

Bölüm 12

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMADA SİSTEMİK TEDAVİ

Engin KUT¹

Mezotelyoma, nadir, mortalitesi yüksek, tanısı zor bir hastalıktır. En sık %90 oranında plevral mezotelyoma ile karşılaşılsa da periton, testis, tunika vajinaliz ve perikarttan da gelişebilir (Yang, Testa & Carbone, 2009) (Broeckx, Pauwels, 2018). %80 oranında asbest maruziyeti ile ilişkilidir (Rossini & ark., 2018). Radyasyon, viral enfeksiyonlar, genetik faktörler, çevresel faktörler (eriyonit gibi yalıtım malzemeleri) etiolojide suçlanan diğer etmenlerdir (Yang, Testa & Carbone, 2009), (Metintaş, 2014), (Rossini & ark., 2018), (Scherpereel & ark., 2018). Asbest maruziyeti sonrası 20-40 yıllık latent dönem sonunda gelişmektedir (Yang, Testa & Carbone, 2009) (Jones, & ark. 2018). Dünya Sağlık Örgütü asbesti mesleğe bağlı kanserojenler arasında en önemlilerinden biri olduğu belirtmiş ve asbeste bağlı hastalıkların dünyada ortadan kaldırılması gerektiğini deklare etmiştir. Bu nedenle bazı ülkelerde kullanımı yasaklanmıştır. Her yıl dünyada 43 bin kişinin asbeste bağlı hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (WHO, 2019). En sık Avustralya, Belçika ve İngiltere’de görülmektedir (Bianchi, 2007). Avusturalya, Japonya, Avrupa ve Kuzey Amerika’da yıllık toplam 10000 civarı vaka olduğu tahmin edilmektedir (WHO, 2019). Batı ülkelerinde asbest kullanımının yasaklanmasına bağlı olarak görülme sıklığının ilerleyen yıllarda plato çizmesi beklenirken, kullanımının serbest olduğu Çin, Rusya, Kazakistan gibi ülkelerde sıklığında artış beklenmektedir (Scherpereel & ark., 2018). Ülkemizde İç Anadolu bölgesi başta olmak üzere sık görülmektedir. Sıklığı milyonda 7,8 gibi olduğu tahmin edilmektedir (Bianchi, 2007). Meslek hastalığı maruziyetine bağlı ortaya çıkması ile ilgili net veriler elimizde yoktur ancak İç Anadolu ve çevre bölgelerde ısı ve yalıtım maddesi olarak kullanılan toprak çeşidine (eriyonite bağlı) bağlı olarak sık görülür. Ülkemizde 20 yılda 336000 kişinin çevresel nedenlere maruz kaldığı ve 88000 kişinin de maruziyetinin devam ettiği bildirilmiştir (Metintaş, 2014). Erkeklerde daha siktir. Mesleki nedenlere bağlı maruziyet nedeni ile olan temaslarda, 20-40 yıllık latent dönem sonunda 50-70 yaş civarında, çevresel şartlar nedeni ile doğumdan itibaren maruziyetlerde ise 40-50

¹ Tıbbi Onkoloji Uzmanı, Manisa Şehir Hastanesi, email:drenginkut@gmail.com

& ark., 2010) ve bu çalışmalar sonucunda sisplatinin kontrendike olduğu ya da performansı nedeni ile sisplatine uygun olamayan hastalarda karboplatin pemetrekset kombinasyon rejimi seçenek olarak göz önünde bulundurulabilir.

Bunun dışında yine gemcitabin sisplatin etkinliğinin değerlendirildiği 39 hastanın katıldığı faz 2 çalışmada gemcitabin sisplatin ortalama sağ kalıma 20,7 ay, progresyonsuz sağ kalıma 6,9 ay (Arrieta & ark., 2014), 53 hastanın katıldığı başka bir faz 2 çalışmada ise ortalama sağ kalıma 17,3 ay, progresyonsuz sağ kalıma 6,4 ay (Nowak & ark., 2002), tek başına pemetreksetin değerlendirildiği faz 2 çalışmada ise pemetrekset ortalama sağ kalıma 13 ay (Scagliotti & ark., 2003) ve tek başına vinorelbinin değerlendirildiği faz 2 çalışmada ise haftalık tek başına vinorelbin 9,6 ay ortalama sağ kalım katkısı sağlamıştır (Stebbinga & ark., 2009). Vinorelbin etkinliğini değerlendiren faz 3 VİM çalışması ise devam etmektedir. İkinci basamakta etkinliği kanıtlanmış standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır (Petrelli & ark., 2018). Tirozin kinaz ve diğer yeni hedefe yönelik ajanlarla yapılan çalışmalarda bu ajanların henüz yararı gösterilememiştir. Ancak PD L-1 ekspresyonu yüksek olan mezotelyoma hastalarında prognozun daha kötü olması ve bazı hastaların spontan regrese olması nedeni ile immunoterapinin faydalı olabileceği düşünülmüştür. CTLA-4 inhibitörü olan tremelimumabın etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada sağ kalım katkısı gözlenmezken (Miao & ark., 2017), pembrolizumabın etkinliğinin değerlendirildiği faz 1, PD-L-1 pozitif, daha önce tedavi almış, 6 ülkeden 25 hastanın 13 merkezle katıldığı çalışmada 5 hastada parsiyel yanıt, 13 hastada stabil hastalık yanıt, (Keynote -028)(Alley & ark., 2017), nivolumabın etkinliğinin değerlendirildiği 34 hastanın katıldığı çalışmada 8 hastada stabil hastalık, 8 hastada parsiyel yanıt (Janssen & ark., 2018), ipilimumab ve nivolumab alan 36 hastanın katıldığı faz 2 çalışmada ise 20 hastada parsiyel yanıt, 13 hastada stabil hastalık (Disselhorst & ark., 2019), nivolumab ipilimumaba karşılık tek başına nivolumab alanların karşılaştırıldığı çalışmada tek başına kolda 24, kombine kolda 27 hastada hastalık kontrolü sağlanmış, kombine rejimde belirgin taksite izlenmemiştir (Scherpereel & ark., 2019) ve tremelimumabın tek başına çalışmasında katkı sağlanmasada tremelimumab ve durvolumuban kombine kullanımının kullanımının değerlendirildiği faz 2 çalışmada umut veren sonuçlar gözlenmiştir (Calobro % ark., 2018). Bu sonuçlara göre immunoterapiler mezotelyomada umut vermektedir (Bibby, maskell, 2018) ancak devam eden çalışmaların sonuçlarına ve geniş faz 3 kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır

KAYNAKLAR

Alley, EW. Lopez, J. Santoro, A. Marosky, A. Saraf, S. Piperdi, B. Van, BE. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma

- (KEYNOTE-028): Preliminary results from a non-randomised, open label, phase I b trial. *Lancet Oncology*, 18, 623 - 630 Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30169-9
- Âmin, W. Linkov, F. Landsittel, DP. Silverstein JC. Bacich MJ. Factors influencing malignant mesothelioma survival: a retrospective review of the national mesothelioma virtual bank cohort (version 2; referrees:2 approved, 1 approved with reservations). *F1000research*, 7, 1-18
- Arrieta, O. Lopez-Macia, D. Mendoza-Garcia, VO. Bacon-Foncesa, L. Munoz-Montano, W. Macedo-Perez, EO. Muniz-Hernandez, S. Blake-Cerda, M. Corono-Cruz, JF. A phase II trial of prolong, continuous infusion of low-dose gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced malignant mesothelioma. *Cancer Chemotherapy And Pharmacology*, 5, 975-982.
- Arslan, S. Malign plevral mezotelyoma. *Journal Of Clinical And Analytical Medicine*, 2011,
- Baas, P. Fennell, D. Kerr, KM. Van Schil, PE. Haas RL. Peters, S. On behalf of the ESMO guideline committee. Malignant Pleural Mesothelioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Of Oncology*, 26 (5), V31-39
- Bianchi, C. Bianchi, T. Malignant mesothelioma: Global incidence relationship asbestos. *Industrial Health*, 45, 379-387
- Bibby, AC. Maskel, NA. Current treatments and trials in malignant pleural mesothelioma. *Clin. Respir*, J.12, 2161-2169
- Broeckx, G. Pauwels, P. Malignant peritoneal mesothelioma: review. *Transl lung cancer res*, 7(5), 537-542
- Calobro, L. Morra, A. Gianelli, D. Amato, G. D'Incecco, A. Cavre, A. Lewis, A. Rabelotto, MC. Danielli, R. Altomonte, M. Giacomo ANM. Maio, M. Tremelimumab Combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): An open label non-randomised, phase 2 study, *Lancet Respir Med*, 6, 451-460
- Ceresoli, GL. Zucali, PA. Favaretto, AG. Grossi, F. Bidoli, P. Conte, GD. Ceribelli, A. Bearz, A. Morengi, E. Cavina, R. Marangolo, M. Soto Parra, HJ. Santoro, A. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *Journal Of Clinical Oncology*, 24, 1443-1448
- Disselhorst, MJ. Quispel-Jansen, J. Lalezari, F. Monkhorst, K. De Vries, JF. Van der Noort, V. Harms, E. Burgers, S. Baas, P. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): Results of a prospective, single arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. Published Online. Doi: 10.1016/ S2213-2600(18)30420-X
- Janssen, JQ. Noort, VVD. Vries JFD. Zimmerman, M. Lalezari, F. Thunnissen, E. Monkhorst, K. Schouten, R. Schunselaar, L. Disselhorst, M. Klomp, H. Hartemink, K. Burgers, S. Buikhuisen, W. Baas, P. Programmed death blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *Journal Of Thoracic Oncology*, 13(10), 1569-1576
- Jones, RG. Karthik, F. Dugar, A. Kanagajan, K. Desai, K. Bhandari, M. Nivolumab immunotherapy in malignant mesothelioma: A case report highlighting a new opportunity for exceptional outcomes. *American Journal Of Case Reports*, 19, 783-789
- Katirzoglou, N. Gkiozos, L. Makrilla, N. Tsaroucha, E. Rapti, A. Stratakos, G. Fountzilas, G. Syrigos, KN. Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: A phase II study. *Clinical Lung Cancer*, 1, 30-35. DOI: 10.3816/CLC.2010.N.005
- Kindler, HL. İsmaila, N. Armato II, SG. Bueno, R. Hesdorfferr, M. Jahan, T. Jones, CM.

- Miettinen, M. Pass, H. Rimmer, A. Rusch, V. Sterman, D. Thomas, A. Hassan, R. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *Journal Of Clinical Oncology*, 36 (12), 1343-1373
- Maio, M. Scherpereel, A. Calobro, L. Aerts, J. Cedres Perez, S. Bears, A. Nazkaerts, K. Fennell, DA. Tsao, AS: Taylor, P. Grosso, F. Antonia, SJ. Nowak, AK. Taboada, M. Stockman PK. Kindler, HL. Tremelimumab as second-line or third line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): A multicentre, international, randomised, double blind placebo controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 18 (9), 1261-1273
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and end results program (2019) 20.01.2019 Yılında https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/results_merged/sect_17_mesothelioma.pdf#search=mesothelioma adresinden kaynağa ulaşılmıştır
- NCCN Guideline Version 2.2018 Version. Malignant pleural mesothelioma (2019). 2019 Yılında https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf adresinden alınmıştır
- Nowak, AK. Byrne, MJ. Williamson, R. Ryan, G. Segal, A. Fielding, D. Musk, AW. Robinson, BWS. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *British Journal Of Cancer*, 87 (5), 491-496.
- Metintaş, S. (2014). Epidemiyoloji. Muzaffer Metindaş (Ed.), *Türkiye mezotelyoma çalışma grubu malign Plevral mezotelyoma Türk Standartları rehberi (S. 1-16)*. Eskişehir: ESOGÜ-APKAM
- Petrelli, F. Ardito, R. Conti, B. Coinu, a: Cabiddu, M. Ghilard, M. Borgonovo, K. Barni, S. Ghidini, A. Asystematic review and meta-analysis of second line therapies for treatment of mesothelioma. *Respiratory Medicine*, 141, 72-80
- Rossini, M. Rizzo, P. Banono, L. Clementz, A. Ferrari, R. Martini, F. Tagnon, MG. New perspectives on diagnosis and therapy of malignant pleural mesothelioma. *Frontiers In Oncology*, 8, 1-15. Doi: 10.3389/Fonc.2018.00091
- Scagliotti, GV. Shin, DM. Kindler, HL. Vasconcelles, MJ. Keppler, U. Manegold, C. Burris, H. Gatzemier, U. Blatter, J. Symanowski, JT: Rustoven, JJ. Phase II study of pemetrexet with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Journal Of Clinical Oncology*, 21, 1556-1561
- Scherpereel, A. Mazieres, J. Greiller, L. Lantéjaul, S. Do, P. Bylicki, O. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFC-1501 MAPS'): A multicentre open-label, randomised, noncomparative, phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, Published Online Doi:10.1016/S1470-2045(18)30765-4
- Scherpereel, A. Wallayn, F. Albelda, SM. Munck, C. Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncology* 19, E 161-172.
- Stebbinga, J. Powles, T. McPherson, K. Shamasha, J. Wells, P. Sheaff, MT. Slater, S. Ruddle, RM. Fennell, D. Steele, JPC. The efficacy and safety weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 63, 94-97
- Van Meerbeeck, JP. Gaafar, R. Manegold, C. Klaven, RJV., Van Marck, EA. Vincent, M. Legrand C. Bottomley, A. Debruyne, C. Giocone, G. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexid in patients with malignant pleural mesothelioma: An intergroup study of the European organisation for research and treatment of cancer lung cancer group and the national cancer institute of Canada, *Journal Of Clinical Oncology*, 23, 6881-6889
- Volgelzang, NJ. Rusthoven, JJ. Symanowski, J. Denham, C. Kaukel, E. Ruffie, P. Gatzemire, U. Boyer, M. Emri, S. Manegold, C. Niyikiza, C. Palotti, P. Phase III study

Onkolojide Güncel Tedavi Yaklaşımları 1

- Pemetrexed in combination with cisplatin versus alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal Of Clinical Oncology*, 21, 2636-2644
- Yang, H. Testa, JR. Carbone, M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol.* 9, 147-157
- WHO (2019), Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008, 20.01.2019 yılında <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/10/11-086678/en/> adresinden kaynağa ulaşılmıştır.