

# MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMADA RADYOTERAPİNİN YERİ

## RADIOTHERAPY IN MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA

**Ahmet Dirier**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

**e-posta:** dirier@gantep.edu.tr

doi:10.5152/pb.2013.12

### Özet

Malign plevral mezotelyoma (MPM) genellikle asbest maruziyetine bağlı olarak belirli bir latent periyodu takiben ortaya çıkan kötü seyirli bir tümördür. Erken evrede bile cerrahi ile sağ kalım çok uzun değildir. Kombine tedavilere rağmen lokal nüksler en sık görülen nükslerdir. Bu sebeple lokal bir tedavi yöntemi olan radyoterapinin (RT) yerini bu yazıda vurgulamaya çalıştık.

**Anahtar kelimeler:** Malign plevral mezotelyoma, radyoterapi, tedavi

### Abstract

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a tumor with poor prognosis which develops following a long latent period of asbestosis exposure. Survival is not long with surgery even at the early stage. Despite the combined treatment, local recurrence occurs frequently. Therefore, we tried the stress the role of radiotherapy as a local treatment modality in this article.

**Key words:** Malignant pleural mesothelioma, radiotherapy, treatment

Malign plevral mezotelyoma (MPM)'de radyoterapi (RT) genellikle dört amaçla verilebilir: 1) Profilaktik ışınlama, 2) Definitif RT, 3) Adjuvan RT ve 4) Palyatif RT.

### 1. Profiltik Işınlama

MPM teşhisini koyabilmek için biyopsi şarttır. Biyopsi, iğne biyopsisi ile yapılabileceği gibi, torakoskopi, torakotomi veya video yardımcı cerrahi (VATS) ile de yapılabilir. Plevral effüzyonu olan hastalarda drenaj gerekli olabilir. Bu girişimler tümör hücrelerinin ekimisine ve cilt altı ekim metastazlarına yol açabilir. Ekim metastazı riski en fazla torakotomilerde olmaktadır. (%24) (1). Torakoskopiden sonra %9-16 oranlarında risk varken (1,2), iğne biyopsilerinden sonra ise %22'ye kadar ekim metastazları rapor edilmiştir (2-4). Bu tür ekim metastazlarını önlemeye yönelik yapılan radyoterapi profiltik ışınlama (PI) olarak bilinir. Profiltik ışınlama ile ilgili randomize ve randomize olmayan çalışmalar vardır. Randomize çalışmalarda PI'nin faydası açısından

çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Randomize bir çalışmada 61 hastanın 31'ine PI verilmişken, 30 hasta ise kontrol grubuna alınmıştır. RT, 3 fraksiyonda toplam 21 Gy olarak verilmiştir. Takip sonunda PI kolunda 4 hastada, kontrol grubunda ise 3 hastada ekim metastazı gelişmiş. Bu sebeple bu çalışmada PI'nin faydası görülmemiştir (5). Başka bir randomize çalışmada ise 43 hasta randomize edilmiş olup, PI grubunda tek doz 10 Gy radyoterapi uygulanmıştır. PI grubunda 2 hastada, kontrol grubunda ise 3 hastada ekim metastazı görülmüş. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,53$ ) (3). Boutin ve ark.'nın (6) yaptıkları randomize çalışmada ise PI'nin faydalı olduğu sonucu çıkmıştır. RT dozu 3 fraksiyonda toplam 21 Gy olacak şekilde planlanmış. PI grubundaki 20 hastanın hiçbirinde ekim metastazı görülmezken, kontrol grubundaki 20 hastanın 8'inde (%40) ekim metastazı görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı olarak rapor edilmiştir ( $p<0,001$ ). Bu üç randomize çalışma birlikte değerlendirildiğinde PI'nin

faydasının olmadığı kanaatine varılmıştır ( $p=0,11$ ) (7). Ancak bu çalışmaların sadece birinde (5) metastaz gelişen hastalara semptom sorulmuş, hastaların %8,3'ünde hastalar orta derecede ağrı tarif etmişler, bir hastada ülsere lezyon görülmüş, %75 ise ağrı tarif etmemiş. Radyasyon dozu-tekniki açısından bakıldığında bu çalışmalarda genellikle elektron enerjileri kullanılmış olduğu ve bu sebeple de radyasyonun hedef bölgeye iyi penetre olmama ihtimali göz ardı edilmemelidir. Bunun yanı sıra 3 fraksiyonda 21 Gy ile tek doz 10 Gy radyobiolojik olarak eşit değildir. Tek doz 10 Gy'in 2 Gy/fraksiyon karşılığı yaklaşık 12 Gy iken, 3 fraksiyonda 21 Gy'in karşılığı 42 Gy'dir.

Retrospektif çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Chapman ve ark. (8) 122 hastayı incelemişler; PI şeması 3 fraksiyonda 21 Gy. PI alan 73 hastanın %8 inde nüks görülmüşken, PI almayan 49 hastanın sadece birinde (%2) nüks görülmüştür. Başka bir retrospektif seride PI verilen 33 hastada nüks oranı %22 olarak bildirilmiştir. Kullanılan şema ise; 4-5 fraksiyonda 20 Gy, 3 fraksiyonda 21 Gy ve 10 fraksiyonda 30 Gy. PI almayan 25 hastada ise nüks oranı %48 bildirilmiştir (9). Başka büyük bir retrospektif seride 171 hastanın 48'i PI almış, 123 hasta ise PI almamış. Takipte PI grubunda 6 hastada (%13) ekim metastazı görülmüşken, PI almayan 40 hastada (%33) ekim metastazı görülmüştür;  $p=0,008$ . PI almayan ve nüks gelişen hastaların %75'i ağrı tarif etmiş. Kemoterapinin bu tür metastazları önlemediği sonucuna varılmıştır (10).

Tüm bu bilgiler ışığında mezotelyomada PI rutin olarak gerekli değildir. Ekim metastazının en çok torakoskopi ve torakotomilerden sonra gelişebileceğini göz önüne alıp riskin yüksek olduğu tahmin edilen hastalarda uygun enerjiyle vermek uygun gibi görülmektedir.

## 2. Definitif Radyoterapi

Cerrahi olarak çıkarılmayan hastalarda RT bir seçenek olabilir. Ancak RT için hedef bölge visseral ve parietal plevra olup bu da o taraf akciğerin çevresi, komşu diafragma ve perikardı içerir. Mezotelyoma için tümörosidal doz 60 Gy'in üzerindedir. Ancak böyle bir RT sahası için risk altındaki organ ve dokularda radyasyon tolerans dozları oldukça düşüktür; Mesela bir akciğerin tamamı RT sahası içine girmiş olacak ve bu akciğerin tolerans dozu toplam 18-20 Gy'dir (11). Bu hastalarda yapılan çalışmalarda radyoterapinin faydası görülmemiştir (12-14).

## 3. Adjuvan Radyoterapi

Adjuvan RT plörektomiye veya pnömonektomiye ek olarak yapılabilir.

## Plörektomi/Dekortikasyonu Takiben Adjuvan RT

Plörektomiye takiben yapılacak RT'de hedef hacim definitif RT'de olduğu gibi çok geniştir ve birçok kritik organı ilgilendirmektedir. Bu alanda yapılmış çalışmalarda, farklı teknikler (foton-elektron kombinasyonu) denense de RT lokal kontrol açısından başarılı olamamıştır. Ayrıca bu çalışmalarda grade 3-4 akciğer toksisitesi oranı da oldukça yüksektir (15-17).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi ile (IMRT) kritik bölgele rin daha düşük doz alabileceği, hedef hacmin de homojen doz alabileceği yönünde dozimetrik bir çalışma vardır (18).

IMRT ile yapılan retrospektif bir seride plörektomi/ dekortikasyon yapılmış 20 hasta ve cerrahi yapılmamış 16 hasta olmak üzere toplam 36 hastaya median 46.8 Gy IMRT tekniği ile RT uygulanmış. Median sağ kalım 17 ay bildirilmiştir. Yan etkiler de kabul edilebilir. Bu seride 32 hasta kemoterapi almış (19).

## Ekstraplevral Pnömonektomiye (EPP) takiben adjuvan RT

Bu hasta grubunda adjuvan RT açısından en önemli doz sınırlayıcı organ olan o taraf akciğerin olmayışı RT planı açısından bir avantajdır. Ancak yine de hem RT sahasının genişliği hem de diğer kritik organlar açısından da pnömonektomi yapılmamış hastalardan bir farkı yoktur. Bu hastalarda kritik organ ve dokuları korumak için 3 boyutlu RT (3D) veya IMRT iyi bir seçenek olabilir.

EPP hastalarda adjuvan RT'nin yerini araştıran bir derlemede 3D veya IMRT yapılmış 14 çalışma incelenmiş. Bu çalışmalarda uygulanan RT dozu 40-54Gy. On iki çalışmada hastalara farklı kemoterapi rejimleri uygulanmış. Yani hastaların çoğunluğu kombine tedavi almış hastalardır. Bazı hastalarda RT'ye bağlı ölümler ve ciddi yan etkiler bildirilmiş olsa da genel olarak toksisite kabul edilebilir (20).

Bu derlemenin sonunda EPP yapılmış hastalarda adjuvan tedavi için bir algoritma tavsiye edilmiştir. EPP yapılmış hastalarda adjuvan RT'de helical tomotherapy (HT), volumetric modulated arc therapy (VMAT) ve proton tedavisinin faydası için araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 4. Palyatif Radyoterapi

Diğer malignitelerde olduğu gibi MPM'da da RT palyasyon amacı ile kullanılabilir. Ancak burada o taraf hemitoraks anlaşılmalıdır. Ağrı, nefes darlığı, superior vena cava sendromu gibi semptomları rahatlatmak amacıyla RT verilebilir. Palyatif RT ile ilgili yayınlarda veriler çok yeterli değildir. Ayrıca bu hasta grupları uzun yaşayan hastalar olmadığı için palyatif RT'nin yeri net bilinmiyor. Bu hastalarda RT dozu; 20-40 Gy olabilir.

## Kaynaklar

1. Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR, et al. Pleural mesothelioma: sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy. *Radiology* 2006;241:589-94. [\[CrossRef\]](#)
2. Metintas M, Ak G, Parspour S, et al. Local recurrence of tumor at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2008;61:255-61. [\[CrossRef\]](#)
3. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004;91:9-10. [\[CrossRef\]](#)
4. Metintas M, Ozdemir N, Isiksoy S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:370-4. [\[CrossRef\]](#)
5. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007;84:18-22. [\[CrossRef\]](#)
6. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Davies HE, Musk AW, Lee YC. Prophylactic radiotherapy for pleural puncture sites in mesothelioma: the controversy continues. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:326-30. [\[CrossRef\]](#)
8. Chapman A, Mulrennan S, Ladd B, Muers MF. Population based epidemiology and prognosis of mesothelioma in Leeds, UK. *Thorax* 2008;63:435-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Cellerin L, Garry P, Mahe MA, Chailleux E. Malignant pleural mesothelioma: radiotherapy for the prevention of seeding nodules. *Rev Mal Respir* 2004;21:53-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Froment MA, Fréchette E, Dagnault A. Prophylactic irradiation of intervention sites in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2011;101:307-10. [\[CrossRef\]](#)
11. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;7:1-160.
12. Alberts AS, Falkson F, Goedhals L, et al: Malignant pleural mesothelioma: A disease unaffected by current therapeutic measures. *J Clin Oncol* 1988;6:527-35.
13. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990;13:4-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Maasilta P. Deterioration in lung function following hemithorax irradiation for pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:433-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Hilaris BS, Nori D, Kwong E, et al. Pleurectomy and intraoperative brachytherapy and postoperative radiation in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:325-31. [\[CrossRef\]](#)
16. Kutcher GJ, Kestler C, Greenblatt D, et al. Technique for external beam treatment for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1747-52. [\[CrossRef\]](#)
17. Gupta V, Mychalczak B, Krug L, et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1045-52. [\[CrossRef\]](#)
18. Tobler M, Watson G, Leavitt DD. Intensity-modulated photon arc therapy for treatment of pleural mesothelioma. *Med Dosim* 2002;27:255-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1278-83. [\[CrossRef\]](#)
20. Chi A, Liao Z, Nguyen NP, et al. Intensity-modulated radiotherapy after extrapleural pneumonectomy in the combined-modality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011;6:1132-41. [\[CrossRef\]](#)