

# MALİGN MEZOTELYOMA VAKALARINDA YÜKSEK DOZ METOTREKSAT UYGULAMASININ ETKİNLİĞİ

Özlem Nuray SEVER<sup>1</sup>, Mahmut GÜMÜŞ<sup>1</sup>, Haluk SARGIN<sup>1</sup>, Yener KOÇ<sup>1</sup>, Taflan SALEPÇİ<sup>1</sup>, Ali YAYLA<sup>1</sup>

Malign mezotelyoma (MM) sıklıkla plevrayı nadiren periton, perikard ve tunika vaginalisi tutan nadir bir kanserdir. Bu çalışmamızda MM tanılı hastalarımızla ilgili klinik deneyimimizi değerlendirmeyi amaçladık. Retrospektif olarak yaş, cinsiyet, performans statüsü, başlangıç semptomları, sigara ve asbest hikayesi, lokalizasyon, tedavi rejimi ve komplikasyonlar açısından 10 hastamızı değerlendirdik. Hastaların ortalama yaşı 52.10±12.33 (37-74) yıl olup, 3'ü kadın 7'si erkekti. 8 hastada hastalığın lokalizasyonu plevra iken 2 hastada periton idi. Hastaların 4'ü evre 4, 6'sı ise evre 3 idi. Uygun olan hastalarda cerrahi tedavi ve radyoterapi uygulandı. Kemoterapi olarak yüksek doz metotreksat+folinik asit rejimi 1.seri tedavi olarak kullanıldı. Çalışmanın sonunda medyan progresyona kadar geçen süre 2 ay (SE: 4; %95 CI: 0-9) ve medyan sağkalım süresi 8 ay (SE: 3; %95 CI: 3-13) olarak bulundu. 1 yıllık sağkalım oranı %41.1 idi. Çalışmanın sonunda mezotelyomalı hastalarımızda yüksek doz metotreksat+folinik asit rejiminin uygun bir tedavi olduğu, literatürdeki benzer çalışmaların bu verileri desteklediği görülmüştür.

*Anahtar kelimeler: Mezotelyoma, kemoterapi, sağkalım*

## EFFICACY OF HIGH DOSES METHOTRAXATE IN MALIGN MESOTHELIOMA

Malign mesothelioma is a rare cancer, which affects usually pleura and rarely peritoneum, pericardium and tunica vaginalis and has no standard treatment regimen. Purpose of the study was to evaluate our clinical practice on malignant mesothelioma. We analyzed 10 patients retrospectively according to following criteria: Age, gender, performance status, initial symptoms, tobacco and asbestos history, localization, stage of disease, treatment regimen, results of therapy and complications. Mean age of the patients was 52.10±12.33 (37-74) years, 3 of them were female and 7 were male. Localization of disease was pleura in 8 patients and peritoneum in 2 patients. Four of the patients were at stage 4 and 6 were at stage 3. Surgical therapy, chemotherapy (high dose methotrexate+folinic acid) and radiotherapy were used for treatment. At the end of the study, median progression time was 2 months (SE: 4; 95% CI: 0-9) and median survival time was 8 months (SE: 3; 95% CI: 3-13). One-year survival rate was 41.1%. Using the high dose methotrexate+folinic acid was appropriate according to our study. Similar studies in the literature supports our results.

*Keywords: Mesothelioma, chemotherapy, survival*

Malign mezotelyoma (MM) sıklıkla plevrayı ancak plevranın yanı sıra periton, ve perikardı da tutabilen nadir bir kanser türüdür<sup>1</sup>. Türkiye'deki sıklığı hakkında yeterli veriler bulunmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 14,2/1.000.000 olup, 1973-84 yılları arasında 3 kat artış göstermiştir. 1960'tan itibaren asbestozla ilişkisi olduğu kesinleşen MM olgularında ayrıntılı bir öykü alındığında yaklaşık olguların %70-80'inde asbest maruziyeti saptanır<sup>2</sup>.

Kadın/erkek oranı yaklaşık 4-8:1'dir. Malign mezotelyomaların %80'i plevradan kaynaklanmasına rağmen, özellikle asbestle ilişkili öyküsü olan gruplarda periton kaynaklı olguların daha fazla olabildiği gösterilmiştir<sup>3</sup>.

MM'li hastalarda yapılan çalışmalarda sağkalım üzerine etkili kemoterapi, radyoterapi veya kombine bir tedavi yaklaşımı gözlemlenmemektedir. Çeşitli faz 2 çalışmalarda kullanılan kemoterapötiklerin sınırlı bir etkisi saptansa da, MM tedavisi güç bir hastalık olarak görülmektedir<sup>4</sup>. Henüz ülkemizde kullanıma girmeyen antifolat ajan Premetrexed ile yapılan çalışmalar ümit verici gözükülmektedir<sup>5</sup>.

Bu retrospektif analizde nadir görülen ve henüz standart bir tedavi yaklaşımı bulunmayan MM ile ilgili klinik deneyimimizi değerlendirdik.

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Dahiliye Kliniği Tıbbi Onkoloji Ünitesi

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz Medikal Onkoloji polikliniğinde 1997-2002 tarihleri arasında malign mezotelyoma tanısı ile izlenen 10 hasta retrospektif olarak incelendi. Olgular yaş, cinsiyet, başvuru yakınması, sigara ve asbest maruziyeti öyküsü, hastalık evresi, uygulanan tedavi, tedaviye yanıt durumu, sağkalım ve toksisite açısından değerlendirildi. Evreleme "International Mesothelioma Interest Group" (IMIG) tarafından önerilen evreleme sistemine göre yapıldı<sup>6,7</sup>.

Histopatolojik olarak MM tanısı konan hastalardan ECOG performans statüsü 0-2 olanlara metotreksat (MTX) 2 gr/m<sup>2</sup> dozunda 21 gün arayla 8 saatlik infüzyon şeklinde verildi. Bu tedaviye ek olarak Folinik asit ilk MTX dozundan 16 saat sonra başlamak üzere 2 gün süreyle 6 saatte bir 15 mg dozunda uygulandı. Progresyon gösteren olgularımıza 2. seri tedavi olarak cisplatin temelli kemoterapi rejimleri uygulandı. Tüm hastalara tedavi öncesi hidrasyon ve idrar alkalinizasyonu amacıyla NaHCO<sub>3</sub> verildi. Olgular her 3 kür uygulama sonrası tedavi cevabı ve her kür sonrası toksisite açısından değerlendirildi. Toksikite WHO Toksikite kriterlerine göre değerlendirildi. Tedavi cevabı da yine WHO kriterlerine göre belirlendi. Tedavi sonrası izlemlere 2 aylık periyotlarla devam edildi. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. İstatistiksel analizlerde "SPSS for Windows 10.0" programı kullanıldı.



## BULGULAR

Olguların yaşı ortalama 52.10±12.33 (37-74) idi. Hastaların 3'ü kadın 7'si erkekti. En yaygın başvuru nedeni ağrı ve nefes darlığı (%60), nefes darlığı (%20), ağrı (%10) ve şişkinlik (%10) idi. Hastaların %20'sinde sigara öyküsü mevcutken hiçbirinde asbest maruziyeti tespit edilmedi. Lokalizasyon 8 (%80) olguda plevra iken 2 (%20) olguda periton idi.

Tanı 4 hastada (%40) cerrahi eksplorasyon ile, 5 hastada (%50) plevral veya peritoneal tru-cut biyopsi ile, 1 hastada (%10) ise kitleye uygulanan İİAB ile konmuştu. Hastalar IMIG evreleme sistemine göre evrelendirildiğinde tanı anında 4'ü (%40) Evre 4, 6'sı (%60) Evre 3 idi.

Hastalardan 4'üne (3'üne dekortikasyon, 1'ine omentektomi olmak üzere) cerrahi tedavi uygulanırken, tüm hastalara kemoterapi uygulandı. Kemoterapi ortalama 3 kür (2-6) olarak uygulanabildi. Tedavi sonucu değerlendirmede tam cevap gözlenmezken, 4 (%40) hastada kısmi cevap, 4 (%40) hastada stabil hastalık ve 2 (%20) hastada ise hastalığın ilerlediği gözlemlendi.

Grade 3 ve 4 toksisite açısından tedavi değerlendirildiğinde 1 hastada nefrotoksisite görüldü. Progresyon görülen hastalarımızdan birine 2. seri tedavi olarak cisplatin+vinorelbine kombinasyonu, diğer hastamıza ise önce 6 kür paklitaksel+cisplatin ve sonrasında siklofosfamid+doksorubisin kombine kemoterapisi verildi. 2. seri tedavi sonunda paklitaksel+cisplatin uygulanan hastamızda da grade 3 nefrotoksisite saptandı.

İzlem sonunda medyan progresyona kadar geçen süre 2 ay (SE: 4; %95 CI:0-9) iken medyan sağ kalım süresi 8 ay (SE: 3;%95 CI:3-13) olarak bulunmuştur. 1 yıllık yaşam oranı % 41,1 olarak saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Malign mezotelyoma, tanısında çeşitli güçlüklerle karşılaşılan, seyrindeki değişiklikler nedeniyle prognozunun kestirilmesi güç bir hastalıktır. Çeşitli kaynaklarda 40-70 yaş (ortalama 60 yaş) olarak belirtilen hastalığın başlangıç yaşı bizim olgularımız için de geçerli idi. Ancak ilk olarak 1960 yılında gösterilen asbest maruziyeti ile malign mezotelyoma ilişkisi bizim verilerimizde saptanamamıştı<sup>2,3</sup>. Bu durumun olgu sayısının kısıtlı olması ve hastaların maruziyet konusunda yeteri kadar dikkatli olmaması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Plevral veya peritoneal efüzyonlar ve bunların sonucu olarak görülen göğüs ağrısı, nefes darlığı ve şişkinlik yakınmaları hastaların 2/3'ünden fazlasında görülür<sup>8</sup>. Hastalığın başlangıç semptomu olarak bildirilen göğüs ağrısı, dispne (plevral mezotelyoma için) ve şişkinlik, karın ağrısı (peritoneal mezotelyoma için) semptomları da benzer şekilde bizim olgularımızda da başlangıç semptomları arasındaydı.

Tanı ile ilgili literatür verilerine bakıldığında sitolojik çalışmalarla olguların %16-38'ine malign sitolojik denebilirken, sadece %3-16'sında MPM tanısı koyulabileceği; kapalı iğne biyopsisi ile olguların %13-48'sinde malign hastalık, ancak %16-36'sında MPM tanısı koyulabileceği; BT ya da USG eşliğinde "tru-cut" biyopsinin tanıda yardımcı olabileceği; teknik olarak mümkün olduğunda torakoskopi ile %70-80, torakotomi ile %100 oranında tanıya gidilebileceği belirtilmiştir<sup>9</sup>. Peritoneal mezotelyoma tanısı ile ilgili olarak literatürlerde asit sitolojisi ile olguların ancak %5-10'una tanı konabileceği<sup>10</sup>, dolayısıyla peritoneal doku örnekleme sisteminin çoğu zaman tanı için gerekli olduğu belirtilmiştir. Bizim olgu serimizdeki iki peritoneal mezotelyoma tanılı hastadan birine tanı operasyon sonucu doku örnekleme ile diğerine ise peritoneal tru-cut biyopsi ile konulmuştu.

MM evrelemesinde ilk olarak Butchart tarafından önerilen sistem yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak kombine tedavi yöntemlerinin prognostik önemini değerlendirmede yetersiz kalması nedeniyle yeni evreleme sistemleri geliştirilmiştir. "Internationale Union Against Cancer" (IUCC) tarafından TNM'ye dayalı bir evreleme sistemi geliştirilmiştir; ancak T,N,M tarifleri çok kesin bulunmamıştır. "International Mesothelioma Interest Group" (IMIG) prognostik ölçütlerin ve sağkalım verilerinin değerlendirilmesine daha uygun olan yine T,N,M tariflerine dayalı yeni bir evreleme sistemi geliştirmiştir<sup>6,7</sup>. Bu nedenle biz olgularımızı IMIG evreleme sistemine göre değerlendirmeyi uygun gördük.

Hastalığın prognozunda evre, performans durumu, histolojik tip en önemli faktörler olarak gösterilmektedir<sup>11-13</sup>. Epitelyal tipte prognoz daha iyi, mikst tipte orta, fibrosarkomatöz tipte en kötüdür<sup>11-13</sup>. Genç yaş, kilo kaybının olmaması, viseral plevra tutulumunun olmaması, göğüs ağrısının olmaması, semptomların ortaya çıkış süresinin 6 aydan uzun oluşu, cinsiyetin kadın oluşu da prognozu olumlu etkiler<sup>11-13</sup>.

MPM tedavisi halen tartışmalıdır. Prospektif, randomize geniş çalışmaların eksikliği nedeniyle tedavi sonuçlarını da değerlendirmek zordur. Son yıllarda kombine tedavi yöntemleri üzerinde durulmaktadır. Cerrahi tedavi olarak ekstraplevral pnömonektomi (plöroplevraektomi), plörektomi/dekortikasyon ve palyatif uygulamalar (plöredex ve tümör volümünü azaltıcı) söz konusudur<sup>9,14</sup>.

Radyoterapinin (RT) plevral mezotelyomaların tedavisindeki gerçek rolü ve etkinliği belirlenememiştir. Bu konuda prospektif randomize çalışmalar olmamasına rağmen, RT'nin yarar sağlayabileceğini düşündüren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Mezotelyoma hücre serileri RT'ye küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden daha duyarlı, küçük hücreli akciğer kanserlerinden daha az duyarlıdır. Araştırmaların çoğunda ılımlı RT dozlarıyla gros hastalığın regresyona uğradığı ancak sağkalıma hiçbir katkının olmadığı rapor edilmiştir<sup>15</sup>.



Kemoterapi malign mezotelyoma tedavisinde bir diğer seçenektir. Tek ajanlı tedavilerde yanıt oranı genelde düşüktür ve bu tedavilere %0-37 arasında yanıt alınmaktadır. 60 olguyu içeren yüksek doz MTX uygulanan bir faz II çalışmada %37 oranında genel cevap elde edilmiş ve medyan yaşam süresi 11 ay olarak bulunmuştur<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızda medyan progresyona kadar geçen süre 2 ay (SE: 4; %95 CI:0-9) iken medyan sağ kalım süresi 8 ay (SE: 3;%95 CI:3-13) olarak bulunmuştur. Bir yıllık yaşam oranı %41,1 olarak saptanmıştır.

Malign mezotelyomada tek ajanlı tedavilerle ilgili çalışmalar tablo I'de gösterilmiştir<sup>17</sup>. Bizim olgu serimizde de, yüksek doz metotreksat kullanılan çalışmaların sonuçları ile kıyaslandığında, sağkalım süreleri benzerdi.

**Tablo I.** Malign mezotelyomada tek ajan kemoterapötiklerin etkinliği

Kemoterapötik ajan	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Cevap oranı (%)
Karboplatin	3	89	11
Cisplatin	3	73	18
Docetaksel	2	41	15
Doksorubisin	1	51	14
Liposomal doksorubisin	3	109	5
Liposomal daonrubisin	1	14	0
Epirubisin	2	69	12
Etoposid	2	88	6
Gemsitabin	3	60	12
Ifosfamid	3	83	8
İrinotecan	1	28	0
Metotreksat	1	60	37
Mitomisin	1	19	21
Paklitaksel	2	60	5
Ranpirnase	1	105	5
Topotekan	1	22	0
Vinorelbine	1	29	2, bir faz II çalışmada 4

Daha yeni çalışmalarda tek ajan antifolatlar ve bunların değişik kemoterapötik ajanlarla kombinasyonu ile ümit verici sonuçlar alınmıştır<sup>17</sup> (Tablo II).

**Tablo II.** Mezotelyomada antifolatların kullanımı

Kemoterapötik ajan	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Cevap oranı (%)
Edatreksate	1	20	25
Edatreksate/Löcovörin	1	40	16
Metotreksat	1	60	37
Premetrexed	1	62	14.5
Premetrexed/Karboplatin	1	20	50
Premetrexed/Cisplatin	1	11	45
Raltitrexed/Oksaliplatin	1	58	26
Trimetrexat	1	52	12

Nadir görülen bir kanser türü olması nedeniyle malign mezotelyoma ile ilgili yapılan çalışma sayıları ve bu çalışmaların içerdiği olgu sayısı azdır. Standart tedavi protokolünün henüz bulunmaması kısmen bu durumla ilişkilidir. Bizim çalışmamıza benzer çalışmaların sonuçları bir araya getirilerek tedavi protokolleri gözden geçirilmektedir. Daha önce yüksek doz metotreksatla yapılan çalışmaların sonuçları ile izlediğimiz olguların sonuçlarının benzer olması yüksek doz MTX kemoterapisinin malign mezotelyoma tedavisinde kullanılabilir bir seçenek olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Yalman D, Göksel T, Günel Ö. Malign plevral mezotelyoma. Haydaroğlu A (ed). Akciğer kanserleri tanı ve tedavi, Bölüm 19, 2000: 291.
2. Bignon J, Brochard P, Pignon JC. Mesothelioma: Causes and fibers-related mechanism. In: Aisner J, Arriagada R, Green MR, Martini N, Perry MC (eds). Comprehensive textbook of thoracic oncology. Baltimore, Williams&Wilkins, 1996: 735-57.
3. Browne K. Asbestos-related disorders. In: Parkers WR (ed). Occupational Lung Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. Oxford, Butterworth-Heinemann Ltd, 1994: 411-505.
4. Samson M, Baker L, Wasser L, et al. Randomized comparison of cyclophosphamide, DTIC and adriamycin versus cyclophosphamide and adriamycin in patients with advanced malignant mesothelioma: A sarcoma inters group study. Proc Am Soc Clin Oncol 1985; 4: 128.
5. Vogelzang NJ, Rusthoven J, Paoletti P, et al. Phase III single-blinded study of premetrexed+cisplatin vs. cisplatin alone in chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21(2a): (Abstr 5).
6. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 1995; 12 (Suppl 2): 127-47.
7. Rusch VW. Surgical results for mesothelioma: Implications for a new staging system. Lung Cancer 1997; 18(Suppl 2): 93.
8. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, et al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. Cancer 1986; 58(7): 1540-51.
9. Chahinian AP, Rusch VW. Malignant mesothelioma. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR (eds). Cancer medicine, 4th edition. Baltimore, Williams&Wilkins, 1997: 1805-27.
10. Van Gelder T, Hoogsteden HC, Versnel MA, de Beer P, Vandenbroucke JP, Planteydt HT. Malignant Peritoneal Mesothelioma: A series of 19 cases. Digestion 1989; 43: 222.
11. Antman K, Shemin R, Ryan L, et al. Malignant Mesothelioma: Prognostic variables in a registry of 180 patients the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and woman's hospital experience over two decades 1965-1985. J Clin Oncol 1988; 6: 147.
12. Branner J, Sordillo PP, Magill GB, Golbey RB. Malignant mesothelioma of the pleura: Review of 123 patients. Cancer 1982; 49: 2431.
13. De Pangher MV, Brollo A, Franceschi S, De Mattheis M, Talamini R, Bianchi C. Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. Cancer 1993; 72: 410.
14. Sugarbaker DJ, Liptay MJ. Therapeutic approaches for malignant pleural mesothelioma. In: Aisner J, Ariagada R, Green MR, Martini N, Perry MC (eds). Comprehensive textbook of thoracic oncology. Baltimore, Williams&Wilkins, 1996: 786-98.
15. Antman KH, Pass HI. Benign and malignant mesothelioma. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and practice of oncology, 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Lippincott-Raven publishers, 1997: 1886.
16. Solheim OP, Saeter G, Finnanger AM, et al. High-dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura: A phase II study. Br J Cancer 1992; 65: 956-60.
17. Lee Kindler H. Systemic therapy for malignant mesothelioma. In: Alexandria VA (ed). American Society of Clinical Oncology Educational Book, Spring 2002: 359-67.