

Malign Plevral Mezotelyoma prognozunda yeni bir inflamatuvar parametrenin değeri

Value of a new inflammatory parameter in malignant pleural mesothelioma prognosis

Özlem Abakay, Abdullah Çetin Tanrıkulu, Cengizhan Sezgi, Abdurrahman Abakay, Hadice Şen, Halide Kaya, Mahşuk Taylan

ÖZET

Amaç: Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) genel olarak asbest teması ile ilişkili ve kötü prognozlu bir tümördür. MPM hastalarında prognostik bir parametre olabilecek olan Modifiye Glasgow Prognoz Skoru (GPS), artmış C-Reaktif Protein (CRP) ve azalmış albümin düzeyleri temel alınarak hazırlanmış bir skordur. Bu çalışmada GPS skorunun MPM prognozu üzerindeki etkilerini incelemek ve diğer potansiyel etkenlerin rollerini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntemler: Retrospektif planlanan bu çalışmaya histopatolojik olarak MPM tanısı konan 140 hasta alındı.

Bulgular: Toplam 140 MPM hastasının ortalama yaşı 52,92 yıl idi (83 erkek ve 57 kadın) idi. Toplam 91 hastada çevresel asbest teması saptandı ve temas süresi ise 31 yıldır. Hastaların semptomları başvurdan yaklaşık olarak 4,8 ay önce başlamıştı. En sık saptanan semptomlar ise 125 hastada nefes darlığı, 94 hastada göğüs ağrısı ve 22 hastada kilo kaybıydı. GPS skor değeri olarak 64 hasta 2, 22 hasta 1 ve 14 hasta ise sıfır değerini almışlardır. Çalışmaya alınan hastaların 112'si vefat etmiş ve 28'i hayattaydı. Tüm hastaların ortalama yaşam süresi 14 ay idi. GPS skoru 2 olan hastalar 10 ay, 1 olanlar 15 ve sıfır olanlar ise yaklaşık 18 ay yaşamışlardır. Bu fark istatistikî olarak önemli bulunmuştur. Ayrıca erkek cinsiyet ve 65 yaş üstü olmada yaşam süresini kötü etkileyen parametreler olarak bulunmuştur.

Sonuç: MPM hastalarının prognozunu tahminde kullanılabilecek basit ve ucuz bir parametre geliştirilememiştir. GPS skoru inflamatuvar durumlarda artmaktadır. GPS skoru MPM hastalarının ciddiyetini tespit için kullanılabilecek basit ve ucuz bir parametre olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Modifiye Glasgow Prognoz Skoru, Malign Plevral Mezotelyoma, Prognoz

ABSTRACT

Objective: Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) generally associated with asbestos exposure is a tumor with poor prognosis. Modified Glasgow Prognostic Score (GPS) which may be a prognostic parameter in patients with MPM is a designed based score including increased C-reactive protein (CRP) levels and decreased albumin .In this study we aimed to investigate the effect of GPS score on the prognosis of MPM and the role of other potential factors.

Methods: In this retrospective planned study 140 histological diagnosed MPM patients were included.

Results: Mean age of 140 MPM patients were 52.92 years (83 male and 57 female). A total of 91 patients had environmental asbestos exposure and exposure time was the 31 years. Symptoms of the patients started approximately 4.8 months before the application. The most frequently seen symptoms were in 125 patients dyspnea, in 94 patients chest pain and in 22 patients weight loss. GPS score of the patients were as follows; 64 patients two, 14 patients one, 22 patients zero. Of the patients, 112 died and 28 were alive. Mean survival time was 14 months. Patients with GPS score 2 lived for 10 months, GPS score 1 lived for 15 and GPS score 0 lived for 18 months. This difference was statistically significant. Furthermore, the male sex and age older than 65 years were found as poor prognostic parameters on the survival.

Conclusion: A simple and inexpensive parameter able to be used to estimate the prognosis of MPM patients could not be developed .GPS score increases in inflammatory conditions. GPS is a simple and inexpensive parameter that can be used for detecting the severity of patients with MPM.

Key words: Modified Glasgow Prognostic Score, Malignant Pleural Mesothelioma, Prognosis

GİRİŞ

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) çevresel ve mesleksel asbest teması ile ilişkisi bulunan ve oldukça kötü prognozlu bir tümördür. Güneydoğu Anadolu bölgesinde bazı yerleşim yerlerinde halen çevresel asbest temasının yoğun olmasından ve bazıları da yeni kesildiğinden dolayı MPM bölgemizde sık görülmektedir [1-4].

Kullanılan çok çeşitli tedavi seçeneklerine rağmen MPM hala kötü prognoza sahiptir ve ortalama sağkalım yaklaşık 12 ay olarak rapor edilmektedir [5-7].

MPM prognoz tahmini için çeşitli skor sistemleri kullanılmıştır [7,8]. Bu sistemlerde genellikle hastaların performans durumları, hastalık alt tipleri, yaş, cinsiyet ve temel laboratuvar parametreleri kullanılmıştır. Fakat bu sistemler çok sayıda parametre içermesi ve klinik kullanımın zor olması gibi sebeplerle rutin kullanım sahasına girmemişlerdir.

MPM hastalarında prognoz tahmininde ucuz, tekrarlanabilir, etkili ve kolay elde edilecek parametrelere ihtiyaç vardır.

Tümörlerde lokal ya da sistemik inflamatuvar yanıtın arttığı ve artışın prognoz ile ilişkisi olabileceği bilinmektedir [9,10]. Mezotelyoma gelişiminde de inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Mezotelyoma hastalığında artmış inflamatuvar yanıtla bağlı olarak kilo kaybı, ateş ve terleme gibi belirtiler görülmektedir [11,12].

Modifiye Glasgow Prognoz Skoru (GPS), artmış C-Reaktif Protein (CRP) ve azalmış albümin düzeyleri temel alınarak hazırlanmış bir skordur [13,14]. MPM hastalarında yapılan bir çalışmada GPS skoru ile prognoz arasında önemli ilişki saptanmıştır [13]. Bu çalışmada GPS skoru iki olan hastaların sadece % 17'si 1 yıl yaşamışlardır.

Bu retrospektif çalışmada yeni bir inflamatuvar prognostik parametre olabilecek GPS skorunun MPM hastaları üzerindeki etkilerini incelemek ve hastalığın diğer potansiyel etkenlerinin rollerini incelemek amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Çevresel asbest temasının yoğun olduğu bölgemizde retrospektif planlanan bu çalışmaya 140 MPM hastası alındı. Bu çalışmaya farklı yöntemlerle biyopsisi alınan ve histopatolojik olarak MPM tanısı

konan hastalar dahil edildi. Bu hastaların dosyaları ayrıntılı olarak incelendi. Çalışma retrospektif olduğundan dosyalarında yeterli veri olmayan hastalar ve aktif enfeksiyonu olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların asbest teması ve süreleri, hastalığın alt tipleri, semptom başlama süreleri, semptomları, laboratuvar verileri dosyalarından alındı. Laboratuvar verileri hastaların tanı için başvurduğu zamanda çalışılmıştı.

Hastalarda kullanılan GPS daha önceki mezotelyoma hastalarında yapılan yayınlar dikkate alınarak değerlendirildi [13]. Bu değerlendirmeye göre MPM hastalarında CRP < 10 mg/L ve albümin ise > 3,5 g /dL olması durumunda hastaya sıfır puan verildi. Bu iki laboratuvar parametresinden birisinin değeri anormal ise bir puan, her iki parametrenin değeri anormal ise iki puan verildi.

Kullanılan diğer parametrelerden hemoglobin için sınır değer olarak 11,2 g/dL alınmıştır. Ayrıca çalışmada kullanılan semptom değerlendirmesi için ise semptomun varlığı ve yokluğu şeklinde ele alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Alınan veriler istatistik programına kaydedildi. Verilerin ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. Hastaların yaşam süresi tanı anından vefat tarihine kadar geçen süre, yaşayan hastalarda ise 01.11.2012 tarihine kadar geçen süre alındı.

Parametrik verilerin analizinde independent t testi ve one-way anova testi uygulandı. Non-parametrik verilerin analizinde ise Ki-Kare testi uygulandı. P değeri < 0,05 olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 140 plevral mezotelyoma hastasının ortalama yaşı $52,92 \pm 11,52$ (30-82) yıl olarak saptandı. MPM hastalarının 83'ü (%59,3) erkek ve 57'si (%40,7) kadındı. Hastaların toplam 91'inde (%65) çevresel asbest teması saptandı ve ortalama temas süresi 31 yıldır. Toplam 89 (%63,6) hastada epitelyal alt tip saptandı.

Hastaların klinik bulguları doktora başvurmadan yaklaşık olarak 4,8 ay önce başlamıştı. Hastalarda saptanan semptomlar ise 125 hastada (%89,3)

nefes darlığı, 94 hastada (%67,1) göğüs ağrısı ve 22 hastada (%15,7) kilo kaybıydı.

Hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 1’de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde hastalarda CRP düzeyinin yüksek saptandığı dikkati çekmektedir.

Tablo 1. Hastaların laboratuvar sonuçları

Laboratuvar Sonucu	Ortalama Değeri
Hemoglobin (n= 139)	12,81 g/dL
Hematokrit (n= 138)	38,04 %
Albümin (n= 137)	3,33 g/dL
CRP (n= 102)	43,97 mg/L

Toplam 100 hastada GPS hesaplanabilmiştir ve bu sonuçlarına göre skor değeri olarak 64 hasta 2, 22 hasta 1 ve 14 hasta ise sıfır değerini almıştır.

Tablo 2. Malign plevral mezotelyoma hastalarının klinik bulgulara göre sağ kalım süreleri

Değişken	n	Ortalama yaşam	SS	p
GPS				
0	14	17,79	14,45	
1	22	15,45	11,54	0,011
2	64	10,29	7,71	
Hb, g/dL				0,56
0 <11,2	30	12,90	8,96	
1 ≥11,2	109	14,09	12,19	
Cinsiyet				0,015
Kadın	57	16,91	12,59	
Erkek	83	12,03	10,73	
Yaş				0,002
<65	101	15,52	12,73	
≥65	39	10,13	7,43	
Asbest teması				0,074
Yok	39	11,51	10,71	
Var	91	15,59	12,28	
Nefes Darlığı				0,056
Yok	11	20,73	13,39	
Var	125	13,60	11,59	
Göğüs Ağrısı				0,36
Yok	40	15,75	10,18	
Var	94	13,68	12,55	
Kilo Kaybı				0,87
Yok	110	14,31	11,59	
Var	22	14,77	13,88	

GPS: Glasgow Prognostik Skor, Hb: Hemoglobin

Çalışmaya alınan hastaların 112’si (%80) vefat etmiş ve 28’i hayatta olduğu saptandı. Tüm hastaların ortalama yaşam süresi 14 ay olarak bulundu.

MPM hastalarının 64’ü (%45,7) 1 yıl ve üstünde yaşam süresi göstermiştir. Hastaların sadece 23’ü (%16,4) 2 yıl ve üstünde yaşamıştır.

Hastaların temel parametrelerine göre yaşam sürelerinin karşılaştırılması Tablo 2’de gösterilmiştir. Buna göre GPS skoru 2 olan hastalar ortalama 10 ay, 1 olanlar 15 ve sıfır olanlar ise yaklaşık 18 ay yaşamışlardır. Bu fark istatistikî olarak önemli bulunmuştur. GPS skoru hastaların prognozlarını etkileyen bir parametre olarak görülmektedir.

Ayrıca erkek cinsiyet ve 65 yaş üstü olmakta yaşam süresini kötü etkileyen parametreler olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Çalışmada değerlendirilen hemoglobinin ≥ 11,2 g/dL olması, asbest teması varlığı, nefes darlığı varlığı, göğüs ağrısı varlığı ve kilo kaybı varlığı gibi parametrelerinin yaşam süresi üzerine anlamlı bir istatistikî etkisi saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Malign Plevral Mezotelyoma genel olarak çevresel ve mesleki asbest teması ile ilişkilidir ve tanı sonrası sağkalım oranları oldukça düşüktür. Bu konuda yapılan çeşitli yayınlarda ortalama sağkalım yaklaşık 12 ay olarak rapor edilmiştir [5-7]. Çalışmamızda MPM hastalarında ortalama sağkalım 14 ay olarak hesaplanmıştır. Ayrıca çalışmamızda MPM hastalarının yalnızca 23’ü (%16,4) iki yıl ve üstünde yaşamıştır.

MPM prognoz kriterlerini belirlemek için, Kansere ve Lösemi grup B ve Avrupa kanser tedavi ve araştırma organizasyonu tarafından; non epitelyal histolojik alt tip, kötü performans skoru, göğüs ağrısı varlığı, yaşı 75’in üstünde olması, beyaz küre sayısı $\geq 8,3 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $> 400.000/\mu L$ olması ve laktik dehidrogenaz seviyesi $> 500 IU/L$ gibi parametreler kötü prognoz kriteri olarak belirtilmiştir [7,8].

MPM prognoz kriterleri üzerine yapılan bir çalışmada multivariate analizinde GPS skoru plevral mezotelyoma prognozu üzerinde 2,6 kat kötü etkisi olduğu saptanmıştır [13]. Yine aynı çalışmaya göre iki yıl yaşam oranları GPS skoru 0 olanlarda %29, 1 olanlarda %17 ve 2 olanlarda ise sadece % 4 olarak bulunmuştur. Ortalama yaşam süreleri ise GPS sko-

ru 0 olanlarda 18,7 ay, 1 olanlarda 10,5 ay ve 2 olanlarda ise sadece 7,3 ay olarak hesaplanmıştır [13].

Akciğer kanseri hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise yukarıda verilen yayına benzer olarak GPS skoru 2 olan hastalar ortalama 3,9 ay, 1 olanlar 8,9 ve sıfır olanlar ise yaklaşık 17 ay yaşamışlardır [13]. Bu veriler GPS skorunun MPM prognoz tahmini üzerinde faydalı bir parametre olabileceğini göstermektedir. CRP ve albümin düzeyleri üzerinden hesaplanan GPS skoru inflamasyon ile yakından ilişkili bir skordur [14] ve MPM hastalarında artmış inflamasyon prognozu kötü yönde etkilemektedir.

Mezotelyoma hastalarında yapılan geniş serili çalışmalarda, multivariate analizinde ileri yaş [7,15], erkek cinsiyet [15,16] kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda da erkek cinsiyet ve 65 yaş üstü olmada yaşam süresini kötü etkileyen parametreler olarak bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada hemoglobinin düzeyinin düşük olması prognoz üzerinde kötü etkili bir parametre olarak değerlendirilmiştir [16]. Buna karşın bazı yayınlarda ise ilişkisiz bulunmuştur [17]. Hastaların semptomları da genel olarak prognoz ile ilişkisiz bulunmuştur [8,17]. Bu çalışmada değerlendirilen hemoglobinin < 11,2 g/dL olması, asbest teması varlığı, nefes darlığı varlığı, göğüs ağrısı varlığı ve kilo kaybı varlığı gibi parametrelerin yaşam süresi üzerine anlamlı bir istatistiki etkisi saptanmamıştır.

Yapılan bu çalışma retrospektif orijinli olduğu için çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmada hastaların dosyalarından elde edilen veriler kullanılmıştır. Hastaların prognoz durumlarına etki edebilecek bazı parametreler çalışılmamıştır. Ayrıca hastaların tedavi şekilleri ve tedavi sonuçları da değerlendirilememiştir.

MPM kötü prognoza sahip bir tümördür. Hastanın prognoz durumunu tahminde kullanılan basit ve ucuz bir parametre geliştirilememiştir. İnflamatuvar durumlarda artan GPS skoru MPM hastalarında da yükselmektedir. GPS skoru MPM hastalarının ciddiyetini tespit için kullanılabilir basit ve ucuz bir parametre olarak görülmektedir. Geniş hasta serili, prospektif ve tedavi rejimlerini kapsayan çalışmalar bu konuda faydalı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Tanrikulu AC, Senyigit A, Dagli CE, et al. Environmental malignant pleural mesothelioma in Southeast Turkey. *Saudi Med J* 2006;27:1605-1607.

2. Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos in the Southeast of Turkey: CT findings in 117 patients. *Respiration* 2000;67:615-622.
3. Senyigit A, Babayigit C, Gökirmak M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000;67:610-614.
4. Tanrikulu AC, Abakay A, Kaplan MA, et al. A clinical, radiographic and laboratory evaluation of prognostic factors in 363 patients with malignant pleural mesothelioma. *Respiration* 2010;80:480-487.
5. Vogelzang NJ. Malignant mesothelioma: diagnostic and management strategies for 1992. *Semin Oncol* 1992;19:64-71.
6. Schouwink H, Korse CM, Bonfrer JM, et al. Prognostic value of the serum tumour markers Cyfra 21-1 and tissue polypeptide antigen in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 1999;25:25-32.
7. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998;16:145-152.
8. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998;113:723-731.
9. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:203-213.
10. Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S, et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:5220-5227.
11. Nowak AK, Stockler MR, Byrne MJ. Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer core quality of life questionnaire and lung cancer module. *J Clin Oncol* 2004;22:3172-3180.
12. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005;366:397-408.
13. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, et al. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012;7:587-594.
14. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1028-1030.
15. Montanaro F, Rosato R, Gangemi M, et al. Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: a population-based study. *Int J Cancer* 2009;124:194-200.
16. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000;55:731-735.
17. Spirtas R, Connelly RR, Tucker MA. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *Int J Cancer* 1988;41:525-530.