

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Çeviren: Sertaç Arslan & Nalan Ogan

Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, Astoul P, Bölükbas S, Boyd J, Coolen J, De Bondt C, De Ruyscher D, Durieux V, Faivre-Finn C, Fennell D, Galateau-Salle F, Greillier L, Hoda MA, Klepetko W, Lacourt A, McElnay P, Maskell NA, Mutti L, Paireon JC, Van Schil P, van Meerbeeck JP, Waller D, Weder W, Cardillo G, Putora PM. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2020 Jun 11;55(6):1900953.

doi: 10.1183/13993003.00953-2019.

veya

Opitz I, Scherpereel A, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, Astoul P, Bölükbas S, Boyd J, Coolen J, De Bondt C, De Ruyscher D, Durieux V, Faivre-Finn C, Fennell DA, Galateau-Salle F, Greillier L, Hoda MA, Klepetko W, Lacourt A, McElnay P, Maskell NA, Mutti L, Paireon JC, Van Schil P, van Meerbeeck JP, Waller D, Weder W, Putora PM, Cardillo G. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Jul 1;58(1):1-24.

doi: 10.1093/ejcts/ezaa158.

Özet

Avrupa Solunum Derneği (ERS) / Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği (ESTS)/ Avrupa Kardiyo-Toraksik Cerrahi Derneği (EACTS)/ Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) görev gücü, 2009-2018 arasındaki literatürleri sistematik olarak incelemiş, ardından küresel olarak kötü sonuçlanan nadir bir kanser olan malign plevral mezotelyoma (MPM) yönetimine ilişkin önceki 2009 ERS / ESTS kılavuzlarını güncellemek için uzmanları bir araya getirmiştir. Kanıtlar, Önerilerin Derecelendirilmesi, Değerlendirme, Geliştirme ve Değerlendirme yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Kanıt sentezleri tartışılmış ve öneriler multidisipliner uzmanlar grubu tarafından formüle edilmiştir. Tanı: Plevra biyopsisi tanıyı doğrulamak için altın standart olmaya devam etmektedir. Genellikle torakoskopi ile ancak bazen plevral yapışıklık veya kötü performans durumu vakalarında görüntüleme kılavuzluğunda perkütan iğne biyopsisi yoluyla da elde edilmektedir. Patoloji: Standart boyama prosedürleri vakaların ~%10'unda yetersizdir ve bu durum atipik mezotelyal proliferasyonun MPM'den ayrılması için BAP-1 ve CDKN2A (p16) dahil olmak üzere spesifik belirteçlerin kullanımını gerektirir. Evreleme: Tedavi öncesi değerlendirme için en son 2016'da güncellenen 8. TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflandırmasının kullanılması önerilir. İzleme: Hastanın performans durumu, histolojik alt tipi ve tümör hacmi, rutin MPM yönetiminde klinik önemi olan ana prognostik faktörlerdir. Diğer potansiyel parametreler başlangıçta kaydedilmeli ve klinik araştırmalarda rapor edilmelidir. Tedavi: Kemoterapinin MPM hastalarında sınırlı etkinliği vardır ve radikal cerrahi yalnızca seçilmiş hastalar adaydır. Gelecek vadede hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler ve stratejiler gözden geçirilmiştir. En iyi kombinasyon tedavisine ilişkin sınırlı veriler nedeniyle, radikal cerrahi dahil multimodal bir yaklaşım için aday olan hastaların, MPM'ye özel merkezlerde klinik çalışmaların bir parçası olarak tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Giriş

Malign plevral mezotelyoma (MPM), büyük ölçüde geçmişteki asbest maruziyetine bağlı olan, nadir görülen bir tümördür ve artan insidansı ve kötü prognozu nedeni ile dünya çapında bir sağlık sorunudur. Bununla birlikte, son yıllarda MPM patogenezinde dikkate değer bir gelişme olmuş ve bu

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

durum yeni potansiyel ilaçlara ve stratejilere yol açmıştır [1,2]. Dahası, multimodal tedavi veya hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapiler gibi yeni ilaçlarla yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar MPM hastaları için yeni umutlar getirmiştir [3].

Malign plevral mezotelyoma'da optimal tedavi daha önce iyi tanımlanmamıştır ve İngiliz Toraks Derneği (BTS) [4], Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) [5], Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) [6] ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) [7] benzer yayınlanmış kanıtları gözden geçirmiş ve farklı sonuçlara ve tavsiyelere ulaşmıştır. Bu çalışma, Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği (ESTS), Avrupa Kardiyo-Toraksik Cerrahi Derneği (EACTS) ve Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) işbirliği ile yürütülmüştür. Bu görev gücüyle klinisyenlere MPM yönetimi hakkında açık, özlü ve güncel bir açıklama sağlamak amacıyla, önceki önerileri güncellemek için farklı bilimsel topluluklardan mezotelyoma uzmanları bir araya getirilmiştir [8].

Metot

Bu kılavuzun amacı, MPM yönetimi ile ilgili önceki ERS / ESTS klinik uygulama kılavuzunu güncellemek [8] ve hastalarına radyoterapi, cerrahi, kemoterapi (birinci basamak ve kurtarma) veya bu yöntemlerin kombinasyonuna dayalı bir terapötik yaklaşım sunmak isteyen klinisyenlere kanıta dayalı öneriler sunmaktır. Epidemiyoloji, etiyoloji, biyobelirteçler ve asbeste maruz kalan popülasyonları tarama, klinik ve patolojik tanı, evreleme yanı sıra tedavi anlatılarak özetlenmiş ve araştırma öncelikleri verilmiştir.

Bu mevcut ortak ERS / ESTS / EACTS / ESTRO görev gücüne AS, IO, PMP ve GC eş başkanlık etmiş, MPM yönetimi ve araştırma disiplinlerinde deneyime sahip 28 klinisyen ve bir Avrupa Akciğer Vakfı temsilcisi (JB) dahil edilmiştir. Bir metodolog (DR) tüm metodolojik gerekliliklerin karşılanmasını sağlamıştır. Eş başkanlar ve görev gücü üyeleri kanıtları tartışmış ve tavsiyeleri formüle etmiştir; metodolog, öneriler kısmına dahil olmamıştır. Tüm panel üyelerinin çıkar çatışmalarını açıklamaları istenmiştir.

İlk literatür taraması, Ovid MEDLINE sistemi kullanılarak Kasım 2016'da yapılmıştır. Bu araştırma, tıbbi ve bilimsel yayın arama konusunda deneyimli bir bilimsel kütüphaneci (VD) ve toraksik neoplazmların tedavisinde uzman ve eğitilmiş kanıta dayalı tıp doktorları tarafından gerçekleştirilmiştir. Ovid MEDLINE veri tabanı OvidSP ara yüzü kullanılarak aranmıştır. Klinik sorular için "Popülasyon, Müdahale, Karşılaştırma, Sonuç" (PICO) soru modeli ek materyalde gösterildiği gibi sorularda yer alan kavramları tanımlamak için kullanılmıştır [9].

Karşılık gelen arama kriterleri, tıbbi konu başlıkları terimlerine (MeSH), serbest metin anahtar kelimelerine ve maddelerin veya müdahalelerin adlarına (ek materyal) çevrilmiştir. Sonuçlar, önceki görev gücü tarafından 2008 yılına kadar sistematik bir literatür taraması yapıldığından 2009'dan günümüze kadar yayınlanan makaleler ile sınırlandırılmıştır. Tekrarları önlemek ve hakemler tarafından gerçekleştirilen seçim sürecini kolaylaştırmak için alıntılar MEDLINE'dan referans yönetici veri tabanlarına (EndNote) aktarılmıştır. Kütüphaneci tarafından alınan tüm makaleler, başlık ve özete göre iki yazar tarafından uygunluklarına göre seçilmiş ve son seçim tam yayının okunması ile gerçekleştirilmiş ve dahil edilmesine oy birliği ile karar verilmiştir. Bu araştırma, seçilen makalelerin referansları ve uzmanlar tarafından bilinen diğer literatür taranarak tamamlanmıştır.

Klinik sorularla ilgili randomize klinik çalışmaları yakalamak için Ocak 2019'da literatür güncellemesi yapılmıştır. Ek Şekil S1, literatür taraması ile ilgili akış şemasını göstermektedir.

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Kanıtların kalitesini değerlendirmek ve çoğu öneriyi formüle etmek, yazmak ve derecelendirmek için Önerilerin Derecelendirilmesi, Ölçme, Geliştirme ve Değerlendirme (GRADE) yaklaşımı kullanılmıştır. GRADEpro Guideline Development Tool yazılımı (McMaster Üniversitesi, 2015; Evidence Prime, Hamilton, ON, Kanada tarafından geliştirilmiştir), her bir sonuca ilişkin bulguları ve kanıt değerlendirme kalitesinin gerekçesini özetleyen kanıt profilleri geliştirmek için kullanılmıştır [9].

Kanıt profilleri incelenmek üzere görev gücü üyelerine gönderilmiştir. Yüz yüze, telekonferans ve e-posta yoluyla gerçekleştirilen yinelemeli bir fikir birliği süreci kullanılarak, öneriler şu hususlar temelinde formüle edilmiştir: müdahalenin istenen (faydalar) ve istenmeyen sonuçlarının (yük, olumsuz etkiler ve maliyet) dengesi, kanıt kalitesi, kabul edilebilirlik ve fizibilite.

Müdahale için güçlü bir öneri, çoğu iyi bilgilendirilmiş hastanın müdahaleyi seçeceğini gösterirken, bir müdahale için koşullu bir öneri, iyi bilgilendirilmiş hastaların farklı seçimler yapabileceğini göstermektedir.

Bu nedenle, MPM ile ilgili kapsamlı bir literatür taramasına (2009–2019) dayanarak, yazarlar, aşağıdaki PICO dahil olmak üzere önceki Avrupa kılavuzunu [8] güncellemek ilgili soruları yanıtlamıştır.

Cerrahi

Semptomatik MPM hastalarında palyatif işlem olarak talk plörodezise kıyasla parsiyel plörektomi kullanılmalı mı?

MPM'li hastalarda “radikal cerrahi” (ekstraplevral pnömonektomi veya plörektomi / dekortikasyon dahil) kullanılmalı mı?

Radyoterapi

MPM'li hastalarda ağrıyı gidermek için radyoterapi kullanılmalı mı?

MPM'li hastalarda girişim yapılan bölgeye metastazı (lokal yayımı) önlemek için radyoterapi kullanılmalı mı?

MPM'li hastalarda postoperatif adjuvan radyoterapi kullanılmalı mı?

Medikal tedavi

MPM'li hastalarda tek başına veya pemetrekset ile kombinasyon halinde platinden oluşan birinci basamak kemoterapi kullanılmalı mı?

MPM'li hastalarda birinci basamak standart kemoterapiye bevasizumab eklenmeli mi?

MPM'li hastalarda birinci basamak standart kemoterapiye hedefe yönelik tedaviler eklenmeli mi?

Birinci basamak standart kemoterapiye yanıt alınamayan MPM'li hastalarda kurtarma tedavisi olarak immünoterapi kullanılmalı mı?

Multimodalite

MPM'li hastalarda tek başına kemoterapiye kıyasla multimodal bir tedavi yaklaşımı (birden fazla kanser tedavisi yöntemini içeren: cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) kullanılmalı mı?

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Mezotelyomanın epidemiyolojisi

İnsidans eğilimi ve tahminleri

Dünya düzeyindeki insidans eğilimini araştıran yayınlardan, dünya nüfusunun büyük bir kısmı için [10-12] ve özellikle asbest kullanan Doğu Avrupa, Asya, Güney Amerika ve çoğu Afrika ülkeleri için mezotelyoma insidansı ve / veya mortalitesi ile ilgili veri eksikliği olduğu görülmektedir [10-13]. Mevcut verilerden, mezotelyoma insidansı / mortalite oranları ve eğilimlerinde, ülkeler arasındaki büyük eşitsizlikler göze çarpmaktadır (ek tablo S1) [10-12, 14-43].

Mezotelyoma insidansı, ~40 yıl uzun gecikme süresi nedeniyle asbest ithalatı ve kullanım paterni ile oldukça ilişkilidir [14, 44]. Batı Avrupa'da insidansın 2020 civarında zirveye ulaşacağı tahmin edilmektedir ve epidemiyolojik veriler bu tahminleri desteklemektedir [45]. Asya'nın bazı kısımlarında ve Orta veya Doğu Avrupa ülkelerinde daha düşük insidans oranları, tanılabilirlik ve kayıt [46] ile ilgili daha düşük veri kalitesi ve diğer nedenlere bağlı daha yüksek ölüm oranıyla ilişkili olabilir. Ayrıca, uzun latent periyod nedeniyle, bu ülkelerdeki mezotelyoma salgını muhtemelen başlangıcındaki gibi olacaktır [13, 14].

Görev gücü uzmanları, tüm ülkelerin ulusal düzeyde mezotelyoma vakalarının kapsamlı kaydına dayalı kalıcı epidemiyolojik sürveyans sistemleri kurmasının gerekli olduğunu düşünmektedir.

Mezotelyoma etiyolojisi

Asbest maruziyeti

Asbest, MPM'de başlıca etiyolojik ajanıdır. Asbest terimi, çok ince lifler oluşturabilen, serpantin grubu (krizotil) ve amfibol mineral grubu (krosidolit, amosit, antofillit, tremolit ve aktinolit) olmak üzere altı silikat minerali ifade eder. Krizotil, akciğerlerde amfibollere göre daha az biyolojik kararlılığa sahiptir. Krizotil, amosit ve krosidolit endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bugüne kadar, önceki kılavuzları sorgulayan yeni veri yoktur [8]: 1) asbest maruziyeti ile mezotelyoma oluşumu arasında bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir [47]; 2) ancak, altında artmış riskin olmadığı bir kümülatif maruziyet eşiği tanımlamak hala imkansızdır, bu da maruz kalan tüm bireylerin risk altındaki bir popülasyonu oluşturduğunu ima eder ve 3) asbest maruziyetini takiben MPM'nin ortalama latent süresi 40 (15-67) yıldır [48].

Mesleki asbest maruziyeti, erkeklerdeki vakaların >%80'ini oluşturmaktadır (ek tablo S2) [49-52] ve erkekler ve kadınlar arasındaki atfedilebilir riskteki farklılıklar muhtemelen hane halkı [53, 54] veya çevresel maruziyetten (ek tablo S3) kaynaklanmaktadır [51, 52, 55-74].

Diğer uzun mineral parçacıklara maruziyet

Türkiye, ABD ve Meksika gibi çeşitli ülkelerde potansiyel çevresel maruziyet ile birlikte, eriyonit veya floro-edenit gibi diğer uzun mineral partikülleri malign mezotelyoma etiyolojisinde rol oynayabilir (ek tablo S4) [75-94]. Mevcut literatüre göre, refrakter seramik fiberlere mesleki maruziyet MPM oluşumu ile ilişkili görünmemektedir [88, 89]. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda asbest ve refrakter seramik lifler veya mineral yün lifler gibi diğer sentetik lifler arasındaki sinerjik etki ile ilgili bir hipotez doğmuştur [51, 98-100]. İki bin dört yılında, insan verilerinin yokluğunda, çok duvarlı karbon nanotüpler (MWCNT)-7, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından muhtemelen insanlar için kanserojen (grup 2B) olarak sınıflandırılırken, diğer tür karbon nanotüpler sınıflandırılmıyordu [90,

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

94]. Son deneysel çalışmalar, MWCNT'nin sıçan akciğerlerine trakea içinden uygulanmasını takiben MPM indüksiyonunu göstermiştir [101, 102].

Genetik yatkınlık

Mezotelyoma vakalarının ailesel agregasyonu ile ilgili çalışmalar, mezotelyoma tanısı almış ebeveynleri ve kardeşleri olan deneklerde risk artışı olduğunu bildirmiştir [103-105]. Bu gözlemler, bu ailelerde mezotelyoma riskinin artmasıyla ilgili genetik bir bileşenin, DNA onarımı ve transkripsiyonun modülasyonunda görev alan bir tümör baskılayıcı genin, yani BRCA1 ile ilişkili protein (BAP)-1 geninin germline mutasyonunun tanımlanmasına yol açtı [106-112].

Malign mezotelyomalı hastaların önemli bir kısmı özellikle peritoneal mezotelyoma, minimum asbest maruziyeti, genç yaş ve ikinci bir kanser teşhisi olanlar kanser duyarlı genlerde germline mutasyonları taşır [121, 122].

Bu veriler, malign mezotelyomalı seçilmiş hastalar için klinik germline genetik testini desteklemektedir ve malign mezotelyomada genetik yolların ekstra araştırılması için bir gerekece sağlar.

Diğer risk faktörleri

İyonize radyasyon (esas olarak terapötik radyasyon) mezotelyoma için bir risk faktörüdür [123, 124], ancak asbest maruziyetine göre mezotelyoma vakalarının küçük bir kısmını açıklamaktadır [13]. Simian virüs 40'ın (SV40) mezotelyoma patogenezi üzerindeki etkisiyle ilgili bazı tartışmalar vardı. İki bin on dört yılında IARC, SV40'ın insanlar için kanserojen olarak sınıflandırılmayacağını düşündü (3. grup) [125]. Yine, tütün içiminin MPM için bir risk faktörü olmadığı unutulmamalıdır.

Görev grubu uzmanları, ulusal ve uluslararası yetkililerin, dünya çapında asbest kullanımının tam ve kesin bir şekilde yasaklanması ve MPM için diğer potansiyel risk faktörlerinin yakından izlenmesini sağlamak için aktif bir rol alması gerektiğini düşünmektedir.

Biyobelirteçler ve asbeste temaslı popülasyonlarda tarama

MPM için tarama, hedef popülasyon, kullanılacak en verimli araç (lar) ve oldukça nadir görülen bir kanser için bu tür taramanın mantığı hakkında birçok meseleyi ortaya çıkaracaktır.

Plevral plaklar ve MPM

Mezotelyoma vakaları arasında, mezotelyoma olmayan bireylere kıyasla artmış plevral plak prevalansına ilişkin çeşitli fikir birliğine dayanan ifadelerle dayanarak, plevral plaklar ve MPM arasında bir ilişki olduğu hipotezi oluşturulmuştur [126-128]. Bununla birlikte, plevral plaklar asbestin bir belirteci olarak kabul edildiğinden, böyle bir ilişki bulmak şaşırtıcı değildir ve asbest maruziyetinin bu ilişkide güçlü bir kafa karıştırıcı olduğu düşünüldüğünde, plevral plaklar ve MPM arasındaki bağımsız ilişkiyi tahmin etmek zordur. Çoğu çalışma, plevral plakların akciğer grafisinde saptanmasına dayansa da son zamanlarda plevral plaklar ile MPM arasında, mesleki asbest maruziyetini saptamak için bilgisayarlı tomografi (BT) taraması esnasında saptanan plevral plaklar ile MPM arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte, bazı yazarlar, plevral plakların asbest maruziyetinde yalnızca bir belirteç olduğunun göz ardı edilemeyeceğini öne sürmüşlerdir [128, 129].

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Plevral plaklar muhtemelen daha önceki asbest maruziyetinin basit bir belirteci olabilir; görev gücü uzmanları plevral plakların varlığı nedeniyle hiçbir invaziv teşhis prosedürünün haklı olmadığını düşünmektedir.

Bununla birlikte, BT taramaları, maruz kalan kişilerde asbestle ilişkili akciğer hastalıklarını (iyi huylu) tespit edebilir, bu da ulusal kurallara göre tazminat hakkı doğurabilir, ancak aynı zamanda artmış MPM riskinin bir göstergesi de olabilir.

Araştırma önceliği: Plevral plaklar ve MPM arasındaki ilişki geniş uluslararası epidemiyolojik çalışmalarda araştırılmalıdır. Asbeste maruz kalan popülasyonda BT taramasının etkinliği, iyi tasarlanmış klinik çalışmalarda belirlenmelidir.

(Tanısal) biyobelirteçler

MPM taraması, teşhisi, prognozu veya tedavi sırasında takip için birkaç kan biyobelirteci önerilmiştir. Popülasyonlarda tanı amacıyla uygulanan biyobelirteçlerin sonuçları ek tablo S5' de özetlenmiştir [130–152]. Tek başına veya kombinasyon halinde test edilen bu belirteçlerin performansı değerlendirilmiş ve incelemeler yayınlanmıştır [153-157]. Çözünür mezotelin tanısal değeri üzerine 4000'den fazla hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %47 ve %95 olarak tespit etmiştir [135]. Daha önce asbeste maruz kalan kişilerde yürütülen birkaç prospektif çalışma (ek tablo S6 ve S7), bu popülasyonlarda bir tarama aracı olarak serum mezotelinin herhangi bir değerini gösterememiştir [158-164]. Biyobelirteçlerin gerçek hayatta kullanım simülasyonları (ek tablo S8), asbeste yüksek oranda maruz kalan popülasyonlarda bile çok yüksek sayıda yanlış pozitif vaka bulmuştur. Mezotelinin ve diğer biyobelirteçlerin antitümör tedaviye yanıtın izlenmesindeki rolü şu anda birkaç merkezde değerlendirilmektedir.

Araştırma önceliği: MPM'de önceden önerilen biyobelirteçlerin rutin kullanımı tanı, prognoz veya klinik takipte (hastalık monitörizasyonu) geçerli bir role sahip değildir. Biyobelirteçlerin bu alanlardaki rolü ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gereklidir ve teşvik edilmelidir.

Asbest maruziyetini değerlendirme yöntemleri

2009 ERS / ESTS rehberinden bu yana önemli bir değişiklik bulunmadı [8].

MPM tazminatı

Mesleki asbest maruziyeti, mezotelyoma oluşumu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunda, bazı ülkeler MPM'nin meslek hastalığı olarak tanınması ve / veya asbest kurbanlarının fonlarından sağlanan tazminat [167] gibi tazminat programları kurmuştur [18, 165–167]. Literatür analizi MPM vakaları için yetersiz tazminat önerir [18, 165–167].

Görev gücü uzmanları, MPM için tazminat hakkına ilişkin bilgilerin klinisyenlere ve hastalara yayılmasının her ülkede geçerli olan belirli kurallara göre güçlendirilmesi gerektiğini düşünmektedir.

MPM tanısı

Klinik bulgular

2009 ERS / ESTS kılavuzlarından alınan aşağıdaki öneriler, 2009-2017 literatürüne [8] göre herhangi bir değişiklik olmaksızın 2019'da hala geçerlidir.

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

MPM'nin klinik belirtileri genellikle spesifik değildir, sinsidir ve daha önce asbest maruziyeti durumunda bile tanı kriteri olarak tek başına kullanılmamalıdır.

Akciğer grafisi genellikle tek taraflı plevral efüzyon ve / veya kalınlaşmayı gösterir. Tek başına akciğer grafisi MPM tanısı için kullanılmamalıdır. Ek olarak, toraks BT taraması MPM'nin kesin tanısı için uygun değildir, ancak yaygın veya nodüler plevral kalınlaşma, özellikle mediastinal plevrayı ilgilendiren bir hastalığı düşündürür. İntravenöz kontrast madde ile toraks BT (plevra için optimize edilmiş) MPM şüphesi olan hastaların değerlendirmesi için ilk tercih edilen yöntemdir. Pozitron emisyon tomografisi (PET)-BT, MPM'yi rutin olarak teşhis etmek için yeterince spesifik olmasa da önceden talk plörodezis yapılmamışsa, plevral lezyonlar hakkında yararlı fonksiyonel bilgiler sağlamak için kullanılabilir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bu durumlarda ve diğer zor teşhis vakalarında düşünülebilir. MRG verileri umut verici görünmek ile birlikte ileriye dönük olarak doğrulanması gerekir. Görüntüleme yöntemleri doğru biyopsi bölgesini belirlemenin temel taşıdır.

Şüpheli mezotelyoma vakalarında en iyi plevral biyopsi yöntemi nedir?

Torakoskopik biyopsiler (lokal veya genel anestezi altında) ayırıcı tanının mezotelyomayı içerdiği tanı konmamış bir plevral efüzyonu araştırmak için altın standarttır. Bununla birlikte, diğer biyopsi yöntemleri daha az invazivdir ve seçilmiş vakalarda daha uygun olabilir. Bu nedenle, görüntüleme kılavuzluğunda kesici iğne biyopsileri yüksek tanısal oranlara sahiptir ve özellikle plevral efüzyonu olmayan plevral kalınlaşması olan hastalarda veya torakoskopi için yeterince uygun olmayan zayıf hastalarda yararlıdır. Özellikle torasik ultrasonografi (TUS), doktor ve radyoloğun herhangi bir radyasyona maruz kalmadan plevral biyopsileri daha doğru ve güvenli bir şekilde yapmasını sağlar.

Kör kapalı-iğne biyopsileri

Abrams biyopsilerinin malignite için duyarlılığı % 27-60 arasındadır [168-172] ve mezotelyoma tanısı için çok daha düşüktür. İki bin sekiz yüz doksan üç Abrams örneğinin en geniş incelemesinde, tanısal verim, malign hastalık için sadece % 57 idi [171]. Düşük tanısal yararlılığı nedeniyle, çoğu gelişmiş ülkede kullanımı azalmaktadır ve birinci basamak araştırma olarak önerilemez.

Görüntüleme-eşliğinde plevra biyopsisi

Görüntüleme-kılavuzluğunda biyopsinin duyarlılığı hem ultrason hem de BT kılavuzluğunda yapılan biyopsilerin kör plevral biyopsiye göre üstünlüğü bir dizi gözlemsel seride rapor edilmiştir [173, 174]. Abrams biyopsisi ile BT kılavuzluğunda kesici iğne biyopsilerini karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma, kesici iğne biyopsilerinin malignite teşhisinde %40 daha duyarlı olduğunu göstermiştir [175]. BT kılavuzluğunda biyopsi verimi, görüntü eşliğindeki grupta iğnenin daha az geçişi ek faydası ile birlikte, %87, Abrams biyopsileri için %47 idi ($p = 0.02$). Bu, biyopsi yolları boyunca tümör ekilmesinin meydana gelebileceği şüpheli mezotelyoma vakalarında önemlidir.

Yakın tarihli bir yayın, hem torakoskopi için uygun olmayan hastalarda planlı bir prosedür olarak hem de torakoskopi başarısızlığında ikincil bir seçenek olarak hekim tarafından yönetilen ultrason kılavuzluğunda plevral biyopsinin etkili olduğunu ileri sürmektedir [176]. Çalışmada 50 hastanın 47'sinde (%94) tanı sağlandı. Malignite tanısı alan 15 hastadan 13'ünde (%87) tanısal materyal ultrason eşliğinde yapılan biyopsiden elde edildi.

Video yardımcı torakoskopik cerrahi ve medikal torakoskopi

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve medikal torakoskopi MPM tanısında önemli rol oynar. Patolojik bir tanı sağlamanın yanı sıra [177], semptomatik plevral efüzyonun boşaltılmasına ve talk pudrası kullanılarak plörodezise de olanak sağlar [178].

Ek olarak, evreleme amacıyla plevra boşluğunun ve özellikle önemli prognostik faktörler olan visseral plevra ve diyafragmatik plevra invazyonunun değerlendirilmesine de izin verir [179].

Lokal anestezi torakoskopik veya medikal torakoskopi

Plevral malignite için medikal torakoskopinin tanılarda faydası yüksektir. Yirmi iki vaka serisinden 1369 hastanın sonuçlarından %92'lik tanılarda duyarlılık gösterilmiştir [180]. Medikal torakoskopinin malignite teşhisinde, kör veya görüntü rehberli Abrams biyopsilerinden daha başarılı ve küçük bir randomize çalışmada BT kılavuzluğunda kesici iğne biyopsilerinden daha yüksek tanılarda verime sahip olduğu gösterilmiştir [181–184]. Dört bin yedi yüz elli altı hastayı içeren 47 çalışmanın analizinde %0,34 ölüm, %1,8 majör komplikasyon ve %7,8 minör komplikasyon saptanmıştır [180].

Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

Video yardımcı torakoskopik cerrahi plevral biyopsileri, %95 duyarlılık, %100 özgüllük ve %94 negatif prediktif değer taşır. Her iki prosedürü doğrudan karşılaştıran hiçbir randomize çalışma olmamakla beraber oranlar medikal torakoskopi ile benzerdir. VATS, tanı prosedürü ile eş zamanlı akciğer rezeksiyonu ve tümör küçültme gibi daha invaziv cerrahi müdahalelere izin verme gibi ek avantajlar sunar. VATS'in entübe olmayan hastalarda lokal anestezi altında yapılabileceğini belirtmek önemlidir [185].

Girişim yerlerinde ve skarlarda tümör yayılması yaygındır ve uzun süreli sağ kalım için negatif bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır [186, 187]. Bu nedenle, VATS (veya medikal torakoskopi) insizyonları, genel olarak gelecekteki olası torakotomi insizyonları ile uyumlu olmalıdır [188]. Bu, gelecekteki cerrahi girişim sırasında VATS (veya medikal torakoskopi) yollarının rezeksiyonuna izin vererek bu alanlarda tümörün nüksünü önler [189, 190].

Açık plevral biyopsi

Bazen, lokal ilerlemiş hastalığa sekonder plevral boşluktaki obliterasyon nedeniyle, VATS mümkün değildir. Bu gibi durumlarda, interkostal boşluk içinde küçük bir kas koruyucu kesi ile (ilişkili kısmi kaburga rezeksiyonu olan ve olmayan) açık plevral biyopsi yapılır. BT veya TUS eşliğinde kesici iğne biyopsisi bir başka seçenektir. Bu nedenle, MPM'de doğru teşhis için torakotomi genellikle gerekli değildir.

Patoloji

Mezotelyoma tanısı, tamamen histolojiktir, yeterli doku örneğine ve dünya çapındaki uzmanlar tarafından kabul edilen uluslararası kanıta dayalı kapsamlı sınıflandırmaya dayanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histolojik sınıflandırması 2015 yılında güncellenmiştir [191]. MPM patolojisine yönelik tavsiyelerin geliştirilmesi, bu kılavuzlar kapsamında değerlendirilmemiştir, çünkü Avrupa görev gücü uzmanları, Uluslararası Kanser Raporlaması İşbirliği (ICCR) Uluslararası Mezotelyoma İlgili Grubu (IMIG) uzlaşma beyanının son güncellemesinden gelen tavsiyelerin bu bağlamda uygulanabilir olduğunu düşünmüşlerdir [192, 193].

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Patolog tarafından doğru bir teşhis için klinik bilgiler gereklidir. Çünkü bu durum, başlangıç hipotezini, numunenin işlenmesini, numune alma prosedürünü ve yapılacak yardımcı analizleri (immünohistokimya (IHK), antikor seçimini, floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi, RNA dizileme, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon dizisi, vb. etkileyebilir.

MPM klinik tablosuna göre histopatolojik örnek incelemesi

Plevral efüzyon genellikle MPM'nin ilk klinik belirtisi olduğundan, sitoloji genellikle yapılacak ilk tanı prosedürüdür. Bununla birlikte, sarkomatoid mezotelyoma hücreleri genellikle serozal boşluğa dökülmediğinden, efüzyonların çoğu epiteloit tipten kaynaklanır [194]. İyi huylu plevral lezyonlardan ayırt etmek tek başına sitolojide imkânsız olabilir çünkü malignite için önemli kriter olan subplevral yağ dokusu invazyonu eksiktir. Bununla birlikte, moleküler anormalliklere dayanan son testler değerli araçlar olabilir. Mezotelyoma için sitolojik şüphenin ardından doku teyidi yapılmalıdır.

Uluslararası Mezotelyoma Paneli, hastalığın nüksetmesinin ve metastazlarının tek başına sitoloji ile tespit edilebileceğini önermiştir [193]. Bununla birlikte, bu son kılavuzlara göre, plevral doku biyopsilerinden fayda sağlanamayan hastalarda, spesifik yardımcı teknikler kullanıldığında tek başına plevral efüzyon sitolojisinde MPM tanısı kesinleştirilebilir ve duyarlılık daha düşük olsa bile (%30-75) doku biyopsisi kadar güvenilir olabilir. Bu nedenle, MPM'nin ilk kesin tanısını elde etmek için plevral efüzyon sitolojisi önerilirse de MPM'yi akciğer kanseri gibi diğer daha yaygın malignitelerden ayırmak için yararlı olabilir. Sitoloji, sitoblok yapılır ve yardımcı testler (IHK veya genetik test, örneğin FISH'de p16 delesyonu) yapılabilirse daha güvenilirdir [193, 195].

Bu nedenle sitoblok işlemi tüm kurumlarda rutin bir prosedür olmadığından, uzmanlar, plevral efüzyon örneklerinden sitoblokların hazırlanmasının gerekliliğini vurgulamak isterler.

İnce iğne biyopsilerinden mezotelyoma teşhisi, düşük duyarlılıkla (%30) plevral sitoloji ile aynı tanısal kısıtlamalara sahiptir [196, 197]. Kesin tanı ancak materyal uygun klinik, radyolojik ve / veya cerrahi bulgular bağlamında IHK ve FISH analizine uygun yeterli miktarda tümörü temsil ediyorsa yapılabilir [198].

Makroskopi

Mezotelyomanın makroskopik yönü, tümörün doğal seyri sırasında değişir. Bu yüzden tümörün topografyası, patolojik evreleme için önemli bir bileşendir. Diffüz MPM tanısı, mezotelyoma ilerlediğinde ve akciğeri saran bir tümör kabuğu oluşturduğunda düşünülür. Bununla birlikte, diğer ikincil veya birincil tümörler, yanıltıcı bir psödomezotelyomatöz genel karakteristiğine sahip olabilir. Biyopsi tipi, diffüz MPM'nin doğru tipini ve alt tiplerini etkileyebilir. Yine, lezyonun lokalize mi yoksa yaygın mı olduğunu bilmek önemlidir çünkü (nadir) lokalize MPM, cerrahi rezeksiyondan fayda görebilir [194].

Mikroskopi

Görev gücü uzmanları 2015 WHO sınıflandırmasının makul olduğunu düşünmektedir, çünkü hastanın teşhisi, prognozu ve terapötik yönetimi için karşılaştırmalı bir temel sağlamaktadır. Bazı epiteloit mezotelyoma alt tiplerinin (papiller, asiner, trabeküler) daha iyi prognoza sahip iken diğerlerinin (solid) daha kötü prognoza sahip olduğu iyi bilinmektedir. Dahası, belirli stromal yanıtların varlığı da (bol miktarda miksoit stroma veya nadir lenfohistiyositoid varyant) prognostik değere sahiptir. Bazı sitolojik özellikler kötü sonuçla (pleomorfik ve transisyonel) ilişkilidir. Bifazik mezotelyoma tanımı, hem

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

epiteloid hem de sarkomatoid bileşenlerin \geq %10 mevcut olmasını gerektirir. Bifazik mezotelyoma tanısında sarkomatoid bileşen yüzdesi $<$ %80 ise, daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. Sarkomatoid bileşenin yüzdesinin değerlendirilmesi rezeke edilen tümörler (büyük cerrahi örnekler) ile sınırlıdır ve daha küçük örnekler üzerinde değerlendirilmemelidir [199].

İmmünohistokimya'nın Rolü

İmmünohistokimya, nispeten yüksek bir teşhis doğruluğu ile çeşitli antikor setleri kullanarak farklı MPM alt tiplerinin diğer maligniteler veya plevral metastazlardan ayrılmasını sağlar (ek tablolar S9 – S11). Bu belirteçlere ek olarak, son zamanlarda claudin 4, mezotelyomayı (claudin 4-negatif) meme kanseri metastazları gibi adenokarsinomlardan (claudin 4-pozitif) ayırt etmek için en yararlı belirteçlerden biri olarak ortaya çıkmıştır [193]. Ayrıca, sarkomatoid mezotelyoma, vakaların %5'inde ve heterolog elementler varsa %10'unda sitokeratin negatif olabilir; bu durumda tanı sadece uygun klinik, radyolojik ve / veya cerrahi bulgular bağlamında yapılmalıdır [194].

Diffüz MPM'de iyi tanımlanmış üç genetik değişiklik: vakaların %45-50'sinde gözlenen, mutasyon veya heterozigot veya homozigot delesyonla nörofibromatozis 2 (Nf2) kaybı; sarkomatoid mezotelyomanın yaklaşık %100'ünde bildirilen, 9p21 lokusunda bulunan CDKN2A (p16) geninin homozigot delesyonu [200]; ve diffüzlerin %45-100'ünde çoğunlukla epiteloid alt tipinde saptanan, mutasyon, biallel delesyon veya delesyon / insersiyon ile BAP-1'in (3p21 lokusunda bulunan bir tümör baskılayıcı gen) kaybıdır. Nf2 kaybının IHK tanı rutininde yararlı olduğu kanıtlanmamışken [201], BAP-1 kaybı parafine gömülü doku ve sitoblok kesiti üzerinde güvenilir bir belirteçtir ve daha iyi bir prognozla ilişkilidir. FISH kullanılan sitoblokların yanı sıra formalinle fikse edilmiş, parafine gömülü bölümlerde tespit edilen CDKN2A (p16) kaybı, daha kötü prognozla ilişkilidir ve sarkomatoid mezotelyomada daha yüksek olmak üzere %50'ye varan bir duyarlılıkla gözlenmiştir.

FISH analizi ile CDKN2A'nın (p16) homozigot delesyonunun varlığı özellikle subplevral yağ dokusu veya akciğer parankimi invazyonu olmadığında son derece kullanışlıdır ve güçlü bir klinik bağlam ve radyolojik kanıt varsa teşhisi kolaylaştırır. Bununla birlikte, BAP-1 kaybı ve p16'nın mezotelyoma için %100 spesifik olmadığı dikkate alınmalıdır.

BAP-1 ekspresyonunun kaybı ve / veya CDKN2A (p16) homozigot delesyonu MPM'nin benign plevral lezyonlardan ayrılmasına izin verebilir. BAP-1 kaybının prognostik ve terapötik önemi göz önüne alındığında, BAP-1 ilk olarak IHK ile değerlendirilebilir.

Elektron mikroskopu zaman ve kaynak tüketir ve IHK ve FISH tahlillerinde artık yararlı değildir. Son olarak plevral tümör dokusunun dondurulması rutin olarak gerekli değildir, ancak akademik ve translasyonel araştırma projeleri için çok değerli olabilir. Bu durumda, numunenin kalite kontrolü yapılmalı ve etik biyobankalama için bilgilendirilmiş onam gereklidir.

Evreleme ve prognoz değerlendirmesi

8. TNM revizyonu

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği (IASLC) mezotelyoma evreleme proje uzmanları, hem cerrahi hem de cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilen 3500'den fazla hastaya ilişkin prospektif verileri kullanarak [202] ilk bulgularını güncellemiştir. Onların tavsiyeleri [204, 205] ve Amerikan Kanser / Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği TNM evreleme sisteminin 8. revizyonu burada özetlenmiştir.

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Klinik evreleme

T evresi

T1a (paryetal plevra) ve T1b (visseral plevra), yalnızca ipsilateral paryetal veya visseral plevrayı içeren tümörlerle tek bir T1 sınıflandırmasında birleştirilmiştir. T2 sınıflandırması en sık akciğer invazyonu veya fissür tutulumu nedeniyle kullanılmıştır. T4 evresi genellikle yaygın göğüs duvarı, diyafram veya transmural perikardiyal invazyona bağlıdır. Klinik evrelemenin en yaygın eksikliği, gizli göğüs duvarı veya perikardiyal invazyonun tanımlanamamasıdır. Bu vakalarda, sonradan evreleme cerrahiye takiben gösterildi.

Keşif analizi, plevral tümör kalınlığının mutlak ölçümünün sağ kalım ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Üst (aortik arkın tepesinden aşağı kenarına), orta (üst ve alt arasında) ve alt (sol atriyumun aşağısı) bölgelerinden maksimal kalınlık ölçümleri alındığında, hem herhangi bir seviyedeki maksimum kalınlık hem de kalınlığın toplamı prognostikti. Plevral kalınlık (maksimum veya toplam) T evresi ve nodal pozitiflikle koreleydi [204].

Araştırma önceliği: Tümör kalınlığı veya hacminin ölçümü hakkında ileriye dönük veri toplama teşvik edilmelidir.

N evresi

IASLC evreleme projesi, klinik evreler N0, N1 ve N2 arasında sağ kalımda herhangi bir fark bulamadı [206]. Klinik evreleme, daha sonra ameliyatta saptanan ve vakaların %33'ünde bulunan ve %6'sında fazla tahmin edilen N statüsünün altında hesaplandı. Nodülün boyutu ile malign tutulum olasılığı arasında korelasyon bulunmadı [207]. Nodal evre, tümör hacminden tahmin edilebilir. Tümör maksimal kalınlığı <5,1 mm olan hastalarda %14 nodal metastaz riski varken, maksimal kalınlığı >5,1 mm olan hastalarda bu risk %38'e yükselmiştir ($p < 0,0001$) [204].

Endobronşiyal ultrason (EBUS) veya mediastinoskopi ile invaziv mediastinal nodal evreleme, klinik evrelemeye yardımcı olabilir, ancak klinisyenler tüm nodal hastalıklara, ekstramediastinal alanlara (ör. internal mammarian), peridiafragmatik veya interkostal alanlara erişmenin mümkün olmayabileceğinin farkında olmalıdır.

Görev gücü uzmanları, nodal metastazın değerlendirilmesinde noninvaziv görüntülemenin kullanımının yanlış olduğunu ve hatta doğrudan biyopsinin gizli nodal hastalığı dışlamayabileceğini düşünmektedir. Bu nedenle klinisyenler, tedavi öncesi prognozu tartışırken bu evreleme sınırlamalarının sonuçlarının farkında olmalıdır.

M evresi

IASLC projesi sadece 84 cM vakasını değerlendirdi, ancak yine de cT4 vakalarından yeterince kötü prognoza sahipti ve IV. Evre sınıflandırmasında tek tanımlayıcı olarak kabul edildi. Keşif analizleri, tek ve çok bölgeli cM1 vakaları için sağ kalımda olası bir fark olduğunu ortaya koydu [205].

Görev gücü uzmanları, evre IV ile ilişkili kötü prognoz nedeniyle radikal tedavi düşünülüyorsa gizli uzak metastazları dışlamanın önemli olduğunu düşünmektedir.

Patolojik evreleme

T evresi

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

PT1, pT2 ve pT3 arasında sağ kalım açısından fark yok gibi görünmektedir, ancak pT3 ve pT4 arasında fark vardır (hazard ratio (HR) 1.34, $p < 0.0005$) [204]. PT3 sınıflandırması çoğunlukla kısmi kalınlıkta perikardiyal invazyona ve pT4 yaygın göğüs duvarı tutulumuna bağlıdır. Prognostik önemi olabilecek diğer değişkenler, önceki biyopsi veya insizyon bölgelerinin [186, 208] tümör tutulumu ve rezeke edilen tümörün ağırlığını [209] içerir.

Rezeksiyonda açıkça işaretlenmiş anatomik yapılar (perikardiyum, göğüs duvarı biyopsi alanları), özellikle akciğer koruyucu operasyonlarda doğru patolojik yönlendirme ve evreleme sağlar. Herhangi bir önceki biyopsi bölgesi daima eksize edilmeli ve histoloji için gönderilmelidir.

N evresi

Plevranın lenfatik drenaj modeli, akciğer parankimiyle aynı yolu izlemez; mediastinal nodlar, akciğer parankimi dahil olmadan önceki metastazların başlangıç bölgesi olabilir. Geleneksel pN2 bu nedenle pN1'den önce gelebilir.

IASLC evreleme projesi, pN1 ve pN2 arasında sağ kalım farkı olmadığını bildirmiştir. Bu nedenle, klinik ve patolojik N1 ve N2, tüm ipsilateral, intratorasik nodal metastazları içeren tek bir N1 kategorisinde birleştirilir. Kontralateral veya tüm ekstratorasik nodal metastazlar daha sonra N2 olarak kategorize edilir [206].

Ekstramediastinal nodal metastazların interkostal ve peridiyafragmatik gruplardaki önemi, veri yetersizliği nedeniyle bilinmemektedir. İlgili ve normal lenf nodları oranının, anatomik yerleşimden daha prognostik olduğu bulunmuştur [210].

Tedavi öncesi evreleme araştırmaları

Hastalığın evresi, müdahale yönünün kansere yönelik mi (kansere özgü hayatta kalma süresini uzatmak için) yoksa sadece semptomların hafifletilmesi mi olduğunu belirler. Evreleme önlemlerinin ne kadar kapsamlı olduğuna dair bu karar, hastanın ameliyat veya kemoterapiye uygunluğunun başlangıç değerlendirmesi ile belirlenecektir. Diğer faktörler, tümörlerin altta yatan hücre tipini (epiteloid/nonepiteloid) ve TNM evrelemesini içerir.

Noninvaziv evreleme

Noninvaziv evrelemenin özeti Şekil 1'de sunulmuştur.

Toraks BT taramasında yarı otomatik tümör hacmi hesaplamaları, pTN hacmi, evre ve genel sağ kalım ile korelasyon göstermiştir [211]. FDG-PET, hastalıklı plevranın yakınlığı nedeniyle nodal evrenin değerlendirilmesinde sınırlıdır. Ayrıca, öncesinde yapılmış kimyasal plörodezis, SUVmax değerini etkileyebilir. Bununla birlikte, gizli uzak metastatik hastalığın tanımlanmasında faydalı olabilir. PET-BT, N1 evre (%38) ve T4 hastalık (%67) için düşük duyarlılığa sahiptir [177]. PET-BT, tek başına BT ile karşılaştırıldığında, evre II (%77'ye karşı %100, $p < 0.01$) ve evre III (%75'e karşı %100, $p < 0.01$) hastalık için daha yüksek bir özgüllüğe sahiptir [212]. SUVmax, rezeke edilemeyen hastalıkta bile prognostik öneme sahip olabilir [213].

Manyetik Rezonans Görüntüleme, subklavian damarların etrafındaki apeks, unrezeke olduğunu göstermek için diyafram çevresinde aşağı bölgeyi ve multifokal göğüs duvarı invazyonunu göstermek için yararlı olabilir [177]. MRG beyin metastazı ve kemik invazyonunu saptamada üstün olmasına rağmen, bu teknik lenf nodu metastazı ($p = 0.85$) ve visseral plevral tümör ($p = 0.64$) tespiti açısından

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

BT'den üstün değildir. PET-MRG, evrelemede en azından PET-BT kadar doğru olabilir [214], bu nedenle radyologlar, özel sekanslar kullanılan PET-BT'ye kıyasla PET-MRG evrelemesini önemli ölçüde daha güvenli hissetmişlerdir. Fonksiyonel MRG'nin diğer uygulamaları şu anda yalnızca araştırma safhasında kalmaktadır [215].

İnvaziv evreleme

Mediastinoskopi ile eş zamanlı bir mediastinal nodal biyopsi tekniği tarif edilmiştir [216]. Ekstramediastinal nodlar anatomik olarak erişilemezken, alt veya ekstramediastinal alanlardan daha kötü prognoza sahip pozitif üst mediastinal nodların dışlanması bazı yararları olabilir [208]. EBUS'un MPM'de nodal hastalık için mediastinoskopiye karşı üstün duyarlılığa ve negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, değerler EBUS için <60'dır [217]. Mediastinoskopiye erişilemeyen istasyonlarda EBUS'tan teorik ek verim %26'dır ve ortalama sağ kalım, mediastinoskopi aralığında olandan daha kötü değildir. Sadece ekstramediastinal lenf nodu metastazı olanlar, yukarıdaki grupların herhangi birine göre anlamlı derecede daha iyi sağ kalıma sahiptir [218].

EBUS / endoskopik ultrason (EUS)'u takiben eşzamanlı transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi ve laparoskopi / peritoneal lavaj, EBUS / EUS tarafından bulunamayan yalnızca az sayıda nodal metastaz ortaya çıkardı ve pozitif laparoskopi olanların çoğunda da pozitif mediastinal nod saptandı. Bu algoritma PET-BT içermiyordu [219].

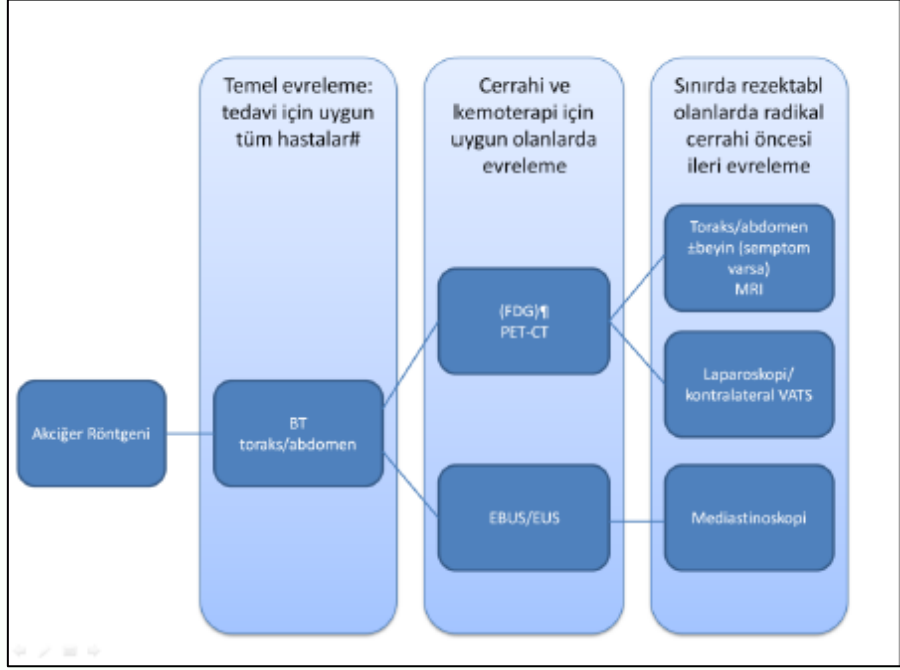
Kontralateral torakoskopi ve laparoskopi gibi daha invaziv teknikler nadiren kullanılmıştır ve değerlendirilmesi zordur [220]. PET-BT'de görülmeyen gizli evre IV hastalığı tanımlamaya yardımcı oldukları gösterilmiştir.

Görev gücü uzmanları, Şekil 1'de önerilen algoritmanın tedavi öncesi evreleme araştırmaları için makul bir yaklaşım olduğunu düşünmektedir.

Araştırma önceliği: Hacimsel değerlendirme yazılımının ileriye dönük kullanımı teşvik edilmelidir.

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020



Şekil 1: Malign plevral mezotelyomalı hastalar için evreleme algoritması özeti. #: herhangi bir tedavi seçeneğinde uygun olmayan hastalar playatif tedavi seçenekleri (plörodezis) açısından BT'den yarar görebilir; ¶: talk uygulamasından sonra, PET-BT tetkiki fonksiyonel MRG'den daha az başarılı. PET BT: Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi; FDG: fludeoksiglukoz; EBUS: endobronşiyal ultrason; EUS: endoskopik ultrason; VATS: video-yardımlı torakoskopik cerrahi.

Diğer hangi prognostik faktörler önemlidir?

MPM'nin hücre tipinin, epitelioid tümörlerde epitelioid olmayan alt tiplere göre daha üstün sağ kalım sunan prognostik önemi olduğuna dair tutarlı kanıtlar vardır.

Göğüs ağrısı, kilo kaybı ve dispne gibi tedavinin seçimini etkilemek için birçok anatomik olmayan prognostik değişken kullanılabilir, bu da kötü performans durumuna, anemiye, lökositoya ve trombositoya neden olur [221]. Birleşik prognostik puanlama indeksleri, hastaları kategorize etmek ve tedavi kararlarına rehberlik etmek için Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) [222] ve Kanseri ve Lösemi Grubu B (CALGB) [223] dahil olmak üzere çeşitli kuruluşlar tarafından oluşturulmuştur. Cerrahi olarak rezeke edilen hastalık için spesifik prognostik skorlar da benzer değişkenler kullanılarak hesaplanmıştır: kemoterapi öncesi tümör hacmi, C-reaktif protein (CRP) seviyesi, epitelioid olmayan histoloji ve indüksiyon kemoterapisi sonrası Solid Tümörlerde Modifiye Yanıt Değerlendirme Kriterlerine (RECIST) göre progresif hastalık [224].

Brim's skoru [225] olarak adlandırılan başka bir basit, klinik olarak ilgili model, tanı anında rutin olarak mevcut parametreleri kullanarak hastaların prognozunu değerlendirmek için önerildi. Bu model, önemli farklı sonuçlara sahip dört risk grubu tanımladı ($p < 0.0001$). En güçlü öngörücü değişken kilo kaybının varlığıydı. Risk grubu 1, 18 ay ile en iyi sağ kalıma sahip hastaları içeriyordu (%86.7 hayatta, medyan genel sağ kalım (genel sağ kalım) 34.0 ay); bu hastalarda kilo kaybı yoktu, hemoglobin düzeyi > 153 g.L-1 ve serum albümin düzeyi > 43 g.L-1 idi. Risk grubu 4d en kötü sonuca sahipti (%0 hayatta, ortalama sağ kalım 7,5 ay); bu hastalarda kilo kaybı, 0 veya 1 performans skoru ve sarkomatoid histolojik MPM alt tipi vardı.

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Son olarak, yakın zamanda PROMISE skoru, bazı malign plevral efüzyonlu mezotelyoma tanılı hasta kohortlarında prognostik bir skor olarak önerilmiştir [226].

Görev gücü uzmanları, prognostik faktörlerin ve puanlama sistemlerinin karar sürecinde yardımcı olabileceğini, ancak bu amaç için doğrulanmadıkları için klinik araştırmalar dışında genellikle tek başlarına uygulanamayacağını düşünmektedir.

Araştırma önceliği: Brims skorunun rutin kullanımı ve ileriye dönük doğrulama için klinik çalışmaların bir parçası olarak diğer skorlarla birleştirilmesi teşvik edilir.

Gelecekte, hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri, yakın tarihli bir literatür taramasına dayalı olarak MPM yönetimini potansiyel olarak iyileştirebilir [227]. Ayrıca kemoterapi sonucunu öngörücü faktörlerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

MPM tedavisi

MPM hastalarında cerrahi

Semptomatik MPM'li hastalarda palyatif işlem olarak talk plörodezise kıyasla parsiyel plörektomi kullanılmalı mı?

Sistemik derlememizde MPM'li hastalarda VATS ile gerçekleştirilen parsiyel plörektomi (PP) ile talk plörodezisi karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışma saptandı (MesoVATS trial) [228]. MesoVATS çalışması, Birleşik Krallık'ta 12 merkezin katıldığı açık etiketli randomize kontrollü bir çalışmadır. Primer sonlanım noktası 1 yıllık sağ kalım olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında 6 aylık takipte ya da 1 yıllık sağ kalımda (HR 1.04, 95% CI 0.76–1.42)) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cerrahi komplikasyonlar VATS-PP grubunda talk plörodezis grubuna göre anlamlı olarak daha sık görüldü. Yetmiş sekiz VATS-PP hastasının 24 (%31)'ünde komplikasyon olurken, 73 talk plörodezis hastasının 10 (%14)'ünde komplikasyon gelişti (p=0.019). Hastanede kalış süresi VATS-PP grubunda (medyan 7 gün [5-11]) talk plörodezis grubuna (medyan 3 gün [2-5]) göre daha uzundu (p<0.0001). Ancak, 1. ayda (%37'ye karşı %59) plevral efüzyonun çözülme oranı PP grubunda talk plörodezis grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla birlikte, 3. ayda (%60'a karşı %60) ve 12. ayda (%77'ye karşı %70) anlamlı fark saptanmadı (bu oranların sağ kalan hastalarda değerlendirilmiş olması verileri etkiler) (ek tablo S14). Dahası, VATS-PP'nin avantajları (daha iyi yaşam kalitesi, kısa vadede daha az plevral efüzyon) dezavantajlarını (daha fazla sızma ve maliyet) dengelemeye yetmemektedir. Bu veriler pratik uygulamada bir değişikliği desteklememektedir.

Öneri: MPM'ye bağlı tekrarlayan efüzyonda, akciğer ekspansiyon oluyorsa, plörodezis amacıyla ilk tercih olarak torakoskopi ile talk pudraj yapılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).

Kimyasal plörodezis veya kalıcı kateterden fayda görmemiş, performans skoru iyi olan semptomatik hastalarda, plevral efüzyon kontrolü sağlamak için palyatif VATS-PP'yi öneriyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

MPM'li hastalarda "radikal cerrahi" (ekstraplevral pnömonektomi veya pnömonektomi / dekortikasyon dahil) kullanılmalı mı?

MPM'de radikal cerrahi, makroskopik tam rezeksiyon olarak tanımlanır. Buna göre sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile kombine olarak plevra, akciğer, perikardiyum ve diafragma'nın en blok rezeksiyonundan oluşan ekstraplevral pnömonektomi (EPP); veya (genişletilmiş)

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

plörektomi/dekortikasyon (P / D) ve sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. P / D, perikardiyum ve hemidiyaframın korunduğu paryetal ve viseral plörektomi iken, genişletilmiş plörektomi / dekortikasyon (EP / D), perikardiyumun ve hemidiyaframın da rezeksiyonunu içerir ve gereğinde tüm makroskopik hastalığı ortadan kaldırmak için gerçekleştirilir [229].

Nüfus ve kanser kayıtları, cerrahi olarak tedavi edilenler için sürekli olarak daha iyi sonuçlar bildirirse de; prognostik faktörler tam olarak ya da kısmen düzeltilmediğinden, hasta seçimine ve biasa açıktır [230–235].

Sistematik derlememiz, bir randomize kontrollü çalışma (Mezotelyoma ve Radikal Cerrahi (MARS) çalışması) [236] ve cerrahi ile medikal tedaviyi karşılaştıran iki gözlemsel çalışma [237, 238] ortaya koymuştur. MARS çalışması bir fizibilite çalışması olarak tasarlanmış olup, EPP'nin herhangi bir faydasını (veya yokluğunu) değerlendirmek için yeterli güce sahip değildi. Düşük hasta sayısı ve kayıtlı olayların sayısının çok sınırlı oluşu, beklenen etkilerde panelin güvenilirliğinin düşük olmasına neden olmuştur. Çalışmada, EPP olan ve EPP olmayan gruplar arasındaki genel sağ kalım için ayarlanmış HR 2,75 (%95 CI 1,21–6,26) saptandı. Randomizasyondan sonraki 24,7 aylık medyan takipte, 50 hastadan 30'u hayatını kaybetti (EPP n = 17; EPP olmayan n = 13); bu nedenle, hayatta kalma analizine sadece 30 ölüm dahil edildi. Anlamlı fark olmasa da 12 aylık rekürrensiz sağ kalım EPP grubunda %34,8 (% 95 CI% 16,6-53,7), EPP olmayan grupta %42,3 (%95 CI % 23,5-60,0) saptandı. Yaşam kalitesi değerlendirmesinde (EPP n = 12; EPP olmayan n = 19), medyan yaşam kalitesi skorları EPP grubu için EPP olmayan gruba göre daha düşük görünse de testi tamamlayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. On iki ciddi advers olay rapor edilmiş olup, bunların 10'u EPP grubunda, ikisi EPP olmayan grupta idi.

Bu sonuçlar, MPM'li 1365 ardışık hastadan oluşan geniş bir retrospektif kohorttan farklıdır. Bu çalışmaya göre, sadece medikal tedavi, P/D ya da EPP uygulanması fark etmeksizin, iyi prognostik faktörlere sahip hastalar (ör. <70 yaş, epiteloïd histoloji) benzer sağ kalıma sahip bulunmuştur [237] (ek tablo S16).

150 hastayı içeren bir başka retrospektif çalışmada, cerrahi rezeksiyon (P / D veya EPP) geçiren hastalarda genel sağ kalımda ve hastalısız sağ kalımda anlamlı fark bulunmadı [238].

Retrospektif çalışmalarla ilgili bir bias ise, P / D veya EPP seçiminin büyük ölçüde kurumların deneyimine bağımlı olmasıdır; çünkü, morbidite, mortalite, yaşam kalitesi, genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım verileri çok fazla değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, düşük genel güven ve çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçlar nedeniyle, panel, daha tutarlı veriler elde edilene kadar bir öneri yayınlamayı uygun bulmamıştır. Genişletilmiş P / D'yi ameliyatsız takip ile karşılaştıran çok merkezli randomize bir çalışma (MARS-2 çalışması) Birleşik Krallık'ta devam etmektedir [239]. Bu cerrahi çalışmanın sonuçları ilgiyle beklenmektedir.

Araştırma önceliği: Radikal cerrahi için düşünülen hastalar ya ileriye dönük randomize kontrollü klinik araştırmalara dahil edilmeli ya da ulusal / uluslararası cerrahi merkezlerde değerlendirilmelidir.

Açıklama: cerrahi seçeneği, dikkatle seçilmiş MPM hastaları için, uzmanlaşmış merkezlerde multimodal tedavinin bir parçası olarak uygun olabilir. Daha düşük postoperatif solunum morbiditesi ve yaşam kalitesinin korunması nedeniyle (EPP yerine) EP/D tercih edilir. Sarkomatoid veya sarkomatoid ağırlıklı histolojisi olan hastalar, N2 hastalığı olanlar (8. TNM evreleme sistemi) ve / veya evre IV hastalar, araştırma dışında radikal cerrahi için düşünülmemelidir. Bununla birlikte, tek bir prognostik faktör

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

tedavi seçimini belirlemediğinden, birçok prognostik faktörü kapsayan prognostik skorlamalar tercih edilmelidir.

MPM'de radyoterapi

MPM'li hastalarda ağrıyı gidermek için radyoterapi kullanılmalı mı?

MPM'de palyatif radyoterapi için randomize kontrollü çalışmalardan elde edilmiş veri bulunmamaktadır. Çok merkezli prospektif tek kollu bir çalışma [240], 40 hastada ağrılı bölgelere beş fraksiyona bölünmüş 20 Gy uygulanmasını araştırmış, seçilmiş MPM hastalarında ağrı tedavisinde radyoterapinin etkili olabileceğini bildirmişlerdir (tedavi gerektiren hasta sayısı=2). MPM'de sınırlı veri olmasına rağmen, diğer solid tümörlerde ağrı kontrolü için radyoterapinin rolü ortaya konmuş ve klinik rutinde kabul edilmiştir [241-243].

Öneri: Normal dokuların lokal invazyonuna bağlı ağrılı hastalık alanlarına, ağrı kontrolü için palyatif radyoterapi öneriyoruz (orta dereceli öneri, düşük kanıt düzeyi).

MPM'li hastalarda girişim yapılan bölgeye metastazı (lokal yayımı) önlemek için radyoterapi kullanılmalı mı?

MPM'de drenaj alanına yönelik proflaktik radyoterapi konusunu araştıran randomize kontrollü çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Boutin ve ark. [244] göre drenaj ya da torakoskopiye takiben 4 hafta içinde ardışık 3 günde 3 fraksiyon halinde uygulanan 21 Gy radyasyon, drenaj kanalında ya da torakoskopi hattında gelişen subkutan metastazı önlemektedir. Ancak, sonraki bir randomize çalışmada, 1998 ile 2004 arasında tedavi edilen 61 hastada, 3 fraksiyonda uygulanan 21 Gy eş zamanlı drenaj bölgesi radyoterapisi ile radyoterapi verilmeyen hastalar karşılaştırılmış; metastatik rekürrens açısından fark bulunmamıştır [245, 246]. O'Rourke ve ark. [245] MPM'de proflaktik drenaj bölgesi radyoterapisinin daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi tümör ekim insidansını azaltmadığı sonucuna ulaşmışlardır [247, 248].

Son rehberden bu yana, iki randomize çalışma daha, proflaktik bölgesel radyoterapinin yararını ortaya koyamamıştır. Çok merkezli bir faz 3 çalışmada [249], işlem anında radyoterapi (plevral girişimden itibaren 42 gün içinde 3 fraksiyonda 21 Gy) ile ertelenmiş radyoterapi (işlem alanında metastaz) saptanmasını takiben 35 gün içinde aynı doz radyoterapi karşılaştıran 203 hasta değerlendirildi. İki grup arasında işlem alanı metastazı, göğüs ağrısı, yaşam kalitesi ve analjezik ihtiyacı açısından fark saptanmadı. Ancak, sadece epiteloid hücre tipi olan ve kemoterapi almamış hastaların alt grup analizinde radyoterapiden yarar gördüğü umut edilmektedir (ek tablo S17).

Düşük sayıda hasta ile bu bulguların uygulanabilirliği düşüktür, özel alt gruplarda ileri çalışmalar yapılmalıdır. Çok merkezli faz 3 randomize bir çalışmada 375 hasta proflaktik lokal radyoterapi alan (plevral girişimden itibaren 42 gün içinde 3 fraksiyonda 21 Gy) ve almayan gruplara ayrılmıştır. Çalışmanın 12. ayında lokal rekürrens oranları sırasıyla %8.1 ve %10.1 saptandı (p=0.59) [250]. Proflaktik radyoterapi işlem bölgesi rekürrensinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamadı, rölatif risk 0.64 (%95 CI 0.27-1.51).

İki büyük randomize kontrollü çalışmanın sonuçları prekemoterapi çağının daha küçük ve eski çalışmaları ile çeliştiği kabul edilebilirse de drenaj bölgesinde proflaktik radyoterapinin sınırlı yararına dair Birleşik Krallık'tan faz 3 çalışmalarda elde edilen veriler rutin uygulamaya girmesi için yeterli değildir.

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Öneri: Rutin uygulamada profilaktik drenaj bölgesi radyoterapi uygulamasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta kanıt düzeyi).

MPM'li hastalarda postoperatif adjuvan radyoterapi kullanılmalı mı?

17/04 SAKK Çalışmasında (Neo-adjuvan kemoterapi ve ekstraplevral pnömonektomi uygulanan MPM hastalarında hemitorasik radyoterapi verilen ve verilmeyen hasta grupları) post-EPP 54 hasta gözlem ve adjuvan (günlük 1.8-2.0 Gy fraksiyon dozu ile minimum 50 Gy) olarak randomize edildi [251]. Çalışma zayıf gidişat nedeniyle planlanandan daha erken sonlandırıldı. Radyoterapi, daha iyi medyan bölgesel relapsız sağ kalım ile hafif ilişkili bulundu (9.4 aya karşı 7.6 ay); ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (ek tablo S18).

Faz 1/2 bir çalışmaya göre, EPP'yi takiben hızlandırılmış kısa süreli yüksek doz hemitorasik yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi (IMRT) uygulanabilir görünmektedir [252]. Hastalar ipsilateral tüm hemitoraksa bir hafta boyunca beş günlük fraksiyonlar halinde 25 Gy ile birlikte, neoadjuvan IMRT'den sonra bir hafta içinde uygulanacak EPP'yi takiben bir hafta içinde riskli sahalara eşlik eden 5 Gy radyoterapi aldılar. Epiteloid histoloji subtipindeki hastalarda 23 aylık medyan takip süresinin ardından 3 yıllık sağ kalım %84 saptandı. Bu sonuçlar cesaret verici olup ileri çalışmaların yapılmasını telkin ederken, bahsedilen yaklaşım bu aşamada ancak deneysel olarak kabul edilebilir. Akciğer koruyucu cerrahi takiben radyoterapi umut vadeden sağ kalım verileriyle başka bir yaklaşım olabilir [253].

Bir faz 2 çalışma [254], MPM'de hemitorasik plevral IMRT'nin güvenli ve kabul edilebilir yan etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmadaki kemoterapi ve P/D birlikteliği, lokal ileri MPM'de yeni bir akciğer koruyucu paradigma oluşturmuştur; ancak, klinik rutin uygulamaya girebilmesi için randomize çalışmalar gerekmektedir.

Araştırma önceliği: Plörektomi ± dekortikasyon veya EPP sonrası radyoterapi, yalnızca klinik araştırmalar kapsamında değerlendirilmeli ve / veya ulusal / uluslararası cerrahi kayıtlarına dahil edilmelidir.

MPM'nin Medikal tedavisi

Bazı faz 2 ve faz 3 çalışmalar birinci basamak ve kurtarma tedavisinde 2009'dan beri ERS/ESTS kılavuzlarında tamamlanmıştır [255]. Bu çalışmalar ek tablolarda sunulmuştur S12 [256-274] ve S13 [256, 259, 260, 275-290].

MPM'li hastalarda birinci basamak kemoterapide pemetreksed ile kombine edilmiş platin kullanılmalı mı?

MPM'de 2009 yılından beri herhangi bir yenilikçi ilaç ortaya konmamıştır [255].

Öneriler (bir önceki kılavuzdan beri değişmemiştir [8]): Kemoterapiye uygun (ECOG 0–2, herhangi bir kontrendikasyonu olmayan) hastalarda ilk basamakta platin ve pemetreksed kombinasyonu (folik asit ve B12 vitamini takviyesi ile) öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).

Açıklamalar: Kemoterapi verilmesi geciktirilmemeli ve fonksiyonel klinik bulgular (ya da klinikte bozulma) ortaya çıkmadan düşünülmelidir. Progresif hastalıkta, 3-4 derece toksisite veya kümülatif toksik dozlarda kemoterapi durdurulmalı, ancak yanıt veren veya stabil olan hastalarda altı küre tamamlanmalıdır.

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Araştırma önceliği: İlk basamak pemetreksed bazlı kemoterapi ile uzun süreli semptomatik ve objektif yanıt gösteren hastalar, nüks durumunda aynı rejim ile tekrar tedavi edilebilir. Geri kalan vakalarda, hastaların klinik araştırmalara dahil edilmesi teşvik edilir.

MPM'li hastalarda birinci basamak standart kemoterapiye bevasizumab veya diğer hedefe yönelik tedaviler eklenmeli mi?

2009 yılında, kılavuz çalışma grubu immünmodülatör ajanların, hedefe yönelik tedavilerin ve aşılardan klinik çalışmalar dışında MPM tedavisinde kullanılmamasını önerdi. O zamandan bu yana, esasen antianjiyogenik ilaçlar ve diğer büyüme faktörü inhibitörleri olmak üzere pek çok hedefe yönelik tedavi MPM'de değerlendirildi ([2,3]de gözden geçirildi).

Geniş (n=448) bir faz 3 çalışma (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Çalışması (MAPS)), birinci basamak Sisplatin (sis) / pemetreksed (pem) tedavisine bevasizumab eklenmesinin yararını gösterdi [271]. Bu çalışmada bevasizumab kolu lehine anlamlı olarak daha uzun sağ kalım (primer sonlanım noktası) (HR 0.67, %95 CI 0.61–0.94; p= 0.015) ve progresyonsuz sağ kalımda anlamlı uzama (PFS) (HR 0.61, %95 CI 0.50–0.75; p<0.0001) bildirildi. Sadece hafif ve baş edilebilir toksisite artışı ve yaşam kalitesinde bozulma olmadığı bildirildi. Bu çalışma anrezektabl MPM tedavisinde yeni bir standart önermekteydi; NCCN ve bazı Fransız kılavuzları tarafından doğrulandı. Ancak, günümüze kadar bevasizumab Food and Drug Administration (FDA) ya da European Medicines Agency onayı almadı; çünkü MAPS çalışması akademik bir çalışmaydı, ilaç onayı amacıyla başlatılmamıştı (ek tablo S20).

Başka herhangi bir antianjiyogenik ilaç ya da tirozin kinaz inhibitörü için randomize faz 3 çalışmalarla anlamlı etkinlik ortaya konulamamıştır [3]. Vasküler endotelial büyüme faktör reseptör 1-3, platelet kaynaklı büyüme faktör reseptör- α - β ve fibroblast büyüme faktör reseptör 1-3 hedefleyen bir ilaç olan nintedanib, daha önce randomize faz 2 çalışmada birinci basamak tedavide sis/pem + placebo'ya karşı umut vadeden sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen [292], faz 3 LUME-Meso çalışmasında herhangi bir değer gösteremedi [291] (ek tablo S21).

MPM'de ele alınan başlıca hedefe yönelik tedavi ilaçları arasında bir histon deasetilaz inhibitörü olan vorinostat bulunmaktadır. Geniş bir faz 3 çalışmada [284] ikinci ya da üçüncü basamak tedavide plaseboya karşı sağ kalım üstünlüğü göstermemiştir. Faz 2 COMMAND çalışmasında (NCT01870609), birinci basamak sis/pem tedavisinden sonra idame tedavide fokal adhezyon kinaz inhibitörü olan VS-6063/defactinib ile placebo karşılaştırılmış, birincil hedeflere ulaşamamıştır (medyan PFS ve medyan genel sağ kalım) [293]. Diğer umut vadeden ilaçlar arasında pegile arginin deaminaz (ADI-PEG 20) bulunur; sis/pem ile kombine kullanıldığında bifazik (mikst) ya da sarkomatoid MPM gibi arginosüksinat sentaz-1 eksikliği olan tümörleri hedef alan bir ajan olup [294]; BAP-1 kaybı MPM hücrelerinin tedavilere duyarlılığını EZH2 yolağını hedefleyerek indükleyebilir.

Öneri: Eğer temin edilebilirse, makroskopik tam rezeksiyona uygun olmayan ama bevasizumab ve sisplatin için performans skoru yeterli olan hastalarda birinci basamak tedavide sis/ pem ile kombinasyonda bevasizumab kullanılmasını öneriyoruz (zayıf öneri, orta kanıt düzeyi).

Birinci basamak standart kemoterapiye yanıt alınamayan MPM'li hastalarda kurtarma tedavisi olarak immünoterapi kullanılmalı mı?

2009 yılından beri, özellikle immün checkpoint inhibitörleri olmak üzere anti-CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) ve anti-PD-L1 (durvalumab, avelumab) gibi

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

ilaçlar denenmiştir. Trelemimumab, bir faz 3 çalışmada [289] ikinci basamak tedavide plaseboya karşı sağalım avantajı sağlamakta başarısız kalmıştır (ek tablo S22). Küçük randomize olmayan çalışmalardan elde edilen sınırlı verilerde, anti-PD-1 ya da anti-PD-L1 antikoları, klasik ikinci ve üçüncü basamak kemoterapilere kıyasla genel yanıt oranını ve genel sağ kalımı artırır görünmüşlerdir [3, 295]. PROMISE MESO (NCT02991482) pembrolizumab ile vinorelbin ya da gemsitabini karşılaştıran bir faz 3 çalışmasıdır ve hasta alımı tamamlanmıştır. CONFIRM (NCT03063450), devam etmekte olan çift kör, randomize bir faz 3 çalışmasıdır ve nivolumab ile plaseboyu karşılaştırmaktadır [3, 296]. Dahası, randomize faz 2 çalışmada tek başına nivolumab, ya da nivolumab + ipilimumab kombinasyonu 12 haftalık tedaviden sonra anlamlı olarak hastalık kontrol oranını ve genel sağ kalımı artırmıştır [297]. Bu kombinasyon ayrıca bir başka tek-kollu faz 2 çalışmada ikinci ya da üçüncü basamak MPM tedavisinde de etkili bulunmuştur [298]. Durvalumab ve tremelimumab kombinasyonu da bir ilk rapora göre, MPM tedavisinde değerli olabilir [299]. Sonuç olarak, birinci basamak kemoterapiye eklenen anti-PD-1 ya da anti-PD-L1 erken sonuçları umut vaat etmektedir [300].

Pek çok diğer çalışma devam etmektedir [301]; bunlar arasında birinci basamak ya da kurtarma tedavilerinde tek başına ya da kemoterapi ile kombine edilmiş immunoterapileri ve / veya hedefe yönelik tedavileri (anti-anjiogenik, epigenetik ilaçlar) değerlendirenler mevcuttur. İlginç olarak, MPM hastalarında hücre terapileri (dendritik hücrelerle, kimerik antijen reseptörler (CAR) T hücrelerle) ya da gen terapi çalışmaları da devam etmektedir.

Araştırma önceliği: İmmünoterapideki yeni bilgiler umut vericidir, ancak klinik rutinde kullanımları için herhangi bir kesin tavsiyede bulunulmadan önce devam eden veya planlanan faz III çalışmalarından daha fazla gelişme ve sonuç alınmalıdır. Hastaların bu çalışmalara dahil edilmesi şiddetle tavsiye edilir.

MPM'de sistemik tedavinin etkinliğini değerlendirmek için hangi değerlendirme kriterleri kullanılmalıdır?

Önceki kılavuzlardan beri herhangi bir özellikli veri yayınlanmamıştır [255]. Bir tedavinin etkinliği klinik kriterler (semptom kontrolü ve yaşam kalitesi), görüntüleme kriterleri (BT, PET), ve sağ kalım kriterleri (progresyona kadar geçen zaman, genel sağ kalım) ile değerlendirilebilir.

Genel sağ kalım klinik çalışmalarda medikal tedavinin etkinliğini belirlemede tek ölçüt değildir. Kötü prognozlu ve tedavinin sağ kalıma olan etkisinin net olmadığı ya da sınırda bir etkinlik gösterilebilen hastalıklarda, yaşam kalitesinin ve semptom kontrolünün, klinik kazancı (etkinlik/tolerans) değerlendirmede dikkate alınması önerilmektedir. Akciğer Kanseri Semptom Skalası'nın malign mezotelyoma hastalarına adapte edilmiş modifiye versiyonu dışında, yaşam kalitesini değerlendirmede özel bir skora mevcut değildir.

Klinisyenler için MPM, tümör ölçümünde ve yanıt değerlendirmesinde engellerle karakterizedir. Klinisyenlere rutin pratikte ve çalışma yapma / değerlendirmede yardımcı olmak için, 2004 yılında modifiye RECIST önerilmiştir. Ancak, bu kriterlerin pratikte kullanımı, tümör yanıt değerlendirmesinde yanlış değerlendirmelere ve tutarsızlıklara yol açabilecek şekilde aldatıcı olmuştur. Mezotelyoma için Modifiye RECIST 1.1 kullanımı [302] yakın geçmişte güncellenmiş yanıt değerlendirme kılavuzlarında geçmişteki kriterleri daha iyi hale getirmek amacıyla önerilmiş ama MPM için önemli konseptleri belirlemek de hedeflenmiştir. Bunlar arasında minimal olarak ölçülebilen hastalık, ölçülebilir lezyonlar, kabul edilebilir ölçüm yeri ya da ölçülemez plevral hastalık mevcuttur. Buna ek olarak, nonplevral

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

hastalığın, patolojik lenf nodlarının ve bilateral MPM'nin daha iyi değerlendirilmesine ve progresif hastalığı ortaya koymaya da yardımcı olabilir.

İleriye dönük olarak doğrulanmamış olsa da çalışma grubu, güncellenmiş modifiye RECIST 1.1 kılavuzunu, BT'de tümör lezyonlarını ölçme ve tedavi yanıtını belirleme konusunda önermektedirler. Plörodezis uygulanmışsa, kemoterapi öncesi toraks BT'nin tekrar edilmesi tedavi yanıtını en iyi şekilde değerlendirebilmek için tavsiye edilir. Aslında, plevral lezyonlar plevral efüzyonun ortadan kaldırılmasından sonra daha iyi tariflenebilir, böylece hasta değerlendirmesi daha doğru şekilde yapılmış olacaktır. PET ve biyolojik belirteçler hala araştırma aşamasındadır.

MPM'li hastalarda tek başına kemoterapiye kıyasla multimodal bir tedavi yaklaşımı (birden fazla kanser tedavisi yöntemini içeren: cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) kullanılmalı mı?

MPM'de multimodal tedavinin rolünü ortaya koyabilmek için aşağıdaki klinik sorular ortaya çıkmıştır. Multimodal tedavi tek başına kemoterapiden daha iyi mi? Her modalite içinde optimal rejim nedir? Kombine edilmiş modalite yaklaşımında girişimler için optimal sıra ne olmalıdır? Ancak, 2009 yılından beri, literatürün sistematik taraması tıpkı daha önceki iki derleme [303, 304] gibi, konu hakkında sadece iki randomize klinik çalışma bulunabilmiştir: MARS ve SAKK 17/04 [236, 251]. Bu iki çalışmanın pek çok zayıf noktası mevcuttur. Örneğin MARS çalışması bir fizibilite çalışması idi ve daha önceden hedeflenen örneklem sayısına ulaşamamıştı [236]. Çalışmada multimodal tedavi ile devam edilen onkolojik yaklaşımlar –kemoterapi ve palyatif radyoterapi [236] ya da kemoterapi ve cerrahi [251]- karşılaştırılmıştı. Medyan genel sağ kalım, her iki çalışmada da gözlemsel verilere göre beklenenden daha düşük saptandı. Bu sonuç kötü prognozlu hastaların çalışmaya dahil edilmesi ile kısmi olarak açıklanabilir.

Literatürde spesifik bir terapötik kombinasyon veya şema lehine yüksek kalitede kanıt bulunmamakla birlikte, literatür MPM hastalarına multimodal yaklaşım yanında yer almaya devam etmektedir. Makroskopik tam rezeksiyon ve kemoterapiden (platin / pemetreksed ikilisi) oluşan multimodal tedavi, tedaviye bağlı morbidite ve mortalite artışına neden olmakla birlikte, sağ kalım açısından seçilmiş hastalarda tek modaliteden üstündür. Multimodalite stratejilerinin ek maliyeti, yan etki riskindeki olası artış ve bunların etkililiğine dair kanıt eksikliği göz önüne alındığında, bu müdahaleler rutin klinik uygulamada önerilmemektedir.

Araştırma önceliği: Multimodal bir yaklaşım için aday olarak kabul edilen hastalar, bu yaklaşımın zorlukları hakkında yeterince bilgilendirilmeli ve prospektif (randomize) klinik çalışmalara dahil edilmeleri ve / veya büyük bir kurumsal veri tabanına kaydedilmeleri için uzman merkezlere sevk edilmelidir.

Tedavi Seçimi

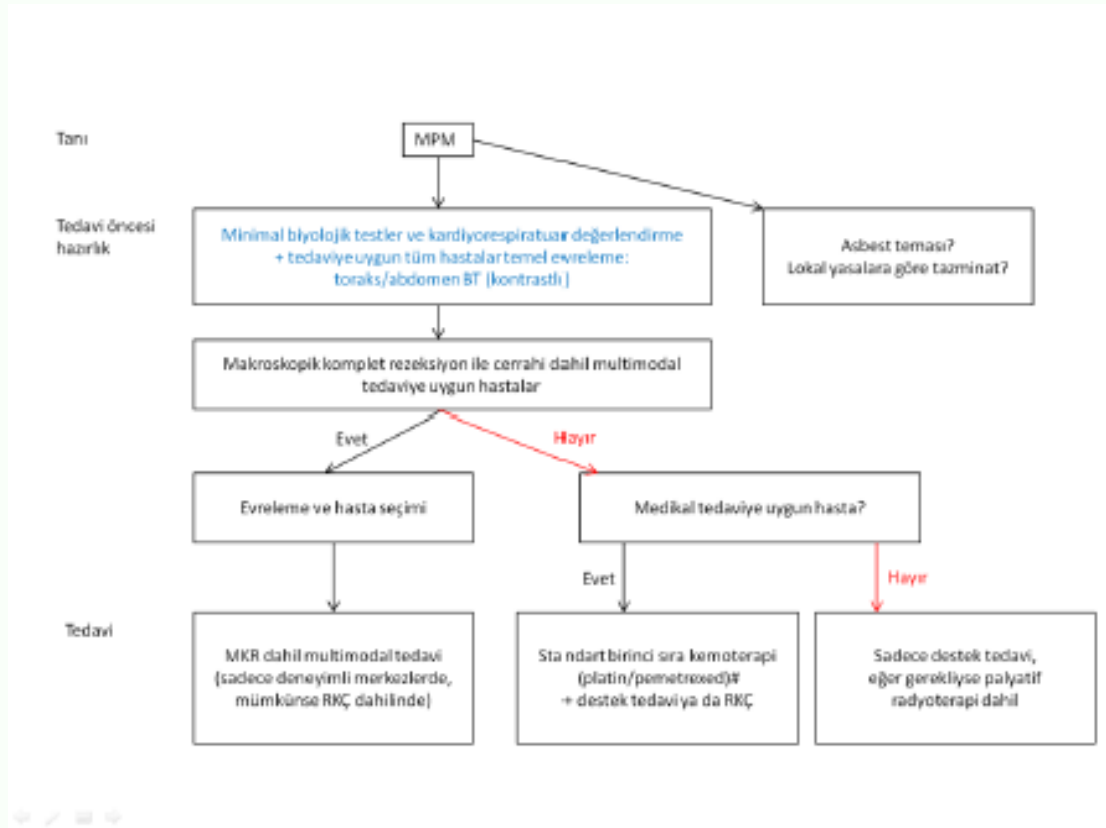
MPM hastalarının top yekûn yönetimi Şekil 2'de sunulan algoritmada özetlenmiştir. Hastalar için en uygun ve umut vadeden tedaviyi seçmek, TNM evrelemedeki daha detaylı gelişmelere, evreleme araçlarındaki gelişime ve tümör biyolojisi hakkında gelişen bilgi birikimine rağmen, yaşam beklentisi ile yaşam kalitesini dengelemek açısından zor bir konu olmaya devam etmektedir [200, 305, 306]. Diğer pek çok malignitenin aksine, klinik ve patolojik evreleme arasındaki tutarsızlık çok sık olarak radikal cerrahi dahil multimodal tedavi için hasta seçiminde tatmin etmeyen sonuçlar doğurmaktadır. Radikal cerrahi (genellikle P/D) düşünüldüğünde, klinik ve fonksiyonel değerlendirme, en azından spirometri, akciğerin diffüzyon kapasitesi ve kardiyovasküler değerlendirme ile gerçekleştirilmelidir. BT, PET-BT

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

ve/veya MRG uzak metastazı ekarte etmek ve rezektabiliteyi değerlendirmek için kullanılır. Radikal cerrahi kararının çok yönlü değerlendirmeler sonucunda verilmesi gerekmektedir. Pek çok çalışma göstermiştir ki preoperatif olarak BT'de ölçülen tümör hacmi pT/pN ve genel sağ kalımı öngörmede etkilidir. Genel sağ kalım üzerinde etkili diğer tekil faktörler arasında mediastinal nodal etkilenme ya da preoperatif olarak elde edilebilen histoloji sayılabilir. Moleküler belirteçler ve tanısıl/prognostik etkileri konusunda bilgi birikimi artmasına rağmen tedavi seçiminde henüz kullanımı yoktur. Tekil faktörler tedavi seçiminde tek başlarına yeterli değildir ve prognostik skorlamalar geliştirilmiştir. EORTC ve CALGB [222, 223] skorları kemoterapi alan hastaların daha iyi belirlenebilmesi için geliştirilmiştir. Prognostik olarak uyumlu olan "CORE" değişkenleri (evre, cinsiyet, yaş, histoloji, cerrahi tipi) hasta seçiminde değerlendirildi [221]. Tümör hacmi, histoloji, tanı anında CRP, nodal durum ve kemoterapiye yanıt değerlendirilerek oluşturulan multimodal prognostik skorlama, multimodal tedaviye rağmen çok kötü prognozlu hastaların tanınmasını sağlar [224]. Sonuçta, MPM hastalarında tedavi seçiminde pek çok prognostik skorlama ortaya konmuştur. Ancak, bugüne kadar tek bir parametre ya da skorlama bu amaçla rutin kullanıma girmemiştir.

Araştırma Önceliği: Tedavi seçiminde önerilen skorlama sistemleri çok merkezli prospektif doğrulama çalışmalarına ihtiyaç duymaktadır.



Şekil 2: Malign plevral mezotelyomalı (MPM) hastaların tedavisi için basitleştirilmiş bir algoritma. RKÇ: randomize kontrollü çalışma; MKR: makroskopik komplet rezeksiyon. #: ±bevasizumab eğer temin edilebiliyorsa ve kontrendikasyon yoksa.

Palyatif bakım

ERS/ESTS/EACTS/ESTRO

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA REHBERİ 2020

Malign plevral efüzyon kontrolü ERS/EACTS kılavuzlarında ayrıntılı anlatıldığı için bu kılavuzda detaylı olarak anlatılmamıştır [307].

MPM hastalarında kaliteli palyatif bakım hayatidir. Hastaların pek çoğu, hastalık seyrinin bazı evrelerinde semptom kontrolüne ihtiyaç duyarlar. Günümüzde MPM hastalarında sadece semptom kontrolüne dair yayınlanmış geniş randomize kontrollü çalışma yoktur. Küçük bir prospektif randomize faz 2 çalışmada, plevral efüzyon kontrolünden sonra stabil semptomları olan 43 hastaya, destek tedaviden sonra semptomatik progresyon nedeniyle erken ya da geç kemoterapi verildi [308]. Erken kemoterapi grubunda, geç kemoterapiye göre semptomatik progresyona kadar geçen medyan süre daha uzun bulundu (25 hafta / 11 hafta $p=0.1$); buna ek olarak sağ kalım avantajı sağladı (medyan genel sağ kalım 14 ay / 10 ay, $p=0.1$).

Mezotelyoma hastalarında iki özgün problem mevcuttur.

1) Aşırı terleme: Bu konuda yayınlanmış RKT çalışma yoktur ama mezotelyoma hastalarında yaygın bir sorun olmaya devam etmektedir. Yeterli veri olmamakla birlikte, oral prednisolone bu semptomun azaltılmasında etkili olabilir.

2) Ağır unilateral torasik ağrı: Elli üç hastalık bir olgu serisinde, oral analjeziklere rağmen MPM ilişkili persistan ağrı servikal kordotomi ile tedavi edilmiştir [309]. Hastaların çoğunluğunda ağrı azalma saptanmıştır; ancak daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

MPM'li hastalarda ağrı, nefes darlığı, terleme gibi semptomlara ilave olarak hastalığın psikolojik yükü de dikkate alınmalıdır; bu konuda kantitatif kanıt az olmakla birlikte kalitatif yayınlar ve sistematik derlemeler durumu ortaya koymaktadır [310].

Aktif tedavi sonrası takip

Kemoterapi alan MPM hastalarında takip ile ilgili kanıta dayalı öneri yoktur. Kemoterapinin hastalara yarar sağladığı bilinmesine rağmen, kemoterapinin optimal süresi ve ne zaman kesileceğine dair tutarlı veri yoktur. Klinik takip sırasında meydana gelen belirti ve semptomlar takip edilmelidir. Nefes darlığı ve göğüs ağrısı semptomları doğrultusunda hastalık progresyonu açısından BT taraması ile yeniden değerlendirme yapılır. Diğer ana bulgular arasında öksürük, anoreksi, kilo kaybı, yorgunluk, terleme, disfaji ve psikolojik sorunlar sayılabilir. Klinik takibe ek olarak aktif tedaviden sonra her 3-6 ayda bir toraks / abdomen BT çekilmesi önerilmektedir. MPM izleminde PET, MRG ve biyobelirteçler ile ilgili veri yoktur.

Araştırma önceliği: Görüntüleme ile periyodik izlemin rolü (toraks / abdomen BT taraması, MRG veya PET) klinik çalışmalarda değerlendirilmelidir.

Not: İlgili referanslar rehberin İngilizce metninde yer almaktadır.