

HİPERTERMİK PLEVRAL KEMOTERAPİ

Dr. Ahmet Feridun Işık

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

e-posta: abaybora@msn.com

doi:10.5152/pb.2012.15

Hipertermik perfüzyon kemoterapisi (HİPEK), uzun yıllardır değişik kanser türlerinde uygulanmaktadır. Özellikle karaciğer ve peritonun hipertermik perfüzyonu çeşitli kanserlerde uygulanmıştır. Kolon ve over kanserine bağlı peritonitis karsinomatozuda cerrahi gereklilik sınırlarını genişletmiş ve birincil tümörün çıkarılmasını yaygınlaştırmıştır (1-3). Tanı konduğunda veya takip sırasında saptanan periton tutulumu artık ameliyat edilmeme gerekliliği değildir.

Plevrada da Sugarbaker, Richards, Shigemura, De Bree ve Giovanni gibi araştırmacılar, plevral kanserlerde (Birincil veya ikincil) hipertermik tedaviyi uygulamışlar ve sonuçlarını açıklamışlardır (4-9). Uygulamanın tek ve net bir gerekliliği yoktur. Shigemura ve arkadaşları (4), küçük hücre dışı akciğer kanserli ve plevra yayımlı 5 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, plevra içi hipertermik perfüzyon kemoterapisini plöropnömonektomi ile birlikte kullanarak ortalama 19 aylık sağ kalım elde etmişler. Makalelerinin yazım tarihinde bir hasta dışında tüm hastalarının yaşadığını ve en uzun sağ kalım 32 ay olduğunu bildirmişlerdir. Önce torakoskopik olarak hipertermik kemoterapiyi uygulamışlar, daha sonra ikinci bir ameliyatla plöropnömonektomi gerçekleştirmişlerdir. Matsuzaki de (5) çalışmasında akciğer çıkarması ve hipertermik perfüzyon uygulanan akciğer kanseri ve plevra karsinomatozisi olan olgularda ortalama 20 aylık bir sağkalım süresi elde ettiğini bildirmiştir. Her ne kadar istatistiki olarak anlamlı çıkmasa da, aynı çalışmada bileşik tedavinin yapılmadığı hastaların ise ortalama 6 ay yaşadığı saptanmıştır. Hipertermik perfüzyon tedavisinin kullanıldığı tek ikincil plevra tümörü akciğer kanseri değildir. Timoma veya timik kanser sıçramasına bağlı plevra tutulumunda da cerrahi ile birlikte kullanılmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir (7).

Malign plevral mezotelyomanın tedavisinde tek başına cerrahi veya kemoterapinin bir işe yaramadığı artık netleşmiştir (10-16). Hatta radyoterapinin de eklendiği durumlarda bile sağ kalım ve hastalısız dönemler itibariyle tatmin edici sonuçlar yoktur (14-16). Plevranın başka sistem kanserleri tarafından tutulumu ise daha kötü bir sağ kalıma sahiptir. Akciğer, meme, kolon, prostat veya başka bir kanserin plevrayı tutması ister komşuluk isterse hematojen yolla olsun, hastalığın tedavisi ve seyrinde hekimleri umutsuzluğa itmektedir. Doğal olarak yapılması düşünülen işlemler neredeyse tamamen rahatlatmaya yönelik olmaktadır (17).

Mezotelyomanın tedavisinde günümüzde, multimodal tedavi yaklaşımı gerekliliği hemen tüm hekimlerin hem fikir olduğu bir konudur. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immunoterapi, gen tedavisi ve fotodinamik tedavi seçenekleri değişik araştırmacılar tarafından deneysel ve klinik düzeyde çalışılmış ve önerilmiştir (10-16, 18). Mezotelyoma, biyolojik davranışı açısından diğer solid tümörlere benzememektedir. Bu tip kanser hücrelerinde proteaz eksikliği nedeniyle plevra önemli bir sınırlayıcı engel olarak hastalığın yerel kalmasını sağlamaktadır (12). Torasentez veya tüp torakostomi ile bu engel bozulmadıkça uzun süre hastalık sınırlı kalmaktadır. Bu özelliği aslında tedavisinde bizlere ip uçları da vermektedir. Zira, mezotelyomalı hastaların %85'inde uzak organ metastazı saptanamamaktadır. Bu da hastaların genel durumunu bozanın yerel tutulumlar nedeniyle aksayan kalp-akciğer sorunlarının ölüme yol açtığı düşüncesini doğrulamaktadır.

Hipertermik perfüzyon kemoterapisinin etkisi iki türlü ortaya çıkmaktadır. Birincisi, yüksek ısının tümör hücrelerindeki yıkıcı etkisi, ikincisi de yüksek ısının da yardımıyla verilen kemoterapik ajanın kanser hücresine girişimini artırmaktır. Genellikle Cisplatin veya türevleri

kullanılsa da başka kemoterapik ilaçlar da tek başına veya ek olarak tedavi protokollarına girmişlerdir. Değişik çalışmalarda cisplatinin dozu 50 mg/M2'den 400 mg/M2'ye kadar geniş bir spektrumda uygulanmıştır (4-9, 19, 20). Toksik doz ve farmakokinetik araştırmalarındaki uygulamalar 250 mg/M2'yi geçmemektedir (6). Matsuzaki ve arkadaşları (8) HİPEK'in kanser hücreleri üzerindeki etkisi saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada, tümör hücrelerinin ilk 24 saatte apoptoza gittiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada sağ kalım değerlendirmelerinde, ortanca sağ kalımın 30 ay olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınan 6 hastanın 5'inin evre III, birinin de evre IV olduğu düşünülürse yakalanan sağ kalımın ne kadar önemli olduğu anlaşılacaktır.

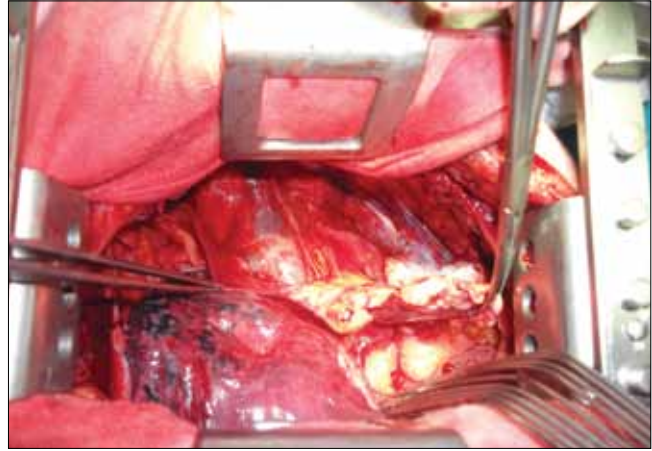
Tıbbi yazına bakıldığında HİPEK'in uygulamasında değişik protokoller görülmektedir. Bu da bize uygulamanın henüz emekleme aşamasında olduğunu ve kesin bir şemaya sahip olmadığını gösterir. Zaten mezotelyomanın veya plevral kanserlerin tedavisinde de üzerinde uzlaşma sağlamış standart bir tedavi yöntemi yoktur. Zira kimi çalışmalarda plöropnöminektominin sağ kalımı uzattığı bildirilmişse de, azımsanmayacak sayıda çalışmada da akciğeri koruyucu cerrahinin önemine vurgu yapılmaktadır. Bağışıklık tedavisi, gen tedavisi ve fotodinamik tedavi gibi seçenekler ne yazık ki günlük klinik uygulamadan henüz çok uzaktadır. Oysa HİPEK, 20 yılı aşkın süredir plevrada olmasa bile diğer bölge veya organ kanserlerinde uygulanmaktadır. Sonuçlarının da umut verici olduğu söylenebilir.

Uygulama Yöntemi

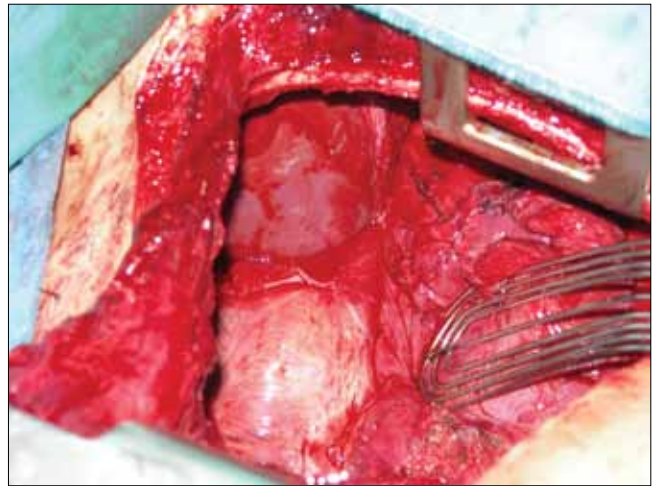
Hipertemik intraplevral perfüzyon kemoterapisi uygulaması genel anestezi altında cerrahi işlemi takiben yapılır. Zaten bu tedavinin etkili olabilmesi için öncelikle



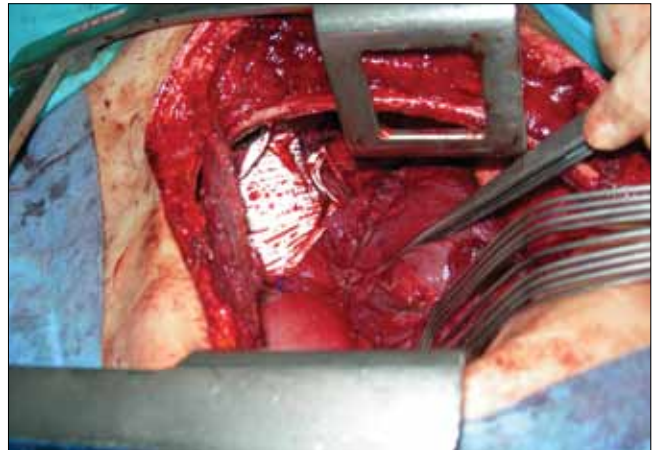
Resim 1. Posterolateral torakotominin cilt kesisi yapılmış hali. Hasta aynı hatta gelen ve daha önce yapılmış torasentez sonrası ortaya çıkan tümör ekimine bağlı yumru izlenmektedir



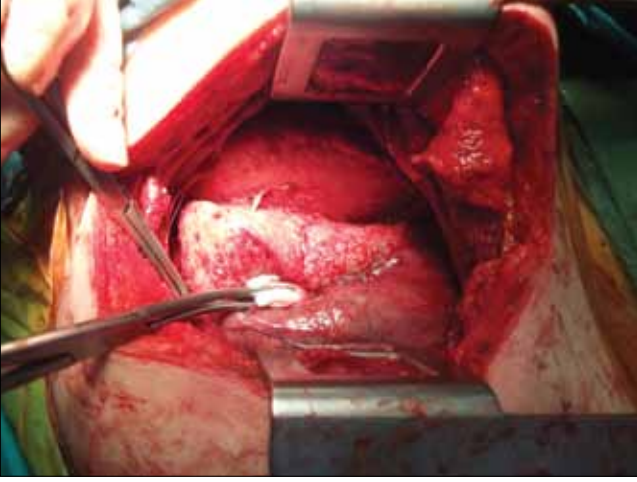
Resim 2. Torakotomi sonrası ekstraplevral gidildikten sonra girilen plevral aralıkta yoğun tümör oluşumları izlenmektedir. Medyastinal plevra soyulduğunda vena kava superiorun açığı çıktığı görülmektedir



Resim 3. Hastada diyaframın kolay soyulamadığı durumlarda veya geniş tabanlı diyafram tutulumlarında diyafram rezeksiyonu yapılmalıdır



Resim 4. Çıkarılan diyafram ve perikardın yerine yapay yama konulur



Resim 5. Visseral plevra üzerindeki tümör yoğunlaşmaları da dikkatle gözlemelenmelidir



Resim 6. Visseral plevranın soyulması, gerekirse visseral plörektomi yapılması ile çoğu zaman istenen başarı elde edilir



Resim 7. Katlar anatomik planda kapatıldıktan sonra ameliyat sırasında konulan göğüs tüpleri aracılığıyla yıkama işlemi yapılır



Resim 8. Operasyon sonrası HİPEK uygulaması



Resim 9. Operasyon sonrası HİPEK uygulaması

kanseri küçültücü (sitoredüktif) cerrahinin yapılması esastır. Hastalar endotrakeal çift lümen ile entübe edildikten sonra operasyon yerine göre sağ veya sol yan yatar pozisyonda yatırılır ve posterolateral torakotomi kesisi ile 5. interkostal aralıktan toraksa girilir (Resim 1). Ekstraplevral disseksiyon ile parietal plevra düşürülür ve daha sonra plevral mesafeye girilir (Resim 2). Burada amaç, cerrahinin olabirliğinin test edilmesidir. Çünkü

kimi hastada plevrayı toraks duvarından ayırmak mümkün olmayabilir. Parietal ve medyastinal plevra olabildiğince blok olarak soyulur ve çıkarılır. Diyafragmatik plevra için bazen daha aşağı bir seviyeden yeni bir cilt kesisi yapmadan kolaylaştırıcı torakotomi yapılır. Diyafragmatik plevra mümkün olduğunca soyularak çıkarılır (Resim 3). Eğer tümör geniş bir alanı soyulamayacak kadar tutmuş ise diyafragma rezeksiyonu yapılan işlemlere eklenir ve gerekirse perikadr ile birlikte çıkarılarak yapay yama konulur (Resim 4). Eğer visseral plevrada da tutulum varsa yine özekdokuyu korumak esası ile visseral plörektomi de yapılabilir (Resim 5, 6). Cerrahi işlem bittikten sonra kapamaya geçilir ve katlar anatomik planda kapatılır. Ancak sıvı ve hava drenajı için iki adet göğüs tüpü konur. Bu tüpler aynı zamanda ameliyat sonrası erken dönemde yapılacak olan hipertermik kemoterapi için de kullanılır (Resim 7). Kullanılan cihazlar temel olarak perfüzyatör ilkesi ile çalışır. Kardiyopulmoner bypass cihazından farkı dolaşan sıvının oksijenasyonu değil istenen sıcaklığa çıkarılmasını sağlamaktır (Resim 8, 9).

Kaynaklar

1. Sugarbaker PH. Intrapertoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254-61. [\[CrossRef\]](#)
2. van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, et al. Extensive cytoreductive surgery combined with intraoperative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions in patients with ovarian cancer: A feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:663-8. [\[CrossRef\]](#)
3. Elias D, Blot F, El Otmany A, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92:71-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Shigemura N, Akashi A, Ohta M, Matsuda H. Combined surgery of intrapleural perfusion hyperthermic chemotherapy and panpleuropneumectomy for lung cancer with advanced pleural spread: a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003;2:671-5. [\[CrossRef\]](#)
5. Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thorac Surg* 1995;59:127-31. [\[CrossRef\]](#)
6. Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, et al. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: A feasibility and pharmacokinetic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:759-65. [\[CrossRef\]](#)
7. De Bree E, Van Ruth S, Baas P, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002;121:480-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Matsuzaki Y, Tomita M, Shimizu T, et al. Induction of apoptosis by intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:161-5.
9. Richards WG, Zellos L, Bueno R, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24:1561-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Sugarbaker DJ, Garcia JP. Multimodality for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1992;112:272-5. [\[CrossRef\]](#)
11. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Pleurapneumectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116:450-4. [\[CrossRef\]](#)
12. Butchart EG. Contemporary management of malignant pleural mesothelioma. *The Oncologist* 1999;4:488-500.
13. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1799-804. [\[CrossRef\]](#)
14. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: Surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 2008;85:257-64. [\[CrossRef\]](#)
15. Borasio P, Berutti A, Bille A, et al. Malignant pleural mesothelioma: clinicopathologic and survival characteristics in a consecutive of 394 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:302-13. [\[CrossRef\]](#)
16. Yan TD, Boyer M, Tin MM, et al. Prognostic features of long-term survivors after surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1552-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Laisaar T, Palmiste V, Vooder T, Umbleja T. Life expectancy of patients with malignant pleural effusion treated with video-assisted thoracoscopic talc pleurodesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:302-10. [\[CrossRef\]](#)
18. Matzi V, Maier A, Woltsche M, Smolle-Jüttner FM. Polyhematoporphyrin-mediated photodynamic therapy and decortication in palliation of malignant pleural mesothelioma: a clinical pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:52-6. [\[CrossRef\]](#)
19. De Bree E, van Ruth S, Schotborg CE, et al. Limited cardiotoxicity after extensive thoracic surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy with doxorubicin and cisplatin. *Annals of Surgical Oncology* 2007;14:3019-26. [\[CrossRef\]](#)
20. Shigemura N, Akashi A, Nakagiri T, et al. Pleural perfusion thermo-chemotherapy under VATS: a new less invasive modality for advanced lung cancer with pleural spread. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1016-21. [\[CrossRef\]](#)