

Ege Üniversitesi Hastanesi malign plevral mezotelyoma hastalarının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and general survival characteristics of malignant pleural mesothelioma patients in Ege University Hospital

Ayşe Gül Ergönül¹ ID, Tevfik İlker Akçam¹ ID, Ali Özdiş¹ ID, Kutsal Turhan¹ ID, Alpaslan Çakan¹ ID, Deniz Nart² ID, Serdar Özkök³ ID, Erdem Göker⁴ ID, Ayşe Caner⁵ ID, Gürsel Çok⁶ ID, Ufuk Çağırıcı¹ ID

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Kanserele Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

⁶Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Malign plevral mezotelyoma (MPM) kötü prognozlu ölümcül bir hastalıktır. MPM için ortalama sağ kalım 4-18 ay arasında değişmektedir. MPM'de tüm tedavilere rağmen yüksek mortalite görüldüğünden, elimizdeki bilinen tüm tedaviler hastalara uygulanabilmektedir. Bu nedenle tümör evresine, hasta performansına, histolojik alt tipine göre; cerrahi, kemoterapi, radyoterapiyi içeren multimodal tedavi rejimleri söz konusu olmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanındaki 1992-2017 yılları arası 241 malign plevral mezotelyoma hastasının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri istatistiksel açıdan global sonuçlarla karşılaştırılacak ve malign plevral mezotelyoma verileri değerlendirilecektir.

Bulgular: Kayıtlı toplam 240 hastanın 154'ü (%64) erkek, 86'sı (%36) kadındı. Yaş ortalaması 56 (19-78) idi. Sağ kalım değerlendirilmesinde yapılan tedavilerin sağ kalıma etkisine bakıldığında en iyi sonucun (ortalama sağ kalım 24 ay, beş yıllık yaşam %16, p<0.001) kombine tedavi ile sağlandığı görülmüştür. Patolojik alt grupların sağ kalıma etkisine bakıldığında (Grafik 5) epiteloid mezotelyoma alt tipinin de anlamlı olarak daha iyi yaşam süresi gösterdiği bulunmuştur (ortalama sağ kalım 24 ay, beş yıllık yaşam %15, p<0,001).

Sonuç: Malign mezotelyomada en başarılı sonuçlar kombine tedavilerle elde edilmektedir. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavinin beraber uygulanabildiği hastalarda sağ kalım uzamaktadır. Hasta sayısı arttıkça ve düzenli bir kayıt sistemi ile ilerleyen yıllarda daha sağlıklı sonuçlar verebileceğimizi düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Malign mezotelyoma, sağ kalım.

Abstract

Aim: Malignant pleural mesothelioma is a fatal disease with poor prognosis. Mean survival in mesothelioma varies between 4-18 months. Because of the high mortality rate despite all the treatments, all the known treatments can be applied to the patients. Therefore, according to tumor stage, patient performance, histological subtype; multimodal treatment regimens including surgery, chemotherapy and radiotherapy.

Yazışma Adresi: Ayşe Gül Ergönül
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-mail: mdaysegulcevik@yahoo.com

Materials and Methods: In this study, epidemiological and general survival characteristics of 241 malignant pleural mesothelioma patients in the database of Ege University Hospital between 1992 and 2017 will be compared statistically with global results and malignant pleural mesothelioma data will be evaluated.

Results: Of the total 240 patients enrolled, 154 (64%) were male and 86 (36%) were female. When the survival effect of the treatments was evaluated, it was seen that the best result (median survival 24 months, 5-year survival 16%, $p < 0.001$) was achieved with combined therapy. When the effect of pathological subtypes on survival was examined, it was found that epitheloid mesothelioma subtype showed significantly better survival.

Conclusion: The most successful results in malignant mesothelioma are obtained with combined therapies. Survival is prolonged in patients with chemotherapy, radiotherapy and surgical treatment. We believe that as the number of patients increases and with a regular registration system, we can achieve healthier results in the years to come.

Keywords: Malignant mesothelioma, survival.

Giriş

Malign plevral mezotelyoma (MPM) kötü prognozlu ölümcül bir hastalıktır (1, 2). Plevranın en sık görülen malign neoplazmi olmasına rağmen nadir ve agresif bir tümördür. Tüm dünyada ortalama yıllık mezotelyoma riski erkekler için 1,3/100000 yıl, kadınlar için 0,2/100000 yıl olarak bildirilmiştir (3, 4). MPM için ortalama sağ kalım 4-18 ay arasında değişmektedir. Özellikle erkek cinsiyet, düşük performanslı hastalar ve non-epiteloid histopatoloji durumlarında prognoz daha kötüdür (5). Malign plevral mezotelyoma etiyolojisinde bugün için iyi bilinen iki önemli etken, her biri mineral lif olan asbest türevleri veya erionite ile temastır (2, 6). Günümüzde bu mineraller ile temas dünya üzerinde değişiklik göstermekle beraber devam etmektedir. Bu sebeple önümüzdeki yıllarda MPM insidansında artış ihtimali bulunmaktadır. MPM'de tüm tedavilere rağmen yüksek mortalite görüldüğünden, eldeki tüm tedaviler hastalara uygulanabilmektedir. Bu nedenle tümör evresine, hasta performansına, histolojik alt tipine göre; cerrahi, kemoterapi, radyoterapiyi içeren multimodal tedavi rejimleri söz konusu olmaktadır. Bu tedavilerin hastaların prognozlarına olumlu katkı yaptıkları gösterilmiştir (7). Bu tedaviler ile beraber gelecek dönemde alternatif olarak hedefe yönelik immunoterapi için çalışmalara başlanmıştır (8). *International Mesothelioma Interest Group (IMIG)* cerrahi makroskopik tam rezeksiyon ve mikrometastatik hastalığın kontrolü MPM multimodal tedavisinde çok önemli bir rol oynadığını belirtmektedir (9). Yine Wald ve Sugarbaker (10) MPM için

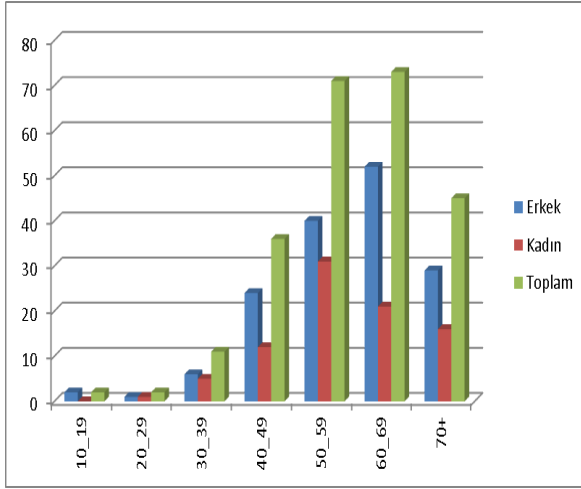
multimodal tedavi protokolünün bir parçası olarak cerrahi makroskopik rezeksiyonun sağlanmasının önemini vurgulamışlar ve sağ kalımı belirgin şekilde uzatmanın önemli bir seçeneği olduğunu belirtmişlerdir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH) veri tabanındaki 1992-2017 yılları arası 241 malign plevral mezotelyoma hastasının epidemiyolojik ve genel sağ kalım (GSK) özellikleri istatistiksel açıdan global sonuçlarla karşılaştırılacak ve EÜH malign plevral mezotelyoma verileri değerlendirilecektir. EÜ Kanslerle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM)'nin özel eğitilmiş ve sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından 1992-2016 yılları arasında, EÜH'nde 240 malign plevral mezotelyoma kaydı yapılmıştır. Sınıflandırmalarda ve sağ kalım analizlerinde SEER verileri göz önüne alınmıştır. CANREG 4 programı ile kaydedilen veriler SPSS programına aktarılmış, istatistik analizde Ki-kare yöntemi ve doğrusal modellemeler yapılmış, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

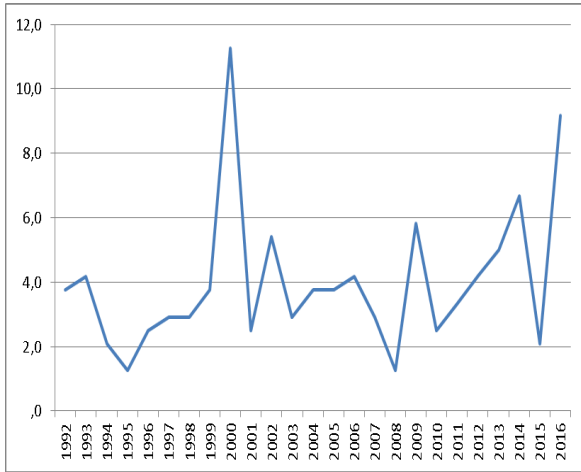
Bulgular

Kayıtlı toplam 240 hastanın 154'ü (%64) erkek, 86'sı (%36) kadındı. Yaş ortalaması 56 (19-78) idi. Yaş dağılımına bakıldığında hastaların çoğunu (%60) 50 – 69 yaş aralığındaki hastalar oluşturmaktaydı (Şekil-1).



Şekil-1. Yaş dağılımı.

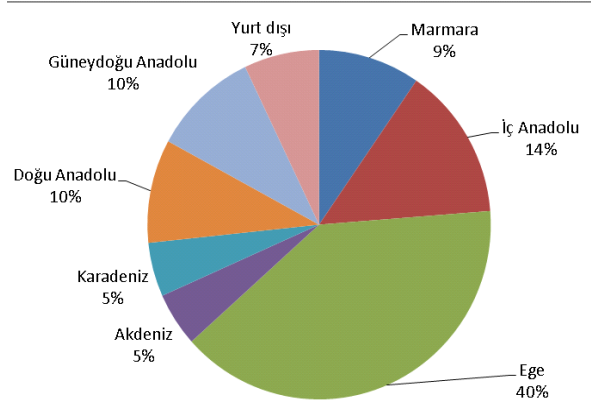
Hastalığın yıllar içinde dağılımı değerlendirildiğinde en fazla malign mezotelyoma tanısının 2000 yılında (%11) olduğu, bunu da 2016 yılının (%9,2) izlediği görüldü (Şekil-2).



Şekil-2. Yıllara göre dağılımı.

Malign mezotelyoma asbest maruziyeti ile ilişkili olduğundan ve bölgesel endemik olduğundan hastaların doğum yerlerine göre dağılıma bakıldığında çoğunluğun Ege bölgesinde (Denizli, Kütahya, Afyon) (%40) olduğu bunu İç Anadolu (%14) ve Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinin (%10-%10) izlediği görüldü (Şekil-3).

Histopatolojik dağılıma bakıldığında epitelioid mezotelyoma %26,7, sarkomatoid mezotelyoma %6,3, alt tipi belirlenmemiş mezotelyoma %48,3 olarak hesaplanmış olup, geri kalan mezotelyal plevral hastalık tanısı %18,8 olarak bulunmuştur. Histopatolojik değerlendirmenin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

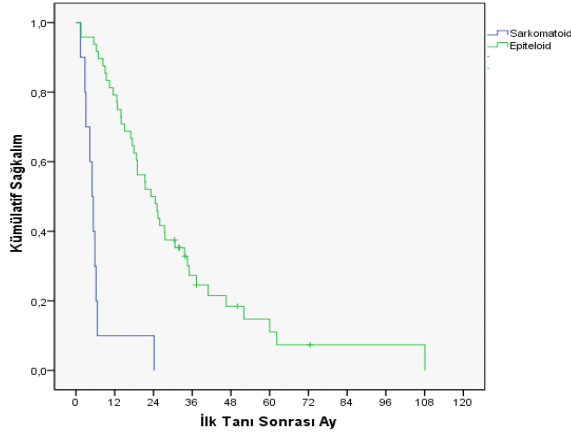


Şekil-3. Bölgelere göre dağılımı.

Tablo-1. Evrelere ve cinsiyete göre dağılımı.

Evre	Erkek	Kadın	Toplam
Lokal	15	10	25
Lokal İleri	27	10	37
Metastatik	28	17	45
	70	37	107

Hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde evre 1 ve 2 lokal, evre 3 lokal ileri, evre 4 metastatik hastalık olarak gruplandırıldı. Yirmi beş (%23,4) hasta lokal, 37 (%34,6) hasta lokal ileri, 45 (%42,1) hasta metastatik hastalık grubundaydı. Evrelerin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir. Uygulanan tedavilere baktığımızda 112 (%34,5) hastanın herhangi bir tedavi kaydına ulaşamadık, bu hastaları tedavi almadı olarak değerlendirdik. Hastaların %27,9'u tekli tedavi almış olup (sadece kemoterapi veya sadece radyoterapi) %25,4'üne kombine tedavi yaklaşımları uygulanmıştır. Bu verilerin hastaların başka merkezlerde aldığı tedavileri içermemesinin tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde tam bir standart sağlamadığını düşünmekteyiz. 2010 yılından itibaren intraplevral sıcak kemoterapi uygulanan hastalar da tedavi grubuna dahil edilmiştir. Sağ kalım değerlendirilmesinde yapılan tedavilerin sağ kalıma etkisine bakıldığında en iyi sonucun (ortalama sağ kalım 24 ay, beş yıllık yaşam %16, p<0,001) kombine tedavi ile sağlandığı görülmüştür. Patolojik alt grupların sağ kalıma etkisine bakıldığında (Şekil-5) epitelioid mezotelyoma alt tipinin de anlamlı olarak daha iyi yaşam süresi gösterdiği bulunmuştur (ortalama sağ kalım 24 ay, 5 yıllık yaşam %15, p<0,001).



Şekil-4. Histopatolojik tipe göre sağ kalım.

2010 yılından itibaren yapılmaya başlanan intraplevral sıcak kemoterapi uygulamasının dahil olduğu kombine tedavilerin daha uzun yaşam süresi sağladığı ancak istatistiksel anlam sağlamadığı görülmüştür (ortalama sağ kalım 27,8 ay, 5 yıllık yaşam %28, $p < 0,005$).

Tartışma

Malign mezotelyoma, plevra, periton, perikart veya tunika vajinalis'ten gelişebilen, mezotel hücrelerinden köken alan mezotelyal örtünün primer malign tümördür. Mezotelyoma olgularının büyük çoğunluğu (%90) plevrada görülür (1, 2). Malign Plevral Mezotelyoma etyolojisinde bugün için iyi bilinen iki önemli neden, her ikisi de mineral lif olan asbest veya erionite ile temastır (1, 11). MPM'de hastalığın cins ve yaş dağılışı, latent süre, temas süresi, temas dozu, eşik değer gibi epidemiyolojik özellikleri temas şekli ile yakından ilişkilidir. Türkiye'de mesleki asbest temasının boyutu yeterince bilinmemesine karşın, çevresel-kırsal alanda asbest teması ile ilgili oldukça kapsamlı çalışmalarla oluşturulmuş güçlü bir bilgi birikimimiz vardır. Türkiye kırsal alanında asbest temasını detaylarıyla belirleyecek Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı çalışmalarının ilk verilerine göre ülkemizde 336,000 kişinin en az 20 yıl süreyle kırsal alanda asbest ile teması olduğunu, yaklaşık 88,000 kişinin de hala kırsal alanda temasa devam ettiği öngörülmektedir (12). Çalışmamızda erkek cinsiyette iki kat daha fazla, yaş aralığı olarak da en yoğun 50 – 69 yaş aralığında hastalık görülmüştür. Ülkemizde doğal asbest maruziyeti yoğun olduğu için bölgelere göre hasta dağılımımıza baktığımızda hastalarımızın çoğunluğunun İç Ege bölgesinde

doğup büyüdüklerini gördük. Hastanemizin bu bölgenin en büyük hastanesinin olması ve yakın çevreden gelen hasta sayısının çokluğunun da bunda bir etken olduğunu düşünüyoruz. Ancak İç Ege bölgesinde de asbest bulunan bölgeler olduğunu biliyoruz. Ülkemizdeki en yoğun asbest maruziyeti İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri olmakla birlikte bizim çalışmamızda bu bölgelerden gelen hasta sayısı ikinci sıradaydı.

Mezotelyomanın alt tipleri olan epiteloid, sarkomatoid ve bifazik patolojiler de sağ kalımı etkileyen faktörlerden biridir. Sarkomatoid ve bifazik mezotelyomanın beş yıllık sağ kalımı yoktur. Çalışmamızda da epiteloid tipin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi sağ kalıma sahip olduğunu belirledik.

MPM'da evre, tedavi şekli ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Bugüne kadar birçok evreleme sistemi önerilmiş olmasına karşın prognozla olan uyumları yeterli bulunmadığından evreleme konusundaki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (13). MPM için günümüzde en yaygın kullanılan evreleme sistemi 1994'te *International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) ve *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) sponsorluğunda yapılan bir çalışmada tartışılıp üzerinde fikir birliğine varıldıktan sonra *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) ve *Union International Contre le Cancer* (UICC) tarafından da onaylanan tümör–nod–metastaz (TNM) bazlı IMIG evreleme sistemidir. Biz de çalışmamızdaki hastaları TNM sistemine göre evreleyip kendi içinde lokal, lokal ileri ve metastatik olarak üç gruba ayırarak inceledik ve erken evre hastalıkta beklendiği gibi sağ kalımın daha iyi olduğunu gördük. Malign mezotelyomada en başarılı sonuçlar kombine tedavilerle elde edilmektedir. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavinin beraber uygulanabildiği hastalarda sağ kalım uzamaktadır (7).

Sonuç

Çalışmamız uzun bir zamanı içeren tek hastane verilerinden elde edildiği için tedavi uygulamaları konusunda bir standart sağlanamamıştır. Hastaların takibi boyunca başka hastanelerde aldıkları tedaviler incelenememiştir. Buna rağmen kombine tedavi uygulanan hastaların sağ kalımı daha uzun bulunmuştur. Sıcak kemoterapi

uygulanmasının intraplevral uygulanmasıyla birlikte daha uzun sağ kalımlar alınmaya başlanmıştır (2). Son 10 yıl içinde uygulamaya başladığımız cerrahi sonrası intraplevral sıcak kemoterapi uygulaması bizim hastalarımızda da literatürle

uyumlu olarak sağ kalımı uzatmıştır. Hasta sayısı arttıkça ve düzenli bir kayıt sistemi ile ilerleyen yıllarda daha sağlıklı sonuçlar verebileceğimizi düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–08.
2. Okabe K. Intraoperative intracavitary hyperthermic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *AnnTranslMed*. 2017;5:233.
3. Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. Eskişehir: ESOGÜ-APKAM; 2014.
4. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. Philadelphia: Saunders, 1994:2222-30.
5. Steele JP, Klabatsa A, Fennell DA, et al: Prognostic factors in mesothelioma. *Lung Cancer* 2005;49(Suppl 1):49-5.
6. Opitz I, Sigrist B, Hillinger S, et al. Taurolidine and povidone-iodine induce different types of cell death in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2007;56:327-36.
7. Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, et al: Mesothelioma in the United States: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol* 2016;8:743-50.
8. Maggioni C, Barletta G, Rijavec E, et al: Advances in treatment of mesothelioma. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1197-205.
9. Rusch V, Baldini EH, Bueno R, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:909-10.
10. Wald O, Sugarbaker DJ. Perspective on malignant pleural mesothelioma diagnosis and treatment. *Ann Transl Med* 2016;4:120.
11. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 491-6.
12. Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı. Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu; 2013.
13. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura: Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15–24.
14. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122–8.