

Malign Plevral Mezotelyomada Trimodalite Tedavi

Doç. Dr. Hasan FEVZİ BATIREL

Malign plevral mezotelyoma (MPM), ülkemizde özellikle çevresel asbest ve erionit maruziyeti nedeniyle sık görülen bir hastalıktır. Özellikle Eskişehir, Nevşehir ve Diyarbakır'da MPM sıklığının çok yüksek olduğu köy ve kasabalar mevcuttur (1-3). Ülkemizde çevresel asbest maruziyetinin çocukluk çağından başlaması nedeniyle MPM hastalarının yaş ortalaması 50-60 arasındadır (4). Türkiye'de her yıl 500-600 kişinin MPM hastalığına yakalandığı, dünyada ise toplam hasta sayısının yılda 30 bin civarında olduğu tahmin edilmektedir (5,6). Hastalığın sıklığının 2030'lu yıllardan itibaren azalacağı tahmin edilmektedir (7). Türkiye'de iş hayatı sırasında oluşan asbest maruziyetine ilişkin yerli bilgi yoktur.

Tedavi Mantığı

MPM tedavisinde üzerinde uzlaşılmış tek tedavi yöntemi kemoterapidir. Günümüzde uygulanan Pemetrexed ve Cisplatin'den oluşan iki ilaçlı tedavi ile ortalanca sağkalım 12 ay civarında olmaktadır ve bir yıllık sağkalım %60 civarındadır (8). En son yayınlanan çalışmada pemetrexed ve cisplatin verilen 745 hastada cevap oranı %26,3 olmuştur

(9). Hastalardan sadece %2'sinde tam cevap, %24,3'ünde kısmi cevap görülmüştür (9).

MPM'de kemoterapiye cevap oranlarının ve sağkalımın çok düşük olması diğer tedavi yöntemlerinin araştırılmasına yol açmıştır. MPM, hastalığın erken döneminde lokal agresif bir tümördür.

MPM'de cerrahi yöntem ve yaklaşımın gelişmesi 1990'lı yıllarda tamamlanmıştır. Daha önceden sadece plörodez ve parsiyel plörektomi yapılan bu hasta grubunda, radikal plörektomi ve ekstraplevral pnömonektomi düşük mortalite oranları ile yapılabilir hale gelmiştir. Hastalığın olduğu hemitorakstaki plevra, akciğer, hemidiyafram ve perikardın çıkarıldığı ekstraplevral pnömonektomi (EPP) ameliyatı 1970'li yıllarda %30 mortalite ile yapılabilirken, bu oran 2000'li yıllarda %5'in altına düşmüştür (10,11).

Trimodalite tedavi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi birleştirmeyi amaçlar. Trimodalite tedavinin mantığı, radikal cerrahi ile tümörü makroskopik olarak çıkarmak, radyoterapi ile lokal kontrolü sağlamak ve kemoterapi ile uzak metastaz sıklığını azaltmak veya mikrometastazları yok etmektir

(12). Bu tedavi yönteminin değişik karışımları, tedavi etkinlikleri açısından incelenmiştir. Trimodalite tedavide iki ana yöntem vardır;

1. EPP sonrası ardışık radyoterapi ve kemoterapi: Bu yöntemde radyoterapi değişik dozlarda ve tüm hemitoraksa uygulanmaktadır ve kemoterapi genellikle gemcitabine-cisplatin veya pemetrexed-cisplatin kombinasyonu şeklindedir (11,13). Bu tedavi şekli en sık araştırılan ve uzun dönem takipleri oluşmaya başlayan bir yöntemdir.

2. Neoadjuvan Kemoterapi sonrası EPP ve radyoterapi: Bu yöntemde gemcitabin veya pemetrexed-cisplatin tedavisi sonrası EPP uygulamakta ve cerrahiden bir ay sonra radyoterapi başlanmaktadır (14,15). Neoadjuvan tedavi sonrası EPP halen yeterli kabul görmemiştir. MPM'de kemoterapiye cevap oranlarının düşük olması bazı hastaların tedavi sırasında progrese olmalarına neden olmaktadır (16).

Radikal plörektomi, immünoterapi, intraplevral sıcak kemoterapi ve anti-anjiyogenez tedavisi gibi bazı deneysel tedavi yöntemleri çeşitli protokollerin içerisine yerleştirilerek uygulanmaktadır (17,20). Fakat MPM'de trimodalite tedaviden kastedilen EPP, kemoterapi ve radyoterapinin birleştirilmesidir.

Hasta Seçimi

MPM'de trimodalite tedavinin uygulanabilirliği sınırlıdır. Hastaların pulmoner ve kardiyak fonksiyonlarının yeterli, tümör evresinin erken olması gereklidir. Bu ise hasta grubunun %10-20'si demektir. Ayrıca, trimodalite tedavi uzun süren, hastalar açısından hayat kalitesini negatif etkileyen bir tedavi yöntemidir (21). EPP yapılmasını takiben, bir komplikasyon olmaması durumunda hasta bir ay süreyle dinlenmektedir. Genellikle ameliyattan dört-altı hafta sonra radyoterapi başlamakta ve hemitorasik radyoterapi dört-altı hafta sürmektedir. Radyoterapinin tamamlanmasından sonra hasta bir ay süreyle dinlenmekte ve bu süreç sonunda iki-dört kür kemoterapi uygulanmaktadır. Dolayısıyla bu süreç altı ay almaktadır ve herhangi bir komplikasyon durumunda tedavi yarım kalabilmekte veya hiç yapılmamaktadır.

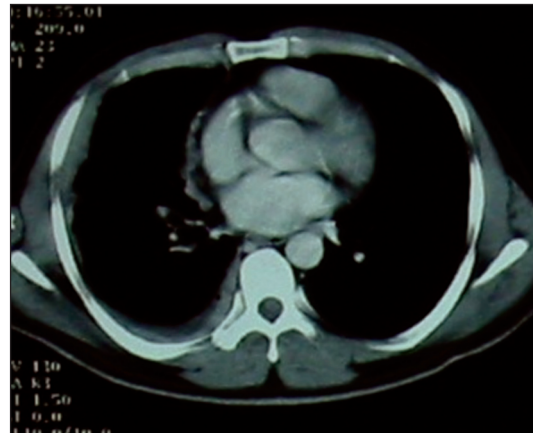
Neoadjuvan tedavi uygulanması durumunda kemoterapiyi takiben hasta dört-altı hafta içerisinde ameliyat edilmektedir. Hastaların başlangıçta tedavi süreci ile ilgili ayrıntılı bilgilendirilmeleri gerekir.

Cerrahi evreleme: Trimodalite tedaviye aday hastaların preoperatif evrelemede, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), toraks manyetik rezonans (MR) görüntülemesi, pozitron emisyon tomografi (PET) veya PET-BT başvurduğumuz temel radyolojik yöntemlerdir (Resim 1-4).

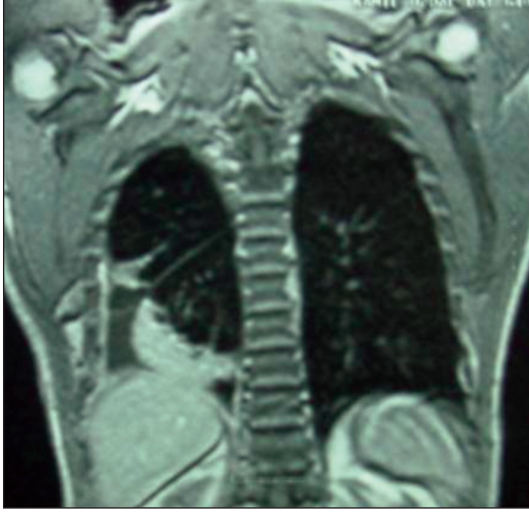
Preoperatif irrezektabilite kriterleri aşağıda sıralanmıştır (22);

1. Kosta veya toraks duvarı invazyonu (Resim 5).
2. Mediastinal yağlı doku, büyük damar, özofagus invazyonu (Resim 6).
3. Transdiyafragmatik batın organlarının invazyonu (Resim 7).
4. İntraperikardiyel miyokard veya atrium invazyonu (Resim 8).
5. Sitolojik olarak tümör pozitif perikardiyal veya peritoneal efüzyon.

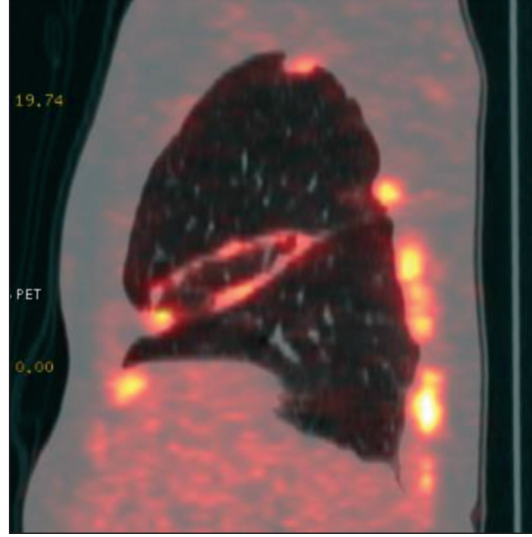
Son bulgular radyolojik olarak daralmış interkostal aralıklar ve hacim kaybına uğramış hemitoraksın, bariyer kosta invazyonu olmasa bile irrezektabilite kriterleri arasında yer alabileceğini göstermektedir (23).



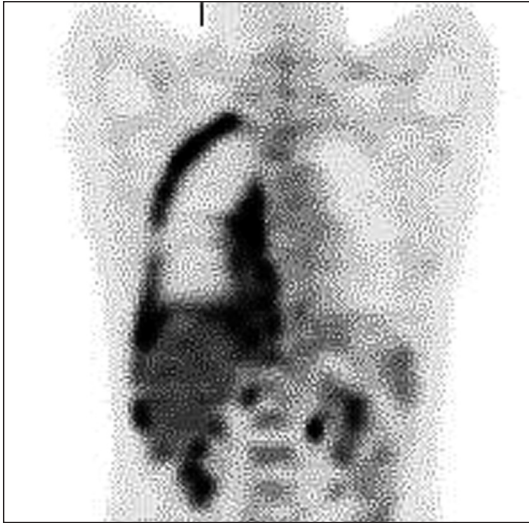
Resim 1. MPM olgusunda difüz plevral kalınlaşma. Kalınlaşma toraks duvarı ve mediastinal yüzde dikkat çekmektedir.



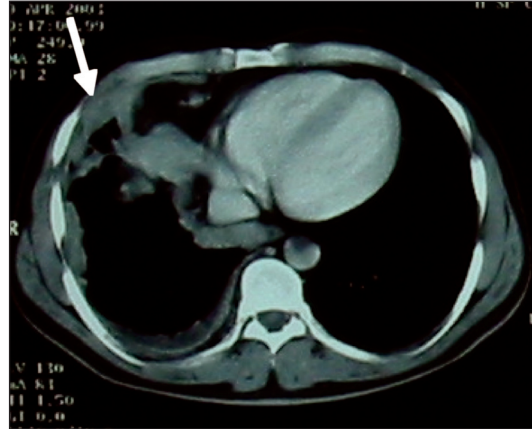
Resim 2. MPM hastasında toraks manyetik rezonans görüntüleri. Fissürdeki tümöral kalınlaşma dikkat çekmektedir. Bu hastaya trimodalite tedavi uygulanmış ve hasta postoperatif 59. ayda batın nüksü geliştirmiştir.



Resim 4. Sağ hemitoraksın posteriorunu, oblik ve horizontal fissürleri tutan MPM'nin PET-BT görüntüsü.



Resim 3. Sağ MPM'li olguda FDG-PET görüntüleri. Plevra boyunca yaygın tutulum dikkat çekmektedir.



Resim 5. MPM'li hastada toraksın anteriorunda interkostal kaslara taşan tümör invazyonu (beyaz ok) görülmektedir.

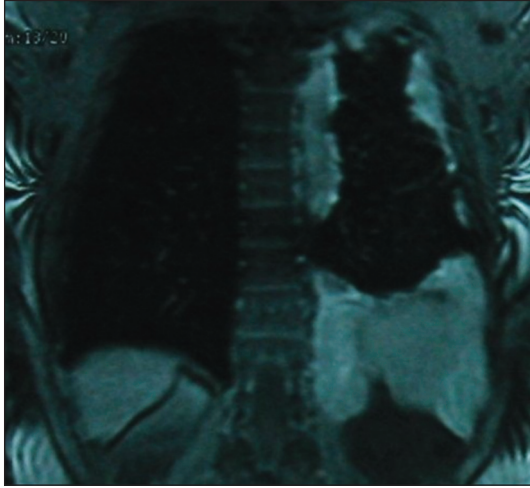
Yukarıda belirtilenler dışında rezektabiliteyi etkilemeyen, ama kötü prognoz belirtisi olan preoperatif bulgular, karışık hücre histolojisine sahip, sarko-

matoid veya dezmoplastik tip MPM, ekstraplevral lenf bezi tutulumu ve endotorasik fasya invazyonudur (11,24,25). Pulmoner fissürlerde tümör varlığı veya akciğer invazyonu kötü prognoz belirtisi olarak sıralanmamıştır (26).

Preoperatif hastalarda en fazla bir aylık toraks BT'si bulunmalıdır. Çok kesitli BT varlığında genellikle



Resim 6. Erionit maruziyetine bağlı MPM gelişen hastanın MR görüntülerinde vena kava invazyonu görülmektedir



Resim 7. Sol MPM hastasında transdiyafragmatik ve splenik invazyon (beyaz ok) görülmektedir.

toraks MR çekilmesine gerek kalmamaktadır. Fakat BT görüntülerinin yetersiz olduğu durumlarda toraks MR transdiyafragmatik ve göğüs duvarı invazyonunu göstermesi açısından çok etkili bir yöntemdir (27). PET veya PET-BT tümör evresini değerlendirmek için ve ekstraplevral lenf bezi tutulumunu göstermesi açısından ameliyat öncesi tercih edilmelidir (2829).



Resim 8. MPM'li olguda intraperikardiyal tümör ve atrium invazyonu görülmektedir. Bu hasta ameliyat sonrası diyafram yaması rüptürü ve ARDS nedeniyle kaybedilmiştir.

Ekstraplevral lenf bezi metastazı varlığı ve endotorasik fasya invazyonu olan durumlarda neoadjuvan tedavi ve radikal cerrahi içeren trimodalite tedavi protokolü tercih edilebilir (30).

Yukarıda belirtilen radyolojik ve nükleer tıp evrelemesi, cerrahiye ve tümörün makroskopik olarak rezektabilitesine yöneliktir. IMIG tarafından 1996 yılında yayınlanan evreleme sistemi klinik evrelemeyi ön plana çıkarmaktadır ve preoperatif evreleme açısından yeterli değildir (31).

Ameliyat öncesi değerlendirme: Ameliyat öncesinde hastalar demografik özellikleri, kardiyak, pulmoner, metabolik fonksiyonları açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir.

70 yaş üzerindeki hastalar trimodalite tedavi açısından uygun değildirler (22). Cerrahinin büyüklüğü ve genellikle eşlik eden komorbiditeler bu tedavinin uygulanabilirliğini 70 yaş üzerinde mümkün kılmamaktadır.

Pulmoner değerlendirme için hastalara ameliyat öncesi solunum fonksiyon testi yapılmalıdır (32). MPM'nin asbest maruziyetine bağlı gelişmesi nedeniyle, peroperatif radyolojik ve solunum fonksiyonu değerlendirmesinde restriktif akciğer hastalığı araştırılmalıdır. Şüpheli olması durumunda karbon monoksit difüzyon kapasitesine bakılmalıdır.

Solunum fonksiyon testinde, bu hasta grubu için asgari pnömonektomi kriteri ameliyat sonrası bir saniyedeki zorlu vital kapasitenin (FEV_1) en az 1 L olmasıdır. Bu değer diğer pnömonektomilerden farklıdır, çünkü EPP yapıldığına hemidiyafram çıkarılmaktadır ve bu diğer hemidiyaframın çalışmasını etkilemektedir (32).

Kardiyak değerlendirme için hastalarda elektro ve ekokardiyografi yapılmalı, perikardiyel efüzyon varlığında örnekleme yapılmalıdır. Sigara içimi ve hipertansiyon öyküsü olan hastalarda efor testi yapılmalıdır. Ekokardiyografide sağ ve sol kalp ejeksiyon fraksiyonları en az %45 olmalı ve triküs-pit yetmezliği bulunmamalıdır (32).

Hastalarda diyabet, kollajen doku hastalığı ve malnütrisyon bulunması halinde postoperatif morbidite mortalite artmaktadır.

Trimodalite Tedavinin Unsurları

Trimodalite tedavide tümörün makroskopik olarak çıkarılması trimodalite tedavinin en önemli unsurudur (12). Bu aşama diğer unsurların başarısını da etkilemektedir.

Uygulanacak cerrahi yöntem: MPM'de cerrahi tedavinin mantığı tümörün makroskopik olarak tamamen çıkarılmasıdır. Çünkü MPM'de sağ kalım süresi tedavi sonucunda canlı kalan tümör hücresi sayısı ile orantılıdır.

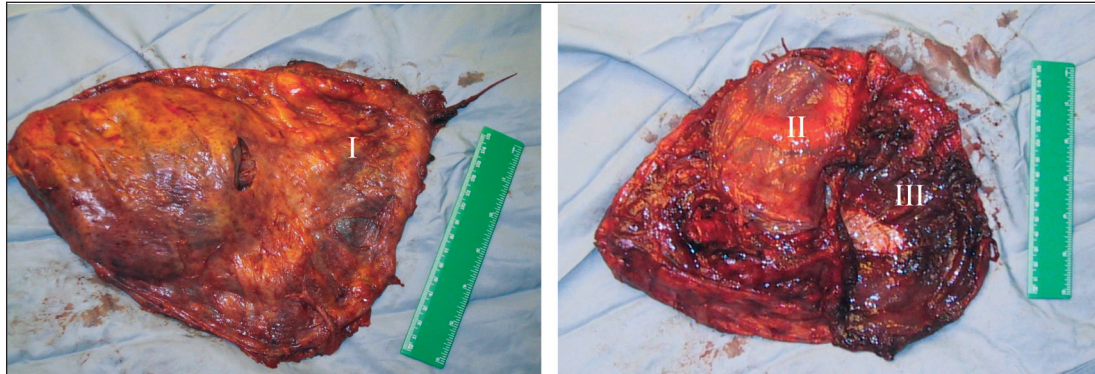
MPM tedavisinde küratif amaçlı olarak iki cerrahi yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi EPP'dir, ikincisi radikal plörektomidir (32). EPP ile yukarıda belirtildiği üzere bir hemitorakstaki akciğer, parietal plevra, perikard ve hemidiyafram çıkarılmaktadır (Resim 9). Diyafram ve perikarda rekonstrüksiyon yapılmaktadır.

Radikal plörektomide ise akciğer hariç, pariyetal ve viseral plevra, hemidiyafram ve perikard dokusu çıkarılmaktadır. Genellikle diyafram veya perikarda rekonstrüksiyon yapılmamaktadır.

Her iki yöntemde de daha önceden yapılan cerrahi müdahale veya torasentez bölgeleri cilt, cilt altı dokusuyla birlikte çıkarılmalıdır.

EPP ile makroskopik komplet rezeksiyon ihtimali daha yüksektir. Bu nedenle EPP solunum rezervi yeterli tüm MPM hastalarında tercih edilen yöntem olmalıdır (12). Çünkü plörektomi uygulandığında pulmoner fissürde veya akciğer invazyonu olan durumlarda toraks içerisinde makroskopik tümör kalmaktadır. Radikal plörektomi solunum rezervi sınırlı, yaşlı ve çok erken evre mezotelyoma hastalarında uygulanabilir (12).

Radyoterapi: MPM'nin lokal olarak yayılması ve çok kolay implante olması nedeniyle, insizyonlara veya girişim yerlerine profilaktik radyoterapi uygulanması standart yaklaşımdır. Bu konuda Boutin'in 1995 yılında yayınlanan randomize çalışmasında,



Resim 9. A. En blok olarak çıkarılan sol ekstraplevral pnömonektomi spesimeninin kostal yüzü. I- pariyetal pleural zarf. B. Mediastinal ve diyafragmatik yüz. II- Spesimenle çıkarılan perikard III-Spesimenle çıkarılan diyafram.

profilaktik radyoterapi alan grupta lokal rekürens görülmezken, almayan grupta %40 rekürens görülmüştür (33). Ülkemizden yayınlanan 213 hastalık değerlendirilmede de destek tedavisi alan, sadece torakotomi geçiren veya sarkomatoid tip MPM'si olan hastalarda profilaktik radyoterapinin uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır (34).

Trimodalite tedavide EPP sonrası hemitoraksa yüksek doz radyoterapi (YDRT) verilmesi uzun dönem lokal kontrol açısından çok önemlidir (35,36). Bununla beraber hemitoraksa komşu olan karaciğer, böbrek, kalp, spinal kord ve diğer akciğer radyoterapiden etkilenebilmektedir. Günümüzde sıklıkla uygulanan radyoterapi yöntemi yüksek doz hemitorasik radyoterapidir. Bu yöntemde hemitoraksa 1.8 Gy'lik bölümler halinde her gün bir bölüm, haftada beş gün olacak şekilde 54 Gy radyoterapi uygulanmaktadır. Ayrıca, cerrahi sınır açısından şüpheli olan ve kliplerle işaretlenmiş yerlere 9 Gy ek doz uygulanmaktadır. Ameliyat tarafındaki tüm apeks, mediasten, diyafram, toraks duvarı ve insizyonlar bu yöntem ile ışınlanabilmektedir. Bu yöntem dışında intensity modulated radiation treatment (IMRT) EPP sonrası başarıyla uygulanmaktadır ve EPP sonrası IMRT yapılan 63 hastanın sadece beş tanesinde radyoterapi sahası içerisinde tekrarlama görülmüştür (37). Bununla beraber IMRT yönteminin diğer radyoterapi yöntemine göre daha fazla pnömonit yapma riski vardır (38).

Plörektomi yapılan olgularda akciğerin varlığı toraks boşluğuna yukarıda belirtilen dozlarda radyoterapinin uygulanmasına izin vermemektedir ve etkisiz kalmaktadır (39). Plörektomi uygulanan hastalarda sadece insizyonlara radyoterapi uygulanabilmektedir.

Kemoterapi: Trimodalite tedavide kemoterapi neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanmaktadır. MPM'nin primer tedavisinde 2003 yılında yayınlanan randomize çalışma sonrası pemetrexed-cisplatin kombinasyonu en etkili tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır (8). Gemsitabin-cisplatin, pemetrexed-karboplatin, sadece cisplatin ve raltitrexed-cisplatin gibi değişik kombinasyonlar de-

nenmiştir (8,9,40-42). Bu kombinasyonlar arasında en iyi ortanca sağkalım 12.1 ay ile pemetrexed cisplatin kombinasyonunda olmuştur (8,9). EPP sonrası adjuvant kemoterapi kombinasyonlarını karşılaştıran bir çalışma yoktur. Trimodalite tedavide adjuvan olarak üç kür pemetrexed cisplatin kombinasyonu günümüzdeki veriler ışığında en etkili tedavi yöntemidir.

2007 yılında İsviçre'den yayınlanan çok merkezli çalışmada neoadjuvan kemoterapi gemsitabin-cisplatin kombinasyonu ve üç kür olarak uygulanmıştır. Cevap oranı %32 olmuştur. ABD'den yayınlanan bir diğer çalışmada neoadjuvan tedavi olarak dört kür gemsitabin-karboplatin kullanılmış ve kısmi cevap oranı %33 olmuştur (43). Pemetrexed-cisplatin kombinasyonunun kullanıldığı neoadjuvan tedavi protokolü ABD'de çok merkezli olarak uygulanmıştır ve ilk sonuçları özet halinde yayınlanmıştır (14). Bu çalışmaya 77 hasta alınmış ve cevap oranı %32.5 olmuştur. Hastaların %46'sında kemoterapi sırasında stabil kalmıştır. EPP olan 57 hastada ortanca sağkalım 21.9 ay olmuştur. Bu sonuçlar neoadjuvan tedavi uygulamaları açısından ümit vericidir.

Diğer yöntemler: EPP dışındaki cerrahi yöntemler arasında trimodalite tedaviye entegre edilen diğer yöntem radikal plörektomidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda intrakaviter sıcak cisplatin uygulamaları önem kazanmaktadır. Radikal plörektomi uygulanan 44 hastada intraoperatif intrakaviter sıcak cisplatin uygulanmış ve 175-250 mg/m² dozda ve epitelyal tümörü olan hastalarda ortanca sağkalım 26 ay olmuştur (19).

Intraplevral interleukin-2 ve subkutan interleukin-2 tedavilerinin entegre edildiği multimodal protokoller, klasik trimodalite tedavi ile aynı sonuçları vermiştir (17, 18).

Trimodalite Tedavinin Mortalite ve Morbiditesi

EPP mortalitesi yıllar içerisinde %30'dan %4'e inmiştir (10,11). Bu düşüşteki en önemli neden cerrahi tekniğin standardizasyonu ve yoğun bakımda

olan gelişmelerdir. Günümüzde bir çok seride mortalite %4, morbidite ise %40-60 civarındadır (Tablo 1).

En sık mortalite sebebi pulmoner komplikasyonlardır (11,13,35,37,44-47). Morbidite ise sıklıkla supraventriküler aritmilerde kaynaklanmaktadır. Majör komplikasyon oranı %20-30 civarındadır. Majör komplikasyonlar arasında en önemlileri sırasıyla, pnömoni, solunum yetmezliği, postoperatif kanama, diyafram veya perikard yamalarının yırtılması, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve miyokard enfarktüsüdür. Derin ven trombozu özellikle sağ EPP sonrası gelişmekte ve akciğerde mikroemboliye neden olmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sağ EPP ve intraoperatif fazla kanamanın postoperatif komplikasyon oranını artırdığı gösterilmiştir (47).

Neoadjuvan tedavi sonrası EPP'nin mortalite ve morbiditesinin farklı olmadığı gösterilmiştir (45). Bununla beraber aynı çalışmada 62 hastanın 10'unda postpnömonektomi ampiyem gelişmiş, altı sağ EPP hastasında bronkoplevral fistül görülmüştür. Beş hastada şilotoraks gelişmiştir. Bu oranlar standart EPP cerrahisinde görülen oranlardan daha yüksektir.

Sağkalım Verileri

Trimodalite tedavinin sağkalıma olumlu etkisi olup olmadığı halen bir randomize çalışma ile ispatlanmamıştır. Ama özellikle erken evre, epitelyal tip ve lenf nodu tutulumu olmayan MPM hastalarında sağkalımın uzadığına dair ümit verici sonuçlar bildirilmektedir (11). Multimodalite ve trimodalite tedavi uygulanan hastalardaki sağkalım sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. Marmara Üniversitesinde MPM nedeniyle EPP uygulanan (n= 22) ve trimodalite tedaviyi tamamlayan (n= 14) sağkalım eğrileri Resim 10'da görülmektedir.

Sağkalımı etkileyen en önemli faktörler tümör evresi, lenf nodu tutulumu ve tümör histolojisidir (11).

Tümör evresi: Erken tümör evresi MPM'de sağkalımı etkileyen önemli faktörler arasındadır. Hastaların büyük çoğunluğu IMIG sistemine göre evre III olarak başvurmaktadır. Evre I ve II'de tümör makroskopik olarak tamamen rezekte edilebilirken, evre III'te endotorasik fasya ve göğüs duvarı invazyonu bulunmaktadır. Bu hastalarda makroskopik olarak tam rezeksiyon mümkün olmamaktadır. Rusch ve arkadaşlarının bildirdiği EPP ve YDRT yapılan 62 hastada, evre I ve II MPM'da ortalama sağkalım 33,8 ay olurken, evre III ve IV'te 10 aya inmektedir (35).

Tablo 1. MPM'de multimodal tedavi sonrası mortalite ve morbidite.

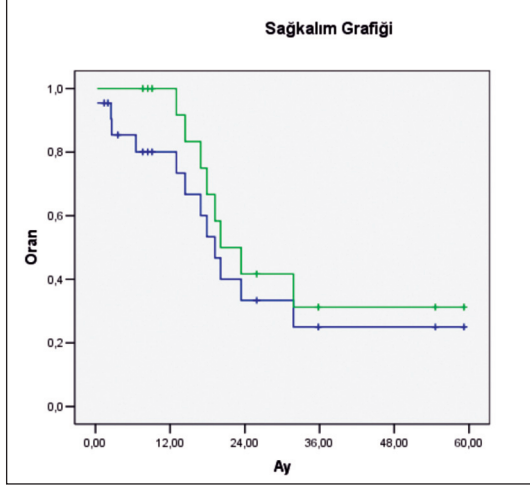
Yazar	Yıl	Tedavi şekli	Mortalite (%)	Majör morbidite (%)
Sugarbaker† (11)	1999	EPP + RT + KT	7/183 (3,8)	91 (50)
Rusch (35)	2001	EPP + YDRT	5/62 (8)	MB
Stewart† (44)	2005	KT + EPP + RT	5/74 (6,8)	47/74 (63)
Opitz† (45)	2006	KT + EPP + RT	2/62 (3,2)	39/63 (62)
Rea (46)	2007	KT + EPP + YDRT	0/17 (0)	5/17 (24)
de Perrot (47)	2007	EPP + RT	4/62 (6,5)	22/62 (35)
Rice (37)	2007	EPP + IMRT	8/100 (8)	MB
Batirel* (13)	2008	EPP + YDRT + KT	1/22 (4,5)	7/22 (32)

Kısaltmalar: EPP, ekstraplevral pnömonektomi; RT, radyoterapi; KT, kemoterapi; YDRT, yüksek doz radyoterapi; IMRT, intensity modulated radyoterapi; MB, makalede bildirilmemiş.

† Bu iki çalışmada supraventriküler aritmilerde mortalite ve morbiditeye eklenmiştir.

* 16 hastalık yayınlanan serinin güncellenmiş verileri sunulmuştur.

Bununla beraber IMIG evreleme sisteminin pre-operatif evreleme açısından pratik olmaması nedeniyle postoperatif evreleme sistemleri geliştirilmiş ve hücre tipi, ekstraplevral lenf nodu tutulumu, komplet makroskopik rezeksiyon önemli un-



Resim 10. EPP uygulanan 22 hastanın sağkalım grafiği. Yeşil çizgi-Trimodalite tedaviyi tamamlayan grup (n= 14). Ortanca sağkalım 23.4 ay. Mavi çizgi-Hastaların tümü (n= 22). Ortanca sağkalım 19.2 ay. p= 0.4.

surlar arasında yer almıştır. Bu bulgulara göre yapılan analizlerde cerrahi ve patolojik olarak erken evre olan tümörlerde ortanca sağkalım 25 ay olurken, ileri evrede 16 ay olmuştur (11). Marmara Üniversitesinde tedavi ettiğimiz hasta grubumuzda da erken evre tümörlerde (n= 8) üç yıllık sağkalım %51 iken bu oran ileri evrede (n= 12) %0 olmuştur (13).

Lenf nodu tutulumu: MPM ve trimodalite tedavide lenf nodu tutulumunun sağkalım üzerine önemli olumsuz birçok çalışmada gösterilmiştir. Ekstraplevral lenf bezleri olarak sınıflandırılan ve plevral zarf dışında yer alan mediastinal (paratrakeal, subkarinal, paraözofajiyal, pulmoner ligaman), internal torasik, diyafragmatik lenf bezlerinin tutulumu kötü prognoz belirtisidir. Waller ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada ekstraplevral lenf bezlerinin %49'unun mediastinoskopi ile ulaşılamayacak istasyonlarda olduğu gösterilmiştir (24). Bu çalışmada metastatik lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında negatif ilişki bulunmuştur.

Toronto çalışmasında lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ortanca sağkalım 29 ayken, metastatik durumunda 10 ay olmuştur (25). Sugarba-

Tablo 2. Multimodalite ve trimodalite tedavi sonrası sağkalım verileri.

Yazar	Yıl	Hasta Sayısı	Tedavi Şekli	Ortanca Sağkalım (ay)	LN (-) Hastalarda Sağkalım
Sugarbaker (11)	1999	183	EPP + RT + KT	19	21
Rusch (35)	2001	62	EPP + YDRT	MB	34
Stewart (44)	2004	74	EPP + RT + KT	17	MB
Weder (15)	2004	45	KT + EPP + RT	23	MB
Flores (48)	2007	208	EPP + RT + KT	20	MB
Rea (46)	2007	17	KT + EPP + YDRT	26	MB
de Perrot (25)	2007	50	EPP + RT	11	29
Rice (37)	2007	100	EPP + IMRT	10	MB
Batirel* (13)	2008	22	EPP + YDRT + KT	19	23

Kısaltmalar: EPP, ekstraplevral pnömonektomi; RT, radyoterapi; KT, kemoterapi; YDRT, yüksek doz radyoterapi; IMRT, intensity modulated radyoterapi; MB, makalede bildirilmemiş.

* 16 hastalık yayınlanan serinin güncellenmiş verileri sunulmuştur.

ker'in çalışmasında ekstraplevral lenf nodu metastazi bulunmayan hastalarda ortanca sağkalım 21 ayken, metastazi olan hastalarda dokuz ay olmuştur (11). 1996 yılında yayınlanan ve şu andaki evreleme sistemine temel teşkil eden çalışmada da ekstraplevral lenf bezi tutulumunun MPM hastalarında sık görüldüğü ve prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (31). Kliniğimizde trimodalite tedavi uyguladığımız grupta lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda sağkalım 24 ayken, diğer grupta 13 ay olmuştur (13).

Ekstraplevral lenf nodunun değerlendirilmesine yönelik olarak rutin mediastinoskopi önerilmektedir. Bununla beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda PET ve PET-BT ile yapılan evrelemenin hem tümör evresini hem de lenf nodu metastazını göstermekte oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir (28,29,49).

Histolojik özellikler: MPM'da prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri de epitelyal dışı tümör histolojisidir (11). Karışık hücreli (epitelyal ve sarkomatöz bölgeleri olan), sarkomatöz veya dez-moplastik mezotelyomada prognoz trimodalite tedaviye rağmen son derece sınırlıdır. Trimodalite tedaviye rağmen hastaların büyük bir çoğunluğu ilk bir yıl içerisinde kaybedilmektedir. Bu hasta grubunda ortalama sağkalım altı aydır.

Kliniğimizde karışık hücreli histolojiye sahip ve trimodalite tedavi uygulanan iki hastada, ekstraplevral lenf nodu tutulumu olmamasına ve makroskopik komplet rezeksiyon yapılmış olmasına rağmen, hastalar 14 ve 23'üncü aylarda bölgesel ve uzak metastazla kaybedilmişlerdir (13).

Tekrarlama Özellikleri

Trimodalite tedavi sonrası hastaların büyük bir çoğunluğunda tekrarlama görülmektedir. YDRT ve IMRT uygulamaları sonrası bölgesel tekrarlama %10'un altına inmesine rağmen, hastalarda karşı akciğer, perikard, periton, karaciğer ve karın duvarında metastazlar gelişmekte ve hastalar bu nedenle kaybedilmektedir. Trimodalite tedavi uygulana 35 hastanın 25 tanesinde ortanca 19 ay içerisinde tekrarlama olmuş ve bu tekrarlamının

%35'i bölgesel, %26'sı abdominal, %17'si karşı hemitoraks ve %8'i diğer uzak bölgelerde görülmüştür (50). Bir diğer çalışmada EPP sonrası YDRT alan 54 hastanın 7 tanesinde bölgesel tekrarlama, 30 tanesinde uzak metastaz görülmüştür (35).

Bir diğer çalışmada YDRT ile bölgesel tekrarlama oranları %27 iken, standart doz kullanıldığında bu oran %50 olmuştur (36). Bununla beraber YDRT uygulanan hastalarda uzak metastaz sağkalımı olumsuz etkileyen ciddi bir problemdir.

Gelecekte Beklentiler ve Sonuç

MPM'de trimodalite tedavi günümüzde düşük mortalite ve kabul edilebilir morbidite ile yapılabilmektedir. Trimodalite tedavinin uygulanması ile bölgesel kontrol açısından önemli aşama kaydedilmiştir. Bu başarı erken evre tümörü olan hastalarda sağkalımı da olumlu etkilemekte, uzun dönem sağkalım başarısı elde edilmektedir. Bölgesel olarak ileri evre ve epitelyal histoloji dışı tümörlerde trimodalite tedavinin başarısı halen sınırlıdır. Gelecekte mezotelin, osteopontin veya yeni sitokin analizleriyle MPM gelişmeden riskli hastaların tespitinin mümkün olması beklenmektedir. Ayrıca, daha etkin kemoterapi ilaçları ile ileri evre tümörlerde neoadjuvan tedavi daha etkin olabilecektir. Trimodalite tedavinin içerisine lokal kontrolü arttıracak intrakaviter sıcak cisplatin gibi diğer yöntemlerin eklenmesi beklenmektedir. Sonuçta trimodalite tedavi erken evre, epitelyal tip MPM hastalarında uzun dönem sağkalım elde edebilen etkin bir tedavidir.

KAYNAKLAR

1. Metintas M, Metintas S, Ak G, et al. Epidemiology of pleural mesothelioma in a population with non-occupational asbestos exposure. *Respirology* 2008; 13: 117-21.
2. Baris Yi, Saracci R, Simonato L, et al. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in Central Turkey: An epidemiological and environmental investigation. *Lancet* 1981; 1: 984-7.
3. Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos in the Southeast of Turkey: CT findings in 117 patients. *Respiration* 2000; 67: 615-22.

4. Metintas M, Ozdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999; 93: 349-55.
5. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: Global incidence and relationship with asbestos. *Ind Health* 2007; 45: 379-87.
6. Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: Follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest* 2002; 122: 2224-9.
7. Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 18-25.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
9. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756-63.
10. Butchart E, Ashcroft T, Barnsley W, et al. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura: Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15-24.
11. 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: 54-65.
12. Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection: The goal of primary surgery in multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 175-6.
13. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 499-504.
14. Krug L, Pass H, Rusch V, et al. Response to induction chemotherapy is the strongest predictor of survival in a multicenter US trial of trimodality therapy for resectable malignant pleural mesothelioma. (Meeting Abstract) The 9th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, Amsterdam The Netherlands: 2008; 25-27.
15. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3451-7.
16. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 289-95.
17. Lucchi M, Chella A, Melfi F, et al. A phase II study of intrapleural immuno-chemotherapy, pleurectomy/de-cortication, radiotherapy, systemic chemotherapy and long-term sub-cutaneous IL-2 in stage II-III malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 529-34.
18. Lucchi M, Chella A, Melfi F, et al. Four-modality therapy in malignant pleural mesothelioma: A phase II study. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 237-42.
19. 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.
20. Pass HI, Brewer GJ, Dick R, et al. A phase II trial of tetrathiomolybdate after surgery for malignant mesothelioma: Final results. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 383-90.
21. Ribi K, Bernhard J, Schuller JC, et al. Individual versus standard quality of life assessment in a phase II clinical trial in mesothelioma patients: Feasibility and responsiveness to clinical changes. *Lung Cancer* 2008; 61: 398-404.
22. Zellos LS, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 41-50.
23. Mujoomdar AA, Matsuoka S, Hatabu H, et al. Reduced lung volume measured by CT predicts unresectability in mesothelioma patients. (Meeting Abstract) The 9th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, Amsterdam The Netherlands: 2008; 25-7 .
24. Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar A, et al. The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 981-7.
25. de Perrot M, Uy K, Anraku M, et al. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 111-6.
26. Stewart DJ, Martin-Ucar A, Pilling JE, et al. The effect of extent of local resection on patterns of disease progression in malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 245-52.
27. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: Comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1039-47.

28. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49 (Suppl 1): 27-32.
29. Truong MT, Marom EM, Erasmus JJ. Preoperative evaluation of patients with malignant pleural mesothelioma: role of integrated CT-PET imaging. *J Thorac Imaging* 2006; 21: 146-53.
30. Flores RM. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer* 2005; 49 (Suppl 1): 71-4.
31. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 815-26.
32. Zellos L, Sugarbaker DJ. Current surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 354-60.
33. Boutin C, Rey D, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754-8.
34. Metintas M, Ak G, Parspour S, et al. Local recurrence of tumor at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2008; 61: 255-61.
35. 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; 122: 788-95.
36. Allen AM, Den R, Wong JS, et al. Influence of Radiotherapy Technique and Dose on Patterns of Failure for Mesothelioma Patients After Extrapleural Pneumonectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1366-74.
37. 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: 1685-93.
38. Allen AM, Czerminska M, Janne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 640-5.
39. Gupta V, Mychalczak B, Krug L, et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1045-52.
40. Li L, Razak AR, Hughes A. Carboplatin and pemetrexed in the management of malignant pleural mesothelioma: A realistic treatment option? *Lung Cancer* 2008; (Epub ahead of print).
41. Lee CW, Murray N, Anderson H, et al. Outcomes with first-line platinum-based combination chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: A review of practice in British Columbia. *Lung Cancer* 2008; [Epub ahead of print].
42. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-9.
43. 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.
44. Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Edwards JG, et al. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: The risks of induction chemotherapy, right-sided procedures and prolonged operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 373-8.
45. 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.
46. 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.
47. de Perrot M, McRae K, Anraku M, et al. Risk factors for major complications after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1206-10.
48. 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.
49. Yamamuro M, Gerbaudo VH, Gill RR, et al. Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol* 2007; 64: 356-66.
50. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 334-8.