

Göğüs Duvarı Tümörlerinde Radyoterapi

Dr. Öğr. Üyesi Öztun Temelli¹, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Yolcu²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji AD, Malatya

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji AD, Hatay

ÖZET

Primer göğüs duvarı tümörleri oldukça nadir tümörlerdir ve tüm torasik malignitelerin %1-2'sini oluşturmaktadır. Göğüs duvarı tümörleri heterojen bir hastalık grubu olup birbirlerinden oldukça farklı tedavi şekilleri mevcuttur. Geniş sınırlar ile lokal eksizyon tedavinin temel taşıdır. Radyoterapi genelde inoperabl vakalarda, borderline operabl hastalarda neoadjuvan amaçlı, postoperatif cerrahi sınır bitişikliği/pozitifliği durumunda, ayrıca soliter plazmositom, lenfoma olgularında ise definitif amaçlı uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Göğüs Duvarı Tümörleri, Radyoterapi

ABSTRACT

Primary chest wall tumors are very rare tumors and constitute 1-2% of all thoracic malignancies. Chest wall tumors are a heterogeneous group of diseases and there are quite different modalities for treatment. Local excision with safety margin is the cornerstone in the treatment. Radiotherapy can be applied to inoperable cases as a curative treatment, to borderline operable patients as a neoadjuvant treatment or in the case of postoperative surgical margin adherence / positivity. Furthermore, it may be used in solitary plasmacytoma and lymphoma cases for definitive purposes.

Key Words: Chest Wall Tumors, Radiotherapy

GÖĞÜS DUVARI TÜMÖRLERİNDE RADYOTERAPİ

Primer göğüs duvarı tümörleri direkt invazyon (plevra, akciğer, meme maligniteleri vb.) veya metastatik tümörlere göre oldukça nadir karşılaşılan tümörlerdir ve tüm torasik malignitelerin %1-2'sini oluşturmaktadır (1). Göğüs duvarı tümörleri heterojen bir hastalık grubu olup birbirlerinden oldukça farklı tedavi şekilleri mevcuttur. Geniş sınırlar ile lokal eksizyon tedavinin temel taşıdır. Sıklıkla kitle ve ağrı ile ortaya çıkmakla beraber yaklaşık %20 si asemptomatiktir ve görüntüleme yöntemleriyle rastlantısal olarak tespit edilebilmektedir.

PRİMER MALİGN GÖĞÜS DUVARI TÜMÖRLERİNDE RADYOTERAPİ

KONDROSARKOM

Göğüs duvarının ve toraksdaki kemik yapıların en sık görülen malignitesidir. Göğüs duvarı tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Daha çok göğüs duvarının ön bölümünde görülür. %75'i kostokondral arkus veya sternumdan kaynaklanır. Sternumun en sık görülen malign kemik tümörüdür (2). Yavaş büyümeleri nedeniyle radyorezistan tümörler olarak bilinirler, geniş eksizyon temel yaklaşımdır. Primer radyoterapi borderline rezektabl ve unrezektabl hastalıkta önerilir. İnkomplet rezeksiyon sonrası ve rekürren hastalıkta palyatif amaçlı radyoterapi uygulanabilir (3).

Retrospektif bir çalışmada 13'ü göğüs duvarı yerleşimli olmak üzere ekstrakranial kondrosarkom'lu 60 hastanın 24'üne preoperatif (median, 50 Gy) ve 36 hastaya postoperatif (median, 60 Gy) olacak şekilde cerrahi ile kombine radyoterapi uygulanmış, 10 yıllık lokal kontrol oranı %90 gibi oldukça yüksek oranda bildirilmiştir (4).

Foton ışınlarıyla yüksek dozlara çıkmak kritik organlar nedeniyle özellikle kafa tabanı yerleşimli tümörlerde olduğu gibi proton ve karbon iyon gibi partikül tedavileri gündeme getirmiştir. Proton tedavilerinde protonlar enerjilerinin büyük kısmını durmadan hemen önceki 1-4 mm' lik dar bir bölgede 'bragg peak' kaybeder. Dolayısıyla bu bölgenin öncesi ve sonrasında normal dokuların maruz kaldığı radyasyon dozu hızla azalmaktadır. Proton tedavisi ve foton/proton kombinasyonu özellikle kafa tabanı ve servikal omurga kondrosarkomu vakalarında oldukça iyi lokal kontrol ve uzun sağkalım sağlamıştır. Noel ve ark'nın çalışmasında 26 kafa tabanı ve servikal vertebra kondrosarkomlu hastaya cerrahi sonrası foton/proton radyoterapisi uygulanmış (median toplam doz; 67 cobalt equivalents) ve 3 yıllık lokal kontrol oranı %92 olarak bildirilmiştir (5). Karbon iyon tedavisinin kafa tabanı kondrosarkomunda faydalı olduğu gösterilmiştir, fakat göğüs duvarı kondrosarkomu ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Operasyona uygun olmayan düşük gradlı hastalıkta 70 Gy üzeri dozlar, yüksek gradlı operasyona uygun olmayan ve R2 rezeksiyon için 70 Gy üzeri dozlar, R1 rezeksiyon için 70 Gy önerilmektedir (6)

SOLİTER PLAZMOSİTOM

Miyeloma'nın soliter görülen formudur. Değişik oranda oligunlaşmış plazma hücrelerini içeren bir tümördür. Multisentrik değildir ve kemik iliği tutulumu yoktur. Histolojik

olarak multipl myelomdan ayrılamaz. Kemiğin soliter plazmositomu plazma hücre hastalıklarının %3-5'ini oluşturur. Ortanca görülme yaşı miyelomdan daha genç olup erkeklerde daha sıktır. Tümör, olguların %50'sinde vertebrada yerleşirken, kaburga ve sternum ise %10-15 oranında tutulur. Göğüs duvarı tümörlerinin %3-35'ini soliter plazmasitoma oluşturur (7).

Lokal yıkıcı etkisi ve agresifliğine karşın soliter plazmositomlar radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Biyopsi sonrası definitif lokal radyoterapi ile %90 kontrol sağlanır. Radyoterapinin etkinliği retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Prospektif olarak radyoterapiyle destek tedavisini ve kemoterapiyi karşılaştıran bir çalışma yoktur. Özşahin ve arkadaşlarının 258 hastalık geniş retrospektif serisinde (206 soliter plazmositom, 52 ekstramedüller plazmositom) hastaların 214'ü ne sadece RT, 34 hastaya RT + KT, 8 hastaya sadece cerrahi uygulanmış. Median radyasyon dozu 40 Gy dir. 5 yıllık genel sağkalım %74, lokal kontrol %86 ve hastalısız sağkalım %50 olarak bulunmuştur. RT alan grupta lokal relaps %12 iken RT almayan grupta %60 olarak bulunmuştur (8). Hastaların %75'inde multipl miyelomaya geçiş olur. Bu durumda tedaviye kemoterapi eklenir.

Radyoterapi için günlük 1, 8-2 Gy fraksiyon dozu ile tümör bölgesine (Gross Tumor Volume – GTV) 2 cm marj verilerek oluşturulan klinik hedef hacmine (Clinical Target Volume – CTV) toplam 40 – 50 Gy önerilmektedir.

OSTEOSARKOM

Tüm vücutta en sık görülen primer malign kemik tümörüdür. Genellikle femur alt ucunda ve tibia üst ucunda saptanır. Sadece %3'ü göğüs duvarında gelişir. Göğüs duvarı primer malign tümörlerinin yaklaşık %6'sını oluşturur (9). Tanı anında hastaların 15%–20%sinde akciğer metastazı vardır ve ilerleyen dönemde hastaların %40'ında akciğer metastazı gelişir (10). Bu nedenle perioperatif kemoterapi standarttır.

Osteosarkomun radyorezistan olması nedeniyle tedavide radyoterapinin yeri sınırlıdır. Machak ve ark'nın çalışmasında cerrahi reddeden 31 lokalize osteosarkom vakasına indüksiyon KT sonrası RT uygulanmış. 5 yıllık genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, metastazsız sağkalım sırasıyla %61, %56 ve %62 olarak bulunmuştur. KT'ye cevap verenlerde 5 yıllık genel sağkalım ve metastazsız sağkalım %91 ve %91 iken KT'ye cevap vermeyenlerde %35 ve %42 olarak bulunmuştur (p=0.005). (11). De Laney ve ark'nın çalışmasında 41 cerrahi olmamış veya cerrahi sınır bitişik/pozitif olan osteosarkomlu hastaya RT uygulanmış lokal kontrol oranları opere olmayan hastalarda %40 iken diğerlerinde %78 'dir (p < 0.01). Genel sağkalımda cerrahi yapılmayanlarda %25 iken gros total veya subtotal rezeksiyon yapılanlarda %74 olarak bulunmuştur (p < 0.001). Median doz 66 Gy idi ve 23 hastaya proton 18 hastaya ise foton tedavisi uygulanmıştı. Bu çalışmada radyoterapi geniş eksizyon ve cerrahi sınır negatif olarak cerrahi yapılmayanlarda önerilmektedir (12). Başka bir retrospektif çalışmada 78 inoperabl axial osteosarkomlu hastaya (61 pelvis yerleşimli, 15 omurga ve paraspinal yerleşimli, 2 diğer bölge) karbon iyon tedavisi uygulanmış. Beş yıllık lokal kontrol %62 ve genel sağkalım %33 olarak bulunmuş. Karbon iyon tedavisi unrezekebl osteosarkomlu hastalarda iyi lokal kontrol sağladığı, sağkalımı arttırdığı ve iyi fonksiyonel sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir (9). Mohamad ve ark'nın

GÖĞÜS DUVARI HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

çalışmasında 26 unretektabl pediatrik osteoarkom vakasına (24 pelvik, 1 mediastinel, 1 paravertebral) ortalama CIRT (carbon ion radioterapi) dozu 70.4 Gy RBE (relative biological effectiveness). olacak şekilde radyoterapi uygulanmıştır. 3 ve 5 yıllık genel sağkalım ve lokal kontrol sonuçları sırasıyla %50 ve %41.7, %69.9 ve %63 olarak bulunmuştur. Sadece 4 hastada grade 3-4 yan etki gelişirken 1 hastada kemik fraktürü gelişmiştir (13).

Metastatik hastalarda multiajan kemoterapi uygulanmaktadır. Akciğer metastazı veya sınırlı başka organ metastazları varlığında tam cerrahi rezeksiyon yapılanlarda 3 yıllık sağkalım %20-30'dan %50 ye çıkmaktadır. Tüm akciğer 15-20 Gy radyoterapi uygulaması tartışmalı olmakla birlikte literatürde mevcuttur. Metastatik hastalarda profilaktik akciğer ışınlaması ise önerilmemektedir (14). EORTC (The European Organization for Research on Treatment of Cancer) 'nin 20781 çalışmasında profilaktik tüm akciğer ışınlaması kemoterapiyle karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir (15). Fakat aynı sonuçlar Mayo Clinic'de yapılan bir çalışmada gösterilememiş, 53 hastalık bir gruba akciğere profilaktik olarak 15 Gy radyoterapi ve her fraksiyon öncesi 1 saat önce %100 Oksijen ve IV Aktinomisin D verilmiş. Diğer gruba ise RT uygulanmamıştır. Genel sağkalım ve hastalısız sağkalımda anlamlı fark saptanmamıştır (16).

Nüks hastalıkta cerrahi yapılamayan hastalarda, inoperabl bölgelere radyoterapi uygulaması lokal tedavi uygulanmayanlara göre daha iyi sağkalım sağlamıştır (17). Samarium-153 (¹⁵³Sm) ethylene diamine tetra methylene phosphonic asit (¹⁵³Sm-EDTMP) tedavisi unretektabl hastalıkta (primer tümör ve metastaz) kullanılmıştır. Tek başına kullanımda istenilen sonuçlar elde edilememiştir ama eksternal radyoterapi, polikemoterapi ve otolog hematopoetik progenitor hücre desteği ile kombine kullanımı umut vaat etmektedir (18). Operasyona uygun olmayan hastalıkta 60-70 Gy, postoperatif 55 Gy sonrası 9-13 Gy ekdoz (boost) ile toplam 64-68 Gy eksternal radyoterapi önerilmektedir (6)

PRİMİTİF NÖROEKTODERMAL TÜMÖRLER (EWİNG SARKOMU, ASKİN TÜMÖRÜ)

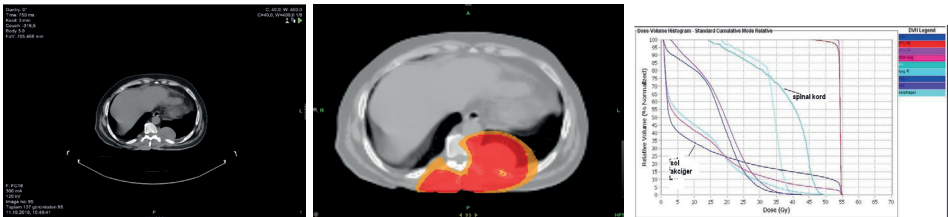
Pediatrik yaş grubunda daha sık görülen hastalık genellikle artan azalan ağrı ve kitle şikayetleri ile ortaya çıkar. Mikroskopik incelemede küçük, yuvarlak, mavi tümör hücrelerinde lenfoma, nöroblastoma ve rabdomyosarkom işaretleri bulunmadığında bu grup maligniteler günümüzde Ewing Sarkomu Ailesi olarak değerlendirilmektedir. Sitogenetik incelemede ortak nöroektodermal öncü hücrenin değişik aşamalarda diferasyonunda duraklama, kromozom 22, 11 ve 21'in genetik bozuklukları saptanmıştır (19). Kemiklerin diafiz bölümünde kemik yüzeyinden kaynaklanan tümörler sıklıkla pelvik ve uzun kemiklerde yerleşmekle birlikte tüm vakaların yaklaşık %20'sinde kostalar, vertebralar, sternum ve klavikula kaynaklıdır.

Ewing Sarkomu Ailesi Tümörleri osteosarkoma göre radyosensitif tümörlerdir. Tedavi algoritmasında Intergrup Ewing Sarkoma Çalışmaları sonucunda lokal tedavi öncesi çok ajanlı sistemik kemoterapi ardından histopatolojik değerlendirme sonuçları ile lokal tedavi için cerrahi, radyoterapi veya kombinasyonu önerilmektedir.

Radyoterapi hacim ve doz/ fraksiyonizasyon önerileri (6):

- * Başlangıç tümör hacmi (Gross tumor volüme GTV1): Tedavi öncesi kemik ve yumuşak dokuda tespit edilen tümör hacmi
- * Kemoterapi sonrası tümör hacmi (GTV2): Kemik dokudaki lezyon ve kemoterapi sonrası yumuşak doku hacmi
- * Başlangıç klinik hedef hacim (Clinical target volüme CTV1): $GTV1 + 1-1.5$ cm
- * Postoperatif radyoterapi: Cerrahi sonrası 60 gün içinde başlanması önerilir.
 - Mikroskopik olarak kalıntı hastalık kalmaması durumunda yakın cerrahi sınır ve patolojik yanıt bulguları göz önünde tutularak toplam 45 Gy eksternal radyoterapi GTV2 eşdeğeri hacim + CTV1 için 1-1.5 cm marj verilerek
 - Mikroskopik kalıntı hastalık varlığında toplam 45 Gy eksternal radyoterapi GTV2 + CTV1 için 1-1.5 cm marj verilerek
 - Makroskopik kalıntı hastalık durumunda 45 Gy eksternal radyoterapi GTV2 + CTV1 için 1-1.5 cm marj verilerek, ardından toplam doz 55.8 Gy GTV2 + CTV2 için 1-1.5 cm marj ile
- * Preoperatif radyoterapi: Cerrahi olarak tedavi sınırındaki vakalarda eşzamanlı kemoterapi ile birlikte tercih edilebilir.
 - Toplam 36 – 45 Gy Gy eksternal radyoterapi GTV1 + CTV için 2 cm marj verilerek
- * Definitif radyoterapi: Cerrahi tedavi seçeneğinin mümkün olmadığı vakalarda eşzamanlı kemoterapi ile
 - Radyoterapi programı 45 Gy eksternal radyoterapi GTV1 + CTV1 için 1-1.5 cm marj verilerek, ardından kemoterapi sonrası patolojik yanıtın %50'nin üzerinde olduğu vakalarda toplam doz 55.8 Gy yetersiz olanlarda 59.4 Gy GTV2 eşdeğeri hacim + CTV2 için 1-1.5 cm marj ile tamamlanır.

Ewing sarkomlu bir hastanın BT görüntüleri, izodoz dağılımı ve DVH'i resim 1 de gösterilmiştir.



Resim 1: Ewing sarkomlu bir hastanın BT görüntüleri, izodoz dağılımı ve DVH görüntüsü. 1a: BT görüntüsü, 1b: Kırmızı renk 54 Gy (%100 izodoz), Turuncu renk 51.3 (%95 izodoz), 1c: DVH görüntüsü

LENFOMA

Kemiğin primer lenfoması oldukça nadir görülen malignitedir. Genellikle aktif kemik iliği içeren uzun kemiklerin medüller kısmından kaynaklanan tümör sırası ile femur (%50), pelvik kemikler (%20), vertebralara, kostalar ve mandibular kemikte görülür. Kemi-

GÖĞÜS DUVARI HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

ğin sekonder tutulduğu lenfomalarda aksiyel iskelet tutulumu daha sıktır. Çoğunluğunu Diffüz Büyük B Hücreli lenfomalar oluşturur.

Eski çalışmalarda tek başına radyoterapi sınırlı hastalıkta kullanılırken rituximab eklenen kombine tedavi daha iyi sonuçlara eğilim göstermektedir. (20)

Radyoterapi: Toplam 36 – 54 Gy (ortanca 40 Gy) eksternal radyoterapi önerilmektedir (21).

YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

Yumuşak doku sarkomları bağ dokusundan kaynaklanan nadir görülen tümörlerdir. Bu tümörlerin %10 undan azı göğüs duvarında görülür . Nadir görülmesi nedeniyle göğüs duvarı yerleşimli sarkomlarla ilgili özel bir çalışma yapılmamıştır. Primer tedavi cerrahidir. RT'nin cerrahi sonrası adjuvan olarak eklenmesi ekstremitelerde sarkomlarında etkili bulunmuştur. Yang ve ark' nın çalışmasında 91 yüksek gradlı hasta postoperatif kemoterapi sonrası takip ve RT şeklinde randomize edilmiş. Lokal nüks RT'siz kolda %20 iken RT eklenmesi ile neredeyse sıfır olmuştur fakat genel sağkalımda bir fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada düşük grad'lı 50 hasta ise sadece cerrahi ve cerrahi+RT şeklinde randomize edilmiştir. RT eklenen kolda lokal kontrol %33'e %4 şeklinde bulunmuştur ve genel sağkalımda aynı şekilde fark bulunamamıştır (22). Onaltı çalışmalık bir metaanalizde pre-post operatif RT eklenmesi lokal kontrolü artırırken genel sağkalımda anlamlı bir değişiklik yapmamıştır (23).

Yüksek grad (G2-3), derin yerleşim, >5 cm tümörlerde geniş ekzisyon sonrası RT standart olarak önerilmektedir. Yüksek grad, < 5 cm tümörlerde de radyoterapi önerilmektedir. Düşük gradlı tümörlerde ise pozitif cerrahi sınır, >5 cm veya derin yerleşim, lokal nüks ve nüks sonrası cerrahi mümkün olmayan anatomik lokalizasyonlarda önerilmektedir (24).

Preoperatif radyoterapi ile cerrahi sırasında oluşabilecek tümör ekilimini azalır, geç toksisite (fibrozis, kemik fraktürü) daha az görülür, uzun dönem fonksiyonel sonuçlar ve hayat kalitesi (QoL) daha iyidir (25). T1 MR kesitlerinde primer tümör GTV olarak belirlenir. 3 cm longitudinal ve 1.5 cm radial marj ile CTV oluşturulur. T2 MR sekansdaki ödem alanı CTV 'ye dahil edilir . Standart önerilen doz 50 Gy (1.8-2 Gy/gün) ve cerrahi sonrası pozitif cerrahi sınır varlığında 16-18 Gy ek doz önerilir (26).

Postoperatif radyoterapi ile geç yan etkiler daha fazla görülür. Tümör yatağı, cerrahi değişiklikler, cerrahi clipsler, insizyon skarı ve dren yeri tedavi alanına dahil edilmelidir. Bu alana 2-4 cm longitudinal ve 1, 5-2 cm radial marj ile CTV oluşturulur. Negatif cerrahi sınır varlığında 50 Gy ve sonrasında küçük alan ile 60-66 Gy (1.8-2 Gy/gün), pozitif cerrahi sınır varlığında 66-68 Gy önerilmektedir (27).

DESMOİD TÜMÖR (AGRESİF FİBROMATOZİS)

Lokal agresif, metastatik potansiyeli olmayan tümörlerdir. Genellikle gençlerde ve kadınlarda (E/K: 1/1.5-2.5) sık görülürler. Kemik, sinir ve damar invazyonu yaparlar. Mikroskopik olarak cerrahi sınır temiz olsa da lokal nüks oldukça yüksektir . Asemptomatik,

küçük, yerleşim yeri olarak çıkarılabilecek bazı desmoid tümörler 'Bekle ve gör' yaklaşımıyla takip edilebilir (28). Rezektabl desmoid tümörlerde primer tedavi cerrahidir. Tümör yerleşimi, çapı, hasta yaşı, cerrahi sınır önemli prognostik belirteçlerdir. Ekstraabdominal desmoid tümörler abdominal tümörlerden daha fazla rekürrens riskine sahiptir. Definitif RT, cerrahi morbiditenin yüksek olduğu, medikal inoperabl veya hasta cerrahiye istemediği durumlarda uygulanabilir. 50-60 Gy (1.8-2 Gy/gün) önerilmektedir ve %70-80 lokal kontrol sağlanmaktadır (29). Faz 2 bir çalışmada inoperabl progresif, rekürren veya inkomplet rezeksiyon yapılmış 15'i göğüs duvarı yerleşimli olan 44 hastaya 56 Gy RT uygulanmış. 3 yıllık lokal kontrol oranı %81.5 olarak bulunmuştur (30).

Cerrahi sonrası R0 rezeksiyonda adjuvan RT önerilmez. Mikroskopik rezidüel hastalıkta takip edilebilir, makroskopik- gros rezidüel hastalıkta RT önerilmektedir. 50-56 Gy (1.8-2 Gy/gün) önerilmektedir (31).

EOZİNOFİLİK GRANÜLOMA (LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ)

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), Langerhans hücrelerinin klonal proliferasyonunu içeren nadir bir hastalıktır. Eozinofilik granulom sadece kemikleri tutan ve LHH'nin en sık görülen varyantıdır. %80 i çocuk ve adölesanlarda görülür. İskelet sisteminin tamamında görülebilmekle beraber en çok kafatası, mandibula, vertebra, kaburga, uzun kemiklerde özellikle femur ve humerusda görülür. Diğer varyantlar Hand-Schuller-Christian ve Letterer-Siwe hastalığıdır (32).

Tedavide genel kabul edilmiş bir tedavi protokolü mevcut değildir. Sistemik tutulum olmayan hastalarda cerrahi küretaj, RT, lokal steroid enjeksiyonu, kemoterapi uygulanabilmektedir. Radyoterapi rezeksiyonun anatomik fonksiyonu bozabileceği ve bu nedenle unrezektabl hastalıkta, rekürren ve progresif hastalıkta, inkomplet rezeksiyon sonrası, ağrılı ve diğer lokal tedavilere cevap vermeyen hastalıkta kullanılır. Kırksekiz hastalık bir seride 15 Gy (1.8-3Gy/gün) radyoterapi ile %77 hastada tam yanıt, %12.5 hastada ise parsiyel yanıt elde edilmiştir. Radyoterapi dozu hakkında fikir birliği mevcut olmamakla birlikte 10-20 Gy gibi düşük dozlar önerilmektedir (33).

NÖROBLASTOM

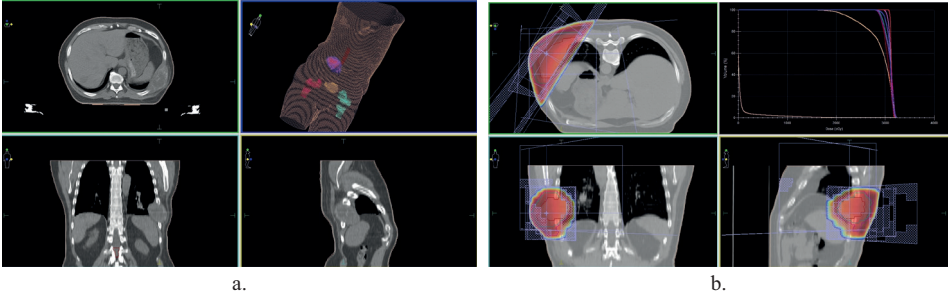
Nöroblastom sempatik gangliondan kaynaklanan, çocukluk çağında en sık görülen ekstrakranial solid tümör olup çocukluk çağı kansere bağlı ölümlerin %15'inden sorumludur. Nöroblastomların ancak %11-26 sı göğüs duvarı yerleşimlidir ve 2 yaş altı çocuklarda en sık görülen mediastinal kitlelerdir. Göğüs duvarı yerleşimli nöroblastomlar diğer bölgelere nispeten daha iyi prognoza sahiptir (34). Histolojik görünüm ve biyolojik özellikleri farklılık gösteren oldukça heterojen tümörlerdir. En önemli prognostik faktörler evre, yaş ve MYCN amplifikasyon durumudur. Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu tarafından bir risk sınıflaması oluşturulmuştur (35). Tedavide cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve biyoterapi modaliteleri kullanılmaktadır. Oldukça radyosensitif ve kemosensitif tümörlerdir. Düşük ve orta risk grubunda RT, semptomatik acil durumlarda ve progresif hastalıkta kullanılır. Yüksek riskli hastalıkta ise RT cerrahi olsun veya olmasın önerilmektedir. Gros total rezeksiyon sonrası 21 Gy ile lokal başarısızlık %10< iken, subtotal eksizeyon sonrası

GÖĞÜS DUVARI HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

bu oran %50 ye kadar çıkmaktadır. 331 hastalık bir seride subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda 30-36 Gy radyoterapi önerilmektedir. Cerrahi sonrası rezidüel hastalık, cerrahi ve kemoterapi öncesi tümör hacmi, varsa tutulu lenfatikler tedavi alanı içinde olmalıdır (36).

GÖĞÜS DUVARINA LOKAL İNVAZYON TÜMÖRLER

Toraksta yerleşen akciğer, plevra, meme gibi organların primer kanserleri göğüs duvarına lokal invazyon yapabilirler veya tedavi sonrası göğüs duvarında nüks edebilirler. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %5'inde göğüs duvarı tutulumu mevcuttur (37). Primer tümörün cinsine ve evresine göre tedavi multimodal tedavi planlanmalıdır. Daha önce o bölgeye radyoterapi uygulanmış olan nüks hastalara lokal bölgeye hipertermi, brakiterapi uygulamaları yapılabilir (38). Resim 2'de metastatik göğüs duvarlı bir hastanın planlama görüntüleri görülmektedir.



Resim 2: Metastatik göğüs duvarı tümörü olan bir hastanın- 2a: BT görüntüsü, 2b: Planlama görüntüsü ve DVH'i

Göğüs duvarı invazyonu olan hastalarda özellikle Pancoast tümörü (süperior sulkus tümörü) gibi olgularda 45-54 Gy (1.8-2Gy/gün) preoperatif kemoradyoterapi önerilmekte yanıt varsa cerrahi yoksa definitif dozlara 60-70 Gy çıkmak önerilmektedir (39).

RADYOTERAPİ UYGULAMASI

Göğüs duvarı bölgesinde kritik organlar (Organ At Risk-OAR) ve çıkılması gereken yüksek dozlar nedeni ile modern radyoterapi teknikleri önerilir. Başta spinal kord olmak üzere akciğerler, kalp, perikard, önemli damarlar, brakial pleksus, özofagus, meme dokusu ve tiroid tümör yerleşimi ve kullanılan tekniğe göre doz kısıtlayıcı yapılarıdır .

SİMULASYON ve PLANLAMA

Radyoterapi göğüs duvarı tümörlerinde bölgenin hareketliliği (solunum hareketleri vs.), hastalık yerleşimi ve risk altındaki organlar göz önünde bulundurularak hastaya özgü ve dikkatle planlanmalıdır. Hedef tedavi hacimlerini sınırlandırılabilmesi için güvenle tekrarlanabilir şekilde sabitleme yapılmaya çalışılmalıdır. Sabitleme için vakum ve poliüretan köpük destekler yanında karbon-fiber ve plastik araçlar kullanılır. Simülasyon amaçlı görüntüleme sırasında radyopak işaretleyici kullanılabilir. Hedef hacimler (tümör, tümör

yatağı, cerrahi skar, vs) ve risk altındaki organlar tomografi görüntülerinde her kesit için ayrı ayrı kontrol edilmelidir.

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity modulated radiation therapy –IMRT-) ve 3-boyutlu konformal radyoterapi (3 dimension conformal radiation therapy –3DCRT-). günümüzde yaygın olarak kullanılmakta ve radyoterapi uygulamalarında doz dağılımını büyük oranda hedefe uyumlu olarak şekillendirilebilmektedir. Tedavi için önemli nokta CTV belirlenmesi ve tedavi sırasında tümör-hasta geometrik belirsizlikleridir.

Hedef hacimlerin belirlenmesinde manyetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülerini, planlama amaçlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri ile kayıt ederek planlama sistemleri üzerinde birleştirilerek kullanılmalıdır .

Yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulamalarında geometrik belirsizlikler göz önünde bulundurularak ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements) raporlarına (ICRU 83, 91) uygun belirlenmelidir (40, 41).

Tedavi sırasında olan akciğer ve kalp hareketleri planlama amaçlı görüntülemelerin 4-boyutlu bilgisayarlı tomografi, derin inspiryumda görüntüleme ve nefes takip sistemleri görüntüleme yapılarak görüntü eşliğinde radyoterapi (Image guided radiation therapy-IGRT) uygulamalarında kontrol edilebilmektedir .

RADYOTERAPİYE BAĞLI YAN ETKİLER

Yorgunluk, halsizlik, cilt değişiklikleri ve uzun dönem yan etkileri (örn; ikincil maligniteler) gibi radyoterapiye bağlı genel yan etkilerin yanında torakal bölgenin tedavilerinde daha sık rastladığımız yan etkiler bulunmaktadır.

Radyoterapiye bağlı yutma güçlüğü sıklıkla baş & boyun kanserlerinin tedavisinde karşılaşılmakla beraber göğüs duvarı tümörlerinde özofagusun maruz kaldığı radyasyon dozuna ve volümüne bağlı olarak görülebilmektedir. Radyoterapinin ikinci haftasından sonra başlar. Özofagusun maruz kaldığı dozun ortalama 34 Gy altına olduğu hastaların %5 ila 20'sinde grad III akut özofajit gelişebilmektedir . Analjeziklerle genellikle kontrol altına alınabilen akut özofajit ciddi seyreden olgularda beslenme bozukluğu ve tedaviye ara verilmesine neden olabilir. Uzun dönem toksitesi olarak bu özofagusta striktür, nadiren de olsa fistül gelişimi gözlenebilmektedir (42).

Akut radyasyon pnömonisi radyoterapinin bitiminden 1-6 ay sonra başlar ve yaklaşık 6-12 ay içinde normale döner. Radyasyona bağlı akciğer hasarı gelişimini etkileyen faktörler çok çeşitlidir. Radyoterapi uygulanan akciğer volümü ve radyoterapi dozu ana prognostik faktörlerdir (43). Emami ve arkadaşlarının çalışmasında TD 5/5 yani 5 yıllık takipte %5 vakada ciddi radyasyon pnömonisi gelişmesi için gerekli radyasyon dozu sağlam akciğer dokusunun 1/3 ü için 45 Gy; 2/3 için 30 Gy ve tamamı için 17.5 Gy dir (44). Başka bir çalışmada 20 Gy alan akciğer volümü (V20) prediktif olarak bulunmuştur. V20 değeri %8 'in altında olduğunda radyasyon pnömonisi riski sıfır iken bu değer %22-31 arasında olduğunda derece 2 radyasyon pnömonisi riski %8 olarak bulunmuştur (45). V30 değeri diğer bir prediktif değerdir. V30 değeri %18 den az olduğunda radyasyon pnömonisi riski oldukça az iken bu değer %18 inin üstünde olduğunda bu risk %24 dür (46). Radyasyon

GÖĞÜS DUVARI HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

pnömonisi riskini %20 den aza indirmek için V20 değeri \leq %30-35 ve ortalama akciğer dozu \leq %20-23 olmalıdır (47). Radyasyon fibrozisi ise tedavi sonrası 6-24 aydan sonra ortaya çıkar prodüktif olmayan öksürük, nefes darlığı ve subfebril ateş ile seyrederek (43). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) yan etkileri ortak bir terminoloji kriterleri olarak CTCv5.0 (Common Terminology Criteria) şeklinde düzenlemiştir (Tablo 1). (48).

Tablo 1: CTCAE version 5.0 Radyasyon Pnömonisi ve Fibrozisi Yan Etki Derecelendirmesi (48)

Yan Etki	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Derece 5
Pnömonitis/ pulmoner infiltrasyon	Asemptomatik	Semptomatik, günlük yaşam etkilenmez	Semptomatik, günlük yaşam etkilenir, Oksijen gereklidir	Yaşamı tehdit edici semptomlar var, ventilatör desteği gerekli	Ölüm
Pulmoner fibrozis	Radyolojik pulmoner fibrozis, akciğer volümünün <%25 hipoksi ile ilişkili	Pulmoner hipertansiyon var, akciğer volümünün %25-50 si hipoksi ile ilişkili	Ciddi hipoksi. Sağ kalp yetmezliği var. Radyolojik pulmoner fibrozis >%50- 75	Yaşamı tehdit edici semptomlar var, ventilatör desteği gerekli. Radyolojik pulmoner fibrozis >%75	Ölüm

Modern radyoterapi teknikleri ile kalbin tüm yapıları ayrı ayrı tanımlanarak doz dağılımları izlenmektedir. Doz hacim incelemelerinde perikardın ortalama dozunu 26 Gy altında, 30 Gy doza maruz kalan hacmi %46'nın altında tuttuğumuz hastalarda akut perikardit görülme riski %15'in altında kalmaktadır (49).

Spinal kordun radyoterapi uygulamalarında doz-yanıt ilişkisi uzun yıllardır çalışılmaktadır. Konvansiyonel günlük 1, 8-2 Gy fraksiyon dozu ile spinal kordun 50 Gy altındaki dozlarda hasar riski 0.2%olarak değerlendirilmekle birlikte genel sağkalımın uzaması ve gelişen teknoloji ile birlikte ekstrakraniyal radyocerrahi ve 2.seri radyoterapi uygulamaları gündeme gelmiştir.

Eve Götürülecek Mesajlar

- Primer göğüs duvarı tümörleri direkt invazyon veya metastatik tümörlere göre oldukça nadir karşılaşılan tümörlerdir
- Kondrosarkom: Göğüs duvarının ve toraksdaki kemik yapıların en sık görülen malignitesidir. Radyorezistan tümörlerdir. Geniş eksizyon temel yaklaşımdır. Primer radyoterapi borderline rezektabl ve unrezektabl hastalıkta önerilir. İnkomplet rezeksiyon sonrası ve rekürren hastalıkta palyatif amaçlı radyoterapi uygulanabilir

- Soliter Plazmositom: Miyeloma'nın soliter görülen formudur. Radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Definitif lokal radyoterapi ile %90 kontrol sağlanır
- Osteosarkom: Sadece %3'ü göğüs duvarında gelişir. Göğüs duvarı primer malign tümörlerinin yaklaşık %6'sını oluşturur perioperatif kemoterapi standarttır. Radyorezistan olması nedeniyle tedavide radyoterapinin yeri sınırlıdır.
- Ewing Sarkomu Ailesi Tümörleri radyosensitif tümörlerdir. Tedavi algoritmasında lokal tedavi öncesi çok ajanlı sistemik kemoterapi lokal tedavi için cerrahi, radyoterapi veya kombinasyonu önerilmektedir
- Yumuşak doku sarkomları: %10 undan azı göğüs duvarında görülür . Primer tedavi cerrahidir. Radyoterapi yüksek grad (G2-3), derin yerleşim, >5 cm tümörlerde geniş eksizyon sonrası, düşük gradlı tümörlerde ise pozitif cerrahi sınır, >5 cm veya derin yerleşim, lokal nüks ve nüks sonrası cerrahi mümkün olmayan anatomik lokalizasyonlarda önerilmektedir

KAYNAKLAR:

1. Cipriano A, Burfeind W Jr. Management of Primary Soft Tissue Tumors of Chest Wall. *Thorac Surg Clin.* 2017 May; 27 (2): 139-147
2. Bölükbaşı Y, Sezen D, Selek U. Primer Göğüs Duvarı Malignitelerinde Radyoterapinin Yeri. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2018; 9 (1): 181-7
3. Riedel RF, Larrier N, Dodd L, Kirsch D, Martinez S, Brigman BE. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2009 Apr; 10 (1-2): 94-106
4. Goda JS, Ferguson PC, O'Sullivan B, Catton CN, Griffin AM, Wunder JS, Bell RS, Kandel RA, Chung PW. High-risk extracranial chondrosarcoma: long-term results of surgery and radiation therapy. *Cancer.* 2011 Jun 1; 117 (11): 2513-9
5. Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Boisserie G, Mazon JJ, Habrand JL. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas *Neurosurgery.* 2004 Dec; 55 (6): 1252-60
6. www.nccn.org. NCCN Guideline Version 1.2019. Bone Cancer
7. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-757.
8. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, Dinçbas FO, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1; 64 (1): 210-7
9. Matsunobu A, Imai R, Kamada T, Imaizumi T, Tsuji H, Tsujii H, Shioyama Yet al; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas. Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk. *Cancer.* 2012 Sep 15; 118 (18): 4555-63.
10. Taran SJ, Taran R, Malipatil NB. Pediatric Osteosarcoma: An Updated Review. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology: Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology.* 2017; 38 (1): 33-43.
11. Machak GN, Tkachev SI, Solovyev YN, Sinyukov PA, Ivanov SM, Kochergina NV, et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clin Proc.* 2003 Feb; 78 (2): 147-55
12. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, Hug EB, Liebsch NJ, Munzenrider JE, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Feb 1; 61 (2): 492-8.

13. Mohamad O, Imai R, Kamada T, Nitta Y, Araki N and the Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcoma. Carbon ion radiotherapy for inoperabl pediatric osteosarcoma. *Oncotarget*, 2018, Vol.9, 22976-22985
14. Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, Baldelli AM, CassoniAM; A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours, *Annals of Oncology*, Vol 13, Issue 1, 19 January 2002, Pages 23–30
15. Burgers JM, van Glabbeke M, Busson A, Cohen P, Mazabraud AR, Abbatucci JS, et al. Osteosarcoma of the limbs. Report of the EORTC-SIOP 03 trial 20781 investigating the value of adjuvant treatment with chemotherapy and/or prophylactic lung irradiation. *Cancer*. 1988 Mar 1; 61 (5): 1024-31.
16. Rab GY, Ivins JC, Childs CS, Jr, Cupps RE, Pritchard DJ: Elective whole lung irradiation in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 38: 939–942, 1976.
17. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20; 23 (3): 559-68.
18. Franzius C, Bielack S, Flege S, Eckardt J, Sciuc J, Jürgens H, et al. High-activity samarium-153-EDTMP therapy followed by autologous peripheral blood stem cell support in unresectable osteosarcoma . *Nuklearmedizin*. 2001 Dec; 40 (6): 215-20.
19. Gamberi G, Coochi S, Benini S, Magagnoli L, Kreshak L, Gambarotti M, et al. Molecular diagnosis in Ewing family tumors: the Rizzoli experience -222 consecutive cases in four years. *J Mol Diagn* 2011 May; 13 (3): 313-24
20. Mikhaeel NG Primary bone lymphoma. *Clin Oncol* 2012; 24 (5): 366-370
21. Barbieri E, Cammelli S, Mauro F. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bone: treatment and analysis of prognostic factors for Stage I and Stage II. *Int. J Radiation Oncolo Biol Phys*. 2004; 59: 760-764
22. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 197-203
23. Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, Hasenhütl S, Pratschke S, Kirschneck M et al. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018 Mar; 25 (3): 754-767
24. P. G. Casali, N. Abecassis et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2018) 29 (Suppl 4): iv51–iv67
25. O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 29; 359 (9325): 2235-41.
26. Wang D, Bosch W, Roberge D, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81 (4): e525-8.
27. Haas RL, Delaney TF, O’Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1; 84 (3): 572-80.
28. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, Domont J, Collini P, Le Péchoux C. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep; 16 (9): 2587-93.

29. Choi SH, Yoon HI, Kim SH, Kim SK, Shin KH, Suh CO. Optimal radiotherapy strategy for primary or recurrent fibromatosis and long-term results. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0198134.
30. Keus RB, Nout RA, Blay JY, de Jong JM, Hennig I, Saran F, et al. Results of a Phase 2 pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoids-type fibromatosis – an EORTC STB-SG and RTOG study (EORTC 62991-22998). *Annals of Oncology*.2013; 24: 2672-6
31. www.nccn.org. NCCN Guideline Version 2.2018. Soft Tissue Sarcoma
32. Angelini A, Mavrogenis AF, Rimondi E, Rossi G, Ruggieri P. Current concepts for the diagnosis and management of eosinophilic granuloma of bone. *J Orthop Traumatol*. 2016; 18 (2): 83-90.
33. Kriz J, Eich H, Bruns F, Heyd R, Schäfer U, Haverkamp U. Radiotherapy in langerhans cell histiocytosis-a rare indication in a rare disease. *Radiation Oncology*.2013; 8: 233
34. Rudolf JW, Thapa M. Thoracic neuroblastoma. *Radiol Case Rep*. 2015; 6 (2): 440.
35. Cohn, S. L., Pearson, A. D., London, W. B., Monclair, T., Ambros, P. F., Brodeur, G. M. et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27: 289–297
36. Casey DL, Kushner BH, Cheung NK, Modak S, LaQuaglia MP, Wolden SL. Dose escalation is needed for gross disease in high risk neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*.2018; 65: e27009
37. Stoelben E, Ludwig C. Chest wall resection for lung cancer: indications and techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 450-6.
38. Andrieu M, Hiçsönmez A, Gökçe Ş. Göğüs Duvarı Tümörlerinde Radyoterapi Radiotherapy in Chest Wall Tumors. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2009; 2 (1): 69-74
39. Sher DJ, Fidler MJ, Liptay MJ, Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015 Jun; 88 (3): 267-74
40. ICRU Report 83. Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (supp to ICRU Report 50)). Intrnational Commission on Radiation Units and Measurements; 1999
41. ICRU Report 91. Prescribing, Recording, and Reporting of Streotactic Treatments with Small Photon Beams. Intrnational Commission on Radiation Units and Measuments; 2017
42. Verma V, Simone CB, Werner-Wasik M. Acute and Late Toxicities of Concurrent Chemoradiotherapy for Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017; 9 (9): 120.
43. Argüder E, Yıldırım B. A, Hasanoğlu H. C. Pulmonary Toxicities and Treatment of Radiation Therapy. *Eurasian J Pulmonol* 2014; 16: 150-8
44. 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
45. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA et al. Clinical dose- volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSC-LC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (2): 323-9
46. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histo- gram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (3): 650-9
47. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong F-M, (Spring), Bradley JD, Vogelius IS et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Lung. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 76 (3): S70-6.
48. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
49. Chargari C, Riet F, Mazevet M, Morel E, Lepechoux C, Deutsch E. Complications of thoracic radiotherapy. *La Presse Médicale*, 2013, Volume 42, pages e342-e351