

Malign plevral mezotelyoma hastalarında destek tedavisi ve plöredez karşılaştırılması

Comparison of supportive treatment and pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma

A. Çetin Tanrıkulu, Özlem Abakay, Cengizhan Sezgi, Hadice Selimoğlu Şen,
Abdurrahman Abakay

ÖZET

Amaç: Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) plevrayı tutan ve kötü prognozlu bir kanser türüdür. Bu çalışma, sadece destek tedavisi alan ve destek tedavisi ile birlikte plöredez uygulanan MPM hastaları arasındaki farkları inceleme amaçlı planlandı.

Gereç ve yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takip edilen 96 MPM hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, asbest teması, tanı yöntemleri, histopatolojik tip ve tedavi rejimleri verileri kaydedildi.

Bulgular: Toplam 96 MPM hastasının yaş ortalaması $60,4 \pm 12,6$ yıldır. Altmış üç hasta erkek (% 65,6) ve 33 hasta kadındır (% 34,4). Toplam 75 (% 78,1) hastada çevresel asbest teması vardı ve ortalama çevresel asbest teması süresi 33 yıldır. Toplam 63 (% 65,6) hastada epitelyal tip MPM saptandı. Plevral sıvı sitolojisi 30 hastada pozitif saptandı. En sık saptanan semptom 91 hastada olan nefes darlığıydı. Bu hastalardan otuzu sadece destek tedavisi almışken 66 hastaya destek tedavisi ile birlikte plöredez uygulanmıştı. Her iki grubun toplamında ortalama sağkalım süresi yaklaşık 10 aydır. Plöredez uygulanan grupta ortalama sağkalım 10,7 ay iken uygulanmayan grupta ise 9,1 ay idi. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,35$).

Sonuç: Malign Plevral Mezotelyoma, bir çok tedavi seçeneğine dirençli olan ve agresif seyreden bir kanser türüdür. İlerleyici nefes darlığı, bu hastalarda öncelikli yakınmadır ve çoğunlukla plevral sıvıya bağlıdır. Plöredez sıvıyı kontrol altına almada bir seçenektir. Fakat tek başına sağkalıma katkısı görülmemektedir. Bu konuyla ilgili geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Destek tedavisi, mezotelyoma, plöredez

ABSTRACT

Objectives: Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) is a poor prognosis cancer that affects pleura. This study was designed for examination of the differences between MPM patients which who were received only supportive treatment and supportive treatment plus pleurodesis.

Materials and methods: The files of 96 MPM patients were analyzed retrospectively who were followed up in Dicle University Medical Faculty Hospital. Age, gender, exposure of asbestos, diagnostic methods, histopathological types and treatment regimens were recorded.

Results: The mean age of 96 MPM patients were 60.4 ± 12.6 years. The sixty-three (65.6%) patients were male and 33 (34.4%) were female. A total 75 (78.1%) patients have environmental asbestos exposure and mean environmental asbestos exposure time was 33 years. The epithelial type of pleural mesothelioma was determined in 63 patients. Pleural fluid cytology was positive in 30 patients. The most detected symptom was dyspnea which was determined in 91 cases. Thirty patients were taken only supportive treatment and 66 were taken supportive treatment plus pleurodesis. The median survival time was 10 months in the total of the two groups. Median survival was 10.7 months, in the group that treated with pleurodesis and 9.1 months in the group that not treated with pleurodesis. However, this difference was not statistically significant ($p=0.35$).

Conclusions: Malignant pleural mesothelioma is an aggressive form of cancer which is resistant to many therapeutic options. Progressive dyspnea is primary symptom in these patients and often depends on the pleural fluid. Pleurodesis is an option to control the fluid. However, there is not any contribution on survival, alone. Extensive investigations are needed on this topic.

Key words: Support treatment, mesothelioma, pleurodesis

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Abdurrahman Abakay,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Eposta: arahmanabakay@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 21.06.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 14.11.2012

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2012, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Mezotelyoma terimi ilk olarak plevranın primer tümörlerini tanımlamak için kullanılmıştır. Bu kanser türü plevranın en sık görülen primer tümörleri olup, %80 olguda plevra kaynaklı iken, %20 olguda periton, perikard veya tunika vajinalisten kaynaklanabilir.^{1,2}

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) esas olarak, asbest ve erionite çevresel maruziyet nedeniyle bugün Türkiye'nin karşı karşıya kaldığı önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kırsal kesimde hastalığın yıllık insidansı erkeklerde 114,8/100,000, kadınlarda 159,8/100,000 olarak bulunmuştur.³

Malign Plevral Mezotelyoma geliştirilen çeşitli tedavi yöntemlerine karşın kötü prognozlu bir kanser türüdür. Ortalama sağkalım çalışmalarda yaklaşık olarak on iki ay olarak bildirilmektedir.^{4,5} Bilinen tedavi yöntemlerine rağmen ortalama yaşam süresinin kısa olması nedeniyle semptomların kontrolü ve yaşam kalitesini sağlamak tedavide önemli bir yer oluşturmaktadır.

Malign Plevral Mezotelyoma hastalarında kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedaviler uygulanabileceği gibi bazı hastalarda sadece destek tedavisi de verilebilmektedir. Londra'da 116 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tedavi verilen 52 hasta ile sadece destek tedavi verilen 64 hastanın ortalama yaşam süreleri benzer bulunmuştur.⁶

Malign Plevral Mezotelyoma hastalarında yaygın plevral sıvıya bağlı nefes darlığı önemli bir problemdir. Başlangıçta tekrarlayan seri torasentezlerle takip edilen bu hastaların birtakım plöredez yöntemleri ile tedavileri yapılmaktadır.⁷

Ülkemizde yapılan bir sadece en iyi destek tedavisi verilen MPM hastalarında ortalama sağkalım 8 ay olarak bulunmuştur ve kemoterapi grubuna göre düşük saptanmıştır.⁸ Sadece destek tedavisi uygulanan hastaların yaşam süreleri diğer tedavi seçeneklerine göre daha düşük bulunmaktadır.

Bu çalışmada MPM hastalarında ileri evrelerde uygulanan sadece destek tedavisi ve destek tedavisi ile birlikte plöredez uygulanan hastalarının yaşam süreleri arasındaki farkları ve bunu etkileyen faktörleri incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Araştırma ve Uygulama hastanesinde takibi yapılan toplam 96 MPM hastasının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan alınan veriler önceden hazırlanan standart formlara kaydedildi. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavi seçeneklerini tek başına yada birlikte alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Malign Plevral Mezotelyoma hastalarının yaş, cinsiyet, memleket, asbest teması ve süreleri, tanı yöntemleri, MPM tipleri, plevral sıvı sitolojileri, semptomları, temel kan parametreleri klinik, radyolojik bulguları, histopatolojik inceleme sonuçları dosyalarından alındı.

Hastaların semptomları doktora başvurdukları semptomlar olarak araştırıldı ve semptom süresi de böyle hesaplandı. Hastaların temel laboratuvar verileri de başvuru dosyalarından alındı.

Hastalara öncelikle plevra sıvı sitolojisinin yapıldığı saptandı. Daha sonra kapalı plevra biyopsi yönteminin kullanıldığı bu yöntemle tanı konulamayan hastalara cerrahi yöntemlere başvurulduğu saptanmıştır. Hastalara uygulanan tanı yöntemleri iki grupta toplandı 1. Grup invaziv olmayan yöntemler (kapalı plevra biyopsi, radyoloji rehberliğinde iğne biyopsi), 2. Grup invaziv yöntemler (video yardımcı torakoskopi ve torakotomi). Cerrahi yöntem olarak en sık video yardımcı torakoskopi kullanıldığı tespit edilmiştir.

Hastalara uygulanan tedaviler kaydedildi. Hastaların ölüm tarihleri, tanıdan itibaren yaşam süreleri dosyalarından alındı ve hala hayatta olanlar için yaşam süresi Haziran 2012 tarihi alınarak hesaplandı.

Hastalara uygulanan destek tedavileri aşağıdaki parametreleri içermekteydi.

1. Optimum ağrı kontrolü
2. Hastalara beslenme desteği sağlanması
3. Dispne kontrolü
4. Plevral sıvı kontrolü
5. Hastalara psikolojik destek sağlanması

Plöredez genel olarak tüp torakostomi sonrası steril talk ile yapılmıştı. Çok az sayıda hastada cerrahi işlem sırasında da talk plöredez uygulandığı saptandı.

İstatistiksel analiz

Hastalardan alınan veriler standart SPSS programına kaydedildi. Ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında independent samples t testi kullanılırken non- parametrik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya alınan toplam 96 plevral mezotelyomalı hastanın yaş ortalaması $60,4 \pm 12,6$ yıldır. Plöredez uygulanan hastaların yaş ortalaması 60,8 yıl ve uygulanmayan hastaların ise 59,5 yıldır ve aralarında istatistiksel bir fark yoktur. Altmış üç hasta erkek (%65,6) ve 33 hasta kadındır (%34,4). Toplam 75 (%78,1) hastada çevresel asbest teması vardı ve ortalama çevresel asbest teması süresi 33 yıldır. Altmış bir hastada çevresel asbest teması süresi yirmiden fazla yıldır.

Malign Plevral Mezotelyoma hastalarının 68'ine (%70,8) invaziv olmayan yöntemlerle ve 28'ine (%29,2) ise invaziv yöntemlerle tanı konmuştu. Altmış hastada (%62,5) sağ taraf, 33 hastada (%34,4) sol taraf ve 3 hastada (%3,1) bilateral tutulum saptandı.

Otuz hastada plevral sıvı sitolojisi pozitif saptandı. Toplam 63 (%65,6) hastada epitelyal tip, 7 hastada (%7,3) sarkomatöz, 5 hastada (%5,2) mikst tip MPM saptanırken 21 hastada (%21,9) tip tayini yapılamadı.

Hastalarda tanı ile semptom başlangıcı arasında ortalama 5,4 ay idi. En sık saptanan semptomlar sırasıyla %94 ile nefes darlığı, %76 ile göğüs ağrısı ve %37,5 ile kilo kaybıydı.

Hastalarda ortalama eritrosit sedimentasyon hızı değeri 61,5 mm/h olarak saptandı. Ortalama trombosit sayısı ise 382,2 K/uL olarak bulundu. Ortalama beyaz küre sayısı ise 10064,2 K/uL olarak saptandı.

Hastaların otuzu (%31,3) sadece destek tedavisi almışken 66 (%68,7) hastaya ise destek tedavisi ile birlikte plöredez uygulanmıştı. Tüm MPM hasta grubunda ortalama sağkalım tanı sonrası yaklaşık on aydı. Plöredez uygulanan grupta ortalama sağkalım tanı sonrası 10,7 ayken sadece destek tedavisi alan grupta ise 9,1 aydı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,35$).

TARTIŞMA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin hizmet verdiği Diyarbakır ilinde başta Ergani, Çermik, Dicle ilçelerinde olmak üzere çevresel asbest kullanımını uzun süredir bilinmektedir.⁹ Çevresel ve mesleki asbest temasına bağlı mezotelyoma hastaları dünyada ve ülkemizde sık görülmektedir. Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu bölgelerinde çevresel asbest temasına rastlanmaktadır.¹⁰⁻¹³ Çevresel asbest temasına bağlı MPM olgularında temas ev gibi ortak kullanım alanlarından olduğu için kadın erkek oranı birbirine yakındır.¹¹ Bu çalışmada da oran 1, 75 olarak bulunmuştur.

Güneydoğu Anadolu bölgesinde daha önce yapılan bir çalışmada mezotelyoma hastalarında ortalama yaş 52,4 olarak saptanmıştır.¹⁴ Çalışmamızda ortalama yaş bir miktar yüksek bulunmuştur. Mezotelyoma hastalarında plevral sıvıya bağlı olarak dispne ve göğüs ağrısı yaygın olarak görülebilir.^{15,16} Bu çalışmada en sık rastlanan yakınma nefes darlığıydı.

Mezotelyoma hastalarına performans skoru, tümörün yayılım durumu gibi nedenlerden dolayı çoğunlukla sadece en iyi destek tedavisi uygulanmaktadır.

Mezotelyoma hastalarında tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, çeşitli tedavilerin (kemoterapi, radyoterapi, kemoterapi + radyoterapi, cerrahi, cerrahi + radyoterapi+ kemoterapi) uygulandığı 262 hastada ortalama sağkalım süresi 9.6 ay olarak bulunmuştur.¹⁷ Yapılan yeni bir çalışmada yalnızca destek tedavisi alan hastalar cerrahi, ışın tedavisi, kemoterapi tedavi seçeneklerinden kombine ya da tek alan hastalardan daha az sağkalım göstermiştir.¹⁸ Bu çalışmada da sadece destek tedavisi alan hastalar on ay gibi düşük bir sağkalım göstermişlerdir.

Mezotelyoma hastalarının destek tedavilerinde iki önemli belirti olan dispne ve göğüs ağrısına yaklaşım önemlidir. Göğüs ağrısı, göğüs duvarı yapısının, pariyetal plevra, kaburgalar, kaslar ve özellikle sinirlerin tümör tarafından tutulmasıyla meydana gelmektedir. Radyoterapi, narkotik analjezikler, epidural kateterler aracılığıyla uygulanan narkotik analjezik ve/veya lokal anestetikler ve palyatif kemoterapi ağrının tedavisinde kullanılabilir yöntemlerdir.¹⁹

Nefes darlığı daha çok hızla biriken plevra sıvısı ve visseral plevradan akciğere doğru büyüyen

ve akciğeri sıkıştıran tümöre bağlıdır. Tedavide seri torasentez, kateter ile boşaltma ve plöredez yapılabilir. En sık kullanılan yöntem talk plöredezdir.

Talk plöredez özellikle diğer tedavi seçeneklerine cevap vermeyen inatçı plevral sıvı ve pnömotoraks hastalarında kullanılır.²⁰ Çoğu MPM hastalarında en iyi destek tedavi hala ana tedavi şeklidir. Plöredez ana şikâyeti nefes darlığı olan mezotelyoma hastalarında palyasyon amacıyla kullanılabilir.²¹

Yapılan bir çalışmada ekstraplevral pnömonektomi yapılan MPM hastaları sadece destek tedavisi alan hastalardan daha iyi sağkalım göstermişleridir.²² Başka bir çalışmada ise radikal dekortikayon-plörektomi yapılan MPM hastaları ortalama 14,5 ay yaşarken, sadece en iyi destek tedavisi alanlarda 4,5 ay olarak bulunmuştur.²² Fakat cerrahi tedavilerin de tedavi yöntemlerine bağlı çeşitli komplikasyonları mevcuttur.^{22,23}

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlılıklarından birisi retrospektif olmasıdır. Ayrıca diğer tedavi seçenekleri çalışmaya alınmamıştır. Başka bir kısıtlılık da tedavi sonucuna doğrudan etki edecek evre, performans skoru gibi değişkenlerin çalışmada değerlendirilmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak mezotelyoma tedavisinde hedeflenen etkinlik sağlanamamıştır. Radikal cerrahi yöntemlerle bir miktar sağkalım başarısı yakalansa da bu tedavi yöntemlerinin ciddi morbidite ve mortalitesi söz konusudur. Kemoterapi seçeneğinde son yıllarda umut verici gelişmeler olmaktadır. Fakat her durumda bu hastalarda en iyi destek tedavisi güncelliğini korumaktadır. Özellikle inatçı nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile mücadele önemlidir. Plöredez destek tedavileri arasında önemini koruyan bir seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12(4): 972-81.
2. Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116(2): 504-20.
3. Metintaş S, Metintaş M, Uçgun I, Onen U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. Follow up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest* 2002;122(6):2224-9.
4. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, Vorobiof DA, Van der Merwe CA. Malignant pleural mesothelioma: a disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988; 6(3): 527-35.
5. Schouwink H, Korse CM, Bonfrer JM, Hart AA, Baas P. Prognostic value of the serum tumour markers Cyfra 21-1 and

- tissue polypeptide antigen in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 1999; 25(1): 25-32.
6. Law MR, Gregor A, Hodson ME, Bloom HJ, Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura: A study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 1984; 39(4): 255-9.
7. Walker-Renard P, Vaughan LM, Shan SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994;120(1):56-64.
8. Metintas M, Ak G, Erginel S, et al. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A single institution experience. *Lung Cancer* 2007;55(3):379-87.
9. Yazicioglu S. Pleural calcification associated with exposure to chrysotile asbestos in southeast Turkey. *Chest* 1976;70(1):43-7.
10. Carkanat AI, Abdurrahman A, Abakay O, Cengizhan S, Selimoglu SH, Senyigit A. The incidence of mesothelioma has not decreased for the last twenty years in Southeast region of Anatolia. *Afr Health Sci* 2011;11(3): 346-52.
11. Senyigit A, Babayigit C, Gökirmak M, Topçu F, Asan E, Coşkunsel M. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000;67(6):610-14.
12. 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(6):615-22.
13. Metintaş M, Özdemir N, Hillerdal G. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999; 93(5): 349-55.
14. Tanrikulu AC, Senyigit A, Dagli CE, Babayigit C, Abakay A. Environmental malignant pleural mesothelioma in Southeast Turkey. *Saudi Med J* 2006;27(10):1605-7.
15. Zervos MD, Bizekis C, Pass HI. Malignant mesothelioma 2008. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14(4): 303-9.
16. Selçuk ZT, Cöplü L, Emri S. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. *Chest* 1992;102(3):790-6.
17. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, Vorobiof DA, Van der Merwe CA. Malignant pleural mesothelioma: A disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988; 6(3): 527-35.
18. Barbieri PG, Marinaccio A, Ferrante P, Scarselli A, Pinelli V, Tassi G. Effects of combined therapies on the survival of pleural mesothelioma patients treated in Brescia, 1982-2006. *Tumori* 2012 ;98(2):215-9.
19. Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116(2): 504-20.
20. Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997;10(7):1648-54.
21. Astoul P. Malignant mesothelioma. In: Light RW, Lee YC (eds). *Textbook of pleural diseases*. London: Arnold Press, 2003: 435-44.
22. Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D. The management of malignant pleural mesothelioma; single centre experience in 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(2):298-305.
23. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Is pleurectomy and decortication superior to palliative care in the treatment of malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(5):812-7.