

Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Mezotelyoma Tanılı Olgularda Tek Merkez Deneyimi

Timucin CIL¹, Abdurrahman ISIKDOĞAN¹, Serdar ONAT², Burhanettin ZINCIRCIOĞLU³, Refik ULKU², Selver OZEKİNCİ⁴, Gungor ATES⁵, Abdurrahman SENYİĞİT⁵

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı

⁴ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

⁵ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, TURKEY

ÖZET

Mezotelyoma seröz yüzeylerden kaynaklanan agresif seyirli bir tümördür. Sıklık sırasına göre plevra, periton, tunica vajinalis ve perikardtan kaynaklanır. Tüm dünyada mezotelyoma için asbest fiberlerine maruziyet en önemli faktör iken daha nadir olarak radyasyon ve fibröz zeolit (erionite) diğer etyolojik faktörlerdir. Türkiye’de çevresel asbest maruziyeti bazı bölgelerde sıktır ve bu bölgelerde mezotelyoma sıklığı diğer bölgelerden belirgin olarak daha fazladır. Güneydoğu Anadolu bölgesi’de Türkiye’de çevresel asbest liflerine maruziyetin oldukça fazla olduğu bölgelerimizdendir. 2003-2007 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde düzenli takip ve tedavileri yapılmış 45 malign mezotelyoma tanısı alan olgunun demografik özellikleri, uygulanan tedavi seçenekleri, uygulanan kemoterapi protokoleri ve tedavi yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Olgular değerlendirildiğinde; hastalardan 13 (%28)’ünün şehir merkezinde yaşarken 32 (%72)’inin ise kırsalda yaşamakta olduğu saptandı. Yirmisekiz (%62.2) hastada plevral mezotelyoma saptanırken, 15 (%33.3) hastada peritoneal ve 2 (%4.5) olguda perikardial mezotelyoma saptandı. Platin-gemcitabine uygulanan grupta tedavi yanıtı 6 (%20.6) olguda saptanırken, platin-pematraksat uygulanan grupta tedavi yanıtı 5 (%31.25) olarak saptandı.

Mesotelyoma Güneydoğu Anadolu bölgesinde diğer bölgelerden çok daha sık görülmektedir ve bu bölgede halen önemi korumaktadır. Mezotelyoma olgularında kemoterapi çoğunlukla palyatif amaçlı uygulanmaktadır. Ancak literatürdeki yanıt oranları yeni tedavi seçenekleri ile dahi oldukça düşük iken bizim olgularımızın tedavi yanıtları literatürden belirgin olarak daha düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Mezotelyoma, Kemoterapi

ABSTRACT

Single Center Experience of Mesothelioma Patients in Southeast Region of Turkey

Malignant mesothelioma (MM) is an aggressive tumor, which was originated from serous membranes. The most frequent malignant mesothelioma types are originated from pleura, peritoneum, tunica vaginalis of testis and pericardium respectively. The most frequent etiologic factor is asbestosis but rarely radiation or fibrous zeolit have been etiologic factors. MM is endemically present in some regions of Turkey including several provinces in the southeast region of the country, as a result of exposure to environmental fibrous minerals. We were analysed demographic principals, treatment options, chemotherapy protocols and treatment responses of 45 MM patients retrospectively who presented at the medical oncology division of the Dicle University Hospital in Turkey between 2004 and 2007.

When we were retrospectively analysed our patients; 13 (28%) of them have been living in city center and 32 (72%) have been living in rural area. We saw any treatment responses; 6 (26%) in platin-gemcitabine and 5 (31.25%) in platin-pemetrexed were detected.

In southeast region of Turkey, prevalence of MM is more than other regions of Turkey and also it is an important disease for southeast region of Turkey. Chemotherapy have been used for paliative treatment in MM. Treatment responses are very low with new agents in the literature. However, treatment responses in our patients are worse than literature.

Key Words: Cancer, Mesothelioma, Chemotherapy

GİRİŞ

Mezotelyoma seröz yüzeylerden kaynaklanan agresif seyirli bir tümördür. Sıklık sırasına göre plevra, periton, tunica vajinalis ve perikartdan kaynaklanır.^{1,2} Tüm dünyada mezotelyoma için asbest liflerine maruziyet en önemli faktör iken daha nadir olarak radyasyon ve fibröz zeolit (erionite) diğer etyolojik faktörlerdir. Tüm dünyada asbest liflerine maruz kalınan bölgelerde mezotelyoma sık olarak saptanırken, asbestin kullanılmadığı bölgelerde görülme oranı oldukça azdır. Türkiyede'de çevresel asbest maruziyeti özellikle bazı bölgelerde sıktır ve bu bölgelerde mezotelyoma sıklığı diğer bölgelerden belirgin olarak daha fazladır.³⁻⁷ Güneydoğu Anadolu bölgesi'de Türkiye'de çevresel asbest liflerine maruziyetin oldukça fazla olduğu bölgelerimizdendir. Yazıcıoğlu ve ark.^{8,9} güneydoğu Anadolu bölgesinde, evlerin dış ve iç kaplamasında kullanılan materyallerde yoğun olarak asbest liflerinden amphibole ve talk olduğunu ve doğumdan itibaren bu bölgede yaşayan insanlarda asbest maruziyetinin olduğunu saptamışlardır.

Türkiye'de özellikle bazı bölgelerde daha sık görülen mezotelyoma tedaviye oldukça dirençli bir tümör tipidir. Mezotelyoma tedavisinde en sık kullanılan tedavi seçeneklerini; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi oluşturmaktadır. Genellikle lokal olarak agresif seyirli bir tümör olan mezotelyoma olgularının çoğunluğu tanı anında cerrahi tedaviye uygun değildir. Vakaların önemli bir kısmına multimodal

tedavi uygulanamamaktadır. Olguların çoğunluğunda uygulanan tedavi kemoterapi ve/veya radyoterapidir. Bizde Türkiye'nin diğer bölgelerinden daha sık görülen Güneydoğu Anadolu bölgesindeki 2004-2007 yılları arasında düzenli takipleri yapılabilen mezotelyoma olgularımızın demografik özelliklerini, uygulanan tedavi ve tedavi yanıtlarını ile tedavi sonrası oluşan yan etkiler retrospektif olarak değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2003-2007 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğimizde düzenli takip ve tedavileri yapılmış 45 malign mezotelyoma tanısı alan hastamızı retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaların; cinsiyetleri, ortalama yaş, kırsal veya kentsel bölgede yaşadıkları, asbest maruziyetinin olup olmadığı, olguların kaçının plevral, peritoneal, perikardial ve tunika vajinalis kaynaklandığı kaydedildi. Kemoterapi uygulanan olguların aldıkları tedaviler seçenekleri ve tedavi yanıtları kaydedildi. Kemoterapi uygulaması sonrası saptanan akut toksisiteleri değerlendirildi.

BULGULAR

Hastalardan 13 (%28)'nin şehir merkezinde yaşarken 32 (%72)'inin ise kırsalda yaşamakta olduğu saptandı. 28 (%62.2) hastada plevral mezotelyoma saptanırken, 15 (%33.3) hastada peritoneal ve 2

Tablo 1. Uygulanan tedavi tipleri ve uygulanma oranları

Ortalama	E/K	Plevra kaynaklı	Periton kaynaklı	Perikard kaynaklı	Plörektomi uygulama oranı	Kemoterapi uygulama oranı	Radyoterapi uygulama oranı
53.5 (35-85)	1.25 25/20	28 (%67)	15 (%33)	2 (4.5)	6 (13.3)	34 (%75.5)	16 (35.5)

(%4.5) perikardial mezotelyoma saptandı. Asbest maruziyetleri değerlendirildiğinde kırsal bölgede yaşayanların %70'de asbest maruziyetinin olduğu şehir merkezinde yaşayanlarda ise bu oranın 3 (%23) olduğu ve 2 (%15.3) olguda ise şüpheli maruziyetin olduğu saptandı. Olguların hiçbirisine tanı öncesi radyoterapi tedavisi uygulanmamıştı. Uygulanan tedavi tipleri ve uygulanma oranları Tablo 1'de gösterildi. Olguların klinik takiplerinde bir olguda tümör lizis sendromu saptandı; periton mezotelyoması olan tanı anında lokal ileri hastalığı olup kemoterapi sonrası iyi parsiyel yanıt sağlanıp küratif cerrahi yapılan olguydu. Tanıdan 10 ay sonra hızlı klinik progresyon ve tümör lizis sendromu saptandı.

Olgulara tüm dünya'da mezotelyomada sıklıkla kullanılan ana iki kemoterapi seçeneği platin (sisplatin veya karboplatin)-gemsitabine veya platin-pe-

metreksat kemoterapi protokolleri uygulandı. Radyoterapi uygulanan olguların çoğunluğunda palyatif amaçlı radyoterapinin kullanıldığı görüldü. Bununla birlikte radyoterapinin plöredex öncesi uygulanan plevral drenaj sonrası plevral dren yerlerindeki hastalık nüksünün önlenmesinde, toraks duvarında oluşan şiddetli ağrı şikayetinin giderilmesinde ve kemik metastazlarının palyasyonunda kullanıldığı görüldü. Dren yerlerine toplam 2100 cGray veya 3000 cGray, palyatif amaçlı tek hemitoraksa toplam 3600 cGray, kemik metastazlarına ise toplam 3000 cGray konvansiyonel yöntemle radyoterapi uygulandığı saptandı. Uygulanan kemoterapi seçenekleri sonrası oluşan tedavi yanıtları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Küratif amaçlı plevrektominin sadece 6 (%13.3) hastaya uygulanabildiği saptandı. Bu hastalardan ikisinin adjuvan tedavi olarak kemoterapi ve radyoterapiyi kabul etmemişlerdi. Olgulardan ikisinin ise

Tablo 2. Uygulanan kemoterapi seçenekleri sonrası oluşan tedavi yanıtları

	Sisplatin veya Karboplatin + Gemsitabine	Sisplatin veya Karboplatin + Pemetreksat
Uygulanma Oranı	29 (%64.4)	16 (%35)
Adjuvan	6 (%13.3)	–
Palyatif	23 (%51.1)	16 (%35)
Tedavi Yanıtı		
Tam	–	1 (%6.5)
Parsiyel	6 (%26)	4 (%25)
Stabil	7 (%30.5)	4 (%25)
Progresyon	6 (%26)	2 (%12.5)
Değerlendirilemedi	4 (%17.5)	5 (%31)

cerrahi sonrası başka merkezlerde takip edildiği saptandı. Adjuvan tedavi amacı ile 2 hastaya sisp latin-gemsitabine protokolü uygulandığı, bu iki hasta da tedavi sonrası nüks saptanarak sisp latin-pemetreksat tedavi protokolü uygulandığı ve tedavi yanıtı olmadığı görüldü.

Kemoterapi toksisiteyi değerlendirildiğinde sisp latin veya karboplatin-pemetreksat kullanılan 3 (%18.7) hastada grade 3-4 diyare, bulantı kusma, nötropeni ve mukozit geliştiği saptandı. Üç hastanın kemoterapi öncesi kullanılması önerilen folik asit profilaksisini kullanmadıkları öğrenildi. Hastaların biri nötropenik ateş nedeniyle exitus oldu ancak diğer iki olgu ağır derecede toksisiteyi olmasına karşın tamamen düzeldi. Gelişen diğer toksisite-lerin genellikle grade 1 ve 2 düzeyinde olduğu görüldü. Sisp latin veya karboplatin-gemsitabine bazlı kemoterapi uygulanan olgular değerlendirildiğinde ise olguların 4'ünde (%13.7) ağır düzeyde trombo- sitopeni geliştiği saptandı. 2 (%6) olguda ise sisp latine bağlı nefropati saptandı. Saptanan diğer toksisite-lerin genellikle grad 1 ve 2 düzeyinde olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Mezotelyoma dünyanın bazı bölgelerinde halen çok sık görülmesi, olguların çoğunluğuna geç hastalık döneminde tanı konması ve tedavi yanıtlarının halen çok düşük olması nedeniyle önemini korumaktadır. Dünya'da mezotelyomanın en sık görüldüğü ülkeler; Avustralya, Hollanda, İngiltere, Belçika ve Amerika'dır. Bu ülkelerde mezotelyoma görülme oranı yılda 20/milyon olgunun üzerindedir.^{10,11} Daha az sıklıkla görülen ülkeler ise Yeni Zelanda, İtalya, Almanya, Fransa ve İskandinav ülkeleridir.¹² Bu ülkelerde mezotelyoma görülme oranı yılda 11-20/milyon arasında yeni olgudur. Türkiye'de mezotelyoma olguları özellikle iki bölgede daha sık görülmektedir; iç Anadolu ve güneydoğu Anadolu bölgeleri. Güneydoğu Anadolu bölgesinde periton mezotelyoması ile ilgili veri bulunmamaktadır ancak Şenyiğit ve ark.'nın¹³ 2000 yılında yaptıkları çalışmada güneydoğu Anadolu bölgesinde plevral mezotelyoma sıklığını milyonda 22.4 olarak saptamışlardır. Olguların önemli bir kısmını kırsal kesimde yaşayan olgular oluşturmaktadır ve erkek bayan oranına bakıldığında oran 1.3 olarak saptanmıştır. Bizim olgularımızda çoğunlukla kırsal kesimden

başvuran vakalardır. Bizim hastalarımızın büyük çoğunluğunu plevral mezotelyoma vakaları oluşturmaktadır, erkek bayan oranına bakıldığında 1.25'dir ve Şenyiğit ve ark çalışmasındakine benzerdir. Ancak literatürde tüm dünyada plevral mezotelyoma olgularında genellikle erkek hasta sayısı fazladır fakat bizim olgularımızda erkek kadın oranı birbirine yakındır.¹⁴⁻¹⁷

Peritoneal mezotelyoma en sık görülen 2. mezotelyoma tipidir. Peritoneal mezotelyoma ilk olarak 1908 yılında Miller and Wynn tarafından tanımlanmıştır. Asbest maruziyetinin artması ile görülme oranı artmıştır. Görülme oranı Amerika'da yılda 1-2/milyonda yeni vakadır. Türkiye'de ise bununla ilgili sağlıklı bir veri bulunmamaktadır. Ancak tüm mezotelyomalar içinde %30 oranında görülmektedir. Bizim olgularımızda %33'ünü periton mezotelyoma vakaları oluşturmaktadır.¹⁸ İzole perikardial mezotelyoma literatürde nadiren tariflenmiştir. Oldukça agresif bir klinik seyir vardır.¹⁹ Bizim olgularımızda ikisinde perikardial mezotelyoma saptanmıştır. İki olguda da agresif bir klinik seyir saptanmıştır.

Mezotelyomada olguların çoğunluğunu geç dönemde tanı alan cerrahiye uygun olmayan vakalar oluşturmaktadır. Olguların önemli bir kısmını plevral mezotelyoma oluşturduğundan çalışmaların çoğunluğunu plevral mezotelyoma olgularını içerir. Plevral mezotelyoma olgularında tedavi yaklaşımı diğer mezotelyoma tiplerine göre daha iyi standartize edilmiştir. Periton ve perikard mezotelyoması olgularında da benzer tedavi yaklaşımları izlenmektedir. Mezotelyomada son yıllarda multimodal tedavi yaklaşımı kullanılmaktadır. Küratif cerrahi uygulanmayan olguların çoğunluğuna cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır. Cerrahi uygulanmayan ileri evre vakalarda ise tedavinin temelini palyatif amaçlı kemoterapi oluşturmaktadır. Tek ajanlı kemoterapetik ajanlar geçmiş yıllarda kullanılmış ancak yanıt oranları %20'nin altında bulunmuş ve ortalama sağ kalım faydası sağlamadıkları saptanmıştır. Tek ajanlı tedaviler arasında en etkinin sisp latin olduğu görülmüştür.²⁰ Yeni jenerasyon kemoterapetik ajanlarından birçoğu mezotelyomada denenmiştir. Bunlar arasında etkinlikleri gösterilmiş olanlar; gemsitabine, vinorelbine, pemetreksat ve raltitreksat'tır. Yeni jenerasyon ajanlardan paklitaksel ve dosetakselin etkinlikleri göz-

terilememiştir.^{21,22} Byrne MJ ve ark yaptıkları faz II çalışmada sisplatin-gemcitabine etkinliğini %48 olarak saptanmıştır.²³ Literatürde sisplatin ve anti-metabolit ajanların (pemetreksat ve raltitreksat) etkinliğini gösteren 2 büyük çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki; Vogelzang ve ark 448 yeni tanı plevral mezotelyoma olgusunda sisplatine-pemetreksatın sisplatin ile karşılaştırıldığında yanıt oranları sırasıyla; %41.3 ve %16.7 olarak saptanmıştır (p < 0.0001).²⁴ Van Meerbeeck JP ve ark 250 plevral mezotelyomalı hastada raltitrexed-cisplatin ve sisplatin karşılaştırıldığında yanıt oranları sırayla 23,6 vs 13.6 p < 0.056.²⁵ Bizim palyatif amaçlı tedavi edilen olgularımızın tedavi yanıtları değerlendirildiğinde sisplatin (carboplatin)-gemcitabine uygulanarda tedavi yanıtı %26 iken sisplatin (carboplatin)-pemetreksat uygulanan hastalarda yanıt oranı %31.5 olarak saptanmıştır. Pemetreksat-platin uygulanan olgularımızın yanıt oranları Vogelzang ve ark. çalışması ile karşılaştırıldığında ve gemcitabine-platin uygulanan hastalarımızın yanıt oranları Byrne ve ark faz II çalışması ile karşılaştırıldığında tedavi yanıtlarımızın oldukça düşük olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Mezotelyoma Türkiye’de bazı bölgelerde çok daha sık görülmektedir ve bu bölgelerde önemini korumaktadır. Erken evre olgularda mutlaka multimodal tedavi yaklaşımlarını uygulamak gerekir. Mezotelyoma olgularında kemoterapi çoğunlukla palyatif amaçlı uygulanmaktadır. Ancak literatürdeki yanıt oranları yeni tedavi seçenekleri ile dahi oldukça düşük iken bizim olgularımızın yanıtları literatürden belirgin olarak daha düşüktür. Palyatif amaçlı kemoterapi uygulanacak vakaların tedavi yanıtlarının düşük olması nedeniyle bu olguların çok dikkatli seçilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

REFERANSLAR

1. Raptopoulos V. Peritoneal mesothelioma. Crit Rev Diagn Imaging 24: 293-328,1985.
2. Sivirikoz MC, Yildirim H, Tulay MC, et al. Local Pleural Malignant Mesothelioma. Türkiye Klinikleri J Med Sci 27: 800-801, 2007.
3. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. Chest 107(suppl): 332-334, 1995.

4. Selcuk ZT, Coplu L, Emri S, et al. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey: Analysis of 135 cases Chest 102: 790-796, 1992.
5. Nishimura SL, Broaddus VC. Asbestos-induced pleural disease. Clin Chest Med 19: 311-329, 1998.
6. Turler A, Monig SP, Raab M. Problems in diagnosis and therapy of malignant pleural mesothelioma. Med Klin 92: 101-105, 1997.
7. Sahin AA, Coplu L, Selcuk ZT, et al. Pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey: CT findings in 84 patients. AJR 161: 533-537, 1993.
8. Yazicioglu S. Pleural calcification associated with exposure to chrysotile asbestos in Southeast Turkey. Chest 70: 43-47, 1976.
9. Yazicioglu S, Ilcayto R, Balcı K, et al. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolite dust. Thorax 35: 564-569, 1980.
10. Burdorf A, Jarvholm B, Englund A. Explaining differences in incidence rates pleural rates of mesothelioma between sweden and Netherlands. Int J Cancer 113: 298-301, 2005.
11. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos. Ind Health 45: 379-387, 2007.
12. Bianchi C, Bianchi T. Geography of mesothelioma: An overview. In: CD of Annals of the global Asbestos congress, November 19-21, 2004.
13. Senyigit A, Babayigit C, Gokirmak M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the southeast of Turkey. Respiration 67: 610-614, 2000.
14. Schwartz DA. New developments in asbestos-induced pleural disease. Chest 99: 191-8, 1991.
15. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, et al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura: Diagnosis and survival in 92 cases. Cancer 58: 1540-1551, 1986.
16. Brenner J, Sordillo PP, Magill GB. Malignant mesothelioma of the pleura: Review of 123 patients. Cancer 49: 2431-245, 1982.
17. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, et al. Malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 12: 972-981, 1998.
18. Raptopoulos V. Peritoneal mesothelioma. Crit Rev Diagn Imaging 24: 293-328, 1985.
19. Santos C, Montesinos J, Castañer E, et al. Primary pericardial mesothelioma. Lung Cancer 60: 291-293, 2008.

20. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 38: 111-121, 2002.
21. Van Meerbeeck J, Debruyne C, van Zandwijk N, et al. Paclitaxel for malignant pleural mesothelioma: A phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 74: 961-963, 1996.
22. Vorobiof DA, Rapoport BL, Chasen MR, et al. Malignant pleural mesothelioma: A phase II trial with docetaxel. *Ann Oncol* 13: 412-415, 2002.
23. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: A phase II study. *J Clin Oncol* 17: 25-30, 1999.
24. 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* 21: 2636-644, 2003.
25. 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 Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 23: 6881-6889, 2005.

Yazışma Adresi

Yard. Doç. Dr. Timuçin ÇİL
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
21280, Diyarbakır
TÜRKİYE

Tel: (+90.412) 248 82 33
Faks: (+90.412) 248 84 40
e-mail: drtimcil@dicle.edu.tr