

İNTERFERONUN MALİGN MEZOTELYOMA OLGULARINDA SAĞKALIMA ETKİSİ

Ferah ECE*, Nuray ERDAL*, Mesut KOSKU*, Gökay GÜNGÖR*

* SSK Süreyyapaşa Göğüs, Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada malign plevral mezotelyoma (MPM) tanısı alan 35 hasta (11 kadın, 24 erkek) prospektif olarak incelendi. MPM tanısı için plevra biyopsisi (%57.1), torakotomi (%34.3), subkutan nodül biyopsisi (%5.7) ve transtorasik iğne aspirasyonu (%2.9) yapıldı. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'e dahil edilen 22 hastaya cisplatin + mitomycine-C ve grup 2'e dahil edilen 13 hastaya cisplatin + mitomycine-C + interferon $\alpha 2b$ (IF) tedavi protokolu (cisplatin 28 günlük kürün 1. gününde 60mg/m² IV, mitomycine-C 28 günlük kürün 1. gününde 6mg/m² IV, IF $\alpha 2b$ kürler arasında haftada 3 kez 6x10⁶ ünite sc) uygulandı. Bütün hastalarda KT sonrası semptomatik cevap, toraks bilgisayarlı tomografisinde objektif cevap ve sağkalım araştırması yapıldı. Her iki grup karşılaştırıldığında semptomatik cevapta ve objektif cevapta istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Dört hastada IF alımına bağlı olan nezle benzeri semptomlar ve hafif ateş görüldü. Grup 1'de median survi 10 ay olarak bulundu (%95 güvenilirlik aralığı [CI], 8.13-11.87), grup 2'de ise 14 ay idi (%95 [CI], 8.27-19.73). İstatistiksel olarak Log-Rank testi ile karşılaştırılan iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($z=0.23$, $p>0.005$). Sonuç olarak; cisplatin + mitomycin-C rejimine IF $\alpha 2b$ eklenmesinin, IF $\alpha 2b$ olmaksızın bu rejimi alan hastalar da incelendiğinde, sağkalıma anlamlı bir katkıda bulunmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Malign plevral mezotelyoma, kemoterapi, interferon.

(Solunum 2002;4:3-6)

SUMMARY

THE EFFECT OF INTERFERON IN THE SURVIVAL OF MALIGNANT MESOTHELIOMA PATIENTS

Thirty five patients (11 female, 24 male) with malignant pleural mesothelioma (MPM) were examined prospectively. Diagnosis of MPM was achieved via pleural biopsy (57.1%), thoracotomy (34.3%), biopsy of subcutaneous nodule (5.7%), or transthoracic needle aspiration (2.9%). Patients were divided randomly into group 1 and 2. Group 1 consisted of 22 patients who received cisplatin+mitomycine-C and group 2 consisted of 13 patients who received cisplatin+mitomycine-C+IF- $\alpha 2b$ (cisplatin 60 mg/m² IV on day 1 of 28 day cycle; mitomycine-C 6 mg/m² IV on day 1 of 28 day cycle; and IF- $\alpha 2b$ 6x10⁶ units sc three times a week between cycles). Objective response in computerized chest tomograph, symptomatic response, and survival rate have been examined in all patients. When we compared both groups, there were not statistically significant differences in symptomatic response and objective response to chemotherapy. We observed flu-like symptoms and mild fever in 4 patients which were related to IF administration. Median survival was 10 months (95% confidence interval [CI], 8.13 to 11.87) in group 1 and 14 months in group 2 (95% CI, 8.27 to 19.73). There was not statistical significance between two groups according to Log-Rank test ($z=0.23$, $p>0.005$). As a conclusion, addition of IF to cisplatin and mitomycine-C regimen did not show a significant improvement in median survival when compared with cisplatin+mitomycine-C regimen alone.

Key Words: Malignant pleural mesothelioma, chemotherapy, interferon.

(Solunum 2002;4:3-6)

Yazışma Adresi: Ferah Ece. Ataköy 11. Kısım Menekşe Blok D Girişi D:37 / İSTANBUL.

Tel.:(0212) 560 83 19 - Cep tel:0542 473 66 33

E-posta: ftece@hotmail.com

Bu çalışma 2000 yılında yapılan Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Dünya Akciğer Sağlığı Kongresinde tebliğ edilmiştir.

GİRİŞ

Malign plevral mezotelyoma (MPM), kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), cerrahi yanında kombine tedavi yaklaşımlarına da dirençli bir kanser türüdür. Bu nedenle yeni tedavi seçenekleri için araştırmalar sürmektedir. Fotodinamik tedavi, gen tedavisi ve immunoterapi ile yapılan çalışmalar umut vadetmektedir(1-8). Malign mezotelyoma hücrelerinde yeni ajanların etkinliği için de deneyler sürmektedir(9). Halen önerilen tedavi şekli ise sağkalımı uzatmada pek etkili olmasa da kemoterapotik ajanların kombinasyonudur. En etkili kombinasyonlar, cisplatin (CDDP) içerenlerdir. Kanser ve Lösemi Grubu tarafından 35 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada CDDP + Mitomycin-C (Mit-C) kombinasyonunun cevap oranı %26 bulunmuşken, CDDP + Doxorubicin tedavide cevap oranının %14 olduğu rapor edilmiştir(10). Öte yanda bazı çalışmalar sitotoksik ilaçlarla interferon (IF) kombinasyonunun kemoterapiye cevap oranını artırdığını göstermiştir(11-13). Biz de bu çalışmada MPM hastalarında CDDP + Mit-C ile CDDP + Mit-C + Interferon (IF) rejimlerinin hastalığın seyri ve sağkalıma olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar :

11 kadın ve 24 erkek'ten oluşan 35 MPM hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalarda ECOG performans statusu ≤ 3 , trombosit sayısı $100000/\text{mm}^3$, lökosit sayısı $4000/\text{mm}^3$, Hemoglobin miktarı $10\text{gr}/\text{dl}$ 'nin üzerindeydi. Serum biyokimya profilleri uygundu ve önceden herhangi bir KT öyküsü yoktu. Hastalar, histopatolojik tanı elde edildikten sonra, International Mesothelioma Interest Group (IMIG)'in önerdiği yeni TNM sınıflamasına göre evrelendirildi(14). Daha sonra olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'deki 22 hasta CDDP + Mit-C tedavisini alırken Grup 2'deki 13 hastaya CDDP + Mit-C + IF- $\alpha 2b$ verildi. Bütün hastalar tedaviye başlamadan önce yazılı veya sözlü olarak bilgilendirildi ve hastane etik kurulundan onay alındı.

KT şeması :

Hastalara 28 günlük aralarla 4 kür KT verildi

ve objektif cevaba göre gereken hastalara ek olarak 2 kür daha verildi. CDDP $60\text{mg}/\text{m}^2$ 28 günlük her bir kürün ilk gününde İV olarak; Mit-C $6\text{mg}/\text{m}^2$ yine 28 günlük her bir kürün ilk gününde İV olarak, ve IF- $\alpha 2b$ kürler arasındaki sürede haftada 3 kez 6×10^6 ünite sc olarak uygulandı. Her bir kür sonrası hastalar Dünya Sağlık Teşkilatı'nın kriterlerine göre subjektif ve objektif toksisite yönünden değerlendirildi (15).

Tümör cevabının ve semptomatik cevabın değerlendirilmesi:

Hastalar 4 kür sonunda toraks bilgisayarlı tomografisi (CT) ile değerlendirildi. Komplet cevap (CR), 4 haftadan uzun bir süre boyunca bütün hastalığın kaybolması ve yeni lezyonların belirmemesi olarak kabul edildi. Parsiyel cevap (PR), lezyonun birbirine dik iki çapının toplamında, tedavi öncesine göre %50'den fazla küçülme olması, yeni lezyonun ortaya çıkmaması şeklinde değerlendirildi. Bu ölçümde tedavi öncesine göre %50'den az küçülme veya %25'den az büyüme olduğu durum ise stabil hastalık (SD) olarak yorumlandı. Progresyon (P), lezyonda tedavi öncesi değere göre %25'den fazla büyüme olduğu durum olarak kabul edildi. Semptomatik cevap için hastalar tek tek sorgulandı ve yine semptomlardaki azalma veya artmaya göre yukarıdaki şekilde kodlandı. Sağkalım, tedavinin 1. günü ile ölüm tarihi arasındaki süreye göre hesaplandı.

İstatistik :

Hasta popülasyonunun karakteristikleri ve cevap oranlarının tariflenmesi için SPSS software kullanıldı. Tedaviye verilen cevaplar χ^2 testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım ve güvenlik analizini tayin etmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım sürelerinin karşılaştırılması ise Log-Rank testi ile yapıldı.

BULGULAR

Hasta özellikleri :

Tanı; 20 olguda (%57.1) plevra biyopsisi ile, 12 olguda (%34.3) torakotomi ile, 2 olguda (%5.7) subkutan nodül biyopsisi ile ve 1 olguda (%2.9) transtorasik iğne aspirasyonu ile kondu.

22 hasta (%62.9) CDDP + Mit-C (grup 1) ve 13 hasta (%37.1) CDDP + Mit-C + IF- $\alpha 2b$ (grup 2) aldı. Her iki gruptaki olgular istatistiksel olarak karşılaştırılabilir (Tablo I).

Tablo I: Gruplardaki hasta özellikleri.

Karakteristikler	Grup 1	Grup 2	p
Ort. Yaş: (yıl±SD)	49.86±11.17	51.77±10.36	NS
Cinsiyet:			
Erkek (%)	14 (63.6)	10 (76.9)	NS
Kadın (%)	8 (36.4)	3 (23.1)	NS
Asbest maruziyeti: n (%)	17 (77.27)	8 (61.53)	NS
Asbest maruziyeti yıl±SD	37.37±13.45	29.20±8.98	NS
Semptom-tanı süresi: ay±SD	19.09±6.21	16.15±4.42	NS
Evre III: n(%)	14 (63.63)	9 (69.23)	NS
Evre IV: n (%)	8 (36.36)	4 (30.76)	NS
Performans status			
0-1: n (%)	16 (72.72)	9 (69.23)	NS
2-3: n (%)	6(27.27)	4 (30.76)	NS
Pl. effüzyon (+): n (%)	18(81.81)	10 (76.92)	NS
Pl. effüzyon şiddeti			
Hafif: n (%)	7 (38.88)	3 (30)	NS
Orta: n (%)	5 (27.77)	3 (30)	NS
Masif: n (%)	6 (33.33)	4 (40)	NS
Trombositozlu olgu: n (%)	15 (68.18)	4 (77.3)	NS
Kilo kaybı total ağırlığın > %10: n (%)	12 (54.54)	6 (46.15)	NS

KT cevabı:

Grup 1’de toplam 112 kür KT verildi (ortalama 5.09±1.85, 2-8 kür). Grup 2’de ise toplam kür sayısı 77 idi (ortalama 5.92±1.26, 3-8 kür). Grup 1 ile 2 kür sayısı bakımından karşılaştırılabilir. Her iki grupta tümörün KT’e verdiği cevap tablo II de gösterilmiştir. Gruplar arasında cevap yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Semptomatik olarak elde edilen cevaplar ise tablo III’de görülmektedir. Grupların karşılaştırılmasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır

Tablo II: Her iki grupta KT sonrası radyolojik cevap.

	Komplet cevap	Parsiyel cevap	Stabil hastalık	Progresyon
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grup 1	5 (22.7)	4 (18.2)	12 (54.5)	1 (4.5)
Grup 2	2 (15.4)	4 (30.8)	6 (46.2)	1 (7.7)
P	NS*		NS	NS

* Parsiyel ve komplet cevap birlikte değerlendirilerek iki grup karşılaştırılmıştır.

Tablo III: Her iki grupta KT sonrası semptomatik cevap.

	Komplet cevap	Parsiyel cevap	Stabil hastalık	Progresyon
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grup 1	5 (22.7)	4 (18.2)	11 (50)	2 (9.1)
Grup 2	5 (38.5)	1 (7.7)	7 (53.8)	0 (0)
P	NS	NS*		NS

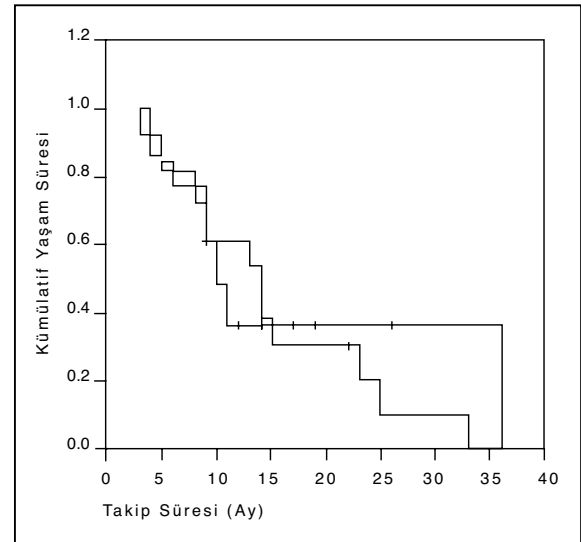
* Parsiyel cevap ve semptomların stabil olduğu hasta grupları kendi aralarında birleştirilerek iki grup karşılaştırılmıştır.

Toksosite:

WHO kriterlerine göre değerlendirilen hastalarda bulantı ve kusma her iki grupta da en sık karşılaşılan semptomlardı, 5HT3 inhibitörleri ile minimale indirildi. Yeterli hidrasyon sağlandığından renal komplikasyon gözlenmedi. Grup 2’de IF alımına sekonder 4 hastada hafif ateş ve grip benzeri bulgular görüldü.

Sağkalım süresi:

Sağkalım Grup 1’de 10.0±9.5 ay (%95 CI, 8.13-11.87) olarak Grup 2’de ise 14.2±9.2 ay (%95 CI, 8.27-19.73) olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.63), (Şekil 1).



Şekil 1: Sağkalım süreleri.

KT: Kemoterapi, interf.: interferon.

TARTIŞMA

Malign plevral mezotelyoma prognozu kötü olan ve tedavisi de yetersiz kalan bir kanser türüdür. Tedavi

seçenekleri içinde en önemli rolü kemoterapi üstlenir, en etkili kemoterapi kombinasyonları da CDDP içerenlerdir. CDDP+Mit-C protokolü ise MPM'da bir çok merkez tarafından tercih edilen kemoterapi rejimidir. Bazı çalışmacılar MPM'nın kemoterapiye karşı rezistansının kırılabilir olduğunu düşünerek CDDP+Mit-C rejimine başka kemoterapötik ajanlar veya antimetabolitler veya immunoterapi eklemiştir. Yapılan bir çalışmada etoposid ve 5-fluorouracil'in CDDP+Mit-C rejimine eklenmesinin etkili olduğu ve cevap oranının yükseldiği görülmüştür, ancak sağkalımda yine anlamlı bir fark bulunmamıştır (16). Belani ve arkadaşları bir antifolat olan edatrexate ile %25 cevap oranı elde etmişlerdir (17). Yine interferon alfa (IF- α)'nın tedaviye eklenmesi de sağkalım açısından bir avantaj sağlamamıştır(11,18). Metintaş ve arkadaşları MPM hastalarında CDDP+Mit-C rejimine interferon ekleyerek tedavi ettikleri grup ile destek tedavi verdikleri grubu karşılaştırmışlardır. İki grup arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmazken objektif cevabı olanlarda sağkalım, cevap olmayanlara ve destek tedavi alanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (19). Biz de bu çalışmada tedaviye immunoterapi eklediğimiz grup ile immunoterapi almayan grubu karşılaştırdık ve iki grup arasında gözlenen tümör cevabında, sorgulanan semptomatik cevapta ve median sağkalım değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Cevap oranları henüz yeterli bulunmasa da çeşitli ilaç kombinasyonları MPM olgularında denenmeye devam edilmeli ve hangi hasta grubunun bu yeni tedavi seçeneklerinden fayda göreceğini belirleyebilmek için hasta sayısının çok olduğu çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Pass HI, Donington JS. Use of photodynamic therapy for the management of pleural malignancies. *Semin Surg Oncol* 1995; 11:360-367.
2. Takita H, Mang TS, Loewen GM, ve ark. Operation and intracavitary photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Ann Thorac Surg* 1994;58:995-998.
3. Smythe WR, Hwang HC, Elshami AA, ve ark. Treatment of experimental human mesothelioma using adenovirus transfer of the herpes simplex thymidine kinase gene. *Ann Surg* 1995; 222: 78-86.
4. Hwang HC, Smythe WR, Elshami AA, ve ark. Gene therapy using adenovirus carrying the herpes simplex-thymidine kinase gene to treat in vivo models of human malignant mesothelioma and lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:7-16.
5. Kolls J, Freeman S, Ramesh R, ve ark. The treatment of malignant pleural mesothelioma with gene modified cancer cells: a phase I study abstract. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A563.
6. Christmas TI, Manning LS, Garlepp MJ, ve ark. Effect of interferon-alfa 2a on malignant mesothelioma. *J Interferon Res* 1993;13:9-12.
7. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, ve ark. Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994;74:2460-2467.
8. Astoul P, Picat-Joosen D, Viallat JR, ve ark. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Cancer* 1998;83:2099-2104.
9. Ece F, Cao X, Smythe WR. Sodium butyrate induces apoptosis in human malignant mesothelioma cell lines. *Eur Respir J* 2000;16(suppl):358S.
10. Chahinian AP, Antman K, Goutsou M, ve ark. Randomised phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group. *BJ Clin Oncol* 1993;11:1559-1565.
11. Uphan JW, Musk AW, Van Hazel G, ve ark. IF and doxorubicin in malignant mesothelioma: a phase II study. *Aust NZJ Med* 1993;23:683-687.
12. Soulie P, Ruffie P, Trandafir L, ve ark. Combined systemic chemoimmunotherapy in advanced diffuse malignant mesothelioma: report of a phase I-II study of weekly cisplatin/IF2a. *J Clin Oncol* 1996;14:878-885.
13. Wadler S, Schwartz EL. Antineoplastic activity of the combination of IF and cytotoxic agents against experimental and human malignancies: a review. *Cancer Res* 1990;50:3473-3486.
14. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995;108:1122-1128.
15. Fischer DS, Knobf MT, Durivage HJ. The cancer chemotherapy hand book. 4th edition. St. Louis: Mosby; 1993:501-505.
16. Kasseyet S, Astoul P, Boutin C. Results of a phase II trial of combined chemotherapy for patients with diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1999;85:1740-1749.
17. Belani CP, Herndon J, Vogelzang NJ, ve ark. Edatrexate for malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B, 9131 Abstract 1087. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:329.
18. Tansan S, Emri S, Selçuk T, ve ark. Treatment of malignant mesothelioma with cisplatin, mitomycin C and alfa interferon. *Oncology* 1994;51:348-351.
19. Metintaş M, Özdemir N, Uçgun İ, ve ark. Cisplatin, mitomycin, and interferon-2a combination chemoimmunotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116:391-398.