

# Malign Plevral Mezotelyomanın Miliyer Akciğer Metastazı

## *Miliary Pulmonary Metastases of Malign Pleural Mesothelioma*

Ender Levent, Nesrin Sarıman, Akın Cem Soylu

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

### ÖZET

Malign plevral mezotelyoma, plevra yüzeyi geniş yayılım gösteren, torasik yapılara doğrudan invazyon yapan, agresif bir tümördür. Malign plevral mezotelyomada miliyer metastaz görülmesi çok ender olmakla birlikte, primer odağın saklı olduğu bazı hastalarda tanı anında, bazı hastalarda da ileri dönemde miliyer metastazlara rastlanabilmektedir. Bu nedenle, diffüz miliyer ya da mikronodüler pulmoner lezyonların varlığında, ayırıcı tanıda malign mezotelyoma da düşünülmelidir. İmmünohistokimyasal incelemeler, özellikle primer odağın bilinmediği diğer malign metastazlardan ayırıcı tanıda önemlidir.

Mikst tipe malign plevral mezotelyoma tanısı almış, sigara ve asbest maruziyeti tanımlamayan, 58 yaşında kadın hasta, tanıdan 9 ay sonra saptanan miliyer akciğer metastazları nedeniyle sunulmaktadır. Hasta tanıdan 17 ay sonra malign mezotelyoma-ya bağlı solunum yetmezliği ile eksitus olmuştur.

**Anahtar sözcükler:** malign plevral mezotelyoma, miliyer, mikronodüler, metastaz, akciğer

### ABSTRACT

Malign pleural mesothelioma is characterized as an aggressive tumor that spreads widely on the pleura and invades directly thoracic structures. Miliary metastases are very rare in malignant pleural mesotheliomas. However, they can be observed at the time of diagnosis in some of the cases when the primary lesion is not detected and in some others in the later stages. For this reason one should suspect malignant mesotheliomas in the differential diagnosis when presentation is with diffuse miliary or micronodular pulmonary lesions. Immunohistochemical studies are helpful especially in differential diagnosis of other metastases when the primary lesion is not known.

Here, a 58 year-old woman having mixed type malignant pleural mesothelioma is being presented because she had miliary pulmonary metastases revealed in thorax CT at the 9th month of the diagnosis. She was not a smoker and there was no history of asbest exposition. The patient died due to respiratory insufficiency at the 17<sup>th</sup> month of the diagnosis.

**Keywords:** malignant pleural mesothelioma, miliary, micronodular, metastasis, pulmonary

### GİRİŞ

Mezotelyoma, plevra, periton ve perikardı döşeyen mezotel hücrelerinden oluşmuş seröz bir membran olan mezotelyomun primer tümürüdür. Diffüz malign mezotelyoma ve fibroz mezotelyoma olarak iki ana gruba ayrılır. İki grup tümörün histopatolojik, klinik ve prognostik özellikleri farklıdır. Malign plevral mezotelyoma (MPM) olgularının %70-90'ında asbest teması vardır.<sup>1</sup>

Toraks içi ya da dışı malignitesi olan hastalarda akciğer metastazları, boyutları miliyer nodüllerden çok büyük çaplı

nodüllere kadar değişen, iyi sınırlı lezyonlar şeklindedir ve hematojen yayılımı düşündürür.<sup>2</sup> Malign mezotelyomada, miliyer metastaz görülmesi çok enderdir. Primer odağın saklı olduğu bazı hastalarda tanı anında, bazı hastalarda ise ileri dönemde miliyer metastazlara rastlanabilmektedir.<sup>3,4</sup> Bu nedenle, bir hastada diffüz miliyer ya da mikronodüler pulmoner lezyonların varlığında, ayırıcı tanıda malign mezotelyoma da düşünülmelidir.

Bu yayında, nadir görülmesi nedeniyle, MPM'ye bağlı, miliyer akciğer metastazı gelişen bir olgu sunulmaktadır.

**Alındığı tarih:** 22 Ekim 2009; **Revizyon sonrası alınma:** 23 Ocak 2010; **Kabul tarihi:** 27 Ocak 2010

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Yard. Doç. Dr. Ender Levent, Feyzullah Cad. No: 39 Maltepe 34843 İstanbul, Tel: 0 (216) 399 97 50; *E-posta:* leventender@hotmail.com

© 2011 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2010;13(1): 41-45

Solunum Dergisi'ne [www.solunum.org.tr](http://www.solunum.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz.

## OLGU

Elli sekiz yaşında kadın hastada, sırt ağrısı nedeniyle çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT), sol akciğer apikoposterior segmentte, mediastene ve sol subklavian artere invaze, parietal plevra kaynaklı solid kitle (4×4.5 cm), multipl parietal plevra kaynaklı nodüller, ipsilateral masif plevral efüzyon ve prevasküler alanda patolojik boyutlarda lenf nodları izlenmiştir (**Resim 1a ve 1b**). Batın BT normaldir.

Özgeçmişinde sigara ve asbest maruziyeti tanımlamayan hastaya, VATS (Video-Assisted Thoracic Surgery) ile, sol akciğer üst lobdan *wedge* rezeksiyon ve plevradan eksizyonel biyopsi yapılmış ve plevral sıvı alınmıştır. İntraoperatif patolojik konsültasyonda plevral sıvıda malign hücrelerin izlenmesi nedeniyle işlem, talk ile plörodez yapılarak sonlandırılmıştır.

Patolojik ve immünohistokimyasal incelemede, plevral biyopside mikst tipte malign mezotelyoma, akciğer biyopsisinde malign mezotelyoma infiltrasyonu (bifazik patern) ve vasküler invazyon saptanmıştır (Epitelyal Membran Antijen (EMA): Pozitif; Calretinin: Pozitif; Karsino Embriyonik Antijen (CEA): Negatif).

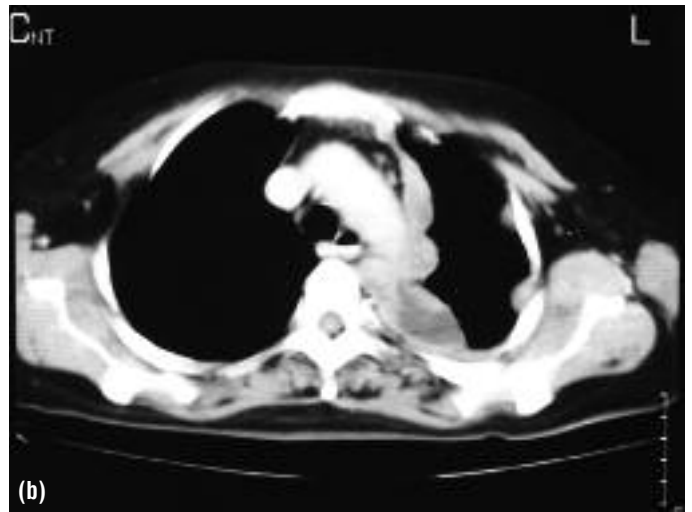
Bu tanıya bağlı olarak hastaya dört kür sisplatin ve gemcitabin ile kemoterapi planlanmıştır. Torakotomi bölgesine, tümör progresyonunu önlemek için radyoterapi uygulanmıştır. İki kür kemoterapi sonrası yapılan incelemelerde, akciğere invazyon gösteren kitlede ve plevral nodüllerin bir

bölümünde belirgin gerileme saptanmıştır. Dördüncü kür sonrası yapılan incelemelerde hastalığın stabil seyretmiş olduğu görülmüş ve hasta radyolojik takibe alınmıştır.

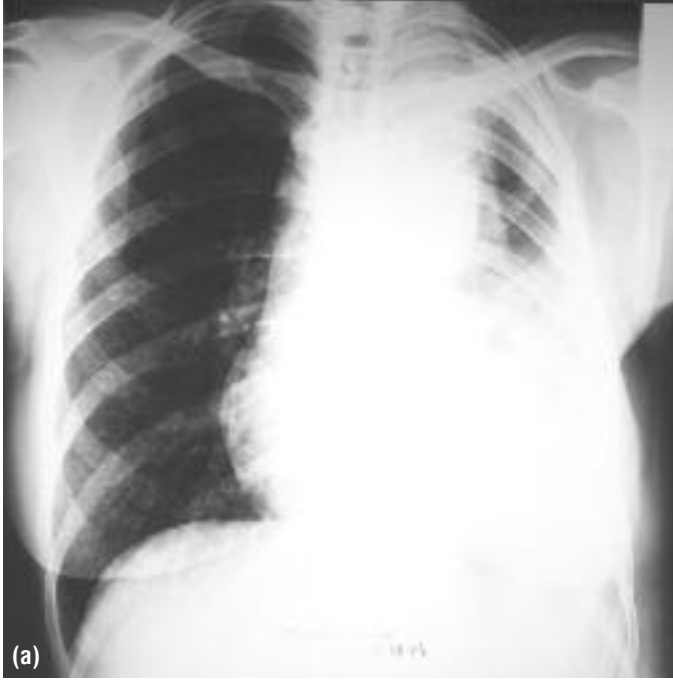
Hastanın kemoterapiden üç ay sonra (tanıdan 8 ay sonra) çekilen kontrol toraks BT'sinde lezyonlarda belirgin progresyon izlenmiştir. Ayrıca sol memede multipl nodüller ve sol aksiller bölgede lenfadenopati saptanmıştır. Sağ akciğer parankiminde lezyon izlenmemiştir. Sol memedeki nodülden ve sol aksiller lenf bezinden ultrasonografi altında ince iğne aspirasyon sitolojisi yapılmış ve malign mezotelyoma metastazı (ana tümör ile identik) tanısı konmuştur.

Tanı konduktan 9 ay sonra çekilen akciğer grafisinde, sol hemotoraks tama yakın opasifiye idi. Sağ akciğerde miliyer/mikronodüler dansite artışları izlendi (**Resim 2a ve 2b**). Radyolojik bulguların miliyer tüberkülozu düşündürmesi nedeniyle tüberküloz araştırıldı. Balgamda ve plevral sıvıda Erlich-Ziehl Neelsen Boyası ve Rhodamin-Auramine Boyası ile incelemelerde aside dirençli basil görülmedi, takibinde tüberküloz kültürlerinde üreme olmadı. Bu lezyonlar meme metastazlarıyla birlikte malign mezotelyomaya bağlı miliyer metastazlar olarak değerlendirildi; karboplatin ve paklitaksel ile ikinci hat kemoterapiye başlandı.

İki kür kemoterapi sonrası yapılan değerlendirmede, bilateral akciğer parankim alanlarında miliyer/mikronodüler infiltratif görünümün devam ettiği, ancak sol hemitorakstaki plevral kitlelerde %20 oranında regresyon olduğu izlendi. Kemoterapiye yanıt olması nedeniyle tedaviye



**Resim 1. a)** Hastanın tanı sırasında çekilen akciğer grafisi. **b)** Hastanın tanı sırasında çekilen bilgisayarlı toraks tomografisi kesitleri: Sol akciğer apikoposterior segmentte, mediastene ve sol subklavian artere invaze, parietal plevra kaynaklı solid kitle, multiple parietal plevra kaynaklı nodüller, ipsilateral masif plevral efüzyon ve prevasküler lenf nodları izlenmektedir.



**Resim 2. a)** Hastanın tanıdan 9 ay sonra çekilen akciğer grafisi: Sol hemotoraks tama yakın opasifiedir. Sağ akciğerde miliyer/mikronodüler dansite artışları izlenmektedir. **b)** Hastanın tanıdan 9 ay sonra çekilen bilgisayarlı toraks tomografisi parankim kesitleri: Hastanın bilateral akciğer parankim alanlarında yaygın miliyer infiltratif görünüm izlenmektedir.

devam edildi. Dört kür, ikinci hat kemoterapi uygulamasından sonra yapılan değerlendirme ve takiplerde, (tanıdan 13 ay sonra) toraks BT'de minimal progresyon ve karaciğerde metastatik lezyonlar izlenmesi üzerine, pemetreksed ile tek ajan, üçüncü hat kemoterapi uygulamasına geçildi. Üç kür sonrası değerlendirmede BT'de bir değişiklik izlenmemesi nedeniyle ilaç oksaliplatin olarak değiştirilerek, tek ajan dördüncü hat kemoterapi uygulamasına geçildi. İlk kür oksaliplatin kemoterapisinden sonra genel durumu kötüleşen, sol hemitoraksta VATS uygulanan bölgede tümör invazyonu saptanan hastanın kemoterapi uygulamasına son verildi ve destek tedavisine geçildi. Bu dönemde, akciğer grafisinde, sol hemitoraksı tamamen dolduran kitle görüntüsü ve sağ hemitoraksta yaygın mikronodüler infiltrasyon izlendi (**Resim 3a ve 3b**).

Hasta tanı konduktan 17 ay sonra malign mezotelyoma ya bağlı yaygın akciğer infiltrasyonuna bağlı solunum yetmezliği ile eksitus oldu.

## TARTIŞMA

Primer malignitenin akciğere metastatik yayılımının patogenezi henüz her yönüyle anlaşılabilmiş değildir. Primer malignitelerin hematojen, lenfojen, direkt invazyon ya da aerojen yollarla metastaz yapabildiği tanımlanmıştır. Metastazların yayılım şekli, yeri, büyüklüğü gibi birçok özellik, alta yatan tümör biyolojisi ve kişinin direnci ile ilişkilidir.<sup>5</sup>

Malign plevral mezotelyoma, plevra yüzeyi geniş olarak yayılım gösteren, torasik yapılara doğrudan invazyon yapan, agresif bir tümördür.<sup>6</sup> Pulmoner parankimal tutulum nadirdir.<sup>3</sup> MPM'de, tanı anında metastatik hastalık yaygın değildir ve karşı plevradaki anormallikler metastazdan çok asbestoza bağlı değişikliklerdir.<sup>7</sup> Mezotelyoma ile asbest arasındaki ilişki iyi bilinmekle birlikte, bizim olgumuzda olduğu gibi, birçok olguda asbest maruziyeti öyküsü yoktur.<sup>3</sup>

Metastatik pulmoner lezyonlar, nodüler, infiltratif, miliyer, lenfanjitik, hiler/mediyastinal lenfadenopati ve plevral efüzyon olmak üzere 6 kategoride incelenebilir.<sup>8</sup> Miliyer metastazlar sıklıkla, metastatik tiroid kanseri, renal kanser ve melanomda gözlenirken, daha büyük ve seyrek dağılım gösteren metastazlar tipik olarak akciğer, meme ve gastrointestinal traktüsten köken alan adenokarsinomlarda görülür.<sup>9</sup> Multipl pulmoner nodüllerin en sık nedeni metastatik hastalık olsa da, bu tanının benign ya da malign çeşitli akciğer hastalıklarını kapsadığı açıktır. Toraks yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT) ayırıcı tanıda yardımcıdır. Miliyer infeksiyonlar ve hematojen metastazlar gibi primer olarak hematojen kaynaklı hastalıklar, toraks YRBT'de sekonder lobülde rastgele dağılım gösteren nodüllere yol açar ve en yoğun yerleşim yeri akciğer bazalleridir. Gerçekte miliyer infeksiyon ile miliyer tümör metastazlarını görüntüleme yöntemleriyle ayırmak mümkün değildir. Bu durumda, ayırıcı tanıda klinik öykü yardımcıdır.<sup>9</sup>

MPM'de tanı döneminde ve erken seyirde toraks dışı lenfohematojen metastazlar enderdir, ancak hastalığın geç terminal döneminde olguların en az yarısında metastaz geli-



**Resim 3. a)** Hastanın tanıdan 17 ay sonra çekilen akciğer grafisi: Sol hemitoraksı tamamen dolduran kitle görüntüsü ve sağ hemitoraksta yaygın mikronodüler infiltrasyon izlenmektedir. **b)** Hastanın tanıdan 17 ay sonra çekilen bilgisayarlı toraks tomografisi parankim kesitleri: Hastanın bilateral akciğer parankim alanlarında yaygın mikronodüler infiltrasyon izlenmektedir.

şir.<sup>6,10</sup> En sık karşı akciğere, karaciğere, böbrek ve adrenal bezlere metastaz görülür.<sup>6</sup> Miliyer metastaz görülmesi çok ender olmakla birlikte, bazı primer odağın saklı olduğu hastalarda tanı anında, bazı hastalarda ise ileri dönemde böyle miliyer metastazlara rastlanabilmektedir.<sup>3,4</sup> Bu nedenle, böyle diffüz miliyer ya da mikronodüler metastazların varlığında, ayırıcı tanıda malign mezotelyoma da düşünülmelidir.<sup>2,4,6,10</sup> Bu hastalarda histolojik doğrulama önemlidir. Klinik ve radyolojik olarak miliyer tbc ile karıştırılabilir.<sup>6</sup> Literatürde mezotelyomaya bağlı miliyer akciğer metastazı yapmış olgu sayısı azdır.<sup>3,4,6,10</sup> Huncharek'in yayınladığı olgu, klinik ve radyolojik olarak miliyer tüberküloz tanısıyla tedavi edilmiş ve tedaviye yanıt vermemesi üzerine açık akciğer biyopsisi yapılarak mezotelyoma olduğu saptanmıştır.<sup>6</sup> İmmünohistokimyasal inceleme, özellikle primer odağın bilinmediği diğer malign metastazlardan ayırıcı tanıda önemlidir.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda da sol memedeki nodülden ve sol aksiller lenf bezinden ultrasonografi altında ince iğne aspirasyon sitolojisi yapılmış ve malign mezotelyoma metastazı [ana tümör ile identik] tanısı konmuştur. Bu nedenle akciğerlerdeki lezyonlar meme metastazlarıyla birlikte malign mezotelyomaya bağlı miliyer metastazlar olarak değerlendirilmiştir.

Miliyer akciğer metastazları genellikle, renal hücreli karsinom, tiroid karsinomu, kemik sarkomu ve koriyokarsinoma gibi damarlanması fazla olan malign tümörlerde görülür.<sup>2</sup> Akciğerlerde, çok sayıda ve aynı büyüklükteki metastatik lezyonlar, aynı anda aynı kökenden gelişmiş yoğun bir emboli sağanağını düşündürür.<sup>2</sup> Bizim olgumuzda tanı sıra-

sında akciğer biyopsisinde vasküler invazyon saptanmıştır. Hematojen metastazların nedeni bu damar invazyonu olabilir. Bazen bu hematojen metastazlar agresif seyredir ve prognozu belirler.<sup>4</sup>

Visseral plevradaki patolojiler, lenfatik drenajın özelliği nedeniyle öncelikle hiler ve mediastinal lenf bezlerine doğru yayılmakta iken, parietal plevradaki patolojiler öncelikle interkostal lenfatiklere, ardından kostaların anterior ve posteriordaki lenf nodüllerine doğru yayılırlar. Buna bağlı olarak, parietal plevra tutulumu ile seyreden ve lokal yayılımla toraks duvarının tüm katlarını tutabilen malign mezotelyoma gibi hastalıklarda, toraks duvarı lenfatikleri ile ilişkili halde olan aksiller lenf bezlerine yayılım beklenmedik bir sonuç değildir. Ancak hastalığın erken evresinde lenf bezi metastazının saptanması oldukça seyrekdir.<sup>11</sup> Bizim olgumuzda da, visseral plevra ve akciğer invazyonu nedeniyle tanı sırasında prevasküler lenf bezlerine, tanıdan 8 ay sonra ise sol aksiller lenf bezine metastaz saptanmıştır.

Mezotelyomada medyan sağkalım, tanı sırasındaki hastalık evresine ve prognostik faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte, semptomların ortaya çıkışından itibaren 1 yıl kadardır.<sup>7</sup> Ölüm metastazlardan çok, malignitenin progresyonu ile ilişkili infeksiyonlar ve solunum yetmezliği ile komşu organ ve dokuların etkilenmesine bağlıdır.<sup>1,7</sup> Hastamızda sağkalımın tanıdan sonra 17 aylık bir süreyi bulmasında sitotoksik kemoterapilerin katkısı olduğu düşünülebilir. Çünkü metastatik hastalık [bölgesel lenf bezlerine metastazla sınırlı olsa bile] ortaya çıktıktan sonra prognoz kötüdür.<sup>12</sup>

Bizim olgumuzda birinci ve ikinci hat kemoterapi uygulaması sonrasında lezyonlarda kısmi gerileme; üçüncü hat kemoterapi sonrasında ise stabil hastalık saptanmıştır. Dördüncü hat kemoterapiye yanıt değerlendirilemeden hasta ex olmuştur. Bu nedenle, bu ardışık kemoterapi uygulamalarının hastanın 17 aylık sağkalımına katkısı olduğunu düşünsek de, bu sonuçlar genellenemez ve mevcut literatür bilgisine göre önerilemez. Kemoterapinin etkinliğini gösteren verilerin sınırlılığı nedeniyle, bir hastaya kemoterapi verileceği zaman, şifa amaçlı olmayan tüm tedavi yöntemlerinde olduğu gibi, hasta ve yakınları ile ayrı ayrı tartışılmalıdır.<sup>13</sup>

MPM’de tanı konduğunda çok az sayıda hasta radikal cerrahi tedaviye uygundur.<sup>13</sup> Günümüzde, pemetreksed-sisplatin kombinasyonu, MPM tedavisinde birinci hat kemoterapi protokolü olarak kabul edilmektedir.<sup>14</sup> Gemsitabin-sisplatin, pemetreksed-karboplatin, sadece sisplatin ve raltitreksed-sisplatin gibi değişik kombinasyonlar denenmiştir. Bu kombinasyonlar arasında en iyi medyan sağkalım 12.1 ay ile pemetreksed-sisplatin kombinasyonunda olmuştur.<sup>15</sup> Doksorubisin, sisplatin, karboplatin, ifosfamid, gemsitabin ve antimetabolitlerin (raltitreksed gibi) MPM üzerinde orta derece aktiviteye (%20 yanıt oranı) sahip olduğu bilinmektedir.<sup>16</sup>

European Respiratory Society ve European Society of Thoracic Surgeons tarafından hazırlanan “Avrupa plevral mezotelyoma rehberi (2009)”ne göre MPM tedavisinde önerilen, performans durumu iyi (ECOG <3) olan hastalara, platinyum ve pemetreksed/raltitreksed ile sadece birinci hat kombinasyon kemoterapisi verilmesidir.<sup>13</sup> Kemoterapiye erken dönemde, klinik semptomlar ortaya çıkmadan başlanması önerilmektedir. Hastalık progresyon gösterdiğinde, grad 3-4 toksisite ortaya çıktığında ya da kümülatif toksik doza ulaşıldığında kemoterapinin sonlandırılması, ancak yanıt alınıyorsa ya da stabil hastalık varsa kemoterapi rejiminin 6 küre tamamlanması önerilmektedir. Kemoterapinin 6 kürden uzun olmasının bir avantajı olduğu gösterilememiştir.<sup>13</sup> Birinci hat kemoterapinin yetersizliğinde ikinci hat kemoterapinin sağkalım ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini gösteren randomize bir çalışma yoktur. Yalnızca Jassem ve arkadaşlarının bir faz III çalışmasında progresyon olmaksızın sağkalım süresinin, ikinci hat kemoterapi alanlarda sadece destek tedavisi alanlara göre, daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>13,16</sup> İkinci hat kemoterapide etkin olduğu kanıtlanmış ilaç yoktur. Hastalar ilk hat kemoterapi ile uzun süreli semptomatik ve objektif yanıt göstermiş ise hastalığın yinelenmesi durumunda aynı rejim ile tedavi edilebileceği belirtilmektedir. Bunun dışında ikinci hat kemoterapi yalnız klinik araştırmalar için planlanabilir.<sup>13</sup>

Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavilerin tek başına ya da kombine halde uygulanması, bu hastaların yaşam süresinin uzatılmasında yeterli sonuç vermemiştir. MPM tedavisinde kemoterapötik ajanlara karşı yüksek direnç vardır. Bu nedenle yeni tedavi yöntemleri ve stratejiler araştırıl-

maktadır. Gen tedavisi, bu hastaların tedavisinde en ümit verici yöntemler arasındadır.<sup>17</sup> İmmünomodülatör ajanlar, hedefe yönelik biyolojik tedaviler ve aşılar, klinik çalışmalar dışında henüz MPM tedavisinde kullanılmamaktadır.<sup>13</sup>

Sonuç olarak, malign plevral mezotelyoma, tanısı güç, prognozu kötü ve günümüzde optimal tedavisi açık olarak belirlenememiş bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. MPM, hastalığın ileri dönemlerinde miliyer metastaz yapabilir. Toraks BT’de miliyer/mikronodüler yaygın lezyonların varlığında, ayırıcı tanıda, MPM de düşünülmelidir; ancak kesin tanı için histolojik ve immünohistokimyasal inceleme gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Metintaş M. Plevra tümörleri. In: Mutlu B. Plevra hastalıkları. İstanbul:Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş, 2006:52-72.
2. Umeki S. Association of miliary lung metastases and bone metastases in bronchogenic carcinoma. Chest 1993;104:948-950.
3. Livasy CA, Tishko DJ, Maygarden SJ. Miliary pulmonary metastases from a clinically occult pleural mesothelioma. Ann Diagn Pathol 2003;7:249-253.
4. Ohishi N, Oka T, Fukuhara T, Yotsumoto H, Yazaki Y. Extensive pulmonary metastases in malignant pleural mesothelioma. Chest 1996;110:296-298.
5. Özkan M, Tokat AO, Kavukçu Ş. Akciğerin metastatik tümörleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003;51:207-215.
6. Huncharek M. Miliary mesothelioma. Chest 1994;106:605-606.
7. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma. Update, current management, and newer therapeutic strategies. Chest 2004;126:1318-1329.
8. Gönllüğü T, Gönllüğü U. Lenfanjitis karsinomatoza. Genel Tıp Derg 2007;17:67-70.
9. Raoof S, Amchentsev A, Vlahos I, Goud A, Naidich DP. Pictorial essay: multinodular disease. a high-resolution CT scan diagnostic algorithm. Chest 2006; 129:805-815.
10. Uri AJ, Schulman ES, Steiner RM, Scott RD, Rose LJ. Diffuse contralateral pulmonary metastases in malignant mesothelioma. Chest 1988;93:433-434.
11. Tokat AO, Özkan M, Dizbay Sak S, Güngör A. Aksiller lenf nodu metastazı gösteren malign mezotelyoma: olgu sunumu. T Klin J Med Sci 2004, 24:425-427.
12. Craft PS, Reading MS, Jain S, O’Neil RA. Lymphangitis carcinomatosa complicating primary malignant peritoneal mesothelioma. Thorax 1996;51:552-553.
13. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2009, doi:10.1183/09031936.00063109.
14. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003;21:2636-2644.
15. Batrel HF. Malign plevral mezotelyomada trimodalite tedavi. Plevra Bülteni 2009;3:19-29.
16. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2008;26:1698-1704.
17. Özvaran MK. Yeni tedavi yöntemleri. Plevra Bülteni 2009;3:31-36.