

Bölüm 39

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA'DA SİSTEMİK TEDAVİ

Halis Yerlikaya

GİRİŞ

Maliğn Plevral mezotelyoma (MPM) nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen coğrafik özellikleri nedeniyle ülkemizde görece sık rastlanılmaktadır. Ülkemizdeki Mezotelyomanın önemli nedeni aktoprak, beyaztoprak, çelpek, höllük olarak da bilinen ve Asbest barındıran maddenin köy ve kasaba gibi yerleşim yerlerinde bilinçsiz kullanımınıdır. Uzun süreli Asbest maruziyeti sonrasında MPM gelişir.

Genellikle MPM kötü prognozlu ve dünya da insidansı artan oldukça agresif bir tümördür. Tedavi edilmeyen hastalar için ortalama sağkalım 4-13 aydır [1] ve tedavi edilen hastalar için 6 ila 18 aydır [2,3].

Öksürük, dispne ve yan ağrısı şikayetleri gibi Pulmoner semptomlarla başvuran ve Asbest Maruziyeti olduğu bilinen kişilerde görüntüleme yöntemlerindeki tipik bulguların saptanması ile tanısal süreç başlar. Tanı konulduktan sonra TNM evreleme sistemi göre evre belirlenir.

Tanı ve Evrelemeden sonra tüm onkolojik hastalıklarda olduğu gibi tedavi/te-davilerin seçimi ilgili branşların katılımı ile Multidisipliner olarak değerlendirilip belirlenmelidir. Hastalığın evresi, hastanın Performans Statusu (PS), kardiyopulmoner fonksiyonları ve diğer komorbiditelerin varlığı değerlendirilerek hangi tedavi yada tedavilerin uygulanacağı hastanın da onamı alınarak kararlaştırılmalıdır.

Cerrahiye aday Hastalar:Bir hemitoraksta sınırlı, rezektable hastalığı olan ve cerrahi için herhangi bir kontrendikasyonu olmayan hastalara cerrahi uygulanabilir. Potansiyel olarak küratif tedavi Maksimal Komplett rezeksiyona (MKR) cerrahisi sonrasında Kemoterapi ve/veya Radyoterapi kombine modalitelerin uygulanması ile elde edilebilir.

Ayrıca Sisplatin bir çok diğer kemoterapötik ajan ile birlikte MPM tedavisinde denenmiş, ancak elde edilen sonuçlar Pemetrexed ve Gemstabin den daha iyi olmadığı ortaya konulmuştur.

İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ

MPM Birinci basamak tedavisinde platin-Pemetrexed bazlı bir rejimin kullanımı önerilirken kurtarma tedavisi için FDA onaylı bir tedavi rejimi yoktur. Genel olarak tek ajan monoterapi şeklinde kemoterapi uygulanması pratikte kabul görmektedir. Faz II çalışmalarda bazı ajanların iyi yanıt oranlarına yol açtığını göstermiştir. Bununla birlikte eğer hastalar platin-pemetrexed bazlı bir rejimin bitiminden uzun bir süre sonra progresyon göstermişler ise tek ajan tedaviden önce platin-pemetrexed bazlı tedavi yeniden uygulanabilir.

Tek ajan kemoterapisinin daha önce tedavi edilmemiş hastalarda sağkalımı uzatmadığı gösterilmiş olmasına rağmen [3], faz III EMPHACIS çalışmasının bir analizi (çalışma sonrası) ikinci basamakda kemoterapi uygulanması uzatılmış sağkalımın önemli bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır [6,18] .

Birinci basamakta kullanılmaması durumunda Pemetrexed, Gemstabin, Vinorelbin, Raltitrexed, Metotrexate Faz II çalışmalarda tek ajan olarak aktivite gösteren kemoterapilerdir.

Devam eden Çalışmalar: LUME-Meso faz II çalışması ile Pemetrexed ve sisplatin kemoterapisine bir VEGFR, PDGFR ve FGFR tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanib ile kombine edilmesinin genel sağkalım (18.3'e karşı 14.2 ay; HR 0.77,% 95 CI 0.46) vardı. -1.29) katkısı sağladığı gösterilmiştir [19]. Epitelioid histolojisi olan hastalar olumlu bir prognostik özellik olarak Nintedanib ile en yüksek PFS yararına sahip olması nedeniyle Uluslararası Faz III LUME-Meso çalışması sadece epitelioid histolojisi olan MPM hastalarının alımı ile devam etmektedir(NCT01907100).

Sonuç olarak MPM nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen coğrafik özellikleri nedeniyle ülkemiz de bazı bölgelerde görece sık rastlanan agresif seyirli ve Sistemik tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bir hastalıktır. MPM Sistemik tedavisi için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler:Maliğn plevral Mezotelyoma, Sistemik tedavi

KAYNAKLAR

1. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. J Clin Oncol 1996; 14:1007.

2. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103:373S.
3. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107:332S.
4. 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* 2003; 21:2636.
5. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:1405.
6. Vogelzang NJ, Emri S, Boyer MJ, et al. Effect of folic acid and vitamin B12 supplementation on risk-benefit ratio from phase III study of pemetrexed and cisplatin versus cisplatin in malignant pleural mesothelioma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:657a.
7. Symanowski JT, Rusthoven J, Nguyen B, et al. Multiple regression analysis of prognostic variables for survival from the phase III study of pemetrexed plus cisplatin vs. cisplatin in malignant pleural mesothelioma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:647a.
8. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24:1443.
9. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008; 19:370.
10. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3:756.
11. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 87:491.
12. Castagneto B, Zai S, Dongiovanni D, et al. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:223.
13. Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26:1465.
14. Kovac V, Zwitter M, Rajer M, et al. A phase II trial of low-dose gemcitabine in a prolonged infusion and cisplatin for malignant pleural mesothelioma. *Anticancer Drugs* 2012; 23:230.
15. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2509.
16. Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A, et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer* 2003; 97:2791.
17. Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003; 4:294.
18. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005; 16:923.
19. Grosso F, Steele N, Novello S, et al. Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:3591.