

MALIGN PLEVRAL MEZOTELYOMADA KOMBİNE (MULTİMODALİTE) TEDAVİ

MULTIMODALITY THERAPY FOR MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA

Alpay ÖRK İ Murat KELE Ş Şenol ÜRE K Hakan KIRA L Altuğ KOŞA R
Kemal TEMÜRTÜRKA N Canan Ş. DUD U Bülent ARMA N

Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, İstanbul

Anahtar sözcükler: Malign plevral mezotelyoma, multimodalite tedavi

Key words: Malignant pleural mesothelioma, multimodality therapy

ÖZET

Malign plevral mezotelyoma plevranın primer tümörü olup oldukça agresif seyreden ve tedavi edilmeyen olgularda ortalama sağ kalımın 4-8 ay gibi kısa olduğu bir hastalıktır. Tek başına hiçbir tedavi seçeneğinin sağ kalımı uzatmadığı bilinen malign plevral mezotelyomada en sık kabul gören tedavi yaklaşımı multimodalite tedavisidir. Merkezimizde 1996-2002 yılları arasında opere ettiğimiz ve adjuvan kemo-radyoterapi uyguladığımız epitelyal tip Evre I-II 26 hastayı çalışmamıza aldık. Sekizi kadın, 18 erkek olan hastalarımızın yaş ortalaması 49.4 (30-65) idi. Hastalık 15 olguda sağ, 11 olguda sol hemitoraksta yerleşim göstermekteydi. On dört (%53.8) hastada asbest teması mevcuttu. En sık karşılaşılan semptomlar nefes darlığı (%73) ve göğüs ağrısı (%65) idi. Tüm hastalarımıza tanı ve evreleme amaçlı video-yardımlı torakoskopik cerrahi uygulandı. Hastalar International Mesothelioma Interest Group (IMIG) evreleme sistemine göre evrelendi. Buna göre Evre Ib ve II'deki 11 hastaya ekstraplevral pnömonektomi (Grup I), Evre Ia ve Ib deki 15 olguya plörektomi/dekortikasyon (Grup II) yapıldı. Çalışmamızın mortalitesi %3.8 (1/26) idi ve yalnız bir hastada majör komplikasyon (bronkoplevral fistül) gözlemlendi. Postoperatif dönemde adjuvan kemo-radyoterapi uygulandı. Kemoterapötik ajan olarak

SUMMARY

Malignant pleural mesothelioma is primary tumor of the pleura which has aggressive behavior and poor prognosis with a median survival ranging from 4 to 8 months for untreated cases. Single modality treatment for malignant pleural mesothelioma, whether chemotherapy, radiation therapy, or surgery is not able to prolong life by more than several months. For that reason, multimodality therapy has been currently preferred in many clinics. This study included 26 patients with epithelial type of mesothelioma (Stage I-II) which were operated in our center and received adjuvant chemo-radiotherapy between 1996 and 2002. There were 18 men and 8 women with a mean age 49.4 years (ranged from 30 to 65). The disease was on the right side in 15 cases, and left side in 11. The asbestos exposure was present in 14 (53.8%) patients. The most common symptoms were dyspnea (73%), chest pain (65%). All patients underwent video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for diagnosis and staging. The International Mesothelioma Interest Group (IMIG) staging system was used to determine T and N status and tumor stage in all of our patients. Extrapleural pneumonectomy (EPP) (Group I) was performed in 11 patients with stage Ib and II mesothelioma and Pleurectomy/Decortication (P/D) (Group II) was performed in 15 patients in stage Ia and Ib.

Epirubisin 80 mg/m² + Siklofosamid 600 mg/m² tek gün 6 kür olarak kullanıldı. Radyote-rapi dozu ise yapılan ameliyata göre ayarlandı. Grup I'de ortalama sağ kalım 24 ay, 2 yıllık sağ kalım %60, 5 yıllık sağ kalım %40; Grup II'de ortalama sağ kalım 19 ay, 2 yıllık sağ kalım %46 ve 5 yıllık sağ kalım %33 olarak hesaplandı. Buna göre ortalama, 2 ve 5 yıllık sağ kalımlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.65). Sonuç olarak cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi-den ibaret olan multimodalite tedavi hastalığın lokal kontrolünde ve sağ kalımın uzatılmasında en etkili tedavi yöntemi olmaktadır.

GİRİŞ

Plevranın primer tümörü ilk olarak 1767'de Lieutaud tarafından bildirilmiştir (1). Ancak histolojik olarak tanımlanması 1937' de Klemperer ve Rabin tarafından yapılmıştır (1,2). 1960'da Wagner ve ark. Güney Afrika'da, büyük bir çoğunluğunu maden işçilerinin oluşturduğu 33 olguluk serilerinde, mezotelyomanın asbestle olan ilişkisini saptamışlardır (3).

Malign mezotelyoma, etyolojisindeki asbestin solunum yoluyla alınmasına bağlı olarak en sık (%90) plevrada görülmektedir. Bunu perikart ve periton izlemekte olup, literatürde tunika vaginalis testis ve over epitelyumundan kaynaklanan vakalar da bildirilmiştir (1,3).

Malign plevral mezotelyomanın histolojik olarak 3 alt tipi bulunmaktadır. En sık epitelyal tip

(% 55-60) görülmekte olup bunu mikst tip (%30) ve sarkomatöz tip (%10-15) izlemektedir. Epitelyal tip malign plevral mezotelyomanın prognozu diğer tiplere göre daha iyidir.

Klinikte en sık izlenen semptomlar, masif ve orta derecedeki efüzyona bağlı nefes darlığı (%80) ve göğüs duvarı invazyonu nedeniyle olan göğüs ağrısıdır. Hastalık ilerledikçe parankim, kalp, mediasten ve hayati organların invazyonuna bağlı semptomlar ve transdiyafragmatik yayılıma bağlı asit meydana gelmektedir.

The mortality rate was %3.8 (1/26). The major complication (Broncopleural fistula) occurred only one patient in Group I. The median survival was 24 months; 2-year and 5-year survival were 60% and 40% respectively in Group I. The median survival was 19 months 2-year and 5-year survival were 46% and 35% respectively for Group II. There was no significant difference statistically Group I and Group II in regarding to median survival, 2-year and 5-year survival (p=0.65) In conclusion, multimodality therapy including surgery, chemotherapy, radiation therapy is the most effective treatment in the locoregional control of disease and to improve survival rates of malignant pleural mesothelioma.

Tanısal amaçlı kullanılan torasentez ve perkütan plevral biyopsinin değeri sınırlı olmaktadır (%10-30). Bu nedenle video-yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) hastalığın tanısında ve operasyon öncesinde evrenlenmesinde "gold standart" olmuştur (4).

Hastalığın tedavisinde günümüzde standart bir tedavinin olmamasına rağmen yayınlanan çalışmalarda, tek başına hiçbir tedavi seçeneğinin sağ kalıma katkısının olmadığı açıktır. Bu nedenle günümüzde en çok kabul gören yöntem multimodalite (cerrahi+kemoterapi+radyoterapi) tedavisidir (1,5).

Biz de kliniğimizde epitelyal tip malign plevral mezotelyoma tanısı konarak opere edilen ve cerrahi sonrası adjuvan kemo-radyoterapi uyguladığımız 26 hastanın cerrahi sonuçlarını literatür bilgileri eşliğinde sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Merkezimizde Ocak 1996-Nisan 2002 tarihleri arasında epitelyal tip malign mezotelyoma tanısı koyduğumuz 26 hastaya cerrahi uyguladık. Hastaların 8'i (%31) kadın, 18'i (%69) erkek idi ve yaş ortalaması 49.4 (30-65) olarak hesaplandı.

Tüm hastalarda operasyon öncesi ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Postero-anterior (PA) ve lateral akciğer grafisi, rutin kan ve idrar biyokimyası, balgam teksif ve kültürleri,

solunum fonksiyon testleri, bilgisayarlı toraks tomografisi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) tetkikleri istendi. Ekstraplevral pnömonektomi (EPP) düşünülen hastalarda ekokardiografi ve kantitatif perfüzyon sintigrafisi yapıldı.

İlk tanısal işlem olarak torasentez ve perkütan plevra biyopsisi yapıldı. Sekiz hastada (%30) patolojik tanı elde edildi. Ameliyat öncesi tüm hastalara tanı ve evreleme amaçlı VATS yapıldı. VATS ile her üç plevral yüzeyden yama (patch) tarzında biyopsiler alındı. Yirmi bir (%80.7) hastaya kliniğimizde epitelyal tip malign plevral mezotelyoma tanısı kondu. Beş hastada ise epitelyal tip ile adeno kanser metastazı ayrıncı tanısı yapılamadığından immun histokimyasal değerlendirme için İstanbul Üniversitesi Patoloji ABD'ye gönderildi. Bu 5 hastanın patolojisi de epitelyal tip malign plevral mezotelyoma olarak rapor edildi. Tüm hastalara fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Dış bası bulguları dışında endobronşial patolojiye rastlanmadı.

Hastaların evrelenmesinde International Mesothelioma Interest Group (IMIG) tarafından önerilen evreleme sistemi kullanıldı. Hastalar preoperatif olarak BT, MRI, batin USG ve VATS bulgularına dayanılarak evrelendi. Spesifik şikayeti olmayan hastalarda uzak metastaz taraması rutin olarak yapılmadı. Buna göre IMIG Evre-I ve Evre-II hastalar çalışmaya alındı (Tablo 1).

Hastalara hangi ameliyat seçeneğinin uygulanacağına genellikle VATS esnasında karar verildi. Torakoskopik eksplorasyonda visseral plevra ve parankim tutulumu mevcut ve hastanın kardiyopulmoner rezervi yeterli ise EPP, hastalık sadece paryetal plevrada sınırlı ise Plörektomi/

Dekortikasyon (P/D) yapılmasına karar verildi. VATS ile P/D kararı alınan, ancak torakotomi esnasında parankim invazyonu saptanan hastalara da EPP yapıldı.

EPP uygulanan hastalarda; akciğer, paryetal plevra, aynı taraf perikart ve diyafragma anblok rezeke edildi. P/D (Grup-II) de ise; tüm paryetal ve visseral plevra parankim korunarak çıkartıldı. EPP grubundaki (Grup-I) tüm hastalarda mediastinal lenf nodu örnekleme (sampling) yapıldı.

Piyesler merkezimiz patoloji laboratuvarında değerlendirildi. EPP piyeslerinde cerrahi sınırlar makroskopik olarak şüphe edilen alanlardan seri kesitler alınarak değerlendirildi. Bunun haricinde her piyesten ortalama 20 kesit alınarak değerlendirme tamamlandı. Hastaların postoperatif patolojik evrelemesi aynı şekilde IMIG sistemine göre yapıldı.

Ameliyat sonrasında tüm hastalarda daha önce diyagnostik amaçla yapılan torosentez, perkütan plevra biyopsisi (cope) ve torakoskopik biyopsi yerlerine radyoterapiye kolaylık sağlaması amacıyla klipsler kondu. Ameliyattan 4-6 hafta sonra adjuvan kemo-radyoterapi için hastalar sosyal güvenceleri ve ikamet yerlerine göre çeşitli onkoloji merkezlerine sevk edildiler. EPP uygulanan hastalara 50 Gy, P/D uygulanan hastalara ise 50 Gy+10 BOOST (endoklipsle işaretli alanlara) radyoterapi uygulandı. RT tekniği olarak; P/D grubundaki hastalarda Foton-Elektron tekniği ile AP-PA 2 sahada toplam 50 Gy, tümör kaldığı düşünülen işaretli alanlara 10 Gy ek doz uygulandı. Hastalara günlük 2 Gy'lik doz verildi. EPP yapılan hastalara ise Foton tekniği ile AP-PA tüm hemitoraksa 50 Gy'lik Rt uygulandı. RT alanı içerisinde; diyafragma, karşı mediasten, apeks ve lateral sahadan taşacak şekilde RT uygulandı. Kemoterapi ise Epirubisin 80 mg/m² + Siklofosamid 600 mg/m²/ tek gün olmak üzere 6 kür olarak planlandı. İki hastada 4 kür sonrası genel durumun bozulması, 2 hastada ise 3 kürden sonra tedaviyi reddetmesi nedeniyle ara verildi. Diğer hastalarda ise 6 kürük KT protokolü tamamlandı.

Tablo 1. Preoperatif evreleme

Evre	(n)	(%)
Ia	9	34.6
Ib	8	30.8
II	9	34.6
Toplam	26	100

Takip süresi hastanın taburcu olmasından ölümüne ya da takipten ayrılana kadar olan süre olarak belirlendi. Kontroller ilk 6 ayda her ay, 2 yıla kadar 3 ayda bir, 2 yıldan sonra 6 ayda bir olarak yapıldı. Takipte anamnez, fizik muayene, PA akciğer grafileri ve 6 ayda bir BT istendi.

Ortalama sağ kalım, 2 ve 5 yıllık sağ kalım analizleri "Kaplan-Meier" metodu ile hesaplandı. Her iki ameliyat grubu için hesaplanan sağ kalım oranları arasındaki istatistiksel farklar "Log Rank" testi ile hesaplandı. "P" değerinin 0.05'in altında olduğunda gruplar arasındaki fark anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

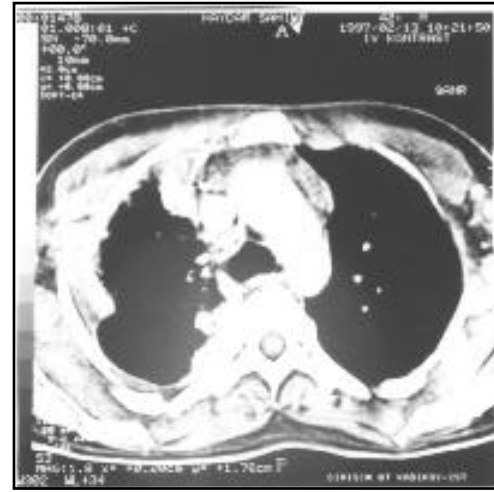
Hastalarımızın 14'ünde (%53.8) asbest teması saptandı. Bir hastamızda mesleki temas mevcuttu. Bu hastamız yurt dışında 23 yıl bir tersanede çalıştığını ifade etmekteydi. Diğer 13 hastamızda ise yerleşim yerleri dikkate alındığında miktarının bol olduğu bölgelerde çevresel temasa maruz kaldıkları tespit edildi.

Lezyonlar 15 (%57.7) hastada sağ, 11 (%42.3) hastada ise sol hemitoraksta yerleşim göstermekteydi. Başvuru sırasında en sık tesbit edilen şika-

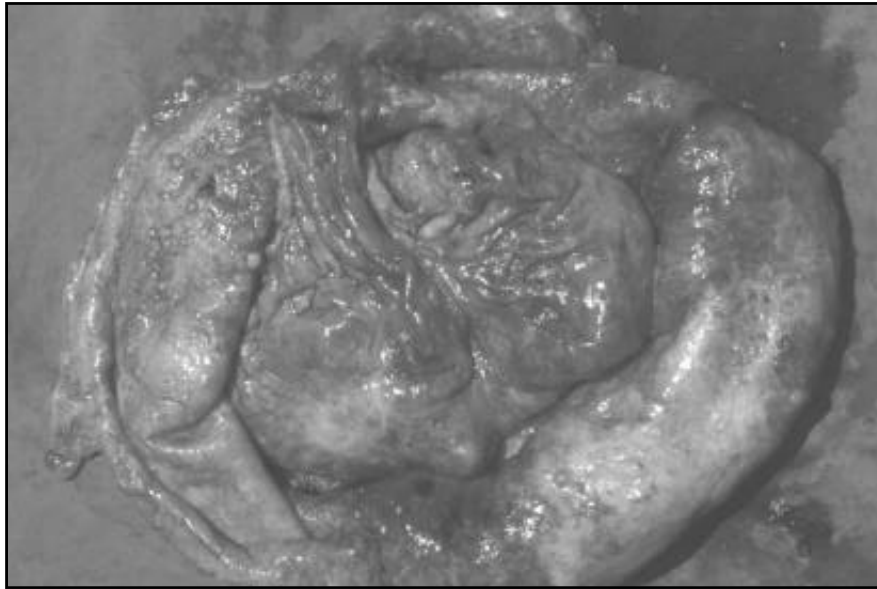
yet nefes darlığı (% 73) idi. Bunu göğüs ağrısı (%65) ve öksürük (%57.6) izlemekteydi.

Hastaların PA akciğer grafilerinde en sık izlenen bulgu 25 olguda masif ya da orta derecede plevral efüzyondur. BT'de ise sıklıkla yaygın düzensiz plevral kalınlaşmalar dikkat çekmekteydi (Resim 1).

Evre Ib ve II'deki kardiyopulmoner rezervi yeterli 11 hastaya EPP yaptık (Grup-I). EPP'de plevra, akciğer, perikart ve diyafragma anblok olarak çıkarıldı (Resim 2) ve mediastinal lenf nodu



Resim 1.



Resim 2.

örnekleme yapıldı. Sol EPP sonrası diyafragma rekonstrüksiyonu rutin olarak yapıldı. Rekonstrüksiyon malzemesi olarak "prolen mesh" kullanıldı. Perikart ise kapatılmadı. Sağ EPP'de ise perikardiyal defekt "prolen mesh" ile rutin olarak kapatılırken diyafragma rekonstrüksiyonu yapılmadı.

P/D'de (Grup-II) ise paryetal plörektomiyle birlikte visseral plevranın dekortikasyonu yapıldı. Parankim invazyonu şüphesi olan alanlarda wedge rezeksiyon yapıldı ve bu alanlar endoklipslerle işaretlendi. Paryetal plevranın perikart ve diyafragma yüzeylerinden sıyırılmasında zorluk olduğu durumlarda plevra ile birlikte perikart ve diyafragmada rezeke edildi. Mediastinal lenf nodu örnekleme rutin olarak yapılmadı.

Grup-I' de postoperatif drenaj süresi 2.4 gün (1-5), Grup-II' de ise 10.6 gün (4-21) olarak hesaplandı.

Yirmi beş hastanın postoperatif patolojisi epitelyal tip malign plevral mezotelyoma olarak rapor edildi. İmmun histokimyasal tetkik yapılmadan epitelyal tip tanısı alan bir hastanın postoperatif tanısı ise mikst tip olarak rapor edildi.

Bir hastada göğüs duvarı (T3), 1 hastada perikart (T3), 1 hastada mediastinal yağlı doku (T3) ve 1 hastada periton invazyonu (T4) rapor edildi. Bir hastada N1 (hiler), 1 hastada ise N2 (paraözofajiyal) lenf nodu metastazı tespit edildi. Hastaların postoperatif patolojik evrelemesi Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Postoperatif evre (IMIG)

Evreler	(n)	(%)
Ia	7	27.0
Ib	8	30.8
II	6	23.0
III	4	15.3
IV	1	3.9
Toplam	26	100

Grup-I'deki 3 hastanın postoperatif patolojisinde cerrahi sınırlarda tümör rapor edilmiştir. Bun-

lardan ikisinde perikart, birinde ise diyafragma cerrahi sınırında tümör saptanmıştır. Buna göre komplet rezeksiyon oranı %73 (8/11) olarak hesaplanmıştır.

On üç hastada (%50) çeşitli komplikasyonlar meydana geldi. En sık görülen komplikasyon uzamış hava kaçağı idi (%38.4). Bunu supraventriküler aritmi (%19.4) izlemekteydi (Tablo 3). Uzamış hava kaçağı; solunum fizyoterapisi, negatif aspirasyon ve pnömoperituvan yardımıyla düzeltildi. Bu hastalarda ek bir cerrahi işlem gerekmedi. Supraventriküler aritmisi olan hastalar kalsiyum kanal blokerleri, digitaller ve beta blokerler kullanılarak tedavi edildi. Ek bir müdahaleye (kardiyoversiyon) gerek duyulmadı. Drenaj miktarı fazla olan iki hasta (1300 ve 1500cc) taze kan, taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyonu kullanılarak tedavi edildi, retorakotomiye gerek duyulmadı. Sağ EPP yaptığımız bir hastada bronkoplevral fistül ve ampiyem gelişti (%9.0). Adjuvan RT'sini tamamladıktan kısa bir süre sonra ateş, bulantı-kusma, ağızdan kötü kokulu köpüklü balgam şikayeti olan hasta interne edildi. Yapılan torasentezde ampiyem mayii alınması üzerine dren takıldı. Yıkama kanülü yerleştirilen hasta antibiyotikli serum fizyolojik ile her gün 2x1 yıkandı. Genel durumu düzelen hasta bir ay sonra pet altı açık drenaj ile taburcu edildi. Sol EPP yaptığımız bir hastamız postoperatif 5. günde kardiyopulmoner yetmezlik nedeniyle kaybedildi. Buna göre postoperatif mortalite oranı tüm hastalarımızda %3.8, EPP grubu için ise %9.0 (1/11) olarak bulundu.

Tablo 3. Postoperatif komplikasyonlar

Komplikasyon	(n)	(%)
Uzamış hava kaçağı	10	38.4
Supraventriküler aritmi	5	19.4
Cilt altı amfizem	4	15.3
Yara yeri infeksiyonu	3	11.5
Kanama	2	7.7
BPF+Ampiyem	1	9.0

Hastaların ameliyattan sonra öldüğü güne ya da takipten çıktığı son güne kadar geçen süreler

sağ kalım hesaplamalarında kullanıldı. Postoperatif 5. günde kaybettiğimiz hastamız sağ kalım hesaplarına dahil edilmedi. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde ortalama sağ kalım; 22 ± 3.2 ay, 2 yıllık sağ kalım; %52 ve 5 yıllık sağ kalım; %36 olarak hesaplandı (%95 sınırları içerisinde). Grup I'de; ortalama sağ kalım 24 ± 4.92 ay, 2 yıllık sağ kalım %60 ve 5 yıllık sağ kalım %40, Grup II'de; ortalama sağ kalım 19 ± 2.7 ay, 2 yıllık sağ kalım %46 ve 5 yıllık sağ kalım %33 olarak hesaplandı. Buna göre ortalama, 2 ve 5 yıllık sağ kalımlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.65$).

Grup-I'de 5, Grup II'de 4 hasta halen sağ ve kontrolümüz altındadır. Grup-I'de 1, Grup-II'de ise 3 hastada nüksler mevcuttur. Yaşayan hastalarımızın son durumları ve nüks lokalizasyonları Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4. Takipteki hastaların son durumları

Grup	Nüks yok (n)	Nüks var (n)	Lokalizasyon
I	4	1	Lokal
II	1	3	Lokal: 1 Abdominal: 2

Takip esnasında 17 hastanın 11'i (%64.7) lokal nüksler nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer 6 hastada (%35.3) ise batın, karşı hemitoraks ve beyinde metastaz tesbit edilmiştir.

TARTIŞMA

Malign mezotelyoma vücuttaki boşlukları döşeyen serozal zarların tümörüdür. Sıklıkla plevra, periton ve perikardı döşeyen membranlardan kaynak alır. Ancak literatürde tunika vaginalis testis ve over epitelyumu kaynaklı vakaların olduğu bildirilmiştir (1-3,5,6). Etyolojisinde önemli rol oynayan asbestin solunum yoluyla alınmasına bağlı olarak en sık (%90) plevrada görülür (2,3,7). Bazı Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletlerinde asbest; sıvı ve ısı yalıtımının iyi olması nedeniyle 1980'lerin sonlarına kadar inşaat, oto sanayi, gemi yapımı gibi sektörlerde hammadde olarak kullanılmıştır (2). Ülkemizde

ise asbestin toprakta bol bulunduğu Eskişehir, Kütahya, Sivas, Diyarbakır, Sakarya ve Yozgat illerinin kırsal kesimlerinde asbest, ev yapımında, izolasyonunda ve boyanmasında 1990'lara kadar yaygın olarak kullanılmıştır. Yayımlanan bir çok seride malign plevral mezotelyomalı olguların %50-80'inde asbest maruziyeti bildirilmiştir. Bizim serimizde ise hastaların %53.8'inde asbest temasının olduğu saptanmıştır. Malign plevral mezotelyomanın etyolojisinde rol oynayan, özellikle ülkemiz için önemli olan ikinci madde ise erionit lifleridir. Ülkemizde özellikle Ürgüp-Nevşehir-Kapadokya yöresindeki mağara duvarlarında çok yoğun olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Yöre halkı evlerini bu mağaralara yakın yerlere inşa etmiş ya da bu mağaraları depo olarak kullanmışlardır. Barış ve ark. (8) bu yörelerde yaptıkları çalışmalarda erionitin malign plevral mezotelyoma ile ilişkisini saptamışlar ve erionit maddesinin literatüre geçmesini sağlamışlardır.

Malign plevral mezotelyomada hastalığın ortaya çıkış yaşı ortalama 60 civarındadır (1,2,9). Bizim çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması 49.4 olarak bulunmuştur. Hastalarımızın yaş ortalamasının literatürden genç olmasını çevresel temasın doğumla başlamasına ve bu nedenle mesleki temas ile oluşan mezotelyomadan daha erken ortaya çıkmasına bağlamaktayız.

Hastalığın kendini belli eden spesifik semptom ya da bulgusu yoktur. En sık karşılaşılan şikayetler nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır (%60-80) (1,2,5-7). Nefes darlığı erken evre hastalıkta masif efüzyona bağlı iken ileri evrelerde ise tümörün akciğeri çepeçevre sarması (hapsolmuş akciğer) ve parankim invazyonuna bağlıdır. Bizim hastalarımızda da en sık rastlanan şikayetler nefes darlığı (%73) ve göğüs ağrısı (%65) idi.

Malign plevral mezotelyoma genellikle tek taraflıdır (%95-97). Daha çok (%60-80) sağ hemitoraksı tutar (2,6,7). Bizim hastalarımızın ise 15'i (%58) sağ, 11'inde (%42) ise sol hemitoraksta yerleşim göstermekteydi.

En sık saptanan radyolojik bulgular masif yada orta derecede plevral efüzyon ve yaygın düzen-

siz plevral kalınlaşmadır (1,2,9). Bizim hastalarımızın 25'inde masif yada orta derecede plevral efüzyon ile yaygın düzensiz plevral kalınlaşmalar izlenmekteydi. Sadece 1 hastamızda minimal plevral sıvıyla birlikte mediastinal plevrada düzensizlik mevcuttu.

Diğer malign hastalıkların tanısında olduğu gibi malign plevral mezotelyomanın tanısı da histopatolojik olarak konmaktadır. İlk tanısız işlem olarak genellikle torasentez ve perkütan plevral biyopsi yapılmaktadır. Plevral sıvı sitolojisinin tanı değeri yayınlanan serilerde ortalama %20 olarak bildirilmektedir. Perkütan plevra biyopsisinin (Cope, Ramel) tanı değeri ise %30 civarındadır (1,4). Bununla birlikte bu yöntemlerle alınan doku örneklerinin büyüklüğü, malign plevral mezotelyomanın alt gruplarının belirlenmesinde başvurulan immun histokimyasal çalışmalar için yetersiz kalmaktadır. Bizim çalışmamızda ise bu yöntemlerle 8 (%30) hastaya tanı konulabilmektedir.

VATS, plevral boşluğu çok iyi görüntüleyebilen bir tekniktir. Bu nedenle lezyonların olduğu değişik bölgelerden istenilen büyüklükte doku örnekleri alınabilmektedir. Düşük morbidite ve sifıra yakın mortalite oranlarıyla VATS günümüzde malign plevral mezotelyomanın tanı ve evrelenmesinde vazgeçilmez bir yöntem olmuştur (4,10). Biz de çalışmamızda tüm hastalarımıza operasyon öncesi tanı ve evreleme amaçlı VATS yaptık ve tüm hastalarda tanı elde ettik (%100).

Radikal cerrahiden fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde evreleme çok önemlidir (1-3, 5,12). Malign plevral mezotelyomada ilk evreleme sistemi 1976'da Butchart ve ark. (11) tarafından önerilmiştir. Bu evreleme sistemi tüm dünyada uzun süre kullanılmıştır. Ancak hastalık hakkında bilgilerin artması ve yeni tedavi metodlarının uygulanıp sonuçlarının değerlendirilmesiyle birlikte bu sistemin prognoz ve sağ kalım ile ilişkisini tam kuramadığı anlaşılmıştır. Bunun üzerine bazı yazarlar çeşitli evreleme sistemleri önermişlerdir (Brigham, Chahinian, UICC). Bu karışıklığı gidermek amacıyla 1995 yılında International Meso-

thelioma Interest Group (IMIG) tarafından önerilen ve TNM sınıflamasına dayanan evreleme sistemi günümüzde en sık kullanılan yöntem olmuştur (13). Biz de çalışmamızda hastalarımızı IMIG sistemine göre evreledik. Evrelemede USG, BT, MRI ve VATS bulgularını kullandık. Hiçbir hastamızda evreleme amaçlı mediastinoskopi yapılmamıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) evrelenmesinde mediastinoskopi halen vazgeçilmez bir yöntemdir. Ancak malign plevral mezotelyoma KHDAK'den farklı bir lenfatik drenaj izlemektedir (1,12,14). Malign plevral mezotelyoma genellikle peridiyafraqmatik, internal mamariyan, paraözofağıyal ve posterior mediastinal lenf nodlarına metastaz yapmaktadır. Gerek standart servikal, gerekse extended mediastinoskopi ile bu alanlara ulaşmak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle radyolojik N2 şüphesi olan ileri evre tümörlerde, prognozun iyi olmadığı mikst ve sarkomatöz tiplerde ameliyat düşünülyorsa ve prospektif çalışmalarda önerilmektedir (1,12,14,15).

Malign plevral mezotelyomanın KT ve RT'ye dirençli bir tümör olduğu kabul edilmektedir. Sadece cerrahi uygulanan hastalarda ise kısa sürelerde nüksler meydana geldiği ve sağ kalıma etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. KT'deki yetmezlik, ileri derecede kalınlaşmış olan plevral yüzeylere kemoterapötik ajanların nüfuz edememesi ile açıklanmaktadır. RT'nin etkin olabilmesi için ise kalınlaşmış olan plevral yüzeyde yüksek ışın konsantrasyonları gerekmektedir. Ancak radyasyon ışınlarının parankim, özefagus, kalp ve medulla spinalise olan toksik etkileri nedeniyle yüksek doz RT mümkün olmamaktadır (1,5,9). Tek başına hiçbir tedavinin faydasının olmaması malign plevral mezotelyomada multimodalite tedavi yöntemini gündeme getirmiştir (5,12,15). 1990'ların başında cerrahi sonrası uygulanan adjuvan kemo-radyo terapinin sonuçlarının yüz güldürücü olması multimodalite tedavisini günümüzde en çok kabul gören seçenek haline getirmiştir. Biz de 1996 yılından itibaren kliniğimizde, malign plevral mezotelyomalı hastalarda bu tedaviyi tercih etmekteyiz.

Multimodalite tedavisi kapsamında P/D yapılan olgularda, sistemik KT'ye ek olarak intraplevral KT kullanılmıştır. Yayınlanan ilk serilerde lokal nüks süresini uzattığı bildirilse de, daha sonraki çalışmalarda sistemik KT uygulanan hastalarda faydasının olmadığı ve lokal nüksleri engellemede fazla etkin olmadığına anlaşılmıştır (12,15,16). Gen tedavisi, immünoterapi, fotodinamik terapi, hipertermik terapi gibi tedavi seçenekleri henüz deneme safhasındadır (17-19).

Malign plevral mezotelyomada prognozu etkileyen yaş, cinsiyet, serum LDH seviyesi, trombosit sayısı, performans durumu gibi çeşitli faktörler bildirilmiştir. Ancak yayınlanan bir çok çalışmada erken evre (Evre-I ve II), epitelyal tip, N0 hastalık ve komplet rezeksiyonun istatistiksel olarak anlamlı derecede sağ kalımı uzattığı bulunmuştur (12,15,21). Mikst ve sarkomatöz tip mezotelyomada tedavi edilen olgularda dahi ortalama sağ kalımın 4-12 ay olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle bir çok cerrah epitelyal tip dışındaki olgulara radikal cerrahi önermemektedir (1,2,5,12,15,21). Bizim çalışmamızda bütün hastalar erken evre (I ve II) ve epitelyal tip tümörlerden seçilmiştir. Postoperatif tanısı mikst tip olarak gelen bir hastamız ameliyattan 3 ay sonra operasyon tarafında ve batında nükslerle gelmiş ve hasta 5. ayda kaybedilmiştir.

Malign plevral mezotelyoma tedavisinde bir başka problem de hangi hastaya EPP, hangisine P/D yapılacağıdır. Bu konuda genel görüş Evre-Ia tümörlerde P/D'nin yeterli olacaktır (1,5,12). Evre-Ib ve II'de ise EPP'nin hastalığın lokal kontrolünü daha iyi sağladığıdır. EPP mortalite ve morbiditesi P/D'den daha yüksek bir ameliyattır. Butchart ve ark. (11)'nin yayınladığı ilk seride mortalite %31 olarak bildirilmiştir. Ancak günümüzde hasta seçiminin daha iyi yapılması, cerrahi teknik ve malzemelerin gelişmesi ve anesteziye ilerlemeler sayesinde bu oranın normal pnömonektomi sınırlarına (%3-10) indiği belirtilmektedir (1,5,12,21). Bizim serimizde mortalite %9.0 olarak saptanmıştır (Grup-I).

Rice ve ark. (22)'leri multimodalite tedavisi uyguladıkları 19 hastalık serilerinde 9 hastaya P/D, 10 hastaya EPP yapmışlar ve ortalama sağ kalım açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Rush ve ark. (21)'leri çalışmalarında 115 hastaya EPP, 56 olguya ise P/D yapmışlar ve P/D grubundaki hastalarda ortalama sağ kalımın biraz daha uzun olduğunu belirtmişlerdir. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (p=0.30). Bu çalışmada hastalıklı sağ kalım EPP grubunda daha uzun bulunmuştur.

Sugarbaker ve ark. (15)'leri çalışmalarında 183 hastaya EPP yapmışlar ve tüm hastalarda ortalama sağ kalımı 19 ay olarak bulmuşlardır. Bu grup içerisinde, epitelyal tip, N0 hastalığı olan ve komplet rezeksiyon yaptıkları hastalarda ortalama sağ kalım 51 ay, 2 yıllık sağ kalım %68 ve 5 yıllık sağ kalım %46 olarak bulmuşlardır. Bildirilen bu rakamlar malign plevral mezotelyoma için şu ana kadar literatüre geçmiş en yüksek sağ kalım oranlarıdır. Sugarbaker ve arkadaşları bu yüksek sağ kalım oranlarını EPP ile daha iyi sitoredüksiyon elde edilmesine ve ameliyat sonrası uygulanabilecek RT dozunun yüksek olabilmesine (4500-5000) bağlamışlardır.

Çalışmamızda tüm hastalar (Grup I+II) için ortalama sağ kalım 22 ay, 2 yıllık sağ kalım %52 ve 5 yıllık sağ kalım %36 olarak bulunmuştur. Grup I'de sağ kalım biraz daha uzun olmasına rağmen ortalama, 2 ve 5 yıllık sağ kalımlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.65).

Bir çok çalışmada ameliyat tipinin sağ kalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı vurgulanmaktadır (1,5,21,22). Ancak gözden kaçırılmaması gereken nokta karşılaştırılan hasta grupları arasında homojenitenin olmamasıdır. Yani P/D grubundaki hastalar genellikle erken evre (Evre Ia) tümörlerden seçilmektedir. Buna karşılık EPP grubundaki hastaların büyük bir bölümünü evre-II ya da III tümörler teşkil etmektedir. Bu durumda hangi ameliyatın daha iyi sitoredüksiyon

sağladığını ya da sağ kalımı uzattığını söyleyebilmek için aynı evre tümörlerin oluşturduğu hasta gruplarında karşılaştırmalı çalışmalar yapmak gerekmektedir.

Sonuç olarak; literatür bilgileri ve bizim çalışmamız göstermiştir ki; erken evre epitelyal tip malign plevral mezotelyomalı olguların tedavisinde multimodalite tedavi ortalama ve hastalıklı sağ kalımı uzatmaktadır. Yayınlanmış bir

çok seride olduğu gibi bizim çalışmamızda da EPP ile P/D arasında sağ kalımlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Ancak hastalıklı sağ kalım süresi EPP grubunda daha uzundur. Malign plevral mezotelyomanın biyolojik davranışının daha iyi anlaşılabilmesi ve tedavisinde daha yüz güldürücü sonuçların alınabilmesi için prospektif, randomize ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Valerie W. Rush. Diffuse Malignant Mesothelioma. In Shields TW, General Thoracic Surgery, Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2000; 767-82, cp; 65.
2. Metintaş M. Primer Plevra Maligniteleri. Solunum 2002; 4(1): 49-64.
3. Keleş M, Tezel Ç. Diffuz Malign Mezotelyoma. Heybeliada Tıp Bülteni 2001; 7(1): 42-6.
4. Örki A, Keleş M, Koşar A, Aydemir SC, Dudu ŞÇ, Ersev A.A, Arman B. Plevral efüzyonun Tanısında Cope/VATS Biyopsisi. Heybeliada Tıp Bülteni 2001; 7(3): 7-10.
5. Butchart EG. Contemporary Management of Malignant Pleural Mesothelioma. The Oncologist 1999; 4: 488-500.
6. Şenol C, Çelik M, Babaoğlu A, Halezeroğlu S, Uysal A, Kırıl H, Kurutepe M, Saygı A, Arman B, Özbek İ. Plevral Mezotelyomada Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Heybeliada Tıp Bülteni 1995; 1(3): 33-41.
7. Kırıl H, Şenol C, Çelik M, Uysal A, Tekin A, Tekin A, Yalçın Z, Arman B. Diffüz Malign Plevral Mezotelyomada Tanı ve Tedavi sonuçlarımız. Solunum Hastalıkları 1997; 8(2): 185-92.
8. Barış Yİ. Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara Semih osfet matbaacılık, 1987: 8-139.
9. British Thoracic Society Standarts of Care Committee. Statement on Malignant Mesothelioma in the United Kingdom. Thorax 2001; 56: 250-65.
10. Celik M, Halezeroğlu S, Senol C, Keles M, Yalcin Z, Urek S, Kiral H, Arman B. Video-asisted thora-coscopic sugery: experience with 341 cases. Eur J Cardiothorac Surg 1998;14 : 113-6.
11. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumectomy in the Management of Diffuse Malignant Mesothelioma of the Pleura. Experince with 29 Patients. Thorax 1976; 31: 15-24.
12. Rush VW, Venkatraman E. The Importance o Surgical Staging in the treatment of Malignant Pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 815-26.
13. From the Internationale mesothelioma Interest Group. A Proposed New International TNM Staging system for Malignant Pleural Mesothelioma. Chest 1995; 108: 1122-8.
14. Shields TW: Anathomy of the Pleura. General Thoracic Surgery Lippinkott Williams & Wilkins Philedelphia 2000 cp 54 667-70.
15. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, Decamp MM, Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ. Resection Margins, Extrapleural Nodal Status and Cell Type Determine Postoperative Long-Time Survival In Trimodality Therapy of Malign Pleura Mesothelioma: Results In 183 Patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 54-65.
16. Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, Esposito M, Spessa E, Alloisio A, De Cian F, Vannozi MO. Pleural Space Perfusión with Cisplatin in the Multi modality Treatment of Malignant Mesothelioma: A Feasibility and Pharmacokinetic Study. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 759-65.
17. De Bree E, Ruth SV, Bass P, Rutgers EJ, Zondwijn NV, Witkamp AJ, Zoetmulder FAN. Cyto-reductive Surgery and Intraoperative Hyperthermic Intra thoracic Chemotherapy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma or Pleural Metastaes of Thymoma. Chest 2002; 121: 480-7.
18. Pass HI, Robinson BW, Testa JR, Carbone M. Emerging Translatinal Therapies for Mespthelioma. Chest 1999; 116: 455-60.

19. Boutin C. Activity of Intrapleural Recombinant Gamma-Interferon in Malignant Mesothelioma. Cancer 1991; 67: 2033.
20. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, Corson JM, Antman KH. Node Has Pronostic Significance in the Multimodality Therapy of Diffuse Malignant Mesothelioma. J Clin Oncol 1993; 11: 1172-8.
21. Rush VW, Ennapadam S, Venkatraman ES. Important Prognostic factors In Patients with Malignant Pleural Mesothelioma, Managed Surgically. Ann Thorac Surg 1999; 68: 1799-1804.
22. Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ, Saltarelli MG, Murthy SR, Kirk MAV, Wiedeman HP, Weick JK. Aggressive Multimodality Therapy for Malignant Pleura Mesothelioma. Ann Thorac Surg 1994; 58: 24-9.

Yazışma Adresi:

Dr. Alpay ÖRKİ
Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Merkezi, İSTANBUL
Tel : 0 216 351 88 50
E-mail : alpayorki@yahoo.com
