

TEDAVİ

Bazı klinikler, DMPM tedavisinde sadece destek tedaviyi yeterli görmektedir. Ancak önümüzdeki 30 yıl için 200,000 civarında DMPM tanılı olgunun tedavi bekleyeceğini dikkate alınarak tedavi konusunda artık çok ciddi mesafeler alınmış, hastalarda çeşitli tedavi alternatifleri ile oldukça iyi sağkalımlar temin edilebilmiştir.

Bugüne değin DMPM tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, kombine tedavi seçenekleri denenmiştir. Son 10 yılda fotodinamik tedavi, gen tedavisi gibi yeni-umut verici çalışmalar da halen sürmektedir.

Cerrahi tedavi:

DMPM lokal bir hastalık olup, hastalığın terminal dönemine değin tümör lokal invazyonla yayılır (98). Hastaların büyük çoğunluğu lokal tümör tutulumları nedenli solunum yetmezliği veya pnömoniden kaybedilmekte, yaklaşık %10'u ise perikart veya miyokart tutulumuna bağlı nedenlerle kaybedilmektedir (98). Hastalığın bu özelliği nedeniyle lokal kontrolü sağlayacak yöntemlerin geliştirilmesi, hastalığın tedavisinde önemli bir aşama olarak kabul edilmektedir.

DMPM'da uygulanan cerrahi yöntemler, "şikayet giderici (plörodezis ve kısmi plörektomi*)" ve "tedavi amaçlı (tam plörektomi ve radikal ekstraplevral pnömonektomi**)" olarak sınıflandırılırlar. Bütün bu yöntemler arasında en uzun sağkalımın "radikal ekstraplevral pnömonektomi" ile elde edildiği bildirilmektedir (99). (Not: *Plörektomi plevranın sıyrılıp çıkarılması, **Pnömonektomi akciğerin çıkarılması demektir.)

Şikayet giderici cerrahi yöntemlerden "plörodezis" plevra yaprakları arasına talk gibi bir irrite edici madde verip yaprakları yapıştırmak esasına dayanır, böylece sıvı oluşacak boşluk kalmaz. "Kısmi plörektomi"de ise plevra zarı ve zarın üstündeki tümör çıkarılmaya çalışılır. Ancak bu uygulamada tümörün tamamen çıkarılması mümkün olmamaktadır ve genellikle zor yerlerdeki bazı görülebilen tümör odakları geride kalır. Tedavi amaçlı cerrahi yöntemlerden "tam plörektomi" de ise, görülen tümörün tamamı çıkarılmaya çalışılır, fakat akciğer parçaları arasına girmiş tümör yayımlarının tamamen çıkarılması teknik nedenlerle mümkün değildir. "Ekstraplevral pnömonektomi"de ise plevral zarfla birlikte akciğer, perikart ve diyafram tamamiyle çıkarılır (100). Bu yöntemde makroskopik tümör bırakılmaz. Mikroskopik tümör odakları mevcut kalabilir.

Ekstraplevral pnömonektomi tekniği:

Ekstraplevral pnömonektomi, plevra, akciğer, aynı taraftaki hemidiyafram ve perikartın blok olarak kesilip çıkarılması demektir. Uzun bir göğüs duvarı kesisini takiben, altıncı kaburga kesilerek çıkarılır. Diyafram ve perikartın tekrar prostetik materyal ile yapılması gerekmektedir. Perikart için "Dexon" veya sığır perikartından üretilen "perikardiyel membran" kullanılabilir. Diyafram ise

politetrafloroetilen yama ile rekonstrükte edilir. Göğüs içerisi iyice yıkandıktan sonra tüp yerleştirilerek kapatılır (100).

Ekstraplevral pnömonektomi sonuçları:

İlk Kuzey Amerika serilerinde ekstraplevral pnömonektomi ameliyata bağlı ölüm oranı %10-15 arasında değişirken, sakatlık oranı %30-40 civarında idi (108,109). Halbuki bugün için ameliyata bağlı ölüm oranı % 3.8' dir (99). Bu hastalara ameliyatın ardından postoperatif olarak yüksek doz radyoterapi (54 Gy) ve kemoterapi uygulanmış (110) ve bu serilerde sağkalım süresi diğer tüm hasta gruplarından uzun bulunmuştur. Fakat ekstraplevral pnömonektomi ile diğer yöntemleri birbiriyle karşılaştıran randomize bir çalışma olmadığı için radikal cerrahinin sağkalıma katkısına ilişkin savlar sadece bu yöntemin uygulandığı bir kaç seriden çıkarılabilmektedir.

Literatüre göre MPM'nin cerrahi tedavisinde konsensus sağlandığı kabul edilen klinik durumlar:

- Preoperatif hastanın incelenmesi:

Ekstraplevral pnömonektomi veya total plörektomi açısından hastanın incelenmesinde olağan olarak akciğer filmi, toraks tomografisi, toraks manyetik rezonansı, ekokardiyogram, solunum fonksiyon testi, kan gazı analizi, gerekirse perfüzyon sintigrafisi ve kan değerlerinin incelenmesi gerekir. 65 yaşın üstündeki, Karnofsky skoru 70'in altında, kalp ejeksiyon fraksiyonu % 45'ten az, kan gazında pO₂ <65 mmHg veya pCO₂ >45 mmHg, rezeksiyon sonrası FEV₁'i 1lt' nin altında olan hastalarda bu cerrahi girişimler kontraendikedir (99,110,111). Evreleme açısından IMIG evrelemesine göre (Evre IV) T4 veya N3 veya M1'in bulunduğu durumlarda radikal cerrahi (ekstraplevral pnömonektomi veya total plörektomi) düşünülmez. Total veya parsiyel plörektomi de solunum fonksiyonunun düşük olması kontraendikasyon değildir.

- Mediastinal lenfadenopatinin değerlendirilmesi:

Metastatik hiler veya ipsilateral mediastinal lenfadenopati cerrahi açısından kontraendikasyon değildir. Fakat evreleme sistemlerine göre mediastinal lenf nodu metastazı yaşam süresi açısından olumsuz bir bulgudur.

- Ekstraplevral pnömonektominin yapılacağı durumlar:

Yukarıda belirtilen kontraendikasyonlar yoksa ve IMIG sistemine göre Evre Ia, Ib ve II olan hastalarda ekstraplevral pnömonektomi yapılması gerekir. Evre III (Herhangi bir T3 veya N1, N2) olan hastalarda ise ekstraplevral pnömonektominin tedavideki yeri tartışmalıdır. Bu klinik durumda hasta bazında karar vermek gerekir.

- Tam plörektominin yapılacağı durumlar:

Yukarıda belirtilen kontraendikasyonlardan yaş, solunum fonksiyon testi ve kangazı sınır değerlerinin mevcut bulunduğu durumlarda total plörektomi veya diğer paliyatif yöntemler tercih edilmelidir. Sağkalımın uzayacağı düşünülen durumlarda (IMIG Evre Ia, Ib ve II) total plörektomi tercih edilmelidir.

- Kısmi plörektomi veya plörodezis yapılacağı durumlar:

Kısmi plörektomi veya plörodezis DMPM'ye bağlı plevral sıvı kontrolünde uygulanabilir. Parsiyel plörektomi sıklıkla tanı amaçlı yapılan videotorakoskopik cerrahi veya mini-torakotomi sırasında yapılır. Plörodezis ise tüp torakostomi sonrasında uygulanır. Radikal cerrahi için medikal kontraendikasyonu olan veya IMIG evreleme sistemine göre Evre IV tümörü olan ve plevral efüzyonun kontrol altına alınamadığı durumlarda plörodezisi sağlamak amacıyla parsiyel plörektomi veya plörodezis yapılmalıdır.

Kemoterapi:

Kemoterapide hedeflenen amaç, sitotoksik (hücre öldüren) bir ajanı damardan vererek yayılan tümör hücrelerinin sayısını azaltmaktır.

Mezotelyoma'da hastalığın tedavisinde çok farklı kemoterapötikler tek ajan ve kombine ajanlar olarak uygulanmıştır. Tedavide etkili olduğu bildirilen en aktif ajanlar cisplatin, pemetrexed veya raltitrexed kombinasyonlarıdır. Ayrıca cisplatin ile gemcitabine kombinasyonu da kısmen etkili bulunmuştur (115). Bu kombinasyonlar günümüze yapılan çalışmalar içinde en yüksek cevap oranının alındığı kombinasyon olduğundan standart tedavi şeması olarak kabul edilmektedir (118, 119). Yeni ilaçlar mezotelyoma tedavisinde ciddi ümitler vaat etmektedir.

İntrakaviter kemoterapi:

Daha yüksek dozda lokal kullanımı sağlanması ve daha az toksisiteye sahip olması ek avantajları olmasına karşın sonuçlar pek yüz güldürücü değildir. Peritoneal mezotelyoma ve over kanserinde ümit verici sonuçlar bildirilmesine karşın sisplatin ve diğer ajanların intraplevral uygulanması ile alınan sonuçlar henüz pek yüz güldürücü değildir (112). Sisplatin bu endikasyonda en sık uygulanan ajan olmasına karşın plevral mezotelyomadan ziyade peritoneal mezotelyomada faydalıdır (113). Sonuçta bu tedavi yönteminin erken evre vakalarında veya tümörün tümünün cerrahi işlemlerle alındığı vakalarda cerrahiye ek olarak uygulanabileceği bildirilmiştir (117).

Radyoterapi:

Tedavi amaçlı eksternal radyoterapinin geniş bir alana uygulama gereği vardır, bu nedenle doz oldukça yüksek olmalıdır; dolayısıyla yan etki oranı yüksek, toleransı zordur; antitümöral duyarlılık da iyi değildir. Bugünkü bilgilerimize göre bu tümörün tedavisinde tek başına radikal radyoterapi uygulama önerisi halen yoktur. Ancak radyoterapi, diğer tedavi seçenekleri ile kombinasyonda kullanılabilir.

Eksternal radyoterapi, bugün için DMPM'da üç amaçla kullanılır: Bunlardan ilki ağrı kontrolü amacıdır. İkincisi invaziv işlem bölgelerine verilerek tümörün

lokal yayımını engellemek, üçüncüsü ise cerrahi ve kemoterapiye kombine olarak kullanılmasıdır (13,34,123). Lokal göğüs duvarı kitlelerinde de kitle üzerine radyoterapi verilebilir. Her iki durumda da başarı oranı % 50 civarındadır (125-127). Lokal bası bölgelerine (vena kava superior veya özefagus) semptomatik nedenle radyoterapi uygulamalarının bir yararı saptanmamıştır.

İntraplevral radyoterapi de bu tümör için cazip gelen tedavi uygulamalarından biridir. Henüz bu konuda bir-iki çalışma vardır; seçilmiş cerrahi sonrası olgularda kısmi bir yararının olabileceği umut edilmektedir.

Kombine tedavi:

Cerrahi tedavi başlığı altında kısmen değinildiği gibi, son yıllarda cerrahi tedavi ile kombine kemoterapi ve radyoterapinin yaşam süresini en fazla uzattığı belirtilmektedir (128). Literatürde cerrahi tedavi verilen ve değerlendirilen hasta sayısı halen 1,000 civarındadır ve randomize kısıtlı hasta ile yapılmış tek bir çalışma vardır. Bu hastalarda hem işlem, hem de hasta özellikleri heterojen olduğu için, sonuçlar hakkında henüz yeterli kanaat yaygın olarak oluşmamıştır. Ayrıca cerrahi yöntemleri kendi içinde kontrol eden çalışmalar da henüz yoktur. Dolayısıyla kombine tedavi için, bu aşamada, şunu söyleyebiliriz: Olguları tanı aşamasında bir bütün olarak alırsak, tanı aşamasında cerrahiye uygun erken evre, epitelyal tip, genç yaş, genel durumu iyi hastalarda kombine tedavi bazı merkezlerde önerilmektedir. Fakat hastaların bir kısmı tanı aşamasında cerrahiye uygun olmamakta, dolayısıyla bu hastalarda kemoterapi ve iyi destek tedavisi dışında seçenek kalmamaktadır. Öyleyse, yukarıda da değinildiği gibi, gerek kemoterapi, gerek diğer yeni tedavi seçenekleri DMPM'da ısrarla araştırılmalıdır.

Destek tedavisi:

DMPM' da destek tedavi şu ana başlık içerir: Ağrının kontrolü, plevral sıvının kontrolü, nefes darlığının kontrolü, beslenme ve diğer sorunların kontrolü. Hastalık, gerek etkin bir antitümöral tedavisinin olmaması, gerek epitelyal tipde kısmen uzun bir yaşam süresi göstermesi nedeniyle hemen her hasta için "iyi bir destek tedavisi" gerekli olmaktadır.

Ağrı kontrolünde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği basamaklı tedavi kullanılır. Yani önce normal analjezikler, yeterli olmazsa steroid olmayan antienflamatuar, yine yeterli olmazsa düşük doz steroid, antidepresan ve uyku ilacı desteği yapılır. Bu tedaviler yeterli olmazsa yüksek dozlara çıkılabilen ağızdan narkotik analjezikler ve nihayet parenteral narkotik analjezikler verilir. Bu tedaviye cevap vermeyen hastalarda ağrı kontrolü için interkostal blokajlar yada eksternal radyoterapi gerekebilir.

Sıvı kontrolünde genellikle talk veya tetrasiklin'in akciğer zarları arasına verilmesi ile plöredezis (plevra zarlarının yapıştırılması) yapılır. Ancak DMPM'da zamanla plevral aralık ortadan kalkacağı veya iyice daralacağı için masif plevral sıvı şansı azalır ve plöredezis ihtiyacı metastatik plevral sıvılarda olduğu kadar yüksek değildir.

Hem sıvı hemde zamanla göğüs duvarını içeriden çepeçevre saran tümörün oluşturduğu mekanik engel nedeniyle ortaya çıkan nefes darlığı, hemen her hastada uğraşılması gereken bir sorun olmaktadır. Bu lezyonların oluşum mekanizması nedeniyle yapılabilecekler kısıtlıdır. Ancak nefes darlığı için solunum egzersizleri ile adaptasyon yapılabilir. Ankiste ve korku-panik sorunları için benzodiazepin verilmesinin sakıncası yoktur. Sürekli nazal oksijen desteği ve terminal dönemde morfin ve midazolam subkutan infüzyonları kısmi destek sağlayabilir.

Nadir de olsa tümörün lokal yayımı nedeniyle ortaya çıkabilecek olan vena kava superior sendromu (boyunda damar tıkanıklığı) ve özefagus basısı gibi durumlarda lokal stentler kısmi yarar sağlayabilir.

Genellikle terminal döneme doğru belirginleşen terleme parasetamol, steroid olmayan antiinflamatuvarlar veya simetidine cevap verebilir. Öksürük yakınması santral baskılayıcılara cevap vermiyor ise nebulizör ile kontrollü doz lokal anestezikler nefes yoluyla verilebilir.

Yeni tedavi uygulamaları:

Malign mezotelyoma'nın tedavi uygulamalarında hastalığın yerleştiği ve geliştiği yer itibarı ile özgün yapısı, onu daima yeni tedavi uygulamalarına aday yapmıştır (113). Yeni arayışlar arasında beklentilere cevap verme potansiyeli olabilecek yöntemler; gen tedavisi, fotodinamik tedavi ve immünoterapi olarak sayılabilir.

Gen tedavisi:

Teorik olarak genetik defektlerin belirlendiği hastalıklarda, gen tedavisi ile, ya tamir genlerinin etkili olması ve bu defektleri tamir etmesi, yada hücre intiharının uyarılması ve tümör hücrelerin yok edilmesi beklenmektedir. Kanseler genetik defektlerin kesin olarak gösterildiği hastalıklardır. Ancak gen tedavisi konusunda hala çok şeye daha ihtiyaç duyulmaktadır.

Genetik mühendisliği çalışmaları ile tamir genleri üretilir ve bir vektöre yüklenir. Vektör olarak virüsler yada nonviral ajanlar kullanılmaktadır. Vektörler hedef hücre içerisine girerek nukleusta kromozomlar içerisinde DNA'yı etkiler ve transkripsiyon işlemini yeniden düzenlerler.

Malign mezotelyoma'da bu amaca yönelik olarak yapılan çalışmalarda, kullanılan rekombinant adenovirüslere, normalde memeli hücrelerinde bulunanlara benzemeyen herpes simpleks virüs thymidine kinase genleri (HSVtk) yüklenmiştir. İntraplevral uygulama ile malign mezotelyoma hücreleri ile temas ettirilen bu vektörler hücre içine girerek genetik yapı üzerinde etkili olmuşlardır. Normal memeli hücrelerine karşı nontoksik olan antiviral ganciclovir, HSVtk alan tümör hücrelerinde DNA polimerazın koruyucu fonksiyonunun ortadan kalkmasına bağlı olarak sitotoksik etki ile tümör hücrelerini yok etmiştir (133). Ancak bu çalışmalarda henüz standart oluşturacak tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir.

Fotodinamik tedavi:

Bu tedavi, tümör hücrelerini özel bir ışık dalgaboyuna hassas hale getirecek bir ilaç gerektirmektedir. Bu amaçla kullanılan hassaslaştırıcı maddeler normal dokulara oranla malign hücrelerde çok daha yüksek oranlarda tutulmaktadır. Hassaslaştırılan mezotelyoma hücreleri, kendileri için seçilmiş laser ışınına maruz kaldıklarında, bu ışınla hücre içindeki oksijen molekülleri reaksiyona girerler ve serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasına neden olurlar.

Fotodinamik tedavinin temelini serbest oksijen formlarının neden olduğu sitotoksik etkiler oluşturmaktadır. Bu tedavi şekli halen deneme aşamasındadır ve sonuçları tartışmalıdır.

Malign mezotelyoma'da hassaslaştırıcı ilaç olarak photofrin II ve meta-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC) gibi maddeler kullanılmaktadır (137). Uygulamada mezotelyoma hücrelerini hassaslaştıracak olan ilaç, ışınlamadan birkaç gün önce hastaya intravenöz yoldan uygulanır. Hassaslaştırıcı madde, cilt, akciğerler, mesane özofagus, baş-boyun ve beyinde de az miktarda tutulmaktadır. Bu bölgelere zarar vermemek için ışın lokal olarak malign hücrelerinin bulunduğu alana uygulanır. Mümkün olduğunca çok tümör dokusu cerrahi tedavi ile çıkartılırken, intraoperatif olarak hassaslaştırılmış plevraya özel dalgaboyundaki laser ışını uygulanır.

Fotodinamik tedavi erken evredeki mezotelyoma olgularında tercih edilmektedir. Fotodinamik tedavinin etkili bir şekilde uygulanması bazı faktörlere bağlıdır. Bu faktörler; hassaslaştırıcı ilacın dozu, ilaç uygulaması ile ışın uygulaması arasında geçen süre, ışın dalga boyu, akım hızı ve hücrelerdeki serbest oksijen formları gibi faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda 630 ile 652 nm arasında dalgaboyundaki laser ışığı etkili bulunmuştur. Her cm²'ye 30 J ışın uygulanması ve hassaslaştırıcı ilaç uygulaması ile ışın uygulaması arasında geçen sürenin 48 saat olması maksimum tolere edilen doz olarak belirlenmiştir (137).

İmmünoterapi:

İmmünoterapide amaç, malign mezotelyomaya karşı vücutta antitümör bir immün cevabı geliştirecek bir antijen vermektir. Sistemik ve intraplevral uygulamalar denenmiştir. Sistemik uygulamalarda Interleukin-2 (IL-2) ve interferon-gamma (IFN-γ) gibi teorik olarak etkili olması beklenen ajanlar kullanılmış ancak pratikte çok az etki, çok fazla yan etki görülmüştür.

İnaplevral uygulamalarda BCG etkisiz bulunurken IL-2 ve IFN-γ özellikle erken evredeki malign mezotelyomada etkili bulunmuş, %20 oranında tam ve kısmi cevap elde edilmiştir (138). İmmünoterapide kullanılan bu ajanlar mezotelyoma hücrelerinin büyüme ve gelişmesinde etkili olan IL-6 üzerine inhibitör etki ve makrofajlarla, sitotoksik T lenfositler üzerine uyarıcı etkiyle sonuç almaktadır (139). Son zamanlarda immünoterapide G-CSF gibi koloni stimulan faktörlerle çalışmalar devam etmektedir.

Tedavi kısmında, son söz olarak şunu söylememiz doğru olacaktır: Dünya genelinde 2030 yılına kadar ortaya çıkacak en az 200,000, ülkemizde en az 15,000 DMPM olgusu ile, sonrasında ortaya çıkması muhtemel çok sayıdaki olgu bu

hastalığa karşı tedavi ve erken tanıya yönelik araştırmaların çok yönlü bir şekilde yapılmaya devam edilmesini mutlaka gerekli kılmaktadır.