

İleri Evre Primer Malign Mezotelyomalı Hastalarda Tomoterapi ile Hemitoraks Işınlaması: Dört Olgunun Değerlendirilmesi

Irradiation of Hemithorax By Tomotherapy in Advanced Stage Malignant Mesothelioma Patients: Evaluation of Four Cases

Mehmet Faik ÇETİNDAG,^a
Nurgül KIZILIRMAK,^a
Osman Nuri SÜNTER,^a
Atiye Yılmaz ÖZSAVRAN,^a
İpek P. TAŞYÜREK^a

^aRadyasyon Onkolojisi Kliniği,
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara,

Geliş Tarihi/Received: 01.08.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehmet Faik ÇETİNKAYA
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
faikcetindag@gmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, ekstraplevral pnömonektomi yapılamayan ve kemoterapi altında progrese olan malign plevral mezotelyomalı (MPM) hastalara verilen palyatif hemitoraks radyoterapisinin (RT) etkinliği ve toksisitesi değerlendirilmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimize Haziran 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran ve görüntü rehberliğinde yoğunluk ayarlı hemitoraks RT'si uygulanan 4 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Yaygın plevral tutulumu olan timoma tanılı bir hasta dışında, diğerleri ileri evre MPM tanılı idi. Hastaların tümünde 6-15 kür değişik kemoterapi (KT) protokolleri uygulanırken, progresyon gelişmiş ve ağrı palyasyonu amaçlı kliniğimize yönlendirilmişti. Pozitron emisyon tomografisi ile eşleştirme yapılarak elde edilen hedef hacimlere, helikal tomoterapi cihazı ile günlük 2 Gy fraksiyonlarla, 48-54 Gy (ortanca 52 Gy) hemitoraks RT'si uygulandı. **Bulgular:** Hastaların tümünde 6-14 ay arasında devam eden kalıcı ağrı palyasyonu elde edildi. RT'ye bağlı mortalite olmadı ve genelde tedavi iyi tolere edildi. Radyoterapi esnasında iki hastada grade 1, iki hastada grade 2 özefajit ve iki hastada grade 1, iki hastada grade 2 dermatit gelişti. Bir hastamızda radyoterapiden 3 ay sonra gelişen ve steroid tedavisi ile hızla iyileşen grade 3 radyasyon pnömonisi izlendi. **Sonuç:** İleri evre malign plevral mezotelyomanın küratif tedavisi günümüz teknik ve olanakları ile olası görünmemektedir, ancak ağrı palyasyonunda hemitoraks RT'si bir seçenek olarak yer alabilir.

Anahtar Kelimeler: Mezotelyoma; radyoterapi, görüntü kılavuzlu;
radyoterapi, yoğunluğu modüle edilmiş; göğüs ağrısı

ABSTRACT Objective: In this study, the efficacy and toxicity of palliative hemithorax radiotherapy administered to the malignant pleural mesothelioma (MPM) patients was evaluated when extra pulmonary pneumonectomy could not be done and disease had progressed under chemotherapy. **Material and Methods:** Four patients who were admitted to our clinic between June 2010- December 2011 and treated with image guided intensity modulated hemithorax radiotherapy were prospectively evaluated. Except one patient with malign thymic carcinoma who had extensive pleural and pericardial involvement, all other patients had diagnosis of advanced stage MPM. All of the patients had disease progression during 6-15 courses of different chemotherapy protocols, and were referred to our clinic for the purpose of pain palliation. Median 52 Gy (48-54 Gy) hemithorax radiotherapy with 2 Gy daily fractions was delivered by using helical tomotherapy to the target volumes which were delineated with the help of positron emission tomography fusion. **Results:** All patients had long-term pain palliation which lasted 6-14 months. No radiotherapy related mortalities were seen, and toleration of the therapy was generally good. Two patients had grade 1, two patients had grade 2 esophagitis and two patients had grade 1, two patients had grade 2 dermatitis during RT. One patient developed grade 3 radiation pneumonitis, and had a prompt improvement with steroid therapy 3 months after the completion of the RT. **Conclusion:** The curative therapy of advanced stage MPM is not possible with the current techniques and knowledge, but hemithorax radiotherapy may have a role in pain palliation.

Key Words: Mesothelioma; radiotherapy, image-guided;
radiotherapy, intensity-modulated; chest pain

doi: 10.5336/medsci.2013-37283

Copyright © 2014 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2014;34(2):215-22

Malign mezotelyoma, mezotelyal yüzeylerden (plevra, periton, daha az sıklıkla perikard veya tunika vajinalis) kaynaklanan, agresif seyirli, nadir görülen bir tümördür. Olguların yaklaşık %80'ini malign plevral mezotelyoma (MPM) oluşturmaktadır.^{1,2}

MPM insidansı yılda 1-2,2/100.000 olup, erkeklerde 1,3/100.000 kişi/yıl, kadınlarda 0,2/100.000 kişi/yıl olarak bildirilmiştir.^{3,4} Ülkemizde Orta Anadolu bölgesinde (Karain Tuzköy, Sarıhıdır) endemik MPM insidansının 220/100.000 olduğu saptanmıştır.¹ Bu düzeyde yüksek insidans, doğal erionitle (beyaz toprakla yapılan sıva, badana) uzun süre temasın sonucudur.⁵ Sanayileşmiş ülkelerde, bazı üretim alanlarında yaygın asbest kullanımının sınırlandırılmasından önce, mesleki asbest kullanımı en önemli etiyolojik nedendi. Alınan önlemler ve çalışma şartlarının düzeltilmesi sayesinde, 2030 ve 2040'lardan sonra insidansın gelişmiş ülkelerde giderek düşeceği ön görülmektedir.⁶ Hastalık etiyolojisinde ana etken asbest olarak kabul edilse de, zeolit lifleri, talk, radyasyon, organik kimyasallar, kronik enfeksiyonlar, serum human lökosit antijen (HLA-B41, B58, DR16) varlığı ve Simian virüs- 40 risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.^{2,7} Mesleki asbest teması ile mezotelyoma gelişimi arasındaki latent süre 20-40 yıl civarında olduğu için, hastalık en fazla 5. ve 6. dekatlarda görülür.⁶ Doğal asbest teması çocuklukta başladığı için, daha erken yaş grubunda da izlenebilmektedir.⁶ Genel olarak sinsi başlangıçlı olduğundan uzun süre göğüs ağrısı şikayeti olanlarda asbest ve erionit teması sorgulanmalı ve ileri görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır.^{8,9}

Genellikle röntgen ve bilgisayarlı tomografide (BT) tek taraflı plevral effüzyon ve plevral kalınlaşma MPM'de ilk görülen radyolojik bulgudur. Hastanın mesleki ve çevresel risk faktörlerine uzun süre temas öyküsü ile tanıdan şüphelenilir. Plevral effüzyondan sitoloji çalışması tanısal olabilir, ancak çoğunlukla kesin tanı koydurmaz. Bu nedenle video eşliğinde cerrahi veya açık cerrahi ile biyopsi alınması sonrasında immünohistokimyasal yöntemlerle histolojik inceleme, tanı için altın standart kabul edilir.¹⁰ Görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsilerde sensitivite %80'lere çıkmaktadır.¹¹ Tanı,

evreleme ve cerrahi kararında BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET/BT) faydalı olmaktadır.^{12,13}

Mezotelyomalar histopatolojik olarak üç alt tipe ayrılır; epitelyal tip, sarkomatoid (sarkomatöz, mezanşimal) tip, mikst (epitelyal-sarkomatoid) tip. Ek olarak daha nadir görülen ve bazı patoloğlar tarafından sarkomatöz tipin alt grubu kabul edilen desmoplastik mezotelyoma da tanımlanmıştır.¹⁴ Patolojik olarak olguların yarısını epitelyal tip oluşturur ve prognozu diğer alt gruplara göre daha iyidir.¹⁵

MPM'de birkaç evreleme sistemi olsa da en çok kabul gören ve kullanılan International Mesothelioma Interest Group (IMIG) evrelemesidir.¹⁰

Kötü prognostik faktörler; kötü performans, nonepitelyal histoloji, erkek cinsiyet, düşük hemoglobin düzeyi, yüksek trombosit ve beyaz küre sayısı, yüksek LDH'dır.^{16,17}

MPM'de küratif bir tedavi bulunmamaktadır ve tedavisiz ortalama yaşam süresi 4-12 ay arasındadır.^{2,18} "The Cancer and Leukemia Group B"nin (CALGB) 337 olguluk prognoz çalışmasında, ortalama yaşam süresi 7 ay olarak bildirilmiştir.¹⁶ "The European Organization for Research and Treatment of Cancer Group" (EORTC)'nin 204 olgudan oluşan analizlerinde ise ortalama sağ kalım süresi 8,4 ay olarak saptanmıştır.¹⁷ Uygulanan tek veya kombine tedavi yöntemleri hastaların beklenen yaşam süresinde önemli artış sağlamamıştır.¹⁹

Rezektabl hastalarda ekstraplevral pnömonektomi (EPP) veya plörektomi/dekortikasyon (P/D) sonrası sisplatin, pemetreksed kemoterapisi ve hemitoraks RT'si günümüzde standart tedavidir.²⁰

Cerrahi şansı olmayan hastalarda kemoradyoterapi (KRT) palyatif amaçlı kullanılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, yaygın plevral tutulumu olan timoma tanılı bir hasta ve EPP yapılamayan ve KT uygulanırken progrese olan 3 MPM tanılı hastada, ağrı palyasyonunda hemitoraks RT'sinin etkinliği, yan etki ve uygulanabilirliği araştırılmıştır. Tedavi hacimleri belirlenirken PET/BT ile eşleştirme ya-

pılmış, ve tüm tedaviler helikal tomoterapi cihazı ile görüntü rehberliğinde yoğunluk ayarlı RT (GR/YART) olarak uygulanmıştır. Her fraksiyonda hacimsel eşleştirme ile alan kontrolleri yapılmıştır. Tedaviler mümkün olduğunca yüzeysel solunum halinde ve solunum takip sistemleri kullanılmadan verilmiştir. Ağrı değerlendirilmesinde 5 aşamalı derecelendirme sistemi, yan etki değerlendirilmesinde "Common Terminology Criteria for Advers Events Version 4,0" referans alınmıştır. Çalışmamızda IMIG tarafından tanımlanan evre sistemi kullanılmıştır. Tüm hastalar yapılacak tedavinin yan etkileri konusunda bilgilendirilmiş ve tedavi onam formları alınmıştır.

Kliniğimize Haziran 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran ve GR/YART tekniği ile hemitoraks RT'si uygulanan 4 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların performans değerleri Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1-2 arasındaydı. Hastalarımızdan 3'ü MPM ve biri yaygın plevral tutulumu olan timoma tanısı almıştı. MPM tanımlı hastaların patolojik alt tipleri; epiteloid, sarkomatoid ve bifazik tip idi. Hastaların ikisi bayan ikisi erkek olup, ortanca yaş 55 yıldır (48-64). Tümör iki olguda sağ, diğer iki olguda sol yerleşimliydi. IMIG evreleme sistemi kullanılarak RT öncesi yapılan evrelemede, tüm hastalarımız T4 olarak sınıflandı. İki hastamızda mediastinal yerleşimli multipl metastatik lenf nodu saptandı. Hastaların hiçbirisi mezotelyoma için Türkiye de belirlenen endemik bölgelerde yaşamamış, ve asbest ile ilgili herhangi bir iş kolunda çalışmamıştı. Kliniğimize başvuran hastaların tamamında kemo-terapi ile progresyon izlenmiş olup, şiddetli göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayetleri vardı. Hastaların hepsi ağrı palyasyonu amaçlı kliniğimize yönlendirilmişti. Patolojik tanıdan RT başlanmasına kadar geçen ortanca süre 13 (7-72) aydı. İki hastamıza tedavi öncesinde cerrahi uygulanmıştı. Yapılan cerrahiler total dekortikasyon ve ön mediasten kitle eksizyonu operasyonu idi. Tüm hastalarımız progresyona kadar olan sürede 6-15 arasında değişen KT kürleri almıştı. Hastalarımızın tamamında tedavi yanıtı PET/BT ile değerlendirilmiş, sonuçlar aşağıda belirtilmiştir: Sarkomatoid tip MPM hastamıza 9 kür karboplatin, pemetreksed sonrasında 4 kür

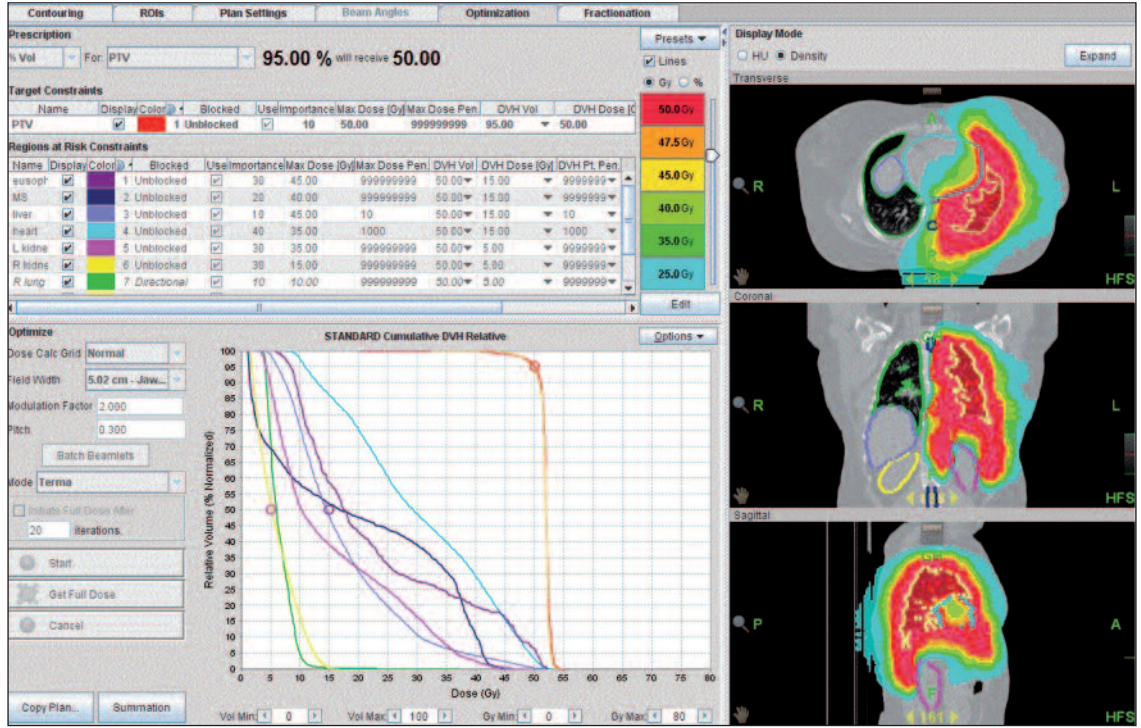
gemsitabin, vinorelbin uygulanmış ve progresyon olarak değerlendirilmiş, bifazik MPM hastamıza 6 kür pemetreksed, karboplatin takibinde 11 kür kadar pemetreksed ile idame ve sonrasında 4 kür gemsitabin, vinorelbin uygulanmış ve progresyon izlenmiş, timoma hastamız 6 kür (3 kür doksorubisin, cisplatin, vinkristin, siklofosamid, 3 kür ifosfamid, karboplatin, etoposid) KT sonrası progresyon olarak değerlendirilmiş, epiteloid MPM hastamıza ise 6 kür pemetreksed, sisplatin uygulanmış ve progresyon izlenmişti. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında lezyon tarafı akciğerde havalanma azlığı ve matite mevcuttu. Skolyoz, çomak parmak ve pnömoni izlenmeyen hastalarımızda tutulu hemitoraks ekspansiyonu kısıtlıydı. Hastalarımızda göğüs duvarında kitle veya nodül izlenmemişti.

Hastalar Hi-Art helikal tomoterapi cihazında, supin pozisyonda, uygun baş yastığı, diz altı desteği ve akciğer T kollu yatağı kullanılarak tedaviye alındı. Planlama tomografileri kafa kaidesinden pelvik girime kadar olan bölgeyi içerecek şekilde, 3 mm kesit aralığı ile kontrastlı ve kontrastsız olarak elde edildikten sonra, PET/BT görüntüleri ile eşleştirildi. Klinik hedef hacim (CTV) torasik girişten diyafram insersiyosuna kadar olan aynı taraf plevrayı ve PET(+) alanları kapsayacak şekilde tanımlandı. CTV her boyutta 1 cm genişletilerek, planlanan hedef hacimler (PTV) elde edildi. Üçüncü ve dördüncü olgumuzun planlama görüntüleri Şekil 1a,1b ve 2'de sunulmuştur.

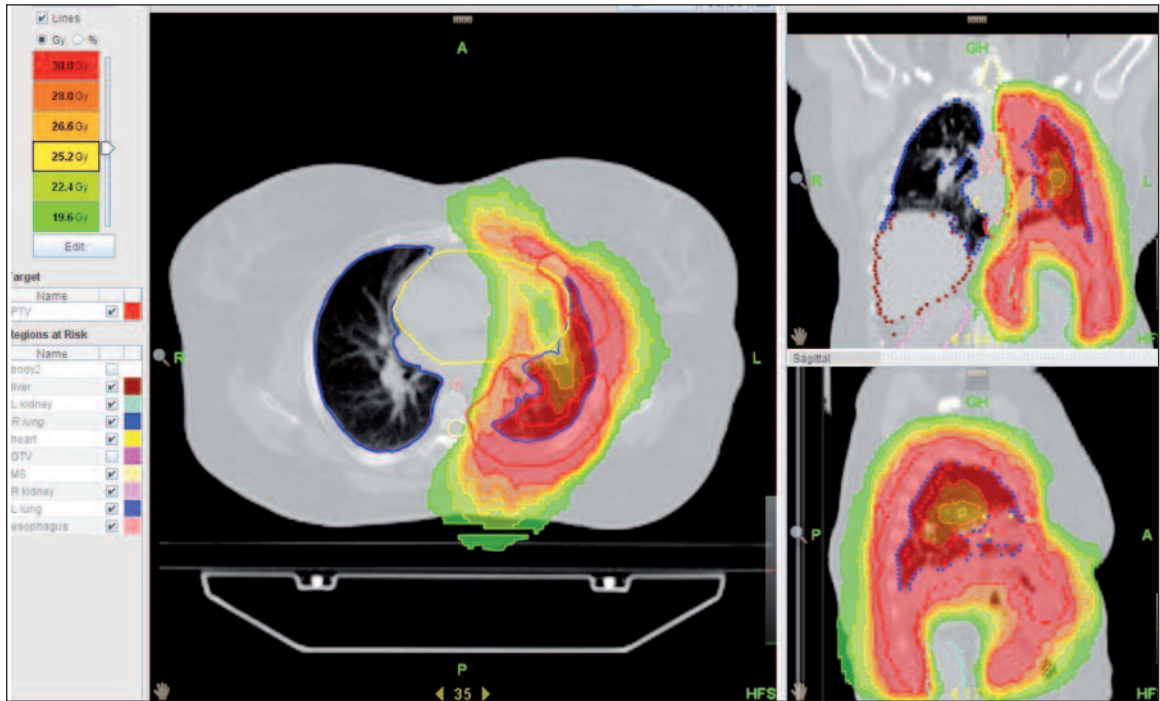
Ortanca PTV değeri 2943 cm³ (2435-4559 cm³) olarak belirlendi. Konturlama TomoCon versiyon 3.00 programı ile yapıldı. Üç olguya 2 Gy/fraksiyon dozunda toplam 54 Gy, bir olguya 1,8 Gy/fraksiyon dozunda, toplam 49,8 Gy RT uygulandı. Her tedavi öncesi mega voltaj bilgisayarlı tomografi görüntüleri ile hacimsel PTV kontrolleri yapıldı (Şekil 3). Hedef hacim ve kritik organlara ait değerler Tablo 1'de verilmiştir.

BULGULAR

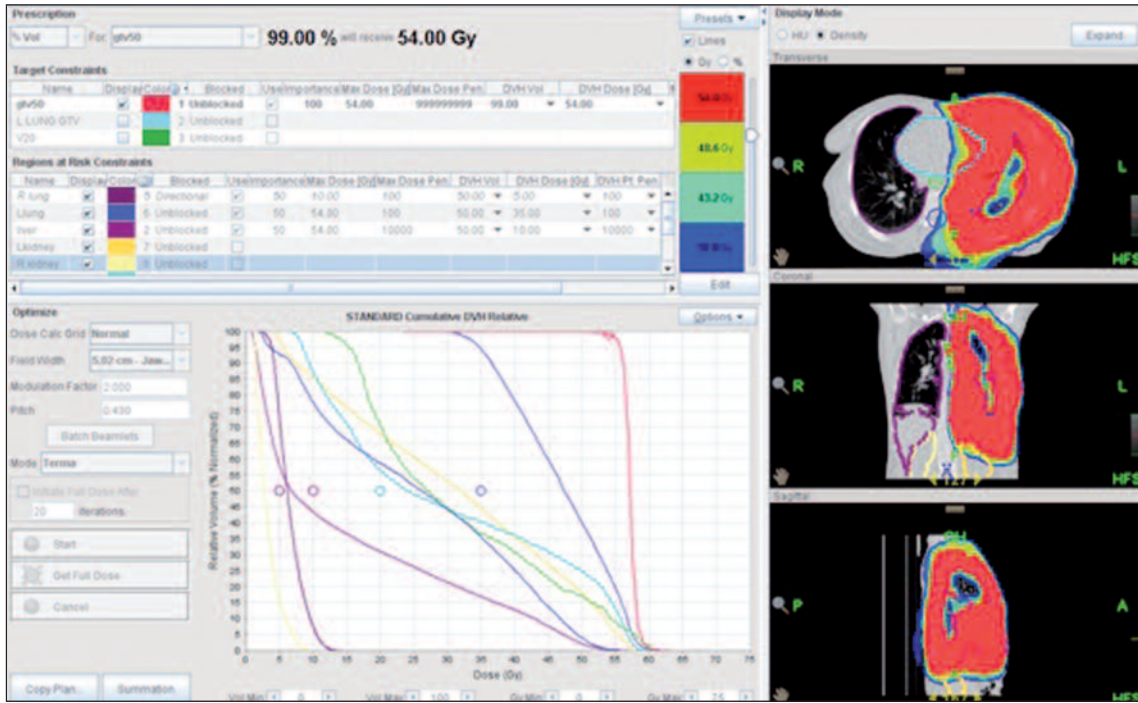
Genel olarak hastalar tedaviyi iyi tolere etti. Tedavi esnasında iki hastada grade 1, iki hastada grade 2 özofajit, ve iki hastada grade 1, iki hastada grade 2 dermatit gelişti. Yaygın plevral tutulumu olan ti-



ŞEKİL 1a: Mezotelyoma tanılı üçüncü olgunun ilk plan görüntüsü.
(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/tip-bilimleri-dergisi/1300-0292/>)

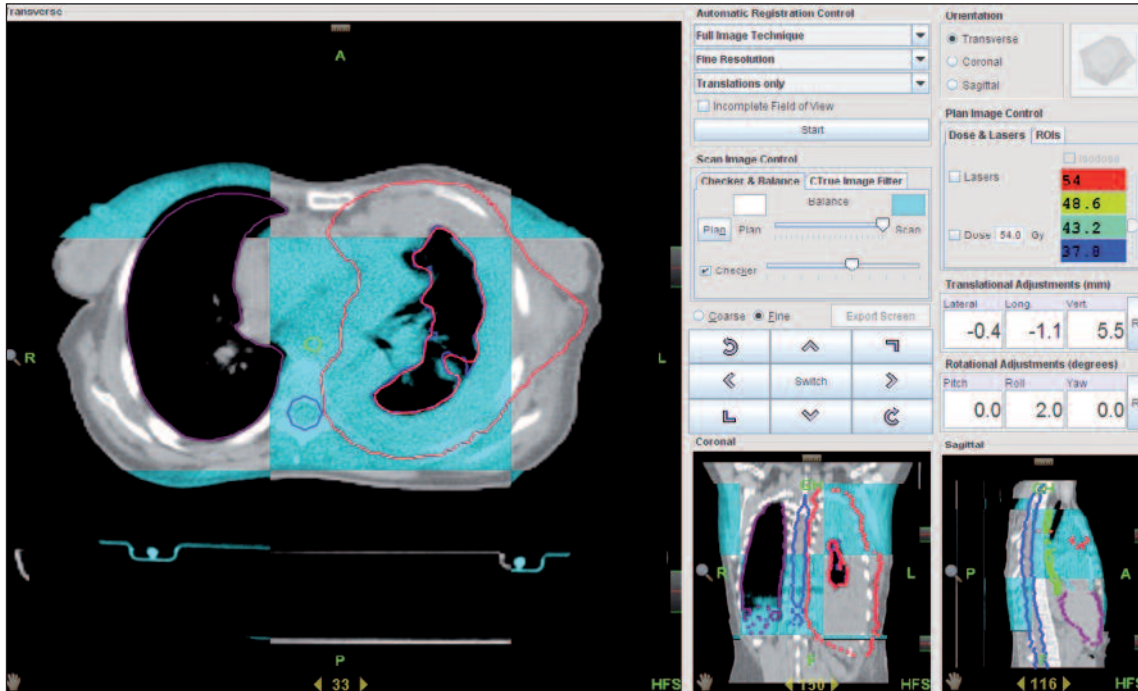


ŞEKİL 1b: Mezotelyoma tanılı üçüncü olgunun adaptif plan görüntüsü.
(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/tip-bilimleri-dergisi/1300-0292/>)



ŞEKİL 2: Malign plevral mezotelyoma tanılı dördüncü olgunun aksiyal, koronal, sagittal planlama ve doz hacim histogramı görüntüleri.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/tip-bilimleri-dergisi/1300-0292/>)



ŞEKİL 3: Malign plevral mezotelyoma tanılı dördüncü olgunun tedavi öncesi hacimsel eşleştirme görüntüleri.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/tip-bilimleri-dergisi/1300-0292/>)

moma tanılı hastamızda tedavi yanıtı çok iyi olduğu için 32 Gy sonrası adaptif RT yapıldı. İlk planında 2435 cc olan PTV hacmi adaptif planda 2153

cc olarak belirlendi. PTV çıkarılmaksızın hesaplanan akciğer hacminin ilk planda 510 cc iken, adaptif planda yüzde 20 artış göstererek 618 cc olduğu

TABLO 1: Olguların hedef hacim ve kritik organlara ait değerler.

Hedef hacim ve kritik organlar	Tanımlar	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
PTV	Hacim (cc)	2510	3377	2435	4559
	Ortanca doz (Gy)	49	59	51	57
	Maksimum doz (Gy)	53	68	55	63
Aynı taraf Akciğer	Hacim (cc)	554	633	510	489
	V5 (%)	100	100	100	100
	V10 (%)	100	100	100	100
	V20 (%)	100	95	100	100
	Ortanca doz (Gy)	49	41	51	47
Karşı taraf akciğer	Hacim (cc)	1592	1435	1135	1727
	V5 (%)	75	25	70	55
	V10 (%)	15	8	4	5
	V20 (%)	0	0	0	0
	Ortanca doz (Gy)	7	3	6	6
Kalp	V45 (%)	8	15	15	30
	Maksimum doz (Gy)	51	62	52	60
Spinal kord	Maksimum doz (Gy)	41	58	46	55
Aynı taraf böbrek	V15 (%)	30	67	39	76
Karşı taraf böbrek	V15 (%)	0	0	0	0
Karaciğer	V30 (%)	31	48	10	21
Özofagus	V55 (%)	0	0	0	9
	Maksimum doz (Gy)	50	54	52	60

PTV: Planning target volume (planlanan hedef hacim); Gy: Gray; cc: santimetreküp V5%:V10%: V15%: V20% V30%: V45%: V55%: kritik organların >5Gy, >10 Gy, >15Gy, >20Gy, >30Gy, >45Gy, >55Gy doz alan hacimlerin yüzdesini gösteren değerlerdir.

görüldü. PTV hacimleri belirgin olarak küçültülmesine karşın, bu hastamızda RT'den üç ay sonra grade 3 radyasyon pnömonisi izlendi. Steroid tedavisi ile semptomları hızla gerileyen bu hastamızda RT'den 4 ay sonra multiple beyin metastazı gelişti, ve dış merkezde kranial RT esnasında kaybedildi. Hiçbir hastamızda nötropeni, dispne, kilo kaybı, bulantı-kusma şeklinde yan etki gözlenmedi.

Hastaların analjezik kullanımının Dünya Sağlık Örgütü basamaklarına uygun şekilde yapıldığı, ve yeterli ağrı cevabı olmayan hastalarda kademeli olarak narkotik analjeziklere geçildiği öğrenildi. Hastalarda RT öncesi ortalama 8 (6-15) ay olmak üzere narkotik analjeziklere başlanmış, giderek artan dozlara rağmen yeterli ağrı palyasyonu sağlanamamıştı. Uygulanan RT ile hastalarda tedavi sırasında ve tedaviden sonra uzun süre devam eden ağrı palyasyonu sağlandı. Üç hastada tedavi sonunda narkotik analjezik ihtiyacı tamamen orta-

dan kalktı ve birinci basamak analjeziklerle geçildi. Bir hastamızda narkotik analjezik dozu yarıya düştü.

Bir hastamızda RT'den 1 ay sonra kemik metastazı gelişti, ve bu bölgeye palyatif RT uygulandı. Hastalarımızın dördü de 6 ile 14 ay arasındaki sürelerde primer hastalığa bağlı nedenlerle kaybedildi.

Hastaların patolojik tanı sonrası ortalama sağ kalımı 22 ay (14-42), RT sonrası ortalama sağ kalımı 7 ay (6-13) olarak bulundu.

TARTIŞMA

MPM, nadir görülen, geç tanı alan ve günümüzdeki cerrahi, KT ve RT olanakları ile iyileşme şansı çok düşük olan bir hastalıktır. Cerrahi, hastalığın evresine göre radikal veya palyatif olarak uygulanabilir. Ancak hastaların çoğu tanı anında ileri evre oldukları için, cerrahi yapılamamaktadır.

Vogelzang ve ark.nın sisplatin ve pemetreksed ile yaptığı ve sağ kalım avantajı gösterdiği 456 hastalık öncü çalışmasından önce, MPM'nin KT'ye objektif cevabı yaklaşık %20 ve median sağ kalım 6-9 ay civarındaydı.²⁰ Bu faz 3 çalışmada, pemetreksed ve sisplatin KT'sinin, tek başına sisplatin göre sağ kalımı, progresyona kadar olan süreyi ve tedavi cevabını anlamı ölçüde artırdığı, ayrıca bu hastalara folik asit ve B12 vitamini ilavesi ile, tedaviye bağlı toksisitenin belirgin azaldığı gösterilmiştir.²⁰

MPM'de RT'nin başlıca iki kullanım alanı vardır; birincisi, EPP yapılan hastalarda lokal nüksü azaltmak ve skar rekürrensini önlemek amacıyla adjuvan uygulama, ikincisi ağrı palyasyonu sağlanması. Ağrı, mezotelyomada sık görülen bir semptom olup genellikle hastalığın geç evrelerinde şiddeti artar ve analjeziklere yanıt vermez. GR/YART öncesi çalışmalarda 40 Gy ve altındaki dozların ağrı palyasyonunu tam olarak sağlayamadığını, sağlasa bile kısa süreli olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.^{21,22} Bissett ve ark. 22 hastada 300 cGy fraksiyonlarla toplam 30 Gy hemitoraks RT'si uygulamışlar, ve sonuçlarını değerlendirebildikleri 19 hastadan 13'ünde birinci ayda yanıt almalarına rağmen üçüncü ve beşinci ayda bu yanıtların büyük oranda kaybolduğunu gözlemlemişlerdir.²¹

de Graaf-Strukowska ve ark. 189 olguluk serilerinde, 4 Gy ve üzeri fraksiyonla tedavi edilen grubun ağrı cevabının daha iyi olduğunu göstermişlerdir.²³ Bu çalışmada ağrı palyasyonunun median 69 (32-363) gün sürdüğü ve hipertermi eklenmesi ile daha az ağrı nüksü görüldüğü belirtilmiştir.²³

Bizim çalışmamızda 50 Gy ve üzeri konvansiyonel fraksiyonlarda uygulanan hemitoraks RT'sinin ağrı palyasyonuna belirgin katkısı olduğu görülmüştür. Bu etkinlik kısa süreli olmayıp, RT sonlanmasından ölüm tarihine kadar devam etmiştir. Konvansiyonel tekniklerle yapılan hemitoraks radyoterapisinde, kritik organ doz sınırlamaları nedeniyle 40 Gy ve üzeri dozlara ulaşılamamakta, ve bu dozlar da yeterli ağrı palyasyonu sağlanamamaktaydı.^{21,22} Klasik GR/YART ile yapılan hemitoraks ışınlamalarında, karşı akciğer V20 dozlarının fatal pnömoni ile direk ilişkili olduğu ve doz artırım çalışmalarını sınırlandırdığı görülmüştür.^{24,25}

Hemitoraks RT'sinin bu konuda deneyimli merkezlerde uygulanması ve karşı akciğer ortanca dozunun ve düşük doz alan akciğer hacminin mümkün olduğunca düşük tutulması (8,5 Gy ve altında) önerilmektedir.²⁴ Allen ve ark.nın EPP sonrası 13 hastayı kapsayan çalışmasında 6 hastada fatal pnömoni görülmüştür. Hastalara 54 Gy hemitoraks RT'si uygulanırken, karşı akciğer V20 değeri %20 nin altında ve karşı akciğer ortanca dozu 15 Gy'in altında tutulmuştur. Fatal pnömoni gelişen hastalarda karşı akciğer için ortanca V20 değeri %17,6 (%15,3-22,3) ve ortanca akciğer dozu 15,2 Gy (13,3-17) iken, pnömoni gelişmeyen hastalarda karşı akciğer için ortanca V20 değeri %10,9 (%5,5-24,7) ve karşı ortanca akciğer değeri 12,9 Gy (8,7-16,9) bulunmuştur (p= 0.08). Ancak hastaların %46'sında (6 hasta) median 30 (5-57) gün sonra oluşan fatal pnömoni bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %30'unda grade 3 bulantı-kusma, bir hastada da grade 3 trombositopeni bildirilmiştir.²⁴

Bizim çalışmamızda 4 hastamızın birinde medikal tedaviye cevap veren grade 3 pnömoni gelişti. Bu hastamızın karşı akciğer ortanca dozu 6 Gy olup, hiçbir hastamızda da karşı akciğer ortanca dozu 7 Gy geçmemiştir (3-7 Gy). Hastalarımızda hedef hacimlerin geniş olması ve pek çok kritik organa komşu olmasına rağmen, kritik organ dozları istenilen seviyelerde tutulabildi. Perikard tutulumu olan bir hastamızda kalp V45 dozu %30'da tutulurken, transdiyafragmatik yolla retroperitoneal alana uzanım gösteren ve sol böbreğe komşu lezyonları olan hastanın aynı taraf böbrek V15 dozu %76'da sınırlandırıldı. PTV homojen olarak kapsanırken, ortanca 52 Gy gibi yüksek dozlara, kabul edilebilir yan etki profili ile ulaşılabilir.

EPP yapılmış hastalarda hemitoraks radyoterapisi, trimodal tedavinin bir parçası olarak literatürde yer alırken, cerrahi yapılamayan hastalarda yüksek doz RT'nin etkinliği hakkında bilgi veren çalışmalar bulunmamaktadır.

Bu çalışmada EPP yapılamayan ve kemoterapiye direnç kazanan ileri evre MPM'lerde yüksek doz hemitoraks radyoterapisinin etkinliği ve toksisitesi değerlendirilmiştir. Tablo 1'de görülebileceği gibi, hastalarımızın aynı taraf akciğer ortanca hacmi (PTV dahil) 532 (489-633) cc'dir. İleri dere-

cede progresyon gösteren bu olgularda aynı taraf akciğerin fonksiyonlarını kaybedeceği öngörülerek, tolerans dozlarının üzerinde ışınlanmıştır. Tomoterapi cihazının yetenekleri sayesinde karşı akciğer ortanca dozu 6 (3-7) Gy olmak üzere akciğer tolerans dozlarının önemli ölçüde altında tutulabilmiştir.²⁶ Ayrıca bizim çalışmamızda literatürün aksine, ağır palyasyonu kalıcı olmuş ve hastaların

kloniklerinde belirgin düzelme izlenmiştir. Ağrı palyasyonunun kalıcı olması, hedef hacimlerin homojen olarak median 52 Gy gibi yüksek dozlarla ışınlanmasına bağlanabilir. Ancak olgu sayımızın az olması nedeniyle kesin istatistiksel anlamlı sonuç veremedik. Bu konuda daha geniş olgu serileri ile yapılmış doz artırımı çalışmalarına ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Harvey IP, Vogelzang NT, Hahn SM, Carbone M. Benign and malignant mesothelioma. In: De Vita Jr, Helman S, Rosenberg SA, eds. Principles and Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins; 1993. p.1489-508.
- Flores RM, Rusch VW. Diffuse malignant mesothelioma. In: Shields TW, ed. General Thoracic Surgery. 6th ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins; 2005. p.901-21.
- Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999;56(8):505-13.
- Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine, Vol 2. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1994. p.2222-30.
- Bulut G, Arslan S, Berk S, Gümüş C, Yalçın H, Akkurt İ. [Environmental diseases due to asbestos exposure in two different regions in the rural area of Sivas]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(3):613-20.
- Sterman DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 2005;10(3):266-83.
- De Rienzo A, Tor M, Sterman DH, Aksoy F, Albelda SM, Testa JR. Detection of SV40 DNA sequences in malignant mesothelioma specimens from the United States, but not from Turkey. *J Cell Biochem* 2002;84(3):455-9.
- Au VW, Thomas M. Radiological manifestations of malignant pleural mesothelioma. *Australas Radiol* 2003;47(2):111-6.
- Haşiloğlu ZI. [A case of malignant pleural mesothelioma: MRI findings]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23(6):486-90.
- Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v126-8.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007;62(Suppl 2):ii1-ii19.
- Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172(4):1039-47.
- Knuutila A, Halme M, Kivisaari L, Kivisaari A, Salo J, Mattson K. The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 1998;22(3):215-25.
- Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993;11(3): 22-4.
- Sugarbaker DJ, Wolf AS, Chirieac LR, Godleski JJ, Tillemann TR, Jaklitsch MT, et al. Clinical and pathological features of three-year survivors of malignant pleural mesothelioma following extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(2):298-303.
- Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998;113(3):723-31.
- Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998;16(1):145-52.
- Maggi G, Casadio C, Cianci R, Rena O, Ruffini E. Trimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19(3):346-50.
- Levent E, Sarıman N, Soylu AC. [Miliary pulmonary metastases of malignant pleural mesothelioma]. *Solunum Dergisi* 2010;13(1): 41-5.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2636-44.
- Bissett D, Macbeth FR, Cram I. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991; 3(6):315-7.
- Lindén CJ, Mercke C, Albrechtsson U, Johansson L, Ewers SB. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a nonrandomized phase II study. *Eur Respir J* 1996;9(12):2565-72.
- de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):511-6.
- Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, Sugarbaker DJ, Bueno R, Harris JR, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):640-5.
- Rice DC, Smythe WR, Liao Z, Guerrero T, Chang JY, McAleer MF, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):350-7.
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-22.