

KÖTÜCÜL PLEVRA TUTULUMLARINDA UYGULANABİLİR BİR TEDAVİ SEÇENEĞİ: HİPERTERMİK PLEVRAL PERFÜZYON KEMOTERAPİSİ

Dr. Ahmet Ferudun IŞIK, Dr. Levent ELBEYLİ

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

e-mail: aisik@gantep.edu.tr

Plevranın yumrusal hastalıkları çoğunlukla kötücül ve uzun dönem sağ kalımlarının oldukça az olduğu durumlardır (1-6). İster birincil isterse başka yerden komşuluk veya uzak yayılım sonucu gelmiş olsun, ne yazık ki genel olarak kötü gidişin bir belirtisidir (1-6). Bununla birlikte, tedavi seçenekleri çoğunlukla günü kurtarmaya yöneliktir. Plevra sıvısının toplanmasını önlemeye yönelik tıbbi ve cerrahi işlemlerden ibarettir. Hastanın şikayetlerini giderici, solunum sıkıntısını rahatlatıcı veya ağrılarını azaltıcı işlemlerdir. Bu nedenle, bu hasta grubuna yaklaşımda yeni yol ve yöntemler arayışı diğer hastalık gruplarında olduğundan daha az ve yavaştır. Ancak son zamanlarda değişik yöntemlerin bu hastalar için umut kaynağı olduğunu da söylemek gerekir. Bu nedenle, tıbbi yazının taranması ve kendi deneyimlerimizin de harmanladığı bu derlemeyi yapmayı düşündük.

Bu derleme yapılırken, tıbbi yazındaki; özet ve tam makalelerden yararlandık. Yazımızı yazarken ülkemizden de bu amaçla yapılmış çalışmalarını dahil etmek istedik, ancak ne yazık ki plörodezis amaçlı yapılmış birkaç çalışma dışında kötücül hastalıkların tedavisine yönelik bir makaleye rastlayamadık.

Plevra seröz bir zar olup, tıpkı peritonun karın içini kaplaması gibi, göğüs boşluğundaki tüm yapıları neredeyse tamamen kaplamakta ve hastalıkların yayılması için bir engelleyici görevini yapmaktadır. Bu durum kötücül hastalıklarda avantaj gibi görünse de hastalığın yaygınlaşmasına da katkısından dolayı ciddi sorunları da yanında taşımaktadır. En önemli birincil kötücül tümörü Malign Mezotelyomadır. İkincil olanlar ise, başta akciğer ve meme kanserinin plevral yayılımı olmak üzere prostat, kolon, mide ve mezenkimal tümörlerin sıçraması olarak sayılabilir. Vücut-

ta meydana gelen hemen tüm kötücül tümörler aynı sıklıkta olmasa bile plevrayı tutabilir. Temel olarak plevranın kötücül hastalıklarını iki ana grupta sınıflamak mümkündür: Kötücül (Malign) plevral mezotelyoma ve plevraya sıçramış kötücül tümörler. Plevral kanserler ister bizzat kendisine ait olsun, ister başka bir kanserin yayılımı olsun genel olarak kötü beklenti yaratan ve sağ kalımı kısa olan tümörlerdir. Bu nedenle tedavilerinde de standartlaşmış yöntemler yoktur (6-8). Kötücül plevra sıvılarının tedavisi çoğunlukla hastaları rahatlatmaya yönelik, sıvının boşaltılması ve plevra yapraklarının yapıştırma işlemleridir (9). Plevradaki kanserin doğrudan tedavisi daha çok kemoterapi veya kemoradyoterapi ile yapılmaya çalışılmaktadır. Ancak ne yazık ki sağ kalımın uzatılmasında kayda değer bir katkısı olmamaktadır. Hipertermik perfüzyon kemoterapisi (HİPEK), aslında uzun yıllardır değişik kanser türlerinde uygulanmaktadır. Özellikle karaciğer ve peritonun hipertermik perfüzyonu çeşitli kanserlerde uygulanmıştır. Kolon ve over kanserine bağlı peritonitis karsinomatozada cerrahi gereklilik sınırlarını genişletmiş ve birincil tümörün çıkarılmasını yaygınlaştırmıştır (10-12). 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 (6,7,13-16). Uygulamanın tek ve net bir gerekliliği yoktur. Shigemura ve arkadaşları, küçük hücre dışı akciğer kanserli ve plevra yayımlı 5 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, plevra içi hipertermik perfüzyon kemoterapisini plöropnömonektomi ile birlikte kullanarak or-

talama 19 aylık sağ kalım elde etmişler. Makalelerinin yazım tarihinde bir hasta dışında tüm hastalarının yaşadığını ve en uzun sağ kalım 32 ay olduğunu bildirmişlerdir (6). Önce torakoskopik olarak hipertermik kemoterapiyi uygulamışlar, daha sonra ikinci bir ameliyatla plöroptomonektomiye gerçekleştirmişlerdir. Matsuzaki de çalışmasında akciğer çıkarması ve hipertemik 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 (7). 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 (5).

Malign plevral mezotelyomanın tedavisinde tek başına cerrahi veya kemoterapinin bir işe yaramadığı artık netleşmiştir (1-4,17-19). Hatta radyoterapinin de eklendiği durumlarda bile sağ kalım ve hastalısız dönemler itibarıyla tatmin edici sonuçlar yoktur (17-19). 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 hematogen yolla olsun, hastalığın tedavisi ve seyrinde hekimleri umutsuzluğa itmektir. Doğal olarak yapılması düşünülen işlemler neredeyse tamamen rahatlatmaya yönelik olmaktadır (9). 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 (1-4,17-20). 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 (3). Torasentez veya tüp torakostomi ile bu engel bozulmadıkça uzun süre hastalık sınırlı kalmaktadır. Bu özelliği aslında tedavisinde bizlere ipuçları da vermektedir. Zira mezotelyomalı hastaların %85'inde uzak organ metastazı saptanamamaktadır. Bu da hastaların genel durumunu bozan yerel tutulumlar nedeniyle aksayan kalp-akciğer sorunlarının ölüme yol açtığı düşüncesini doğurmaktadır.

HİPEK'in etkisi iki türlü ortaya çıkmaktadır. Birincisi, yüksek ısının tümör hücrelerindeki yıkıcı etkisi, ikincisi de yüksek ısının da yardımıyla verilen kemoterapik ajanın kanser hücresine girişini 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 spekturumda uygulanmıştır (5-7,13-16,21). Toksik doz ve farmakokinetik araştırmalarındaki uygulamalar 250 mg/M²'yi geçmemektedir (13). Matsuzaki ve arkadaşları HİPEK'in kanser hücreleri üzerindeki etkisi saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada, tümör hücrelerinin ilk 24 saatte apoptoza gittiğini göstermişlerdir (15). 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 plöroptomonektominin 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 uzaklardır. Oysa HİPEK, 20 yılı aşkın süredir plevrada olmasa bile diğer bölge veya organ kanserlerinde uygulanmaktadır. Sonuçlarının da umut verici olduğu söylenebilir. HİPEK kimlere, ne zaman ve nasıl uygulanmalı? Bu sorunun cevabı yapılacak çalışmaların sonuçlarına göre netleşecektir. Özellikle mezotelyomada, tedavi stratejisinin belirlenmesinde anahtar soru, akciğeri koruyup korumaya çağımız olmalıdır. Çünkü kliniğimizde yaptığımız çalışmada, plöroptomonektominin sağ kalıma önemli bir katkısının olmadığını gördük. Bununla birlikte, akciğer koruyucu cerrahinin çok daha uzun sağ kalım sağladığını saptadık. Aslında bu bizim açımızdan beklenen bir sonuç da değildi. Ancak veriler ışığında, mezotelyomalı hastalarda birincil akciğer kanserli hastalarda olduğu gibi pnömonektomi gerektiren hastalarda akciğerin kaybının sanıldığından büyük bir travma olduğu kanısına vardık. Elbette hasta sayısı itibarıyla çok geniş bir seri olmamakla birlikte, bunlar fikir vermesi açısından önemli verilerdir. HİPEK, plöroptomonektomi sonrasında kalmış olması muhtemel mikroskopik veya makroskopik tümör odakları için uygulanabilir. Akciğeri korumak ve cerrahinin de etkinliğini arttırmak amacıyla dekortikasyon, diyafragma rezeksiyonu ve gerekirse perikard rezeksiyonunu takiben uygulanabilir. Veya dekortikasyonu mümkün kılmak için preoperatif dönemde VATS ile uygulanıp sonrasında major cerrahi işlem gerçekleştirilebilir. Mezotelyoma dışındaki plevra kanserlerinde sistemik tedaviye destek amaçlı uygulamaların etkinliği yapılacak klinik çalışmalarda ortaya çıkacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sugarbaker DJ, Garcia JP. Multimodality for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1992; 112: 272-5.
2. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Pleurapneumectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116: 450-4.
3. Butchart EG. Contemporary management of malignant pleural mesothelioma. *The Oncologist* 1999; 4: 488-500.
4. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1799-804.
5. De Bree E, Van Ruth S, Baas P, Rutgers EJTh, van Zandwijk N, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002; 121: 480-7.
6. Shigemura N, Akashi A, Ohta M, Matsuda H. Combined surgery of intrapleural perfusion hyperthermic chemotherapy and panpleurognectomy for lung cancer with advanced pleural spread: a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2: 671-5.
7. Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 127-31.
8. van Ruth S, Baas P, Zoetmulder FA. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 2003; 123: 551-61.
9. 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.
10. Sugarbaker PH. Intrapertoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 254-61.
11. van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, Kaag MM, van de Vaart PJ, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. 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.
12. Elias D, Blot F, El Otmayn A, Antoun S, Lasser P, Boige V, Rougier P, Ducreux M. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 71-6.
13. Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, Spessa E, Alloiso A, de Cian F, Vannozzi MO. 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.
14. de Bree E, van Ruth S, Schotborgth CE, Baas P, Zoetmulder FA. Limited cardiotoxicity after extensive thoracic surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy with doxorubicin and cisplatin. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14: 3019-26.
15. Matsuzaki Y, Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Induction of apoptosis by intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14: 161-5.
16. Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Janne PA, Chirieac LR, Yeap BY, Dekkers RJ, Hartigan PM, Capalbo L, Sugarbaker DJ. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1561-7.
17. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, Deschamps C, Cassivi SD, Allen MS, Pairelero PC. Malignant pleural mesothelioma: Surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 257-64.
18. Borasio P, Berutti A, Bille A, Lausi P, Levra MG, Giardino R, Ardissoni F. Malignant pleural mesothelioma: clinicopathologic and survival characteristics in a consecutive of 394 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 302-13.
19. Yan TD, Boyer M, Tin MM, Sim J, Kennedy C, Mclean J, Bannon PG, McCaughan BC. Prognostic features of long-term survivors after surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1552-6.
20. Matzi V, Maier A, Woltsche M, Smolle-Jüttner FM. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2004; 3: 52-6.
21. Shigemura N, Akashi A, Nakagiri T, Hazama K, Ohta M, Matsuda H. 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.