61,40	47,6- 74,0	<0,0001
SII	1447,5	64,44	48,8- 78,1	77,19	64,2- 87,3	<0,0001
PIV	870,5	73,33	58,1- 85,4	71,93	58,5- 83,0	<0,0001

Hastalarda sağkalım üzerine etki eden faktörler açısından Cox regresyon analizi yapıldı. Univarite analizine göre tanı yaşı (p=0,007)), patolojik alt tip (epiteloid p=0,005, sarkomatoid p=0,004, bifazik p=0,033), sigara (p= 0,005), operasyon durumu (p=0,000), komorbidite (p=0,002), nötrofil (p=0,004), monosit (p= 0,000), albümin (p=0,000), NLR (p=0,000), MLR (p=0,003), PLR (p=0,040), PNI (p=0,000), SII (p= 0,008), PIV (p=0,002) anlamlı idi (Tablo 12)

Tablo 12: Parametrelerin Univarite Olarak Mortalite ile İlişkisi

Parametre	p	Hazard Ratio (HR)	HR Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Tanı Yaşı	0,007	1,027	1,007	1,047
Cinsiyet	0,163	1,334	0,889	2,001
Referans=Epiteloid	0,005	-	-	-
Sarkomatoid	0,004	2,368	1,308	4,290
Bifazik	0,033	1,869	1,051	3,325
Sigara	0,005	1,822	1,203	2,761
Asbest	0,194	0,727	0,449	1,176
Operasyon Durumu	0,000	2,727	1,755	4,236
Komorbidite	0,002	1,950	1,265	3,006
Nötrofil	0,004	0,553	0,368	0,832
Lenfosit	0,419	1,184	0,786	1,784
Monosit	0,000	0,398	0,254	0,624
Platelet	0,350	0,818	0,537	1,246
Albümin	0,000	2,782	1,740	4,447
NLR	0,000	0,180	0,100	0,322
MLR	0,003	0,528	0,348	0,802
PLR	0,040	0,650	0,431	0,980
PNI	0,000	2,172	1,423	3,314
SII	0,008	0,573	0,380	0,864
PIV	0,002	0,519	0,346	0,780

Univarite analiz sonuçları sonrası uygulanan multivarite analizine göre operasyon durumu (p=0,000), histolojik alt tip (p=0,005) ve NLR (p=0,002) ile GSS arasında anlamlı ilişki bulundu (Tablo 13).

Tablo 13: Parametrelerin Multivarite Olarak Genel Sağlık İle İlişkisi

Parametre	p	Hazard Ratio (HR)	HR Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Tam Yaşı	0,747	1,004	0,980	1,028
Komorbidite	0,101	1,544	0,919	2,595
Operasyon Durumu	0,000	2,748	1,615	4,676
Referans=Epiteloid	0,005	-	-	-
Sarkomatoid	0,056	2,101	0,982	4,494
Bifazik	0,003	2,632	1,384	5,005
Sigara	0,244	1,349	0,815	2,233
Nötrofil	0,227	0,694	0,384	1,256
Monosit	0,518	0,798	0,403	1,581
Albümin	0,627	1,203	0,572	2,530
NLR	0,002	0,247	0,103	0,592
MLR	0,796	1,092	0,560	2,129
PLR	0,456	1,331	0,628	2,825
PNI	0,436	1,305	0,668	2,548
SII	0,253	1,553	0,730	3,304
PIV	0,977	0,988	0,453	2,154

Tablo 14: Parametrelerin Cut Off Değerlerine Göre Hasta Sayısı

Parametre	Cut off	n	%
Nötrofil	≤6240	58	56,9
	>6240	44	43,1
Lenfosit	≤1540	42	41,2
	>1540	60	58,8
Monosit	≤800	66	64,7
	>800	36	35,3
Platelet	≤384000	63	61,8
	>384000	39	38,2
Albümin	≤3,7	63	61,8
	>3,7	39	38,2
NLR	≤6	85	83,3
	>6	17	16,7
MLR	≤0,468	62	60,8
	>0,468	40	39,2
PLR	≤224,7	57	55,9
	>224,7	45	44,1
PNI	≤45,5	58	56,9
	>45,5	44	43,1
SII	≤1447,5	60	58,8
	>1447,5	42	41,2
PIV	≤870,5	53	52,0
	>870,5	49	48,0

5. TARTIŞMA

Malign mezotelyomada standart bir tedavi yaklaşımı olmaması nedeni ile prognostik belirteçler önemlidir. Günlük uygulamada kullanılabilecek non-invaziv prognostik belirteçlere güçlü bir ihtiyaç vardır. İdeal prognostik belirteç olmaması, hastalığın agresif seyirli olması, standart tedavi yaklaşımı ve ideal evreleme sistemi olmaması, hastalığın patogenezinde inflamasyonun rol oynaması nedeni ile son yıllarda MPM'da araştırmaların odak noktası inflamatuvar faktörlere kaymıştır. Çalışmamızda, inflamatuvar ve nutrisyonel parametrelerin genel sağkalım üzerine olan prognostik etkilerini araştırdık.

MPM tanılı hastaların sağkalımının; tanı evresi, operabilite durumu ve histolojik alt tipler gibi klinik özelliklerine bağlı olarak değiştiği iyi bilinmektedir. Ülkemizde yapılan iki çalışma sonucuna göre hastaların medyan GSS süresi 18-22 ay olarak saptanmıştır (88, 89). 910 MPM hastasını kapsayan başka bir çalışmada ise medyan sağkalım süresi 10 ay idi (90). Bu çalışmamızda hastaların medyan genel sağkalım süresi 14 ay (minimum:11 ay, maksimum:16 ay) olarak bulundu.

Cerrahi rezeksiyon uygulanmasının hastalarının sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir (56, 82, 83). Literatür ile uyumlu olarak rezeksiyon yapılan hastalarda yapılamayanlara göre anlamlı bir sağkalım avantajı olduğunu saptadık (22 aya karşı 8 ay).

Histolojik alt tiplendirme, MPM'nin prognozu öngörmede önemli bir değere sahiptir. Epiteloid dışı alt tiplerin kötü prognoz ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (71, 91, 92). Literatüre uyumlu olarak epitelyal alt tipe göre sarkomatoid ve bifazik alt tiplerin ölüm oranının sırayla 2.101, 2.632 kat arttığını saptadık.

Serum albümin düzeyi negatif akut faz reaktanı olduğu ve inflamasyon düzeyi arttıkça azaldığı iyi bilinmektedir (93). Ayrıca, malnütrisyon malignite hastalarında çok yaygın olup malnütrisyon durumu değerlendirilmesinde sıklıkla serum albümin

düzeıı kullanılmaktadır. Malign plevral mezotelyoma ile yapılan bir çalışmada serum albümin düzeyinin malnütrisyonu yansıtan, bağımsız bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (94). Tedavi öncesi serum albümin düzeyi genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak çalışmalarda tanımlanmıştır (94). Serum albümin düzeyi düştükçe genel sağkalımın daha kötü olduğu ortaya konulmuştur (95). Çalışmamızda serum albümin düzeyi >3,7g/dL olan hastalar ile düzeyi ≤3,7 g/dL olan hastalar arasında anlamlı farkı saptandı (24 aya karşı 9 ay, p=0,000). Bu veriler göz önüne alındığında MPM tanılı hastalarda serum albümin düzeyinde artış olmasının daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu saptadık.

Sistemik inflamasyonun kanser progresyonun birçok aşamasına katkıda bulunduğu düşünölmektedir. Yüksek nötrofil ve trombosit değeri sistemik inflamasyonu yansıtırken düşük lenfosit değeri immünsüpresyon ile ilişkilidir. Bu nedenle hem inflamasyon hem de immünsüpresyon indekslerini birleştiren NLR ve PLR iyi belirteçler olabilir. Birkaç alışmada PLR ve NLR'nin mortalite oranı ve tedaviye yanıt ile yakından ilişkili olduğu ve doğrulanmış prognostik faktörler olabileceği bildirilmiştir (96-101). Yüksek nötrofil sayısı ve yüksek trombosit sayısı olan vakalarda sağkalımın daha kısa olduğu bildirilmiştir (69, 97, 100). Genel olarak yüksek nötrofil sayısının kötü prognoz ile ilişkili olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Mide ve pankreas kanserlerinde iyi prognoz ile ilişkili bulunurken, renal hücreli karsinom, melanoma ve bronkoalveolar karsinomalarda artmış mortalite ile ilişkilidir (98, 99). EORCT çalışmasında lökositoz (lökosit >8400/mm³) kötü prognostik indeks olarak bildirilmiştir (69). CALGB alışmasında >400.000/μL trombosit sayısı kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (71). Günümüzde NLR hem akut inflamasyonu temsil eden yüksek nötrofil sayısı, hem de fizyolojik stresi temsil eden düşük lenfosit sayısı aynı anda olumsuz etkilerini gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir. Kolorektal ve akciğer kanseri üzerinde yapılan çalışmalarda NLR'nin cut off değeri 5 olarak alınmıştır. NLR>5 olan hastalarda mortalite anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (102, 103). MPM tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada NLR'nin cut off değeri 3, PLR cut off değeri 190 olarak belirlenmiştir. NLR>3, PLR>190 olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur (104). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yüksek nötrofil değeri (p=0,004) ve yüksek trombosit sayısı (p=0,350)

olan hastalarda mortalite daha yüksek bulundu. Çalışmamızda ROC analizi kullanılarak NLR cut off değeri 6, PLR cut off değeri 224 olarak hesaplanmıştır.

Beslenme ve immünolojik durumu değerlendiren başka bir prediktif faktör ise prognostik nutrisyonel indekstir (PNI). Başlangıçta gastrointestinal cerrahi sonrasında morbidite ve mortalite riskini değerlendirmek için kullanılmıştır (105). Çalışmamızda kullanılan basitleştirilmiş PNI (106), klinik uygulamada rutin olarak bakılan iki basit laboratuvar parametresine (albümin ve lenfosit sayısı) göre hesaplanmaktadır. Son zamanlarda özofagus (107), kolorektal (108), karaciğer (109), pankreas (110), dahil olmak üzere çeşitli karsinomalarda prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Hatta, primer yeri ne olursa olsun malignite prognozu için prediktif indeks olabileceği gösterilmiştir (111). Literatür araştırmamıza göre MPM tanılı hastalar ile kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. MPM tanılı hastalar ile yapılan ilk çalışmada PNI cut off değeri 44.6 olarak hesaplanmış olup bağımsız bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (112). MPM hastalığı üzerinde 2018 yılında yapılan başka bir çalışmada (113) PNI cut off değeri 45 olarak alınmış olup genel sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bahsedilen çalışmalarda düşük PNI kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112, 113). Çalışmamızda da ROC analizi kullanılarak PNI cut off değeri 45,5 olarak hesaplandı. Literatür ile uyumlu olarak düşük PNI skoru daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu saptadık.

Nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri ile hesaplanan SII hastada inflamatuvar ve immün durumunun dengesini yansıttığı, prognozun belirlenmesinde NLR, PLR ve PNI'den daha iyi bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (114). Retrospektif olarak 97 MPM tanılı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada SII'nin daha kötü prognoz ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (115). MPM tanılı 468 hasta üzerinde, 2022 yılında yapılan büyük bir çalışmada SII skoru genel sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (116). Bahsedilen çalışmalarda yüksek SII skoru daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (115, 116). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak SII skoru MPM tanılı hastalarda güçlü bir prediktif faktör olup yüksek SII daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptadık.

LMR hastanın immünsisteminin basit bir belirteci olabileceği, çeşitli malignitelerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Monosit (M) ve lenfosit (L) üzerinde hesaplanmaktadır. LMR'nin solid tümörler ile ilişkisini değerlendiren büyük meta-analiz çalışmasında LMR cut off değeri 3 olarak alınmış olup cut off değerindeki altında olan vakalar daha kötü genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (117). MPM üzerinde yapılan birkaç çalışmada düşük LMR olan hastalarda sağkalımın önemli ölçüde daha kötü olduğu gösterilmiştir (118, 119). MPM tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek monosit sayısı kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). Çalışmamızda MLR oranı olarak hesaplanmıştır (LMR= 1/MLR). Literatür ile uyumlu olarak yüksek monosit sayısı daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu, MLR oranı düştükçe prognozun daha iyi olduğunu saptadık.

NLR, PLR skorlarında sadece iki immün-inflamatuar hücre (nötrofil ve lenfosit) değerlendirilmiştir. LMR de ayrı iki immün inflamatuvar hücre (monosit ve lenfosit) değerlendirilmiştir. Ancak nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet hücreleri bir skorda olmadığı bir sorun olarak görülmektedir. Bu sorun, yeni bir skorun geliştirilmesine yol açmıştır. Sonucunda, Pan-İmmün-İnflamatuar değeri (PIV) isimli yeni bir skor olarak üretilmiştir. PIV skoru Nötrofil (N), platelet (P), lenfosit (L) ve monosit (M) üzerinde hesaplanmaktadır. Fuca ve ark. tarafından yapılan pilot çalışmasından sonra (121) çeşitli malignitelerde PIV önemi açısından değerlendirilmeye başlanmıştır. Ancak bildiğimiz kadarıyla MPM ile PIV arasında ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MPM ile PIV arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye de amaçladık. Fuca ve ark. tarafında yapılan çalışma kolorektal kanser tanılı hastalar üzerinde yapılmıştır ve yüksek PIV skoru daha kötü performans ve daha kötü sağkalımın güçlü bir göstergesi olarak bulunmuştur. Malign melanoma üzerinde yapılan başka bir çalışmada PIV skorunun prediktif bir skor olmadığı gösterilmiştir (122). Türkiye'de yapılan PIV ve meme kanserinin arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir çalışmada düşük PIV grubu hastalarının, yüksek PIV grubundakilere göre önemli ölçüde daha iyi genel sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (123). MPM tanılı hastaların üzerinde yapılan çalışmamızda PIV prediktif değere sahip olduğu, düşük PIV değerinin daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu saptadık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda sonuç olarak amacımız, MPM tanılı hastalarda prognozu belirleyen, ucuz, non-invaziv, kullanışlı ve tekrarlanabilir bir prognostik indeksi sağlamaktır. Makalemizde gösterdiğimiz gibi düşük albümin düzeyi, yüksek nötrofil, yüksek monosit, düşük lenfosit ve yüksek trombosit değerinin daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptadık. NLR, PLR, SII, PIV, MLR değerlerinin yüksek olması ve PNI değerinin düşük olmasının MPM tanılı hastalarda daha kötü prognoz ve daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğunu saptadık. Serum albümin düzeyi, PNI ve PIV en yüksek sensitivite değerlerine sahip olup diğer skorlara göre daha prediktif olduğunu saptadık. Bu nedenle, MPM tanılı hastalarda tedavi kararı almadan önce serum albümin düzeyi, PNI ve PIV skorlarını değerlendirilmesi, tedavi kararı almakta çok kolaylık sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, bulgularımızın istatistiksel anlamlılığını artırmak için daha kapsamlı ve prospektif çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Carbone M, Albelda SM, Broaddus VC, Flores RM, Hillerdal G, Jaurand MC, et al. Eighth international mesothelioma interest group. *Oncogene* 2007;26(49):6959-67.
2. Harrell FE, Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Statistics in medicine* 1984;3(2):143-52.
3. Steele JP, Fennell DAJMM. Prognostic factors in mesothelioma. 2005:416-29.
4. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Seminars in Oncology* 2002;29(1):2-17.
5. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, Scurman BK, Foster ED. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2008;17(6):525-34.
6. Şenyiğit A, Babayiğit C, Gökirmak M, Topçu F, Asan E, Coşkunsel M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the southeast of Turkey 2000;67(6):610-4.
7. Tanrikulu A, Sezgi C, Dallı A, Çarkanat A, Şenyiğit A. Çevresel asbest maruziyetinin akciğer sağlığı üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi* 37. 2010 37:30-4.
8. Carbone M, Rdzanek MA Pathogenesis of malignant mesothelioma. *Clinical lung cancer*. 2004;5 Suppl 2:S46-50.
9. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Current treatment options in oncology* 2008;9(2-3):147-57.
10. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest* 1994;105(1):144-50.
11. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *British journal of cancer* 2005;92(3):587-93.
12. Pavlisko EN, Liu B, Green C, Sporn TA, Roggli VL. Malignant Diffuse Mesothelioma in Women: A Study of 354 Cases. *The American journal of surgical pathology* 2020;44(3):293-304.
13. Hansen J, de Klerk NH, Musk AW, Hobbs MS. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma: exposure-response relationships. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157(1):69-75.
14. Teta MJ, Lau E, Scurman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer* 2007;109(7):1432-8.
15. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;107(1):108-15.
16. Deutsch M, Land SR, Begovic M, Cecchini R, Wolmark N. An association between postoperative radiotherapy for primary breast cancer in 11 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) studies and the subsequent appearance of pleural mesothelioma. *American journal of clinical oncology* 2007;30(3):294-6.
17. Chirieac LR, Barletta JA, Yeap BY, Richards WG, Tilleman T, Bueno R, et al. Clinicopathologic characteristics of malignant mesotheliomas arising in patients with a history of radiation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013;31(36):4544-9.

18. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000-2002. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2004;45 Suppl 1:S17-20.

19. Hubbard R. The aetiology of mesothelioma: are risk factors other than asbestos exposure important? Thorax 1997;52(6):496-7.

20. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and familial risk of pleural mesothelioma in Sweden: a national cohort study. The European respiratory journal 2016;48(3):873-9.

21. Bott M, Brevet M, Taylor BS, Shimizu S, Ito T, Wang L, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. Nature genetics 2011;43(7):668-72.

22. Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, et al. Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. The Journal of toxicological sciences 2008;33(1):105-16.

23. Demirer E, Ghattas CF, Radwan MO, Elamin EM. Clinical and prognostic features of erionite-induced malignant mesothelioma. Yonsei medical journal 2015;56(2):311-23.

24. Goodlick LA KA. Role of reactive oxygen metabolites in crocidolite toxicity to mouse macrophages. Cancer Res 1986;46:5558-66.

25. Goodlick LA PL, Kane AB. Evaluation of the causal relationship between crocidolite asbestos-induced lipid peroxidation and toxicity to macrophages. Am Rev Respir Dis 1989;139:1265-73.

26. Flejter WL, Li FP, Antman KH, Testa JR. Recurring loss involving chromosomes 1, 3, and 22 in malignant mesothelioma: possible sites of tumor suppressor genes. Genes, chromosomes & cancer 1989;1(2):148-54.

27. Tiainen M, Tammilehto L, Mattson K, Knuutila S. Nonrandom chromosomal abnormalities in malignant pleural mesothelioma. Cancer genetics and cytogenetics 1988;33(2):251-74.

28. Laveck MA, Somers AN, Moore LL, Gerwin BI, Lechner JF. Dissimilar peptide growth factors can induce normal human mesothelial cell multiplication. In vitro cellular & developmental biology : journal of the Tissue Culture Association 1988;24(11):1077-84.

29. Underhill C. CD44: the hyaluronan receptor. Journal of cell science. 1992;103 (Pt 2):293-8.

30. Hillegass JM, Miller JM, MacPherson MB, Westbom CM, Sayan M, Thompson JK, et al. Asbestos and erionite prime and activate the NLRP3 inflammasome that stimulates autocrine cytokine release in human mesothelial cells. Particle and fibre toxicology 2013;10:39.

31. Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, Tayama K, Maekawa A, Imai K, et al. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. The Journal of toxicological sciences 2009;34:65-76.

32. Borczuk AC, Pei J, Taub RN, Levy B, Nahum O, Chen J, et al. Genome-wide analysis of abdominal and pleural malignant mesothelioma with DNA arrays reveals both common and distinct regions of copy number alteration. Cancer biology & therapy 2016;17(3):328-35.

33. Butnor KJ, Pavlisko EN, Sporn TA, Roggli VL. Malignant peritoneal mesothelioma and Crohn disease. *Journal of clinical pathology* 2017;70(3):228-32.
34. Livneh A, Langevitz P, Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Current opinion in pulmonary medicine* 1999;5(5):326-31.
35. Pass HI, Donington JS, Wu P, Rizzo P, Nishimura M, Kennedy R, et al. Human mesotheliomas contain the simian virus-40 regulatory region and large tumor antigen DNA sequences. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1998;116(5):854-9.
36. Wang A, Papneja A, Hycza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. *Journal of clinical pathology* 2016;69(9):750-3.
37. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, Napolitano A, Lum CA, Flores EG, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MIB1s. *Journal of translational medicine* 2012;10:179.
38. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2022;17(5):608-22.
39. Meyerhoff RR, Yang CF, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *The Journal of surgical research* 2015;196(1):23-32.
40. Whitaker D, Henderson DW, Shilkin KB. The concept of mesothelioma in situ: implications for diagnosis and histogenesis. *Seminars in diagnostic pathology* 1992;9(2):151-61.
41. Chevrier M, Monaco SE, Jerome JA, Galateau-Salle F, Churg A, Dacic S. Testing for BAP1 loss and CDKN2A/p16 homozygous deletion improves the accurate diagnosis of mesothelial proliferations in effusion cytology. *Cancer cytopathology* 2020;128(12):939-47.
42. Churg A, Galateau-Salle F, Roden AC, Attanoos R, von der Thusen JH, Tsao MS, et al. Malignant mesothelioma in situ: morphologic features and clinical outcome. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2020;33(2):297-302.
43. Brcic L, Vlacic G, Quehenberger F, Kern I. Reproducibility of Malignant Pleural Mesothelioma Histopathologic Subtyping. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2018;142(6):747-52.
44. Berg KB, Dacic S, Miller C, Cheung S, Churg A. Utility of Methylthioadenosine Phosphorylase Compared With BAP1 Immunohistochemistry, and CDKN2A and NF2 Fluorescence In Situ Hybridization in Separating Reactive Mesothelial Proliferations From Epithelioid Malignant Mesotheliomas. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2018;142(12):1549-53.
45. De Rienzo A, Chirieac LR, Hung YP, Severson DT, Freyaldenhoven S, Gustafson CE, et al. Large-scale analysis of BAP1 expression reveals novel associations with clinical and molecular features of malignant pleural mesothelioma. *The Journal of pathology* 2021;253(1):68-79.
46. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2018;142(1):89-108.

47. Berg KB, Churg A. GATA3 Immunohistochemistry for Distinguishing Sarcomatoid and Desmoplastic Mesothelioma From Sarcomatoid Carcinoma of the Lung. *The American journal of surgical pathology* 2017;41(9):1221-5.
48. Galateau Salle F, Le Stang N, Nicholson AG, Pissaloux D, Churg A, Klebe S, et al. New Insights on Diagnostic Reproducibility of Biphasic Mesotheliomas: A Multi-Institutional Evaluation by the International Mesothelioma Panel From the MESOPATH Reference Center. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2018;13(8):1189-203.
49. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2020;15(1):29-49.
50. Elmes PC, Simpson JC. The clinical aspects of mesothelioma. *The Quarterly journal of medicine* 1976;45(179):427-49.
51. Sheard JD, Taylor W, Soorae A, Pearson MG. Pneumothorax and malignant mesothelioma in patients over the age of 40. *Thorax* 1991;46(8):584-5.
52. 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 2018;73(Suppl 1):i1-i30.
53. Ng CS, Munden RF, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: The spectrum of manifestations on CT in 70 cases. *Clinical Radiology* 1999;54(7):415-21.
54. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *European Journal of Radiology* 2002;41(1):1-9.
55. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, Aschoff P, Zuna I, Pfannenbergl C, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Investigative radiology* 2008;43(10):737-44.
56. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976;31(1):15-24.
57. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1993;11(6):1172-8.
58. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995;108(4):1122-8.
59. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017;67(2):93-9.
60. Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar A, Muller S, Richards C, Waller DA. The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2006;131(5):981-7.

61. Sørensen JB, Ravn J, Loft A, Brenøe J, Berthelsen AK, Group obotNM. Preoperative staging of mesothelioma by 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2008;34(5):1090-6.
62. Pilling J, Dartnell JA, Lang-Lazdunski L. Integrated positron emission tomography-computed tomography does not accurately stage intrathoracic disease of patients undergoing trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2010;58(4):215-9.
63. Alvarez JM, Hasani A, Segal A, Sterret G, Millward M, Nowak A, et al. Bilateral thoracoscopy, mediastinoscopy and laparoscopy, in addition to CT, MRI and PET imaging, are essential to correctly stage and treat patients with mesothelioma prior to trimodality therapy. *ANZ journal of surgery* 2009;79(10):734-8.
64. Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW, Vaporciyan AA, Wu JS, Tsao AS, et al. Extended surgical staging for potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *The Annals of thoracic surgery* 2005;80(6):1988-92; discussion 92-3.
65. 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. *The European respiratory journal* 2010;35(3):479-95.
66. Tomaszewski JF, Farver C, Fraire AE. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology: Volume II: Neoplastic Lung Disease*: Springer New York; 2010.
67. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *Journal of thoracic disease* 2013;5(6):E254-307.
68. Greillier L, Baas P, Welch JJ, Hasan B, Passiukov A. Biomarkers for malignant pleural mesothelioma: current status. *Molecular diagnosis & therapy* 2008;12(6):375-90.
69. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000;55(9):731-5.
70. Curran D, Sahnoud 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998;16(1):145-52.
71. Herndon 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.
72. Steele JP, Klabatsa A, Fennell DA, Palläska A, Sheaff MT, Evans MT, et al. Prognostic factors in mesothelioma. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2005;49 Suppl 1:S49-52.
73. Metintas M, Metintas S, Ucgun I, Gibbs AR, Harmanci E, Alatas F, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respiratory medicine* 2001;95(10):829-35.
74. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *The Annals of thoracic surgery* 1999;68(5):1799-804.

75. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1999;117(1):54-63; discussion -5.
76. Johansson L, Lindén CJ. Aspects of histopathologic subtype as a prognostic factor in 85 pleural mesotheliomas. *Chest* 1996;109(1):109-14.
77. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, Bennett WF, Young JE, Urschel JD. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *Journal of surgical oncology* 2001;78(3):171-4.
78. Thylén A, Hjerpe A, Martensson G. Hyaluronan content in pleural fluid as a prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 2001;92(5):1224-30.
79. Spirtas R, Connelly RR, Tucker MA. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *International journal of cancer* 1988;41(4):525-30.
80. Clive AO, Taylor H, Dobson L, Wilson P, de Winton E, Panakis N, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(8):1094-104.
81. Opitz I, Kestenholz P, Lardinois D, Müller M, Rousson V, Schreiber D, et al. Incidence and management of complications after neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006;29(4):579-84.
82. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2008;135(3):620-6, 6.e1-3.
83. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2012;7(4):737-43.
84. Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116(2):504-20.
85. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2002;38(2):111-21.
86. Ellis P, Davies AM, Evans WK, Haynes AE, Lloyd NS. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2006;1(6):591-601.
87. Metintas M, Ak G, Erginel S, Alatas F, Yildirim H, Kurt E, et al. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A single institution experience. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2007;55(3):379-87.

88. Elkiran ET, Kaplan MA, Sevinc A, Aksoy S, Demirci U, Seker M, et al. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma in Turkey: clinicopathologic and survival characteristics of 282 patients. *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2012;29(5):3147-54.
89. Dogan M, Utkan G, Hocasade C, Uncu D, Toptas S, Ozdemir N, et al. The clinicopathological characteristics with long-term outcomes in malignant mesothelioma. *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2014;31(10):232.
90. Linton A, Pavlakis N, O'Connell R, Soeberg M, Kao S, Clarke S, et al. Factors associated with survival in a large series of patients with malignant pleural mesothelioma in New South Wales. *British journal of cancer* 2014;111(9):1860-9.
91. Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, Vardy JL, Boyer MJ, van Zandwijk N, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2010;16(23):5805-13.
92. Kao SC, Vardy J, Chatfield M, Corte P, Pavlakis N, Clarke C, et al. Validation of prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective analysis of data from patients seeking compensation from the New South Wales Dust Diseases Board. *Clinical lung cancer* 2013;14(1):70-7.
93. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine* 1999;340(6):448-54.
94. Yao ZH, Tian GY, Yang SX, Wan YY, Kang YM, Liu QH, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2014;35(7):6839-45.
95. Su SS, Zheng GQ, Yin WJ, Liang YF, Liu YY, Song H, et al. Prognostic Significance of Blood, Serum, and Ascites Parameters in Patients with Malignant Peritoneal Mesothelioma or Peritoneal Carcinomatosis. *Gastroenterology research and practice* 2018;2018:2619526.
96. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, Wahab L, Lloyd T, Sharma R. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2012;7(3):587-94.
97. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou AV, Pappa CA, Coulocheri SA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *American journal of clinical oncology* 2003;26(2):135-40.
98. Suzuki K, Aiura K, Kitagou M, Hoshimoto S, Takahashi S, Ueda M, et al. Platelets counts closely correlate with the disease-free survival interval of pancreatic cancer patients. *Hepato-gastroenterology* 2004;51(57):847-53.
99. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *British journal of cancer* 2005;93(3):273-8.
100. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals* 2012;17(3):216-22.

101. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2012;14(11):864-9.
102. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *British journal of cancer* 2011;104(8):1288-95.
103. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009;137(2):425-8.
104. Cihan YB, Ozturk A, Mutlu H. Relationship between prognosis and neutrophil: lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios in patients with malignant pleural mesotheliomas. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2014;15(5):2061-7.
105. Smale BF, Mullen JL, Buzby GP, Rosato EF. The efficacy of nutritional assessment and support in cancer surgery. *Cancer*. 1981;47(10):2375-81.
106. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai zasshi* 1984;85(9):1001-5.
107. Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, Saeki H, Korenaga D, Sugimachi KJEJoSO. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma 2002;28(4):396-400.
108. Nozoe T, Kohno M, Iguchi T, Mori E, Maeda T, Matsukuma A, et al. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma. *Surgery today* 2012;42(6):532-5.
109. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *British journal of cancer* 2012;106(8):1439-45.
110. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao AJJoBS. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer 2011;98(2):268-74.
111. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2011;47(17):2633-41.
112. Yao Z-H, Tian G-Y, Wan Y-Y, Kang Y-M, Guo H-S, Liu Q-H, et al. Prognostic nutritional index predicts outcomes of malignant pleural mesothelioma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2013;139(12):2117-23.
113. Hashimoto M, Friess M, Lauk O, Weder W, Opitz I. P2.06-13 Poor Nutritional Status Is a Poor Prognostic Factor in Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13(10):747.
114. Tong YS, Tan J, Zhou XL, Song YQ, Song YJ. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Journal of translational medicine* 2017;15(1):221.

115. Ma M, Yu N, Wu B. High systemic immune-inflammation index represents an unfavorable prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Cancer management and research* 2019;11:3973-9.
116. Fournel L, Charrier T, Huriet M, Iaffaldano A, Lupo A, Damotte D, et al. Prognostic impact of inflammation in malignant pleural mesothelioma: A large-scale analysis of consecutive patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2022;166:221-7.
117. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2015;41(10):971-8.
118. Tanrikulu AC, Abakay A, Komek H, Abakay O. Prognostic value of the lymphocyte-to-monocyte ratio and other inflammatory markers in malignant pleural mesothelioma. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2016;21(5):304-11.
119. Yamagishi T, Fujimoto N, Nishi H, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, et al. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2015;90(1):111-7.
120. Zhang A, Cao S, Jin S, Cao J, Shen J, Pan B, et al. Elevated aspartate aminotransferase and monocyte counts predict unfavorable prognosis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Neoplasma* 2017;64(1):114-22.
121. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *British journal of cancer* 2020;123(3):403-9.
122. Susok L, Said S, Reinert D, Mansour R, Scheel CH, Becker JC, et al. The pan-immune-inflammation value and systemic immune-inflammation index in advanced melanoma patients under immunotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2022;148(11):3103-8.
123. Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B, Deligonul A, Oyucu Orhan S, Tolunay S, et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy 2021;11(1):1-8.