

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MALİGN PLEVRAL SIVILI HASTALARIN  
SAĞKALIMLARININ ANALİZİNDE LENT  
SKORLAMASININ GEÇERLİLİK GÜVENİRLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Azad GÜLER

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2021



T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MALİGN PLEVRAL SIVILI HASTALARIN  
SAĞKALIMLARININ ANALİZİNDE LENT  
SKORLAMASININ GEÇERLİLİK GÜVENİRLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Azad GÜLER

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Hüseyin YILDIRIM

ESKİŞEHİR

2021

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Azad GÜLER'e ait 'Malign Plevral Sıvılı Hastaların Sağkalımlarının Analizinde LENT Skorlamasının Geçerlilik Güvenirliğinin Değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .....

Jüri Başkanı                      Prof. Dr. Hüseyin YILDIRIM  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                                      Prof. Dr. Güntülü AK  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                                      Doç.Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ..... Tarih ve ..../..... Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ.Özkan ALATAŞ

Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren koşulsuz öğretim duygusunu her zaman hissettiren, hem teorik hem de pratik yönden kendilerinden çok şey öğrendiğim ve tezimin her sürecinde büyük bir sabırla bana yardım eden başta değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin YILDIRIM'a, Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ'a, Prof. Dr. M.Sinan ERGİNEL'e, Prof. Dr. Emel KURT'a, Prof. Dr. Füsun ALATAŞ'a, Prof. Dr. Güntülü AK'a ve Dr. Öğr. Üy. Şenay YILMAZ'a, tezimin istatistik konusunda verdiği emeklerden dolayı Arş. Gör. Dr. Hülya ÖZEN'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlilerine, hemşire ve yardımcı sağlık personeline, sevgileri, fedakarlıkları ve destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan aileme sonsuz teşekkürler.

## ÖZET

**Güler, A. Malign Plevral Sıvılı Hastaların Sağkalımlarının Analizinde LENT Skorlamasının Geçerlilik Güvenirliğinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlı Tezi, Eskişehir, 2020.** Plevral sıvı oluşumu çoğunlukla malign hastalığın ileri evresinde görüldüğünden kötü prognozla ve ilerlemiş hastalıkla ilişkilidir. Malign plevral sıvılı hastaların sağkalımını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Çalışmanın amacı bu faktörlerin önemli bir kısmının yer aldığı LENT skorlamasının sağkalım ile ilişkisini araştırmaktır. Bu çalışmanın bir diğer amacı da LENT skorlamasında yer almayan ancak prognostik olarak önemli olduğu düşünülen bazı parametrelerin bu skorlama sistemine ek yarar sağlayıp sağlamadığını araştırmaktır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 115 hasta dahil edildi. Plevral sıvıdan LDH, protein, albümin ve pH, serum örneklerinden LDH, albümin, protein ve tam kan sayımı çalışıldı. Tüm hastaların ECOG performans skorları, akciğer grafisi bulguları ve histolojik tümör alt tipleri çalışmada kullanıldı. Bu veriler ile hastaların LENT skorları belirlendi ve sağkalım ile ilişkileri değerlendirildi. LENT skorlamasının hastaların sağkalım süresiyle anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). Çalışmamızda LENT skorlamasını daha uygulanabilir ve öngörüsünü daha yüksek hale getirmek amacıyla basitleştirilmiş-LENT skorlaması oluşturuldu. Basitleştirilmiş-LENT skorlamasında; LDH kestirim değeri 250 IU/L, ECOG PS için  $\leq 2$ , NLR için  $\leq 3.85$  olarak belirlendi. Düşük riskli tümörler grubuna malign mezotelyoma ve hematolojik malignitelere ek olarak EGFR (Epidermal growth factor reseptör) pozitif akciğer adenokanser eklendi. Bu maligniteler dışında kalan kanserler yüksek riskli tümör grubu olarak belirlendi ve basitleştirilmiş-LENT skorlaması için risk skorlaması oluşturuldu. Yaptığımız çalışmada LENT skorunun prognostik değeri bizim çalışma bulgularımızda da gösterildi. LENT skorlamasının daha uygulanabilir ve öngörüsünü yüksek hale getirmek için bu skorlamada yaptığımız bazı değişiklikler ile oluşturduğumuz basitleştirilmiş-LENT skorlamasının etkinliğinin ve güvenirliliğinin değerlendirilmesi için daha büyük hasta gruplarında çalışılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Malign plevral sıvı, sağkalım, LENT skorlaması, basitleştirilmiş LENT skorlaması

## ABSTRACT

**Guler, A. Evaluation of Validity and Reliability of LENT Scoring in Analysis of Survival of Patients with Malignant Pleural Fluid. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2021.** Pleural fluid mostly occurs in the advanced stage of the malignant disease and it is associated with a poor prognosis and advanced disease stage. There are several factors affecting the survival of patients with malignant pleural effusion. The aim of the study is to investigate the relationship between LENT scoring, which includes a significant number of these factors, and survival. Another aim of this study is to investigate whether some parameters not included in LENT scoring but thought to be prognostically important provide additional benefit to this scoring system. 115 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Pleural fluid LDH, protein, albumin, pH and serum LDH, albumin, protein and complete blood count of were studied. ECOG performance scores, chest radiography findings and histological tumor subtypes of all patients were recorded. With these data, the LENT scores of the patients were calculated and its relationship with survival was evaluated. LENT scoring was found to be significantly correlated with the survival time of the patients ( $p < 0.001$ ). In our study, simplified-LENT scoring was created in order to make LENT scoring more applicable and prediction higher. In the simplified-LENT scoring; The LDH cut-off value was determined as 250 IU/L, the ECOG PS cut-off value was  $\leq 2$ , and the cut-off value for NLR was  $\leq 3.85$ . In addition to malignant mesothelioma and hematologic malignancies, EGFR positive lung adenocarcinoma was also included in the low-risk tumors group. Malignancies other than these three malignancies were accepted as high-risk tumor group and risk scoring was established for simplified-LENT scoring. The prognostic value of the LENT score is consistent with the findings we obtained in this study. We created the simplified-LENT scoring with some changes we made in LENT scoring to make LENT scoring more applicable and predictive. Studies with larger patient groups are required to evaluate the effectiveness and reliability of simplified-LENT scoring.

**Key Words:** Malignant pleural fluid, LENT scoring, simplified-LENT scoring

**İÇİNDEKİLER**

|  | Sayfa |
|--|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI                  | iii   |
| TEŞEKKÜR                                   | iv    |
| ÖZET                                       | v     |
| ABSTRACT                                   | vi    |
| İÇİNDEKİLER                                | vii   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ             | ix    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                            | xi    |
| TABLolar DİZİNİ                            | xii   |
| 1.GİRİŞ                                    | 1     |
| 2.GENEL BİLGİLER                           | 3     |
| 2.1. Plevranın Anatomisi                   | 3     |
| 2.2. Plevranın Fizyolojisi                 | 5     |
| 2.2.1.Plevral Efüzyon Oluşum Mekanizmaları | 8     |
| 2.3.Plevral Sıvının Görünümü               | 10    |
| 2.4.Plevral Sıvı Sitolojisi                | 13    |
| 2.5. Plevral Sıvı pH Analizi               | 13    |
| 2.6.Malign Plevral Sıvılar                 | 14    |
| 2.6.1.Malign Plevral Sıvıların Etiyolojisi | 16    |
| 2.6.2.Malign Plevral Sıvıların Patogenezi  | 16    |
| 2.6.3.Malign Plevral Sıvılarda Klinik      | 17    |
| 2.6.4. Malign Plevral Sıvılarda Tanı       | 18    |
| 2.6.5. Malign Plevral Sıvılarda Prognoz    | 19    |
| 2.6.6. Malign Plevral Sıvılarda Tedavi     | 19    |



|                                  | Sayfa |
|----------------------------------|-------|
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM                | 22    |
| 3.1.Materyal                     | 22    |
| 3.2. Akciğer Grafisi             | 23    |
| 3.3. Toraks Ultrasonografisi     | 23    |
| 3.4. Laboratuvar                 | 23    |
| 3.5. Plevral Sıvı İncelemeleri   | 23    |
| 3.6. ECOG Performans Skoru       | 23    |
| 3.7. LENT Skorlaması             | 24    |
| 3.8. İstatistiksel Değerlendirme | 26    |
| 4.BULGULAR                       | 27    |
| 5.TARTIŞMA                       | 48    |
| 6.SONUÇ VE ÖNERİLER              | 61    |
| KAYNAKLAR                        | 62    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|               |  |
|---------------|--|
| ADA           | Adenozin deaminaz                              |
| ARB           | Aside rezistans basil                          |
| AUC           | Area Under the Curve (Eđri altında kalan alan) |
| BT            | Bilgisayarlı tomografi                         |
| ECOG          | Eastern Cooperative Oncology Group             |
| EGFR          | Epidermal growth factor receptor               |
| HR            | Hazard ratio                                   |
| IL            | İnterlökin                                     |
| KPK           | Kalıcı plevral kateter                         |
| KPS           | Karnofsky performans skoru                     |
| LDH           | Laktat dehidrogenaz                            |
| MPM           | Malign plevral mezotelyoma                     |
| MPS           | Malign plevral sıvı                            |
| NLR           | Nötrofil/lenfosit oranı                        |
| NMPS          | Non-malign plevral sıvı                        |
| NT-proBNP     | N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide       |
| PE            | Pulmoner Emboli                                |
| PS            | Performans skoru                               |
| P / D         | Plörektomi / Dekortikasyon                     |
| ROC           | Receiver Operating Characteristic              |
| TG            | Trigliserid                                    |
| TGF- $\beta$  | Transforming growth factor-beta                |
| TNF- $\alpha$ | Tümör nekroz faktör-alfa                       |
| USG           | Ultrasonografi                                 |

|      |                                      |
|------|--------------------------------------|
| VATS | Video-assisted thoracoscopic surgery |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor   |

## ŞEKİLLER

|  | Sayfa |
|--|-------|
| 2.1. Stomata elektron mikroskopik görünümü   | 4     |
| 2.2. Plevra anatomisi şematize görünüm   | 5     |
| 2.3. Plevra sıvılarında ayırıcı tanı yaklaşımı   | 15    |
| 4.1. Cinsiyete göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri   | 28    |
| 4.2. ECOG performans skoruna göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri   | 30    |
| 4.3. LENT risk kategorilerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri  | 34    |
| 4.4. LENT risk skoru kategorilerine göre 1. , 3. ve 6. ay sonunda<br>sağ kalan hasta yüzdeleri                                   | 35    |
| 4.5. 1 aylık, 3 aylık ve 6 aylık sağkalımları değerlendirmede LENT<br>skoru ve ECOG performans skoru ROC analizi verileri        | 35    |
| 4.6. Basitleştirilmiş-LENT LDH'a göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri   | 39    |
| 4.7. Basitleştirilmiş-LENT ECOG performans skoruna bağlı Kaplan-Meier<br>sağkalım eğrileri                                       | 40    |
| 4.8. Basitleştirilmiş-LENT NLR'ye göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri  | 41    |
| 4.9. Basitleştirilmiş-LENT tümör tipine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri  | 42    |
| 4.10. Basitleştirilmiş-LENT risk kategorilerine göre Kaplan-Meier<br>sağkalım eğrileri   | 45    |
| 4.11. 1 aylık, 3 aylık ve 6 aylık sağkalımları değerlendirmede LENT skoru<br>ve basitleştirilmiş-LENT skoru ROC analizi verileri | 47    |
| 4.12. Zamandan bağımsız sağkalımları değerlendirmede LENT skoru<br>ve basitleştirilmiş-LENT skoru ROC analizi verileri           | 47    |

## TABLOLAR

|   | Sayfa |
|---|-------|
| 2.1. Plevra sıvısının normal içeriği  | 6     |
| 2.2. Light kriterleri   | 7     |
| 2.3. Plevral sıvı oluşum mekanizmaları  | 8     |
| 2.4. Plevral efüzyonun sık görülen nedenleri  | 9     |
| 2.5. Plevral sıvının görünümüne göre tanı yaklaşımı   | 10    |
| 2.6. Plevral efüzyonların görülme sıklığı   | 11    |
| 2.7. Torasentez sonrası muhtemel tanılar  | 12    |
| 2.8. Düşük pH'lı sıvılar  | 14    |
| 2.9. Malign plevral sıvı oluşum mekanizmaları   | 17    |
| 3.1. ECOG performans skoru  | 24    |
| 3.2. LENT skorlaması  | 25    |
| 4.1. Hastaların genel özellikleri   | 27    |
| 4.2. Kaplan-Meier yöntemiyle cinsiyete göre ortanca sağkalım süresi,<br>standart hata ve %95 güven aralık değerleri               | 27    |
| 4.3. Hastaların plevral sıvı ve serum laboratuvar değerleri   | 29    |
| 4.4. Kaplan-Meier yöntemiyle ECOG performans skoru dağılımları,<br>ortanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralık değerleri | 30    |
| 4.5. Tümör tiplerine göre hastaların dağılımı ve tümör tiplerinin<br>cinsiyete göre dağılımı                                      | 31    |
| 4.6. Tümör tiplerine göre ortanca sağkalım değerleri, standart sapma<br>ve %95 güven aralıkları                                   | 32    |
| 4.7. Kaplan-Meier yöntemiyle tümör tipi risk grubuna göre<br>ortanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralıkları             | 32    |

|   | Sayfa |
|---|-------|
| 4.8. Kaplan-Meier yöntemiyle LENT risk kategorisine göre ortanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralığı değerleri                                  | 33    |
| 4.9. LENT risk kategorilerinin sağkalım üzerine etkisini gösteren Cox regresyon analizi sonuçları   | 34    |
| 4.10. Çok Değişkenli Cox Regresyonu analizi ile mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi   | 36    |
| 4.11. LENT skoru alt grupları ve plevral sıvı pH değişkeninin Çok Değişkenli Cox Regresyonu ile sağkalım ilişkilerinin değerlendirilmesi                  | 37    |
| 4.12. Basitleştirilmiş-LENT skorlaması için belirlenen parametreler ve risk kategorileri  | 38    |
| 4.13. Kaplan-Meier yöntemiyle basitleştirilmiş-LENT plevral sıvı LDH ortanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralığı değerleri                      | 39    |
| 4.14. Kaplan-Meier yöntemiyle Basitleştirilmiş-LENT ECOG performans skoru ortanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralıkları değerleri              | 40    |
| 4.15. Kaplan-Meier yöntemiyle basitleştirilmiş -LENT NLR'ye göre ortanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralığı değerleri                          | 41    |
| 4.16. Kaplan-Meier yöntemiyle basitleştirilmiş -LENT tümör risk grubuna göre ortanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralıkları değerleri           | 43    |
| 4.17. Basitleştirilmiş -LENT skoru alt gruplarının çok değişkenli Cox regresyonu analizi ile sağkalım ilişkilerinin değerlendirilmesi                     | 44    |
| 4.18. Kaplan-Meier yöntemiyle basitleştirilmiş-LENT Risk kategorilerine göre grupların ortanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralıkları değerleri | 44    |
| 4.19. Basitleştirilmiş-LENT Risk kategorilerinin bonferroni yöntemiyle post-hoc testi değerleri   | 45    |
| 4.20. Basitleştirilmiş -LENT risk kategorilerinin sağkalım üzerine etkisini gösteren Cox regresyon analizi sonuçları.                                     | 46    |

## 1.GİRİŞ

Plevra hastalıkları yaygın bir hastalık grubudur, primer olabileceği gibi pek çok sistemik hastalığın bir yansıması olarak da karşımıza çıkabilir. Yıllık insidansı yaklaşık 360/100.000'tir (1,7). İnsidans hızındaki artışın önemli nedenleri içerisinde; küresel nüfus artışı ve kronik hastalıklar ile malign hastalıklar başta olmak üzere ortalama yaşam süresinin uzamış olması sayılabilir. Bununla birlikte asbest maruziyetinin küresel düzeyde devam etmesi malign plevral mezotelyoma (MPM) ve akciğer kanseri için önemli bir risk faktörü olarak önemini korumaktadır. Bu bulgular ve epidemiyolojik veriler temelinde malign plevral sıvıların (MPS) görülme sıklığı pek çok benign plevral sıvı nedenine göre daha yüksektir ve bu oranlar gittikçe artmaktadır (1). Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kendini göstermektedir.

MPS, kanser tanısı olan hastaların yaklaşık %15'inde görülmektedir (2). MPS plevra yapraklarının malign hücrelerce tutulumu sonucu gelişir. Plevral malignitelerin önemli bir kısmı çeşitli kanserlerin plevraya doğrudan veya dolaylı yayılımları sonucu oluşur. MPM, plevranın primer kanseridir (3, 4). MPM, tüm kanser vakalarının %1'inden azını oluşturan nadir görülen, yüksek mortaliteli bir hastalıktır. İnsidansı çevresel ve mesleksi asbest maruziyeti olan ülkelerde yüksektir. Hastalık oluşumu için temastan sonra 20-40 yıl geçmesi öngörülmektedir. Bu temas mesleksi bir maruziyet sonucu olabilir. Bununla birlikte asbest üreten-tüketen bir tesisin yakınında yaşayan ya da böyle bir tesiste çalışan insanlarla aynı evde yaşayanlar ve erionitten zengin bölgelerde yaşayanlar risk altındaki grupları oluşturmaktadır (5). Çeşitli çalışmalarda BAP1 (Breast Cancer Associated Protein 1) tümör predispozisyon sendromu gibi genetik risk faktörleri de saptanmıştır (6). MPM'nin ortalama sağkalım süresi <10 ay, uygulanan tedavi ve alınan cevaba göre 1 yıllık sağkalım %41 ve 3 yıllık sağkalım %12'dir (7).

Metastatik plevral maligniteler; sık görülmektedir, kanser alt tipine bakılmaksızın evre 4 hastalığın bir göstergesidir ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. MPS'li hastalarda prognozu değerlendirmek amacıyla çeşitli prognostik skorlamalar geliştirilmiştir. Bu amaçla en yaygın kullanılan LENT skorlamasını (plevral sıvı laktat dehidrogenaz, ECOG performans skoru, nötrofil/lenfosit oranı ve tümör tipi) değerlendiren bir çalışmada ortalama sağkalım 136 gün olarak bildirilmiştir. Aynı

çalışmada kanser alt tipine göre ortanca sağkalımın 33 ile 339 gün arasında değiştiği gösterilmiştir (8). MPS'li vakaların çoğu akciğer kanseri, meme kanseri ve lenfomadan kaynaklanmaktadır. Prostat ve kolorektal kanser gibi diğer yaygın kanserlerde plevral metastaza daha düşük oranlarda rastlanmaktadır. Akciğer kanserinde, hastaların %15'inde başvuru sırasında MPS'si vardır ve yaklaşık %40'ında hastalık süresince MPS gelişir (9).

MPS'li hastaların sağkalımlarının tahmin edilmesi çeşitli nedenlerle önemlidir. Beklenen sağkalım süresine göre uygulanacak palyatif invaziv girişimleri önceden belirleyebilmek mümkün olabilir. MPS'li hastaların sağkalımlarının tahmin edilmesinde çeşitli çalışmalarda performans skoru, plevral sıvı pH gibi parametreler elde edilmiştir (10). Tüm bu parametreler MPS'lerin prognozunu belirleyebilmek için LENT skorlaması içinde bir arada toplanmıştır. Büyük bir çoğunluğu LENT skorlamasında bir arada bulunmaktadır. Bu çalışmada MPS'li hastaların sağkalımlarının tahmin edilmesinde LENT skorlamasının geçerlilik ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bununla birlikte plevral sıvı pH'ı gibi çalışılan diğer sıvı ve kan parametrelerinin sağkalım üzerindeki etkisi dolayısıyla da LENT skorlamasının istatistiksel öngörüsünü arttırıp arttıramayacağı da araştırılmaktadır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Plevranın Anatomisi

Plevra, akciğer parankimini, göğüs duvarını, mediasteni ve diyaframı saran seröz bir zarıdır. Plevra; visseral plevra ve parietal plevral olmak üzere ikiye ayrılır. Visseral plevra akciğer parankimini ve interlobar fissürleri sarar. Parietal plevra ise göğüs boşluğunun iç yüzlerini sarar. Parietal plevra sardığı göğüs duvarı izdüşümüne göre kostal, mediastinal ve diyafragmatik parietal plevra olarak adlandırılır. Plevranın iki yaprağı akciğerin hiluslarında birleşir (11).

Parietal ve visseral plevra arasında normalde fizyolojik miktarda plevral sıvı bulunur. Plevra yaprakları arasındaki bu sıvı kayganlaştırıcı bir özellik sağlayarak plevra yaprakları arasındaki sürtünmeyi azaltır. Mediastinal yapılar sağ plevral boşluğu sol plevral boşluktan tamamen ayırır. İki plevral yaprak arasında bulunan plevral boşluk potansiyel bir boşluktur ve içinde sadece ince bir sıvı tabakası bulunur. Plevral hastalıkların gelişmesi veya sistemik hastalıklar sonucu plevral aralıkta sıvı birikmeye başlamasıyla bu potansiyel boşlukta sıvı birikimi olur (11).

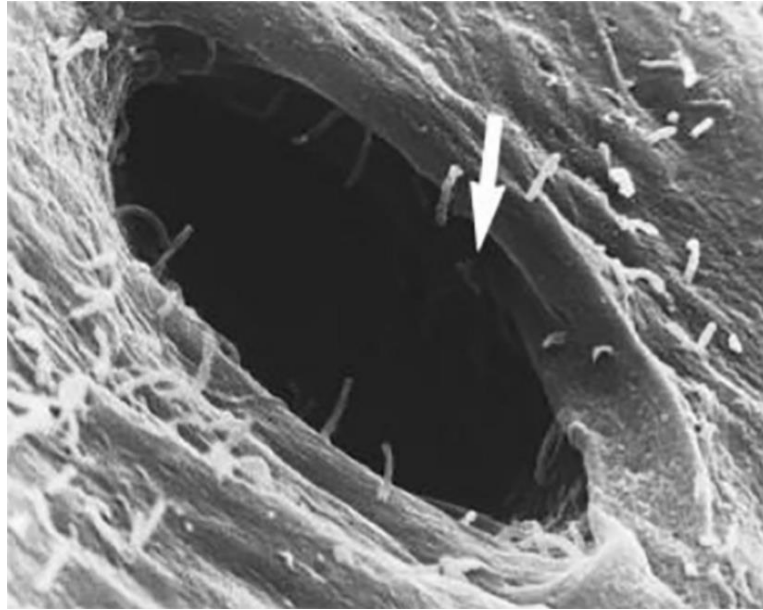
Kostalar ve interkostal boşluklar üzerindeki parietal plevra, tek bir mezotelyal hücre tabakası ile kaplanmış gevşek, düzensiz bağ dokusundan oluşur. Plevra içinde kan damarları, özellikle kılcal damarlar ve lenfatik lakünalar bulunur. Visseral plevra da tek bir mezotelyal hücre tabakası ile kaplıdır. Bu mezotelyal hücrelerin çapı 6-12 µm arasında değişmektedir (12).

Parietal plevranın arteryel kanlanması sistemik kapillerlerden sağlanır. Kostal plevrayı interkostal arterlerin küçük dalları, mediastinal plevrayı perikardiyofrenik arter besler. Diyafragmatik plevra; superior frenik arter ve muskulofrenik arterden beslenir. Visseral plevra bronşial arterden beslenir. Parietal plevranın venöz drenajı vena cava inferior veya brakiosefalik alana boşalan interkostal venlerle drene olur. Visseral plevra venöz drenajı ise pulmoner venler aracılığıyla olur (13).

Mediastinal parietal plevranın lenfatikleri trakeobronşial lenf nodlarına ve mediastinal lenf nodlarına; diyafragmatik plevranın lenfatikleri ise parasternal, orta frenik ve posterior mediastinal lenf bezlerine drene olur. Diyafragmatik plevra dışındaki visseral plevranın lenfatik drenajı, derin pulmoner pleksusa, interlober,

peribronşiyoller bölgede bulunan lenf nodlarına ve hiler alana doğru akar. Üst lobların lenfatik drenajı mediastinal lenf nodlarına olmaktadır. Diyafragmatik parietal plevra ve kostal parietal plevranın lenf drenajı ise, internal mammarian-torasik- arter etrafındaki lenf bezleri yolu ile ön ve arka mediastinal lenf bezlerine doğru akmaktadır (14).

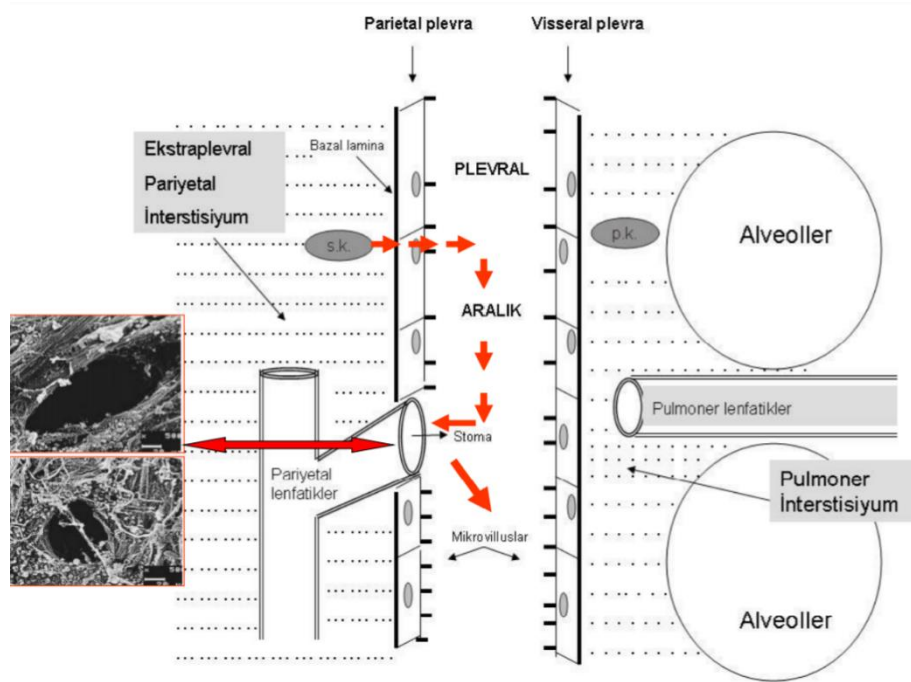
Plevral sıvı oluşumunda normal koşullarda parietal plevradaki vasküler yapılardan sistemik basınç etkisiyle sıvı önce interstisyuma oradan da negatif basınç etkisiyle plevral boşluğa kaçarak oluşur. Plevral aralıkta biriken sıvı parietal plevradaki stomalar aracılığıyla emilir. Plevral sıvı emiliminin önemli bir kısmı bu şekilde meydana gelir. Şekil 2.1'de parietal plevradaki stoma görüntüsü görülmektedir.



Şekil 2.1. Stomata elektron mikroskopik görünümü (15).

Radyoaktif albümin ve işaretli proteinler kullanılarak yapılan deneyler, plevral sıvı sekresyonunun apekte en fazla olduğunu ve emilimin diyaframa ve mediastene doğru arttığını göstermiştir (16). Plevral sıvı plevral boşluktan öncelikle parietal mezotel hücreler arasında bulunan stomalar yoluyla parietal lenfatik kanallara drene olurlar. Parietal lenfatiklerin sayısı diyafram ve mediastende en

yüksektir. Bu stomalar, küçük lenfatik kanallarla birleşerek mediastinal lenf düğümlerine drene olan büyük damarlara drene olurlar. Bu karmaşık lenfatik ağ boyunca tümör hücrelerinden kaynaklanan herhangi bir bozulma veya tıkanıklık, plevral sıvıya neden olabilir. Plevral sıvı birikimi için bu mekanizma, bölgesel lenf düğümlerinin tutulumunun genellikle plevral sıvı varlığı ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar ile de doğrulanmıştır (17).



Şekil 2.2. Plevra anatomisi şematize görünüm (Prof. Dr. Hüseyin Yıldırım arşivinden, kaynak 39' dan değiştirilmiştir).

s.k: Sistemik kapiller p.k: Pulmoner kapiller

## 2.2. Plevranın Fizyolojisi

Plevral boşluk potansiyel bir boşluk olmasıyla birlikte birçok fizyolojik fonksiyona aracılık eder. Plevral yüzeyleri saran az miktarda plevral sıvı ile her iki plevra zarının birbirinin üzerinden kaymasını sağlayarak solunum mekaniğine önemli katkıda bulunur. Plevral aralık, interstisyumdan kaynaklanan akciğer ödemeine karşı ekstrapulmoner bir rezerv alanı oluşturarak pulmoner gaz alışverişini

üzerindeki olumsuz etkiyi azaltır. Fonksiyonel rezidüel kapasitede plevral aralık -3 ile -5 cmH<sub>2</sub>O arasında bir basınca sahiptir, bu da pozitif bir transpulmoner basınç oluşturur ve ekspiryum sonunda akciğerin atelektazisini önler (18).

Tablo 2.1. Plevra sıvısının normal içeriği (11).

|                          |                      |
|--------------------------|----------------------|
| Miktar                   | 0.1-0.3 ml/kg        |
| Hücre/ mm <sup>3</sup>   | 1000-5000            |
| Mezotel hücreleri        | %3-70                |
| Monositler               | %30-75               |
| Lenfositler              | %2-30                |
| Nötrofiller              | %10                  |
| Protein                  | 1-2 g/dl             |
| Albümin                  | %50-70               |
| Glukoz                   | ~ plazma seviyesi    |
| Laktat dehidrogenaz(LDH) | <%50 plazma seviyesi |
| pH                       | ≥ plazma seviyesi    |

Plevral sıvı üretimi, karşıt Starling kuvvetlerindeki dengesizliklerin veya kılcal geçirgenlikteki değişikliklerin bir sonucudur. Sağlıklı plevra, ortalama bir yetişkinde 0.5 ile 17 mL arasında değişen küçük bir sıvı hacmi içerir (19).

Plevral sıvı plevral kılcal damarlardan, pulmoner interstisyumdan, intratorasik lenfatiklerden ve bazen de periton boşluğundan kaynaklanabilir. Deneysel çalışmalar kılcal basınç gradyentinin parietal plevra boyunca visseral plevradan daha fazla olduğunu göstermektedir (20). Bu farkın kısmen hidrostatik basınç gradyentiyle ilişkili olduğu varsayılmaktadır, çünkü visseral plevral kılcal damarları pulmoner venöz sisteme akarken, parietal kılcal damarlar sistemik venöz dolaşıma akar (21). Bir diğer katkıda bulunan faktör, plevral boşluğa interstisyel doku mesafesidir. Sonuç olarak, sağlıklı bireylerdeki çoğu plevral sıvının parietal

plevral kılcal damarlardan kaynaklandığına ve kabaca 6 cmH<sub>2</sub>O'luk net bir basınç gradyentine sahip olduğuna ve ortalama bir yetişkin erkek için bir günde toplam ~12 mL sıvı üretildiğine inanılmaktadır (18,20,22). Genel kabul olarak her iki plevranın sistemik plevral damarlarından plevral boşluğa akan plevral sıvı parietal plevradaki lenfatikler tarafından geri emilir.

Plevral sıvı öncelikle plevral aralıktan lenfatik kanallara açılan parietal stomalar aracılığıyla temizlenir. Plevral sıvılar; plevral sıvı/serum LDH ve protein oranlarına dayanan Light kriterleri kullanılarak eksüdatif ve transüdatif sıvı olarak ayrılır (23). Eksüdatif plevral efüzyonlar aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılarken transüdatif efüzyonlar hiçbirini karşılamaz Tablo 1 (24).

Tablo 2.2. Light kriterleri (11).

|   |               |
|---|---------------|
| Plevra sıvısı / serum protein > 0.5                                 | <b>EKSÜDA</b> |
| Plevra sıvısı / serum LDH > 0.6                                     |               |
| Plevra sıvısı LDH > Serum LDH normal aralığının üst sınırının 2/3'ü |               |

Transüdatif sıvılar zaman zaman Light kriterlerine göre; özellikle konjestif kalp yetmezliği durumundaki diürezden sonra eksüda olarak sınıflandırılabilir. Yüksek serum veya plevral N-terminal pro-beyin natriüretik peptidi (NT-pro BNP) >1500 pg/ dL ve >1,2 g/dL serum - plevral albümin gradyanı bu “psödo-eksüda” transüda olarak doğru bir şekilde tanımlayabilir (25). Plevral sıvı üretim hızı plevranın emici kapasitesini geçtiğinde efüzyonlar oluşur. Transüdatif efüzyonlar hidrostatik basınçlardaki değişiklikler tarafından yönlendirilir. Spesifik olarak, intravasküler hidrostatik basınç arttıkça, başlangıçta ödem oluşumunu ve sıvının interstisyel boşluğa kaymasını destekleyen artan bir gradyan vardır. Pulmoner hipertansiyonu olanlarda, plevral efüzyon varlığının yüksek sağ atriyal basınçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, yüksek sistemik venöz basıncın parietal kılcal damarlar arasında daha yüksek bir hidrostatik kuvvet oluşturarak plevral efüzyonlara neden olduğuna inanılmaktadır. Bu mekanizmaların aksine, ekstratorasik kaynaklı efüzyonlar da ortaya çıkabilir. Örneğin, hepatik hidrotoraks,

diyafragmadaki kusurlar, sirozlu hastalarda assitlerin plevral boşluğa yerleşmesine izin verdiğinde ortaya çıkar (26).

Eksüdatif efüzyonlar genellikle lokal inflamasyon ve vasküler geçirgenlikteki değişikliklerden kaynaklanır. Bu değişikliklere interlökin (IL)-2, IL-6, TNF- $\alpha$  (tümör nekroz faktörü- $\alpha$ ) ve TGF- $\beta$  (Transforming growth factor-beta) gibi bir takım sitokinler aracılık ederek plevral efüzyon oluşmasına neden olur. Enfeksiyonlar, pulmoner emboli ve malignite de benzer mekanizmalar yoluyla geçirgenlikte artışla sonuçlanan lokal sitokin salınımına ve eksüdatif efüzyonlara neden olabilir (27). Akut pankreatitli hastalar, iltihaplı pankreastaki damarların geçirgenliğinin artmasından sonra assit olarak ortaya çıkan ve daha sonra gözenekler yoluyla diyaframı geçen eksüdatif efüzyonlar geliştirebilir (28). Diyaframın lokal enflamasyonu da katkıda bulunabilir (subfrenik apse, hepatik apse ve dalak apsesi olan hastalarda görüldüğü gibi). Benzer şekilde, Meigs sendromunda da batındaki asitin diyafragmatik defekt aracılığıyla plevral boşluğa geçerek eksüdatif sıvı geliştirdiğine inanılmaktadır (29).

Plevral aralık yüksek potansiyel kapasiteli, düşük basınçlı olduğundan plevral efüzyonlar yaygındır ve çok çeşitli etiyolojilere sahiptir; efüzyonlar plevral membranlardan, torasik veya abdominal organlardan kaynaklanabilir.

### 2.2.1.Plevral Efüzyon Oluşum Mekanizmaları

Sağlıklı kişilerde 0.1-0.2 mL/kg oranında fizyolojik düzeyde plevral sıvı bulunur. Patolojik düzeyde plevral efüzyon gelişebilmesi için plevral sıvı oluşumunun, plevral sıvı emilim kapasitesinin üstüne çıkması gerekmektedir.

Tablo 2.3. Plevral sıvı oluşum mekanizmaları.

|  |
|--|
| -Mikrovasküler geçirgenliğin artması                   |
| -Mikrovasküler dolaşımdaki hidrostatik basıncın artışı |
| -Mikrovasküler dolaşımdaki onkotik basınç azalması     |
| -Plevral basınç azalması                               |
| -Periton boşluğundan transdiyafragmatik sıvı geçişi    |
| -İyatrojenik, travmatik: Ductus thoracicus yaralanması |
| -Plevra boşluğunun lenfatik drenajının bozulması       |

Böyle bir durumda plevral boşlukta aşırı sıvı birikimi olur. Bu durum aşırı plevral sıvı üretimi veya plevral sıvı emilim bozukluğu kaynaklı olabileceği gibi her ikisi birlikte de görülebilir (11).

Tablo 2.4.Plevral efüzyonun sık görülen nedenleri (11,24).

|   |  |
|---|--|
| <p><b>TRANSÜDATİF PLEVRAL EFÜZYONLAR</b></p> <p>Konjestif kalp yetmezliği</p> <p>Siroz</p> <p>Nefrotik sendrom</p> <p>Glomerülonefrit</p> <p>Böbrek yetmezliği</p> <p>Ürinotoraks</p> <p>Hipoalbuminemi</p> <p>Atelektazi</p> <p>Sarkoidoz</p> <p>Pulmoner emboli</p> <p>Vena cava superior sendromu</p> <p>Meigs sendromu</p> <p>Konstrüktif perikardit</p> <p><b>EKSÜDATİF PLEVRAL EFÜZYONLAR</b></p> <p><b>Neoplastik Hastalıklar</b></p> <p>Metastatik hastalık (akciğer, meme)</p> <p>Mezotelyoma</p> <p>Lenfoma</p> <p><b>İnfeksiyöz Hastalıklar</b></p> <p>Bakteriyel infeksiyonlar</p> <p>Tüberküloz</p> <p><b>Pulmoner Emboli (PE)</b></p> <p><b>Kardiyovasküler Hastalıklar</b></p> <p>Koroner arter bypass cerrahisi</p> | <p><b>Gastrointestinal Hastalıklar</b></p> <p>Pankreas hastalıkları (panreatit, psödokist)</p> <p>Subfrenik apse</p> <p>Özefagus perforasyonu</p> <p><b>Kollajen Vasküler Hastalıklar</b></p> <p>Romatoid plörezi</p> <p>Sistemik lupus eritematozus</p> <p>İlaca bağlı lupus</p> <p><b>Kadın Hastalıkları ve Doğum</b></p> <p>Overin hiperstimülasyon sendromu</p> <p>Postpartum plevral efüzyon</p> <p>Meigs sendromu</p> <p><b>Lenfatik Sistem Hastalıkları</b></p> <p>Şilotoraks</p> <p>Lenfanjiyomiyomatozis</p> <p><b>İlaçlara Bağlı Plevra Hastalıkları</b></p> <p>Nitrofurantoin</p> <p>Dantrolen</p> <p>Klozapin</p> <p><b>Diğer Hastalıklar</b></p> <p>Asbeste maruz kalma</p> <p>Akciğer transplantasyonu</p> <p>Torakotomi</p> <p>İyatrojenik plevral efüzyonlar</p> <p><b>İdiyopatik Plevral Efüzyonlar</b></p> |
|---|--|

Plevra sıvı oluşum mekanizmalarında starling kuvvetleri önemlidir. Starling hipotezine göre plevral sıvının yarı geçirgen bir zardan geçişi, zarın iki tarafındaki osmotik ve hidrostatik basınçlara bağlıdır. Mezotel tabakasıyla örtülmüş plevral yüzeyler için plevral sıvı geçişinde temel bariyer plevral kapillerlerin endotelidir. Starling kuvvetlerindeki bir dengesizlik sonucu plevral boşlukta aşırı su ve protein birikir. Bu oluşan plevral sıvı lenfatikler tarafından uzaklaştırılmazsa plevral boşlukta birikir (30).

### 2.3.Plevral Sıvının Görünümü

Plevral sıvının genel görünümü daima tanımlanmalı ve kokusu not edilmelidir. Plevral sıvı kötü kokuyorsa, hastanın plevral boşlukta bakteriyel bir enfeksiyonu vardır. Sıvı idrar gibi kokuyorsa, hastanın muhtemelen bir ürinotoraksı vardır.

Tablo 2.5.Plevral sıvının görünümüne göre tanı yaklaşımı (11,24).

| Görünüm                         | Tanı                                  |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Beyaz- açık sarı renkli, berrak | Transüdatif efüzyon                   |
| Saman sarısı, fibrin ağları     | Tüberküloz                            |
| Visköz, bordo kırmızısı         | Malign mezotelyoma                    |
| Çikolata sosu                   | Amip absesi                           |
| Siyah                           | Aspergillosis                         |
| Sarımsı- yeşil                  | Romatoid plörezi                      |
| Koyu yeşil                      | Biliotoraks                           |
| Hemorajik                       | Travma, malignite, akciğer enfarktüsü |
| Beyaz                           | Şilotoraks, psödoşilotoraks, ampiyem  |
| Pü                              | Ampiyem                               |
| Gıda parçacıkları               | Özofagus rüptürü                      |
| Bulanık görünüm                 | Artmış hücre içeriği, lipidler        |
| Pütrid kokusu                   | Anaerobik infeksiyon                  |
| İdrar kokusu                    | Ürinotoraks                           |



Plevral sıvı kanlı ise, plevral sıvı hematokrit değeri elde edilmelidir. Plevral sıvı hematokriti periferik kanın %50'sinden büyükse, hastanın hemotoraksı vardır ve göğüs tüpü takılması düşünülmelidir. Plevral sıvı hematokriti %1'den azsa, plevral sıvıdaki kanın klinik önemi yoktur. Plevral sıvı hematokriti %1 ile %50 arasındaysa, hastanın büyük olasılıkla malign plevral hastalığı, PE veya travmatik olarak indüklenen bir plevral efüzyondan kaynaklanmaktadır (31).

Tablo 2.6. Plevral efüzyonların görülme sıklığı (11,24,32).

| <b>Plevral efüzyon</b>         | <b>İnsidans</b> | <b>%</b> |
|--------------------------------|-----------------|----------|
| Konjestif kalp yetmezliği      | 500.000         | 36       |
| Parapnömonik efüzyon           | 300.000         | 22       |
| Malign plevral efüzyon         | 200.000         | 14.5     |
| Akciğer                        | 60.000          |          |
| Meme                           | 50.000          |          |
| Lenfoma                        | 40.000          |          |
| Diğer                          | 50.000          |          |
| Pulmoner emboli                | 150.000         | 11       |
| Viral hastalık                 | 100.000         | 7        |
| Koroner arter bypass cerrahisi | 50.000          | 3.6      |
| Siroz (asit)                   | 50.000          | 3.6      |
| Gastrointestinal hastalık      | 25.000          | 1.8      |
| Tüberküloz                     | 2.500           | 0.18     |
| Mezotelyoma                    | 2.300           | 0.17     |
| Asbestoz                       | 2.000           | 0.15     |

Tablo 2.7. Torasentez sonrası muhtemel tanılar (11,24).

|                         |  |  |
|-------------------------|--|--|
| Beyaz küre sayısı       | >10.000/ mm <sup>3</sup>               | Parapnömonik efüzyon, PE, pankreatit, kollajen doku hastalığı                          |
| Nötrofil                | >% 50                                  | Akut plevral infeksiyon, pulmoner infarkt  |
| Lenfosit                | >% 50                                  | Kronik plevral hadiseler, malignite ve tüberküloz                                      |
| Eozinofil               | >% 10                                  | Plevral boşlukta hava ve kan olması  |
| Sitoloji                | Atipik hücreler                        | Malignite  |
| Gram yayma ve kültür    | Mikroorganizma +                       | Plevral infeksiyon   |
| ARB yayma ve kültür     | M. tuberculosis                        | Tüberküloz   |
| Glukoz                  | <60 mg/dl                              | Parapnömonik efüzyon, malignite, tüberküloz, kollajen doku hastalığı, özefagus rüptürü |
| Hematokrit              | Kan hematokritinin %50'sinden fazla    | Hemotoraks   |
| ADA (Adenozin deaminaz) | >40 IU/L                               | Tüberküloz, ampiyem, lenfoma   |
| Amilaz                  | Plevral sıvı amilazı >serum amilazı    | Pankreatit, özefagus rüptür  |
| Kreatinin               | Plevral sıvı kreatinin>serum kreatinin | Ürinotoraks  |
| NT-proBNP               | >1500 pg/ml                            | Kalp yetmezliği  |
| pH                      | <7,2                                   | Komplike parapnömonik efüzyon, özefagus rüptür, malignite                              |
| Trigliserid             | >110 mg/dl (veya şilomikron +)         | Şilotoraks   |
| Kolesterol              | >200 mg/dl, kolesterol/TG>1            | Psödoşilotoraks  |

PE: Pulmoner emboli ADA: Adenozin deaminaz TG: Trigliserid

NT-proBNP: N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide

Plevral sıvı bulanık, sütlü veya kanlıysa, sıvı santrifüjlenmelidir. Plevral sıvı başlangıçta elde edildiğinde bulanıksa ve bulanıklık santrifüj ile temizlenirse, bulanıklık plevral sıvıdaki hücreler veya döküntülerden kaynaklanır; santrifüjlendikten sonra bulanıklık devam ederse, hastada muhtemelen bir şilotoraks veya psödoşilotoraks vardır. Şilotoraks ile hastalık süreci akutur, plevral yüzeyler kalınlaşmaz, kolesterol kristalleri yoktur ve plevral sıvı trigliserit seviyesi genellikle 110 mg/dL'nin üzerindedir. Psödoşilotoraksta ise hastalık süreci genellikle kroniktir, plevral yüzeyler genellikle kalınlaşır, kolesterol kristalleri olabilir ve plevral sıvı trigliserit seviyesi genellikle yükselmez (31).

#### **2.4.Plevral Sıvı Sitolojisi**

Tanı konmamış eksüdatif plevral efüzyonu olan her hastadan plevral sıvı sitopatolojisi çalışılmalıdır. İlk plevral sıvı sitolojisi plevral maligniteye sekonder gelişen sıvılarda %60 oranında pozitif görülmektedir. Üç ayrı sitoloji örneği çalışılırsa, plevral malignitelere %90'a kadar pozitif sitopatoloji elde edilir. Plevral sıvının sitolojik çalışmasının malign bir plevral efüzyon tanısı koyduğu vakaların oranı %40-87 arasında değişmektedir (33,34).

Plevral sıvılarda pozitif sitoloji oranları tümör tipine bağlıdır. Hodgkin hastalığı olan hastaların %25'inden azında sitoloji pozitifken, adenokarsinomlu hastaların %84 gibi büyük çoğunluğunda pozitif sitoloji vardır (34). Her ilave numuneyle, daha eski dejenere hücreler önceki torasentezler aracılığıyla büyük ölçüde uzaklaştırıldığından daha yüksek oranda taze hücre sağlayarak tanı verimini kısmen artırabilir. Torakoskopi sırasında, analiz için daha fazla taze hücre toplayarak plevral lavajın tanısız verimi arttırdığı saptanmıştır (35).

Pozitif tanılarının yüzdesi açıkça sitoloğun becerisine ve deneyimine bağlıdır. Malign hücrelerin immünohistokimyasal belirteçleri, bir tanıyı doğrulamak ve tümör tipini belirtmek için kullanılır, birçok yeni belirteç kullanılabilir ve optimal tanı etkinliği için paneller de kullanılır (36,37).

#### **2.5. Plevral Sıvı pH Analizi**

Plevral sıvı pH'ı birçok sebeple asidite oluşturup 7.20'nin altına düşebilir (Tablo 2.8). Plevral sıvı pH'ının azalması, plevral boşlukta laktik asit ve

karbondioksit birikiminden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Plevral sıvı pH'ı parapnömonik efüzyonlu hastalarda göğüs tüplerinin takılıp takılmayacağını belirlemede çok değerlidir (38). Plevral sıvı pH'ındaki bir düşüş, sıvının drenajını gerektirir. Plevral sıvı pH'ının rutin ölçümü öncelikle parapnömonik efüzyonlu hastalarda önerilir.

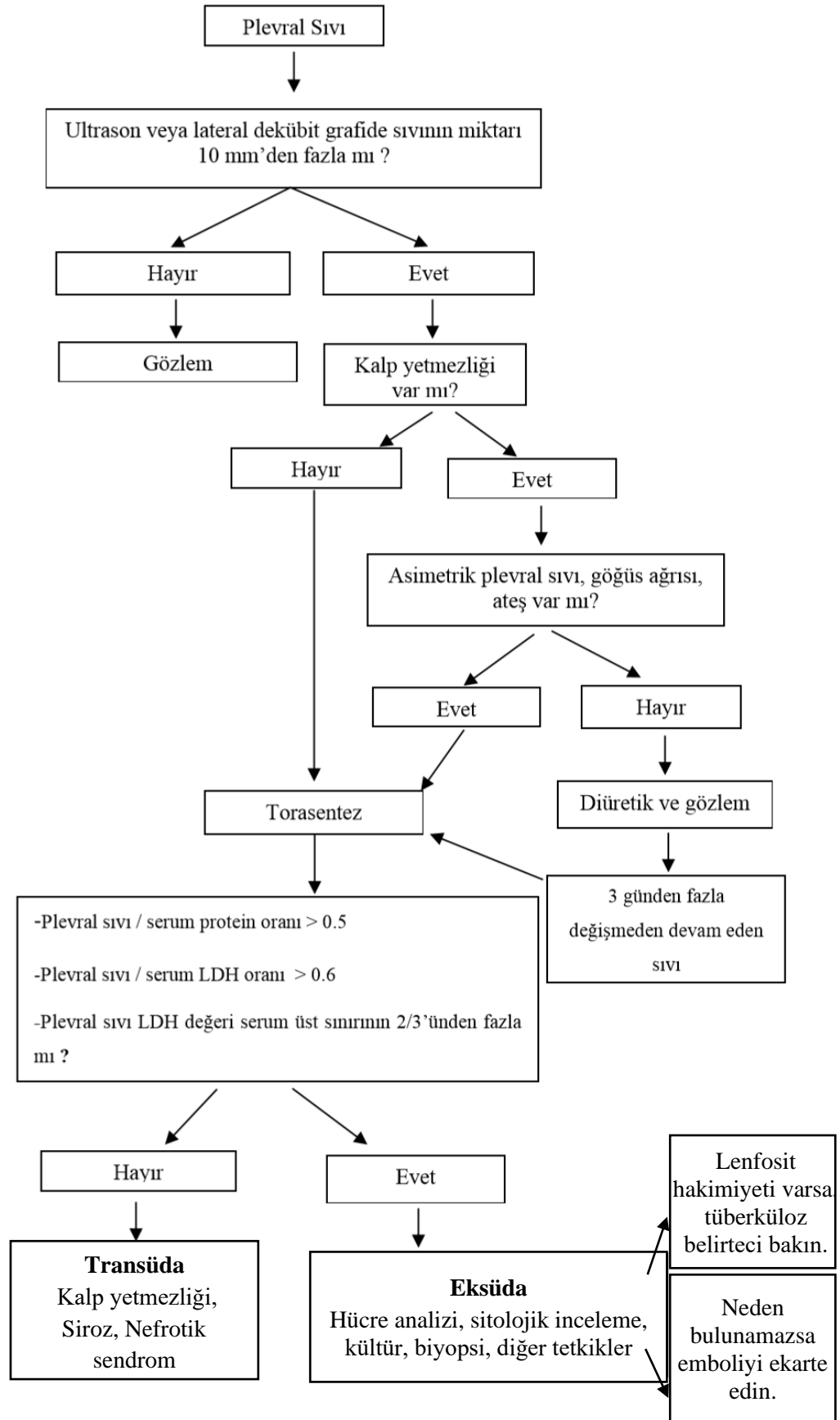
Tablo 2.8. Düşük pH'lı sıvılar (11).

|                               |                    |
|-------------------------------|--------------------|
| Kompleks parapnömonik efüzyon | Özefagus rüptürü   |
| Romatoid plörezi              | Tüberküloz plörezi |
| Malign plevral sıvı           | Hemotoraks         |
| Sistemik asidoz               | Paragonimiaz       |
| Lupus plörezi                 | Ürinotoraks        |

## 2.6.Malign Plevral Sıvılar

Plevranın primer malignitesine ya da plevraya metastaz yapmış olan malignitelerin direkt etkisiyle MPS' ler oluşur. Paramalign plevral sıvılarda ise, plevranın malign tutulumu söz konusu değildir. Malign hastalığın indirekt etkisiyle-atelektazi- transüda vafındaki sıvılardan oluşur.

Eksüdatif plevral sıvıların en sık nedenlerinden biri MPS' lerdir. Eksüdatif plevral sıvıların %24-42'sini MPS'ler oluşturmaktadır. Tüm sıvıların 1/6'sını MPS'ler oluşturmaktadır (39). MPS'lerin yaklaşık %10 kadarında primer tanıya ulaşılamamaktadır (11). Sistemik antitümör tedavilerindeki gelişmeler birçok hastanın daha uzun yaşamasını sağladığı için, MPS sıklığı artmaktadır (40). Plevra metastazlarında malign hücreler mezotelyal tabaka ve submezotelyal tabakaya yayılırlar. Bu da mezotelde kalınlaşma ve fibrozise neden olur böylece submezotelyal alanda kollajen birikimi gelişir (17). Plevral sıvıların ayırıcı tanısı Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Plevra sıvılarında ayırıcı tanı yaklaşımı (41).

### **2.6.1.Malign Plevral Sıvıların Etiyolojisi**

Plevral malignitelerin çok önemli bölümü metastazlardan kaynaklanmaktadır. Plevranın primer maligniteleri yaklaşık %2-3 civarındadır. MPS'nin en sık nedenleri akciğer kanseri, meme kanseri ve lenfomadır. MPM ülkemizde MPS'lerin önemli nedenlerden biridir. MPM en sık görülen primer plevral malignitedir. MPM sıklığı asbest ve erionitin çevresel maruziyetine bağlı olarak bölgesel olarak da değişiklik göstermektedir.

Akciğer kanseri MPS'lerin önde gelen nedenidir. Akciğer kanserli hastaların tanı anında yaklaşık %15'inde plevral efüzyon vardır. Bununla birlikte, akciğer kanseri olan hastaların hastalık süresince en az %50'sinde plevral efüzyon gelişir. Plevral efüzyonlar tüm akciğer kanserlerinde görülür ancak adenokarsinomda daha sık görülür (11). Küçük hücreli akciğer karsinomu olan hastalarda plevral efüzyon insidansı daha düşüktür (42). Metastatik meme kanserine bağlı MPS, akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen nedendir. Yapılan çalışmalarda meme kanseri tanısı olan hastaların yaklaşık yarısında MPS gelişmekte ve bunların da önemli bir kısmı lenfanjitik yayılımla oluşmaktadır. Meme kanseri tanısını takiben yaklaşık 2-5 yıl içerisinde MPS gelişmektedir (11,43).

Lenfomalar, MPS'lerin en sık üçüncü nedenidir (44). Başvuru sırasında insidansı %7-21 arasında değişmektedir (45). Hodgkin hastalığında görülen efüzyonların %3'ü şilotoraktır. Hodgkin dışı lenfomada başvuruda bildirilen plevral efüzyon insidansı %6-50 arasında değişmektedir (45,46).

### **2.6.2.Malign Plevral Sıvıların Patogenezi**

Malignitesi olan hastalarda plevral efüzyon gelişiminden sorumlu olabilecek birkaç farklı mekanizma vardır. MPS'nin oluşmasında lenfatik obstrüksiyon önemli bir nedendir ancak tek başına malign sıvıları açıklamak için yeterli değildir. Lenfatik obstrüksiyona ek olarak vasküler permeabilite artışı önemli nedenlerden biridir. MPS'lerin neredeyse her zaman eksüda vasfında olması da bunu desteklemektedir.

MPS'li hastalarda plevral boşluktan drene olan ortalama protein miktarı, tüberküloz, PE veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalara oranla daha azdır. Bu azalmış lenfatik drenaj iki ayrı mekanizma ile ortaya çıkabilir. Birincisi, sıvı plevral

boşluğu parietal plevranın lenfatik damarlarındaki stomalardan terk ettiğinden, bu stomaları tıkayan parietal plevra metastazları sıvı klerensini azaltabilir. İkincisi, parietal plevranın lenfatik damarları esas olarak mediastinal lenf düğümleri yoluyla boşalır. Bu nedenle, mediastinal lenf düğümlerinin malign tutulumu plevrall boşluğun lenfatik klerensini azaltabilir. Malign tümörler ayrıca torasik kanalı tıkayarak plevrall efüzyon üretebilir, bu durumda ortaya çıkan plevrall efüzyon bir şilotoraktır (11).

Tablo 2.9. Malign plevrall sıvı oluşum mekanizmaları (11).

|  |
|--|
| <p style="text-align: center;"><b>Direkt etki</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Artmış permeabilite yapan plevrall metastazlar</li> <li>○ Plevrall lenfatik damarları tıkayan plevra metastazları</li> <li>○ Mediastinal lenf nodu tutulumuna bağlı azalmış plevrall lenfatik drenaj</li> <li>○ Duktus torasicus tıkanması (şilotoraks)</li> <li>○ Bronşial obstrüksiyon-atelektazi-(azalmış plevrall basınç)</li> <li>○ Perikardiyal tutulum</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>İndirekt etki</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hipoproteinemi</li> <li>○ Postobstrüktif pnömoni</li> <li>○ Pulmoner emboli</li> <li>○ Radyoterapi sonrası</li> </ul> |
|--|

Malign hastalığı olan hastalarda tüm plevrall efüzyonlar malignitenin plevrall tutulumu ile ilişkili değildir. Kısmen veya tamamen tıkalı bir bronşun distalinde postobstrüktif pnömoniye sekonder parapnömonik efüzyon oluşturabilir. Pulmoner emboli insidansı malign hastalığı olan hastalarda daha yüksektir ve emboli sıklıkla eksüdatif plevrall efüzyonlara neden olur.

### 2.6.3.Malign Plevrall Sıvılarda Klinik

MPS’li hastaların %50’sinden fazlasında nefes darlığı ön plandadır. Kanserin kendisinden kaynaklanan kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık eşlik edebilir. Ateşlenme

ve göğüs ağrısı nefes darlığından sonra sık görülen semptomlardır.

#### 2.6.4. Malign Plevral Sıvılarda Tanı

MPS tanısı, plevral sıvı veya plevranın kendisinde malign hücreler gösterilerek konur. Çoğu durumda, bu plevral sıvının sitolojik incelemesi veya plevranın biyopsisi ile yapılır. Plevral maligniteyi göstermenin en pratik yolu plevral sıvı sitolojisidir. MPS tanısı koymada plevral sıvı sitolojisinin tanı değeri %40-87 arasında değişmektedir (47).

Sitoloji tanı değeri primer tümöre bağlıdır. Metastatik adenokarsinom vakalarının çoğu plevral sıvı sitolojisi ile teşhis edilebilir ancak tümörün primer bölgesi genellikle tanımlanamaz. Skuamöz hücreli karsinomda plevral efüzyonlar genellikle bronş obstrüksiyonu veya lenfatik blokajdan kaynaklandığı için pozitif sitoloji oranı daha azdır (11).

MPS'lerde düşük plevral sıvı glukoz seviyesi, hastanın plevral boşlukta yüksek bir tümör yüküne sahip olduğunu gösterir. Düşük glukozlu plevral efüzyonu olan hastalarda sitoloji ve plevra biyopsisinin pozitif olma olasılığı daha yüksektir (48). Büyük tümör yükü nedeniyle, plevral sıvı glukoz düzeyi düşük olan hastalar daha kötü prognoza sahiptir (49). Malign plevral efüzyonu olan hastaların yaklaşık üçte birinde plevral sıvı pH'ı 7.3'ün altındadır. Plevral sıvı pH düzeyi düşük olan hastalar da düşük plevral glukoz seviyesine sahip olma eğilimindedir. Daha büyük bir tümör yüküne sahiptirler, pozitif plevral sıvı sitolojisi ve plevral biyopsiye sahip olma olasılıkları daha yüksektir (11, 49).

Plevranın iğne biyopsisi ile MPS tanısı konulabilir. Malign plevral hastalığı olan hastalarda pozitif plevral biyopsilerin yüzdesi %39-75 arasında değişmektedir. Genel olarak, plevral sıvı sitolojisi plevral malignite tanısında plevral biyopsiden daha üstündür. Plevral biyopsinin, plevra sitolojisinden daha düşük tanısal değerinin olmasının sebebi malign plevral hastalığı olan hastaların yaklaşık %50'sinde kostal parietal plevranın tutulmamasıdır (50).

Eksüdatif plevral efüzyonu olan birçok hastada ilk tanısal torasentezden tanı gelmez. Bu durumda, toraks BT taraması önerilir. BT taraması ile pulmoner emboli gösterilirse, efüzyonun etiyolojisi belirlenir. Parankimal anormallikler varsa,



bronkoskopi yapılmalıdır. BT taraması mezotelyoma düşündürüyorsa, tanıyı koymak için BT kılavuzluğunda iğne biyopsisi veya torakoskopi yapılmalıdır. BT taramasında sadece plevral sıvı varsa, hastaya yaklaşım klinik tablo ile belirlenmelidir. Hastanın öyküsünde kanser düşündürecek bir şey yoksa ve hastanın semptomları düzeliyorsa, birkaç hafta boyunca hasta gözlemlenebilir çünkü bu hastaların sadece küçük bir kısmında malign plevral hastalık vardır. Alternatif olarak, hastanın semptomları kötüleşiyorsa veya klinik tabloda malignite gösteren bir bulgu varsa, torakoskopi yapılmalıdır (11).

### **2.6.5. Malign Plevral Sıvılarda Prognoz**

MPS'si olan hastaların prognozu iyi değildir. MPS'li hastalarda beklenen medyan sağkalım bir yılın altındadır (8, 51). Beklenen yaşam süresini etkileyen en önemli faktör tümörün kaynağıdır (49). Hastaların prognozunu belirlemede çok önemli olan ikinci faktör de performans skorudur. Burrows ve ark. çalışmasında Karnofsky Performans Skoru(KPS) 30'dan düşük olan hastaların medyan sağkalımının 34 gün, KPS skoru 70'ten yüksek olan hastaların medyan sağkalımının 395 gün olduğunu bildirmiştir (52). Kötü prognoz ile ilişkili diğer faktörler, plevral sıvı pH seviyesinin 7.20'nin altında, plevral sıvı glukoz seviyesinin 60 mg/dL'nin altında olması ve plevral sıvı LDH düzeyinin serum normal değerinin üst sınırının iki katından fazla olması sayılabilir (53).

### **2.6.6. Malign Plevral Sıvılarda Tedavi**

MPS'nin varlığı, malignitenin cerrahi olarak tedavi edilemeyeceğini gösterir. Öncelikle primer lezyonun yeri belirlenmelidir. Çoğunlukla, plevral efüzyon tanımlandığında primerin yeri zaten bilinir. Primer bilinmiyorsa, tümörün kaynağı araştırılmalıdır. Primer tümörü tanımlamanın ana nedeni sistemik kemoterapinin endike olup olmadığına karar vermektir. Hastanın kemoterapiye cevap vermeyen bir tümörü varsa, plevral sıvıya palyatif bir yaklaşım düşünülmelidir. Hastanın şilotoraksı varsa, mediastene radyoterapi uygulanmalıdır. Semptomların plevral efüzyonla ilişkisi belirsizse, semptomatik MPS'ye ilk tedavi yaklaşımı olarak terapötik torasentez önerilmektedir (54). Terapötik torasentez sonrası plevral sıvı ve semptom nüksü sık görülmektedir. Bu aşamadan sonraki tedavi stratejisine karar verirken hasta prognozu önemlidir. Yaşam beklentisi kısa olduğunda, evde geçirilen

zamanı en üst düzeye çıkarmak genellikle amaçlanır. Düşkün hastalar için, tekrarlayan terapötik torasentez, ayaktan ve minimal invaziv bir yaklaşım sağlayan bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, düzenli drenaj gerektiren yüksek hacimli plevral sıvı birikimi ile ilişkili tümörü olan hastalarda, kalıcı plevral kateter (KPK), yaşamın son birkaç haftasında bile daha pratik bir yaklaşım sağlayabilir. Öngörülen yaşam beklentisinin bir ayı geçtiği durumlarda, en iyi tedavi yaklaşımı olarak tekrarlayan plevral aspirasyon önerilmemektedir ve tekrarlayan invaziv plevral girişimden kaçınmak için kesin seçenekler düşünülmelidir (51). Plevral sıvı birikimini kontrol etmek için iki temel tedavi şekli, KPK yerleştirilmesi ve plöredezis yapılmasıdır.

Plevral sıvı birikimini önlemek için kimyasal bir ajanla plöredezisi indüklemek etkili ve iyi tolere edilebilen bir yöntemdir (3). Sadece dispneik olan ve terapötik torasentezden sonra dispnesi düzelen hastalar sıvı alımı için aday olarak düşünülmelidir. Hasta plevral efüzyondan semptomatik değilse, tedavi önerilmez. Semptom üretmeyen küçük efüzyonlu hastaların çoğu asla semptomatik olmaz (55). Plöredezis denenmeden önce mediastenın göğüs radyografisindeki konumuna bakılmalıdır mediasten efüzyonun olduğu tarafa doğru kaymışsa, plöredezis girişiminden önce bronkoskopi yapılmalıdır, çünkü hastanın bronşunun tıkanmış olması muhtemeldir. Tıkanmış bronş varlığı, plöredezis için bir kontrendikasyondur. Göğüs tüpü yerleştirildikten sonra akciğer genişlemezse, plöredezis denenmemelidir (56). Bu hastalar KPK veya pleuroperitoneal şant ile tedavi edilebilir.

Talk hem etkili olması hem de ucuz olması nedeniyle plöredezis amacıyla sık kullanılmaktadır (57). Talk, iki yolla uygulanabilir ilk olarak talk bulamaç olarak verilebileceği gibi doğrudan plevral yüzeye talk pudraj olarak torakoskopik uygulama ile verilebilir. Talk bulamacı talk pudraj ile karşılaştırılan çalışmalarda birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (58). KPK'ler kimyasal plöredezise alternatif bir yaklaşım sağlar, böylece uzun süreli tünelli kataterle düzenli, aralıklı sıvı drenajını kolaylaştırır. Özellikle ekspansiyon olamayan akciğeri olan hastalar için tercih edilen bir tedavidir. KPK, kimyasal plöredezis ile karşılaştırılabilir dispne kontrol başarısı gösterilmiştir (54,59,60).

Plevral tümör kitlesinin plevral sıvı kontrolü amacıyla malign mezotelyomalı

hastalarda tümör debulkingi için video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile uygulanan parsiyel plörektomi ile plöredezis uygulanan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark görülmemektedir. Bununla birlikte cerrahiye sekonder komplikasyon oranları plöredezise oranla belirgin bir artış göstermektedir. Bu nedenle plevral sıvı kontrolü için talk plöredezis cerrahiye üstündür (61).

MPS tedavi seçeneğini belirlerken prognozu, performansı, tuzak akciğer varlığı ve sıvı yerleşimi gibi değişkenler dikkate alınarak en avantajlı yöntemler tercih edilmelidir. Malign plevral efüzyon prognozu kötüdür. Bu nedenle palyatif tedaviyle semptomların azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmalıdır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 01.07.2018-01.07.2020 tarihleri arasında plevral sıvı nedeniyle değerlendirilen ve sonuçta MPS tanısı alan 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 06.08.2019 tarih 05 karar sayısı ile onay alındı. Çalışmaya katılan kişilerin kimlikleri gizli tutulmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki şekilde belirlendi;

a-Hasta yaş grubu 18-80 arası olması.

b-Konvansiyonel radyolojide plevra sıvısı görünümü olması.

c-Torasentez yapılmış olması.

d-Plevral sıvı sitolojik değerlendirmesinde veya klinik-radyolojik olarak malign plevral sıvı olması.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterlerini;

a-18 yaş altı veya 80 yaş üzeri hastalar

b-Klinik radyolojik bulgularla plevral sıvı tespit edilemeyen hastalar

c-Benign etyolojili plevral sıvılar

Çalışmaya MPS tanısı olan hastalar alındı. Tanı sürecinde hastaların patoloji verileriyle birlikte epidemiyolojik verileri, klinik ve radyolojik bulguları da dikkate alındı.

Tüm hastaların başvuru döneminde ECOG performans skoru, radyolojik bulgular, MPS tanı tarihi, çalışmanın tamamlanma tarihine kadar ölen hastaların ölüm tarihleri, MPS ile sağkalım süreleri, tümör tipleri, akciğer kanseri hastalarında genetik mutasyon varlığı (EGFR, ALK, ROS-1), kan ve plevral sıvı laboratuvar değerleri ile LENT skorları kayıt edildi.

Çalışmamız prospektif metodolojik bir çalışma olup Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır. Hastalarda tanı amaçlı uygulanan tüm işlemler için bilgilendirilmiş onam formu doldurulmuştur.

### **3.2. Akciğer Grafisi**

Hastaların ilk başvurusunda posteroanterior ve yan akciğer grafileri çekildi. Her iki radyolojik görüntülere göre plevral sıvının yeri ve miktarı ile akciğer ve plevradaki anormal bulgular değerlendirildi.

### **3.3. Toraks Ultrasonografisi**

Tüm hastalar toraks ultrasonografisi (USG) ile değerlendirildi. Plevral sıvının varlığı, boyutu ve loküle sıvı-serbest sıvı ayrımı yapıldı. Pariyetal plevral kalınlaşmanın  $\geq 1$  cm olması, nodüler plevral kalınlaşma, visseral plevral kalınlaşma, diafragmatik plevral kalınlaşmanın  $\geq 7$  mm olması ve diafragmatik nodüllerin varlığı gibi bulgular USG görüş açısına giren alanlarda malign tutulum açısından değerlendirildi.

### **3.4. Laboratuvar**

Tarafımıza başvuran hastaların tümüne hastanemizin biyokimya laboratuvarında hemogram, hemostaz ve biyokimya tetkikleri (protein, albümin, LDH, glukoz içerecek şekilde) çalışıldı. Kolesterol, glukoz, albümin, protein ve LDH testleri için kan örneklerinde çalışıldı.

### **3.5. Plevral Sıvı İncelemeleri**

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara tanısal torasentez yapıldı. Tüm hastaların plevral sıvı örneklerinden hastanemizin biyokimya laboratuvarında hücre sayımı ve yayması, LDH, protein, albümin, glukoz, pH ve kolesterol çalışıldı.

Eş zamanlı olarak tüm hastalar için en az 40 cc plevral sıvı sitoloji örneği patoloji laboratuvarına gönderildi.

### **3.6. ECOG Performans Skoru**

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group tarafından geliştirilmiştir. Onkoloji hastalarında, hastalığın performans üzerindeki etkisini değerlendirmek

amacıyla kullanılır, aynı zamanda malign hastalığa sahip hastalarda tedavi seçenekleri için yol göstericidir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. ECOG Performans Skoru.

| Skor | Karakter   |
|------|--|
| 0    | Asemptomatik, aktif  |
| 1    | Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlılık  |
| 2    | Semptomatik ancak günlük aktivitelerini yapabiliyor  |
| 3    | Gündüz saatlerinin yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.<br>Günlük aktivitelerini yapmakta zorlanıyor. |
| 4    | Kendi bakımını yapamıyor ve yatağa bağımlı   |

### 3.7. LENT Skorlaması

Malign plevral sıvılı hastalarda beklenen yaşam süresinin tahmin edilebilmesi amacıyla LENT skorlaması geliştirilmiştir.

MPS'li hastalarda beklenen yaşam süresi plevral sıvıya yönelik uygulanacak palyatif tedavi yöntemini belirlemek için önemlidir. Bunun için birçok parametre kullanılmakta ve bir kısmı LENT skorlamasında bir araya getirilmiştir. LENT skorlamasında; hastanın ECOG PS'si, plevral sıvı LDH değeri, kan nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve tümör histolojik alt tipleri puanlanır. Bu puanlamanın sonucunda üç alt grup oluşur; düşük riskli grup, orta riskli grup ve yüksek riskli grup olarak ayrılır. Risk grubu arttıkça beklenen sağkalım süresi azalır.

Tablo 3.2. LENT skorlaması (8).

|                             | Parametre                     | Skor |
|-----------------------------|-------------------------------|------|
| <b>L</b>                    | LDH plevral sıvı düzeyi(IU/L) |      |
|                             | <1500                         | 0    |
|                             | >1500                         | 1    |
| <b>E</b>                    | ECOG performans skoru         |      |
|                             | 0                             | 0    |
|                             | 1                             | 1    |
|                             | 2                             | 2    |
|                             | 3-4                           | 3    |
| <b>N</b>                    | Nötrofil/Lenfosit oranı(NLR)  |      |
|                             | <9                            | 0    |
|                             | >9                            | 1    |
| <b>T</b>                    | Tümör tipi                    |      |
|                             | Düşük riskli tümör tipleri    | 0    |
|                             | ○ Malign mezotelyoma          |      |
|                             | ○ Hematolojik malignite       |      |
|                             | Orta riskli tümör tipleri     | 1    |
|                             | ○ Meme kanseri                |      |
| ○ Jinekolojik kanser        |                               |      |
| ○ Renal hücreli kanser      |                               |      |
| Yüksek riskli tümör tipleri | 2                             |      |
| ○ Akciğer kanseri           |                               |      |
| ○ Diğer tümör tipleri       |                               |      |
| Risk kategorisi             | Toplam skor                   |      |
| Düşük risk                  | 0-1                           |      |
| Orta risk                   | 2-4                           |      |
| Yüksek risk                 | 5-7                           |      |

LDH: Laktat dehidrogenaz      ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

### 3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS 21 ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait özet değerler ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR) olarak gösterildi. Kategorik değişkenlere ait özet değerler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Sağkalım eğrileri Kaplan Meier yöntemi ile oluşturuldu. Belirlenen grupların sağkalım eğrileri ise log-rank testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım süresini etkilemesi beklenen potansiyel risk faktörleri Cox Regresyon Modeli ile araştırıldı. Mortaliteyi etkileyen risk faktörleri geriye yönelik seçim (backward method) yöntemi ile belirlendi. Mortalite göstergesi olarak önerilen laboratuvar değişkenleri için uygun kesim noktası ve eğri altında kalan alan (AUC) ROC Eęrisi analizi ile elde edildi. Analiz sonucu  $p < 0.05$  olarak elde edilen sonuçlar anlamlı kabul edildi. Cox modellerinin concordance uyumu Harrell's C indeksi ile değerlendirildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya kliniğimize başvuran ve çeşitli yöntemlerle MPS tanısı konulan 115 hasta dahil edildi. Hastaların 49'u (%42.6) kadın ve 66'sı (%57.4) erkek cinsiyetten oluşuyordu. Hastaların yaş ortalaması 64.97 ( $\pm 11.61$ ) idi. Takip süresince 86 (%74.8) hasta öldü. Ortalama takip süresi 236 gündü. Takip süresince sağkalan hastalarda en kısa takip süresi 113 gündü. Hastaların genel özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.Hastaların genel özellikleri.

| Değişkenler           | Toplam<br>(n=115) |
|-----------------------|-------------------|
| Yaş (yıl)             | 64.97 $\pm$ 11.61 |
| Cinsiyet, n (%)       |                   |
| Kadın                 | 49 (42.6)         |
| Erkek                 | 66 (57.4)         |
| ECOG PS<br>(ortalama) | 2.37              |

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score

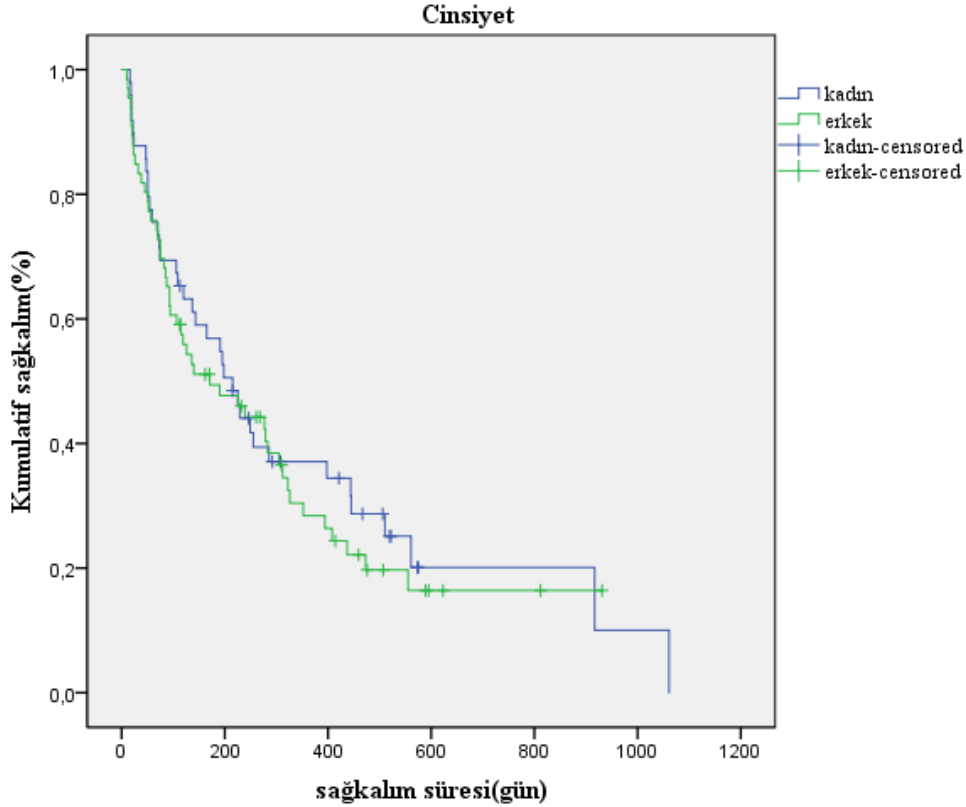
Tablo 4.2. Kaplan-Meier yöntemiyle cinsiyete göre ortanca sağkalım süresi, standart hata ve %95 güven aralık değerleri.

| Cinsiyet         | Ortanca sağkalım<br>süresi (gün) | Standart hata | %95 GA        |
|------------------|----------------------------------|---------------|---------------|
| Kadın<br>(n=49)  | 215.00                           | 35.89         | 144.64-285.35 |
| Erkek<br>(n=66)  | 171.00                           | 63.97         | 45.61-296.39  |
| Genel<br>(n=115) | 195.00                           | 41.22         | 114.19-275.80 |

İstatistiki karşılaştırma: Log rank  $\chi^2 = 0.32$ , p=0.568

GA: Güven aralıkları

Cinsiyete göre ortanca sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Kadın ve erkek cinsiyet arasında ortanca sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Log rank  $\chi^2=0.32$ ,  $p=0.568$ ). Cinsiyete bağlı Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Cinsiyete göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri.

Hastaların plevra sıvılarından LDH, albümin, protein, glukoz, kolesterol ve pH parametreleri çalışıldı. Hastaların serum örneklerinden de LDH, albümin, protein, glukoz ve tam kan sayımı çalışıldı. Bu verilerin ortalama, ortanca ve standart sapma değerleri Tablo 4.3’te görülmektedir.

Serum tam kan sayımından elde edilen NLR ortalama değeri 6.35 ve ortanca değeri 4.50 olarak hesaplandı. NLR, hastaların 17’sinde (%14.8)  $>9$  ve hastaların 98’inde (%85.2)  $<9$ ’du (LENT skorlamasında NLR kestirim değeri 9 olarak alındığı için).

Tablo 4.3. Hastaların plevral sıvı ve serum laboratuvar değerleri.

| Laboratuvar özellikleri | Ortalama | Ortanca(IQR)           | SD ( $\pm$ ) |
|-------------------------|----------|------------------------|--------------|
| Sıvı LDH, IU/L          | 372.04   | 215.0 (149-383)        | 518.42       |
| Sıvı Albümin, g/dL      | 2.34     | 2.40 (1.8-2.9)         | 0.68         |
| Sıvı Protein, g/dL      | 3.94     | 4.0 (3.15-4.7)         | 1.14         |
| Sıvı Glukoz, mg/dL      | 108.49   | 106.0 (87.5-129.5)     | 43.56        |
| Sıvı Kolesterol, mg/dL  | 70.26    | 70.0 (48.5-88)         | 30.51        |
| Sıvı pH                 | 7.36     | 7.40 (7.33-7.43)       | 0.12         |
| Serum LDH, IU/L         | 316.47   | 257.50 (204.25-357.75) | 179.64       |
| Serum Albümin, g/dL     | 3.51     | 3.59 (3.10-3.91)       | 0.59         |
| Serum Protein, g/dL     | 6.40     | 6.40 (5.77-6.99)       | 1.01         |
| Serum Glukoz, mg/dL     | 115.89   | 105.0 (91.0-133.0)     | 44.91        |
| Serum NLR               | 6.35     | 4.50 (3.15-6.94)       | 6.42         |

SD: Standart sapma LDH: Laktat dehidrogenaz NLR: Nötrofil/lenfosit oranı IQR: Çeyrekler açıklığı

Hastaların radyolojik olarak 101'inde (%87.7) plevral sıvı tek taraflı iken 14'ünde (%12.2) plevral sıvı iki taraflıydı. Light kriterlerine göre 8 (%6) hastanın plevral sıvısı transüdayla 107'si (%94) eksüdayla uyumluydu. Hastalarımızdan bir tanesinin plevral sıvı LDH değeri 1500 IU/L'nin üstünde saptanırken diğer tüm hastalarda LDH seviyesi 1500'ün altındaydı (LENT skorlamasında LDH için kestirim değeri 1500 olarak alındığı için).

Hastaların ECOG PS değerlendirmeleri ve ortanca sağkalım süreleri Tablo 4.4'te belirtildi. ECOG PS'si '0' olan hasta sayısı 5 (%4.3) olarak saptandı. Bu grup, diğer gruplara göre hasta sayısı daha azdı bu nedenle ECOG PS '0' ve '1' olanlar birleştirildi. Hastaların ortanca sağkalım süreleri değerlendirildiğinde ECOG PS'si arttıkça sağkalım süresi azalmaktaydı (Log rank  $\chi^2=25.07$ ,  $p<0.001$ ). ECOG PS'ye göre sağkalım eğrileri Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Hastaların tümör tiplerine göre dağılımı ve tümör tiplerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir. En sık akciğer kanseri görülmüştür. Akciğer kanseri tanımlı hastalar büyük oranda (%75.9) erkek cinsiyetten oluşuyordu.

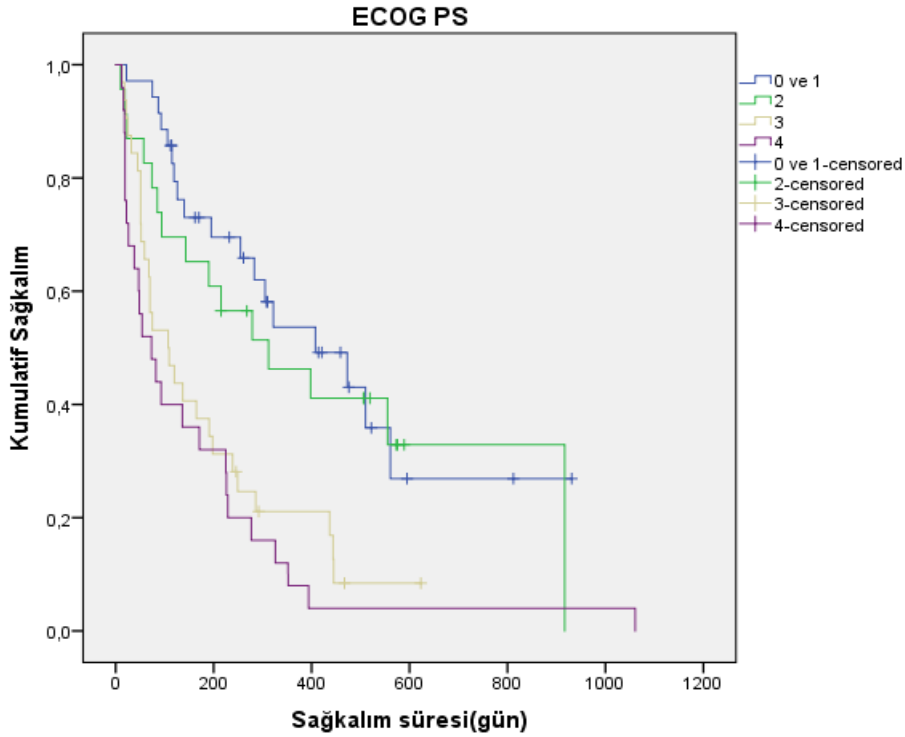
Tablo 4.4. Kaplan-Meier yöntemiyle ECOG performans skoru dağılımları, ortalama sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralık değerleri.

| ECOG PS | n (%)     | Ortalama<br>Sağkalım (gün) | SD (±) | %95 GA        |
|---------|-----------|----------------------------|--------|---------------|
| 0-1     | 35 (30.0) | 408                        | 107.21 | 197.86-618.13 |
| 2       | 23 (20.0) | 312                        | 127.15 | 62.77-561.23  |
| 3       | 32 (27.8) | 107                        | 35.35  | 37.70-176.29  |
| 4       | 25 (21.7) | 73                         | 28.31  | 114.19-275.80 |
| Tümü    | 115(100)  | 195                        | 41.22  | 114.19-275.80 |

İstatistiksel karşılaştırma: Log rank  $\chi^2=25.07$ ,  $p<0.001$

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score SD: Standart sapma

GA: Güven aralıkları



Şekil 4.2. ECOG performans skoruna göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri.

Tablo 4.5. Tümör tiplerine göre hastaların dağılımı ve tümör tiplerinin cinsiyete göre dağılımı.

| Tümör tipi               | n (%)     | Kadın (%) | Erkek (%) |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Malign mezotelyoma       | 16 (13.9) | 9 (56.3)  | 7 (43.7)  |
| Hematolojik maligniteler | 9 (7.8)   | 5 (55.6)  | 4 (44.4)  |
| Meme kanseri             | 8 (7.0)   | 8 (100)   | 0 (0)     |
| Jinekolojik maligniteler | 6 (5.2)   | 6 (100)   | 0 (0)     |
| Renal hücreli kanser     | 3 (2.6)   | 1 (33.3)  | 2 (66.6)  |
| Akciğer kanseri          | 54 (47.0) | 13 (24.1) | 41 (75.9) |
| Diğer maligniteler*      | 19 (16.5) | 7 (36.8)  | 12 (63.2) |
| Tümü                     | 115 (100) | 49 (42.6) | 66 (57.4) |

\*GİS(Mide kanseri, kolanjioselüler kanser, pankreas kanseri, kolorektal kanser), prostat kanseri, malign melanom ve epitelyal hemanjioendotelyoma vs.

Tümör tiplerinin ortanca sağkalım değerlendirilmesi Tablo 4.6'da gösterilmektedir. Malign mezotelyomalı hastalarda ortanca sağkalım 444 gün, hematolojik malignensili hastalarda 255 gün olarak saptanmıştır. Tüm maligniteler için genel ortanca sağkalım süresi 195 gündür ve malign mezotelyoma ile hematolojik malignensiler dışındaki kanserlerin ortanca sağkalım süreleri bunun altındadır.

LENT skorlamasında tümör tiplerine göre düşük risk grubunda MPM ve hematolojik maligniteler, orta risk grubunda meme kanseri, jinekolojik kanserler ve renal hücreli kanserler, yüksek risk grubunda ise akciğer kanserleri ve diğer kanserler (GİS kanserleri, prostat kanseri, vasküler kanser ve malign melanom vs.) bulunmaktadır. Bu tümör risk gruplarının ortanca sağkalım değerleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Tümör tiplerine göre ortalama sağkalım değerleri, standart sapma ve %95 güven aralıkları.

| Tümör tipi               | n (%)     | Ortanca sağkalım | SD ( $\pm$ ) | %95 GA        |
|--------------------------|-----------|------------------|--------------|---------------|
| Malign mezotelyoma       | 16 (13.9) | 444              | 188.83       | 73.88-814.11  |
| Hematolojik maligniteler | 9 (7.8)   | 255              | -            | -             |
| Meme kanseri             | 8 (7)     | 191              | 59.39        | 74.58-307.41  |
| Jinekolojik kanserler    | 6 (5.2)   | 143              | 37.35        | 69.78-216.21  |
| Renal hücreli kanser     | 3 (2.6)   | 82               | 25.31        | 32.39-131.61  |
| Akciğer kanseri          | 54 (47)   | 140              | 90.63        | 0-317.64      |
| Diğer kanserler*         | 19 (16.5) | 136              | 41.59        | 54.48-217.51  |
| Tümü                     | 115 (100) | 195              | 41.22        | 114.19-275.80 |

\*GİS(Mide kanseri, kolanjioselüler kanser, pankreas kanseri, kolorektal kanser), prostat kanseri, vasküler kanser ve malign melanom vs.

Tablo 4.7. Kaplan-Meier yöntemiyle tümör tipi risk grubuna göre ortalama sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralıkları.

| Tümör tipi risk grubu | n (%)     | Ortanca sağkalım | SD ( $\pm$ ) | %95 GA        |
|-----------------------|-----------|------------------|--------------|---------------|
| Düşük risk            | 25 (21.7) | 444              | 164.88       | 120.83-767.16 |
| Orta risk             | 17 (14.8) | 191              | 37.73        | 117.05-264.95 |
| Yüksek risk           | 73 (63.5) | 140              | 51.21        | 39.61-240.38  |
| Tüm kanserler         | 115(100)  | 195              | 41.22        | 114.19-275.80 |

İstatistiki karşılaştırma: Log rank  $\chi^2=4.04$ ,  $p=0.132$

SD: Standart sapma GA: Güven aralıkları

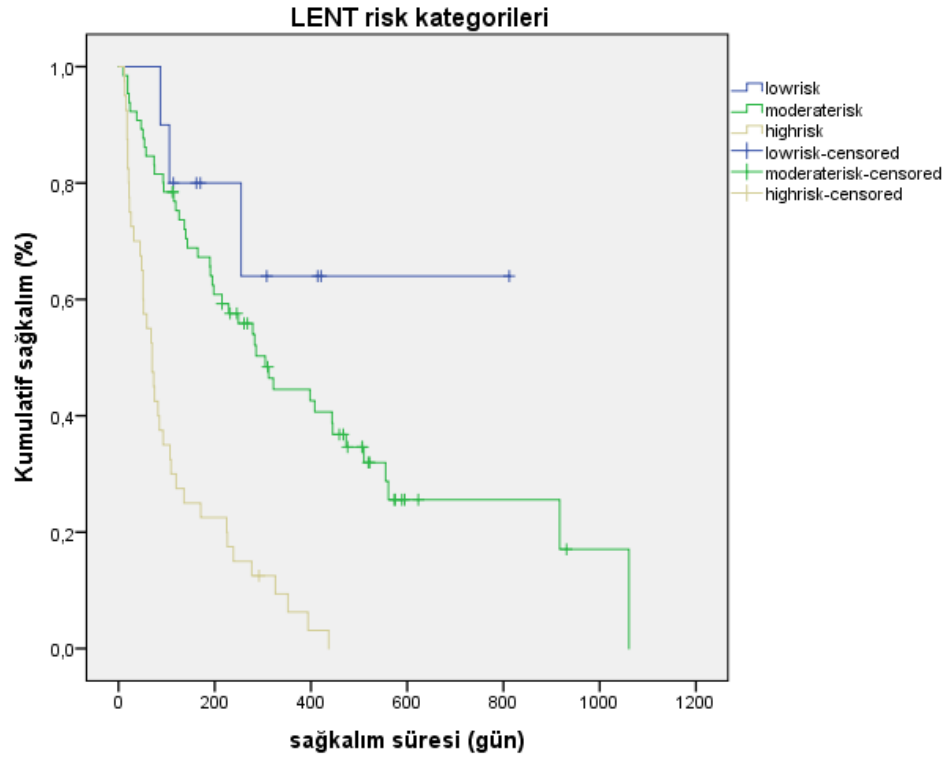
Çeşitli parametreler temelinde oluşturulan LENT skorlamasına göre üç risk kategorisi (düşük, orta, yüksek) bildirilmiştir. Risk kategorilerine göre ortalama sağkalım değerleri Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Düşük risk grubunda ortalama sağkalım  $579 \pm 110.43$  gündür ancak bu gruptaki sansürlü veriler nedeniyle ortalama sağkalım hesaplanamamıştır. Orta risk kategorisinde ortalama sağkalım 305 gün ve yüksek risk kategorisinde ortalama sağkalım 70 gün olarak hesaplanmıştır (Log rank  $\chi^2=40.71$ ,  $p<0.001$ ). LENT risk kategorilerine göre sağkalım eğrileri Şekil 4.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Kaplan-Meier yöntemiyle LENT risk kategorisine göre ortalama sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralığı değerleri.

| LENT risk kategorisi | Toplam skor | n (%)     | Ortanca sağkalım | SD ( $\pm$ ) | %95 GA        |
|----------------------|-------------|-----------|------------------|--------------|---------------|
| Düşük                | 0-1         | 10 (8.7)  | -                | -            | -             |
| Orta                 | 2-4         | 65 (56.5) | 305              | 41.54        | 223.57-386.42 |
| Yüksek               | 5-7         | 40 (34.8) | 70               | 11.05        | 48.33-91.66   |
| Tüm kanserler        | Tümü        | 115 (100) | 195              | 41.22        | 114.19-275.80 |

İstatistiki karşılaştırma: Log rank  $\chi^2=40.71$ ,  $p<0.001$

LENT risk kategorilerinin Cox regresyon analizi ile yapılan değerlendirmesinde skorlamanın sağkalımı tahmin etmede anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Risk kategorilerinde yapılan Cox regresyon analizi sonuçları Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Alt kategoriler arasında yapılan analizlerde düşük-orta risk grupları arasında sağkalım süresinde anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.26$ ). Buna karşılık düşük risk grubu ve yüksek risk grubu arasında sağkalım süresi açısından anlamlı [hazard oranı (%95 güven aralıkları değeri) 7.25 (2.23-23.62)] farklılık saptandı ( $p=0.001$ ).



Şekil 4.3. LENT risk kategorilerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri.

Tablo 4.9. LENT risk kategorilerinin sağkalım üzerine etkisini gösteren Cox regresyon analizi sonuçları.

| Risk kategorileri     | Hazard Oranı | %95 güven aralıkları | p değeri         |
|-----------------------|--------------|----------------------|------------------|
| Düşük risk (Referans) |              |                      |                  |
| Orta risk             | 1.96         | 0.60-6.34            | 0.26             |
| Yüksek risk           | 7.25         | 2.23-23.62           | <b>&lt;0.001</b> |

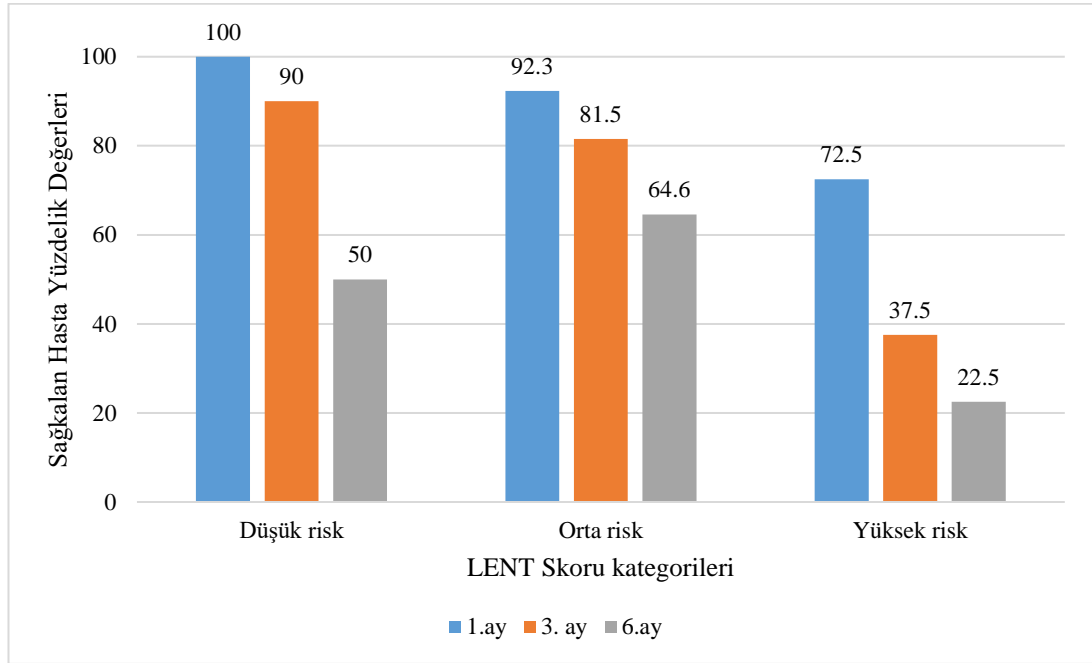
LENT risk kategorisinin model p değeri <0.001

LENT risk kategorisi yükseldikçe mortalitede artışa paralel olarak sağ kalan hasta sayılarında azalma tespit edildi. Bunu gösteren grafikler Şekil 4.4.'te gösterilmiştir.

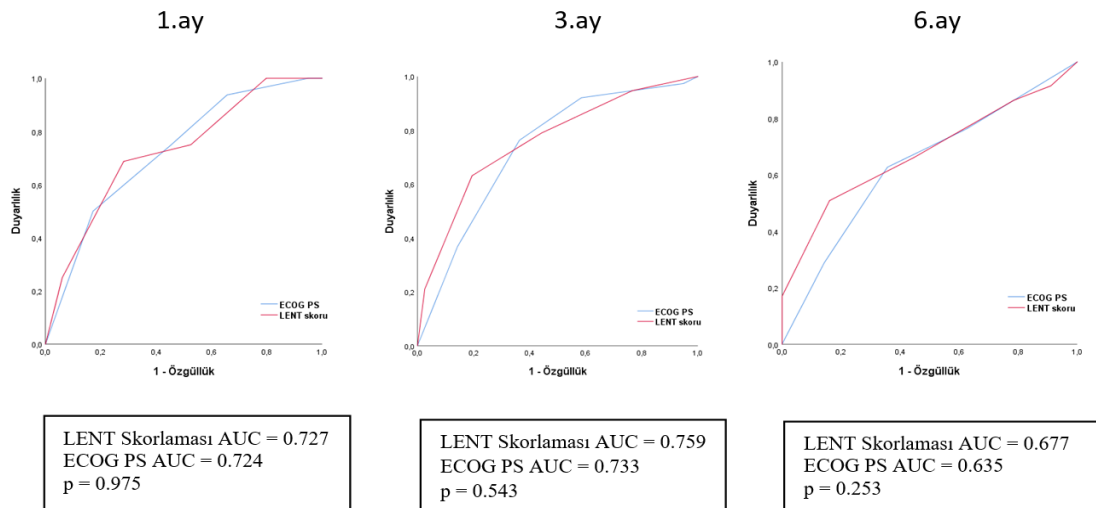
Sağkalım sürelerini tahmin etmede LENT skoru ile ECOG PS'nin etkinliğini



değerlendirmek amacıyla 1.ay, 3.ay ve 6.ay sağkalımları ROC analizi ile karşılaştırıldı. Her üç zaman diliminde de LENT skoru ve ECOG PS arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (1.ay  $p=0.975$ , 3.ay  $p=0.543$ , 6.ay  $p=0.253$ ) (Şekil 4.5).



Şekil 4.4. LENT risk skoru kategorilerine göre 1. , 3. ve 6. ay sonunda sağ kalan hasta yüzdeleri.



Şekil 4.5. 1 aylık, 3 aylık ve 6 aylık sağkalımları değerlendirmede LENT skoru ve ECOG performans skoru ROC analizi verileri.

MPS'li hastaların sağkalım süresine etkisi olduğu düşünülen ve değerlendirilmeye alınan biyokimyasal-hematolojik değişkenler çok değişkenli Cox regresyon analizine tabi tutulmuştur (Tablo 4.10). Plevral sıvı glukoz değeri dışındaki değişkenlerin p değerleri anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.10. Çok Değişkenli Cox Regresyonu analizi ile mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi.

| Değişkenler          | Hazard Oranı | %95 güven aralıkları | p değeri         |
|----------------------|--------------|----------------------|------------------|
| Plevral sıvı LDH     | 1.000        | 1.000-1.001          | <b>0.019</b>     |
| Kan NLR              | 1.081        | 1.049-1.113          | <b>&lt;0.001</b> |
| Plevral sıvı pH      | 0.059        | 0.006-0.542          | <b>0.012</b>     |
| Plevral sıvı albumin | 0.598        | 0.430-0.832          | <b>0.002</b>     |
| Plevral sıvı glukoz  | 1.002        | 0.994-1.009          | 0.643            |

Model p değeri <0.001

LDH: Laktat dehidrogenaz NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

MPS'li hastaların sağkalımlarının değerlendirilmesini araştıran çeşitli çalışmalarda pleural sıvı pH'ı ile beklenen yaşam süreleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (62). Bu nedenle çalışmamızın amaçlarından biri olan LENT skoruna pleural sıvı pH'ının eklenmesinin tanısal kazancı artırıp artırmayacağı araştırılmıştır. Plevral sıvı pH değişkeninin LENT skor modeline dahil edilerek yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde pleural sıvı pH için p değeri 0.227 olarak hesaplandı (Tablo 4.11). Model birçok farklı şekilde çeşitli parametrelerin ilavesiyle modifiye edildi ancak pleural sıvı pH, glukoz ve albümin değişkenlerinin mortaliteye etkisi saptanmadı.

Tablo 4.11. LENT skoru alt grupları ve plevral sıvı pH değişkeninin Çok Değişkenli Cox Regresyonu ile sağkalım ilişkilerinin değerlendirilmesi.

| Değişkenler      | Hazard Oranı | %95 güven aralıkları | p değeri         |
|------------------|--------------|----------------------|------------------|
| Plevral sıvı LDH | 1.000        | 1.000-1.001          | 0.278            |
| Kan NLR          | 1.071        | 1.039-1.103          | <b>&lt;0.001</b> |
| Plevral sıvı pH  | 0.337        | 0.058-1.970          | 0.227            |
| ECOG PS          | 1.445        | 1.176-1.776          | <b>&lt;0.001</b> |
| Tümör tipi       | 1.120        | 1.003-1.251          | <b>0.044</b>     |

Model p değeri **<0.001**

LDH: Laktat dehidrogenaz NLR: Nötrofil/lenfosit oranı ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score

#### ***Basitleştirilmiş-LENT skorlaması***

Hasta popülasyonumuz üzerinde yaptığımız değerlendirmeler ve literatür araştırmaları ışığında LENT skorlamasına alternatif olması açısından basitleştirilmiş-LENT skorlaması için parametreler oluşturduk. Bu skorlamadaki en büyük değişiklikler; çalıştığımız laboratuvarın referans değerleri temelinde LDH için yeni kestirim değeri belirlenmesi, tümör alt tipleri hesaplanan ortanca yaşam süresinin altında veya üstünde olup olmamasına göre düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrılması ve akciğer kanserleri genetik mutasyonları temelinde risk gruplarına dahil edildi (Tablo 4.12). Yeni geliştirdiğimiz basitleştirilmiş-LENT skorlaması ile bazı değişkenlerde daha az seçenekle birlikte daha güçlü ayırıcılık özelliği taşıyan kestirim değerleri belirlendi.

Basitleştirilmiş-LENT skoru için plevral sıvı LDH kestirim değeri literatür araştırmaları ve yaptığımız istatistiksel değerlendirmeler doğrultusunda 250 IU/L olarak belirlenmiştir. Bu skorlama modelinde yer alan ve yeni kestirim değeri belirlenen plevral sıvı LDH değerine göre ortanca sağkalım değerlendirmesi Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Düşük-yüksek plevral sıvı LDH değerlerine sahip hasta gruplarında ortanca sağkalım sürelerine bakıldığında anlamlı farklılık saptandı (249-

119 gün Log rank  $\chi^2=3.92$ ,  $p=0.048$ ). Basitleştirilmiş-LENT plevral sıvı LDH'a göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Basitleştirilmiş-LENT skorlaması için belirlenen parametreler ve risk kategorileri.

|                 | Parametre   | Skor |
|-----------------|---|------|
| <b>L</b>        | LDH plevral sıvı düzeyi(IU/L)   |      |
|                 | <250  | 0    |
|                 | >250  | 1    |
| <b>E</b>        | ECOG performans skoru   |      |
|                 | $\leq 2$  | 0    |
|                 | >2  | 1    |
| <b>N</b>        | Nötrofil/Lenfosit oranı(NLR)  |      |
|                 | <3.85   | 0    |
|                 | >3.85   | 1    |
| <b>T</b>        | Tümör tipi  |      |
|                 | Düşük riskli tümör tipleri <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malign mezotelyoma</li> <li>○ Hematolojik maligniteler</li> <li>○ EGFR pozitif Akciğer Adenokanser</li> </ul> | 0    |
|                 | Yüksek riskli tümör tipleri <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diğer tüm maligniteler</li> </ul>  | 1    |
| Risk kategorisi | Toplam skor   |      |
| Düşük risk      | 0-1   |      |
| Orta risk       | 2   |      |
| Yüksek risk     | 3-4   |      |

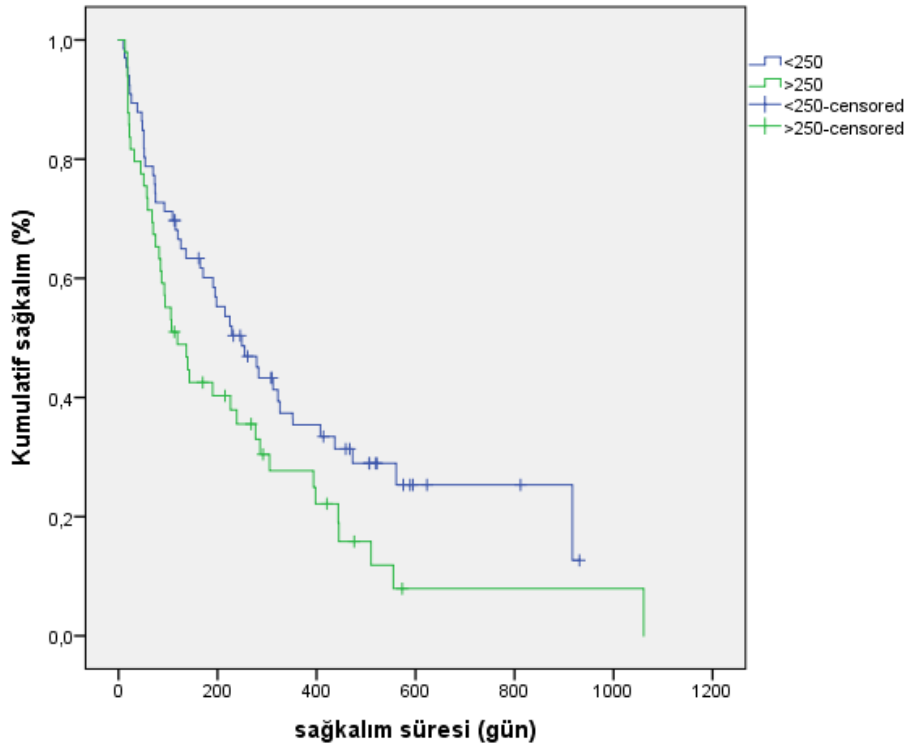
Tablo 4.13. Kaplan-Meier yöntemiyle basitleştirilmiş-LENT plevral sıvı LDH

ortanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralığı değerleri.

| LDH           | n (%)     | Ortanca<br>sağkalım | SD ( $\pm$ ) | %95 GA        |
|---------------|-----------|---------------------|--------------|---------------|
| Düşük(<250)   | 66 (57.4) | 249                 | 44.69        | 161.40-336.60 |
| Yüksek(>250)  | 49 (42.6) | 119                 | 31.46        | 57.33-180.66  |
| Tüm kanserler | 115(100)  | 195                 | 41.22        | 114.19-275.80 |

İstatistiki karşılaştırma: Log rank  $\chi^2 = 3.92$ , **p=0.048**

LDH: Laktat dehidrogenaz SD: Standart sapma GA: Güven aralıkları



Şekil 4.6. Basitleştirilmiş-LENT LDH'a göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri.

Basitleştirilmiş-LENT skoru için ECOG PS 0-1-2 olanlar düşük risk grubu olarak belirlendi ve skorlamada '0' puan verildi. ECOG PS'si 3-4 olanlar yüksek risk grubu olarak belirlendi ve skorlamada '1' puan verildi. Bu kestirim değeri verilerimizden elde edilen hesaplamalar ve antitümöral tedavi uygunluk kriterleri hesaba katılarak belirlenmiştir. ECOG PS düşük risk grubu ve yüksek risk grubu

arasında ortalanca sağkalım değerlendirmeleri Tablo 4.14'te gösterilmiştir. ROC analizinde ECOG PS >2 ortalanca sağkalımı belirlemede en yüksek kestirim değerine sahiptir (AUC değeri 0.778 p <0.001). ECOG PS düşük risk grubunda ortalanca sağkalım 398 gün, yüksek risk grubunda 82 gün olarak saptandı (Log rank  $\chi^2 = 23.36$ , p<0.001). Basitleştirilmiş-LENT ECOG PS düşük risk grubu ve yüksek risk grubuna göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

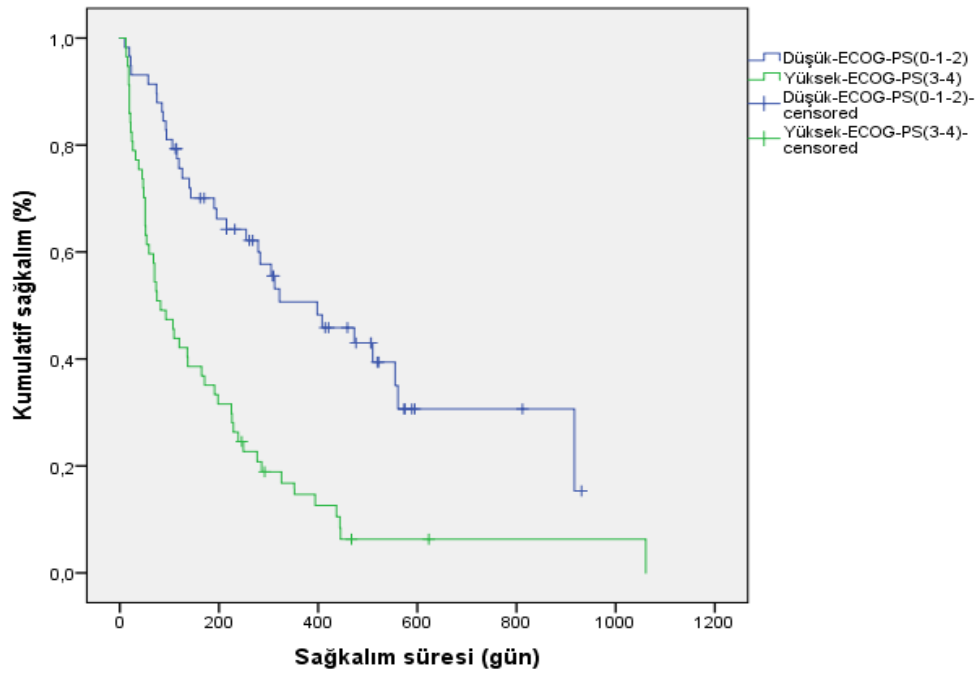
Tablo 4.14. Kaplan-Meier yöntemiyle basitleştirilmiş-LENT ECOG performans

skoru ortalanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralıkları değerleri.

| ECOG PS       | n (%)     | Ortalanca sağkalım | SD ( $\pm$ ) | %95 Güven aralıkları |
|---------------|-----------|--------------------|--------------|----------------------|
| Düşük (0-1-2) | 58 (50.4) | 398                | 95.99        | 209.84-586.15        |
| Yüksek (3-4)  | 57 (49.6) | 82                 | 19.34        | 44.08-119.91         |
| Tüm Kanserler | 115(100)  | 195                | 41.22        | 114.19-275.80        |

İstatistiki karşılaştırma: Log rank  $\chi^2 = 23.36$ , **p<0.001**

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score SD: Standart sapma



Şekil 4.7. Basitleştirilmiş-LENT ECOG performan skoruna bağlı Kaplan-Meier sağkalım eğrileri.

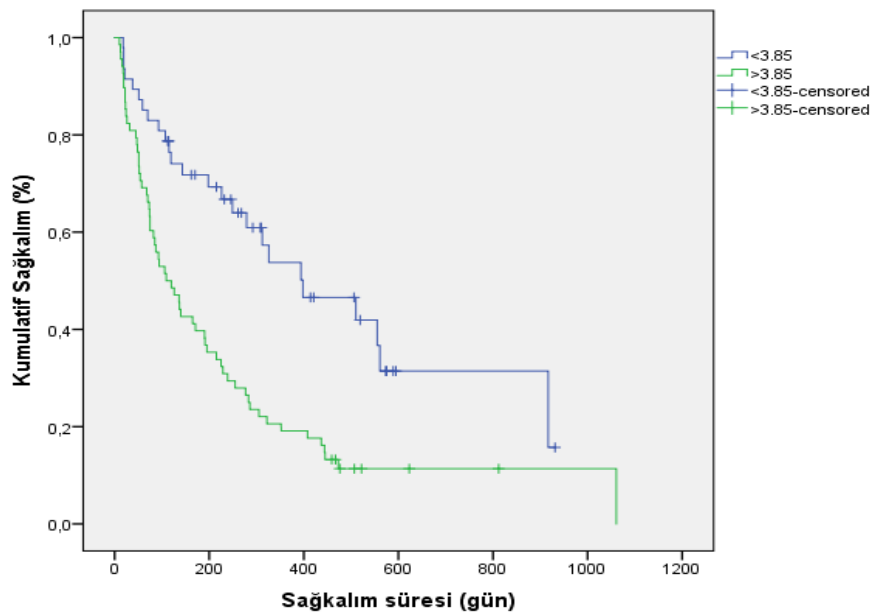
Basitleştirilmiş-LENT skoru için periferik kan NLR kestirim değeri, literatür araştırmaları ve yaptığımız hesaplamalar sonucunda 3.85 olarak belirlendi. Kan NLR düşük ve yüksek gruplar arasında ortalama sağkalım değerlendirmeleri Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Düşük grupta ortalama sağkalım 398 gün, yüksek grupta ortalama sağkalım değeri 109 gün olarak saptanmıştır (Log rank  $\chi^2=14.04$ ,  $p<0.001$ ). Basitleştirilmiş-LENT NLR'ye göre düşük ve yüksek grupların sağkalım eğrileri Şekil 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Kaplan-Meier yöntemiyle basitleştirilmiş-LENT kan NLR'ye göre ortalama sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralığı değerleri.

| Kan NLR        | n (%)     | Ortalama sağkalım | SD ( $\pm$ ) | %95 Güven aralıkları |
|----------------|-----------|-------------------|--------------|----------------------|
| Düşük (<3.85)  | 47 (40.9) | 398               | 109.63       | 183.11-612.88        |
| Yüksek (>3.85) | 68 (59.1) | 109               | 25.76        | 58.49-159.50         |
| Tüm kanserler  | 115(100)  | 195               | 41.22        | 114.19-275.80        |

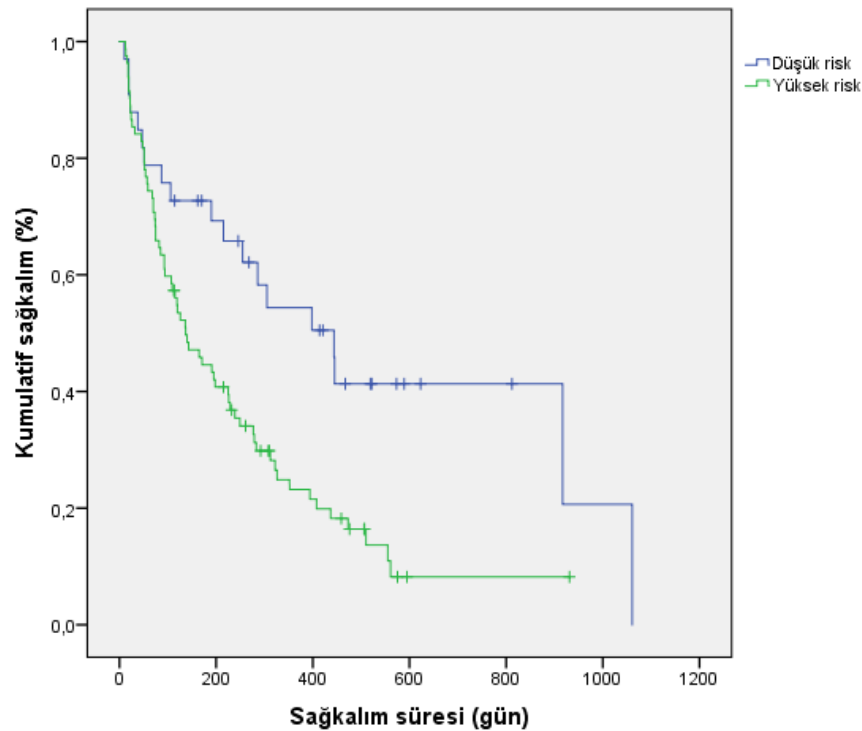
İstatistiksel karşılaştırma: Log rank  $\chi^2 =14.04$ ,  $p<0.001$

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score SD: Standart sapma



Şekil 4.8. Basitleştirilmiş-LENT kan NLR'ye göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri.

Basitleştirilmiş-LENT skorlamasında genel ortanca sağkalım değerlerinin üzerinde olanlar düşük risk grubu, altında kalan değerlere sahip olan hastalar yüksek risk grubu olarak ikiye ayrıldı. Tümör risk gruplarına göre ortanca sağkalım değerleri Tablo 4.16’da gösterilmektedir. Hematolojik maligniteler, MPM ve EGFR mutasyonu pozitif olan akciğer adenokanser tanımlı hastalar düşük risk grubuna dahil edildi ve skorlamada ‘0’ puan olarak değerlendirildi. Diğer tüm maligniteler ortanca sağkalım değerleri temelinde yüksek risk grubuna dahil edildi ve skorlamada ‘1’ puan olarak değerlendirildi. Akciğer adenokanser tanısı alan 32 hastanın 8 (%25)’inde EGFR mutasyonu pozitif saptandı. Düşük risk grubunda ortanca sağkalım 444 gün, yüksek risk grubunda 137 gün olarak hesaplandı. İki grup arasında ortanca sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık mevcuttu (Log rank  $\chi^2=8.65$ ,  $p=0.003$ ). Basitleştirilmiş-LENT Tümör tipine göre sağkalım eğrileri Şekil 4.9’da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Basitleştirilmiş-LENT tümör tipine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri.



Tablo 4.16. Kaplan-Meier yöntemiyle basitleştirilmiş-LENT tümör risk grubuna göre ortanca sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralıkları değerleri.

| Tümör risk grubu | Tümör tipleri   | n (%)        | Ortanca sağkalım | SD(±) | %95 GA        |
|------------------|---|--------------|------------------|-------|---------------|
| Düşük risk       | -Hematolojik maligniteler<br>-Malign mezotelyoma<br>-EGFR pozitif akciğer adenokanser   | 33<br>(28.7) | 444              | 89.46 | 268.65-619.34 |
| Yüksek risk      | -EGFR negatif akciğer adenokanser ve diğer akciğer kanserleri<br>-Meme kanseri<br>-Jinekolojik maligniteler<br>-Renal hücreli kanser<br>-Diğer maligniteler | 82<br>(71.3) | 137              | 27.13 | 83.82-190.17  |
| Tümü             |   | 115(100)     | 195              | 41.22 | 114.19-275.80 |

İstatistiki karşılaştırma: Log rank  $\chi^2 = 8.65$ , **p=0.003**

EGFR: Epidermal growth factor receptor SD: Standart sapma GA: Güven aralıkları

Basitleştirilmiş-LENT skorunu oluşturan parametrelerin genel sağkalımı belirlemeye yönelik çok değişkenli Cox regresyonu analizi Tablo 4.17’de gösterilmiştir. Modeli oluşturan tüm değişkenler ile sağkalım ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı hesaplandı.

Basitleştirilmiş-LENT risk skorlarının sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde düşük risk, orta risk ve yüksek risk olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Modellemede skoru '0' ve '1' olanlar düşük risk grubunu, '2' olanlar orta risk grubunu, '3' ve '4' olanlar ise yüksek risk grubunu oluşturdu. Düşük risk grubunda 33 kişi mevcut olup ortalama sağkalım 561 gün, orta risk grubunda 32 hasta mevcut olup ortalama sağkalım 198 gün, yüksek risk grubunda ise 50 hasta mevcut olup ortalama sağkalım süresi 75 gün olarak saptandı. Risk kategorileri arasında sağkalım verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log rank  $\chi^2=34.47$ ,  $p<0.001$ ). Basitleştirilmiş-LENT Risk kategorilerine göre ortalama sağkalım verileri Tablo 4.18'de, sağkalım eğrileri Şekil 4.10'da gösterilmektedir.

Tablo 4.17. Basitleştirilmiş-LENT skoru alt gruplarının çok değişkenli Cox regresyonu analizi ile sağkalım ilişkilerinin değerlendirilmesi.

| Değişkenler                      | Hazard Oranı | %95 güven aralıkları | p değeri         |
|----------------------------------|--------------|----------------------|------------------|
| Basitleştirilmiş-LDH             | 1.675        | 1.075-2.610          | <b>0.023</b>     |
| Basitleştirilmiş-ECOG            | 2.234        | 1.395-3.578          | <b>0.001</b>     |
| Basitleştirilmiş-NLR             | 2.138        | 1.299-3.519          | <b>0.003</b>     |
| Basitleştirilmiş-Tümör tipi risk | 2.811        | 1.596-4.950          | <b>&lt;0.001</b> |

Model p değeri **<0.001**

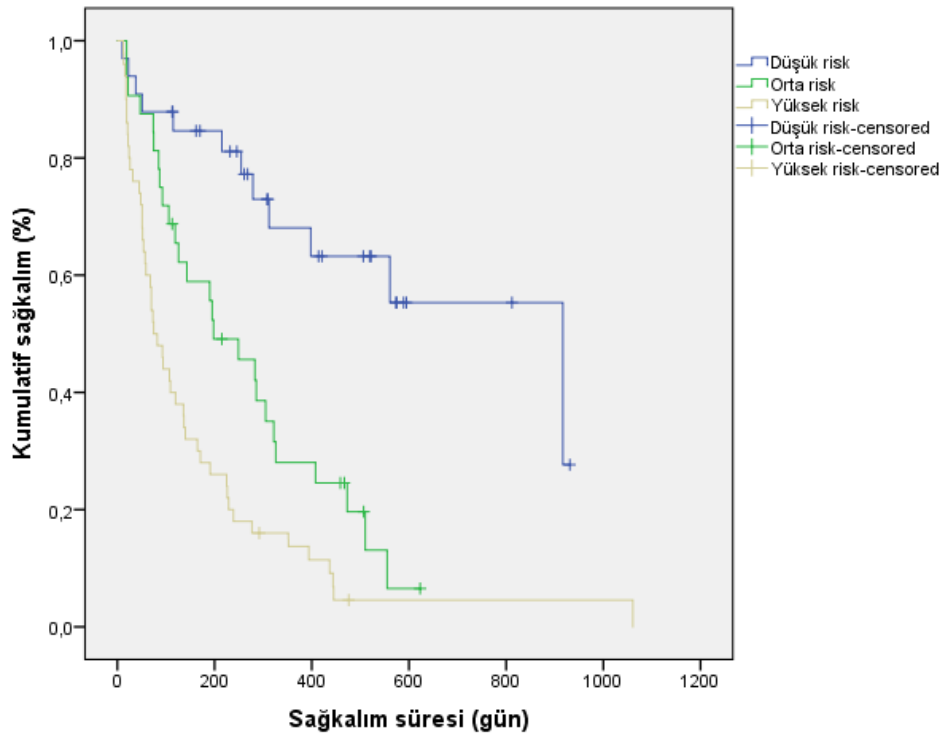
LDH: Laktat dehidrogenaz ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

Tablo 4.18. Kaplan-Meier yöntemiyle basitleştirilmiş-LENT risk kategorilerine göre grupların ortalama sağkalım, standart sapma ve %95 güven aralıkları değerleri.

| Basitleştirilmiş-LENT risk kategorisi | Toplam skor | n (%)     | Ortalama sağkalım | SD ( $\pm$ ) | %95 Güven aralıkları |
|---------------------------------------|-------------|-----------|-------------------|--------------|----------------------|
| Düşük                                 | 0-1         | 33 (28.7) | 561               | 112.25       | 403.69-1430.30       |
| Orta                                  | 2           | 32 (27.8) | 198               | 61.40        | 77.65-318.34         |
| Yüksek                                | 3-4         | 50 (43.5) | 75                | 13.13        | 49.26-100.73         |
| Tümü                                  |             | 115(100)  | 195               | 41.22        | 114.19-275.80        |

İstatistiksel karşılaştırma: Log rank  $\chi^2 =34.47$ ,  $p<0.001$



Şekil 4.10. Basitleştirilmiş-LENT risk kategorilerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri.

Basitleştirilmiş-LENT risk kategorileri arasında yapılan ortanca sağkalım sürelerini belirlemeye yönelik ikili karşılaştırmalarda tüm gruplar arasında Log-rank p değeri anlamlı aralıkta saptanmıştır. Bonferroni yöntemiyle yapılan post-hoc analiz sonucunda da gruplar arasında anlamlı fark olduğu Tablo 4.19’da gösterildi.

Tablo 4.19. Basitleştirilmiş-LENT Risk kategorilerinin bonferroni yöntemiyle post-hoc testi değerleri.

| Karşılaştırılan gruplar | Düzeltilmiş p değeri(bonferroni ile) |
|-------------------------|--------------------------------------|
| Düşük-Orta              | <b>p&lt;0.001</b>                    |
| Düşük-Yüksek            | <b>p&lt;0.001</b>                    |
| Orta-Yüksek             | <b>p=0.021</b>                       |

Basitleştirilmiş-LENT risk kategorilerinin Cox regresyon analizi ile yapılan değerlendirmesinde modelin sağkalımı tahmin etmede anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Alt kategoriler arasında düşük ve orta risk grubu arasında hazard oranı 3.11 (%95 CI; 1.55-6.22) ( $p=0.001$ ), düşük ve yüksek risk grubu arasında sağkalım süresi açısından hazard oranı 5.78 (%95 CI; 3.01-11.06) olarak saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.20).

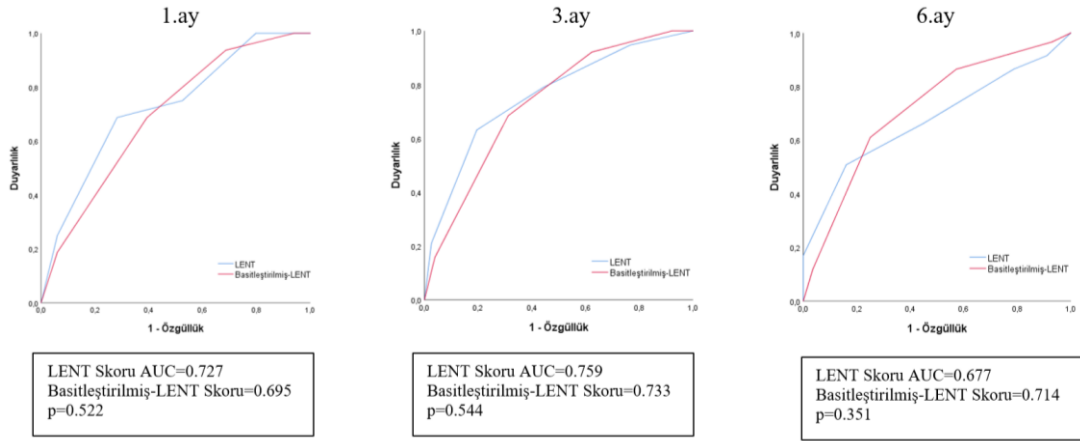
Tablo 4.20. Basitleştirilmiş-LENT risk kategorilerinin sağkalım üzerine etkisini gösteren Cox regresyon analizi sonuçları.

| Risk kategorileri    | Hazard Oranı | %95 güven aralıkları | p değeri         |
|----------------------|--------------|----------------------|------------------|
| Düşük risk(Referans) |              |                      |                  |
| Orta risk            | 3.11         | 1.55-6.22            | <b>0.001</b>     |
| Yüksek risk          | 5.78         | 3.01-11.06           | <b>&lt;0.001</b> |

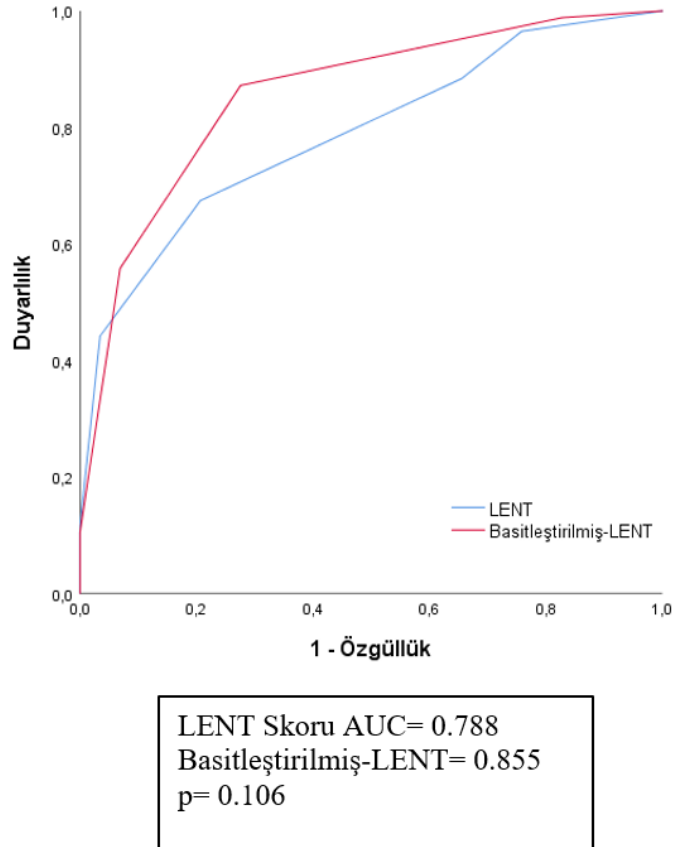
Basitleştirilmiş-LENT risk kategorisinin model p değeri **<0.001**

Sağkalım sürelerini tahmin etmede LENT skoru ve basitleştirilmiş-LENT skorunun etkinliğini karşılaştırmak amacıyla 1. ay, 3. ay ve 6. ay sağkalımlar ROC analizi ile karşılaştırıldı. Analize ait grafikler Şekil 4.11'de gösterilmiştir. Her üç zaman diliminde de LENT skoru ve basitleştirilmiş-LENT skoru arasında anlamlı bir fark görülmedi (1.ay  $p=0.522$ , 3.ay  $p=0.544$ , 6.ay  $p=0.351$ ). LENT ve basitleştirilmiş-LENT modellerinin uyumunu değerlendirmek amacıyla Harrell's C indeksleri hesaplandı ve benzer olduğu görüldü (sırasıyla 0.693 , 0.705).

Genel sağkalımları zamandan bağımsız değerlendirmek için modellemeler arasında yapılan karşılaştırmalı ROC analizinde, AUC değeri basitleştirilmiş-LENT skoru lehine yüksek bulundu (0.788 & 0.855) ancak iki skor arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.106$ ) (Şekil 4.12).



Şekil 4.11. 1 aylık, 3 aylık ve 6 aylık sağkalımları değerlendirmede LENT skoru ve basitleştirilmiş-LENT skoru ROC analizi verileri.



Şekil 4.12. Zamandan bağımsız sağkalımları değerlendirmede LENT skoru ve basitleştirilmiş-LENT skoru ROC analizi verileri.

## 5. TARTIŞMA

Malign hastalık tanısı olan primer veya sekonder malign plevral sıvılı hastaları dahil ettiğimiz bu çalışmada tümör tipi olarak en sık akciğer kanseri görüldü. Akciğer kanseri tanısı bulunan hastaların %75.9' u erkek cinsiyetten oluşuyordu. Hastalarımızdan bir tanesinin plevral sıvı LDH değeri LENT için belirlenmiş olan 1500 IU/L'nin üstünde saptanırken diğer tüm hastalarda LDH seviyesi 1500'ün altındaydı. Hastaların ortalama sağkalım süreleri değerlendirildiğinde ECOG PS'si arttıkça sağkalım süresi azalmaktaydı ( $p<0.001$ ) ve %14.8' inde NLR  $>9$ ' du. Tüm maligniteler için genel ortalama sağkalım süresi 195 gündü ve malign mezotelyoma ile hematolojik maligniteler dışındaki kanserlerin ortalama sağkalım süreleri bunun altındaydı. LENT skorlamasına göre üç risk kategorisi (düşük, orta, yüksek) bildirilmiştir. LENT risk kategorilerinin Cox regresyon analizi ile yapılan değerlendirmesinde skorlamanın sağkalımı tahmin etmede anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Plevral sıvı pH değişkeninin LENT skor modeline dahil edilerek yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde plevral sıvı pH için p değeri anlamlı değildi (0.227).

Çalışmamızda ayrıca LENT skorlamasına alternatif olması açısından basitleştirilmiş-LENT skorlaması için parametreler oluşturduk. Bu parametreleri yapılan hesaplamalar sonucunda LDH ve NLR için yeni kestirim değerleri oluşturarak, tümör tipi ve ECOG PS için risk kategorilerini sadeleştirerek belirledik. Basitleştirilmiş-LENT skorlamasında akciğer adenokanser tanılı hastalarda EGFR mutasyonunun varlığı dikkate alındı. Basitleştirilmiş-LENT risk kategorilerinin Cox regresyon analizi ile yapılan değerlendirmesinde modelin sağkalımı tahmin etmede anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Genel sağkalımları zamandan bağımsız değerlendirmek için LENT ve basitleştirilmiş-LENT modelleri arasında yapılan karşılaştırmalı ROC analizinde, AUC değeri basitleştirilmiş-LENT skoru lehine yüksek bulundu (0.788 & 0.855) ancak iki skor arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.106$ ).

Plevral efüzyon, her yıl 3.000/1 milyon kişiyi etkileyen yaygın klinik bir problemdir. Önemli morbidite ve mortaliteyle nedenidir. Küresel nüfustaki artış ve kronik hastalığa sahip hastalardaki yaşam süresindeki uzamaya bağlı prevalans

artmaktadır. Enfeksiyonlar ve maligniteler başta pek çok farklı nedene bağlı olarak gelişebilir, elliden fazla plevral sıvı nedeni bilinmektedir (63). Etiyolojik faktörler ulusal, coğrafik ve yerel maruziyetlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Düşük gelirli ülkelerde tüberküloza bağlı plevral sıvı önemli bir nedenken, yüksek gelirli ülkelerde ve bölgesel kanserojenlere maruziyetin olduğu yerlerde MPS ön plana çıkabilmektedir.

MPS, kanser tanısı konulan tüm hastaların yaklaşık %15'inde görülmektedir (3). Eksüdatif plevral sıvıların en yaygın nedenlerinden biridir. İnsidansı yaşlanan nüfusa, kanser prevalansındaki artışa ve yaşamı uzatan etkili kanser tedavilerine bağlı olarak artmaktadır. Plevral malignitelerin çoğu plevra dışı kanserlerin doğrudan veya dolaylı olarak plevraya yayılımından kaynaklanmaktadır. MPM plevranın primer tümörüdür ve tüm kanser vakalarının <%1'ini oluşturmaktadır (23). En yüksek insidans, ağır asbest kullanımı geçmişine sahip ülkelere aittir. Asbest liflerine mesleki maruziyet en önemli risk faktörüdür. Asbest işçisiyle aynı evi paylaşmak, asbest tüketen bir tesisin çevresinde veya asbestin ve erionitin yoğun görüldüğü bir coğrafik alanda yaşamak önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Ayrıca tümöre genetik yatkınlığa sebep olan BAP 1 gibi genetik risk faktörleri de tanımlanmıştır (64,65). Söz konusu nedenlerden dolayı MPM sıklığı bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda %13,9 tanı oranı ile malign mezotelyoma literatür verilerine göre daha siktir. Bunun temel nedeni çalıştığımız bölgedeki çevresel asbest temasının fazla olmasıdır.

MPS'lerin en sık nedenleri akciğer kanseri, meme kanseri ve lenfoma olarak bilinmektedir (66). Bununla birlikte prostat ve kolorektal kanser gibi yaygın kanserlerde MPS oranı düşüktür (67). Akciğer kanseri hastalarının %15'inde başvuru sırasında MPS mevcuttur, %40'ında da hastalık seyri sırasında MPS gelişir (68).

MPS gelişimindeki temel mekanizmalar plevral geçirgenliğin artması ve tümör hücrelerince plevral aralıktaki lenfatiklerin tıkanması olarak görülmektedir. Geçirgenlikteki artışın mekanizması net olarak bilinmemektedir. Ancak tümör tarafından üretilen vasküler endotelyal büyüme faktöre (VEGF) bağlı olduğu düşünülmektedir (69). Normal bir kişide günlük plevral sıvı oluşumu 15 ml/gün'dür. Plevral lenfatiklerden sıvının drenajının bozulması, lenfatiklerin tıkanması plevral sıvı oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Azalmış lenfatik drenaj iki farklı mekanizma

ile gerçekleşebilir. Birincisi, sıvı plevral boşluktan paryetal plevrada bulunan lenfatik damarların uç kısmındaki stomalardan drene olmaktadır (70). Stomaları tıkanmasına neden olan herhangi bir neden sıvı drenajını azaltabilir. Diğer mekanizma, paryetal plevranın lenfatik damarları, mediastinal lenf nodlarına drene olmaktadır. Böylece mediastinal lenf nodlarının malign hücrelerce infiltrasyonu, plevral sıvının lenfatik drenajını azaltabilir. Torasik kanalın tümör hücrelerince tıkanmasıyla oluşan sıvı şilotorakstır. Travmatik olmayan şilotoraksların en önemli nedeni torasik kanalın malign tutulumudur. Lenfomalar, malign hastalığa sekonder gelişen şilotoraksların %75'nin nedenidir (11).

MPS'nin boyutu birkaç mililitreden birkaç litreye kadar değişebilir. Göğüs radyografilerinde masif plevral sıvı tüm hemitoraksı kaplayabilir, mediasteni karşı tarafa itebilir. MPS tek taraflı masif plevral efüzyonun en yaygın nedenidir, %10-13'ü iki taraflı olabilmektedir (71). Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın %12,2'sinde bilateral plevral sıvı mevcuttu. Malign değerlendirme açısından toraks BT posteroanterior akciğer grafisinden daha duyarlıdır. Toraks BT'de plevral nodülarite, plevral kalınlaşma, mediastinal plevral tutulum ve plevral kalınlaşmanın >1 cm'den fazla olması maligniteyi düşündürmektedir (72).

MPS'ler genellikle eksüda vasfındadır. İntrabronşial lezyonlar ana bronşu veya lobar bronşları tıkayarak bronşun diastalindeki akciğer parankimini atelektaziye uğratabilir. Atelektazi sonucunda intraplevral aralıkta negatif basınç artar ve transüda vasfında plevral sıvıya neden olabilir. Tümörün veya kemoterapinin sistemik yan etkileri de transüda vasfında sıvı oluşmasına neden olabilir. Retrospektif bir çalışmada MPS'li 171 hastanın tıbbi kayıtları gözden geçirilmiş 8 hastanın plevral sıvı örneği transüda vasfında olduğu gösterilmiştir (73). Light kriterlerine göre çalıştığımız popülasyonun %6 (8/115)'sında plevral sıvı transüda vasfındaydı. MPS'lerin yaklaşık %15-20'sinde plevral sıvı glukoz seviyesi 60 mg/dL'nin altındadır, düşük plevral sıvı glukoz düzeyi plevral boşlukta yüksek tümör yükü göstergesidir (74). Çalıştığımız popülasyonun %13 (15/115)'ünde plevral sıvı glukoz düzeyi <60 mg/dL olarak saptandı. Tümör hücrelerinin plevral sıvı glukozunu kullanmasına paralel olarak plevral sıvı glukoz ve dolayısıyla pH düşük olma eğilimindedir. Plevral sıvı pH değeri MPS'li hastaların yaklaşık üçte birinde 7.3'ün altındadır (48). Düşük plevral sıvı glukozuna benzer şekilde düşük plevral sıvı pH'ı



tümör yüküyle ilişkidir. Bu nedenle pozitif pleural sıvı sitolojisine ve pleural biyopsiye sahip olma olasılıkları daha yüksektir (75). Çalıştığımız popülasyondan 19 hastada pleural sıvı pH'ı 7.3'ün altındaydı. Düşük pleural sıvı pH (<7.3)'ı ve glukozuna (<60 mg/dL) sahip hastaların sıvı sitolojilerinin pozitifliği açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0.245$ ,  $p=0.529$ , sırasıyla).

MPS'li hastalarda alınan iki ayrı pleural sıvı örneği deneyimli bir sitolog tarafından değerlendirildiğinde, yaklaşık %60 (%40-87)'inde pozitif tanı konulabilmektedir (51). İki den fazla pleural sıvı sitolojisinin katkısı düşüktür. Pozitif sonuçların görülme sıklığı tümörün tipine bağlıdır (76). Pleural sıvı sitolojisi ile tanı koyulabilen en sık kanserler adenokanserlerdir. Skuamöz hücreli kanserlerde sitoloji pozitifliği nadirdir çünkü pleural sıvılar genellikle bronş obstrüksiyona bağlı atelektaziye veya lenfatik drenajın azalmasına bağlıdır. Malign mezotelyomada sitolojik tanı koyulabilme oranı daha düşüktür. Adenokarsinomlar sitolojik inceleme ile en sık tanı konulabilen histolojik tip olmakla birlikte tümörün birincil bölgesi genellikle tanımlanamaz (76). Çalıştığımız hasta grubunun 45 (%39)'inde pleural sıvı sitolojisi pozitif saptandı. Hastalarımızda sitoloji pozitifliğinin düşük olmasının nedeni adenokanser dışı kanser tanılarının malign mezotelyoma gibi hasta grubunun yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

MPS tanısını koymada kullanılan pleura iğne biyopsileri farklı görüntüleme yöntemleri ve iğneler kullanılarak yapılabilir. Pleural doku biyopsilerinde pozitiflik oranları kullanılan yöntemle bağlı olarak %39 ile %75 arasında değişmektedir. Görüntüleme eşliğinde yapılan kapalı pleura biyopsilerde tanı oranı kör pleura biyopsilerine göre daha yüksektir. Metintaş M. ve ark.'nın yaptığı randomize prospektif çalışmada BT eşliğinde Abrams iğne biyopsisi ve USG eşliğinde kesici iğne biyopsileri karşılaştırılmıştır. Sitolojik analiz ile tanı konulamayan eksüdatif pleural efüzyonlu 150 hasta çalışmaya alınmıştır. USG eşliğinde kesici iğne biyopsisi yapılanlarda tanısal duyarlılık %66,7 iken BT eşliğinde Abrams biyopsisi yapılanlarda %82,4 olarak tespit edilmiştir. Alt grup analizlerinde BT eşliğinde Abrams biyopsisi yapılan grupta özellikle pleura kalınlığı >1 cm olan hastalarda tanı duyarlılığı %93.7'ye yükselmiştir (77). Radyolojik olarak pleural kalınlaşmanın olmadığı hastalarda ise medikal torakoskopi önemli bir tanı aracıdır. Medikal torakoskopi ile hem parietal hem de visseral plevradan görerek biyopsi alındığından

duyarlılığı ve özgülüğü oldukça yüksektir. Kliniğimizde sitolojik değerlendirme ve görüntüleme eşliğinde yapılan plevra biyopsileri ile tanı koyulamayan hastalarda medikal torakoskopi yapılmaktadır.

MPS gelişimi kötü prognoz dolayısıyla kısa sağkalım göstergesidir. Tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen ortalama sağkalım tanıdan itibaren 3-12 aydır (78). Bu hasta grubunda mortalite, metastatik kanserli ancak malign plevral sıvısı olmayanlara göre daha yüksektir (79). MPS'li hastalarda sağkalım sürelerinde tümörün histolojik tipi önemli bir etkidir. Heffner J.E. ve ark.'nın yaptığı çalışmada sağkalım süreleri 146 akciğer kanserli hastada 3 ay, 18 gastrointestinal kanserli hastada 2.3 ay, 60 meme kanserli ve 51 primeri bilinmeyen hastada 5 ay, 29 MPM'li hastada 6 ay olduğu gösterilmiştir (49). Hasta popülasyonumuzda ise MPM'li 16 hastada ortalama sağkalım süresi 444 gün, hematolojik maligniteli 8 hastada 225 gün, meme kanserli 8 hastada 191 gün, jinekolojik kanserli 6 hastada 143 gün ve 54 akciğer kanserli hasta grubunda 140 gün olarak saptanmıştır.

Hastaların prognozunu belirlemede önemli olan bir diğer faktör performans skorlamalarıdır. Burrows C.M. ve ark.'nın yaptığı çalışmada performans skoru düşük [KPS (Karnofsky performans skoru) <30] olan hastaların ortalama sağkalım süresi 34 gün, yüksek (KPS >70) olan hastalarda 395 gün olarak bildirilmiştir (52). Çalıştığımız popülasyonda performans değerlendirmesini ECOG ile yaptık ve yüksek performans skoru artmış sağkalımla ilişkili bulundu. ECOG PS 0-1 olan 35 hastada ortalama sağkalım süresi 408 gün, skoru 2 olan 23 hastada 312 gün, skoru 3 olan 32 hastada 107 gün ve skoru 4 olan 25 hastada 73 gün olarak saptandı.

Hastalarda plevral sıvı gelişimi başta nefes darlığı olmak üzere göğüs ağrısı, kilo kaybı, öksürük ve yorgunluk gibi çeşitli semptomlarla ilişkilidir. Göğüs ağrısı sıklıkla kanserin göğüs duvarına invazyonundan kaynaklanmaktadır. Plevral sıvıya sekonder gelişen kompresyon atelektazilerinden kaynaklı öksürük gelişimi sıktır. Evvelce kanser tanısı almayan hastalar plevral sıvının progresyonu sonucu gelişen semptomlarla başvurmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğunda ilk başvuruda plevral sıvı ve buna bağlı semptomlar görülmüştür. Bir kısmı da malign hastalık tanısı mevcut olup hastalık seyrinde progresyon olması üzerine MPS gelişen hastalardır.

MPS gelişimi yaygın hastalık varlığının göstergesidir. Yaygın hastalık varlığında hastanın alabileceği antitümöral tedaviler ve bu tedavilere yanıt çoğunlukla kısıtlıdır. Bu nedenle MPS'li hastalarda palyatif tedaviler ön plandadır, öncelikli amaç semptomları kontrol altına almaktır. Bu hasta grubuna yönelik palyatif tedavi amacıyla uygulanabilecek çeşitli girişimsel işlemler mevcuttur. Bu yaklaşımlar gözlem ve terapötik torasentez gibi minimal invaziv tedavi girişimlerinden açık cerrahi girişimlere kadar değişen bir yelpazede yer almaktadır. MPS'li hastalara uygulanacak işlemlerin seçimi için temel belirleyici faktör, beklenen sağkalım süresidir. Beklenen sağkalım süresine göre minimal invaziv veya ileri invaziv girişimsel işlemler tercih edilebilir.

MPS tedavisinin planlanabilmesi için primer tümörün yerinin ve histolojik alt tipinin bilinmesi önemlidir. Bazı tümörler kemosensitif tümörlerdir tek başına kemoterapi uygulaması ilave bir işleme gerek olmaksızın plevral sıvının azalmasına-kaybolmasına neden olabilir. Sistemik kemoterapi küçük hücreli karsinom, meme karsinomu ve lenfoma hastalarında plevral sıvı kontrolünde etkilidir. Şilotoraks varlığında mediastene radyoterapi düşünülmelidir (11). Kemoterapi ile kontrol altına alınması zor, yukarıda belirtilen tümörlerin haricinde tümör varlığında ve özellikle hasta semptomatikse plevral sıvı drenajı planlanmalıdır. MPS'yi kontrol altına alabilmek için çeşitli seçenekler mevcuttur günümüzde en yaygın kullanılanlar KPK yerleştirilmesi veya plöredezis uygulamasıdır. Nefes darlığı yakınması ön planda olan ve terapötik torasentez ile semptomatik düzelme sağlanan hastalarda tedavinin amacı plevral sıvı drenajı sağlanması ve tekrar oluşmasının önlenmesidir. Asemptomatik hastalarda klinik ve radyolojik takip ile gözlem önerilmektedir. Terapötik torasentezle semptomatik fayda sağlanamayan hastalar opiat ve/veya oksijen ile tedavi edilmelidir (11).

Kısa sağkalım beklenen hastalarda minimal invaziv tedavi seçenekleri tercih edilmelidir. Böylece gereksiz işlemler ve bu işlemler sonucu gelişen komplikasyonlara bağlı uzamış hastane yatışları engellenmiş olur. Uzun sağkalım beklenen hastalarda ise plevral sıvıyı kontrol altına alabilmek adına en etkin agresif tedaviler seçilebilir (78). Plevral işlemler invaziv olması nedeniyle enfeksiyon riski, kanama, pnömotoraks ve ölüme kadar varabilecek komplikasyonlara sahiptir. Bu nedenle tercih edilecek işlem hem hastaya sağlayacağı fayda hem de uzamış hastane

yatışlarını azaltma açısından önemlidir. Kötü prognoza sahip hastaları tanımlayan kan veya plevral sıvı parametreleriyle birlikte klinik bilgileri kullanan prognostik modeller, gereksiz müdahaleleri ve komplikasyonları azaltmaya yardımcı olabilmektedir (78).

Günümüzde MPS kontrolünde kullanılan KPK ve kimyasal plöredezisin birbirlerine karşı avantajları-dezavantajları vardır. Kimyasal plöredezise oranla KPK daha kısa hastane yatış süresine sahiptir. Birçok çalışmada KPK uygulanan hastaların yaklaşık %50'sinde spontan plöredezis geliştiği gösterilmiştir (80,81). Genel literatür görüşü kısa yaşam beklentisi olan hastalarda KPK, uzun yaşam beklentisi (>3ay) olan hastalarda plöredezisin daha etkin güvenli olduğu doğrulanmıştır. İki yöntem arasında yaşam kalitesi açısından anlamlı fark olmamakla birlikte, özellikle sağkalım süresi uzadıkça KPK uygulananlarda komplikasyon oranı artmaktadır (60,82). Maliyet etkinlik değerlendirmesinde, göğüs dreni & plöredezis ve KPK'lerle tedavi edilen hastalar arasında fark olmadığı gösterilmiştir (83). Doğrudan (drenaj şişeleri, drenaj için gerekli sağlık bakımı kaynakları) ve dolaylı (komplikasyonların yönetimi ile ilişkili) maliyetler zamanla arttığı için 3 aydan kısa sağkalımı olan hastalarda KPK'ler plöredezisten daha uygun maliyetlidir (84). MPM'de hastalığın evresine ve hastanın performansına göre çeşitli tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Bu amaçla cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapiden oluşan çeşitli kombinasyonlar kullanılabilir. Multimodal tedavilerde küratif amaçlı cerrahi işlemler sağkalımın artmasıyla ilişkilendirilmiştir (85). Akciğer koruyucu rezeksiyon olan Plörektomi/Dekortikasyon (P/D) bu hastalık grubunda cerrahi için önerilen prosedürdür (86). Ancak P/D; ampiyem, kanama gibi önemli komplikasyonlara sebep olabilecek yüksek morbiditeye sahip bir işlemdir.

MPS'li hastaların sağkalım sürelerini öngörebilmek için; primer kanserin tipi, histolojik alt tipler, hastalığın derecesi, performans durumu ve komorbiditeler dahil olmak üzere birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir (8,78,87). Literatürde MPS'li hastaların sağkalım sürelerinin öngörülebilmesi amacıyla kullanılacak çeşitli skorlama yöntemleri ileri sürülmüştür. Bunlar içerisinde Clive ve ark. tarafından oluşturulan LENT skorlaması geniş çaplı kabul gören ilk skorlamadır. Bu çalışmadaki kohortta düşük risk kategorisinde ortanca sağkalım 319 gün, orta risk

grubunda 130 gün [HR (Hazard ratio) =1.49 %95 CI (1.03-2.15)], yüksek risk grubunda 44 gün [HR=5.97 %95 CI (3.58-9.97)] olarak saptanmıştır (8).

Bu çalışmada LENT skorlamasının geçerlilik ve güvenilirliğini kendi hasta popülasyonumuz üzerinde değerlendirdik. Çalışmaya dahil edilen hastaların %25,2'si takip süresince hayatta kaldı. Çalıştığımız hasta grubunda sağkalım süresini tahmin etme açısından LENT skorlamasının etkin olduğunu saptadık. LENT risk kategorileri arasında sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ). Düşük ve orta risk grubu arasında ayırım sağlamada etkinliği daha düşüktü. Tümör risk tiplerine göre değerlendirildiğinde düşük risk grubunda, orta ve yüksek risk grubuna göre ortanca yaşam süresi daha yüksek saptanmış olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ( $p=0.132$ ). LENT risk kategorilerine göre düşük risk grubunda 10 hasta mevcuttu ortanca sağkalımları hasta sayısının azlığı ve yeterli ölüm gerçekleşmediğinden hesaplanamadı. Orta risk grubunda bulunan 65 hastanın ortanca sağkalım süresi 305 gün [HR=1.96 %95 CI (0.60-6.34)] ve yüksek risk grubundaki 40 hastada 70 gün [HR=7.25 %95 CI (2.23-23.62)] olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Böylece risk grubu arttıkça hastalarda mortalitede artış olduğu gösterilmiştir.

Clive ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda LENT skorunun, MPS'lerde doğrulanmış ilk risk sınıflandırma sistemi ve sağkalımı tahmin etmede ECOG PS'den daha iyi bir skor olduğu ileri sürülmüştür (8). Ancak çalışmamızda LENT skoru ve ECOG PS arasında sağkalım tahmini açısından anlamlı bir fark saptanmadı. LENT skoru ve ECOG PS arasında AUC değerleri karşılaştırıldığında 1.ay için  $p=0.975$ , 3.ay için  $p=0.543$  ve 6.ay için  $p=0.253$  saptandı.

Çalışma amaçlarımızdan bir diğeri de sağkalım süresi açısından öngörüsü daha yüksek ve basitleştirilmiş bir skorlama sistemi elde etmektir. Literatür değerlendirmelerinde LENT skorlamasına alternatif olarak öne sürülen ve öngörü skoru daha yüksek Modifiye-LENT, PROMISE ve SELECT gibi modellemeler geliştirilmiştir (40,88,89).

Abisheganaden ve ark.'nın akciğer adenokanser tanılı hastalarda gelişen MPS'lerin değerlendirildiği retrospektif gözlemsel çalışmalarında, LENT skorunun prognozu olduğundan daha düşük hesapladığı saptanmıştır. Özellikle EGFR pozitif akciğer adenokanser tanısı olanlarda bu uyumsuzluk daha belirgindir. Dikkat çeken

bu gelişmeye paralel olarak modifiye-LENT skoru geliştirilmiştir. LENT skorlamasında tüm akciğer kanserlerine alt tip farkı gözetmeksizin 2 puan verilirken, modifiye-LENT skorlamasında EGFR pozitif akciğer adenokanser tanılı hastalara '2' yerine '0' puan verilmesinin sağkalım süresini daha doğru tahmin ettiği bildirilmiştir (88). Bununla birlikte EGFR mutasyonu prevalansı coğrafi bölgelere göre önemli farklılıklar gösterebilmektedir. LENT skorunun geliştirildiği ülkelerdeki EGFR mutasyonu prevalansı İngiltere'de %12, Avustralya'da %12 ve Hollanda'da %15 olmasına karşın çalışmanın gerçekleştirildiği Singapur'da EGFR mutasyonu prevalansı %40 olarak bildirilmiştir (90). Çalıştığımız hasta grubunda akciğer adenokanser tanılı hastalarımızın %25 (8/32)'inde EGFR mutasyonu pozitif saptanmıştır. Ülkemizde yapılan metastatik akciğer adenokanser tanılı 1904 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada EGFR mutasyon oranı %14.5 olarak saptanmıştır (91). Diğer bir çalışmada 664 küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalar değerlendirilmesi sonucunda EGFR mutasyonu %13.7 olarak saptanmıştır (92). Akciğer adenokanser tanılı hastalarda görülen EGFR mutasyonu prevalansındaki bölgesel farklılıklar skorlamaların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Bu nedenle MPS'li hastaların sağkalım sürelerini öngörmek için kullanılacak olan skorlamalara EGFR mutasyonunun dahil edilmesi tahmin gücünü arttıracaktır.

Psallidas ve ark. MPS'li hastalarda yaptıkları çalışmada 3 aylık sağkalım olasılığını öngören PROMISE klinik skorlamasını geliştirdiler. PROMISE skorlamasında; serum CRP (C-reaktif protein) değeri, kan hemoglobin değeri, kan lökosit sayısı, tümör tipi, hasta performansı ve daha önce kemoterapi-radyoterapi tedavilerini almış olma durumuna göre puanlamalar yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre A, B, C, D olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. A grubu iyi prognoza sahip hastalardan oluşmuş olup bu gruba ileri plevral işlemler, onkolojik veya cerrahi tedaviler önerilmiştir. D grubu ise kötü sağkalımla ilişkili bulunmuş olup terapötik torasentez ve KPK'lerin kullanılması önerilmiştir. Ancak B ve C grubu için öneriler geliştirilmemiştir. Tümör tiplerine göre risk puanlamasında MPM'ye '0' puan, akciğer kanserine '5' puan ve diğer tüm kanserlere '4' puan verilmiştir (40). Bu çalışmada EGFR pozitif akciğer adenokanser gibi diğer akciğer kanser tiplerine göre daha iyi sağkalım ile ilişkili olan grubun varlığı dikkate alınmamıştır.

Quek ve ark. LENT, modifiye-LENT ve klinik-PROMISE skorlamalarının etkinliklerini değerlendirmek amacıyla Asya kökenli popülasyonda retrospektif çalışma yapmıştır. Torakoskopi ile tanı konulan MPS'li hastaların değerlendirildiği bu popülasyonda genel olarak skorlamaların öngörü değeri zayıf bulunmuştur. Neden olarak Asyalı popülasyonda EGFR mutasyon sıklığının yüksek olması öne sürülmüştür. Ancak bu çalışmanın kısıtlılığı yazarlar tarafından da bildirildiği gibi torakoskopi için seçilen hasta grubunun performans düzeyinin diğer MPS'li hastalardan daha yüksek olmasıdır. Bu durum skorlamaların öngörü değerinin zayıf saptanmasının önemli bir nedenidir. Söz konusu skorlamaların sağkalım süresini öngörmeye etkin olmaması üzerine SELECT skorlaması geliştirilmiştir. SELECT skorlamasında; hastanın performansı, kemoterapi tedavisi, tümör tipi, lökosit miktarı, EGFR mutasyonu ve bunlara ek olarak cinsiyet faktörü yer almaktadır. Aynı çalışmada SELECT ve modifiye-LENT skorlamalarının; LENT ve klinik-PROMISE skorlamalarına göre sağkalım süresini öngörmeye daha iyi olduğu gösterilmiştir. Buradaki temel neden LENT ve klinik PROMISE skorlamalarının akciğer adenokanser tanımlı hastalarda olduğundan daha kısa bir sağkalım süresi öngörüyor olmasıdır. Erkek cinsiyet kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. SELECT skorlamasının MPS'li hastalarda tedavi şekline karar vermede sınır değer olarak kabul edilen 3 aylık sağkalım süresini öngörmeye hassas bir skorlama olduğu belirtilmiştir (89). SELECT dışındaki skorlamalara benzer şekilde çalışmamızda cinsiyetin sağkalım süresi üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı.

Literatürde LENT skorlamasına karşı yapılan en büyük eleştiri skorlamada kullanılan parametrelerin kestirim değerlerinin farklılıklar göstermesidir. Çeşitli kestirim değerleri pek çok farklı çalışmada kullanılmıştır. Skorlamanın tahmin gücünü arttırabilmek amacıyla kendi hasta popülasyonumuzdan elde ettiğimiz veriler ile yeni kestirim değerleri belirledik.

Çalışmamızda MPS'li hastaların sağkalım sürelerini daha iyi ayırt etmek için basitleştirilmiş-LENT skorunu önerdik. Bu amaçla öncelikle LENT skorlamasındaki değişkenlerin kestirim değerleri istatistiksel olarak yeniden değerlendirildi. Laboratuvarlar arasında normlar açısından farklılıklar görülebilir. Örneğin LENT skorlaması içerisinde yer alan LDH için 1500 U/L'nin üzerinde olma kriteri sadece iki hastamızda mevcuttu (2/115, %1.7). İstatistiksel olarak yaptığımız ROC analizi

ve literatür değerlendirmeleri neticesinde LDH için 250 U/L, NLR için 3.85 kestirim değeri belirlendi (93, 94). ECOG PS için  $>2$  ve  $\leq 2$  olmak üzere iki alt grup kullanıldı. ECOG PS  $>2$  olan hastalarda genel yaklaşım destek tedavisi olup antitümöral tedaviler vaka bazında değerlendirilebilmektedir (95). Bu malign hastalarda antitümöral tedavilere yanıt ve kar-zarar oranı açısından önemli bir ayırım noktası oluşturması itibariyle dikkate alınmıştır. LENT skorlamasında ECOG PS için dört puan seçeneği mevcuttur. Basitleştirilmiş-LENT skorlamasında ise ECOG PS için eşik değer olarak belirlenen ikiye göre düşük ve yüksek olmak üzere iki seçenek önerilmiştir.

Tümör tipleri LENT skorlamasında düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. Literatürde tümör alt tiplerine göre ayırımı destekleyen güçlü öneriler yoktur (8,49,75,96,97). Düşük risk grubunda sınıflandırılan MPM ve hematolojik malignitelerin sağkalım süreleri literatür ile benzer saptanmakla birlikte, orta ve yüksek risk grubundaki hastaların ortanca sağkalım süresi, genel ortanca sağkalım süresinin altında bulundu. EGFR pozitif akciğer adenokanser hastalarının diğer akciğer kanserlerine ve MPS oluşturan birçok maligniteye göre daha yüksek bir sağkalım süresiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Hasta sayımız kısıtlı olmakla birlikte popülasyonumuzda yaptığımız hesaplamalar da bunu desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda EGFR pozitif akciğer adenokanser tanılı hastaların sağkalım süresi MPM'yi geçmektedir (88). Bunun nedeni EGFR mutasyonunu kapsayan hedefe yönelik antitümöral tedaviler konusundaki olumlu tedavi yanıtlarıdır. Bu sonuçları temel alarak basitleştirilmiş-LENT skorlaması için tümör tipi değişkeni düşük risk ve yüksek risk olmak üzere iki gruba ayırdık. EGFR pozitif akciğer adenokanser tanılı hasta grubu MPM ve hematolojik maligniteler ile birlikte düşük risk grubuna, diğer tüm kanserler de yüksek risk grubuna alındı. Çalışmamız prospektif metodolojik bir çalışma olmasına karşın basitleştirilmiş-LENT skorlaması retrospektif dizayn edildiğinden ileriye dönük başka veri setleriyle doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır.

Çeşitli çalışmalarda MPS'li hastalarda plevral sıvı pH değerinin sağkalımla ilişkisi araştırılmıştır. Sahn ve ark.'nın yaptıkları çalışmada pH $>7.30$  olanlar normal pH ve pH $<7.30$  olanlar düşük pH grubu olarak ayrılmıştır. Düşük pH grubunda olanların ortalama sağkalım süresi 2.1 ay iken normal pH grubunun ortalama sağkalım süresi 9.8 ay olarak hesaplanmış ve gruplar arasında sağkalım süresi



açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (75). Rodriguez-Panadero F.'nin yaptığı çalışmada da plevral sıvı pH'nın sağkalım süresini tahmin etmede anlamlı olduğunu gösteren bulgular saptanmıştır (62). Düşük plevral sıvı pH değeri plevral boşluktaki tümör yükünün fazlalığının ve bir tedavi seçeneği olarak plöredezis başarısızlığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Torakoskopi sırasında plevral lezyonların yaygınlığı da pH düşüklüğü ve kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (62).

Bununla birlikte pH değerinin sağkalım üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar ve meta analizler mevcuttur (8,49,52,98-100). Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada plevral sıvı pH düşüklüğü plevral sıvı nötrofil yüksekliğiyle birliktelik göstermiştir ancak sağkalım üzerine anlamlı bir etki gösterilememiştir (100). Çalışmamızda plevral sıvı pH değerleri sağkalım süresiyle anlamlı bir ilişki göstermedi ve anlamlı bir kestirim değeri saptanamadı. Bu nedenle plevral sıvı pH değeri modele dahil edilmedi.

Basitleştirilmiş-LENT skorlamasında Cox regresyon analizinde düşük risk (skor 0-1), orta risk (skor 2) ve yüksek risk (skor 3-4) kategorileri arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ). LENT skorlamasında düşük ve orta risk grupları arasında anlamlı fark görülmedi ( $p = 0.26$ ). Bu durum hasta popülasyonumuzda basitleştirilmiş-LENT skorlamasının sağkalım süresi tahmininde LENT skorlamasına üstünlüğünü göstermektedir.

LENT skoru ve basitleştirilmiş-LENT skorunun sağkalım süresini tahmin etmedeki etkinliğini karşılaştırmak amacıyla 1. ay, 3. ay ve 6. ay sağkalımlar ROC analizi ile değerlendirildi. Her üç zaman diliminde de LENT skoru ve basitleştirilmiş-LENT skoru arasında AUC değerleri açısından anlamlı bir fark görülmedi (1.ay  $p = 0.522$ , 3.ay  $p = 0.544$ , 6.ay  $p = 0.351$ ). Genel sağkalımları zamandan bağımsız değerlendirmek için skorlamalar arasında yapılan karşılaştırmalı ROC analizinde, AUC değeri LENT skoruna karşı basitleştirilmiş-LENT skoru lehine yüksek bulunsa da (0.788 & 0.855) iki skor arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.106$ ).

MPS'li hastalarda mevcut skorlamaların temel amacı uygulanabilecek tedavileri belirleyebilmek için klinisyenlere yol göstermektir. Bu amaçla kullanılan en basit tedavi yöntemi olan terapötik torasentez, plevral sıvının yeniden birikme

hızını tahmin etmeye yardımcı olur. MPS'li hastaların %55'i terapötik torasentezden sonraki 14 gün içinde tekrar aspirasyona ihtiyaç duymaktadır (101). Yaşam beklentisi bir aydan az olan hastalarda MPS'nin yönetimi için önerilen tedavi yaklaşımı tekrarlanan terapötik torasentezlerdir. Bununla birlikte tekrarlanan terapötik torasentez işlemine bağlı olarak kanama, enfeksiyon, plevral aralıkta septaların ve yapışıklıkların oluşma riski artmaktadır (51). Tedavi seçeneği olarak uygulanan plöredezisin başarısız olduğu ve/veya tuzak akciğer (trapped, entrapped lung) varlığında ikinci basamak tedavi olarak KPK'ler önerilmektedir (102). Plöredezis yapılması planlanmayan hastalarda tek başına tüp torakostomi önerilmemektedir. MPS'lere yönelik söz konusu tedavilerin seçiminde hasta temelli değerlendirmeler önemlidir. Prognostik skorlamalar bu konuda klinisyen için önemli bir yol göstericidir. Hasta grubumuzda LENT skorlamasını prospektif değerlendirme ile doğruladık. Bununla birlikte çalışmamızın verilerinden daha uygulanabilir ve tahmin gücü yüksek basitleştirilmiş-LENT skorlaması geliştirdik.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız MPS tanısı ile başvuran hastalarda beklenen yaşam süresini tahmin etmede LENT skorlamasının geçerliliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçlayan prospektif metodolojik bir çalışmadır. Bu çalışmadaki diğer amacımız ise LENT skorlamasının uygulanabilirliğini kolaylaştırmak ve tahmin gücünü artırmak için yapılabilecek değişiklikleri değerlendirmektir. Bu amaçla anabilim dalımıza başvuran hastalardan MPS tanısı koyduğumuz 115 hasta çalışmaya dahil edildi.

Sağkalım süresini tahmin etmeyle ilişkili olabileceğini düşündüğümüz plevral sıvı pH değerinin, önceki birçok çalışmada olduğu gibi sağkalımla ilişkisi gösterilemedi. Plevral sıvı pH değeri plevral aralıktaki tümör yükünü göstermede ve plöredezis başarısını tahmin etmede kabul görmüş olsa da sağkalım süresini tahmin etme amacıyla kullanılması önerilmez.

LENT skorunun MPS'li hastaların sağkalım sürelerini tahmin etmede etkin ve güvenilir olduğunu gösterdik. Bununla birlikte LENT skorlamasının alt kategorilerini oluşturan uzun süredir bilinmekte olan ancak kestirim değerlerinde fikir birliği sağlanamamış söz konusu parametreler için önerilerde bulunduk. Böylece basitleştirilmiş-LENT olarak adlandırdığımız bir skorlama oluşturduk. LENT ve basitleştirilmiş-LENT skorlaması arasında zamandan bağımsız olarak yaptığımız ROC analizinde AUC değerinde basitleştirilmiş-LENT skorlamasının lehine artış tespit edilmesine rağmen iki skorlama arasında anlamlı farklılık saptanmadı. LENT skorlamasında düşük-orta risk grupları arasında sağkalım tahmini düşük olup basitleştirilmiş-LENT skorlamasında tüm risk grupları arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Ancak daha yüksek hasta sayılarında ve farklı popülasyonlarda yapılacak olan çalışmalar iki skorlama arasındaki farklılığı değerlendirmek için gereklidir. Çalışmamızda basitleştirilmiş-LENT skorlaması için geçerlilik değerlendirmesi yapılmış olsa da güvenilirlik değerlendirmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Boddiger U HR. Epidemiological: Why is pleural disease becoming more common? In: Maskell NA LC, Lee YCG, et al., editor. European Respiratory Monograph. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2020. p. 1-12.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *J Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5):CD010529.
4. Karpathiou G, Stefanou D, Froudarakis ME. Pleural neoplastic pathology. *J Respir Med.* 2015;109(8):931-943.
5. Panou V, Vyberg M, Meristoudis C, et al. Non-occupational exposure to asbestos is the main cause of malignant mesothelioma in women in North Jutland, Denmark. *Scand J Work Environ Health.* 2019;45(1):82-89.
6. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *J Nat Genet.* 2011;43(10):1022-1025.
7. Beckett P, Edwards J, Fennell D, et al. Demographics, management and survival of patients with malignant pleural mesothelioma in the National Lung Cancer Audit in England and Wales. *J Lung Cancer.* 2015;88(3):344-348.
8. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *J Thorax.* 2014;69(12):1098-1104.
9. Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, et al. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. *J Respirology.* 2015;20(4):654-659.
10. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *J Thorax.* 2010;65(Suppl 2):ii32-ii40.
11. Light RW. Pleural Effusions Related to Metastatic Malignancies. *Pleural Diseases.* sixth edition ed: Wolters Kluwer Health; 2013: 153-181.
12. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *J Respir Care.* 2005;50(1):68-75.
13. Yılmaz N. Plevranın Anatomisi ve Histolojisi. *Solunum.* 2002:73-75.
14. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *ERJ.* 2002;20(6):1545-1558.
15. Hallifax RJ RM. Pleural embryology and gross structure, circulation, lymphatics, and nerves. *Textbook of Pleural Diseases.* Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2016. p. 13.

16. Miserochi G, Venturoli D, Negrini D, et al. Intrapleural fluid movements described by a porous flow model. *J Applied Physiology*. 1992;73(6):2511-2516.
17. Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *J Thorax*. 2003;58(Suppl 2):ii29.
18. Broaddus VC, Light RW. What is the origin of pleural transudates and exudates? *J Chest*. 1992;102(3):658-659.
19. Akulian J, Yarmus L, Feller-Kopman D. The evaluation and clinical application of pleural physiology. *J Clin Chest Med*. 2013;34(1):11-19.
20. Broaddus VC, Araya M, Carlton DP, et al. Developmental changes in pleural liquid protein concentration in sheep. *J Am Rev Respir Dis*. 1991;143(1):38-41.
21. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, et al. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat*. 1982;165(3):277-294.
22. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC. The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *J Anat Rec*. 1984;208(3):401-409.
23. Feller-Kopman D, Light R. Pleural Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(8):740-751.
24. Oğuz K. Transuda eksuda ayırımı ve plevral efüzyonlu hastaya yaklaşım. In: Çavdar T EN, editor. *Plevra Hastalıkları*. Istanbul: Turgut yayıncılık; 2003. p. 105-121.
25. Porcel JM. The use of probrain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions resulting from heart failure. *J Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(4):329-333.
26. Lv Y, Han G, Fan D. Hepatic Hydrothorax. *J Ann Hepatol*. 2018;17(1):33-46.
27. Cheng D, Rodriguez RM, Perkett EA, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *J Chest*. 1999;116(3):760-765.
28. Gumaste V, Singh V, Dave P. Significance of pleural effusion in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(7):871-874.
29. Krenke R, Maskey-Warzechowska M, Korczynski P, et al. Pleural Effusion in Meigs' Syndrome-Transudate or Exudate?: Systematic Review of the Literature. *J Medicine (Baltimore)*. 2015;94(49):e2114.
30. Sezer M. Plevra Mekanığı ve Semptomatoloji. *TTD plevra*. 2009;3(3):3-7.
31. Broaddus VC, et al. *Diagnosis and Evaluation of Respiratory Disease*. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. Sixth edition ed. Canada: Elsevier Saunder; 2016. 2154-2187 p.
32. Cetin Z, Ozbilim G, Erdogan A, et al. Evaluation of PTEN and Mcl-1 expressions in NSCLC expressing wild-type or mutated EGFR. *J Medical Oncology*. 2010;27(3):853-860.
33. Jarvi OH, Kunnas RJ, Laitio MT, et al. The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions. (A followup study of 338 patients). *Acta Cytol*. 1972;16(2):152-158.

34. Dekker A, Bupp PA. Cytology of serous effusions. An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *Am J Clin Pathol.* 1978;70(6):855-860.
35. Mohamed KH, Mobasher AA, Yousef AI, et al. Pleural lavage: a novel diagnostic approach for diagnosing exudative pleural effusion. *J Lung.* 2000;178(6):371-379.
36. Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *J Hum Pathol.* 2007;38(1):1-16.
37. Westfall DE, Fan X, Marchevsky AM. Evidence-based guidelines to optimize the selection of antibody panels in cytopathology: pleural effusions with malignant epithelioid cells. *J Diagn Cytopathol.* 2010;38(1):9-14.
38. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med.* 1980;69(4):507-512.
39. Metintas M: Plevranın sık görülen patolojileri. İç: Özlü T. Metintaş M. Kaya A. Karadağ M, ed. *Solunum sistemi ve hastalıkları*; 2010: 1947-1949.
40. Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, et al. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis. *J The Lancet Oncology.* 2018;19(7):930-939.
41. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1971-1977.
42. Niho S, Kubota K, Yoh K, et al. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion. *J Thorac Oncol.* 2008;3(7):723-727.
43. Van Galen KP, Visser HP, van der Ploeg T, et al. Prognostic factors in patients with breast cancer and malignant pleural effusion. *Breast J.* 2010;16(6):675-677.
44. Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. *J Diagn Cytopathol.* 2006;34(5):335-347.
45. Tateishi U, Muller NL, Johkoh T, et al. Primary mediastinal lymphoma: characteristic features of the various histological subtypes on CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(6):782-789.
46. Berkman N, Breuer R, Kramer MR, et al. Pulmonary involvement in lymphoma. *J Leuk Lymphoma.* 1996;20(3-4):229-237.
47. Escudero Bueno C, Garcia Clemente M, Cuesta Castro B, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *J Arch Intern Med.* 1990;150(6):1190-1194.
48. Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(3):663-667.
49. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *J Chest.* 2000;117(1):79-86.
50. Moriarty AT, Wiersema L, Snyder W, et al. Immunophenotyping of cytologic specimens by flow cytometry. *J Diagn Cytopathol.* 1993;9(3):252-258.

51. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *J Thorax.* 2010;65(Suppl 2):ii32-ii40.
52. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *J Chest.* 2000;117(1):73-78.
53. Bielsa S, Salud A, Martinez M, et al. Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *Eur J Intern Med.* 2008;19(5):334-339.
54. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(7):839-849.
55. Tremblay A, Robbins S, Berthiaume L, et al. Natural history of asymptomatic pleural effusions in lung cancer patients. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2007;14(2):98-100.
56. Spector M, Pollak JS. Management of malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(04):405-413.
57. Lee YG, Baumann MH, Maskell NA, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *J Chest.* 2003;124(6):2229-2238.
58. Bhatnagar R, Luengo-Fernandez R, Kahan B, et al. Thoracoscopy and talc poudrage compared with intercostal drainage and talc slurry infusion to manage malignant pleural effusion: the TAPPS RCT. *Health Technol Assess.* 2020;24(26):1-90.
59. Dipper A, Bhatnagar R, Maskell N. Management of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(4):341-345.
60. Thomas R, Fysh ET, Smith NA, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: the AMPLE randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(19):1903-1912.
61. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *J Thorax.* 2018;73(Suppl 1):i1-i30.
62. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *J Chest.* 1989;95(2):320-324.
63. Grendelmeier P, Rahman NM. What's the Score? Do Pleural Effusion Clinical Scoring Systems Help in Management of Disease? *J Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(3):394-401.
64. Panou V, Vyberg M, Meristoudis C, et al. Non-occupational exposure to asbestos is the main cause of malignant mesothelioma in women in North Jutland, Denmark. *Scand J Work Environ Health.* 2018;45(1):82-89.

65. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *J Nature genetics*. 2011;43(10):1022-1025.
66. Koşar F. Malign plevral efüzyona yaklaşım. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013;1(3):108-114.
67. Maskell N. British thoracic society pleural disease guidelines-2010 update. *Thorax*. 2010;65(8):667-9.
68. Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, et al. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. *J Respirology*. 2015;20(4):654-659.
69. Light R, Hamm H. Malignant pleural effusion: would the real cause please stand up? *ERJ*. 1997;10(8):1701-1702.
70. Wang N-S. The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis*. 1975;111(1):12-20.
71. Asciak R, Rahman NM. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics. *J Clin Chest Med*. 2018;39(1):181-193.
72. Dietrich CF, Mathis G, Cui X-W, et al. Ultrasound of the pleurae and lungs. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(2):351-365.
73. Ashchi M, Golish J, Eng P, et al. Transudative malignant pleural effusions: prevalence and mechanisms. *South Med J*. 1998;91(1):23-26.
74. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Sanchis J, et al. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *J Respiration*. 1998;65(2):108-113.
75. Sahn SA, Good Jr JT. Pleural fluid pH in malignant effusions: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med*. 1988;108(3):345-349.
76. Ordóñez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *J Human pathology*. 2007;38(1):1-16.
77. Metintas M, Yildirim H, Kaya T, et al. CT scan-guided Abrams' needle pleural biopsy versus ultrasound-assisted cutting needle pleural biopsy for diagnosis in patients with pleural effusion: A randomized, controlled trial. *J Respiration*. 2016;91(2):156-163.
78. Grendelmeier P, Rahman NM, editors. *What's the Score? Do Pleural Effusion Clinical Scoring Systems Help in Management of Disease?* *J Semin Respir Crit Care Med*; 2019: Thieme Medical Publishers.
79. Meriggi FJR. Malignant pleural effusion: still a long way to go. *Rev Recent Clin Trials*. 2019;14(1):24-30.
80. Sabur NF, Chee A, Stather DR, et al. The impact of tunneled pleural catheters on the quality of life of patients with malignant pleural effusions. *J Respiration*. 2013;85(1):36-42.
81. Musani AI, Haas AR, Seijo L, et al. Outpatient management of malignant pleural effusions with small-bore, tunneled pleural catheters. *J Respiration*. 2004;71(6):559-566.



82. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(22):2383-2389.
83. Penz ED, Mishra EK, Davies HE, et al. Comparing cost of indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *J Chest*. 2014;146(4):991-1000.
84. Olden AM, Holloway R. Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx® catheter or talc pleurodesis? A cost-effectiveness analysis. *J Palliat Med*. 2010;13(1):59-65.
85. Wolf AS, Flores RM. Updates in Staging and Management of Malignant Pleural Mesothelioma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29(4):603-612.
86. Flores RM. Pleurectomy decortication for mesothelioma: The procedure of choice when possible. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(2):310.
87. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, et al. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(10): 1544-1550.
88. Abisheganaden J, Verma A, Dagaonkar RS, et al. An observational study evaluating the performance of LENT score in the selected population of malignant pleural effusion from lung adenocarcinoma in Singapore. *J Respiration*. 2018;96(4):308-313.
89. Quek JC, Tan QL, Allen JC, et al. Malignant pleural effusion survival prognostication in an Asian population. *J Respirology*. 2020.
90. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2892.
91. Yilmaz S, Metintas S, Karadağ M, et al. Evaluation of gene mutation status and metastasis in lung adenocarcinoma: a multicentric prospective study in Turkey. Abstract. *ERJ*. 2019; 54: Suppl. 63.
92. Özçelik N, Ozlu T, Aksel N, et al. Ratio And Regional Distribution Of Genetic Mutation In Lung Cancer In Turkey (REDIGMA). *ERJ*. 2018;52: Suppl. 62.
93. Kasapoglu US, Arınç S, Gungor S, et al. Prognostic factors affecting survival in non-small cell lung carcinoma patients with malignant pleural effusions. *Clin Respir J*. 2016;10(6):791-799.
94. Lee YS, Nam H-S, Lim JH, et al. Prognostic impact of a new score using neutrophil-to-lymphocyte ratios in the serum and malignant pleural effusion in lung cancer patients. *BMC Cancer*. 2017;17(1):557.
95. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016; 34(23):2784.

96. Anevlavis S, Kouliatsis G, Sotiriou I, et al. Prognostic factors in patients presenting with pleural effusion revealing malignancy. *J Respiration*. 2014;87(4):311-316.
97. Zamboni MM, da Silva CT, Baretta R, et al. Important prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion. *BMC Pulm Med*. 2015; 15(1):29.
98. Foresti V, Scolari N, Villa A, et al. Malignant pleural effusions: meaning of pleural-fluid pH determination. *J Oncology*. 1990;47(1):62-64.
99. Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *J Chest*. 1998;113(4):1007-1012.
100. Lee J, Lee YH, Seo H, et al. Characteristics and survival impact of polymorphonuclear leukocyte-predominant malignant pleural effusions secondary to lung cancer. *Clin Respir J*. 2020.
101. Ost DE, Niu J, Zhao H, et al. Quality gaps and comparative effectiveness of management strategies for recurrent malignant pleural effusions. *J Chest*. 2018;153(2):438-452.
102. Iyer NP, Reddy CB, Wahidi MM, et al. Indwelling pleural catheter versus pleurodesis for malignant pleural effusions. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(1):124-131.

