

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMALI HASTALAR İÇİN EKSTRA- PLEVRAL PNÖMONEKTOMİYE KARŞI EKSTRA- PLEVRAL PNÖMONEKTOMİSİZ: MEZOTELYOMA ve RADİKAL CERRAHİ (MARS) RANDOMİZE FİZİBİLİTE ÇALIŞMASI KLİNİK SONUÇLARI

EXTRA-PLEURAL PNEUMONECTOMY VERSUS NO EXTRA-PLEURAL PNEUMONECTOMY FOR PATIENTS WITH MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA: CLINICAL OUTCOMES OF THE MESOTHELIOMA AND RADICAL SURGERY (MARS) RANDOMISED FEASIBILITY STUDY

Tom Treasure, Loic Lang-Lazdunski, David Waller, Judith M Bliss, Carol Tan, James Entwisle, Michael Snee, Mary O'Brien, Gill Thomas, Suresh Senan, Ken O'Byrne, Lucy S Kilburn, James Spicer, David Landau, John Edwards, Gill Coombes, Liz Darlison, Julian Peto, for the MARS trialists*

Çeviri: Dr. Emine Kamiloğlu¹, Uz. Dr. Yasin Abuş

¹Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

e-posta: emnekam99@hotmail.com - abulyasin@yahoo.com

doi:10.5152/pb.2011.16

Özet

Amaç: Malign plevral mezotelyomalı hastalarda ekstra-plevral pnömonektominin (EPP) survi ve yaşam kalitesine olan etkileri, bildiğimiz kadarıyla, randomize bir çalışmada değerlendirilmemiştir. Mezotelyoma ve Radikal Cerrahi (MARS) fizibilite çalışmasındaki trimodal tedavi içeriğinde EPP veya EPP'siz gruba rastlantısal seçilen hastaların klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: MARS İngiltere'deki 12 hastanede yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmadır. 18 yaş ve üzerinde patolojik olarak mezotelyoma olduğu kanıtlanmış ve trimodal tedaviye alınabilecek durumda olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Prerandomizasyon kayıt fazında, klinik değerlendirme sonrasında induksiyon platin bazlı kemoterapiye alındılar. İleri onam alındıktan sonra, hastalar rastlantısal olarak postoperatif hemitoraks ışınlanmasından sonra EPP veya EPP'siz gruba alındılar (1:1). Randomizasyon merkezi bir bilgisayarda karışık blokların tabakalaştırılması ile cerrahi merkezde yapıldı. 1 yılda rastlantısal olarak atanan 50 hastanın fizibilitesinde-

Abstract

Objective: The effects of extra-pleural pneumonectomy (EPP) on survival and quality of life in patients with malignant pleural mesothelioma have, to our knowledge, not been assessed in a randomised trial. We aimed to assess the clinical outcomes of patients who were randomly assigned to EPP or no EPP in the context of trimodal therapy in the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) feasibility study.

Methods: MARS was a multicentre randomised controlled trial in 12 UK hospitals. Patients aged 18 years or older who had pathologically confirmed mesothelioma and were deemed fit enough to undergo trimodal therapy were included. In a prerandomisation registration phase, all patients underwent induction platinum-based chemotherapy followed by clinical review. After further consent, patients were randomly assigned (1:1) to EPP followed by postoperative hemithorax irradiation or to no EPP. Randomisation was done centrally with computer-generated permuted blocks stratified by surgical centre.

ki ana sonuçlar (sonuçlar diğer raporda detaylandırıldı), tedavi alanlarda randomize edilenlerin oranı, randomizasyonla devam eden elverişlilik oranı (kayıt olan), perioperatif mortalite ve yaşam kalitesi idi. Hastalar veya araştırmacılar tahsis edilen tedaviye maskelenmediler. Bu MARS çalışmasının temel raporudur; tüm hastalar çalışmaya alındı. Analizler tedavi niyetiyle yapıldı. Bu çalışma kayıtlıdır, numara ISRCTN95583524.

Bulgular: 1 Ekim 2005 ve 3 Kasım 2008 tarihleri arasında 112 hasta kayıt edildi ve 50'si daha sonra rastlantısal olarak atandı: 24 EPP ve 26 EPPsiz. Randomizasyona gidememenin ana nedenleri hastalık progresyonu (33 hasta), inoperabilite (beş hasta), ve hasta seçimi (19 hasta) idi. EPP'ye atanan 24 hastanın 16'sı başarılı bir şekilde EPP'yi tamamladı; 5 hastada EPP başlatılmadı ve 3 hastada terkedildi. EPP grubundaki 2 hasta 30 gün içinde öldü ve ilaveten bir hasta hastaneden ayrılmadan öldü. EPP'siz gruptaki bir hasta MARS çalışması dışındaki bir merkezde EPP sonrası perioperatif olarak öldü. EPP ve EPP'siz gruplar arasındaki toplam risk oranı (HR) 1.90 idi (%95 CI 0.92-3.93; kesin p=0.082), ve randomizasyonda cinsiyet, histolojik alttip, evre, ve yaş için olan ayarlama sonrasında HR 2.75 idi (1.21-6.26; p=0.016). Median survi EPP grubunda 14.4 ay (5.3-18.7) ve EPP'siz grupta 19.5 ay (13.4 - bilinmeyen zaman) idi. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için onam alınıp rastlantısal atanan 49 hastanın (EPP n=23; EPP'siz n=26), 12'si EPP grubundan ve 19'u EPP'siz gruptan olmak üzere yaşam kalite anketini tamamladı. Median yaşam kalite skoru EPP grubunda daha düşük çıkmasına rağmen yaşam kalitesi analizlerinde gruplar arasında belirgin farklılık rapor edilmedi. EPP grubunda 10, EPP'siz grupta 2 ciddi ters vaka raporlandı.

Sonuç: Bu çalışmada ve diğer non randomize çalışmalarda EPP ile ilişkili yüksek morbidite göz önünde bulundularak daha büyük çalışmalar mümkün değildir. Bu bilgiler, her ne kadar kısıtlı olsa da, trimodal tedavi içerisinde EPP formundaki radikal cerrahinin fayda sağlamadığını ve belki de hastalara zarar verdiğini ön görmektedir.

Anahtar kelimeler: Plevral hastalıklar, Nükleer tıp, PET/ BT

The main endpoints were feasibility of randomly assigning 50 patients in 1 year (results detailed in another report), proportion randomised who received treatment, proportion eligible (registered) who proceeded to randomisation, perioperative mortality, and quality of life. Patients and investigators were not masked to treatment allocation. This is the principal report of the MARS study; all patients have been recruited. Analyses were by intention to treat. This trial is registered, number ISRCTN95583524.

Results: Between Oct 1, 2005, and Nov 3, 2008, 112 patients were registered and 50 were subsequently randomly assigned: 24 to EPP and 26 to no EPP. The main reasons for not proceeding to randomisation were disease progression (33 patients), inoperability (five patients), and patient choice (19 patients). EPP was completed satisfactorily in 16 of 24 patients assigned to EPP; in five patients EPP was not started and in three patients it was abandoned. Two patients in the EPP group died within 30 days and a further patient died without leaving hospital. One patient in the no EPP group died perioperatively after receiving EPP off trial in a non-MARS centre. The hazard ratio [HR] for overall survival between the EPP and no EPP groups was 1.90 (95% CI 0.92-3.93; exact p=0.082), and after adjustment for sex, histological subtype, stage, and age at randomisation the HR was 2.75 (1.21-6.26; p=0.016). Median survival was 14.4 months (5.3-18.7) for the EPP group and 19.5 months (13.4 to time not yet reached) for the no EPP group. Of the 49 randomly assigned patients who consented to quality of life assessment (EPP n=23; no EPP n=26), 12 patients in the EPP group and 19 in the no EPP group completed the quality of life questionnaires. Although median quality of life scores were lower in the EPP group than the no EPP group, no significant differences between groups were reported in the quality of life analyses. There were ten serious adverse events reported in the EPP group and two in the no EPP group.

Conclusion: In view of the high morbidity associated with EPP in this trial and in other non-randomised studies a larger study is not feasible. These data, although limited, suggest that radical surgery in the form of EPP within trimodal therapy offers no benefit and possibly harms patients.

Funding Cancer Research UK (CRUK/04/003), the June Hancock Mesothelioma Research Fund, and Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust.

Key words: Pleural diseases, Nuclear medicine, PET/CT

Giriş

İngiltere (1, 2) ve Avrupa'da (3) Malign plevral mezotelyomadan ölümlerin arttığı bir dönemde İngiltere ve İrlanda'da kardiyotorasik cerrahi ile ilgili Birleşik Krallık Torasik Cerrahi Kayıt Kurumunun verileri az sayıda hastaya hastalıkları için cerrahi önerildiğini gös-

termiştir. Akciğer, ipsilateral parietal plevra, perikard ve hemidiaframın rezeke edildiği ekstraplevral pnömo-nektomi (EPP) (4-7) için büyük vaka serileri cesaret verici sonuçlar rapor etmektedir. Bazı kurumlarda bu işlem multimodal tedavi rejimi içerisinde rezeke edilebilir malign mezotelyomalı hastaların tedavisinde standart hale gelmiştir.

2004'te EPP'nin (8) etkinliği için mevcut kanıtların değerlendirilmesi için sistematik bir revizyon yapıldı. 1999'dan 2004'e kadar olan 7 cerrahi takip (follow-up) çalışmasında median sağkalım 17-35 ay arasında değişmektedir. Mevcut veriler retrospektif olarak tamamlanmış tedaviler temelinde gösterdi ki sağkalımın iyi prognozlu hastalarda ilk seçilen tedaviden ve sonrasında ilerleyici olarak seçilen devam tedavisinden ziyade EPP ile ne kadar etkilendiğini gösteren ölçümleri elde etmek mümkün değildi.

EPP'nin etkinliğini belirlemek için Mezotelyoma ve Radikal Cerrahi (Mesothelioma and Radical Surgery) (MARS) (9) çalışması dizayn edildi. EPP trimodal tedavi içerisinde EPP uygulanmayan indüksiyon kemoterapisi ile karşılaştırıldı. Çalışmanın başlangıcında, EPP'nin (8) ve doğal anamnez verilerinin (10) etkinliğinin iddia edilen fark bazında, primer sonuç olarak tüm sağkalım süresince EPP ve EPP'siz kolun arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için 670 hastaya ihtiyaç duyulduğu yapılan güç hesaplamaları sonucunda ortaya konuldu. Hastalar çalışmaya alınırken olabilecek beklenen zorluklar nedeniyle, potansiyel hasta alım hızını ölçmek için başlangıç fizibilite çalışması yapıldı ve daha büyük bir çalışmaya rehber olabilecek 1 yıl içerisinde EPP ve EPP'siz randomize 50 hastanın alınması hedeflendi. Gruplar arasında randomizasyon mümkündür fakat kesin çalışma (11) için yeterli sayıda hasta alımı mümkün olduğundan daha uzun oldu. Burada, hasta alımı tamamlandıktan 2 yıl sonra MARS'ın sağ kalım ve yaşam kalitesi sonuçları raporlandı.

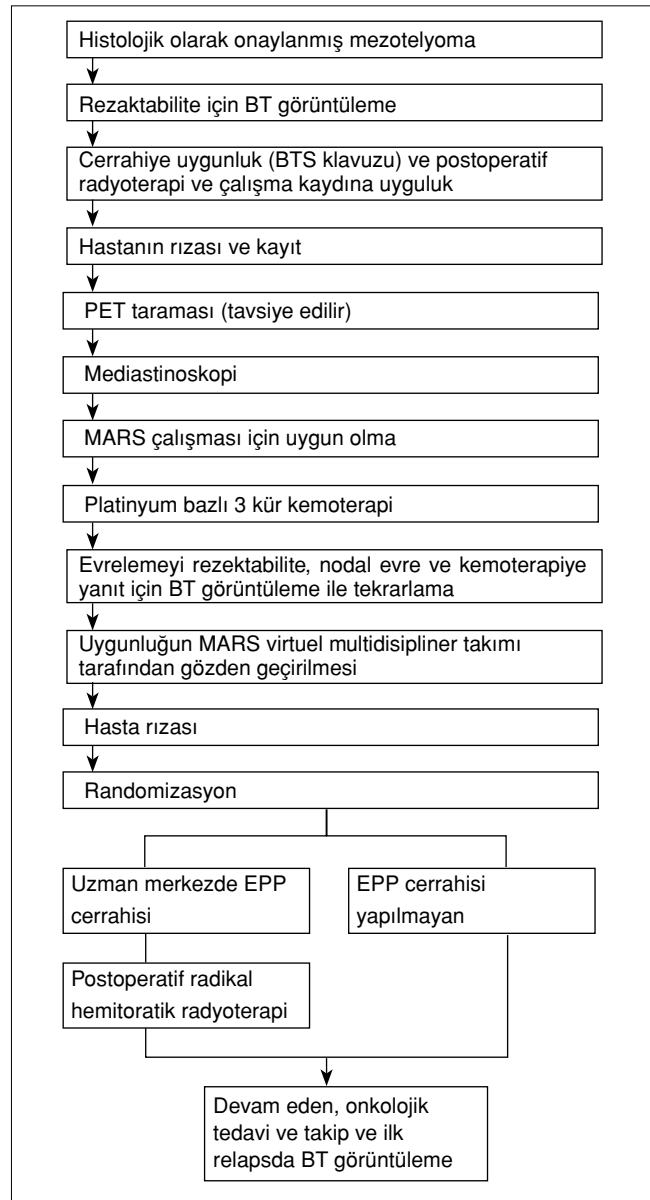
Gereç ve Yöntem

Hastalar

MARS fizibilite çalışması prerandomizasyon kayıt fazlı ve 2 aşamalı onam içeren, çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmadır (Şekil 1). Çalışmada İngiltere'den 12 hastane yer aldı. Servikal mediastinoskopi ve varsa PET ile cerrahi evreleme sonrasında hastalardan çalışmaya katılım için yazılı onam alındı. Evrelemeden sonra, tedaviyi yapan hekim tarafından aynı merkezde seçilen 3 kür platin bazlı kemoterapi aldılar. Çalışmayı yöneten gruptakiler tarafından önerilen tedavi rejimi mitomisin, vinblastin ve sisplatin; sisplatin ve gemsitabin; veya sisplatin ve pemetreksatı içermekteydi. Hastalar kemoterapiyi tamamlandıktan ve klinik olarak tekrar değerlendirildikten sonra EPP'li veya EPP'siz randomizasyon için ileri yazılı onam hususunda bilgilendirildiler. 18 yaş ve üzerinde patolojik olarak kanıtlanmış mezotelyoması olan ve preoperatif BT evrelemede rezeke edilemeyecek hastalık kanıtı olmayan

veya uzak metastazı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların ayrıca preoperatif kemoterapi, takiben yapılan pnömonektomi (akciğer kanseri cerrahisi için İngiliz Toraks Derneği kriterlerine göre) (12) ve planlanan postoperatif radyoterapi için yeterince uygun olmaları arandı.

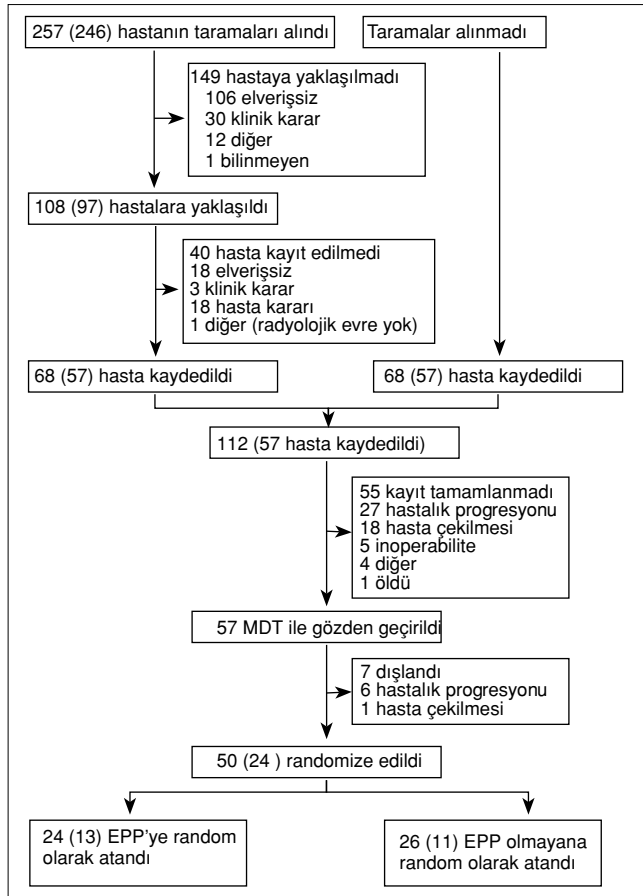
Kemoterapi sonrasında hastalar BT ile tekrar evrelendirildi. EPP için elverişlilik çalışmayı yöneten grubunun altbiri tarafından oluşturulan MARS gözleme multidisipliner takımı tarafından tekrar değerlendirildi. Bu takıma, Kanser Araştırma Klinik Deneme ve İstatistik Enstitüsündeki (Institute of Cancer Research Clinical Trials and Statistics Unit- ICR-CTSU; Sutton, UK)



Şekil 1. BTS: British Thoracic Society. MARS: Mezotelyoma ve Radikal Cerrahi. EPP: ekstra plevral pnömonektomi

çalışma takımı tarafından koordine edilen şef araştırmacı başkanlık etti ve bu takıma çalışma değerlendirme grubundan radyolog, cerrahi koordinatör, bir medikal ve bir radyasyon onkoloğu ve belirlenmiş MARS çalışma cerrahi dahil edildi. Refere eden klinik takım tarafından çalışmaya uygun olarak kabul edilen her hasta için, klinik bilgi ve görüntüleme raporları MARS gözlemlene multidisipliner takım üyelerine devredildi ve hastanın randomizasyona önerilip önerilmeyeceği konusunda fikir birliği sağlamak için telekonferans yapıldı.

Çalışma merkezleri çalışmaya uygun popülasyonun dökümantasyonu için mezotelyomalı tüm hastaların tarama günlük defterlerini doldurmaları ve çalışmanın kayıt fazına girmeyi kabul edenlerin oranlarının hesaplanması istendi (fakat bu zorunlu tutulmadı). Çalışmaya uygunluk kriterlerinin hepsine uyan ve protokola tutarlı şekilde çalışma dışı kemoterapi alan hastalar da MARS gözlemlene multidisipliner takımı tarafından randomizasyon için elverişlilik değerlendirilmesine alınabildi.



Şekil 2. MARS kayıt ve alınmanın fizibilitesi

Parantez içindeki sayılar kayıt öncesinde kemoterapi almamış taranan hastaları temsil etmektedir

MARS: Mezotelyoma ve Radikal cerrahi, MDT: multidisipliner takım, EPP: ekstra-plevral pnömonektomi

MARS Cambridgeshire 4 Araştırma Etik Komitesi (Cambridgeshire 4 Research Ethics Committee) (MREC/04/5/008) tarafından onaylandı ve lokal olarak da tüm katılan merkezler tarafından onaylandı.

Randomizasyon ve maskeleyme

Hastalar MARS gözlemlene multidisipliner takım kararı hakkında bilgilendirildi, ve halen çalışmaya elverişli olanlar EPP'yi takiben radikal radyoterapi veya EPP'siz tedavi için rastgele belirlenmek (randomize edilmek) için onam vermeye davet edildiler (1:1). International Mesothelioma Interest Group (13) tarafından önerilen TNM evreleme sistemi kullanıldı. Hastalar eğer kemoterapiyi tamamlamışlarsa ve halen opere edilebilir olarak tanımlanan T1-T3, N0, M0 iseler randomizasyon için elverişliydi.

Kayıt ve randomizasyon ICR-CTSU'ya telefon aracılığı ile yapıldı. Randomizasyon değişen boyutlarda karışmış bloklar ve cerrahi merkez tarafından tabakalama (stratifikasyon) metodu ile ICR-CTSU'daki bilgisayar tarafından yapıldı. Hiçbir araştırmacı veya hasta randomizasyon sıralamasına giriş yapmadı bilgi almadı. Hastalar ve araştırmacılar tahsis edilen tedaviye maskelenmedi.

Tablo 1. Kayıttaki hasta karakteristiği

	Toplam Kohort N=112	Sonradan Randomize edilen hastalar
Cinsiyet (erkek)	100 (%90)	46 (%92)
Kayıt esnasında yaş (yıl)	61.7 (5-3)	61.5 (4.4)
WHO performans durum skoru		
0	34 (%30)	19 (%38)
1	68 (%61)	28 (%56)
Bilinmeyen	10 (%9)	3 (%6)
Histolojik tanı metodu		
Abram's iğne veya kör biyopsi	2 (%2)	0 (%0)
BT veya ultrason eşliğinde	27 (%24)	10 (%20)
Diğer*	3 (%3)	2 (%4)
Bilinmeyen	4 (%4)	0 (%0)
Histolojik alt tip		
Epiteloid	83 (%74)	40 (%80)
Sarkomatoid	3 (%3)	0 (%0)
Mikst veya bifazik	12 (%11)	7 (%14)
İlk relapsta bilinmeyen	14 (%13)	3 (%6)
Veri sayısı (%) veya ortalama (SD)'dir. Yüzdeler bazı vakalarda yuvarlamadan dolayı 100 toplanmaz. *aspirasyon sitolojisi (n=1), sitoloji (tümör kütesi) ve plevral effüzyon (n= 1)		

İşlemler

EPP kolundaki hastalar çalışmaya katılan cerrahi merkezlerden birinde çalışma cerrahi protokolüne uygun olarak opere edildi (webappendix pp 1-2). Başlangıç olarak 2 cerrahi merkez belirlendi çünkü bu merkezlerde EPP yapan ve sonuçları denetlenmiş deneyimli cerrahları vardı. Bu merkezler MARS'ın hasta alımına açık olduğu zamanların çoğunda tek cerrahi merkez olarak kalmışlardır. Daha sonrasında bir tanesinde MARS için cerrahi olmamasına rağmen diğer 3 merkez de (Northern General Hospital, Sheffield, and St James's University Hospital, Leeds, hasta alımına 2006'da eklendi, ancak EPP hastası için 2007'ye kadar randomizasyon içinde olmadılar) hasta alımına eklendi. Bu merkezlerdeki cerrahların da EPP tecrübeleri vardı, ve sonuçları denetlenmişti. Operasyondan sonra ve hastanın fit kalması sağlandığında postoperatif radyoterapi hemitoraksa verildi (web appendix pp 3-5). random olarak alınan hastaların hepsi, EPP'siz grupdakiler dahil, kemoterapi, palyatif radyoterapi, veya ileri cerrahiye içerebilen lokal karar-yaklaşımına göre devam eden onkolojik değerlendirme aldılar.

Akut ve geç radyoterapi etkilerini gözlemlendi (webappendix p 5'te tanımlandı), ve kayıta, randomizasyonda, 6 hafta, 3, 6, 9, 12, 18 (sadece yaşam kalitesi), ve 24 aylar ve sonrasında yıllık olarak European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 and QLQ-LC13 anketleri ile yaşam kalitesinin de değerlendirildiği klinik takip bilgilerini toplandı.

MARS fizibilite çalışmasının amacı sonradan randomize edilen elverişli hastaların oranını ölçmek, 1 yılda (11) 50 hastayı randomize etmenin fizibilitesini değerlendirmek, ve random olarak atanan hastaların klinik sonuçlarını ölçmektir. Son noktalar, trimodal tedaviyi tamamlayıp EPP'ye randomize edilen; perioperatif mortaliteyi (operasyon sırasında ve sonraki 30 günde ölüm gerçekleşmesi veya operasyon sonrasında hiçbir zaman hastaneden taburcu olmayan hasta için gözden geçirme için bağımsız gözleme komitesine sevk için tanımlandı); yaşam kalitesini; toplam sağkalımı; progresyonsuz veya relapsız sağkalımı, randomizasyondan progresyona geçen süreyi (EPP'siz hasta) veya relapsı (EPP'li hasta); veya herhangi bir nedenden ölümü içerir. Ölümler bağımsız veri gözlem komitesi tarafından çalışma tedavisiyle ilişkili olma açısından gözden geçirildi.

İstatistiksel analiz

MARS fizibilite çalışmasının ana analizi tanımlayıcıydı ve çalışmadan düşme ve çıkma nedenleri için

tarama günlük defterlerinden elde edilen özet bilgiler, kayıt olan elverişli hastaların ve tedaviye random olarak atananların oranları ve EPP cerrahisini tamamlayan random atanan hastaLarın oranlarını içermektedir. Ayrıca tedavi uyumu, komplikasyonları ve perioperatif mortalite ve yaşam kalitesini de değerlendirdik.

Randomize edilen hastaların tüm analizleri tedavi amacına yönelik ve yaşadıkları son güne kadar sansürlendiler. Sağkalım hızları az hasta sayısından dolayı exact log rank test ile karşılaştırıldı. HRs ve %95 CIS COX orantılı hazard regresyonu ile önceden belirlenmiş cinsiyet, histolojik altgrup, randomizasyon esnasındaki evre ve randomizasyon esnasındaki yaş prognostik faktörlerin düzeltilmesinden hesaplandı. 1.0'dan küçük HRs'de EPP tercih edildi. Takip medya hesabı için Kaplan-Meier metodunu kullandık. Tüm oranlar 2 taraflı %95 CIS ile raporlandı. Tüm analizler Stata ile yapıldı (Version 10.1)

Çalışma sırasında güvenlik ve verinin yararı düzenli olarak bağımsız veri gözlem komitesi tarafından gözden geçirildi. Perioperatif mortalite, grup ardışık yaklaşımı tarafından bağımsız veri izlem komitesine aşılması gereken bir çalışma sonlanması olması gerektiğini önecek şekilde izlendi. Bu çalışma sayı ISRCTN95583524 ile kayıtlıdır.

Finansman kaynağının rolü

Çalışmanın sponsorunun çalışma dizaynında, veri toplanmasında, veri analizinde, veri yorumlanmasında veya raporun yazılmasında hiçbir rolü yoktur. İlgili yazarın çalışmadaki tüm verilere tam ulaşımı vardır ve yayın için sunulmasının kararında son sorumluluğa sahiptir.

Bulgular

1 Ekim 2005 ve 3 Kasım 2008 tarihleri arasında 112 hasta kayıt altına alındı. Bunlardan 50'si ardışık ve random olarak EPP'ye (n=24) veya EPP yapılmayan kola (n=26), Şekil 2 dahildi. Bu analiz için, 23 Kasım 2009'a kadarki tüm tedavi bilgileri dahil edildi; Nisan 2010'a kadar olan sonuç verileri dahil edildi. Kayıt ve randomizasyon arasındaki median zaman 3-6 aydı (IQR 2.8-4.3). Tüm hastalarda randomizasyondan itibaren median takip 24.7 ay (IQR 21.6-32.2) idi. 62 hasta (%55.4), hastalık progresyonu (33 hasta), inoperabilite (5 hasta) veya hasta seçimi (19 hasta) nedenleriyle random yerleştirmeye devam etmedi.

Oniki merkez 257 hasta için tarama günlük defterlerini gönderdiler. Şekil 2 kayıt olan hasta sayısı ve sonrasında taranan tedaviye random olarak atananları göstermektedir. Kemoterapi öncesi taranan 246 kişinin

97'si (39.4%, 95%CI 33.1-45.7) kayıt fazına davet edildiler, 57'si (23.2%, 18.0-28.8) kaydedildi ve 24'ü (9.8%, 6.4-14.2) sonrasında randomize edildi. Hastaya yaklaşım öncesi 257 hastanın 136'sı (53%) klinik nedenler-

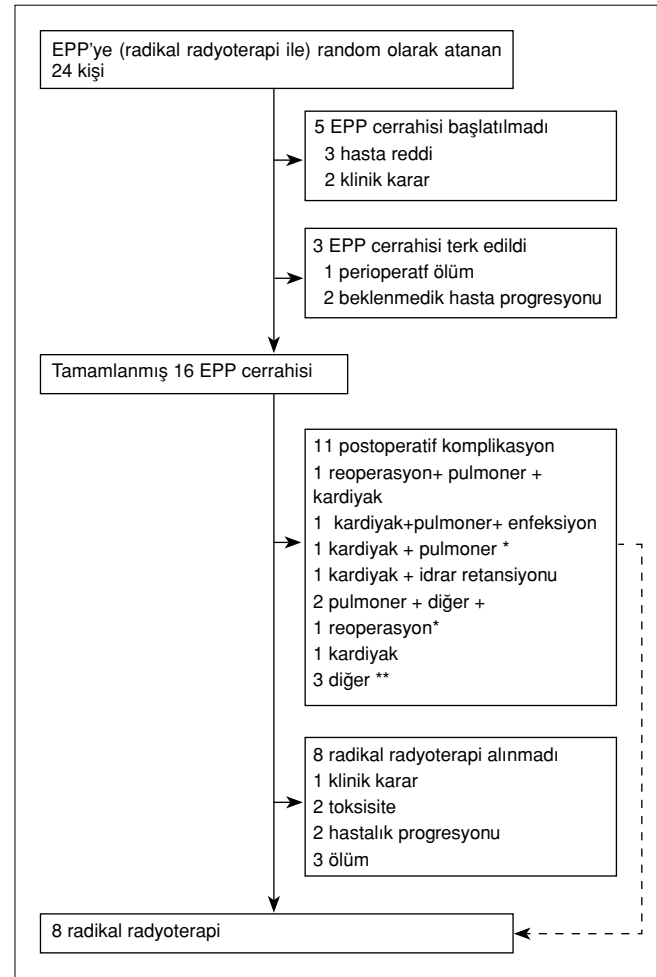
Tablo 2. Sonrasında EPP veya EPP olmayan random olarak atan hastaların karakteristikleri

	EPP (n=24)	No EPP (n=26)
Cinsiyet (erkek)	23 (%96)	23 (%88)
Kayıttaki hasta grupları (yaş)		
<45	0 (%0)	0 (%0)
45-54	2 (%8)	2 (%8)
55-64	17 (%71)	19 (%73)
65-74	5 (%21)	5 (%19)
Randomizasyonda WHO performans statü skoru		
0	13 (%54)	10 (%38)
1	11 (%46)	15 (%58)
Missing	0 (%0)	1 (%4)
Histolojik tanı metodu		
Abram's iğne veya kör biyopsi	0 (%0)	0 (%0)
BT veya ultrason eşliğinde	4 (%17)	6 (%23)
Cerrahi	20 (%83)	18 (%69)
Diğer*	0 (%0)	2 (%8)
Bilinmeyen	0 (%0)	0 (%0)
Randomizasyondaki evre*		
T1, N0, M0	3 (%13)	4 (%15)
T2, N0, M0	12 (%50)	12 (%46)
T2, N1, M0	0 (%0)	1 (%)
T3, N0, Mo	9 (%38)	8 (%31)
T3, N1, M0	0 (%0)	1 (%4)
Alınan kemoterapi+		
Sisplatin ve gemstabin	10 (%42)	10 (%38)
Sisplatin ve pemetrekset	8 (%33)	8 (%31)
Mitomisin, vinblastin ve sisplatin	6 (%25)	5 (%19)
Sisplatin ve vinoralbin	0 (%0)	
Kemoterapi sırasında tümör evresinde değişiklik		
Yanıt veren	3 (%13)	2 (%8)
Stabil	15 (%63)	19 (%73)
Progrese olan	3 (%13)	4 (%15)
Kayıp	3 (%13)	1 (%4)
Veri sayıdır (%). Yüzdeler bazı vakalarda yuvarlamadan dolayı 100 toplanmaz. EPP: ekstraplevral pnömonektomi. *BT, PET ve mediastinoskopi ile evreleme sonuçlarının kombinasyonu. +platin bazlı ilaç olması lartıyla hekimler kemoterapi rejimini seçmede özgürdür.		

den dolayı (elverişsizlik, klinik karar, hastalık progresyonu ve inoperabilite) çalışma dışı bırakıldı, 108'in 21'i (19%) kayıt öncesinde dışlandı, 112'nin 39'u (%35) randomizasyon öncesinde dışlandı. Bu veri çalışmadan hasta çıkması veya diğer nedenlerden bağımsız olarak %76.3 (95%CI 70.6-81.3) oranında kaçınılmaz kümülatif kayıp öne sürmektedir.

Hasta toplama periodu sırasında MARS merkezine elverişlilik değerlendirilmesi için artan sayıda hasta refere edildi. 44 hasta bu şekilde tarama günlük defteri işlemini atlayarak ve bundan dolayı bilinmeyen paydalardan gelerek kaydedildi.

Tablo 1 112 kayıt edilen tüm hastaların kayıt esnasındaki hasta karakteristiklerini ve sonrasında randomize edilen 50 hastayı göstermektedir. Kayıtlı 112'nin 83'ü (%74) 3 kür kemoterapi aldı.



Şekil 3. EPP cerrahisi ve radikal radyoterapi fizibilitesi

EPP: ekstra pulmoner pnömonektomi, *sonrasında perioperatif ölüm. + fleksibl bronkoskopi veya pnömonektomi kavitesinde enfeksiyon drenajı diğer komplikasyonlardı; femoropopliteal bypassı gerektiren iskemik sağ ayak ve sonuç olarak mini trakeostomi ihtiyacı olan kültür pozitif pnömone ile diz altı amputasyon. **post operatif ağrı, düşük kan basıncı ve intraoperatif kanama ve post operatif olarak göğüs drenajından ileri kanama

Yedi hasta- ki bunların 2'si MARS virtüel multidisipliner takımı tarafından elverişli kabul edilmişti- 3 kürden fazla kemoterapi aldı ve 4 hasta, 1 tanesi sonrasında random olarak atanan, 3 kürden az kemoterapi aldı. 18 (%16) hasta, en sık neden hastalık progresyonu olmakla birlikte, randomizasyon için elverişsiz bulunduğundan kemoterapi almadı. En sık verilen kemoterapi rejimi sisplatin ve gemsitabin (94'ün 38'si; %40);bunu takiben sisplatin ve pemetreksat (24;%26) ve mitomisin, vinblastin ve sisplatin (20; %21) idi.

EPP (n=18) ve EPP'siz (n=20) olacak şekilde sonrasında random olarak atanan 50 hastanın 38'inin (%76) MARS virtüel multidisipliner takımı için uygun PET BT bilgisi vardı. PET BT görüntüleme sonuçları 23 hastanın (10 EPP ve 13 EPP'siz) rezeke edilebilir olduğunu, 5'inin (4 EPP ve 1 EPP'siz) şüpheli, 10 hastada ise (4 EPP ve 6 EPP'siz) bu bilginin mevcut olmadığını öngördü. Tablo 2 random bölüştürmedeki 50 hastanın karakteristiklerini göstermektedir. 2 grup arasında evre ve diğer hasta ilişkili özellikler bakımından fark olmadığı görüldü.

EPP'ye random olarak alınan 24 hastanın, 5'i cerrahiye gitmedi: 3 tanesi hasta seçimi ve 2 tanesi klinik karar ile (Şekil 3). EPP 19 hastada yapıldı, fakat 2 hasta beklenmedik hastalık progresyonu nedeniyle EPP tamamlanamadı ve 1 hasta cerrahi sırasında öldü. Bundan dolayı 16 hasta EPP cerrahisini tamamladı (Şekil 3). EPP operasyonunu 4 cerrah yaptı: 2 tanesi her randomizasyon öncesinde 10, biri 3 ve biri 1 kez atandı. Eğer hasta cerrahi için random olarak atanmadıysa veya reddediyse cerrah EPP yapmadı. Protokol tarifli perioperatif periyotta 24 EPP'ye randomize edilen tedavi planlanan hastada toplam 3 perioperatif olacak şekilde 2 ölüm daha oldu (12.5%, 95%CI 2.7-32.4) ve EPP'ye teşebbüs edilen 19 (15.8%, 3.4-39.6) hastada 3 perioperatif ölüm oldu. EPP ye atanan ve tamamlayan 16 hastanın 11'inde en az 1 postoperatif komplikasyonu oldu (Şekil 3).

EPP'yi tamamlayan 16 hastanın 8'i radikal radyoterapi aldı. Bunlardan 5'inde komplikasyon gelişti. Şiddetli (grade 3 veya 4) akut radikal radyoterapi yan etkileri nadirdi: 2 hasta grade 3 yorgunluk ve 1 hasta grade 3 ağrı. Şiddetli geç yan etkiler yorgunluk (n=1, grade 3), pnömoni veya dispne (n=2, grade 3), assit (n=1, grade 3) idi. 1 hastada radyoterapiyi tamamladıktan 42 gün sonra parapleji gelişti; bu hastanın MRI ve klinik olarak herpes myelit özellikleri (grade 4) vardı. Bu hastanın ayrıca eşlik eden herpes retinit ve MRI'da radyasyon alan spinal kord dışında progresif diffüz değişiklikleri vardı ve bundan dolayı radyasyonla indüklenen myelopati dışlandı. Hasta multimodal tedaviden sonra 2-3 yıl rekürrens kanıtı olmaksızın halen paraplejiktir.

EPP'ye giren 6 hasta ek onkolojik tedavi aldı. Bunlardan, 2'si EPP'yi tamamladı ve hiçbiri radikal radyoterapi almadı. EPP operasyonu başlatılmayan 1 hasta ileri kemoterapi aldı. EPP operasyonunu terkedilen 1 hasta radyoterapi aldı. EPP operasyonunu tamamlayan 2 hastaya torasik boşluk enfeksiyonu nedeniyle ileri cerrahi işlem yapıldı.

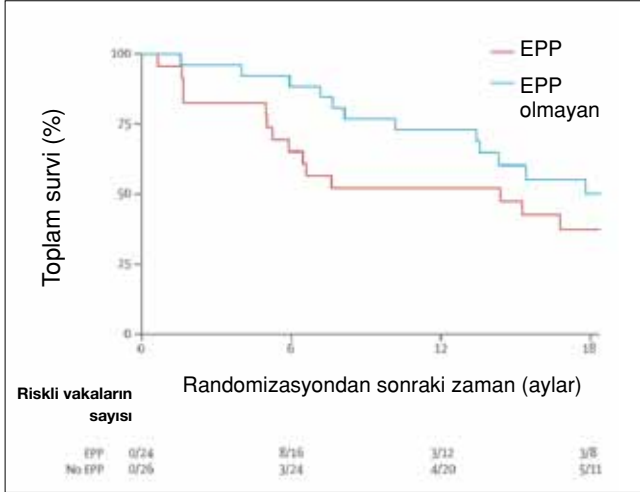
EPP'siz kola random olarak atanan 26 hastanın 16'sı ileri onkolojik tedavi aldı: 1 tanesi sadece radyoterapi; 7 tanesi sadece ileri kemoterapi; 1 tanesi çalışma dışı EPP operasyonu; 1 tanesi radyoterapi ve kemoterapi; 1 tanesi radyoterapi ve EPP dışı operasyon; 2 tanesi çalışma dışı kemoterapi ve EPP; 1 tanesi kemoterapi ve sediranib (faz 1 çalışmanın parçası olarak); 2 tanesi radyoterapi, kemoterapi ve EPP dışı operasyon. Bundan dolayı 3 hasta çalışma dışı EPP, 13 hasta ileri kemoterapi, 5 hasta radyoterapi çeşidi, 3 hasta EPP dışı operasyon ve 10 hasta ileri tedavisiz idi.

Randomizasyondan sonra 24.7 aylık (IQR 21.6-32.2) median takipte, 50 hastanın 30'u öldü (EPP n=17; EPP'siz n=13); bu ölümlerin 4'ü (3ü EPP grubunda, 1i EPP'siz grupta) randomizasyondan 18 aydan sonra gerçekleşti. 25 ölüm mezotelyomaya bağlıydı (EPP n=13; EPP'siz n=12), 1'i (EPP) relaps öncesinde solunum yetmezliğine ve 4'ü perioperatif (EPP n=3; EPP'siz n=1). EPP'ye random olarak atanan hastaların perioperatif ölümlerde, 1'i aort ismus rüptürü (birçok taraftan) vardı ve operasyon masasında öldü; 1 tanesi evde diafram onarım operasyonundan kısa süre sonra öldü (nedeni bilinmiyor); 1 tanesi EPP operasyonundan 6 hafta sonra bronkopnömoni nedeniyle öldü. EPP'siz gruptaki perioperatif ölümler çalışma dışı EPP operasyonu alan hastalardan biriydi; hasta çoklu organ yetmezliği nedeniyle öldü.

Oniki aylık sağkalım EPP'lilerde %52.2 (%95 CI 30.5-70.0) ve EPP'sizlerde %73.1 (51.7-86.2) (fark %18.0, -1.8 to 43.9; Şekil 4). EPP grubuna (düzeltilmemiş) karşılık EPP'siz grubun tüm sağkalımı için risk oranı 1.90 (%95 CI 0.92-3.93; exact p=0.082) idi. Önceden belirlenmiş prognostik faktörlerin düzeltilmesinden sonra risk oranı 2.75 (1.21-6.26; p=0.016) idi. EPP'ye atanan hastaların randomizasyondan sonraki median sağkalımı 14.4 ay (5.3-18.7) idi. EPP'siz gruba randomize edilen hastaların için median survi 19.5 ay (13.4'ten henüz ulaşamayan zamana) idi. 3 uzun dönem yaşayanları hiçbiri EPP'siz gruptan EPP'liye geçmedi.

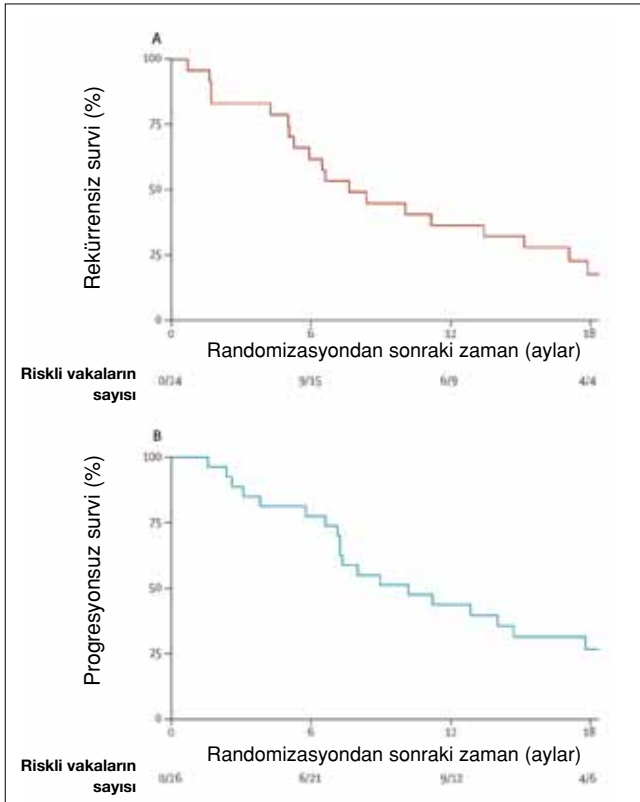
Elli hastanın 42'sinde (EPP n=19, EPP'siz n=23; EPP'siz gruptan 4 tanesinin random olarak bölünmeden 18 aydan sonrasında bir olayı vardı) hastalık rekürrensi (EPP grup), progresyon (EPP'siz grup), veya relaps gelişti veya bunlar progresyon öncesinde öldü

(Şekil 5). EPP grubunda rekürrensiz 12 aylık sağkalım %34.8 (%95 CI 16.6-53.7) ve median rekürrensiz sağkalım 7.6 aydı (5.0-13.4). EPP'siz grupta 12 aylık progresyonsuz sağkalımın 42.3 (23.5-60.0) ve median progresyonsuz sağkalımın 9.0 ay (7.2-14.7) olduğu tahmin edilmiştir.



Şekil 4. Toplam survi

EPP: ekstra plevral pnömonektomi



Şekil 5. Rekürrensiz ve progresyonsuz survi

EPP'ye randomize edilen hastalarda rekürrensiz survi (A) ve EPP'ye atanmayan hastalarda progresyonsuz survi (B). EPP: ekstra plevral pnömonektomi

EPP grubundaki 23 hasta ve EPP'siz gruptaki 26 hastanın hayat kalitesi değerlendirilmesi için onamı alındı ve 12 ve 19 hasta, sırasıyla, hasta hayat kalitesi anketini tamamladı. Median hayat kalite skoru, en düşük median skor ameliyattan hemen sonra olmak üzere, EPP grubunda EPP'siz gruba göre daha düşüktü (Şekil 6); ancak tedavi grupları arasında istatistiksel olarak belirgin fark yoktu.

Çalışma periodu boyunca 12 ciddi advers olay rapor edildi: Bunlar EPP grubundaki 10 ve EPP'siz grupta 2 hastaydı. 3 tanesinde beklenmeyen ciddi advers olaydan şüphelenildi (2'si EPP grup ve 1'i EPP'siz grup), ve EPP'siz grupta başka ciddi advers olay yoktu.

Panel: Kaynak Araştırması

Sistemik İnceleme

2004 yılında, Extra Plevral Pnönektami (EPP)'nin etkinliği için elde edilen kanıtları değerlendirerek sistemik bir inceleme yaptık. Multimodal terapi için 7 yayın belirledik ancak bunların tümü tamamlanmış tedavi baz alınarak analiz edilmişti, kontrollü veri sunmuyordu ve etkinin büyüklüğü ile ilgili en iyimser tahmin tedavinin yükünün yeterince ağır olduğunun tartışılabilir olmasıydı. İngiltere ve İrlanda'da British Thoracic Society ve Society for Cardiothoracic Surgery'deki toplantılarda ve British Medical Journal'daki başyazıda, elde edilen verilerle yapılan sunumlar sırasında, EPP'nin etkisi ile ilgili belirsizliğin kontrollü randomize bir çalışma yapmak için yeterli olduğunu onayladık.

Yorum

Mesotelyoma ve Radikal Cerrahi (MARS) fizibilite çalışmasında, rastgele EPP yapılmayan hastaların, yapılanlara göre medianları ve 1 yıllık survileri daha iyiydi. Sistemik bir incelemeyle, MARS cerrahi sonuçları, EPP'deki survi dataları ile karşılaştırıldığında, raporlanmış median aralığı ve 1 yıllık survi oranlarının ortasındaydı. MARS'da EPP yapılmayan grup, kontrolsüz çalışmalarda raporlanan, EPP sonuçlarının raporlandığı kontrolsüz çalışmalardaki tarihsel yaşam beklenti tahminlerinden daha uzun süre hayatta kaldı. MARS'da surviler, trimodal terapideki EPP raporlamalarında alıngeldiği üzere ilk kemoterapiden itibaren değil de, 3 kür kemoterapinin tamamlanmasından sonra randomizasyondan EPP'ye kadar raporlanmıştır. Başlangıç zamanındaki farklılık için olan bu tolerans, raporlanmış trimodal terapi sonuçlarında, EPP yapılmayan hastaların survisini üst sıralara yükseltmiştir. MARS'daki kanıtlar, gözlemsel çalışmalarda yer alan dış bulgulardaki kaynaklarda, EPP'nin net olarak etkisinin hayat kalitesini artırmadan sruviyi kısalttığını öne sürüyor. Akciğer koruyucu cerrahinin EPP'den daha iyi sonuçlar verdiği ile ilişkilendirilmiştir ancak survinin herhangi bir extirpatif cerrahi olmadan daha iyi olacağı varsayılmaz. Akciğer koruyucu cerrahiye yönelik kontrollü bir çalışması yapılması gerekmektedir.

Tartışma

MARS çalışmasındaki tedavi amaçlı analiz sonuç verilerinde EPP grubu ile EPP'siz grubun kıyaslanmasında sağkalım avantajı olmadığını belirledik. Daha fazlası, prognostik değişkenler için ayarlandığında EPP'siz gruba atananların EPP'li gruptan daha iyi sonuçları oldu. Hayat kalitesi analizlerinde gruplar arasında belirgin fark izlenmedi. Özet olarak, MARS sonuçları sağkalım veya hayat kalitesi için tirmodal tedavi içerisindeki EPP'nin tek başına kemoterapiye göre yarar kanıtı olmadığını sunmaktadır.

EPP için sağkalım verisi (14) yakın dönemde bir sistematik derleme ile sunuldu. Bu MARS'dan alınan EPP sağkalım verilerinin bir bütün içinde ele alınmasına olanak sunmaktadır. Verilerin verildiği 30 çalışma için, 12 aylık sağkalım, %36 ile %83 arasında değişmektedir. Genel sağkalım oranı ise %52.2 olan MARS EPP ile kıyaslandığında %57.1'dir (2155 den 1231 hasta). 2314 hastanın alındığı 35 çalışma için median sağkalım, median 14.5 ay olmak üzere, 4-35 ay arasında değişti. Bu çalışmanın 4'ünün (15-18) alt grubu artı EORTC faz 2 çalışması (19) 2000 yılından beri opere edilen, EPP için aynı evre kriteri, ve aynı sıralamada trimodal tedavi planlanan kemoterapi sonrasında EPP ve sonrasında radyoterapi planlanan hastalarda MARS ile en iyi karşılaştırılabilen çalışmadır (Tablo 3). Tedavi amaçlı grupta median sağkalım 14-25.5 ay arasındadır. Kemoterapinin ilk modalite olduğu çalışmalarda sağkalım zamanı kemoterapiye (15-18) başlangıç zamanından veya kayıttan (19) itibaren sayılır. MARS'ta sağkalım EPP veya EPP'siz randomizasyon noktasından sonra hesaplanır (kayıt ve randomizasyon arasındaki median 3.6 [IQR 2.8-4.3] ay). Bu yüzden herhangi bir karşılaştırma yapabilmek için MARS'ın EPP grubundaki 14.4'lük median sağkalıma 3.6 ay eklemek zorundaydı ve böylece tedavinin başlangıcından itibaren sonuçlanan tahmini 18 aylık sağkalım yayınlanan serilerdekilerle benzer hale geldi (Tablo 3).

Kontrollü olmayan bu çalışmalardan, EPP yapılan ancak cerrahisiz yönetilen benzer hastalar için sağkalımın ne olacağını bilemeyiz MARS'da, EPP olmayanlar için median sağkalım, randomizasyondan sonra 19.5 aydı ki bu da kemoterapinin tamamlanmasından sonradır. Bu, trimodal tedavi alan hastalarla karşılaştırılabilir (Tablo 3), özellikle kayıttan randomizasyona geçen süreden 3.6 ay düşüldüğü göz önüne alınırsa MARS'daki EPP olmayan hastaların genel sağkalımı, önerilen faz 3 çalışmaları için güç hesaplamalarında kullanılanlarından daha iyiydi çünkü temel güç hesaplamasında (9) 670 hastaya ihtiyaç duyulacaktı. Sonraki herhangi bir planlanmış ekstrepatif cerrahi faz 3 çalışmasında, cerrahi

dalının üstünlüğünü göstermek için gerekli hasta sayısının hesaplanmasında bu cerrahi olmayan sonuçların göz önünde bulundurulması gerekir.

Morbidityyi 2 farklı tedavi yaklaşım kolları arasında karşılaştırmak zordur fakat EPP için morbidite tutarlı bir biçimde yüksek (19-21) olarak bildirilmiştir ve MARS istisna dışı değildir. MARS'ta, gruplar arasında yaşam kalitesi olarak belirgin bir fark raporlanmadı; ancak özellikle EPP'ye random olarak atanan hastalarda cerrahiden hemen sonra daha düşük yaşam kalitesi olduğu görülmekteydi. Bu bulgu herhangi bir cerrahi grubun cerrahi olmayan gruba kıyasla cerrahiden sonraki ilk haftalarda yaşam kalitesinde düşme olmasını kaçınılmaz kıldı. Aynı düşünce radikal radyoterapiyi içeren herhangi bir protokole de uymaktadır.

MARS'ta EPP'ye random alınan birçok hasta bu tür hastaların perioperatif bakımında deneyimli olan 2 merkezde opere oldu. Çalışmanın ilerleyen safhalarında, 2 diğer cerrahi merkezde MARS'da EPP yapmaya onay aldı. Bu ek merkezlerde post operatif ölümler olmadı. 30 günlük mortalite hızı %10.5 (19 kişiden 2'si cerrahisinin EPP olması hedeflenenlerdi) post operatif 6 haftada 1 hasta pnömoniden öldü. EPP'nin 34 çalışmadaki (14) 2320 hastayı dahil eden sistematik gözden geçirilmesinde 30 günlük mortalite %0-%11.8 arasındaydı ve toplamda %6.0 idi. 2008'de MARS sonlandırıldığından beri 14 çalışmadaki 993 hasta için -ki bu yüzden hastaların MARS'a girişine benzer bir durum temsil eder- mortalite %5.6 olarak bildirildi (%0-11.1 arasında) (14). 20 ardışık operasyonun hipotetik çalışması için beklenen %5'lik mortalitenin 1 fazla veya 1 az ölümle %10 veya %0'a değişebileceği not edilmelidir. Ölümün 29 veya 31 gün olarak kaydedilmesinin de sonuçlarda büyük orantısızlığa neden olabileceği bilinmelidir. Küçük serilerde, bu veriler doğal olarak dengesizdir. Gelecekteki mezotelyoma cerrahisinin radomize faz 3 çalışmasında olabildiğince çok torasik cerrahi merkez alınmalıdır. Böyle yaparak, sıkı cerrahi metod kalitesi önemli kazanır.

MARS'ın planlandığı zamanda pemetreksat İngilterede henüz standart tedavi değildi. Her hasta için tedavi seçimi tedavi merkezi tarafından önerilen kemoterapi rejimiydi. Alım sırasında, mezotelyoma için kemoterapi standardı değişti ve sonradan alınan hastaların önce alınanlara göre sisplatin ve pemetreksat almaları daha olasıydı. EPP ve EPP olmayan kollar arasında pemetreksat kullanımında bir dengesizlik yoktu.

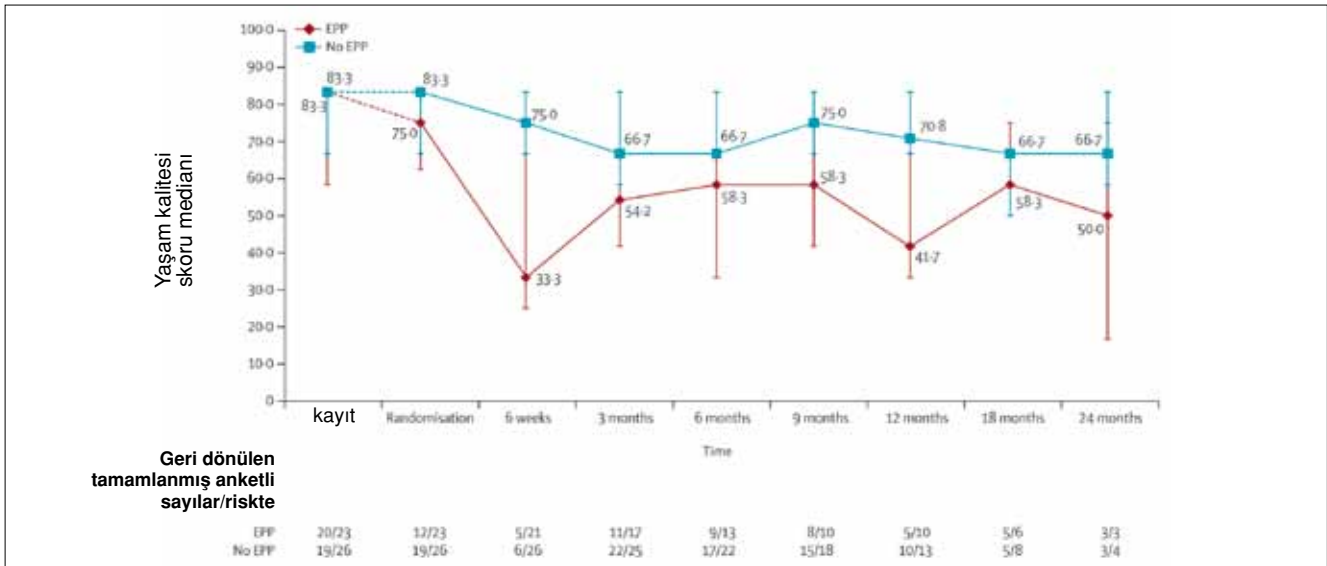
Bu çalışmadaki çalışma protokolüyle olan komplikans zorlukları 2 kol arasında tedavi farklılıkları olan faz 3 çalışmaları planlanırken göz önüne alınmalıdır. Random atanmaya onam vermelerine rağmen EPP

olmayan gruba atanan bazı hastalar çalışma dışı radikal cerrahi yaklaşıma yönelmeye karar verdiler. Bazı hastalar ameliyat olmadı çünkü kemoterapi sonrasında tekrar değerlendirildiklerinde ve risk: EPP yapan cerrah tarafından açıklandığında cerrahiye devam etmeyi kabul etmediler. Bazı hastalar ilk değerlendirmeden tekrar değerlendirmeye kadar geçen süre zarfında inoperabl oldular. Bununla beraber tüm çalışma periodu boyunca sadece 50 hastanın randomize edilmesine rağmen, beklenen yıldaki yerine, bu hastaların alınması gerçeğinin mümkün olması hastaların çalışmada mezotelyoma yönetimine 2 çok farklı tedavi yaklaşımı ile radikal cerrahisiz tedaviyi kabul etmelerindeki beklenen gönülsüzlüğün tahmin edildiği üzere üzerinde durulmamıştır.

Bilgilerimize göre, MARS hastaları EPP ve EPP olmayan gruplara random olarak atamayı başaran ilk çalışmadır. MARS çalışması hastanın MARS için

uygunluğu EPP ve EPP olmayan gruba tayini MARS gözlemlene multidisipliner takımı tarafından tartışılarak ICR-CTSU içerisinde son karar olarak titizlikle yapıldı. Toplanan sonuç verileri çalışma merkezinde tutuldu ve sadece bağımsız gözlem komiteleriyle paylaşıldı. Çalışma küçük olmasına ve sonuçlarına korunmasına rağmen bulguların pratiğe yön vermeye uyumlu olduğuna inanıyoruz.

MARS'ta EPP sonrasında bulunan median sağkalım, komplikasyon oranı olarak daha büyük gözlemsel çalışmaların (22-25) 10, 12, 13 ve 14. ayları ile tutarlıdır. Bununla birlikte, mortalite patternlerine, EPP veya akciğer-koruyucu cerrahi (lung sparing) olsun olmasın mezotelyoma için herhangi bir ekspiratif cerrahiye güvenilir kanıt sağlayabilmek için daha uzun takipli daha büyük bir çalışmaya gereksinim vardır. Total plörektominin potansiyel yararlarını değerlendiren, daha düşük perioperatif mortalite ve morbiditenin artan komorbidi-



Şekil 6. Yaşam kalitesi

Tablo 3. Trimodal tedavi içerisinde EPP raporları

	Başlangıç	Bitiş	Evre	Epiteloid histoloji (n/N)	Tedavi	Tedavi istenilen sayı	Median survi (tedavi istenilen sayı; aylar)
Weder. ¹⁵ 2007	2000	2003	T1-3, N0-2, M0	42/61	C, EPP, RT	61	19.8*
Rea ¹⁶ 2007	2000	2003	T1-3, N0-2, M0	20/21	C, EPP, RT	21	25.5*
Krug. ¹⁷ 2009	2003	2006	T1-3, N0-2, M0	62/77	C, EPP, RT	77	16.8*
De Perrot, ¹⁸ 2009	2001	2007	T1-3, N0-2, M0	44/60	C, EPP, RT	60 [§]	14*
Van Schil ¹⁹ 2010	2005	2007	T1-3, N0-2, M0	31/58	C, EPP, RT	58	18.4 [†]

EPP: ekstra plevral pnömonektomi. TMT: trimodal tedavi. C: kemoterapi. RT: radyoterapi. *ilk kemoterapiden itibaren sayıldı. [†]Kayıttan itibaren sayıldı

telerin olduğu yaşlı nüfusda belirlendiği bir çalışma mezotelyomanın gelecekteki yönetiminde daha pratik olabilir. MARS'ın sonuçları temelinde, önerilen cerrahinin EPP'yi içermediği ileri bir çalışma geliştirilmektedir. Akciğer koruyucu total plörektomi ve EPP'li dekortikasyonu karşılaştıran yeni veriler şunu desteklemektedir ki bu yaklaşım mezotelyomadaki EPP'li sağkalımdan daha kötü bir sağkalıma sebep olmamaktadır (22).

Kaynaklar

- Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995; 345: 535-9. [\[Crossref\]](#)
- Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92: 587-93.
- Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666-72. [\[Crossref\]](#)
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-63. [\[Crossref\]](#)
- Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 22: 788-95. [\[Crossref\]](#)
- Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D. The management of malignant pleural mesothelioma; single centre experience in 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 298-305. [\[Crossref\]](#)
- Stewart DJ, Martin-Ucar A, Pilling JE, Edwards JG, O'Byrne KJ, Waller DA. The effect of extent of local resection on patterns of disease progression in malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 245-52. [\[Crossref\]](#)
- Treasure T, Sedrakyan A. Pleural mesothelioma: little evidence, still time to do trials. *Lancet* 2004; 364: 1183-5. [\[Crossref\]](#)
- Treasure T, Waller D, Swift S, Peto J. Radical surgery for mesothelioma. *BMJ* 2004; 328: 237-8. [\[Crossref\]](#)
- Tan C, Swift S, Gilham C, et al. Survival in surgically diagnosed patients with malignant mesothelioma in current practice. *Thorax* 2002; 57iii: 36.
- Treasure T, Waller D, Tan C, et al. The Mesothelioma and Radical Surgery randomized controlled trial: the MARS feasibility study. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1254-58. [\[Crossref\]](#)
- British Thoracic Society; Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89-108. [\[Crossref\]](#)
- Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995; 108: 1122-8.
- Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1692-703. [\[Crossref\]](#)
- Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196-202. [\[Crossref\]](#)
- Rea F, Marulli G, Bortolotti L, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): feasibility and results. *Lung Cancer* 2007; 57: 89-95. [\[Crossref\]](#)
- Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007-13. [\[Crossref\]](#)
- De Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1413-8. [\[Crossref\]](#)
- Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 1362-9. [\[Crossref\]](#)
- Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 138-46. [\[Crossref\]](#)
- Opitz I, Kestenholz P, Lardinois D, et al. Incidence and management of complications after neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 579-84. [\[Crossref\]](#)
- Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6. [\[Crossref\]](#)
- Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1685-92. [\[Crossref\]](#)
- Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 405-11. [\[Crossref\]](#)
- Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, et al. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 957-65. [\[Crossref\]](#)