
Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) Tedavisi

Deniz KÖKSAL*, Sumru BEDER*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Mezotelyoma terimi ilk olarak 1921 yılında Eastwood ve Martin tarafından, plevranın primer tümörlerini tanımlamak için kullanılmıştır. Mezotelyomalar, plevranın en sık görülen primer tümörleri olup, %80 olguda plevra kaynaklı iken, %20 olguda peritoneal kavite, perikard veya testiste tunika vajinalisten kaynaklanabilir (1,2). İlk olarak Eski Yunanistan'da Pliny adındaki bir filozof, asbest madeninde çalışan kölelerin diğer kölelere göre daha sağlıklı olduklarını gözleyerek, asbest maruziyeti ile akciğer hastalığı arasındaki ilişkiyi kurmuştur (1). 1960 yılında Wagner ve arkadaşlarının, Güney Afrikalı asbest madeni işçileri üzerinde yaptıkları çalışma sonucu, asbestin mezotelyoma etyolojisinde yer aldığı kabul edilmiştir (1,3,4). Plevral mezotelyoma olgularının %70'inde asbest maruziyeti gösterilebilmektedir. Asbest maruziyeti olan işçilerin yaşamları süresince mezotelyoma olma riskleri, %8-13 arasında değişmektedir (5). Diğer etyolojik faktörler arasında, radyoterapi, intraplevral thorium dioxide, erionite (zeolite) gibi diğer silikatların inhalasyonu sayılabilir.

Hastalığın gelişimi için 30 yıl gibi uzun bir süre gerekmektedir. İkinci Dünya Savaşı'ndan 1970'li yıllara kadar olan yaygın asbest maruziyeti nedeniyle, 2010-2020'li yıllarda malign plevral mezotelyoma (MPM) insidansında artış

olacağı düşünülmektedir (1,3,4). Şu ana kadar henüz uygun tedavi yöntemi oluşturulamamıştır ve hastalar tanıdan 12-17 ay sonra kaybedilmektedir (1). Bu durum, tedaviye yönelik çok sayıda yeni ve çok merkezli prospektif çalışma yapılmasını gerekli kılmıştır. MPM, evreleme sorunlarının en çok yaşandığı ve en tartışmalı olduğu bir tümördür. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda genellikle Butchart'ın evreleme sistemi (1976) kullanılmıştır (Tablo 1). Bu sisteme, lenf bezi tutulumu ve göğüs duvarı invazyonu dahil edilmediği için, sağkalım süresini belirlemek açısından yetersizdir (3,6). Bu nedenle, 1994 yılı Haziran ayında, "International Association for the Study of Lung Cancer" VII. Dünya Konferansı'nda, "International Mesothelioma Interest Group (IMIG)" üyesi Rusch ve arkadaşları TNM evreleme sistemine dayanan bir evreleme sistemi önermişlerdir (Tablo 2). MPM'nin kötü prognozunu düzeltebilmek için, bundan sonra yapılacak prospektif çalışmalarda, hastaların bu sisteme göre evrenmesi ve bilinen prognostik faktörlere göre sınıflanması kabul görmüştür (6). Evreleme radyolojik olarak yapılabilirse de, cerrahi (torakoskopi, torakotomi) ve patolojik bulgulara dayanılarak yapılması daha doğrudur. Radyolojik evrelemede akciğer kanseri evrelemede olduğu gibi zorluklarla karşılaşılacaktır

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Deniz KÖKSAL, Feneryolu Sokak No: 5/21, 06010, Etilik, ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: dckoksal@hotmail.com

Tablo 1. Butchart evreleme sistemi.

Evre	Tanım
I	Tümör pariyetal plevra kapsülü içinde sınırlı, örneğin; ipsilateral plevra, akciğer, perikard ve diyafram tutulumu
II	Tümör göğüs duvarı veya mediastinal yapıları (özefagus, kalp, karşı plevra, lenf nodları) invaze etmiş
III	Tümör diyaframa penetre olmuş, peritonu ve karşı plevrayı tutmuş, göğüs dışı lenf nodu tutulumu
IV	Uzak organ metastazları

ve farklı prognoz ve sağkalım sürelerine sahip olan T1a, T1b ve T2 evrelerini birbirinden ayırmak mümkün olamayacaktır.

T1 evresi, 1a ve 1b olmak üzere ikiye ayrılmıştır. T1a, tümörün çok erken bir evresini tanımlar. Sadece ipsilateral pariyetal plevrada tutulum vardır, diyafragmatik ve mediastinal plevra buna eşlik edebilir, ancak visseral plevra tutulumu yoktur. T1b evresinde ise visseral plevra tutulumu minimal olmak üzere, bütün plevral yüzeylerde tutulum vardır. T1 evresindeki hastada serbest bir plevral boşluk ve bol plevra sıvısı gözlenir. T1a ve T1b evrelerinin ayrımı, Boutin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya dayanmaktadır. T1 evresindeki 66 hastayı torakoskopik olarak evrelemişler ve T1a evresindeki 23 hastanın ortalama sağkalım süresi 32.7 ay iken, T1b evresindeki 43 hastanın sağkalım süresini yedi ay bulmuşlar ve tümörün pariyetal ve diyafragmatik plevradan başlayıp sonradan visseral plevraya yayıldığı sonucuna varmışlardır (7).

T2 evresinde, visseral plevra daha yoğun bir şekilde tutulmuştur ve tutulum akciğer parankimine ilerlemiştir, genellikle diyafram kası da tutulmuştur. Halen serbest bir plevral boşluk mevcuttur, fakat pariyetal ve visseral plevra yüzeyleri yapışmaya başlamıştır. T1b ve T2 evresi arasındaki fark, yapılacak cerrahi girişimin kararı açısından önemlidir. T1b evresinde sadece plevektomi/dekortikasyon yeterli iken, T2 evresinde ekstraplevral pnömonektomi (EPP) uygulanması gerekmektedir.

T3 evresindeki tümör, lokal olarak oldukça ilerlemiştir, ama cerrahi olarak çıkarımı mümkün olabilir. Plevral yüzeylerin tutulumuna ek olarak endotorasik fasia ve mediastinal yağ dokusu tutulumu vardır. Perikard yüzeyi tutulmuş olabilir,

parsiyel perikardiyektomi yapılabilir. Göğüs duvarındaki tek, cerrahi olarak çıkarılabilir tümör odağının daha önce yapılan tanısal torasenteze bağlı olduğu düşünülür ve T3'e girer.

T4 evresinde, plevral yüzeylerin tutulumunun yanı sıra, yaygın göğüs duvarı tutulumu, diyafram ve onu geçerek periton tutulumu, karşı plevranın tutulumu, mediastinal organ, spinal kord, miyokard ve perikardın iç yüzey tutulumu vardır. Tümörün cerrahi olarak çıkarılması mümkün değildir.

N ve M sistemleri akciğer kanseri evrelemesi ile benzerdir.

MPM'de en önemli prognostik faktörler, histolojik tip, hastanın performans durumu ve kilo kaybıdır (Tablo 3). Epitelyal histoloji, tümörün erken evrede olması, yüksek performans skoru ve kilo kaybı olmaması, sağkalımı olumlu yönde etkileyen faktörlerdir (3).

TEDAVİ

Malign plevral mezotelyomanın tedavisinde, sağkalım süresi göz önüne alındığında, hiçbir tedavi şekli destek tedaviye daha üstün bulunmamış ve bu konu uzun yıllar boyunca bilim adamları tarafından pek rağbet görmemiştir (2). Londra'da Brompton ve Royal Marsden Hastaneleri'nde 116 hasta üzerinde yapılan çalışmada, tedavi verilen 52 hasta ile sadece destek tedavi verilen 64 hastanın ortalama sağkalım süreleri benzer bulunmuştur (8). Alberts ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, çeşitli tedavilerin (kemoterapi, radyoterapi, kemoterapi + radyoterapi, cerrahi, cerrahi + radyoterapi + kemoterapi) uygulandığı 262 hastada ortalama sağkalım süresi 9.6 ay olarak bulunmuştur (9). En iyi sonuçlar ise iyi seçilmiş hasta gruplarında, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi-

Tablo 2. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi.

- T1 T1a: Tümör ipsilateral pariyetal plevrayı ve/veya mediastinal, diyafragmatik plevrayı tutmuştur, visseral plevra tutulumu yoktur.
T1b: Tümör tüm ipsilateral pariyetal plevral yüzeylerin yanı sıra minimal de olsa visseral plevrayı tutmuştur.
- T2 Tümör tüm ipsilateral plevral yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur:
 - Diyafram kası
 - Visseral plevra altındaki akciğer parankimi
- T3 Lokal olarak ilerlemiş ancak rezektabl olabilen tümör evresidir. Tümör ipsilateral plevral yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur:
 - Endotorasik fasia
 - Mediastinal yağ tabakası
 - Göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılmış, çıkarılabilir konumda tek bir tümör odağı
 - Perikardın nontransmural tutulumu
- T4 Lokal olarak çok ilerlemiş, unrezektabl tümör evresidir. Tümör ipsilateral plevral yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur:
 - Göğüs duvarında multifokal tümör kitleleri vardır, beraberinde kot destüksiyonları olabilir
 - Tümör direkt diyaframı geçerek peritona ilerlemiştir
 - Karşı plevra tutulumu
 - Bir veya daha çok mediastinal organ tutulumu
 - Spinal kord invazyonu
 - Perikardın iç yüzeyi (efüzyonlu veya efüzyonsuz) ve beraberinde miyokard tutulumu
- NX Rejyonel lenf nodu tutulumu belirlenememiş
- N0 Rejyonel lenf nodu metastazı yok
- N1 İpsilateral bronkopulmoner ve hiler lenf nodu metastazı
- N2 Subkarinal veya ipsilateral mediastinal lenf nodları ve beraberinde ipsilateral internal mammary lenf nodları metastazı
- N3 Kontralateral mediastinal, internal mammary, ipsilateral veya kontralateral supraklaviküler lenf nodları metastazı
- MX Uzak metastaz varlığı tayin edilememiş
- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var

Evre	Tanım
Ia	T1aN0M0
Ib	T1bN0M0
II	T2N0M0
III	Herhangi bir T3M0 Herhangi bir N1M0 Herhangi bir N2M0
IV	Herhangi bir T4 Herhangi bir N3 Herhangi bir M1

Tablo 3. Malign plevral mezotelyomada prognostik faktörler.

İyi prognostik faktörler	Kötü prognostik faktörler
Epitelyal histoloji	Sarkomatöz veya karma histoloji
Az kilo kaybı	Fazla kilo kaybı
Yaş < 55	Yaş > 65
Performans statüsü 0-1	Kötü performans statüsü
Göğüs ağrısı yok	Trombositoz
Semptomların varlığı tanıdan altı aydan daha öncesine dayanıyor	Nedeni bilinmeyen ateş

nin birlikte uygulandığı, multimodal tedavilerin verildiği kontrolsüz, nonrandomize çalışmalarda elde edilmiştir (2,10). Bu medikal karamsarlık haksız yere olmamakla birlikte yeni geliştirilen tedaviler daha iyi palyasyon, daha uzun sağkalım ve hatta bazı hastalarda kür dahi olabileceğine dair umut vermektedir (11).

Halen yaygın olarak kabul edilen standart bir tedavi şekli olmamakla birlikte, evre I ve II hastalarda cerrahi tedavi (plörektomi, ekstraplevral pnömonektomi) öncelikle düşünülmektedir. Evre III hastalarda, herhangi bir tedavi yönteminin diğerine üstünlüğü, randomize çalışmalarla gösterilememiştir. Klinisyenin seçimi, hastanın özelliklerine göre; palyatif radyoterapi, plörodez, kombine kemoterapi veya perioperatif mortalitesi düşük cerrahi uygulamalar yönünde olabilir. Evre IV hastalarda ise ağrı ve dispnenin kontrolüne yönelik palyatif tedaviler uygulanmaktadır (5).

Son zamanlarda, çoklu tedaviler erken evrede uygulanmaktadır. Uygun olarak seçilmiş hastalarda cerrahi, adjuvan kemoterapi ve postoperatif radyoterapi ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (2,5,10).

CERRAHİ

Önceki yıllarda cerrahi, daha ziyade tanısal amaçlı kullanılırken, asbestin hastalıkla olan ilişkisinin açıklanması, risk altındaki grubun kontrol altında tutulması ve videotorakoskopi hastalara daha erken evrede tanı koyması sonucu cerrahi, tedavide önemli bir yer almıştır (2,4). Daha önceleri hastaların ancak %20'si cerrahi için uygun bulunur ve genellikle de palyatif girişimler uygulanırken, artık günümüzde daha agresif, kür amaçlı cerrahi girişimler, seçilmiş has-

talarda, beraberinde adjuvan tedaviler de verilerek yapılmaktadır. Cerrahi girişim için üç önemli endikasyon mevcuttur (2):

1. Diğer tanısal işlemlerle tanıya ulaşılamamış olguda tanısal amaçlı torakoskopi veya torakotomi,
2. Erken evrede yakalanmış tümörün çıkarılabilir olduğu düşünülen olgularda plörektomi veya plöropnömonektomi.
3. İleri evre tümörün çıkarılmasının mümkün olmadığı olgularda, palyasyon amaçlı plörodezis veya dekortikasyon.

Plörektomi, tümörün plevrada sınırlı kaldığı evre I (T1aN0M0, T1bN0M0) hastalarda tercih edilen bir operasyondur. Tüm pariyetal plevra ve perikardın akciğer apeksinden diyaframa kadar soyularak çıkarılması esasına dayanır. Bu yöntemle pariyetal plevranın büyük bir kısmı çıkarsa da bir kısım mediastinal ve diyafragmatik plevra tamamen çıkarılamaz. Operasyon mortalitesi %1-2 oranındadır (2). Yapılan çeşitli çalışmalarda, ortalama sağkalım süresi 6.7-21 ay arasında değişmektedir (4). Palyatif olması açısından, tekrarlayan plevra sıvısının önlenmesinde en etkili yoldur. Bronkoplevral fistül, hemoraji, pnömoni, subkütan amfizem ve ender de olsa ampiyem ve vokal kord paralizisi plörektomi komplikasyonları arasında sayılabilir.

EPP, ilk olarak 1949 yılında Mason tarafından yapılmıştır. Tümörün visseral plevrayı da aşmış akciğer parankimine ilerlediği, evre II (T2N0M0) hastalarda uygulanır. EPP'de pariyetal ve visseral plevra, aynı taraf akciğer, perikard ve hemidiyafram enblok olarak çıkarılır. Yaklaşım, tüm gross hastalığın, özellikle de diyafragmatik ve visseral

plevranın, pariyetal perikardın çıkarılmasıdır (1,2). Çıkarılan hemidiyafram yerine graft konarak abdominal organların göğüs kafesine herniyasyonu önlenir. Operasyon morbidite ve mortalitesinin yüksek olması, bu işin tecrübeli ellerde yapılmasını gerektirmektedir (2). Daha önceki yıllarda %31 olan postoperatif mortalite, tecrübenin artmasıyla %5'lere kadar düşmüştür (4).

Pek çok merkezden yapılmış çok sayıda çalışmada, tek başına EPP'nin sağkalım süresini anlamlı olarak uzattığı gösterilememiştir. Ortalama sağkalım süreleri 4-21 ay arası değişmektedir (2,4). Butchart ve arkadaşlarının 1976 yılında ilk olarak yayınladığı bir seride ortalama sağkalım süresi dört ay, perioperatif mortalite %30 bulunurken, sadece iki hastada uzun süreli sağkalım elde edilmiştir (12).

"The Lung Cancer Study Group" tarafından yapılan bir çalışmada 83 hastanın 20'sine EPP yapılmış, diğer hastalar ise iki gruba ayrılarak bir gruba sınırlı cerrahi girişim ile birlikte adjuvan tedaviler verilirken, diğer gruba cerrahi yapılmaksızın adjuvan tedaviler verilmiştir. EPP yapılan grupta rekürrensiz sağkalım süresi anlamlı olarak diğer iki gruptan yüksek bulunmuş, ancak üç grup arasında toplam sağkalım süresi açısından fark bulunamamıştır (13).

EPP'nin sık görülen komplikasyonlarından biri supraventriküler aritmilerdir ve hastaların %25-40'ında görülür. Karşı akciğerin pnömonisi en çok korkulan komplikasyondur, çünkü hastada solunum yetmezliği sonucu ölüme neden olabilir. Torasik epidural anestezinin kullanılmasıyla hastaların hızla ekstübasyonu ve sekresyonların daha çabuk atılması, postoperatif infeksiyon insidansını azaltmıştır. EPP yapılanların bir kısmında özellikle sağ taraflı ise bronkoplevral fistül gelişebilir, bununla birlikte bu komplikasyon adjuvan tedavilere örneğin radyoterapiye bağlı gelişmiş de olabilir. Diğer EPP komplikasyonları; ampiyem, vokal kord paralizi, şilotoraks, miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliğidir (2).

Hastaların preoperatif değerlendirilmesinde hastanın genel sağlık durumuna, nütrisyon durumuna ve özellikle de kardiyak hastalık öyküsüne bakılmalı, ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek, mediastinal ve perikardiyal invazyonu ve

pulmoner hipertansiyon varlığını belirlemek amaçlı ekokardiyografi yapılmalıdır. Son üç ay içinde miyokard infarktüsü geçirmiş veya hayatı tehdit eden aritmi öyküsü olan hastalar EPP için aday olamazlar. Yapılacak cerrahi girişimin başarısı büyük ölçüde karşı akciğerin durumuna bağlıdır. Bu amaçla hastalara solunum fonksiyon testleri, arteryel kan gazları analizi ve postoperatif FEV₁'i tahmin edebilmek için kantitatif ventilasyon perfüzyon sintigrafisi yapılmalıdır. Pulmoner hipertansiyonun olması, PaO₂'nin 55 mmHg'nın altında PaCO₂'nin 45 mmHg'nın üstünde olması ve postoperatif beklenen FEV₁'in 1 L'nin altında olması, EPP'nin rölatif pulmoner kontrendikasyonlarıdır (2).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans inceleme (MRI) gibi noninvaziv radyografik teknikler, cerrahi rezeksiyon için hastanın uygunluğunu belirlemede faydalıdır, ancak yine de kesin belirleme cerrahi sırasında olur. Bir hemitoraksa sınırlı, diyafram ve visseral perikarda ve göğüs duvarına minimal invazyonu olan ve mediastinal lenf bezi tutulumu olmayan herhangi bir boyuttaki tümör rezektablardır. Diyaframı geçen, göğüs duvarını yaygın olarak invaze eden, önemli mediastinal yapıları, büyük damar, özefagus, trakea, aort ve kalbi invaze eden, uzak metastaz yapmış tümör unrezektablardır.

FDG-PET (18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography) mezotelyomanın preoperatif değerlendirilmesinde hastalık yaygınlığını belirlemeye yarayan ve mediastinal lenf bezi tutulumu, göğüs duvarı ve transdiyafragmatik invazyonu gösteren yeni geliştirilmiş bir tekniktir. Hastalığın preoperatif noninvaziv evrelemede ve tedaviye yanıtın takibinde kullanımının umut vadettiğini belirten çalışmalar vardır (14,15).

KEMOTERAPİ

Malign plevral mezotelyomanın tedavisinde kemoterapinin yeri halen net değildir. Az sayıda olgu ile yapılan çalışmalar sonunda görüş bildirmek zor olmaktadır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ölçülebilir parametrelerin olmaması da, uygulanan ajanların etkinliği konusunda yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Son 20 yıl içinde çok çeşitli tek ajan ve kombinasyon kemoterapileri kullanılmıştır (1,2). Tek ilaçla yapılan

Tablo 4. Malign plevral mezotelyomada tek ajanla yapılan kemoterapilere yanıt oranları.

Sınıf	İlaç (kaynak no)	Yanıt oranı
Antrasiklinler	Doksorubisin (16,17)	%20
	Detorubisin (18)	%26
Antimetabolitler	Metotreksat (19)	%37
	Edatreksat (20)	%25
	5-fluorourasil (16,17)	%15
Alkilleyiciler	Siklofosamid (1)	%0
	Ifosamid (1,4)	%3-24
	Mitomisin (1,21)	%21
	Sisplatin (4)	%13
	Karboplatin (3)	%11

kemoterapi yanıtı oldukça kötü olup, yanıt oranları %0-20 arasında değişmektedir (Tablo 4) (2,3).

Alkilleyici ajanlardan mitomisin ile yapılan bir çalışmada yanıt oranı %21 olarak bulunurken, beraberinde ciddi pulmoner toksisite saptanmıştır (21). Sisplatin'e göre daha az nefrotoksik ve daha iyi tolere edilebilen bir ilaç olan karboplatin'in de mezotelyomada etkili olduğu görülmüştür (16,22). Steele ve arkadaşlarının 29 hasta üzerinde yaptığı faz II çalışmada, haftalık vinorelbin uygulaması sonucu, hastalarda iyi palyasyon sağlandığı ve yaşam kalitesinin arttığı görülmüş, ilacın kısmen daha az toksik olması nedeniyle kombinasyon tedavilerine dahil edilebilecek bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır (23). Yeni kemoterapötik ilaçlardan paklitaksel, tek ilaç olarak yeterli etki sağlayamamakla birlikte, iyi bir radyosensitizer olduğu görülmüştür (24). Gemcitabinle yapılan küçük bir çalışmada, antitümör aktivitesinin olduğu ve ayrıca iyi palyasyon sağladığı görülmüştür (25). "European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group"un çalışmasında tek başına gemcitabin tedavisinin sınırlı aktiviteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (26).

1978 yılından beri 20'den fazla kemoterapi kombinasyonu denenmiş ancak bunlardan hiçbiri sağkalımı arttırmak açısından farklı bulunmamıştır. 1985 yılından bu yana "The Cancer and Leukemia Group B"nin yaptığı faz II ve faz III

çalışmalarda, kombinasyon kemoterapilerinin tek ilaçla kemoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir (2). Çalışmaların çoğunda antrasiklinler (doksorubisin), alkilleyici ilaçlar (siklofosamid, mitomisin, ifosamid) veya platinlerle (sisplatin, karboplatin) kombine edilmiştir. Doksorubisin, sisplatin, bleomisin ve mitomisin kombinasyonu ile yapılan bir çalışmada, %44 yanıt oranı elde edilmiş ancak bu oran başka çalışmalarla desteklenememiştir (2,17). Avustralya'da yakın zamanda yapılmış bir faz II çalışmada, sisplatin ve gemsitabin kombinasyonu ile %50'nin üzerinde parsiyel yanıt oranı ve semptomlarda %90 oranında düzelme olduğu görülmüştür (27). Doksitaksel ve irinotekanın birlikte kullanıldığı bir çalışmada ise yanıt oranlarının oldukça yetersiz olduğu ve ciddi toksik reaksiyonların görüldüğü belirtilmiş ve bu uygulama uygun bulunmamıştır (28). Sisplatin ve irinotekanın birlikte uygulandığı diğer bir faz II çalışmada ise yanıt oranı %40 bulunmuş ve protokol hastalarca iyi tolere edilmiştir (29).

Mezotelyomada sistemik kemoterapinin yeterince başarılı olmadığı görüldükten sonra, bazı araştırmacılar, kemoterapötik ilaçları doğrudan intraplevral vererek daha yüksek konsantrasyona ulaşmayı ve daha az sistemik yan etkiye neden olmayı düşünmüşlerdir. Ancak bu uygulama, henüz plevral boşluğun kapanmadığı erken hastalık evrelerinde mümkün olabilmektedir (2,4). Uygulamayı kısıtlayan diğer bir durum ise kemoterapinin tümör içine çok az (sadece bir-

kaç milimetre) penetre olabilmesidir (4). İntrakaviter verilmek amaçlı kullanılan ilaçlar arasında, sisplatin, sitozin arabinozid, doksorubisin ve mitomisin sayılabilir (2,4). Sisplatin üzerinde en çok çalışılan ilaçtır, peritoneal mezotelyomada plevral mezotelyomaya göre daha başarılı olduğu belirtilmiştir. Farmakokinetik çalışmalar göstermiştir ki, ilacın kavitenin yüzeyiyle temas süresi ve en yüksek konsantrasyon düzeyi, intrakaviter uygulamada intravenöz uygulamaya göre daha yüksektir (30).

RADYOTERAPİ

Yapılan birkaç sınırlı çalışmada radyoterapinin bazı hastalarda semptomatik düzelmeye yol açtığı ve bunların bir kısmında da sıvıyı kontrol altına aldığı bildirilmişse de mezotelyomada radyoterapinin etkinliğini araştıran pek çok çalışmada, radyoterapinin hastalığın kontrolünü sağlaması veya sağkalım süresini uzatması açısından etkin olmadığı sonucuna varılmıştır (31-34).

Malign plevral mezotelyomada, eksternal radyoterapinin verileceği alanın sınırlarını belirlemek, hedef alana radyoterapi uygularken tümör dokusunun çevrelediği vital organları alan dışında bırakmak mümkün olmamaktadır (1,2,4). Bununla beraber radyoterapi sıklıkla cerrahi sonrası lokal rekürrens önlenmesinde, cerrahi tedaviye adjuvan olarak ve ağrının palyasyonunda kullanılmaktadır. Ağrı, tümörün göğüs duvarı ve kotalara direkt invazyonu ile oluşuyorsa, radyoterapi oldukça etkili iken; ağrı, göğüs duvarındaki çekilmeler sonucu interkostal sinirlerin sıkışmasıyla oluşmaktaysa, radyoterapi daha da zararlı olabilmekte, radyoterapi sonrası oluşan fibrozis ağrıyla daha da arttırılabilmektedir (1). MPM'de radyoterapinin belki de en önemli kullanım yeri, invaziv tanısız girişimler sonrasında tümörün göğüs duvarına implantasyonunu önlemek amaçlı profilaktik uygulanmasıdır (35).

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Tek başına uygulanan cerrahi, kemoterapi veya radyoterapinin mezotelyomalı hastaların yaşam süresini birkaç ay daha uzatmaktan ileri gitmediğinin görülmesiyle, kombinasyon tedavileri (multimodal tedaviler) gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda EPP ile birlikte kemoterapi ve

radyoterapi uygulanan gruplarda iyi sonuçlar elde edilmiştir. Erken evre epitelyal tümörü olan hastaların sağkalım süresi en uzun bulunmuştur (36,37). EPP'nin diğer tedavilerle birlikte kullanımını semptomatik rahatlamayı, hastaliksız sağkalım süresini ve az sayıda hastada da kürü sağlayabilmektedir. Sugarbaker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, seçilmiş hastalarda, adjuvan tedavilerle birlikte uygulanan EPP'nin en uygun tedavi şekli olduğu sonucuna varmışlar, iki yıllık sağkalımı %45, beş yıllık sağkalımı ise %22 olarak bulmuşlardır (38).

PALYATİF TEDAVİLER

Mezotelyomalı hastanın palyatif tedavisinde iki majör semptom olan dispne ve göğüs ağrısının tedavisinden bahsetmek gerekir. Ağrı, göğüs duvarı yapılarının, pariyetal plevra, kostalar, kaslar ve özellikle de interkostal sinirlerin tümör tarafından invazyonuyla oluşmaktadır. Radyoterapi, narkotik analjezikler, transkütanöz fentanil peçler, epidural kateterler aracılığıyla uygulanan narkotik analjezik ve/veya lokal anestetikler ve palyatif kemoterapi, ağrının tedavisinde kullanılabilir yöntemlerdir (2). Tümörün göğüs duvarına invazyonu sonucu oluşan ağrıda radyoterapi oldukça başarılı olmaktadır. İnvazyonun daha ileri evrede olduğu hastalarda ise genellikle narkotik analjeziklere ihtiyaç duyulmaktadır. Kullanımı oldukça kolay olan transkütanöz fentanil peçler, 72 saat süreyle kontrollü olarak narkotik analjezik salınımını sağlayabilmektedir. Epidural kateterler daha uzun süreli ağrı palyasyonu için düşünülebilir. Palyatif kemoterapinin bazı durumlarda, tümörde objektif bir küçülmeye neden olmaksızın, ağrı ve dispneyi azalttığı gösterilmiştir (39).

Dispne ise daha çok hızla biriken plevra sıvısı ve visseral plevradan akciğer parankimine doğru büyüyen ve akciğeri sıkıştıran tümöre bağlıdır. Tedavide plörodezis yapılabilir. En sık kullanılan yöntem talk plörodezistir. Dicle Üniversitesi'nde 117 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, oksitetasiklin ve korinebakteriyum parvum kullanılarak yapılan plörodezisin oldukça etkili sklerozan ajanlar olup önemli yan etkileri olmadığı sonucuna varılmıştır (40). Plevra kavitesini saran tümör nedeniyle başarısız olunan olgularda eğer

hasta tolere edebilecekse plörektomi/dekortikasyon daha başarılı olmaktadır. Plöroperitoneal şantlar da sıvının palyatif tedavisinde kullanılabilen bir yöntemdir. Plevra boşluğuna yerleştirilen bir kateter subkütanöz yolla periton boşluğuna ulaştırılır ve manüel bir pompa ile hastanın kendisinin sıvı drenajını sağlamasına dayanır. En sık karşılaşılan komplikasyon kateter tıkanıklığıdır (41). Teorik olarak bir problem de birkaç yayında bahsedilen mezotelyomanın abdomene hızlı yayılımı ve sonucunda bağırsak tıkanıklığına yol açmasıdır (42).

YENİ YAKLAŞIMLAR

Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi, ışığa duyarlı moleküllerin (fotosensitizer) sistemik olarak verilmesinden sonra, neoplastik hücrelerde toplanmaları ve belli bir dalga boyunda ışık verilmesiyle aktive olarak toksik singlet oksijen oluşturmaları esasına dayanmaktadır. Hematoporfirin derivesi, klinikte en çok kullanılan fotosensitizerdir. En önemli yan etkisi, ciltte fotofirin depolanmasına bağlı oluşan geçici cilt fotosensitivitesidir. Yakın zamanda keşfedilen yeni bir fotosensitizer olan meta-tetrahidroksil fenilklorin (mTHPC, Foscan)'in, daha iyi doku penetrasyonu olduğu, daha yüksek singlet oksijen oluşumuna yol açtığı ve gelişen fotosensitivitenin de daha kısa süreli olduğu bildirilmiştir (2). Pass ve Danington ilk olarak, EPP'ye adjuvan tedavi olarak intrakaviter fotodinamik tedaviyi öneren kişilerdir. Yaptıkları faz I çalışmada, maksimal cerrahi debulking sonrası 42 hastaya fotodinamik tedavi uygulamışlar ve buna bağlı toksisite saptamamışlardır (43). Bunu izleyen faz III çalışmalarında fotodinamik tedavinin, sağkalım süresi veya hastalığın lokal kontrolü açısından ek bir fayda sağlamadığını göstermişlerdir (44). Diğer bazı çalışmalarda da maksimal cerrahi sitoredüksiyon sonrası uygulanan fotodinamik tedavinin, tedaviye katkısının çok sınırlı olduğu ve morbiditesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (2).

İmmünoterapi

İmmünoterapi, mezotelyomada yeni bir tedavi şekli olup antitümöral aktivitenin mekanizması oldukça karışıktır ve halen tam olarak anlaşıl-

mamıştır. İnterlökin (IL)-2 ve interferon (IFN)- γ en fazla çalışılan iki sitokin olup, bazı çalışmalarda objektif antitümöral yanıtlar alınmıştır (45,46). Boutin ve arkadaşları, MPM'si olan 89 hastaya intraplevral rekombinant IFN- γ uygulamış, sekiz hastada histolojik olarak kanıtlanmış tam cevap, dokuz hastada tümör büyüklüğünde %50'den fazla küçülme olmak üzere kısmi cevap elde edilmiş, ortalama cevap oranı %20 bulunmuştur. Cevap alınan olguların çoğunun erken evrede olduğu dikkati çekmiştir. Evre I (Butchart) hastalığı olanların %45'inde tedaviye yanıt alındığı ve sağkalım süresinin de uzadığı gözlenmiştir (45). 1987 yılından beri 150'den fazla hasta intraplevral IL-2 veya IFN- γ ile tedavi edilmiş, bunların birinin diğerine üstün veya kombinasyonlarının daha iyi olacağına dair veri saptanmamıştır (1,40,42). Hastalığın erken evrede olması, tümöral nodüllerin 5 mm'den küçük olması, epitelyal histoloji ve tanı anında hastanın kilo kaybının olmaması immünoterapiye iyi yanıt alınabileceğinin prediktif faktörleri olarak belirtilmiştir (1).

İmmünoterapinin kemoterapi ile kombine edildiği faz I ve faz II çalışmalar da yapılmaktadır. Çoğu araştırmacı etkin kemoterapötikler olan doksorubisin, mitomisin, sisplatin gibi tek ilaçla, sitokinlerin kombinasyonunun antitümör aktivitesi üzerinde durmaktadır (1). Yüksek doz metotreksatla birlikte IFN- γ ya da IFN- α 'nın verildiği bir çalışmada yanıt oranı %29 bulunmuş, bu kombinasyonunun MPM'de etkili olduğu, iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır (47). Osmangazi Üniversitesi'nden Metintaş ve arkadaşları çalışmalarında, 43 hastaya sisplatin, mitomisin ve IFN- γ 2a'yı kombine ederek vermiş, 10 (%23) hastada tedaviye yanıt saptarken, bu hastaların ikisinde tam yanıt, dördünde kısmi yanıt ve diğer dört hastada regresyon gözlemişlerdir (48).

GEN TEDAVİSİ

Malign plevral mezotelyomanın etkin tedavisinin olmaması, bazı araştırmacıları gen tedavisine yöneltmiştir. Mezotelyomanın bazı özellikleri, onu gen tedavisi açısından çekici kılmaktadır. Bunlardan birincisi etkili bir standart tedavi rejiminin olmaması, ikincisi tedavinin plevra boşluğuna uygulanabilir olması, plevra biyopsisi alınımının kolaylığıyla tedavinin takibinin kolay olması ve

son olarak da hastalığın uzak metastazdan ziyade lokal yayılımının morbidite ve mortaliteden sorumlu olmasıdır (2). Bu nedenle diğer yaygın neoplazmların aksine lokal hastalıktaki en ufak düzelme, sağkalımda anlamlı artışlara neden olur.

Deneysel kanser gen tedavilerinde son dönemde mezotelyoma hücrelerinin yıkılmasını kolaylaştıran toksik veya intihar geninin mezotelyoma hücrelerine girmesi üzerinde durulmaktadır (2). Bu intihar genlerinden birisi herpes simpleks virüs timidin kinaz (HSVtk) enzimini kodlamakta olup, bu enzimin etkisiyle mezotelyoma hücreleri gansiklovire duyarlı hale gelmektedir. HSVtk enzimi memelilerin kinazlarının da yardımı ile gansikloviri DNA polimerazın güçlü bir inhibitörü olan gansiklovir trifosfata çevirir. Yapılan faz I çalışmada HSVtk tedavisinin güvenilir olduğu, etkin bir şekilde yüzeysel mezotelyoma tümör nodüllerine gen transferi yapabildiği ve tümörde bir miktar küçülmeye yol açabildiği görülmüştür. Daha anlamlı klinik cevaplar alabilmek için intratümöral gen transferinin daha yüksek intraplevral HSVtk dozlarının kullanılarak, cerrahi debulking sonrası intraplevral HSVtk enjeksiyonu yapılarak veya vektörün intraplevral uygulamasının tekrarlanması belirtilmiştir (49).

Fotodinamik tedavi, immünoterapi ve gen tedavisi gibi deneysel tedaviler mezotelyomalı hastalar için bir umut ışığı olsa da bu modalitelerin rutin kullanıma girebilmesi ancak yıllar sonra mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul Ph. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12: 972-81.
2. Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116: 504-20.
3. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior R (eds). *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. USA: Mc Graw-Hill Companies, 1998: 1453-66.
4. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107: 332-44.
5. Emri S. Malign pleural mezotelyoma. Akkoçlu A, Öztürk C (editörler). *Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım. Toraks Kitapları*, 1999: 207-18.
6. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122-8.
7. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients: II. prognosis and staging. *Cancer* 1993; 72: 394-404.
8. Law MR, Gregor A, Hodson ME, et al. Malignant mesothelioma of the pleura: A study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 1984; 39: 255-59.
9. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, et al. Malignant pleural mesothelioma: A disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988; 6: 527-35.
10. Lee YC, Light RW, Musk AW. Management of malignant pleural mesothelioma: A critical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 267-74.
11. Boylan AM. Mesothelioma: New concepts in diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 157-63.
12. Butchart EG, Ashroft T, Barnsley WC, et al. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura: Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15-24.
13. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumectomy in malignant pleural mesothelioma: A Lung Cancer Study Group Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 1-9.
14. Schneider DB, Claary-Macy C, Challa S, et al. Positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 128-33.
15. Carretta A, Landoni C, Melloni G, et al. ¹⁸-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases-a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 377-83.
16. Ryan CW, Herndon J, Vogelzang NJ. A review of chemotherapy trials for malignant mesothelioma. *Chest* 1998; 113(Suppl): 66-73.
17. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: A review. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1007-17.
18. Colbert N, Izrael V, Vannetzel JM, et al. A prospective study of detorubicin in malignant mesothelioma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985; 4: 127.
19. Solheim OP, Saeter G, Finnanger AM, Stenwig AE. High dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura. A phase II study. *Br J Cancer* 1992; 6: 956-60.
20. Belani CP, Herndon J, Vogelzang NJ, et al. Edatrexate for malignant mesothelioma: A phase II study of the Cancer and Leukemia Group B (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 329.
21. Bajorin D, Kelsen D, Mintzer DM. Phase II trial of mitomycin in malignant mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 857-8.

22. Raghavan D, Gianoutsos P, Bishop J, et al. Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 151-4.
23. Steele JP, Shamash J, Evans MT, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3912-7.
24. Herscher LL, Hahn SM, Kroog G, et al. Phase I study of paclitaxel as a radiation sensitizer in the treatment of mesothelioma and nonsmall cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 635-41.
25. Bischoff HG, Manegold C, Knopp M, et al. Gemcitabine may reduce tumor load and tumor associated symptoms in malignant pleural mesothelioma (abstract). Paper presented at the 34th Los Angeles Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 16-19, 1998; CA.
26. Van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1999; 85: 2577-82.
27. Byrne ME, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: A phase II study (abstract). Paper presented at the 34th Los Angeles Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 16-19, 1998; CA.
28. Knuutila A, Ollikainen T, Halme M, et al. Docetaxel and irinotecan (CPT-11) in the treatment of malignant pleural mesothelioma-a feasibility study. *Anticancer Drugs* 2000; 11: 257-61.
29. Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, et al. Cisplatin in combination with irinotecan in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: A pilot phase II clinical trial and pharmacokinetic profile. *Cancer* 1999; 85: 2375-84.
30. Markman M, Cleary S, Pfeifle C, et al. Cisplatin administered by the intracavitary route as treatment for malignant mesothelioma. *Cancer* 1986; 58: 18-21.
31. Ehrenhaft JL, Sensenig DM, Lawrence MS. Mesotheliomas of the pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40: 393-409.
32. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: Review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Ann J Clin Oncol* 1990; 13: 4-9.
33. Gordon W, Antman K, Breenberger J, et al. Radiation therapy in the management of patients with mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 19-25.
34. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, et al. Malignant pleural mesothelioma: A disease unaffected by current maneuvers. *J Clin Oncol* 1988; 6: 527-35.
35. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 754-8.
36. Antman KH, Blum RH, Greenberger JS, et al. Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. *Am J Med* 1980; 68: 356-62.
37. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Pleuropneumectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116 (Supp 6): 450-4.
38. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients. *Ann Surg* 1996; 224: 288-96.
39. Middleton GW, Smith IE, O'Brien MER, et al. Good symptom relief with palliative MVP (mitomicin C, vinblastine, cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 1998; 9: 269-73.
40. Senji-Gbreve A, Bayram H, Babayi-Gbreve C, et al. Comparison of the effectiveness of some pleural sclerosing agents used for control of effusions in malignant pleural mesothelioma: A review of 117 cases. *Respiration* 2000; 67: 623-9.
41. Tsang V, Fernando HC, Goldstraw P. Pleuroperitoneal shunt for recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 1990; 45: 369-72.
42. Prior AJ, Ball AB. Intestinal obstruction complicating malignant mesothelioma of the pleura. *Respir Med* 1993; 87: 147-8.
43. Pass HI, Danington JS. Use of photodynamic therapy for the management of pleural malignancies. *Semin Surg Oncol* 1995; 11: 360-7.
44. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 628-33.
45. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, et al. Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994; 74: 2460-7.
46. Goey SH, Eggermont AM, Punt CJ, et al. Intrapleural administration of interleukin 2 in pleural mesothelioma: A phase I-II study. *Br J Cancer* 1995; 72: 1283-8.
47. Halme M, Knuutila A, Vehmas T, et al. High dose methotrexate in combination with interferons in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 1999; 80: 1781-5.
48. Metintaş M, Özdemir N, Üçgün I, et al. Cisplatin, mitomycin, and interferon-alpha2a combination chemioimmunotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116: 391-8.
49. Esandi MC, Van Someren GD, Vincent AJ, et al. Gene therapy of experimental malignant mesothelioma using adenovirus vectors encoding the HSVtk gene. *Gene Ther* 1997; 4: 2055-9.