

Bölüm 46

TİMOMA VE TİMİK KARSİNOM TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİNİN YERİ

Mete GÜNDOĞ

GİRİŞ

Timomalar, timus bezinin epitelyal hücrelerinden köken alan, nadir görülmekle birlikte anterior mediasteninin en sık tümörüdür. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verilerine göre; Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansı 0.13-0.15/100,000'dir. Timomlar erkeklerde kadınlardan daha sık görülür ve en sık görülen Asyalılar / Pasifik Adalıları arasında (100.000 kişi-yılda 0.49).^[1] Myastenia gravis ile ilişkili hastalarda 4.dekatta peak yaparken, myastenia gravis ilişkisiz hastalarda ise 7. dekatta en sık gözlenir, genç ve çocukluk çağında nadir görülür.^[2-7] Anterior mediasten kitlelerinin yaklaşık %30'undan Timomalar sorumludur.^[8-11] Timomalı hastaların 5-yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %78'dir.^[1,2] Cerrahi rezeksiyon timomaların tedavisinde başlıca tedavi yöntemidir. Radyoterapi ve kemoterapi de sıklıkla adjuvan veya palyatif amaçlı kullanılır.

Evre I timik tümörlü hastalar için geleneksel cerrahi teknikler % 90'ın üzerinde 5 yıllık sağkalım oranları sağlar ve yerel nüks oranları <% 5'den azdır.^[4,7] Evre II ve III hastalık için, tek başına cerrahi tedavi sonrası yineleme oranları %10-47 arasındadır. Timoma nedeni ile tedavi edilen hastaların ölüm sebepleri ise; %38 timoma ilişkili, %22 myastenia gravis ilişkili, %9 postoperatif komplikasyonlarla ilişkili, %9 oto-immun hastalıklarla ilişkili şeklindedir.^[2-4,6,7] Timomaların başarısızlık paterni büyük bir çoğunluğu lokal-bölgesel nüks şeklindedir. Yenilemelerin % 81'i yerel,% 9'u uzak ve% 11'i yerel her ikisi şeklindedir. ^[3,14-16] Plevral yüzeyler boyunca nüksler çoğunlukla gözlenmesine rağmen radyoterapi alanı içindeki nüksler nadirdir.^[17] Yinelemelerin büyük çoğunluğu ilk 3-7 yılda gözlenir, ancak rezeksiyon sonrası 32.yılda yinelemede literatürde belirtilmiştir. Hastalığın geç

def volümün kapsanmasının yanı sıra risk altındaki organları korumayı optimize etmek için de faydalıdır. Tüm torasik ve mediastinal tümörlerde için olduğu gibi, ana kritik yapılar arasında omurilik, akciğer parankimi, perikard, kalp ve yemek borusudur. Son on yılda radyoterapi uygulamasındaki büyük ilerlemeler, torasik maligniteler için hem uygunluk hem de radyoterapinin terapötik oranında büyük gelişmelere yol açmıştır. Yoğunluk ayarlı radyoterapisi (IMRT), 3D-konformal radyoterapiye göre, dozun normal yapılarda daha az olmasını sağlarken, hedef lokalizasyonda ise daha fazla doz uygulamaya imkân vermektedir.^[63] Bir başka tedavi yöntemi olan proton beam tedavisi, tümör hedefine yeterli dozları korurken, dozu normal yapılara daha az verebilmeyi sağlar. Gerçektende, proton tedavisinin doz dağılımı özellikleri, özellikle tümöre uzaktaki dozu en aza indiren “Bragg pik” i anterior yerleşimli timik tümörler için çok uygundur. Vogel ve ark., proton beam planlarını timomalı hastalarda IMRT planlarıyla karşılaştırmıştır. Proton beam tedavisinin kalp, akciğerler, sol ventrikül ve omurilikte istatistiksel olarak anlamlı doz azalmalara yol açtığını belirtmiştir. Ayrıca, kardiyak olayların bazal riskinin IMRT’den sonra %135 artarken, proton tedavisinden sonra ise %74 oranında arttığını göstermiştir.^[64] Benzer şekilde; Parikh R ve ark., da timomalı hastalarda proton beam terapi ile hedef volümde doz düşüşü oluşturmadan, kritik organlarda istatistiksel olarak anlamlı doz düşüşleri elde etmişlerdir.^[65] Tedavi şekli ne olursa olsun, timik tümürlü hastalar için simülasyonlarında, hastanın sırt üstü pozisyonda ve kolları başlarının üstünde sabit bir şekilde hareketsiz hale getiren doğru immobilizasyon ekipmanlarının kullanılması önerilir. Solunum sırasında tümörün hareketini değerlendirmek için 4D-bilgisayarlı tomografi simülasyon taraması önerilmektedir. 4D CT taraması mevcut değilse, solunum döngüsünün tüm aşamalarını kapsayacak şekilde yavaş bir sarmal taramayı veya solunum hareketinin aşırı uçlarını değerlendirmek için tam solunum ve ekspiryumda CT görüntülerinin elde edilmesi de önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. J Thorac Oncol. 2010;50:260-5
2. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma. A clinicopathologic review. Cancer 1987;60(11):2727-2743.
3. Regnard JF, Fourquier P, Lévassieur P. Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors: a multicenter retrospective study. The French Society of Cardiovascular Surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111(4):808-813; discussion 813-804.
4. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymoma: results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 1991;51(1):152-156.
5. Pan CC, Wu HP, Yang CF, et al. The clinicopathological correlation of epithelial subtyping in thymoma: a study of 112 consecutive cases. Hum Pathol 1994;25(9):893-899.
6. Okumura M, Miyoshi S, Takeuchi Y, et al. Results of surgical treatment of thymomas with spe-

- cial reference to the involved organs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(3):605–613.
7. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95(6):1041–1047
 8. Azarow KS, Pearl RH, Zurcher R, et al. Primary mediastinal masses. A comparison of adult and pediatric populations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106(1):67–72.
 9. Cohen AJ, Thompson L, Edwards FH, et al. Primary cysts and tumors of the mediastinum. *Ann Thorac Surg* 1991;51(3):378–384; discussion 385–376.
 10. Davis RD Jr, Oldham HN Jr, Sabiston DC Jr. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987;44(3):229–237.
 11. Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, et al. Primary tumors of the mediastinum. *J Surg Oncol* 1999;70(2):95–99.
 12. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60(11):2727–2743.
 13. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, et al. Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1986;58(3):765–776.
 14. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60(4):908–913; discussion 914.
 15. Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* 1985;55(5):1074–1086.
 16. 104. Ruffini E, Mancuso M, Oliaro A, et al. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(1):55–63.
 17. Rimmer A, Gomez DR, Wu AJ, et al. Failure patterns relative to radiation treatment fields for stage II–IV thymoma. *J Thorac Oncol* 2014;9(3):403–409.
 18. Wilkens EW, Grillo HC, Scannell G. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1991;51:888–892.
 19. Monden Y, Nakahara K, Iioka S, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985;39(2):165–169.
 20. Kaiser LR, Martini N. Clinical management of thymomas: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. In: Martini N, Vogt-Moykopf I, eds. *Thoracic surgery: frontiers and uncommon neoplasms*. vol. 5. Baltimore, MD: Mosby, 1989:176–183.
 21. Gamondes JP, Balawi A, Greenland T, et al. Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5(3):124–131.
 22. Cowen D, Richaud P, Mornex F, et al. Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. *FNCLCC trialists. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol* 1995;34(1):9–16.
 23. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76(3):878–884; discussion 884–875.
 24. 196. Awad WI, Symmans PJ, Dussek JE. Recurrence of stage I thymoma 32 years after total excision. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6):2106–2108.
 25. 197. Schmidt R, Monig SP, Selzner M, et al. Surgical therapy of malignant thymoma. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997;38(3):317–322.
 26. 198. Kirschner PA. Reoperation for thymoma: report of 23 cases. *Ann Thorac Surg* 1990;49(4):550.
 27. Chang JH, Kim HJ, Wu HG, et al. Postoperative Radiotherapy for completely resected stage II or III thymoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(7):1282–1286.
 28. Berman AT, Litzky L, Livolsi V, et al. Adjuvant radiotherapy for completely resected stage 2 thymoma. *Cancer* 2011;117(15):3502–3508.
 29. 205. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009;115(23):5413–5420.
 30. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, et al. Postoperative radiotherapy after surgical resection

- of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):440–445.
31. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, et al. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992;54(2):311–315.
 32. Urgesi A, Monetti U, Rossi G, et al. Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. *Radiother Oncol* 1990;19(3):273–280.
 33. Ogawa K, Uno T, Toita T, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 2002;94(5):1405–1413.
 34. Shen S, Ai X, Lu S. Long-term survival in thymic epithelial tumors: a single center experience from China. *J Surg Oncol* 2013;107(2):167–172.
 35. Omasa M, Date H, Sozu T, et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: the Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. *Cancer* 2015;121(7):1008–1016.
 36. Weksler B, Shende M, Nason KS, et al. The role of adjuvant radiation therapy for resected stage III thymoma: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2012;93(6):1822–1828; discussion 1828–1829.
 37. Jackson MW, Palma DA, Camidge DR, et al. The impact of postoperative radiotherapy for thymoma and thymic carcinoma. *J Thorac Oncol* 2017;12(4):734–744.
 38. Rimmer A, Yao X, Huang J, et al. Postoperative radiation therapy is associated with longer overall survival in completely resected stage II and III thymoma—an analysis of the International Thymic Malignancies Interest Group Retrospective Database. *J Thorac Oncol* 2016;11(10):1785–1792.
 39. Zhou D, Deng XF, Liu QX, et al. The Effectiveness of Postoperative Radiotherapy in Patients With Completely Resected Thymoma: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jan;101(1):305-10.
 40. Basse C, Thureau S, Bota S, et al. Multidisciplinary Tumor Board Decision Making for Postoperative Radiotherapy in Thymic Epithelial Tumors: Insights from the RYTHMIC Prospective Cohort. *J Thorac Oncol*. 2017 Nov;12(11):1715-1722
 41. Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, et al. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988;6(11):1722–1727.
 42. Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. *J Clin Oncol* 1994;12(7):1484–1490.
 43. Batata MA, Martini N, Huvos AG, et al. Thymomas: clinicopathologic features, therapy, and prognosis. *Cancer* 1974;34(2):389–396.
 44. Akaogi E, Ohara K, Mitsui K, et al. Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels. *J Surg Oncol* 1996;63(1):17–22.
 45. Myojin M, Choi NC, Wright CD, et al. Stage III thymoma: pattern of failure after surgery and postoperative radiotherapy and its implication for future study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4):927–933.
 46. Ohara K, Okumura T, Sugahara S, et al. The role of preoperative radiotherapy for invasive thymoma. *Acta Oncol* 1990;29(4):425–429.
 47. 220. Sellors TH, Thackray AC, Thomson AD. Tumours of the thymus. A review of 88 operation cases. *Thorax* 1967;22(3):193–220.
 48. 221. Weissberg D, Goldberg M, Pearson FG. Thymoma. *Ann Thorac Surg* 1973; 16(2):141–147.
 49. 222. Yagi K, Hirata T, Fukuse T, et al. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg* 1996;61(2):521–524.
 50. 223. Ribet M, Voisin C, Pruvot FR, et al. Lympho-epithelial thymomas. A retrospective study of 88 resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2(4):261–264.
 51. Yagi K, Hirata T, Fukuse T, et al. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg* 1996;61(2):521–524.
 52. Arakawa A, Yasunaga T, Saitoh Y, et al. Radiation therapy of invasive thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(3):529–534.

53. Jackson MA, Ball DL. Post-operative radiotherapy in invasive thymoma. *Radiother Oncol* 1991;21(2):77.
54. Venuta F, Rendina EA, Pescarmona EO, et al. Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997;64(6):1585–1591; discussion 1591–1582.
55. Rea F, Sartori F, Loy M, et al. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106(3):543–549.
56. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004;44(3):369–379.
57. Macchiarini P, Chella A, Ducci F, et al. Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer* 1991;68(4):706–713.
58. Rea F, Marulli G, Di Chiara F, et al. Multidisciplinary approach for advanced stage thymic tumors: long-term outcome. *Lung Cancer* 2011;72(1):68–72.
59. Sugie C, Shibamoto Y, Ikeya-Hashizume C, et al. Invasive thymoma: postoperative mediastinal irradiation, and low-dose entire hemithorax irradiation in patients with pleural dissemination. *J Thorac Oncol* 2008;3(1):75–81.
60. Kaseda S, Horinouchi H, Kato R, et al. Treatment of invasive thymoma using low dose and extended-field irradiation including hemi-thorax or whole-thorax. *Kyobu Geka* 1993;46(1):31–40.
61. 269. Uematsu M, Yoshida H, Kondo M, et al. Entire hemithorax irradiation following complete resection in patients with stage II-III invasive thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(2):357–360.
62. 270. Yoshida H, Uematsu M, Itami J, et al. The role of low-dose hemithoracic radiotherapy for thoracic dissemination of thymoma. *Radiat Med* 1997;15(6):399–403.
63. Murshed H, Liu HH, Liao Z, et al. Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-smallcell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1258–1267.
64. Vogel J, Lin L, Simone CB II, et al. Risk of major cardiac events following adjuvant proton versus photon radiation therapy for patients with thymic malignancies. *Acta Oncol* 2017;56(8):1060–1064.
65. Parikh RR, Rhome R, Hug E, et al. Adjuvant Proton Beam Therapy in the Management of Thymoma: A Dosimetric Comparison and Acute Toxicities. *Clin Lung Cancer*. 2016 Sep;17(5):362-366.