



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**AKCİĞER STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİNDE
KULLANILAN FARKLI SOLUNUM TAKİP
YÖNTEMLERİNİN DOZİMETRİK, KLİNİK VE GEÇ
AKCİĞER TOKSİSİTESİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sümeyra ÖZ

**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Serap AKYÜREK**

**ANKARA
2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKCİĞER STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİNDE
KULLANILAN FARKLI SOLUNUM TAKİP
YÖNTEMLERİNİN DOZİMETRİK, KLİNİK VE GEÇ
AKCİĞER TOKSİSİTESİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sümeyra ÖZ

**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Serap AKYÜREK**

**ANKARA
2025**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Akciğer Stereotaktik Beden Radyoterapisinde Kullanılan Farklı Solunum Takip Yöntemlerinin Dozimetrik, Klinik ve Geç Akciğer Toksisitesi Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul tarafından, 14.01.2025 tarihinde, İİ 1-895-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Sümeyra ÖZ

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

AKCİĞER STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİNDE KULLANILAN FARKLI SOLUNUM TAKİP YÖNTEMLERİNİN DOZİMETRİK, KLİNİK VE GEÇ AKCİĞER TOKSİSİTESİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLIK RAPORU

%**2**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**1**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**0**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Gönderen: sümeyra öz

Ödev başlığı: sümeyra

Gönderi Başlığı: AKCİĞER STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİNDE KULLANI...

Dosya adı: su_meyra_o_z_tez_turnitin.docx

Dosya boyutu: 31.28M

Sayfa sayısı: 63

Kelime sayısı: 15,871

Karakter sayısı: 98,415

Gönderim Tarihi: 14-Ağu-2025 09:19ÖÖ (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2729432182

KABUL ONAY SAYFASI



TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Tez Adı	AKCİĞER STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİNDE KULLANILAN FARKLI SOLUNUM TAKİP YÖNTEMLERİNİN DOZİMETRİK ,KLİNİK VE GEÇ AKCİĞER TOKSİSİTESİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI	
Uzmanlık Öğrencisi Adı Soyadı	Sümeyra ÖZ	
Eğitim Kurumu	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI	
Tez Savunması Tarihi	15.08.2025	
1.Jüri üyesi değerlendirmesi	(.....) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ	Tez değerlendirme formu eklenecek
2.Jüri üyesi değerlendirmesi	(.....) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ	Tez değerlendirme formu eklenecek
3.Jüri üyesi değerlendirmesi	(.....) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ	Tez değerlendirme formu eklenecek
Tez Savunmasının Sınav Sonucu	(.....) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ	

*Karar oy çokluğuna göre alınır.

Prof. Dr. Serap AKYÜREK

Prof. Dr. Cengiz KURTMAN

Doç. Dr. Sümerya DURU BİRGİ

ÖNSÖZ

Tez sürecinde bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, destek olan aynı zamanda tüm uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerini paylaşan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Serap Akyürek'e,

Gerek tez hazırlama sürecinde gerekse uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerini bana aktaran kıymetli hocalarım Prof. Dr. Şaban Çakır Gökçe, Prof. Dr. Cengiz Kurtman, Doç. Dr. Sümerya Duru Birgi'ye,

Tez çalışmamın medikal fizik ve planlama aşamalarında fazlaca emeği olan medikal fizik uzmanı Sanaz Bekşan'a, katkı ve emekleri benim için çok kıymetli olan medikal fizik uzmanı Aslı Sabah, sekreter Dilek Özmen ve dozimetrist Meryem Bilgin'e,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım, tatlı anılar paylaştığım, başta radyasyon onkolojisi bakışını öğreten Uzm. Dr. Esra Gümüştepe olmak üzere Dr. İ. Anıl Kılınç, Dr. Oğuzhan Başcık, Dr. Yunus Babayiğit, Dr. Burak B. Çontu, Dr. Gökmen Gökşen, Dr. İpek Sucak, Dr. Yasemin Çelik, Dr. Nazlı Alaoğlu, Dr. Zeynep Bilge Durmuş ve Dr. Ayşe Sena Ceran'a,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım tüm hemşire, sekreter, teknisyen ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Ve tabi ki, sevgi ve desteklerini her zaman gösteren, hedeflerime ulaşmamda en büyük emeği olan, eğiten, büyüten, öğrenmeye duyduğum tutkuyu hep destekleyen başta canım babama, anneme, aynı zamanda arkadaşlarım olan abim ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Anatomi	7
4.2. Solunum Fizyolojisi	8
4.3. Akciğer Primer ve Sekonder Malign Nodülleri	9
4.3.1. Akciğer Malign Lezyon Epidemiyolojisi	11
4.3.2. Solid Nodüller	12
4.3.3. Buzlu Cam Nodüller	15
4.3.4. Tanı	15
4.3.4.1. PET-BT	15
4.3.4.2. Histopatolojik Örneklem	16
4.4. Akciğer Primer ve Sekonder Nodüllerine Lokal Tedavi	17
4.4.1. SBRT	19
4.5. Solunum Kontrol Yöntemleri (79)	24
4.5.1. Hareketi Kapsayan Yöntemler	24
4.5.2. Solunum Gating Yöntemler	24
4.5.3. Nefes Tutma Yöntemleri	25
4.5.4. Zorlu Yüzeysel Solunum	27
4.5.5. Respirasyon ile Senkronize Yöntemler	28
4.6. Akciğer SBRT Tedavisi İçin Hedef Hacim Tanımlamaları	28
4.7. Akciğer SBRT Tedavisi İçin Risk Altındaki Organlar	28
4.8. SBRT Yan Etkiler (90)	31
4.8.1. Santral Tümör Tedavisinde Görülenler	31
4.8.1.1. Santral Hava Yolu Toksisiteleri	31
4.8.1.2. Özefageal Toksisite	31
4.8.1.3. Vasküler Hasar	31
4.8.2. Periferik Tümör Tedavisinde Görülenler	31
4.8.2.1. Göğüs Duvarı Toksisitesi	31
4.8.2.3. Spontan Pnömotoraks	32
4.8.3. Radyasyon İlişkili Akciğer Hasarı	32
4.8.3.1. Radyasyon Pnömoniti	33
4.8.3.2. Radyasyon Fibrozisi	35
5. GEREÇ VE YÖNTEM	36
5.1. İstatistiksel Yöntem	38
6. BULGULAR	40
6.1. Senkron Çoklu SBRT’de FB/4D ve DIBH Arasında Dozimetrik Karşılaştırma	40
6.2. 4D/BT ve DIBH Arasında Lokal Kontrol Karşılaştırma	41
6.3. 4D/BT ve DIBH Arasında Geç Dönem Fibrozis Karşılaştırma	45

7. TARTIŞMA	51
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
9. KAYNAKLAR	61
10.EKLER	73
Ek-1: Şekil 8 Kullanım İzni	73
Ek-2: Şekil 10 Kullanım İzni	75
Ek-3: Şekil 11 Kullanım İzni	77
Ek-4: Şekil 13 Kullanım İzni	78
Ek-5: Şekil 14 Kullanım İzni	80
Ek-6: Şekil 15 Kullanım İzni	82



SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Anizotropik Analitik Algoritma
ABC	:Aktif Nefes Kontrol
ARS	: Amerikan Radyum Topluluğu
ASTRO	: Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği
BED	: Biyolojik Etkin Doz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CARO	: Kanada Radyasyon Onkolojisi Derneği
CO₂	: Karbondioksit
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
CRP	: C-Reaktif Protein
CV_{x Gy}	: Kritik Hacim (En Fazla x Gy Doz Alan Hacim)
DIBH	: Derin İnspiryumda Nefes Tutma
D_{x cc}	: En Sıcak X cc Hacmin Aldığı Doz
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
ESMO	: Avrupa Medikal Onkoloji Topluluğu
ESTRO	: Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Topluluğu
FB/4D	: Serbest Nefes ile 4-Boyutlu Çekim
FFF	: Düzleştirici Filtresiz (Flattening Filter Free)
FDG	: 18-Fluorodeoksiglukoz
GTV	: Gros Tümör Hacmi
Gy	: Gray
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
HU	: Hounsfield Birimi
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği
iGTV	: İnternal Gros Tümör Hacmi
ITV	: İnternal Hedef Hacmi
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KRK	: Kolorektal Kanser
MWA	: Mikrodalga Ablasyon
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
O₂	: Oksijen

PBT	: Proksimal Bronşiyal Ağaç
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografi- Bilgisayarlı Tomografi
PTV	: Planlama Hedef Hacmi
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
RIAH	: Radyasyon İlişkili Akciğer Hasarı
RP	: Radyasyon Pnömonisi
RPM	: Gerçek Zamanlı Pozisyon Takip Sistemi
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radyasyon Tedavi Onkoloji Grup
SBRT	: Stereotaktik Beden Radyoterapisi
VMAT	: Volümetrik Ayarlanmış Ark Tedavisi
V_{x Gy}	: X Gy ve Daha Fazla Doz Alan Hacim
YART	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Akciğer ve mediasten	7
Şekil 2:	Vasküler gölgenin görüldüğü bir akciğer lezyonu	13
Şekil 3:	Lobulasyon (1a), vasküler gölge (1b), sferik olmayan büyüme (1c), bronşiyal gölge (2a), vasküler gölge (2b), plevral indentasyon (2c) bulguları görülen akciğer nodülleri	14
Şekil 4:	Vasküler gölge (3a-3c), plevral indentasyon (3b), vakuolizasyon (4a-b-c) bulguları görülen akciğer nodülleri	14
Şekil 5:	FDG-PET tutulumu gösteren küçük hücre dışı akciğer kanseri metastatik nodülü.....	16
Şekil 6:	RFA sırasında elektrod (ok ucunda) ile nodül tedavi edilirken alınan görüntü	19
Şekil 7:	RTOG 0236 çalışmasında tanımlanan santral tümör lokalizasyonu şematik gösterimi.....	22
Şekil 8:	IASLC santral lokasyon tanımı	22
Şekil 9:	HILUS çalışması ultra-santral lokasyon tanımı	23
Şekil 10:	ABC aparatı ile hasta tedavi hazırlığı	26
Şekil 11:	RPM sistem ile DIBH tedavi.....	27
Şekil 12:	Abdominal Kompresyon Yöntemi	27
Şekil 13:	Radyasyon ilişkili akciğer hasarı fazları	33
Şekil 14:	SBRT sonrası akut ve kronik radyolojik değişiklikler	34
Şekil 15:	ESTRO/EORTC reirradiasyon tanımlaması	37
Şekil 16:	Çalışma kollarına dahil edilen hasta sayıları.....	40
Şekil 17:	Tüm popülasyonda lokal kontrol grafiği.....	42
Şekil 18:	Lokal kontrol grafiği	44
Şekil 19:	FB/4D ile DIBH grubunda fibrozis kütle ve fibrozis kütle/GTV dağılımı	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Fleischner topluluğu 2017 kılavuzu: Erişkinlerde tesadüfen saptanan pulmoner nodüllerin yönetimi, solid nodül önerileri.....	9
Tablo 2:	Fleischner topluluğu 2017 kılavuzu: Erişkinlerde tesadüfen saptanan pulmoner nodüllerin yönetimi, subsolid nodül önerileri	10
Tablo 3:	Lung-RADS 2022.....	10
Tablo 4:	CARO SBRT doz fraksiyon şeması önerileri.....	21
Tablo 5:	Timmerman'ın 1 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri.....	29
Tablo 6:	Timmerman'ın 2 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri.....	29
Tablo 7:	Timmerman'ın 3 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri.....	29
Tablo 8:	Timmerman'ın 4 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri.....	30
Tablo 9:	Timmerman'ın 5 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri.....	30
Tablo 10:	Timmerman'ın 8 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri.....	30
Tablo 11:	Senkron çoklu akciğer SBRT planlarının karşılaştırılması	41
Tablo 12:	Eşlenmemiş ve lokal nüks değerlendirmesi için eşlenmiş kohortta hasta ve tedavi ilişkili faktörler	43
Tablo 13:	Lokal nüks için lojistik regresyon sonuçları.....	45
Tablo 14:	Eşlenmemiş ve eşlenmiş kohortta tümör ve akciğer dozimetresi.....	47
Tablo 15:	Eşlenmemiş ve fibrozis inceleme için eşlenmiş kohortta hasta-hastalık ve tedavi ilişkili veriler.....	47
Tablo 16:	Eşlenmiş kohortta klinik değişkenlerin fibrozis kütle/GTV korelasyon ve regresyon analizi.....	49
Tablo 17:	Tümör hacim ve akciğer dozimetrik değişkenlerin fibrozis kütle korelasyon ve regresyon analizi	50
Tablo 18:	Klinik değişkenlerin fibrozis kütle/GTV korelasyon ve regresyon analizi	50

1. ÖZET

Gelişen onkolojik tedavi yöntemleri ve yaklaşımları ile birlikte önemli sayıda malignite hastası lokal akciğer tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Stereotaktik beden radyoterapi (SBRT), kolay uygulanabilen, etkili ve güvenilir bir radyoterapi yöntemidir. Akciğer SBRT uygulamalarında solunum hareketinin kontrolü büyük önem taşımakta olup, bu amaçla farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır: Bunlardan biri, serbest solunum sırasında tüm solunum fazlarının kaydedildiği serbest nefes ile 4-boyutlu bilgisayarlı tomografi (BT) çekim (FB/4D); bir diğeri ise hastanın derin inspiryumda nefesini tuttuğu sırada elde edilen BT görüntüsüne (DIBH) dayalı planlama tekniğidir. FB/4D tekniği, hastanın solunumunu belirli bir fazda sabitlemesini gerektirmediğinden, DIBH'e göre hasta konforu açısından avantajlıdır. Bu çalışmada, her iki tekniğin dozimetrik özellikleri, tedavi etkinliği ve geç dönem parankimal hasar açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Mayıs 2020 ile Şubat 2024 tarihleri arasında tedavi edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. İlk bölümde, çoklu hedefli akciğer SBRT uygulanan ve sistemimizde hem FB/4D hem de DIBH simülasyon BT'si bulunan hastalar için her iki yöntemle yeniden planlama yapıldı. Elde edilen planlar, hedef hacimler ve riskli organlara ait dozimetreler açısından karşılaştırıldı. İkinci bölümde, merkezimizde FB/4D ve DIBH teknikleri ile tedavi edilen lezyonlar değerlendirildi. Eğilim puanı eşleştirmesi (*propensity score matching*) ile lokal kontrol açısından karşılaştırma yapıldı ve lokal kontrolü etkileyen diğer faktörler analiz edildi. Üçüncü bölümde, SBRT sonrası lokal nüks gözlenmeyen ve geç dönem fibrozisi değerlendirilebilen lezyonlar incelendi. Geç dönem fibrozis kütle, takip BT'de gözlenen fibrozis alanının hacmi ve ortalama Hounsfield birimi (HU) kullanılarak hesaplandı. İki teknikle tedavi edilen gruplar eğilim skoru ile dengelendikten sonra fibrozis kütlesi karşılaştırıldı. Analizlerde Kaplan-Meier, korelasyon, iki durumlu lojistik regresyon, çoklu doğrusal regresyon, Wilcoxon, Ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. $p<.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çoklu akciğer SBRT lezyonlarının yeniden planlamasında, DIBH tekniği ile toplam akciğer ve CV12.5 Gy akciğer hacimlerinde anlamlı artış; hedef hacim (PTV), ortalama akciğer dozu, V5, V10, V13.5, V15, V20 akciğer hacimleri, kalp D_{0.1cc} (Gy) ve göğüs duvarı D_{30cc} (Gy) dozlarında ise anlamlı azalma saptandı ($p<.05$). İkinci bölümde solunum kontrol yöntemleri arasında lokal kontrol açısından anlamlı fark bulunmazken ($p=.6$); santral yerleşim,

kolorektal kanser tanısı ve biyolojik etkin doz 10 (BED₁₀) değerinin 105 Gy ve altında olması lokal nüks riskini artıran faktörler olarak bulundu ($p<.05$). Üçüncü bölümde geç dönem fibrozis kütlesi açısından iki teknik arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=.4$). Dozimetrik faktörlerden GTV hacmi, V5'ten V50'ye kadar olan akciğer hacimleri, ortalama akciğer dozu ve GI değerlerinin fibrozis ile korele olduğu görüldü. Regresyon analizlerinde ise V15, GI ve GTV fibrozis kütlesi ile; klinik faktörlerden yaş, eşlik eden KOAH, sigara öyküsü, BED₃ ve SBRT öncesi ve sonrası sistemik tedavi kullanımı normalize fibrozis kütlesi ile ilişkili bulundu ($p<.05$).

Sonuç: DIBH tekniği, dozimetrik açıdan FB/4D tekniğine göre avantaj sağlamakla birlikte, tedavi etkinliği ve geç dönem parankimal fibrozis açısından anlamlı bir fark göstermemektedir. Bu nedenle, hasta konforu da dikkate alınarak, kullanılacak solunum kontrol yöntemi hasta bazında belirlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nefes tutma, akciğer, radyocerrahi, 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi radyasyon pnömonisi

2. ABSTRACT

With advancements in oncological treatment approaches, a significant number of patients with malignancy require local lung therapy. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is a practical, effective and reliable treatment modality. In lung SBRT, managing respiratory motion is essential, and various techniques are used for this purpose: one of them is four-dimensional computed tomography (CT) (FB/4D), which records all phases of free breathing; another is deep inspiration breath-hold (DIBH), where planning is based on CT imaging captured during a breath-hold at deep inspiration. Since FB/4D does not require patients to hold their breath at any phase, it is considered more comfortable compared to DIBH. This study aimed to compare these two techniques in terms of dosimetry, treatment efficacy and late pulmonary parenchymal toxicity.

Methods: Patients treated between May 2020 and February 2024 were retrospectively analyzed. In the first part, for patients previously treated with multi-target lung SBRT and having both FB/4D and DIBH simulation CTs, replanning was performed using both methods. Planning outputs were compared in terms of target volumes and organs-at-risk dosimetry. In the second part, lesions treated at our center using either FB/4D or DIBH techniques were evaluated. A propensity score matching analysis was used to compare local control between the two groups and other factors affecting local control were also examined. In the third part, lesions treated with SBRT at our center, without local recurrence and with available follow-up imaging for fibrosis assessment, were analyzed. Late fibrosis mass was calculated based on the volume and average HU value of fibrotic areas observed on follow-up CT. After matching groups based on the respiratory control technique via propensity scoring, fibrosis mass was compared. Kaplan-Meier, binary logistic regression, linear regression, Wilcoxon, Chi-square, and Mann-Whitney U tests were used for statistical analysis. A p-value of $<.05$ was considered statistically significant.

Results: In the replanning of multi-target SBRT lesions, DIBH significantly increased total and CV12.5 lung volumes while reducing PTV volume, mean lung dose, V5, V10, V13.5, V15 and V20 relative lung volumes, heart D0.1cc (Gy) and chest wall D30cc (Gy) doses ($p<.05$). In the second part, the choice of respiratory control technique did not affect local control ($p=.6$), whereas central tumor location, colorectal cancer diagnosis and BED₁₀ values 105 Gy or lower were found to increase the risk of local recurrence ($p<.05$). In the third part,

no significant difference was observed in late fibrosis mass between the two techniques ($p=.4$). Planning and dosimetric factors such as GTV, lung volumes from V5 to V50, mean lung dose and GI values were correlated with fibrosis. In regression analyses, V15, GI and GTV were associated with fibrosis mass, while among the clinical factors, age, concomitant COPD, smoking history, BED3 and the use of systemic therapy before and after SBRT were found to be associated with normalized fibrosis mass ($p<.05$).

Conclusion: The DIBH technique provides a dosimetric advantage over FB/4D; however, no significant differences were observed between the two techniques regarding treatment efficacy or late parenchymal fibrosis. Considering patient comfort, the choice of respiratory control method should be individualized.

Key Words: Breath Holding, Lung, Radiosurgery, Four-Dimensional Computed Tomography, Radiation Pneumonitis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer, hem primer hem de diğer solid kanserlerin metastazlarına bağlı sekonder malignitelerin sıklıkla görüldüğü bir organdır (1, 2). Buna bağlı olarak sıklıkla akciğere yönelik onkolojik tedavi gerekmektedir. Lokal ileri primer akciğer malignitelerinin tedavisinde radyoterapi (RT) tarihten günümüze kadar yerini korurken günümüzde mevcut olan RT modalitelerinin gelişmesi ile erken evre akciğer kanserlerinde medikal inoperabl olan hastalarda da yaygın olarak tercih edilmeye başlanmıştır. Bunun yanında oligoprogresif-oligometastatik evrelerde metastatik odakların lokal tedavisi için de etkisi kanıtlanmıştır (3, 4).

Teknolojik gelişmeler RT alanına da belirgin bir şekilde yansımıştır. İki boyutlu tedavi planlarından 3 boyutlu tedavi uygulamaları geçilmesiyle yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve volümetrik ark tedavi (VMAT) teknikleri gelişmiş olup bu teknikler ile komşu doku/organların daha fazla korunabilmesi sağlanarak hedef tümör dokusuna daha yüksek dozlar güvenli bir şekilde uygulanabilir hale gelmiştir. Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) ise yaklaşık son 20 yıldır kullanımı artan güncel bir tekniktir. Bu teknik ile konvansiyonel yöntemlere göre radyasyon hızını artırmak suretiyle tümör dokusuna kısa süre içinde ablatif dozları sağlamak amaçlanmaktadır.

SBRT tekniği farklı organ kanserlerinin oligometastatik-oligoprogresif olarak akciğer metastazları için ya da erken evre primer akciğer kanseri olup inoperabl olan hastaların definitif tedavisinde kullanılmaktadır. Akciğerde santral bölgeler dışında uygulandığında toksisite profili oldukça güvenlidir. Çoğu zaman kliniğe yansımayan, SBRT'ye sekonder radyasyon ilişkili akciğer hasarı (RIA) geç dönemde radyasyon fibrozisi şeklinde görülmektedir (5). Radyoterapi yöntemlerindeki bu gelişmeler ile tümör dokusu ve komşu sağlam dokuların hacimsel olarak belirlenmesi ve tümör dokusuna ablatif doz reçete edilmesi ile sağlam dokuların zarar görmemesi için özellikle akciğer ve karaciğer gibi solunum hareketine bağlı olarak tümörün bir solunum döngüsü içerisinde konumunun değiştiği organlarda radyoterapi planında solunum hareketini hesaba katmayı gerekli kılmıştır. Solunum yönetimi amacıyla pek çok farklı yöntem geliştirilmiş ve kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden birisi 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi simülasyonu ile serbest nefes (FB/4D) alan hastanın bir solunum döngüsünün tüm fazlarında tümör hacmi konturlanarak tümörün solunum döngüsü boyunca bulunabileceği tüm konumları içeren bir hedef hacim oluşturulması; bir diğeri ise ekspiryum ya da inspiryumda nefes tutma sırasında RT uygulamasıdır. Derin inspiryumda nefes tutma

(DIBH) yöntemi solunum hareketini minimal tutarak hareket marjı ihtiyacını ortadan kaldırması ve inspiryum sırasında akciğer hacmini artırması nedenleri ile akciğer radyoterapisinde FB/4D tekniğine göre dozimetrik sonuçlarının daha iyi olduğu düşünülmektedir. Fakat klinikte bütün hastalarda beklenen faydayı sağlamadığından dolayı lokal ileri akciğer kanseri tedavisi için DIBH tekniğinin rutin kullanımı önerilmeyip özellikle çoklu hedef RT planlamasında dozimetrik faydasının görülmeyebileceği vurgulanmaktadır (6). Bazı lokal ileri hastalarda ise DIBH için fraksiyonlar arası hareketin fazla olması nedeniyle tedavi alan belirsizliği olabileceği bilinmektedir (7). Akciğer SBRT planlamasında ise DIBH tekniği ile FB/4D'ye göre daha iyi akciğer dozimetrik sonuçlarına ulaşıldığı bildirilmiştir (8). Fakat her iki tekniğin radyasyon ilişkili akciğer fibrozis gelişimi ve lokal kontrol için ve çoklu hedef akciğer SBRT planlamasında dozimetrik olarak karşılaştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır.

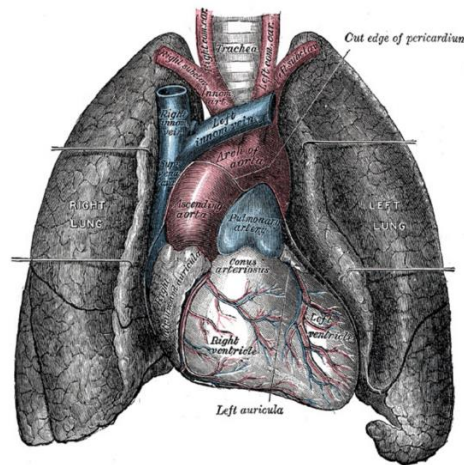
Bu çalışmada kliniğimizde akciğer SBRT tedavi planlamasında kullanılan FB/4D ile DIBH tekniklerinin çoklu akciğer SBRT planlamasında akciğer dozimetrisi açısından ve akciğer SBRT tedavisinde geç dönem akciğer fibrozis gelişimi ve lokal kontrol açısından karşılaştırılması amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Anatomi

Toraks; toraks duvarı ve torasik kaviteden oluşan, boyun ve abdomen arasında bulunan bir bölgedir. Toraks duvarı; kostalar, vertebralar, kıkırdak yapılar, sternum ve kaslardan oluşmaktadır. Toraks duvarında bulunan çok sayıda kas grubu arasından solunumda görevli olanlar interkostal kaslar ve diyaframdır. Diyafram; toraksı abdomenden ayıracak şekilde yerleşmiş olan kubbe şeklinde bir kas olup kasıldığında düzleşerek intratorasik hacmi artırır. Toraks duvarının ön tarafında pektoralis majör kasının yüzeyinde sağ ve solda olmak üzere meme dokusu yerleşir (9).

Akciğerler; torasik kavitede sağ ve sol tarafta yerleşerek solunumu sağlayan, süngerimsi bir çift organdır. İnferiorunda diyafram; mediyalinde mediastinal yapılarla komşuluğu bulunmaktadır. Kalbin solda yerleşim göstermesine bağlı olarak sağ ve sol akciğerler asimetriktir. Akciğerlere solunum için gelen hava trakeadan taşınır (9). Trakea karina ile torakal 4./5. vertebralar seviyesinde sağ ve sol ana bronşlara ayrılır (9, 10). Sağ ana bronş üç lobar bronşa; sol ana bronş iki lobar bronşa, ardından her ikisi de segmental bronşlara ve bronşiolle ayrılır (11). Sağ akciğer üst, orta ve alt olmak üzere 3 lobdan oluşurken sol akciğer üst ve alt olacak şekilde iki lobdan meydana gelir (9). Loblar fissürler ile ayrılır. Akciğer ve mediastinal yapılar Şekil 1’de izlenmektedir.



Şekil 1: Akciğer ve mediasten (12)

(Orijinal şekil değiştirilmeden alınmıştır. Lisans: CC BY-NC-ND 4.0)

Plevra, toraks iç duvarını örten dış katman parietal plevra ve akciğeri örten iç katman viseral plevra olmak üzere 2 katmanlı seröz membrandır. İki katman arasında plevral sıvı bulunduran alan plevral boşluk olarak adlandırılır. Plevral sıvı plevral yüzeyleri kayganlaştırarak inspirasyon ve ekspirasyon sırasında bu yüzeylerin birbiri üzerinde hareketini kolaylaştırır. Bununla birlikte yüzey gerilimi oluşturarak her iki plevral katmanı birlikte tutar ve inspiryum sırasında torasik kavitenin genişlemesini sağlar (13).

Özofagus boyunda hipofarenksten başlayarak üst mediasten boyunca trakeanın arkasında bulunur. Trakea bifurkasyonunun altında hafifçe daha sol ve önde seyrederek T10 seviyesinde diyaframda bulunan özofajiyal hiatustan abdomene geçer (9).

Üst ve alt vena kava ile sağ atriuma gelen oksijenden fakir kan sağ ventriküle geçerek pulmoner trunkus ve pulmoner arterler ile akciğere iletilir. Akciğere hilustan bağlanan pulmoner arterler ile gelen kan akciğerlere perfüze olur. Gaz değişimi sonrası oksijenli kan 4 pulmoner vene iletilir. Tek bir vene drene olan sağ üst ve orta lob dışında her lob bir vene sahiptir. Hilustan ayrılan pulmoner venler sol atriuma oksijenli kanı boşaltır. Oksijenli kan oradan da tüm vücuda iletilmek üzere sol ventriküle iletilir (9).

İki akciğerin arasında yerleşen mediasten ise başlıca timüs, trakea, brakiosefalik trunkus, sol ana karotid arter, kalp-perikard, pulmoner arter ve venler, aort, vena kava superior, özofagus gibi bir çok kritik anatomik yapıyı bulunduran bölümdür (9, 13).

4.2. Solunum Fizyolojisi

Solunum dokulara oksijen sağlayıp karbondioksiti uzaklaştıran, akciğerde gerçekleşen fizyolojik olaydır. Dört komponentten oluşur. Birincisi ventilasyon, havanın alveoller ile atmosfer arasında akışı; ikincisi difüzyon, oksijen (O_2) ve karbondioksitin (CO_2) kan ve alveol arasındaki değişimi; üçüncüsü oksijen ve karbondioksitin kan ile dokulara taşınması; dördüncüsü ise solunumun düzenlenmesidir (14).

Zorlu olmayan normal solunumda inspiryum sırasında diyaframın kasılması sonucu göğüs kafesinin genişlemesi ile normalde akciğerleri açık tutmaya yarayan negatif olan plevral basınç daha fazla negatifleşir ve akciğer hacmini artırır. Akciğer içinde alveol basıncı atmosferik basıncın altında düşer ve dışarıdan alveollere hava akışı olur. Ekspiryum sırasında ise diyafram gevşer, plevral basıncın negatifliği azalır, akciğerlerin elastik geri çekilme özelliğine sahip olması ile birlikte göğüs duvarının basısı ile alveol içi basınç yükselir ve hava

dışarı çıkar (14). Bu sistem ile çevreden alınan hava burun-nazofarenks-orofarenks-larenks-trakea-bronş-bronşiolle ile nihayet değişimin gerçekleşeceği alveollere ulaşır. Pulmoner arter ile kalpten gelen karbondioksit ile zengin kan alveoller ile komşu olan kapillere dolar. Alveollerdeki O₂ kapiller sisteme; kapillerdeki CO₂ alveollere geçer (15). Ventilasyon ve perfüzyon akciğer bazallerinde akciğer apekslerine göre daha fazladır (15).

4.3. Akciğer Primer ve Sekonder Malign Nodülleri

Boyutu 3 cm altında olan akciğer lezyonları nodül olarak adlandırılır. Akciğer nodülleri dansitelerine göre solid, subsolid ve buzlu cam olarak kategorize edilmektedir. Malign ya da benign sebeplerle ilişkili olabilirler. Çoğu zaman asemptomatik olup kanser tanısı olmayan hastalar sıklıkla tesadüfi tanı alır. Akciğer nodüllerinin takibi ve tanısal işlemleri için rehberler geliştirilmiştir (16-18). *Fleischner* Topluluğu insidental saptanan akciğer nodülleri yaklaşımında malignite riskine göre önerilerde bulunmuştur (16). İnsidental ya da tarama ile saptanan akciğer nodülleri yaklaşımı için öneriler Tablo 1-3'te mevcuttur. Fleischner klavuzunda genç yaş, az sigara öyküsü, küçük nodül boyutu, düzenli sınırlar üst lob dışında yerleşim düşük risk; ileri yaş, ağır sigara içiciliği, büyük nodül boyutu, düzensiz/spiküle sınırlar ve üst lob lokasyonu ise yüksek risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (16). Halihazırda bir kanser tanısı olan hastalarda farkedilen akciğer nodülünün malign olma olasılığı genel popülasyona göre daha fazla olduğundan bu klavuzun onkolojik hastaların takibine uygun olmadığı akıldaki tutulmalıdır.

Tablo 1: Fleischner topluluğu 2017 kılavuzu: Erişkinlerde tesadüfen saptanan pulmoner nodüllerin yönetimi, solid nodül önerileri (16)

Nodül Türü	<6 mm (<100 mm ²)	6–8 mm (100–250 mm ²)	>8 mm (>250 mm ²)	Yorumlar
Tek				
Düşük Risk	Rutin takip önerilmez	BT: 6–12 ay, ardından 18–24 ayda düşün	BT: 3 ay / PET-BT / biyopsi	<6 mm nodüller, düşük riskli hastalarda rutin takip gerektirmez (Öneri 1A)
Yüksek Risk	12. ayda BT opsiyonel	BT: 6–12 ay, ardından 18–24 ay	BT: 3 ay / PET-BT / biyopsi	Şüpheli nodül morfolojisi, üst lob yerleşimi veya her ikisi olan yüksek riskli bazı hastalarda 12 aylık takip gerekebilir (Öneri 1A)
Çoklu				
Düşük Risk	Rutin takip önerilmez	BT: 3–6 ay, ardından 18–24 ayda düşün	BT: 3–6 ay, ardından 18–24 ayda düşün	En şüpheli nodül dikkate alınarak takip yapılmalı. Aralıklar nodül boyutu ve riske göre değişebilir (Öneri 2A)
Yüksek Risk	12. ayda BT opsiyonel	BT: 3–6 ay, ardından 18–24 ay	BT: 3–6 ay, ardından 18–24 ay	En şüpheli nodül dikkate alınarak takip yapılmalı. Aralıklar nodül boyutu ve riske göre değişebilir (Öneri 2A)

Tablo 2: Fleischner topluluğu 2017 kılavuzu: Erişkinlerde tesadüfen saptanan pulmoner nodüllerin yönetimi, subsolid nodül önerileri (16)

Nodül Türü	<6 mm (<100 mm ²)	≥6 mm (≥100 mm ²)	Yorumlar
Tek			
Buzlu cam	Rutin takip gerekmez	BT: 6–12 ay → kalıcıysa 2 yılda bir BT, 5 yıla kadar	Bazı şüpheli < 6 mm nodüllerde 2. ve 4. yılda kontrol düşünülebilir. Solid bileşen/büyüme gelişirse rezeksiyon düşünülmelidir (Öneri 3A, 4A).
Part-solid	Rutin takip gerekmez	BT: 3–6 ay → solid kısmı <6 mm ise 5 yıl boyunca yıllık BT	Pratikte bu boyuttaki part-solid nodüller tam tanımlanamaz ve genellikle takipsiz izlenir. Ancak kalıcı ve solid kısmı ≥6 mm olanlar yüksek risklidir (Öneri 4A–4C)
Çoklu Subsolid	BT: 3–6 ay → stabilse 2. ve 4. yıllarda kontrol	BT: 3-6 ay	Genellikle benign, ancak yüksek riskli hastalarda takip önerilebilir (Öneri 5A)

Tablo 3: Lung-RADS 2022 (17)

Lung-RADS	Kategori Açıklaması	Bulgular	Yönetim
0	Eksik Tetkik	- Önceki göğüs BT taraması karşılaştırma için yapılmamış. - Akciğerin tamamı değerlendirilemiyor. - Enfeksiyöz veya inflamatuvar bir süreci düşündüren bulgular.	- Önceki BT taramasıyla karşılaştırma yapılmalı. - 1-3 ay içinde düşük doz BT
1	Negatif	- Akciğer nodülü bulunmuyor veya - Benign nodül özellikleri: • Tam, santral, mısır tanesi (popcorn) şeklinde veya halkasal kalsifikasyon • Yağ içeren nodüller	12 ay içinde düşük doz BT
2	Benign	- Jukstaplevral Nodül: • ≤ 10 mm çapında ve solid, düzgün sınırlı, oval, lentiform veya üçgen şekilli - Solid Nodül: • ≤ 6 mm çapında veya • Yeni oluşmuş < 4 mm - Subsolid Nodül: • ≤ 6 mm çapında - Buzlu cam Nodül: • < 30 mm yeni veya büyüyen • ≥ 30 mm stabil veya yavaş büyüyen - 6 ay takibinde stabil veya boyutu küçülmüş kategori 3 nodüller veya uygun tanısal işlem ile benign olduğu kanıtlanmış kategori 4B nodüller	12 ay içinde düşük doz BT
3	Muhtemelen Benign	- Solid Nodül: • 6 - 8 mm çapında veya • Yeni 4 - 6 mm - Subsolid Nodül: • ≥ 6 mm çapında olup solid bileşeni < 6 mm veya • Yeni < 6 mm çapında - Buzlu Cam Nodül: • ≥ 30 mm çapında bazalde-yeni	6 ay içinde düşük doz BT

Tablo 3: (Devamı) Lung-RADS 2022 (17)

Lung-RADS	Kategori Açıklaması	Bulgular	Yönetim
4A	Şüpheli	- Solid Nodül: • 8 - 15 mm çapında veya • < 8 mm büyüyen veya • Yeni 6 - 8 mm çapında - Subsolid nodül • ≥ 6 mm çapında olup katı bileşeni ≥ 6 mm - < 8 mm • Yeni veya büyüyen < 4 mm katı bileşen - Atipik Pulmoner Kist: • Kalın duvarlı kist • Multiloküle kist • İnce veya kalın duvarlı olup multiloküle hale gelen kist	-3 ay içinde düşük doz BT -PET/BT düşünülebilir (≥ 8 mm nodüller için).
4B	Çok Şüpheli	- Solid Nodül: • ≥ 15 mm çapında veya • Yeni veya büyüyen ≥ 8 mm çapında - Subsolid Nodül: • Solid bileşeni ≥ 8 mm veya • Yeni veya büyüyen ≥ 4 mm solid bileşen - Atipik Pulmoner Kist: • Kalın duvarlı olup duvarında büyüme/nodülerite gösteren kist • Multiloküle olup artmış septasyonlar gösteren kist • Artmış opasite (nodüler, buzlu cam, konsolidasyon)	Tamamı toraks BT Solid komponent > 8 mm ise PET/BT Doku örnekleme
4X	Kategori 3 & 4 Nodüller (+ risk faktörü)	- Kategori 3 veya 4 nodüller olup ek risk faktörleri bulunduran (spikülasyon, lenfadenopati, metastatik hastalık gibi)	

4.3.1. Akciğer Malign Lezyon Epidemiyolojisi

Akciğerde yerleşen malign lezyonlar primer akciğer kanseri dışında akciğer ya da diğer malign hastalıkların (kolorektal ve diğer gastrointestinal sistem tümörleri, meme, jinekolojik kanserler; nadiren de olsa baş-boyun tümörleri ve sarkomlar) metastazı olarak görülebilir.

Akciğerde bulunan metastatik lezyonlar senkron ve metakron olarak iki şekilde gelişmektedir. Senkron (de novo) metastazlar primer kanserin tanısı sırasında akciğer metastazının da mevcut olmasıdır. Metakron metastazlar ise primer kanserin tanısı sonrası akciğer metastazının gelişmesidir. Tüm kanser vakalarının %4'ünde senkron akciğer metastazı görülmekte olup senkron akciğer metastazı görülen metastatik kanser vakalarında genel sağkalım sadece ekstratorasik metastazı olanlara göre daha kötü olduğu bilinmektedir. Senkron pulmoner metastazlar en çok primer akciğer kanserinin metastazı olarak görülür ve akciğer kanseri tanılı hastaların senkron pulmoner metastaz oranı %13'tür. Kolorektal, böbrek, pankreas ve meme kanserleri de senkron akciğer metastazlarına sebep olmaktadır (19).

Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı sıklıkla ileri evrede gerçekleşmekle birlikte tüm küçük hücre dışı akciğer kanserleri içinde evre 1 hastaların oranı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir (20). Bu hasta grubunda en sık tercih edilen tedavi şekli ise cerrahiden sonra RT olup 65 yaşın üzerinde radyoterapinin tercih edilme oranının arttığı bilinmektedir (20).

Kolorektal kanser (KRK) erkek ve kadınlarda en sık görülen kanserlerdendir (21). Hastaların çeyreği senkron olarak metastatik, yaklaşık yarısının ise metakron metastazlar geliştirdiği bilinmektedir. Karaciğerden sonra en sık metastaz yaptığı organ akciğerdir (22).

Bir SEER data incelemesinde meme kanseri tanılı hastalarda akciğer metastaz oranı yaklaşık %2 olarak bildirilmiş ve akciğer metastazı olan hastalarda beklenen ortalama sağkalım süresi 21 ay (7-48 ay) olarak hesaplanmış olup insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER2) pozitifliği, üçlü negatif hastalık, ileri yaş, erkek cinsiyet, ileri tümör derecesi ve siyah ırk faktörlerinin akciğer kanseri metastazı için risk oluşturduğu bulunmuştur (23).

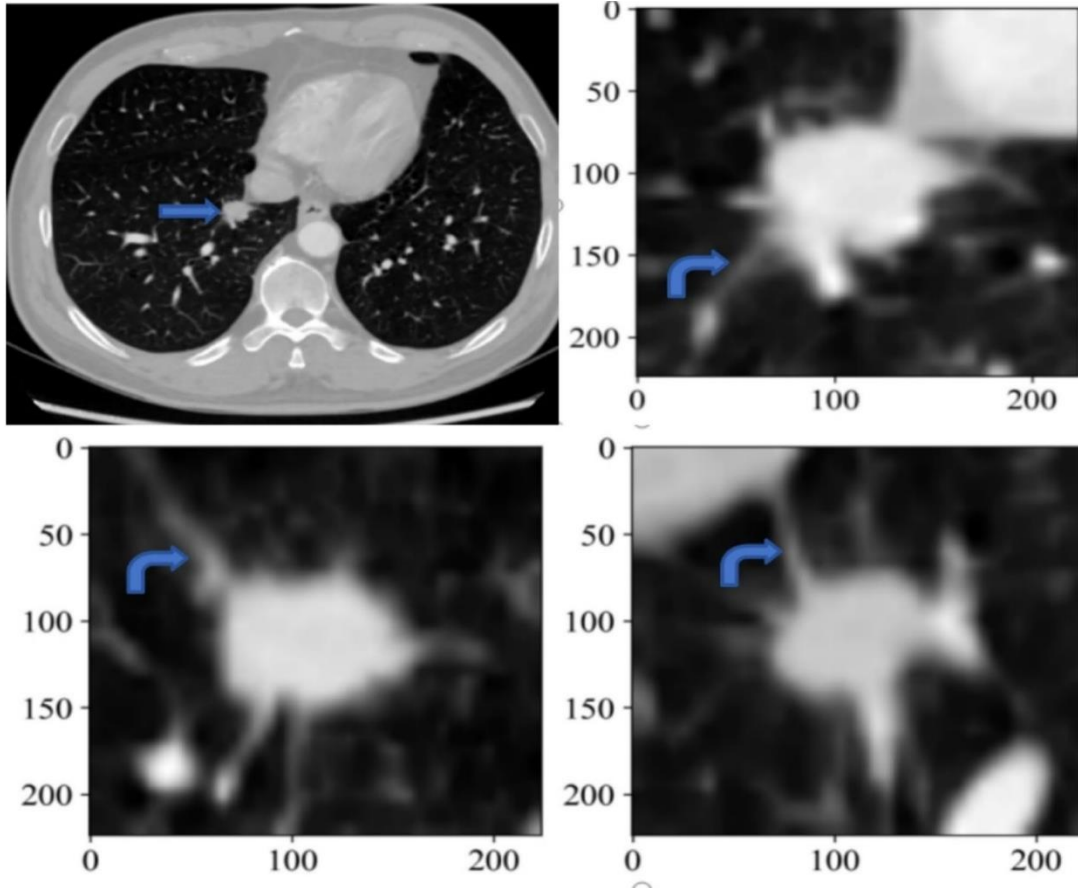
4.3.2. Solid Nodüller

Parankimi tamamiyle kapatan nodüllere solid nodül denir (24). Solid nodüllerin malign etyoloji taşıma olasılığı hasta yaşı, onkolojik öykü ve nodül morfolojisine göre değişmektedir (25). Malign nedenler dışında enfeksiyöz, hamartamatöz ya da diğer benign nedenlerle ilişkili solid nodüllere rastlanabilir. Malign olan nodüller primer akciğer malignitesi olabileceği gibi sekonder (metastatik) de olabilirler. Nodüllere eşlik eden;

- Boyut (Malign nodüller daha büyük olmaktadır.)
- Spikülasyon (Malign nodüllerde daha sık saptanmaktadır.)
- Lobulasyon (Malign nodüllerde daha sık saptanmaktadır.)
- Damar yakınlığı (Malign nodüllerde daha sık saptanmaktadır.)
- Sınır bulanıklığı (Malign nodüllerde daha sık saptanmaktadır.)
- Yaş: (Malign nodüle sahip hastalar genellikle daha yaşlıdır.)
- Vakuolizasyon (Malign nodüllerde daha sık saptanmaktadır.)
- Hava bronkogramı (Malign nodüllerde daha sık saptanmaktadır.)
- Plevral çekinti (Malign nodüllerde daha sık saptanmaktadır.)
- Kalsifikasyon (Benign nodüllerde daha sık saptanmaktadır.)
- Ailesel kanser öyküsü (Malign nodüllerde daha sık saptanmaktadır.)

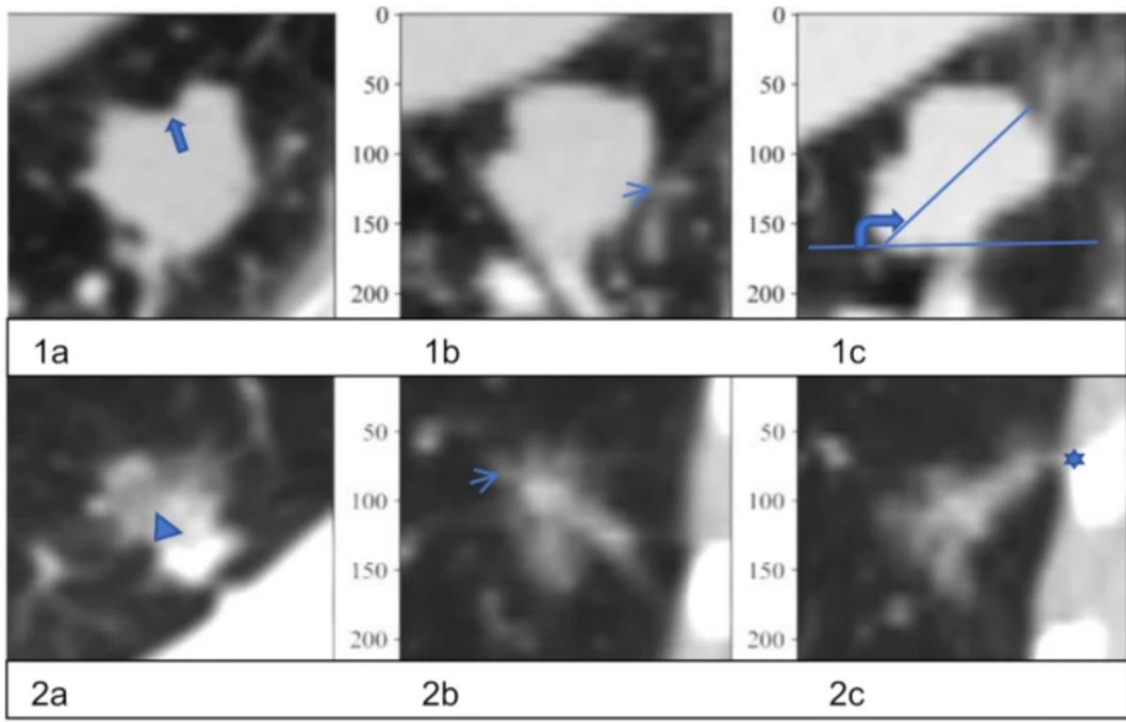
- Amfizem (Malign nodüllerde daha sık saptanmaktadır.)
- Cinsiyet (Kadınlar arasında malign nodül daha sık gözlenmektedir.)

gibi klinik bulgu ve demografik verilerin malignite olasılığı hakkında bilgi verebileceği literatürde bildirilmiştir (26, 27) (Şekil 2-4).



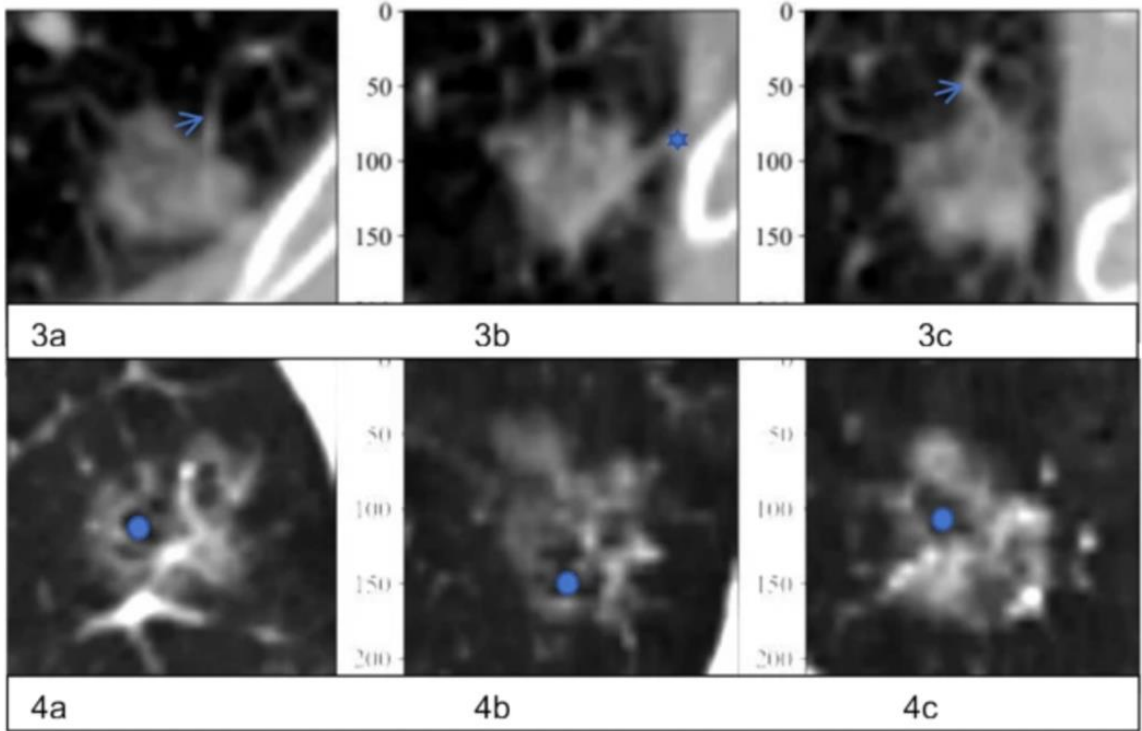
Şekil 2: Vasküler gölgenin görüldüğü bir akciğer lezyonu (28)

(Orijinal şekil değiştirilmeden alınmıştır. Lisans: CC BY-NC-ND 4.0)



Şekil 3: Lobulasyon (1a), vasküler gölge (1b), sferik olmayan büyüme (1c), bronşiyal gölge (2a), vasküler gölge (2b), plevral indentasyon (2c) bulguları görülen akciğer nodülleri (28)

(Orijinal şekil değiştirilmeden alınmıştır. Lisans: CC BY-NC-ND 4.0)



Şekil 4: Vasküler gölge (3a-3c), plevral indentasyon (3b), vakuolizasyon (4a-b-c) bulguları görülen akciğer nodülleri (28)

(Orijinal şekil değiştirilmeden alınmıştır. Lisans: CC BY-NC-ND 4.0)

4.3.3. Buzlu Cam Nodüller

Akciğer parankimini tamamen kapatmayan nodüllere denir. Solid komponent içeriğine göre subsolid veya saf buzlu cam nodülleri olarak ikiye ayrılır (24, 29). Bu nodüller de malign olabileceği gibi enfeksiyon ya da alveolar hemoraji gibi benign süreçlere sekonder de görülebilir. Malignite ilişkili olan buzlu cam nodülleri metastazdan çok primer akciğer kanseri ya da prekanseröz histoloji (adenokarsinom, adenokarsinoma in situ, minimal invaziv adenokarsinom, atipik adenomatöz hiperpilazi) ile ilişkilendirilmektedir (24, 29). Maligniteyi düşündüren bulguları;

- Boyut
- Solid komponentin olması/boyutu/oranı
- Marjin
- Köpük lusensi
- Hava bronkogramı
- Uzun aksa paralel bronşial-vasküler demet bulunması
- Lobulasyon
- Plevral çekinti

olarak sıralanabilir (30-32).

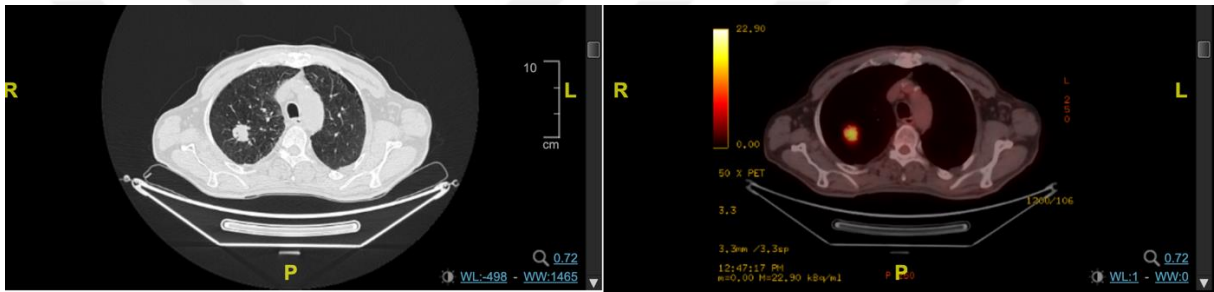
4.3.4. Tanı

Metastatik kanser hastalarında gözlenen akciğer nodülleri için, özellikle ek metastatik odaklar da saptandı ise, görüntüleme (BT ve/veya PET-BT) akciğer nodülünün malignite tanısı için yeterli olabilir iken metastaz için atipik bulgular, 2. primer şüphesi bulunduran ya da örnekleme için PET-BT’de aktivite tutan tek/en uygun lezyonun o olduğu nodüllerde histopatolojik örnekleme ihtiyacı duyulmaktadır.

4.3.4.1. PET-BT

Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT), radyobelirteçler aracılığıyla dokularda metabolik aktivite ölçümüne dayanan bir görüntüleme yöntemidir. 18-Fluorodeoksiglukoz (FDG) PET ise birçok kanser türünde özellikle rejyonel ve/veya uzak evreleme için rehberlere girmiş bir yöntemdir (33, 34). Akciğer kanseri başlangıç evreleme ve takipte kontrastlı BT’de nüks şüphesi olduğunda rutin önerilmektedir (33). Kolon kanseri için ise başlangıç evreleme ve

takipte rutin kullanılması önerilmezken, potansiyel kür şansı olan metastatik hastalık, görüntüleme rehberliğinde karaciğer tedavisi planı, karaciğer lokal tedavi yanıtı, kontrastlı BT görüntülemesinde nüks için şüpheli fakat tanı koydurmayan bulgular varlığı ve takipte CEA artışına rağmen kontrastlı BT ile nüks tanısı konulamayan durumlarında önerilmektedir (34). Akciğer nodüllerinde de BT ile birlikte kullanımı testin tanısıl gücünü artırdığı bilinmektedir (35). Çapı 8 mm'nin üzerinde olan soliter pulmoner nodüller için %95 sensitivite ve %82 spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (36). Lung-RADS v.2022 tarama sırasında saptanan solid nodül veya solid komponent çapının 8 mm ve üzerinde olan nodüllerde; Fleishner Topluluğu ise çapı 8 mm ve daha yüksek olan solid nodüllerde PET-BT incelemeyi önermektedir (16, 17). Şekil 5'te PET-BT tetkikinde patolojik tutulum gösteren örnek metastatik akciğer lezyonu görülmektedir.



Şekil 5: FDG-PET tutulumu gösteren küçük hücre dışı akciğer kanseri metastatik nodülü

4.3.4.2. Histopatolojik Örneklem

Görüntüleme yöntemleri akciğer nodüllerinin tanısında oldukça faydalı olsa da histopatolojik örneklem özellikle primer akciğer lezyonları için uygun tedavi seçimi ve neoadjuvan tedavi ihtiyacını belirlemek açısından gerekli olmaktadır. Primer akciğer malignite tanısı ön planda düşünülen evre 1A hastalarda preoperatif örneklem yapılmayıp cerrahi sırasında örneklem yapılabilir (33). Preoperatif örneklem;

- Minimal invaziv biyopsi ile kanser dışı tanı alma ihtimali olan veya
- Neoadjuvan tedavi ihtiyacı olabilecek evre 1B ve üzeri veya
- İntraoperatif tanının riskli ya da zor olduğu veya
- Küratif SBRT planlanan hastalarda tedavi öncesi tanı koyma amacıyla gereklidir (33).

Bilinen kanser tanılı hastalarda ise görüntüleme yöntemleri metastaz tanısı konulsa bile bazı hastalarda tedavi planı ve tercihi için fayda sağlayabilmektedir.

Akciğer nodüllerinin histopatolojik tanısı için;

- Bronkoskopi
- Radyal Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS)
- Transtorasik ince iğne aspirasyonu yöntemleri kullanılabilir (37).

4.4. Akciğer Primer ve Sekonder Nodüllerine Lokal Tedavi

Erken evre (T1-2 N0) küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastalarda öncelikli önerilen tedavi cerrahidir. Önerilen cerrahi yöntemi uzun yıllar boyunca lobektomiyken (38) güncel çalışmalarda boyutu 2 cm'in altında olan periferik akciğer nodüllerinde segmentektomi lobektomi ile karşılaştırıldığında genel sağkalım için daha üstün olduğu sonucuna varılması ile lokal rekürrens oranı segmentektomi ile daha yüksek olmasına rağmen günümüzde önerilen yöntem sublobar rezeksiyon olmuştur (33, 39).

Medikal inoperabl olan hastalarda klasik fraksiyonasyonla 60-70 Gy radyoterapinin sağkalım sonuçları cerrahinin altındadır (40). Son yıllarda gelişen SBRT tekniğinin cerrahiye alternatif olup olamayacağı araştırılmış olup bu konuda yapılan randomize olmayan çalışmalarda medikal inoperabl hastalarda SBRT ile lokal kontrolün oldukça iyi olması, medikal inoperabl olan hastalarda erken evre akciğer kanseri tedavisinde SBRT'yi standart hale getirmiştir (33, 41). Operabl hastalarda SBRT ve lobektomiyi karşılaştıran randomize STARS ve ROSEL çalışmaları, hasta alımının az olmasından dolayı erken sonlandırılmıştır. Bu iki çalışma birlikte analiz edildiğinde tümör boyutu 4 cm'in altında olan operabl 58 hasta ile yapılan analiz sonucuna göre 3 yıllık genel sağkalım SBRT kolunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%95 vs %79, $p=0.037$) (42). Bu ve revize STARS çalışmalarında SBRT'nin operabl hastalarda bildirilen sağkalım oranları oldukça iyi olmasına rağmen mevcut çalışmaların az sayıda hasta içermesi nedeniyle, devam eden randomize çalışmalar SBRT'nin operabl hastalardaki yeri ve etkinliğini netleştirmek açısından belirleyici rol oynayacaktır (43, 44). Güncel rehberler, medikal inoperabl hastalarda veya hasta tarafından cerrahinin kabul edilmediği durumlarda SBRT önermektedir (33).

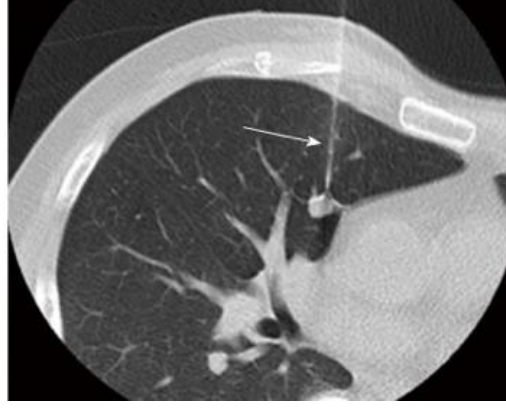
Metastatik akciğer lezyonlarına yönelik lokal tedaviler; oligometastatik hastalık, oligoprogresif hastalık durumlarında ya da palyasyon gerektiren durumlarda söz konusudur. Oligometastatik hastalık tanısı için farklı çalışmalarda farklı tanımlamalar yapılmaktadır (45-49). Amerikan Radyum Topluluğu (ARS) akciğer kanserinde oligometastatik hastalığı, primer hastalığın dışında daha önce tedavi edilmemiş en fazla 3 metastatik odağın olması;

oligoprogresif hastalığı ise sistemik tedavi altında en fazla 3 metastatik odağın progrese olması olarak tanımlamaktadır (50).

Metastatik KRK vakalarında ise hastalığın tamamen kontrol edilme şansı varsa metastatik alanlara da lokal tedaviler önerilmektedir (22). Avrupa Medikal Onkoloji Topluluğu (ESMO) ise metastatik kolorektal kanser rehberinde primer tümörün kontrol altına alındığı, en fazla 2 bölgede metastatik tutulumun olduğu, 5'e kadar metastatik lezyon sayısının olduğu (küratif tedavi sağlanabiliyorsa daha fazla) ve bütün metastatik alanların küratif tedavi edilebileceği hastalık durumunu oligometastatik hastalık olarak tanımlamaktadır (22). Oligometastaz durumunda lokal tedavilerle uzun sağkalım sürelerine erişilebilmektedir. Akciğer ve karaciğer metastazlarında cerrahi rezeksiyonun sağkalım katkısı bilinmektedir (51). Cerrahi ve termal ablasyon/SBRT sonuçlarını doğrudan karşılaştıran bir randomize çalışma olmadığından cerrahi rezeksiyon standart tedavi olarak kalmaya devam etmektedir. Fakat termal ablasyon ve SBRT yöntemlerinin total eradikasyon başarısı yüksek olduğundan cerrahiye alternatif olarak görülmektedir (22). Cerrahide temiz cerrahi sınırlarla tümörü çıkarmak ana hedeftir. Sınırlı organ tutulumunda lokalize peritoneal tutulum da dahil olmak üzere standart tedavi olarak önerilmektedir (22, 34).

Termal ablasyon yöntemleri 3 cm ve altında olan tümörlerde cerrahi ile benzer kontrolü sağlamaktadır (34). Radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MWA) ve kriyoablasyon termal ablasyon yöntemlerindendir.

RFA; dokuda 50 derece üzerinde sıcaklık ile koagülasyon nekrozuna sebep olarak etkinliğini göstermektedir (52). BT rehberliğinde lokal/genel anestezi altında transtorasik işlem gerçekleştirilmektedir (Şekil 6). En sık görülen komplikasyon pnömotoraks olup hastaların %50'ye yakınında gelişmektedir (52). Akciğerde %9 ile %38 arasında RFA sonrası lokal tümör progresyonu bildirilmiştir. Tümör çapı 3 cm'den daha fazla olan veya kalp ve aortaya yakın lezyonlarda başarısı düşmektedir (52, 53). İnvaziv bir işlem olduğundan performansı, pulmoner fonksiyonları, kardiyak durumu kötü olan, lökosit sayısı düşük, koagülopatisi olan, diyabeti kontrolsüz olan ve akciğer dışındaki hastalığı kontrol edilemeyen hastalarda RFA önerilmemektedir (52).



Şekil 6: RFA sırasında elektrod (ok ucunda) ile nodül tedavi edilirken alınan görüntü (52)

(Çok panelli orijinal figürün tek paneli kullanılmıştır. Lisans: CC BY-NC 4.0)

MWA ise mikrodalga enerjisiyi kullanarak yine ısı ile hedefi tedavi etmektedir. Bu fark, RFA için bir sorun olan “ısı kaybı fenomeni” adı verilen damarda akan sıvı veya alveollerdeki hava hareketi nedeniyle ısı kaybının neden olduğu ablasyon zonu belirsizliği sorununu tamamen yok etmese de azaltarak daha geniş ve homojen ablasyon zonu sağlamaktadır (54). Bu durum ise MWA’ya RFA karşısında potansiyel bir avantaj sağlaması beklenmektedir. Bu avantajın sebebi mikrodalga enerjinin daha hızlı ısıtması ve daha yüksek derece ısı sağlamasıdır (55). Pulmoner KKK metastatik lezyonlarına MWA sonrası %10 ila %50 arasında lokal progresyon bildirilmiştir (56). Olası komplikasyonlar işlem prosedürünün benzerliği nedeniyle RFA ile benzer olarak pnömotoraks, plevral efüzyon, enfeksiyon, bronşiyal hemoraji ya da bronkoplevral fistül gibi komplikasyonlardır (52, 57).

Termal ablasyon yöntemleri arasında etkinlik farkı olmadığı bildirilmiştir (58). Lokal kontrol için ablasyon sınırının tümörsüz olması önemli olan faktördür. Fakat RFA’nın damar komşuluğundaki lezyonlarda etkinliği azalırken MWA’nın azalmadığı bildirilmiştir (58). Yine termal ablasyon yöntemlerinden olan lazer ablasyon ve kriyoablasyonda benzer prosedürlerle uygulanan minimal invaziv işlemler olup benzer lokal kontrol sonuçları bildirilmiştir (59, 60).

4.4.1. SBRT

SBRT; kranyum dışı bölgeye uygulanan, ışınları hedefe tam olarak odaklayıp yüksek dozda radyasyon sağlayan bir eksternal RT yöntemidir (61). Konvansiyonel RT gibi DNA hasarına neden olmasının yanında vasküler hasar oluşturarak hipoksi ile ve antitümör immüniteyi destekleyerek immünojenik etki ile de tümörisidal aktivite gösterir (62). SBRT ile hedefe yoğun ışın yüksek doğrulukta odaklanıp yüksek doz radyasyon sağlanırken hedef çevresinde hızlı doz düşüşü ile çevre dokular korunmaktadır. Yüksek dozda radyasyon,

konvansiyonel tedaviden farklı olarak, RT cihazının düzleştirici filtresiz (Flattening Filter Free – FFF) modu sayesinde yüksek doz hızı ile kısa sürede uygulanabilmektedir (61).

Oligometastatik hastalarda SBRT ile lokal tedavinin sağkalım katkısı bildirilmiştir (47). SBRT'nin oligometastatik KKK hastalarında metastatik odaklara lokal tedavi için kullanılması ile cerrahi ile benzer lokal kontrol oranları görülmektedir (63, 64). Bununla birlikte SBRT; noninvaziv, düşük toksisite profiline sahip, hastanede yatış gerektirmeyen, çok sayıda lezyonun aynı tedavi şemasında tedavisinin mümkün olduğu bir yöntem olması nedeniyle diğer lokal tedavilere göre daha uygulanabilir olarak değerlendirilmektedir. Uygun dozlarda SBRT uygulandığında 3 yıllık lokal kontrol oranı %85-86 olarak bildirilmiştir (64, 65).

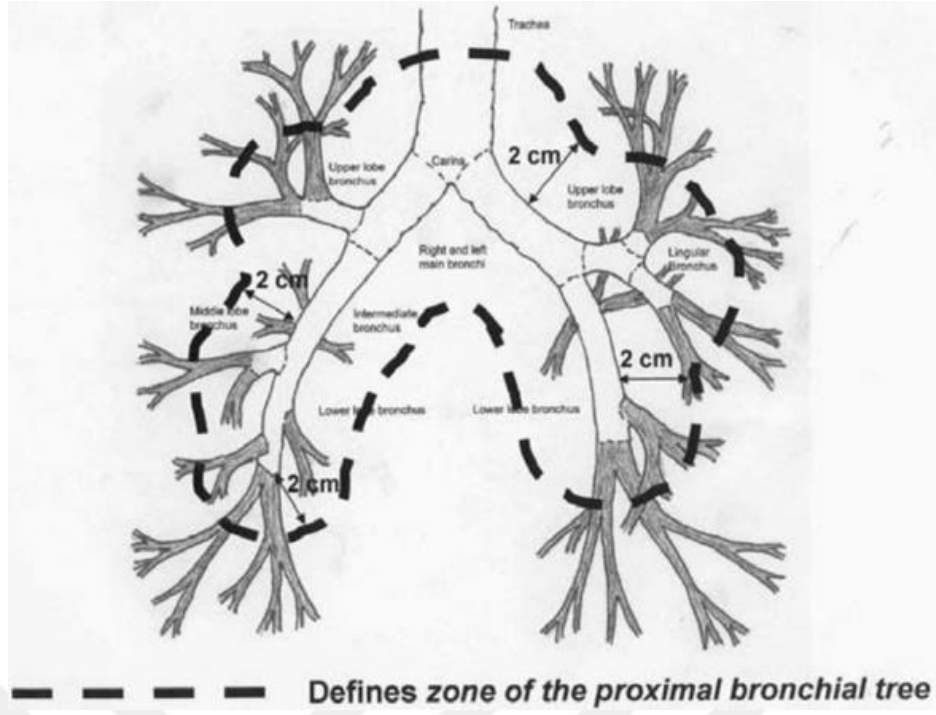
Oligometastatik ve oligoprogresif akciğer kanseri hastalarında metastatik odaklara SBRT kullanımı ile ilgili veriler çoğalmaktadır. Sistemik tedavi sonrası en fazla 5 odakta progresyon görülen KHDAA tanıılı hastalarda progresif odaklara SBRT ile progresyonsuz sağkalım katkısı görülmüştür (66). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) performansı iyi, 3-5 metastazı olan KHDAA tanıılı, ilk sıra sistemik tedavi sonrası progresyonu olmayan hastalar için primer tümöre definitif tedavi, ardından metastatik odaklara cerrahi ya da RT/SBRT ön planda olmak üzere lokal tedavi önermektedir (33). ASTRO/ESTRO rehberleri oligometastaz kavramı ile ilişkili oligorekürren, oligopersistan ve oligoprogresif tanımları yapmaktadır. Oligorekürren hastalık; aktif olarak sistemik tedavi almayan hastalarda limitli sayıda metastatik odağın büyümesi, oligoprogresif hastalık; aktif sistemik tedavi alan hastada limitli sayıda metastatik odağın progrese olması ya da yeni metastatik odak çıkması, oligopersistan hastalık ise sistemik tedavi altında limitli sayıda metastatik odağın stabil kalması ya da parsiyel yanıt vermesi olarak tanımlanmaktadır (67). Aynı rehber 5 metastaza kadar olan oligometastatik/oligorekürren/oligopersistan/oligoprogresif hastalıkta eğer bütün metastatik odaklara güvenli bir lokal tedavi mümkünse multidisipliner konsey kararı ile definitif lokal tedavi önermektedir. Lokal tedavi olarak RT ve/veya cerrahi önerilirken çoklu organ tedavisi gerekiyorsa ve sistemik tedavi kesintisinin minimal olması klinik öncelik taşıyorsa RT; moleküler testler için doku örnekleme gerekiyorsa cerrahi önerilmektedir. Tedavi sıralaması olarak öncelik sistemik tedaviye verilmiş, semptomatik olan hastalarda lokal tedavinin öne geçebileceği belirtilmiştir. Tedavi şemasının hastalık yükü ve yerleşimine bağlı olarak SBRT ya da hipofraksiyone RT ya da konvansiyonel RT olabileceği, tedavi dozu olarak 75 Gy'in üzerinde biyolojik etkin doz (BED₁₀) ile yeterli lokal kontrol sağlanacağı belirtilmiştir (67).

Yeterli lokal kontrolün sağlanması için gerekli BED₁₀ değerinin primer akciğer kanseri için en az 100 Gy olması önerilmektedir (68, 69). Klinikte özellikle tümör yerleşimine bağlı olarak farklı doz fraksiyonasyon şemaları tercih edilmektedir. Kanada Radyasyon Onkolojisi Derneği (CARO) akciğer SBRT şema önerileri ile karşılık gelen BED₁₀ değerleri Tablo 4'te mevcuttur (70).

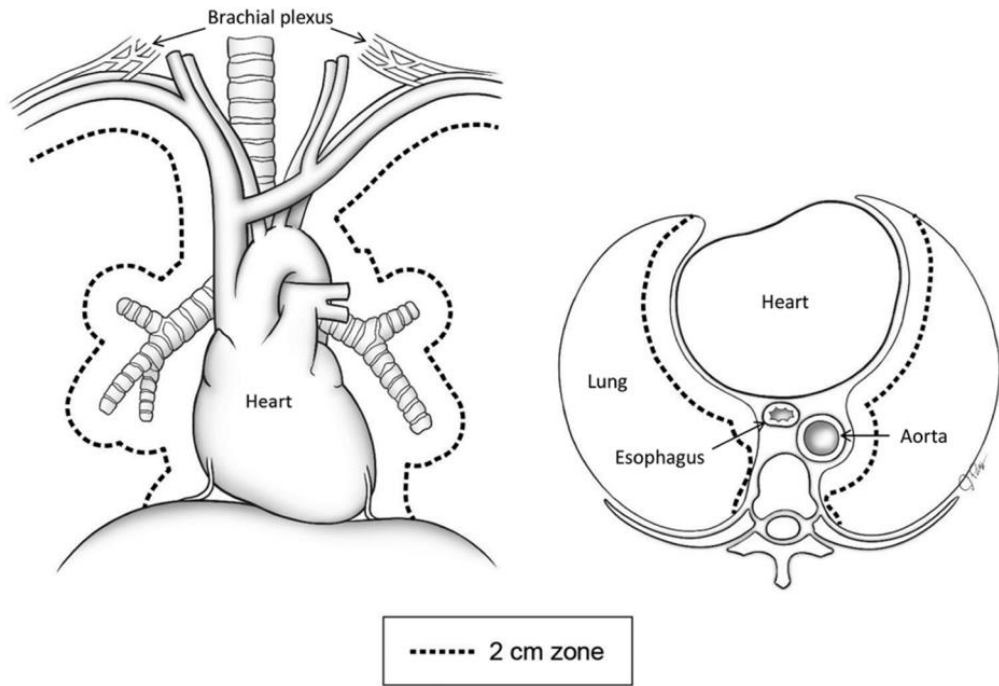
Tablo 4: CARO SBRT doz fraksiyon şeması önerileri (70)

Doz (Gy)	Fraksiyon	BED ₁₀ (Gy)
60	8	105
50	5	100
48	4	106
54-60	3	151-180
34	1	150

Pulmoner SBRT tedavi planlamasında tümörün yerleşimi olası toksisiteler için önemlidir. Tümör yerleşimi periferik, santral ve ultrasantral olarak kategorize edilmektedir. Santral yerleşim için de farklı tanımlamalar mevcuttur. Radyasyon Tedavi Onkoloji Grup (RTOG) 0236 çalışmasında distal 2 cm trakea ile karina, ana bronşlar ve lobar bronşların oluşturduğu proksimal bronşiyal ağaç (PBT) olarak adlandırılan bölgenin 2 cm çevresi santral bölge olarak tanımlanmış ve bu bölgede yerleşim gösteren tümörler için SBRT ile ciddi toksisitelerin fazla olduğu belirtilmiştir (41, 71) (Şekil 7). RTOG 0813 çalışmasında ise bu tanımlamaya mediastinal ya da perikardiyal plevraya temas eden tümörler de dahil edilmiştir (72). Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği (IASLC) ise santral yerleşimi proksimal bronşiyal ağaç, özofagus, kalp, frenik sinir, brakiyal plexus, majör damarlar, spinal kord ve rekürren larengeal sinir yapılarının 2 cm çevresi olarak tanımlamaktadır (73) (Şekil 8).



Şekil 7: RTOG 0236 çalışmasında tanımlanan santral tümör lokalizasyonu şematik gösterimi
Görsel, RTOG 0813 protokolünden alınmıştır (41, 74)

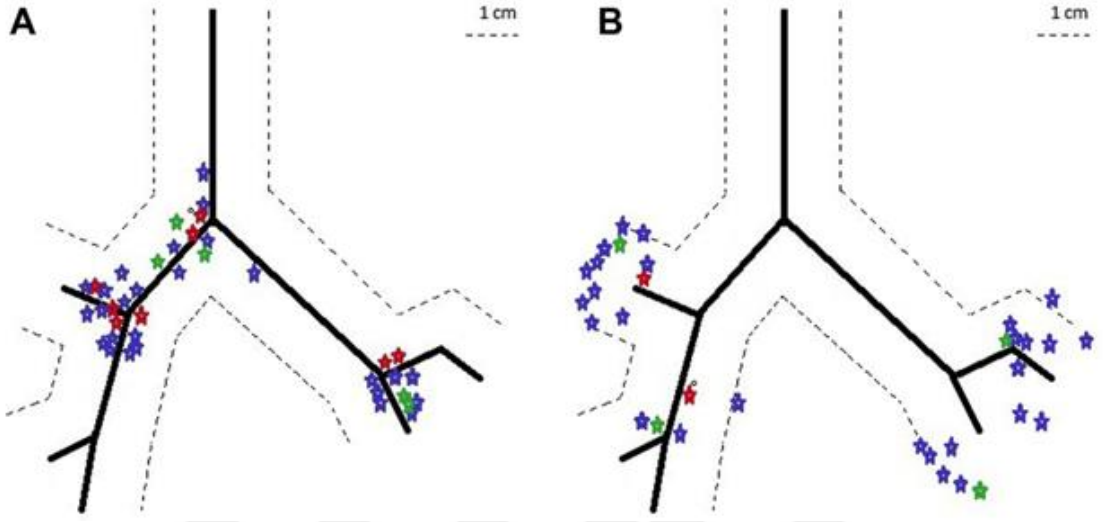


Şekil 8: IASLC santral lokasyon tanımı (73)

(Yeniden kullanım için CCC RightsLink izni alınmıştır. İzin no: 6050871271674, Sümeyra Öz adına)

Santral tümörlerde tedavi toksisitesinin fazla olmasının anlaşılmasıyla birlikte bu grubun toksisite gelişimi açısından heterojen olduğu farkedilmiştir. HILUS çalışmasında proksimal bronşiyal ağacın 1 cm çevresi ultra-santral lokasyon olarak tanımlanmıştır (Şekil 9). Bu

çalışmada ultra-santral lokasyondaki tümörlerin tedavisi sonrası %15 hastada tedavi ilişkili olduğu düşünülen toksisiteye sekonder ölüm görülmüştür (75). Bir diğer ultra-santral çalışması olan SUNSET'te ise PTV'nin bronşiyal ağaç, özofagus, pulmoner arter ve venler ile kesiştiği lezyonları ultra-santral olarak tanımlamaktadır (76). Farklı çalışmalarda farklı tanımlamalar mevcut olsa da ultra-santral yerleşim için en çok tercih edilen tanım hedef hacmin PBT veya mediastinal yapılar ile kesişmesidir (77).



Şekil 9: HILUS çalışması ultra-santral lokasyon tanımı (75)

(Orijinal şekil değiştirilmeden alınmıştır. Lisans: CC BY 4.0)

Akciğer nodülünün yerleşimi SBRT toksisitesi ile yakından ilişkilidir. Timmerman'ın yayınladığı ve 60-66 Gy/3fx tedavi şemasının kullanıldığı faz 2 çalışmada santral yerleşim gösteren tümörlerde toksisitenin 11 kat arttığı gözlenmiştir (71). RTOG 0813 çalışmasında santral yerleşim gösteren lezyonlar 5 fraksiyon ile tedavi edildiğinde doz kısıtlayıcı toksisite 5 hastada görülmüş, maksimum tolere doz 12 Gy/fx olarak bildirilmiş ve iki yıllık lokal kontrol oranı %87.9 olarak hesaplanmıştır (72). HILUS çalışmasında PBT'nin 1 cm yakınındaki lezyonların (Şekil 9) 7 Gy X 8 fx SBRT tedavisi ile 10 hastada toksisiteye bağlı ölüm izlenmiştir. Bunların 8 tanesinde tümör; ana bronşlar ya da trakeanın 1 cm yakınında olup, 2 yıllık lokal kontrol oranı ise % 83 olarak bildirilmiştir (75). Ultra-santral tümörlerde beklenen derece 5 toksisite oranı %4; 2 yıl lokal kontrol oranı ise %89 olarak bildirilmiştir (77). Periferik KHDAK tümörlerde ise 4 fx ile tedavi sonucunda derece 3 ve üzeri toksisite oranı yaklaşık %3 olarak bildirilmiştir (78).

4.5. Solunum Kontrol Yöntemleri (79)

SBRT uygulaması sırasında karaciğer ve akciğer gibi hareketli organlarda hareket kontrolü hedef hacmi doğru tedavi edebilmek ve riskli organları korumak için gereklidir. Solunum kontrolü uygulanmadan bu organlara uygulanan SBRT ile lokal kontrol oranlarının düştüğü bilinmektedir (80). Önerilen solunum kontrol yöntemleri:

- Hareketi kapsayan yöntemler
- Solunum kapılı yöntemler
- Nefes tutma yöntemleri
- Zorlu yüzeyel solunum
- Respirasyon ile senkronize yöntemler şeklinde sınıflandırılabilir (79).

4.5.1. Hareketi Kapsayan Yöntemler

• Yavaş BT: BT tarayıcı çok yavaş açılıp beraberinde birden çok BT görüntü alınmasını sağlayarak solunumun birçok faz görüntüsünü kaydeder. Tedavi ve görüntüleme arasında solunumsal hareket değişeceğinden ek marjın gereklidir. Çözünürlük harekete bağlı olarak düşeceğinden bulanıklaşma olur. Mediasten ya da göğüs duvarı invaze olan lezyonlarda önerilmemektedir (79).

• İnspirasyon-ekspirasyon nefes tutma sırasında BT simülasyon: Hastanın nefes alma ve verme sırasında nefesini tutabilme yeteneğine bağlıdır. Fazla zaman alır. İki görüntüde ekstra konturlama ve füzyon gereklidir (79).

• 4D/Solunum ile korele BT simülasyon (4D/BT): Hasta normal nefes alırken çekim yapıldığından hasta konforu iyidir. Solunum sırasında yüksek kalite BT verisi sağlar. Bir dakikalık tarama süresinde elde edilir. Bulanıklaşma mevcuttur. Görüntü alınırken olan solunumsal varyasyonlardan etkilenir (79).

4.5.2. Solunum Gating Yöntemler

Solunum döngüsünün belli bir bölümünde -gate- RT uygulanan yöntemlerdir. Solunum hareketi internal ya da eksternal bir belirteç ile takip edilerek RT verilecek aralığın solunumsal döngünün hangi aşamasında ya da ne kadar genişlikte olacağına karar verilir. RT belli

aralıklarda verileceğinden tedavi süresi diğer yöntemlerden uzundur. İki şekilde solunum hareketi tanımlanır (79):

- Yer değiştirme: Solunumsal işaretin yer değiştirmesi solunumun iki ucuna (inspirasyon ve ekspirasyon) göre rölatif kapı yerini belirler. Solunum sinyali relatif solunum pozisyonları arasında iken RT uygulanır.

- Faz: Periyodisite gösteren solunum sinyalinden bir algoritma tarafından hesaplanır. Önceden planlanmış bir faz penceresi içinde iken RT uygulanır.

Kullanılan solunum işareti beden içi ve dışında olmak üzere iki çeşitte sınıflandırılır (79).

- Eksternal solunum işareti: Non-invazivdir, kolay uygulama sağlar. Düzensiz solunumda zorlaşır.

Örn; gerçek zamanlı pozisyon takip sistemi (*Real-time position management, RPM*) - Varian

- İnternal solunum işareti: 2 mm altın küre referans işaretleri bronkoskopik ya da perkütan olarak hedef tümörün içine/yanına implante edilir. Çoklu görüntü alınarak referans işaretleri takip edilir. İşaretler simülasyondakine benzer bir pozisyonda iken (kabul edilen bir aralıkta) RT verilir. Hastanın yaklaşık 45 dk masada kalması beklenmektedir.

Örn; gerçek zamanlı tümör takip sistemi (79)

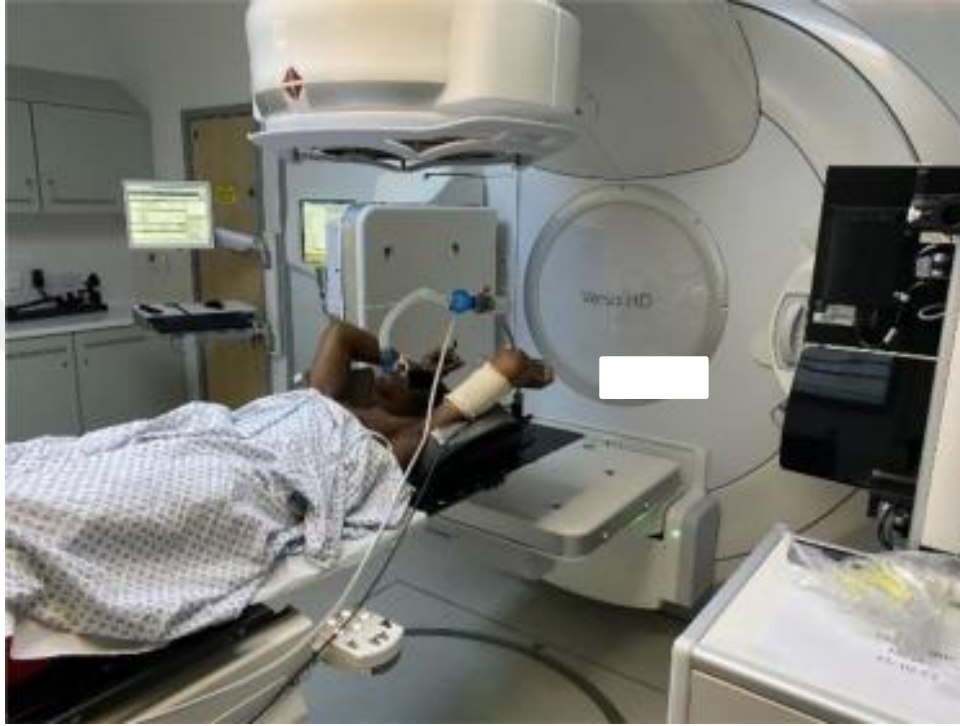
4.5.3. Nefes Tutma Yöntemleri

Akciğer kanseri radyoterapisi gibi meme kanseri radyoterapisinde de kullanılır. Meme kanserinde inspiyum ile kalp arka ve aşağıya çekildiğinden kalp ve akciğer dozlarını düşürür. Derin inspiyum nefes tutma yöntemi, solunumsal hareketi düşürmesi yanında iç anatomiye genellikle kritik organları koruyacak şekilde değiştirdiğinden torasik tümör RT tedavisinde faydalıdır. Fakat her hastanın nefes tutması mümkün olmamakla birlikte nefes tutabilen hastalar için de yorucu olabilmektedir (79).

- Spirometre ilişkili hastanın gönüllü nefes tutması: Hasta gönüllü olarak spirometreye soluyarak nefes tutar. Burun bir klipsle kapatılır. Terapist, hastanın nefes alıp tutmasını yönetir

ve hedef nefes tutma miktarına ulaşıldığında RT'yi başlatıp bu aralık aşıldığında tedaviyi durdurmakla görevlidir. Hasta uyumu ve tekrarlanabilirliği düşüktür (79).

- Aktif nefes kontrol (ABC): Hasta gönüllü nefes alırken daha önce belirlenen bir akciğer hacmine ulaşıldığında aktifleşen ve hastanın nefesini belli bir süre tutmasını sağlayan spirometre ilişkili bir aparat kullanılır (Şekil 10). Spirometre ile solunum takip edilir (79).



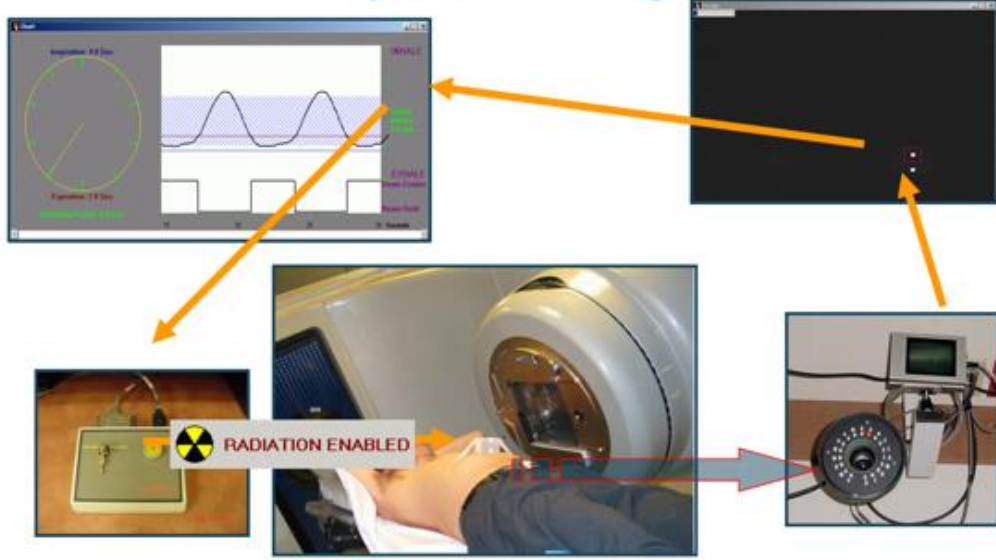
Şekil 10: ABC aparatı ile hasta tedavi hazırlığı (81)

(Yeniden kullanım için CCC RightsLink izni alınmıştır. İzin no:6050810040520, Sümeyra Öz adına)

- Solunum monitörizasyonu olmadan gönüllü nefes tutma: Hasta kendi isteği ile nefesini tutar. Elindeki anahtara basarak RT'nin başlamasını sağlar. Anahtarı serbest bıraktığında tekrar RT'yi durdurur. Hasta anlayışına bağlı olan bir yöntemdir. Ayrıca bazı hastaların nefes alma ve tutma algısında yanılabilir (79).

- Solunum monitörizasyonu ile gönüllü nefes tutma: Hasta gönüllü olarak nefes alır ve tutar. RPM sistem ile bu yöntem uygulanabilir. Hastanın solunumu ve verilen dozu RPM Sistem ile kontrol edilir. Nefes tutma seviyesi belirlenen aralığın dışına çıktığında RT otomatik olarak durur. Hastanın gönüllü nefes almasını ve tutmasını gerektirir. Simülasyon ve tedavi faz kapılı yöntemlere göre non-invaziv, daha kolay ve kısa olması yanında solunumun monitörize edilmesi ve belirlenen aralığın dışında ışının otomatik olarak durması avantajlarındandır (79) (Şekil 11).

RPM System Diagram



Şekil 11: RPM sistem ile DIBH tedavi (82)

(Orijinal şekil değiştirilmeden alınmıştır. Görsel kullanım izni alınmıştır.)

4.5.4. Zorlu Yüzeysel Solunum

Abdominal Kompresyon yapan bir çerçeve ile abdominal basıncı artırarak diyafram hareketlerini kısıtlamak amaçlanır (Şekil 12). Bu sayede yüzeysel solunum devam ederken derin solunum engellenmiş olur (79).



Şekil 12: Abdominal Kompresyon Yöntemi (83)

(Orijinal şekil değiştirilmeden alınmıştır. Lisans: CC BY 3.0)

4.5.5. Respirasyon ile Senkronize Yöntemler

Tümörün değişen pozisyonu takip edilerek radyasyonu dinamik olarak yeniden konumlandırılır. Gerçek zamanlı tümör takip yöntemi bu şekilde uygulanmaktadır. İnvaziv yöntemlerle yerleştirilen internal belirteçler aracılığı ile takip yapılır (79).

4.6. Akciğer SBRT Tedavisi İçin Hedef Hacim Tanımlamaları

Gros tümör hacmi (GTV); makroskopik, görüntüleme yöntemleri ile görülen hastalık hacmidir. DIBH yönteminde simülasyon BT'de konturlanır. FB/4D yöntemde *maximal intensity project* (MIP)'ta konturlanması ve solunum fazlarında kontrol edilmesi önerilmektedir. Solunum fazlarında gerekli modifikasyonlar yapılmasıyla internal hareket marjı dahil edilmiş olup internal gros tümör hacmi (iGTV) oluşmaktadır. Klinik hedef hacmi (CTV) mikroskopik hastalığı kapsar ve GTV/iGTV'ye 0-2 mm marj verilerek meydana getirilir. Akciğer SBRT tedavilerde çoğunlukla CTV marjı kullanılmamaktadır. Planlama hedef hacmi (PTV) ise hasta *set-up* hatalarını telafi etmektedir. PTV oluşturmak için gerekli marj tedavi uygulanan klinikler tarafından belirlenmekle birlikte solunum kontrol yöntemi kullanılarak hedef hacimler belirlendiğinde çoğunlukla 3-5 mm marj ile oluşturulmaktadır (78, 84, 85).

4.7. Akciğer SBRT Tedavisi İçin Risk Altındaki Organlar

Sahip olduğu radyasyon duyarlılığına bağlı olarak tedavi planlamasını ve/veya reçete edilen dozu önemli ölçüde etkileyebilecek normal dokular risk altındaki organ (OAR) olarak adlandırılır (86). OAR ilgili organın fonksiyonel düzenlenmesine göre paralel ve seri olmak üzere 2 gruba ayrılır. Paralel organ tüm fonksiyonel alt birimlerin aynı görevi yaptığı ve organın fonksiyonunu bu alt birimlerin fonksiyonlarının toplamının oluşturduğu; seri organlar ise tek alt birimin hasar görmesinin tüm organ fonksiyon bozukluğu olarak kliniğe yansıdığı organlardır (87). SBRT tedavisi planlanırken tüm radyoterapi planlamalarında olduğu gibi çevre doku ve organların RT sekonder hasar görmemesi ana amaçlardan biridir. Bu amaçla hedef lezyonun bulunduğu organa ve tercih edilen fraksiyonasyon şemasına göre OAR doz kısıtlamalarına dikkat edilmelidir. Doz sınırlaması paralel dokular için minimum kritik doku hacmi için belirlenen eşik dozdan düşük veya eşit alması, seri organlar için ise eşik doza eşit veya daha yüksek doz alabilecek kritik maksimum doku hacmi önerileri ile yapılmaktadır (88). Tablo 5-10'da 1-5 ve 8 fraksiyonluk SBRT şemaları için risk altındaki organ doz sınırlama önerileri mevcuttur (89).

Tablo 5: Timmerman'ın 1 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri (89)

Doku/Organ	Hacim (cm ³)	Max Doz (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Özofagus	<5	20	24
Brakial pleksus	<3	13.6	16.4
Kalp/perikardium	<15	16	22
Büyük damarlar	<10	31	37
Trakea ve büyük bronşlar	<4	27.5	30
Bronş, küçük havayolları	<0.5	17.4	20.2
Kosta	<5	28	33
Paralel Doku	Kritik Hacim (cm³)	Kritik Hacim Doz Max (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Akciğer (sağ ve sol)	1500 (Erkekler) / 950 (Kadınlar)	7.2	

Tablo 6: Timmerman'ın 2 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri (89)

Doku/Organ	Hacim (cm ³)	Max Doz (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Özofagus	<5	24.3	28.3
Brakial pleksus	<3	17.8	21.2
Kalp/perikardium	<15	20	26
Büyük damarlar	<10	35	41
Trakea ve büyük bronşlar	<4	34.5	38
Bronş, küçük havayolları	<0.5	21.6	25.1
Kosta	<5	34	41.5
Paralel Doku	Kritik Hacim (cm³)	Kritik Hacim Doz Max (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Akciğer (sağ ve sol)	1500 (Erkekler) / 950 (Kadınlar)	9.4	

Tablo 7: Timmerman'ın 3 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri (89)

Doku/Organ	Hacim (cm ³)	Max Doz (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Özofagus	<5	27.9	32.4
Brakial pleksus	<3	22	26
Kalp/perikardium	<15	24	30
Büyük damarlar	<10	39	45
Trakea ve büyük bronşlar	<5	39	43
Bronş, küçük havayolları	<0.5	25.8	30
Kosta	<5	40	50
Paralel Doku	Kritik Hacim (cm³)	Kritik Hacim Doz Max (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Akciğer (sağ ve sol)	1500 (Erkekler) / 950 (Kadınlar)	10.8	

Tablo 8: Timmerman'ın 4 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri (89)

Doku/Organ	Hacim (cm ³)	Max Doz (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Özofagus	<5	30.4	35.6
Brakial pleksus	<3	24.8	29.6
Kalp/perikardium	<15	28	34
Büyük damarlar	<10	43	49
Trakea ve büyük bronşlar	<5	42.4	47
Bronş, küçük havayolları	<0.5	28.8	34.8
Kosta	<5	43	54
Paralel Doku	Kritik Hacim (cm ³)	Kritik Hacim Doz Max (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Akciğer (sağ ve sol)	1500 (Erkekler) / 950 (Kadınlar)	12	

Tablo 9: Timmerman'ın 5 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri (89)

Doku/Organ	Hacim (cm ³)	Max Doz (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Özofagus	<5	32.5	38
Brakial pleksus	<3	27	32.5
Kalp/perikardium	<15	32	38
Büyük damarlar	<10	47	53
Trakea ve büyük bronşlar	<5	45	50
Bronş, küçük havayolları	<0.5	32	40
Kosta	<5	45	57
Paralel Doku	Kritik Hacim (cm ³)	Kritik Hacim Doz Max (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Akciğer (sağ ve sol)	1500 (Erkekler) / 950 (Kadınlar)	12.5	

Tablo 10: Timmerman'ın 8 fraksiyon SBRT için riskli organ doz sınırlama önerileri (89)

Doku/Organ	Hacim (cm ³)	Max Doz (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Özofagus	<5	36.8	43.2
Brakial pleksus	<3	32.8	39.2
Kalp/perikardium	<15	34.4	40
Büyük damarlar	<10	55.2	62
Trakea ve büyük bronşlar	<5	50	56
Bronş, küçük havayolları	<0.5	38.4	48.8
Kosta	<5	50	63
Paralel Doku	Kritik Hacim (cm ³)	Kritik Hacim Doz Max (Gy)	Max Nokta Dozu (Gy)
Akciğer (sağ & sol)	1500 (Erkekler) / 950 (Kadınlar)	14.4	

4.8. SBRT Yan Etkiler (90)

4.8.1. Santral Tümör Tedavisinde Görülenler

4.8.1.1. Santral Hava Yolu Toksisiteleri

Santral hava yollarına yakın olan santral/ultrasantral yerleşimli tümörlerin tedavisinde görülebilmektedir. Bronşial duvarda radyasyon hasarına sekonder fibrozis ve stenozis görülebilmektedir (90). Geç dönem toksisitesi olarak ortaya çıkar. Atelektazi, bronşiyal nekroz ve ölümcül hemoptiziye neden olabilir (90). Atelektazi, bronşiyal ağaca yakın tümörlerde %24 oranında görüldüğü bildirilmiştir (91). Ölümcül hemoptizi ortalama 15 ayda (2-22 ay) HILUS çalışmasında 8/65 hastada gözlenmiştir (75).

4.8.1.2. Özefageal Toksisite

Yine santral lokasyonlu tümörlerin tedavisinde görülmektedir. Hafif özefajit, daralma, perforasyon ve trakeoözefageal fistül şeklinde ilerleyebilmekte ve adjuvan kemoterapi toksisite riskini artırabilmektedir (90).

4.8.1.3. Vasküler Hasar

Damarsal yapılar radyorezistan olarak bilinir fakat özellikle reirradiasyon durumunda ciddi toksisisteye yol açabilmektedir. Aort ile ilişkili rüptür, anevrizma ve diseksiyon görülebilir. Nadir rastlanan bir yan etkidir. Görece daha küçük damar toksisitesine sekonder hemoptizi ve pulmoner hemoraji daha sıklıkla görülmektedir (90). Major kavitasyonun olması ve yassı hücreli karsinom histoloji fatal pulmoner hemoraji ile ilişkisi gösterilmiştir (92).

4.8.2. Periferik Tümör Tedavisinde Görülenler

4.8.2.1. Göğüs Duvarı Toksisitesi

SBRT'ye sekonder göğüs duvarı toksisiteleri göğüs duvarı ağrısı ve kosta kırığı olmak üzere iki ana başlıkta görülmektedir (93). Bahsedilen toksisiteler genellikle konvansiyonel RT sonrası bildirilmeyen, SBRT/hipofraksiyonasyonla daha fazla ilişkili olduğu düşünülen toksisitelerdir. Geç toksisiteler içinde kategorize edilmektedir. Göğüs duvarı toksisitesi periferik sinir hasarına bağlı olduğu düşünülürken hipoestezi, parestezi, güçsüzlük ve ağrı

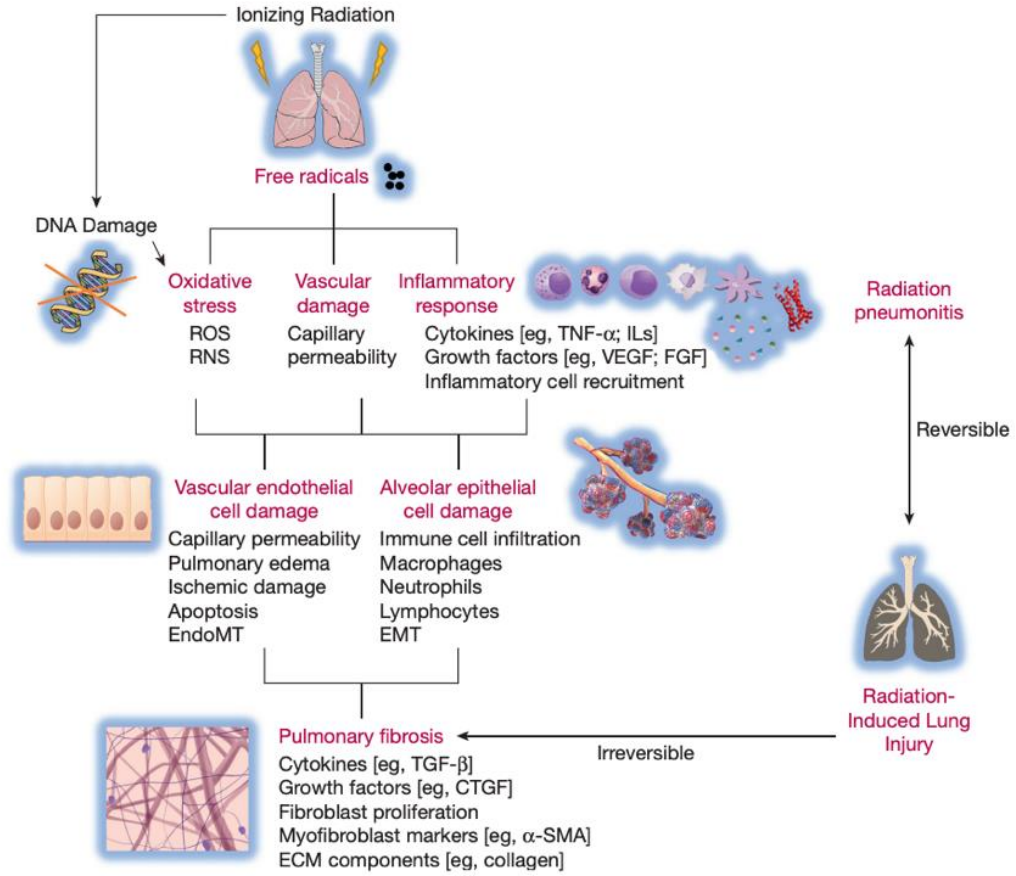
semptomlarından biri ya da birkaçı ile kliniğe yansımaktadır (93). SBRT sonrası ortalama 7 ay (1-32 ay) arasında ortaya çıkar (94). Hafif orta şiddette olabilir. Kosta kırığı ise klinik semptom vermeyebilir. SBRT sonrası 7 ila 40 ay arasında tanı alır (95). Göğüs duvarı ağrısı ve kosta kırığı sırası ile SBRT ile tedavi edilen hastaların %9 ve %5'inde meydana geldiği bildirilmiştir (93).

4.8.2.3. Spontan Pnömotoraks

Nadir görülür. Muhtemel sebebi hava sıkışmasına bağlı alveolar alan rüptürü ve RT ilişkili fibrozis alanlarının subplevral bleblerde rüptüre neden olması şeklinde düşünülmektedir (96).

4.8.3. Radyasyon İlişkili Akciğer Hasarı

Radyasyon ilişkili akciğer hasarı (RİAH) RT/SBRT sonrası akciğer parankim toksisitesini tariflemektedir (97). Hem periferik hem de santral yerleşimli tümörlerin tedavisinde gözlenmektedir. SBRT sonrası ilk 6 ayda görülen RİAH pnömoni olarak adlandırılır ve akut-subakut yan etkidir. Altı aydan sonra görülen RİAH ise fibrozisi ifade eder ve geç dönem akciğer parankim toksisitesidir (5). Patogenezinde pulmoner hücre hasarı ve anormal proinflatuar sitokin salınımı suçlanmaktadır (98). Radyasyon ilişkili akciğer hasarında görülen patolojik değişiklikler erken faz, orta faz (akut pnömoni) ve geç faz (fibrozis) olmak üzere 3 fazda açıklanmıştır (97). Radyasyon maruziyeti sonrası ilk olarak kapiller permeabilite artışı ile pulmoner ödem gelişir. Pnömositlerin hasarı sonucunda sürfaktan kaybına bağlı olarak alveolar eksüdasyon meydana gelir. Bu fazda kliniğe ve/veya radyolojiye yansıyan bulgular olmadığından latent faz olarak da adlandırılır (97). Hasarlı hücrelerden salınan proinflatuar sitokinlerin etkisi ile inflammatuar hücrelerin aktifleşmesi akut pnömoni fazını oluşturmaktadır (99). Bu fazdan sonra başlayan geç fazda yine akciğer hücreleri ve makrofajlardan salınan sitokinler, özellikle dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-B), büyüme faktörleri etkisi ile gelişen patolojik tamir sürecinde kolajen sentezi artarak akciğer elastikiyetini azaltacak şekilde fibrozis meydana gelmektedir (97) (Şekil 13).



Şekil 13: Radyasyon ilişkili akciğer hasarı fazları (97)

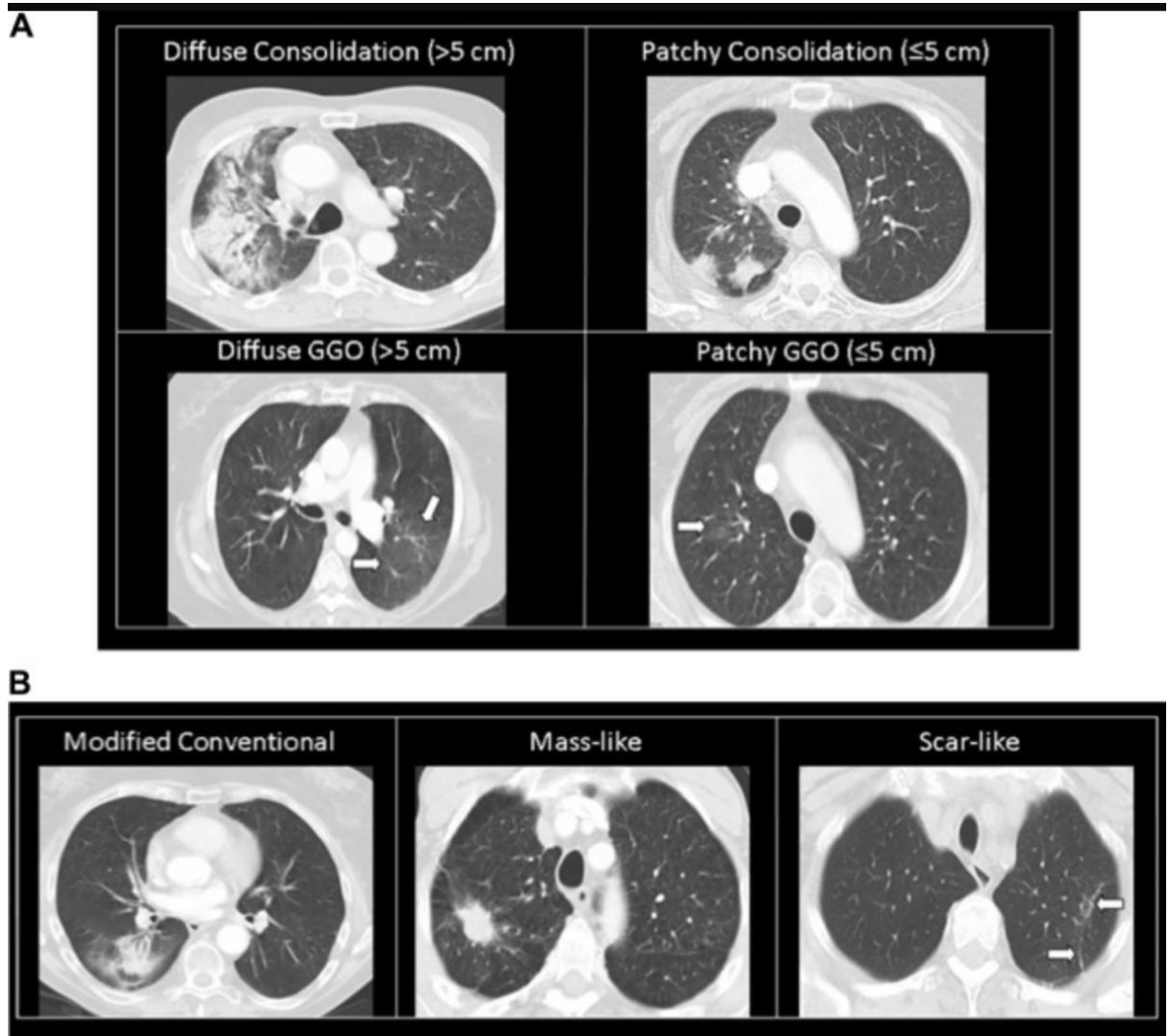
(Yeniden kullanım için CCC RightsLink izni alınmıştır. İzin no: 6071510753920, Sümeyra Öz adına)

4.8.3.1. Radyasyon Pnömoniti

Radyasyon pnömoniti; akut-subakut olarak 1-6 ay arasında, sıklıkla radyoterapiyi takip eden ilk 3 ay içinde görülen akciğer toksisitesidir (97, 100). Semptomatik RİAH SBRT hastalarında konvansiyonel RT'ye göre daha düşük oranda gelişmektedir. Bu durum tedavi edilen hacmin daha küçük olması ve çevre akciğer dozunun daha düşük olması ile açıklanmaktadır. SBRT sonrası semptomatik RT pnömonisi görülme oranı %3 ila %28 arasında bildirilmiştir (78, 101-103). Semptomlar yorgunluk, kuru öksürük, dispne ve düşük derece ateşten oluşmakta olup tanı klinik tablo ile konmaktadır (98, 100). Diğer akut enfeksiyon, tümör progresyonu, pulmoner ya da kardiyolojik kronik hastalık alevlenmesi, pulmoner emboli, sistemik ajanlara bağlı pnömoni gibi sebeplerin dışlanması tanıda önemli yeri vardır (104). Laboratuvar bulgularından beyaz küre sayısı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri enfektif pnömoni ile benzer olduğundan ayırıcı tanıda faydalı olmazken prokalsitonin düzeylerinin radyasyon pnömonisinde enfektif pnömoniyeye göre daha düşük düzeylerde kaldığı bilinmektedir (105).

Hastaların önemli bir kısmında kliniğe yansımayan radyolojik parankimal değişiklikler görülmektedir. SBRT sonrası akut parankimal değişiklikler hastaların %54 ila 79%'unda bildirilmiştir (5). Tanımlanan radyolojik akut değişiklikler şu şekildedir (106, 107) (Şekil 14):

- Diffüz konsolidasyon: Uzun çapı > 5 cm olan konsolidasyon yanıtı.
- Yamalı konsolidasyon: Uzun çapı ≤ 5 cm olan konsolidasyon yanıtı.
- Diffüz buzlu cam opasite: Uzun çapı > 5 cm buzlu cam opasitesi (BCO) yanıtı.
- Yamalı buzlu cam opasite: Uzun çapı ≤ 5 cm olan buzlu cam opasitesi (BCO) yanıtı.
- Yok: Akut dönemde dansite değişikliği yok.



Şekil 14: SBRT sonrası akut (A; sağ-üst: yamalı konsolidasyon, sol-üst: diffüz konsolidasyon, sağ-alt: yamalı BCO, sol-alt: diffüz BCO) ve kronik (B; soldan sağa sırası ile modifiye konvansiyonel, kitle benzeri ve skar benzeri) radyolojik değişiklikler (107)

(Yeniden kullanım için CCC RightsLink izni alınmıştır. İzin no: 6071520230933, Sümeyra Öz adına)

4.6.3.2. Radyasyon Fibrozisi

SBRT sonrası kronik değişiklikler hastaların %80 ila %100'ünde izlendiği bildirilmiştir (5). Bildirilen kronik değişiklikler (107, 108);

- Modifiye konvansiyonel patern (MKP): konsolidasyon, hacim kaybı ve bronřektazi
- Kitle benzeri fibrozis: iyi sınırlı fokal konsolidasyon
- Skar benzeri fibrozis: tümör bölgesinde hacim kaybıyla ilişkili lineer opasite şeklinde sıralanmaktadır (şekil 14).



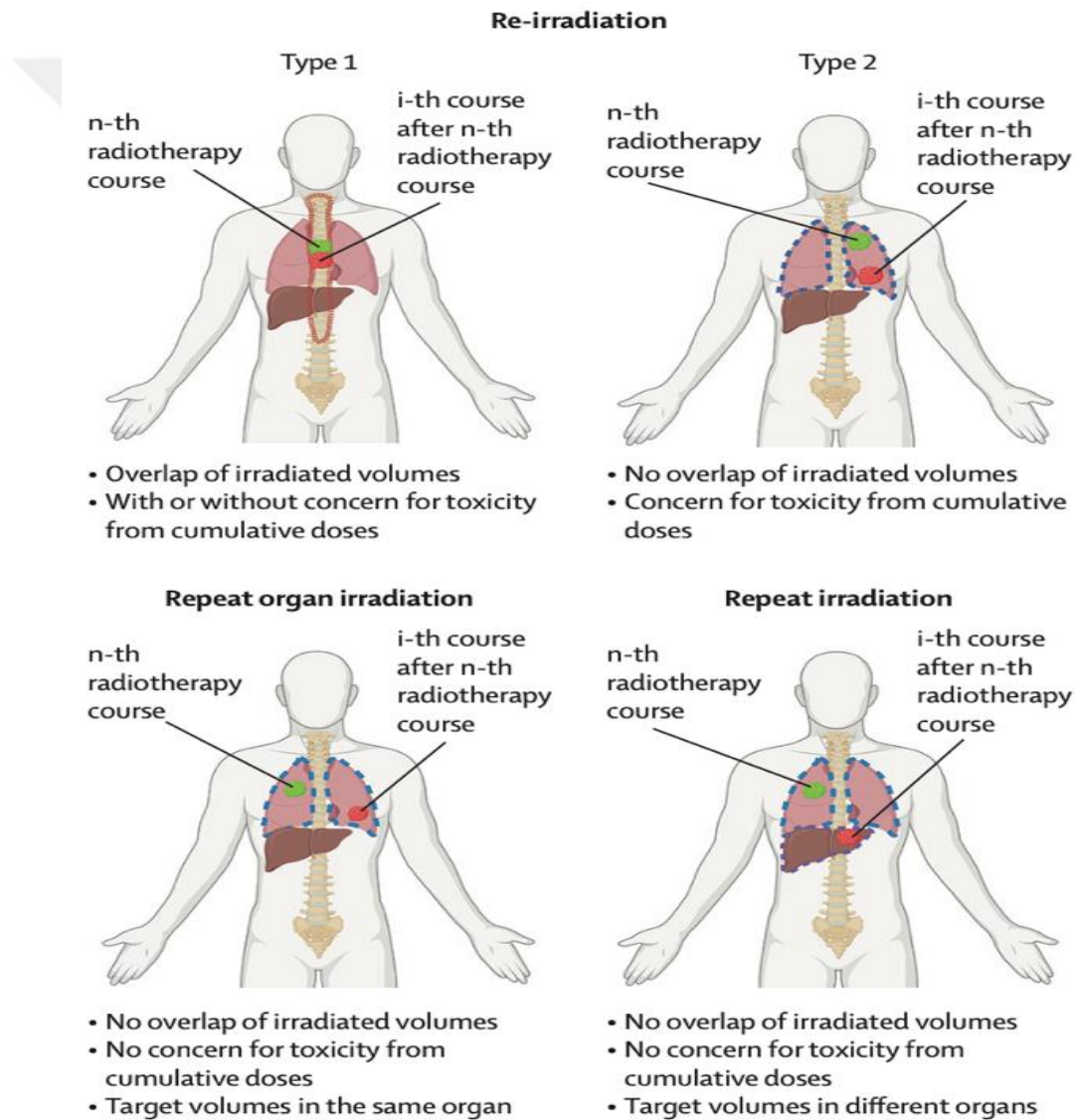
5. GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2020 ile Şubat 2024 tarihleri arasında merkezimizde akciğer SBRT uygulanan hastalar incelendi. İlk bölümde iki yöntem arasındaki dozimetrik fark karşılaştırılması için DIBH ve FB/4D BT simülasyon görüntüleri mevcut olup çoklu hedef akciğer SBRT uygulanan hastalar incelendi. *Varian* RPM sistemi kullanılarak FB/4D BT ve DIBH BT olmak üzere oluşturulan iki farklı simülasyon görüntüsü planlama sürecinde kullanıldı. Gros tümör hacmi (GTV); DIBH simülasyonda görülen tümör hacmi olarak, 4D simülasyonda ise tek faz BT’de görülen tümör hacmi olarak konturlandı. Tedavi hacmi oluşturmak için 4D simülasyonda tüm solunum fazlarında tümör hacmi konturlanarak *internal gros tümör hacmi* (iGTV) oluşturuldu. Planlama hedef hacmi (PTV) ise DIBH’da GTV’ye, FB/4D simülasyonda ise iGTV’ye bütün hastalarda ve tüm yönlerde 5 mm marj verilerek oluşturuldu. Planlama reçete dozu 5 fraksiyonda, her fraksiyonda 10 Gy olacak şekilde toplamda 50 Gy olarak belirlenip uygun hastalarda hem DIBH hem de FB/4D simülasyon BT görüntüleri kullanılarak yeniden SBRT planlama yapıldı. Bu görüntüler kullanılarak, *Eclipse* tedavi planlama sisteminde ark tekniği ile koplanar planlama yapıldı. Anizotropik Analitik Algoritma (*Anisotropic Analytical Algorithm-AAA*) hesaplama algoritması ile 6 MV FFF demetleri kullanıldı. Tedavi planları PTV sarış, akciğer dozu ve PTV’ye yakın organ dozuna göre optimize edildi. Tümör, akciğer ve diğer riskli organların dozimetrisi incelendi. PTV (cm³), V_{%100 Rx} (reçete dozun %100’ünü alan PTV miktarı-%), akciğer ortalama (D_{ort}-Gy), akciğerin en az 5 Gy, 10 Gy, 13.5 Gy, 15 Gy ve 20 Gy alan rölatif hacimleri (sırasıyla V5, V10, V13.5, V15, V20 - %), akciğerin en fazla 12.5 Gy alan mutlak hacmi (CV12.5 - cm³), kalbin en sıcak olan 0.1 cm³ hacminin aldığı doz (D_{0.1 cm3} - Gy), PBT’nin en sıcak olan 0.05 cm³ hacminin aldığı doz (D_{0.05 cm3} - Gy), büyük damarların en sıcak olan 0.035 cm³ hacminin aldığı doz (D_{0.035 cm3} - Gy), göğüs duvarının en sıcak olan 30 cm³ hacminin aldığı doz (D_{30 cm3} - Gy) ve kostanın en sıcak olan 0.035 cm³ hacminin aldığı doz (D_{0.035 cm3} - Gy) değerleri incelendi (109, 110).

Çalışmada iki tekniğin etkinlik/lokal kontrol karşılaştırılması bölümü için dahil edilme kriterleri; SBRT sonrası en az 9 ay merkezimizde takibinin olması, lokal nüks olup olmadığı verisine ulaşılabilmesi, küratif dozda SBRT uygulanmış olması (biyolojik etkin doz (BED₁₀) ≥ 80 Gy), hedefin akciğer parankimal olması; dışlama kriterleri ise yeterli takip görüntülerinin olmaması, faz-*gating* tekniğinin kullanılmış olması, takibinde lokal nüks olup olmadığına dair yeterli bulgunun olmaması olarak belirlendi. Bunlara ek olarak çalışmanın uzun dönem fibrozis analizi bölümü için dahil edilme kriterlerine 9-18. ay takip BT görüntülerinin sistemimizde

olması; dışlama kriterlerine ise takipte lokal nüksün olması, fibrozis hacmini değerlendirmeye engel olacak masif atelektazi, plevral efüzyon olması dahil edildi.

Lezyonların reirradiasyon kategorizasyonunu yaparken Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Topluluğu (ESTRO) ve Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu (EORTC) reirradiasyon tanımlaması kullanıldı. Konsensusta tip 1 reirradiasyon ve tip 2 reirradiasyon olmak üzere iki tip tanımlamadan bahsedilmiştir. Tip 1 reirradiasyon daha önceki ışınlanan hacimle güncel ışınlanan hacmin kesişmesi; tip 2 reirradiasyon ise ışınlanan hacimlerde kesişme olmaksızın kümülatif dozun sebep olabileceği toksisitenin söz konusu olduğu tedaviler olarak tanımlanmıştır (111) (Şekil 15).



Şekil 15: ESTRO/EORTC reirradiasyon tanımlaması (111)

(Yeniden kullanım için CCC RightsLink izni alınmıştır. İzin no: 6071521387587, Sümeyra Öz adına)

Dahil edilen hastaların plan detayları incelenerek GTV, iGTV ve PTV boyutları (Hedef hacimler birinci kısımda açıklanan şekilde oluşturulmuştur.), GTV ve PTV'yi saran doz (D%100) değerleri ve akciğer ortalama ve en az 5 Gy, 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy ve 50 Gy alan rölatif hacimleri (sırasıyla V5, V10, V15, V20, V25, V30, V35, V40, V45, V50 - %) ve gradyan indeks (GI) incelendi. Dozlar fiziksel doz çıktıları olarak değerlendirildi. Akciğer doz ve hacimleri değerlendirilirken total akciğer hacminden iGTV hacmi çıkartılarak ilgili değerler bulundu. GI; reçete dozun %50'sini alan OAR hacminin %100'ünü alan hacme bölünmesi ile hesaplandı (112). Radyasyon fibrozisi miktarı hesaplamak için hastaların geç dönem (9-18. ay) takip BT görüntüleri de incelendi. Takip BT görüntüleri planlama sistemine aktarılıp fibrozis hacmi konturlandı. Fibrozis hacmi konturlanırken hastanın ilgili RT alanının SBRT öncesinde olmayıp SBRT sonrası gelişen dansite artım alanları dikkate alındı. Fibrozis hacminin ortalama *Hounsfield* birim (HU) değeri dansitenin bir göstergesi olarak değerlendirilerek fibrozis kütlesi hesaplandı (113). HU değerinden cihaz kalibrasyonuna göre elde edilen dansite değeri (gr/cm^3) ile fibrozis hacmi (cm^3) çarpılarak fibrozis kütlesine (gr) ulaşıldı. Hesaplanan fibrozis kütlesi radyasyona bağlı gelişen akciğer hasarının sayısal bulgusu olarak değerlendirildi. Tedavi edilen GTV hacminin fibrozis kütlesi üzerindeki olası baskın etkisini minimize etmek için fibrozis kütlesi GTV değerine bölünerek normalize edildi (fibrozis kütlesi/GTV) (114).

5.1. İstatistiksel Yöntem

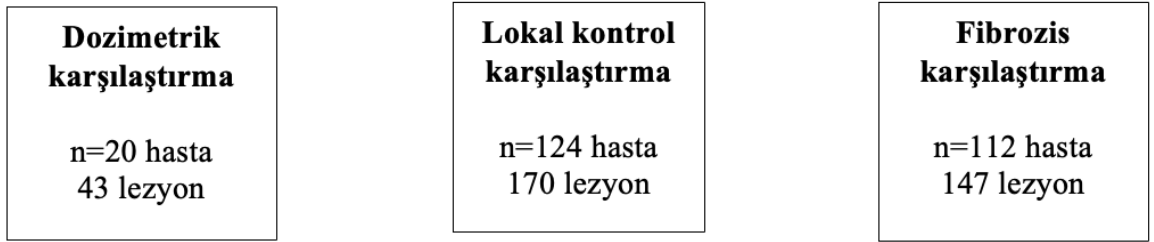
Veri toplama ve analiz için *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) v.30.0 kullanıldı. Çoklu hedef akciğer SBRT'de planlar arasındaki dozimetrik sonuçların farklılığını değerlendirmek için Wilcoxon testi uygulandı. $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi (115). İki tekniğin fibrozis ve lokal kontrol etkisi karşılaştırılırken sonucu etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin iki grup arasındaki dağılımını dengelemek amacıyla eğilim puanı eşleştirilmesi (propensity score matching-PSM) yöntemi kullanıldı (116, 117). Karıştırıcı faktörler lokal kontrol için yaş, cinsiyet, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans skoru (PS), nodülün yerleşimi (periferik ve santral), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabetes mellitus (DM), sigara öyküsü, sigara paket/yıl, GTV hacmi, D%100 GTV, D%100 PTV, primer tanı (AC, KRK ve diğer), tedavi dozu ($\text{BED}_{10} > 112.5$ vs < 105 Gy), SBRT şeması (gün aşırı vs ardışık) ve SBRT öncesi ve/veya sonrası 3 ay içinde sistemik tedavi alma durumu olarak; fibrozis kütlesi için ise reirradiasyon tipi, çoklu SBRT durumu, nodülün yerleşimi (periferik ve santral), fibrozis kütle hesabında kullanılacak olan BT'nin kontrast durumu, KOAH varlığı, GTV hacmi, gradyan indeks, sigara öyküsü, sigara paket/yıl, BED_3 (< 258 vs $>$

258 Gy) ve SBRT şeması (gün aşırı vs ardışık) olarak belirlendi. Eşleştirme 1:1 oranında yapıldı. Eşleştirme toleransı (kaliper) lokal kontrol için 0.1; fibrozis için 0.12 olarak belirlendi. Normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki farkı incelerken Man-Whitney-U testi, kategorik veriler arasındaki farkı değerlendirirken ise Ki-Kare testi kullanıldı. Eğilim puanı eşleştirmesi sonrası iki grup arası lokal kontrol farkını değerlendirmek için Kaplan-Meyer testi; fibrozis kütlesi farkını değerlendirmek için Man-Whitney-U testi tercih edildi. Lokal kontrolü etkileyen diğer faktörleri belirlemek amacıyla iki durumlu lojistik regresyon; fibrozis kütlesini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla korelasyon (Spearman ve Pearson) ve çoklu doğrusal regresyon analizleri kullanıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi (115).



6. BULGULAR

Mayıs 2020 ile Şubat 2024 arasında simültane çoklu SBRT uygulanan ve sistemde hem 4D/BT hem de DIBH simülasyon görüntüsü olan 20 hasta verisi iki teknik arasındaki dozimetrik analizde kullanıldı. 4D/BT ya da DIBH solunum kontrol tekniği kullanılarak akciğer SBRT ile tedavi edilen ve lokal kontrol verisine ulaşılabilen toplam 124 hasta ve 170 lezyon çalışmaya dahil edildi. Birinci yıl fibrozis verisine ulaşılabilen ve lokal nüksü olmayan 112 hasta ve 147 lezyon verisi fibrozis analizinde kullanıldı (Şekil 16).



Şekil 16: Çalışma kollarına dahil edilen hasta sayıları

6.1. Senkron Çoklu SBRT’de FB/4D ve DIBH Arasında Dozimetrik Karşılaştırma

Çalışmanın ilk aşamasında senkron çoklu SBRT planlarında her iki solunum kontrol yöntemi arasında dozimetrik karşılaştırma yapmak amacıyla 20 hastada toplam 43 lezyon için çalışılan 40 SBRT tedavi planı incelendi. Hedef lezyonların 13’ü sağ akciğer üst lob, 4’ü sağ akciğer orta lob, 11’i sağ akciğer alt lob, 9’u sol akciğer üst lob, 6’sı ise sol akciğer alt lobda lokalize iken 9 hastada en az 1 lezyon santral yerleşimli idi. FB/4D yöntemi ile elde edilen simülasyon BT görüntülerinde oluşturulan PTV’nin, DIBH tekniğindeki göre daha fazla olduğu izlendi (ortanca: 30 cm³ (12-145 cm³) vs 20 cm³ (7-144 cm³), $p<0.001$). Total akciğer hacminde ise DIBH tekniği ile FB/4D’ye göre ortalanca %50 (%14-130) artış olduğu görüldü (ortanca 3455 cm³ (1794-7684 cm³) vs 4912 cm³ (3499-8789 cm³) $p<0.001$). Akciğer ortalama dozu, V5 (%), V13.5 (%) ve V20 (%) değerleri DIBH tekniği ile sırası ile ortalanca %32 (%20-%50), %31 (%10-%50), %39 (%17-%62) ve %43(%17-%70) oranlarında olacak şekilde azaldığı izlendi ($p<0.001$). Akciğerin en fazla 12.5 Gy alan mutlak hacmi (CV12.5) (cm³) incelendiğinde ise DIBH tekniği ile ortalanca %55 (%18-%142), $p<.001$) oranında azalma izlendi (Tablo 11).

Akciğer dışında kalp D_{0.1 cc}, PBT D_{0.05 cc}, büyük damar D_{0.035 cc}, göğüs duvarı D_{30 cc} ve kosta D_{0.035 cc} dozları incelendi. Kalp ve göğüs duvarı dozları da DIBH ile istatistiksel anlamlı olarak azaldığı izlenirken, büyük damar dozları gruplar arasında istatistiksel anlamlılık olmayacak şekilde daha düşük olma eğiliminde olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: Senkron çoklu akciğer SBRT planlarının karşılaştırılması

Hedef/Riskli Organ	FB/4D plan (n=20) Ortanca (aralık)	DIBH plan (n=20) Ortanca (aralık)	p
PTV (cm ³)	30 (12-145)	20 (7-144)	<.001
PTV V _{%100 Rx} (%)	95 (90-100)	95.5 (90-97)	.7
Akciğer			
D _{mean} (Gy)	4 (2-10 Gy)	2.6 (1.5-8)	<.001
V ₅ (%)	20 (10-39)	13 (7-31)	<.001
V ₁₀ (%)	11 (7-28)	7 (4-22)	<.001
V _{13.5} (%)	9 (5-25)	5 (2-19)	<.001
V ₁₅ (%)	8 (4-24)	4 (2-16)	<.001
V ₂₀ (%)	5 (3-18)	2 (1-13)	<.001
CV _{12.5} (cm ³)	3128 (1657-7109)	4697 (3366-8360)	<.001
Kalp			
D _{0.1 cc} (Gy)	13 (0.3-45)	8 (0.2-45)	.02
PBT			
D _{0.05 cc} (Gy)	11 (0.4-40)	7 (0.2-56)	.1
Büyük Damar			
D _{0.035 cc} (Gy)	11 (5-49)	11 (0-53)	.05
Göğüs Duvarı			
D _{30 cc} (Gy)	22 (5-33)	15 (7-29)	.005
Kosta			
D _{0.035 cc} (Gy)	44 (20-55)	40 (16-56)	.07

6.2. 4D/BT ve DIBH Arasında Lokal Kontrol Karşılaştırma

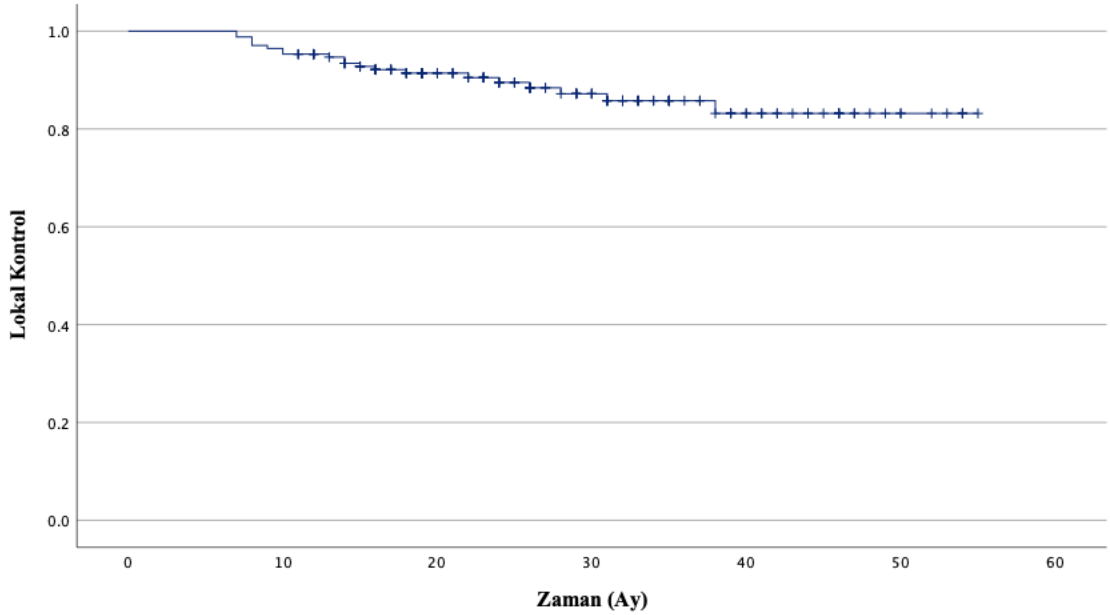
Çalışmanın ikinci aşamasında lokal kontrol verisine ulaşılabilen 124 hasta ve 170 lezyon incelendi. Sırasıyla 4D/BT ve DIBH ile SBRT uygulanan lezyon sayısı 116 ve 54 idi. Ortanca yaş 66 (29-90), erkek cinsiyete sahip olma oranı %66 (n=82), ECOG PS 0-1 olma oranı ise %90 (n=111) idi.

Patolojik tip lezyonların 60 (%36)'ında primer akciğer kanseri (59 KHDAK ve 1 küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)), 29 (%17)'unda akciğer kanseri metastazı (28 KHDAK ve 1 KHAK), 59 (%35)'unda kolorektal kanser (KRK) metastazı iken bunları genitoüriner kanser metastazı (7-%4), meme kanseri metastazı (4-%2), baş-boyun kanseri metastazı (4-%2) ve diğerlerinin (7-%4) takip ettiği görüldü. Lezyonların 155 (%91)'i periferik yerleşirken 15 (%9)'i santral yerleşim göstermekteydi. Lezyonların 116 (%68)'sı tek lezyon olarak tedavi

edilirken 54 (%32)'ü senkron birden fazla lezyon olarak (senkron çoklu RT) tedavi edilmişti. Senkron çoklu tedavilerde lezyon sayısı 2 ile 4 arasında değişmekteydi. Tedavi şeması olarak lezyonların 155'inde (%91) gūnaşırı şemanın tercih edildiği izlendi. Tedavilerin öncesi ve sonrası 3 ve 6 ay içinde sistemik tedavinin eşlik ettiği lezyon sayısı ise sırası ile 48 (%28) ve 55 (%32) idi.

Sırasıyla ortalanca GTV, iGTV ve PTV hacim değerleri 1.5 cm³ (.1-43 cm³), 2.5 cm³ (.1-79 cm³) ve 11.6 cm³ (2-170 cm³) olup ortalanca SBRT reçete dozu 50 Gy (48-60 Gy) idi. Ortanca fraksiyon sayısı 5 (3-8) iken 157 (%92) lezyon için 4 ve 5 fraksiyonluk şemaların tercih edildiği görüldü. Ortanca BED₁₀ değerı 105 Gy (81-151 Gy) idi. PTV ve GTV için ortalanca D100 değerleri sırası ile 42.7 Gy (17-65 Gy) ve 54 Gy (28-67 Gy) olduğu görüldü. İki tedavi grubu arasında hasta, tümör ve tedavi ilişkili faktörlerin oranı Tablo 12'de ayrıntılı verilmiştir.

Ortanca 26 ay (11-55 ay) takip süresinde 20 lezyonda lokal nüks saptandı. Ortanca lokal nüks zamanı 14 ay (7-38 ay) iken 2 yıllık lokal kontrol oranı %89 olarak hesaplandı (Şekil 17). Takip süresi boyunca 38 hastanın kanser bağımlı, 4 hastanın ise kanser dışı nedenle eksitus olduğu izlendi.

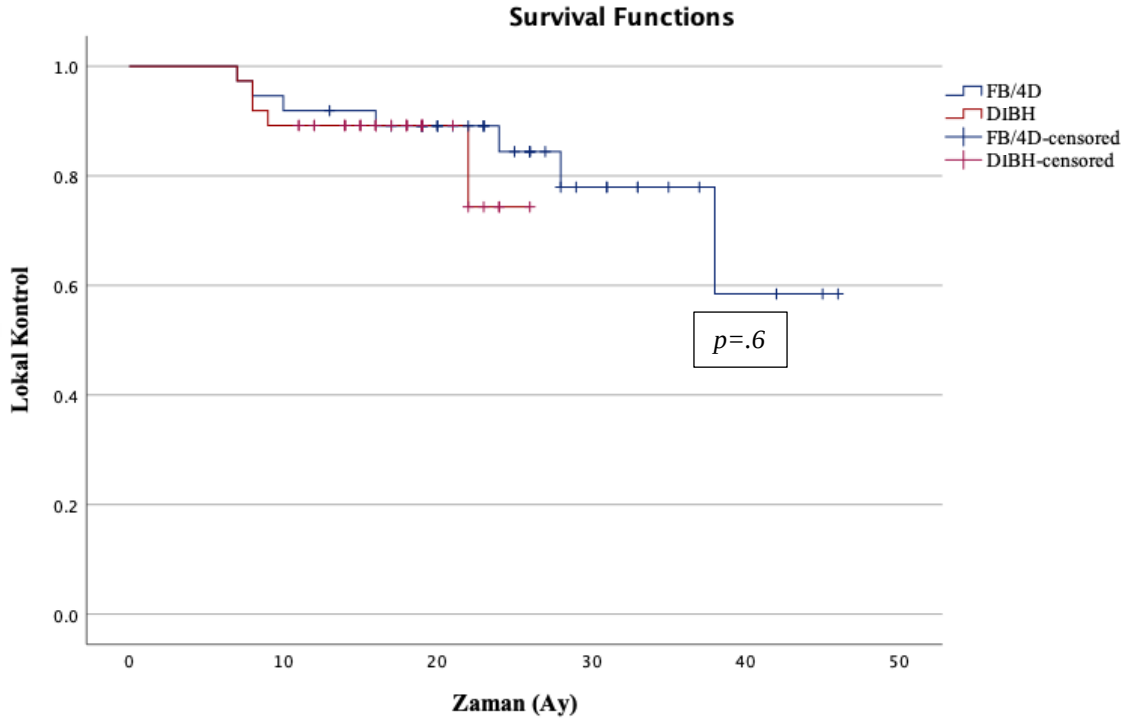


Şekil 17: Tüm popülasyonda lokal kontrol grafiği

Tablo 12: Eşlenmemiş ve lokal nüks değerlendirmesi için eşlenmiş kohortta hasta ve tedavi ilişkili faktörler

Değişkenler Ortanca (Aralık)/ n (%)	Eşlenmemiş Kohort				Eşlenmiş Kohort			
	4D n=116	BH n=54	p	Sd	4D n=37	BH n=37	p	Sd
Yaş	65 (29-90)	68 (38-81)	.4	-.11	67 (29-87)	68 (38-80)	.9	-.06
Cinsiyet			.3	.20			.8	.06
Kadın	44 (%38)	16 (%30)			15 (%40)	14 (%38)		
Erkek	72 (%62)	38 (%70)			22 (%60)	23 (%62)		
ECOG			.15	.47			1	0
0-1	108 (%93)	46 (%85)			33 (%89)	33 (%89)		
2-3	8 (%7)	8 (%15)			4 (%11)	4 (%11)		
Sigara			.07	.62			.7	-.4
Aktif	25 (%22)	5 (%9)			2 (%5)	4 (%8)		
Geçmişte İçici	56 (%50)	35 (%66)			22 (%60)	21 (%57)		
Yok	32 (%28)	13 (%25)			13 (%35)	12 (%32)		
Veri yok	3	1						
Sigara Paket-Yıl	40 (0-150)	33 (0-100)	.4	.14	10 (0-150)	25 (0-100)	.5	-.04
Eş DM			.7	.08			1	0
Var	24 (%21)	10 (%19)			7 (%19)	7 (%19)		
Yok	91 (%79)	44 (%82)			30 (%81)	30 (%81)		
Veri yok	1	0						
Eş KOAH			.01	.62			1	.14
Var	32 (%28)	6 (%11)			5 (%14)	4 (%11)		
Yok	83 (%72)	48 (%89)			32 (%86)	33 (%89)		
Veri yok	1	0						
Senkron Çoklu RT			.005	-.52			.6	-.19
Var	29 (%25)	25 (%46)			12 (%32)	15 (%50)		
Yok	87 (%75)	29 (%54)			25 (%68)	22 (%50)		
Nodül Yerleşim			.2	-.32			.2	-.8
Üst	63 (%54)	26 (%48)			18 (%49)	20 (%54)		
Orta	13 (%11)	3 (%6)			5 (%13)	1 (%3)		
Alt	40 (%35)	25 (%46)			14 (%38)	16 (%43)		
Nodül Yerleşim			.7	-.14			1	.23
Periferik	105 (%90)	50 (%93)			35 (%95)	34 (%92)		
Santral	11 (%10)	4 (%7)			2 (%5)	3 (%8)		
Primer Tanı			.2	.37			.9	-.06
Akciğer Kanseri	66 (%57)	23 (%43)			15 (%41)	16 (%43)		
KRK	35 (%30)	24 (%44)			16 (%43)	16 (%43)		
Diğer	15 (%13)	7 (%13)			6 (%16)	5 (%14)		
GTV (Cm³)	1.7 (.1-43)	1.1 (.1-19)	.02	.34	1.2 (.2-9)	1.1 (.2-19)	.7	-.19
D%100 (GTV) (Gy)	53 (28-63)	56 (39-67)	.006	-.45	55 (35-63)	56 (40-66)	.7	-.02
D%100 (PTV) (Gy)	42 (21-57)	43 (17-65)	.4	-.18	45 (22-56)	43 (28-65)	.5	-.02
SBRT Şema			<.001	1			.5	.25
Gün Aşırı	112 (%97)	43 (%80)			33 (%89)	31 (%84)		
Ardışık	4 (%3)	11 (%20)			4 (%11)	6 (%16)		
BED₁₀ (Gy)			<.001	-.69			.6	-.12
≤ 105	49 (%42)	39 (%72)			22 (%60)	24 (%65)		
≥ 112.5	67 (%58)	15 (%28)			15 (%40)	13 (%35)		
Fraksiyon Sayı			<.001	.64			.5	.18
≤ 4	64 (% 55)	15 (% 28)			16 (%43)	13 (%35)		
≥ 5	52 (% 45)	39 (% 72)			21 (%57)	24 (%65)		
Peri-SBRT 3 Ayda Sistemik Tedavi			.6	-.12			.8	-.13
Var	31 (%27)	17 (%32)			13 (%35)	11 (%30)		
Yok	85 (%73)	37 (%68)			24 (%65)	26 (%70)		

Her iki teknik arasında lokal kontrol farkının değerlendirilmesi için eğilim puan eşleştirmesi yapıldıktan sonra 74 hastadan oluşan eşlenmiş kohortta 12 (7 FB/4D, 5 DIBH) lezyonda lokal nüks görüldü. FB/4D ve DIBH grupları arasında lokal kontrol farkı izlenmedi ($p=.6$) (Şekil 18). Eşlenmiş kohortta 2 grup arasında değişkenlerin dağılımı Tablo 12’de mevcuttur.



Şekil 18: Lokal kontrol grafiği

Lokal kontrolü etkileyen diğer faktörleri incelemek için yaş, cinsiyet, ECOG PS, DM, KOAH, sigara durumu, sigara paket/yıl değeri, lezyon yerleşimi (santral-periferik), primer tanı (KRK vs diğer), BED₁₀ (≤ 105 vs ≥ 112.5), SBRT şeması (günaşırı vs ardışık), peri-SBRT 3 ay içinde sistemik tedavi, GTV hacim, PTV hacim, D100 GTV, D100 PTV değişkenleri ile yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yerleşim ($p=.001$), primer tanı ($p=.004$), BED₁₀ ($p=.004$) ve sigara paket/yıl ($p=.04$) değişkenleri anlamlı bulunması üzerine bu değişkenler ile yapılan çok değişkenli analizde lezyon yerleşiminin santral olması ($p=.007$), tedavi edilen lezyonun KRK metastazı olması ($p=.03$) ve BED₁₀ ≤ 105 Gy olması ($p=.03$) lokal rekürrens için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Tablo 13’te tek ve çok değişkenli lojistik regresyon sonuçları mevcuttur.

Santral ve periferik yerleşimli tümörler karşılaştırıldığında, santral yerleşimli lezyonların ortalama GTV hacmi (2.9 cm³) ve PTV hacmi (24.3 cm³), periferik yerleşimli lezyonlara kıyasla

(GTV ve PTV sırasıyla 1.4 cm³ ve 11.5 cm³) daha yüksek bulundu. Ayrıca santral lezyonlarda ortanca BED₁₀ değeri 102.5 Gy iken, periferik lezyonlarda bu değer 112.5 Gy olarak izlendi.

Tablo 13: Lokal nüks için lojistik regresyon sonuçları

Değişkenler	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	.9 (.9-1)	.4		
Cinsiyet	.5 (.2-1.2)	.1		
ECOG PS	.5 (.06-3.8)	.5		
KOAH	2.9 (.6-12.9)	.2		
Çoklu SBRT	.6 (.3-1.7)	.4		
Yerleşim				
Santral vs periferik (ref.)	6.7 (2-21)	.001	6.2 (1.6-23)	.007
Yerleşim (Lob)				
Alt Lob vs diğerleri (ref.)	2.3 (.9-6.5)	.09		
Sigara Öyküsü	.*	1		
Sigara Pkt.Yıl	.9 (.95-.99)	.04	.9 (.9-1.02)	.6
Primer Tanı				
KRK vs diğer (ref.)	4.1 (1.5-11)	.004	3.9 (1.1-14)	.03
Solunum Kontrol Yöntemi		.7		
DIBH vs FB/4D (ref.)	1.2 (.4-3.1)			
GTV (cm³)	1 (.9-1)	.3		
PTV (cm³)	1 (.9-1.1)	.3		
BED₁₀				
≤ 105 Gy vs ≥ 112.5 Gy (ref.)	6 (1.8-22)	.004	4.3 (1.1-16)	.03
D100 (GTV)	.9 (.9-1)	.2		
D100 (PTV)	.9 (.9-1)	.3		
SBRT Şeması	.5 (.06- 4.1)	.5		
Peri-SBRT 3 Ay İçinde Sistemik Tedavi				
Yok vs var (ref.)	.4 (.2-1.1)	.08		

* İlgili değişkenin bazı düzeylerinde gözlem sayısının çok az olması (veri seyrekliği) nedeniyle tahmin edilen OR değeri anlamsız derecede yüksek hesaplanmıştır.

6.3. 4D/BT ve DIBH Arasında Geç Dönem Fibrozis Karşılaştırma

Çalışmanın üçüncü aşamasında genel çalışma popülasyonundan fibrozis hacim ölçümü mümkün olmayan 3 lezyon ve toksisiteye bağlı fibrozis ölçümünü etkileyeceğinden lokal nüksü olan 20 lezyonun hariç tutulması ile elde edilen 112 hastanın 147 lezyonundan oluşan popülasyonda geç dönem fibrozis miktarını etkileyen faktör analizi gerçekleştirildi.

Yüz bir lezyonun FB/4D ile; 46 lezyonun ise DIBH ile tedavi edildiği görüldü. Hastaların 72'si (%64) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Lezyonların 29'unun (%20) aktif sigara içiciliği olan hastalara ait olduğu görüldü. Sekiz lezyon tip 1; 21 lezyon tip 2 reirradiasyon olacak şekilde tedavi edildiği izlendi. Seksen (%54) tedavi üst lob; 14 (%10) tedavi orta lob ve 53 (%36) tedavi de alt loba uygulanmıştı. Tedavi edilen tümörlerin sadece 8 (%5) tanesi santral yerleşimliydi. Kırk beş (%31) lezyon senkron çoklu SBRT olacak şekilde tedavi edilmişti. Çoklu SBRT uygulanan tedavilerde lezyon sayısı 2-4 arasındaydı. Fibrozis ölçümü için değerlendirilen BT zamanı ortalama 13 ay (9-18 ay) olup görüntüler 131 (%89) lezyon için kontrastlıydı. Tedaviler ortalama 4 (4-8) fraksiyon sayısı ile uygulandı. Reçete dozun BED₃ değeri ortalama 258 Gy (154-378 Gy) arasındaydı. SBRT önce ve sonrası 38 (%26) lezyon için 3 ay içinde sistemik tedavi uygulandı. Uygulanan tedavilerin %92'si kemoterapi rejimleri olup ayrıntılı verisine ulaşılabilenler içinde en çok kapesitabin (n=12), FOLFİRİ (n=5), FOLFOXİRİ (n=4), XELOX (n=4), bevasizumab (n=4) tedavileri olduğu görüldü. Takip BT'de izlenen ortalama fibrozis kütlesi 7.5 gr (.3-99 gr) arasında idi. Bildirilen geç dönem semptomatik bronşiyal toksisite olmadığı görüldü. Üç hastanın takibinde RT sekonder olabileceği düşünülen asemptomatik kosta kırığına rastlandı.

İki solunum kontrol grubu arasında fibrozis kütlesini karşılaştırmak için eğilim puanı eşleştirmesi yapıldı. İki grup arasında bazalde tümör hacimleri ve akciğer dozimetrik değişkenlerin anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. DIBH ile tedavi edilen lezyonların hacmi (GTV) FB/4D'ye göre daha düşük, akciğer D_{ort}, V5-50 arasındaki tüm değerlerin yine DIBH kolunda daha düşük olduğu izlendi ($p<.001$) (Tablo 14). Bununla birlikte gradyan indeks değişkeni FB/4D grubunda daha düşük idi ($p<.001$) (Tablo 14). Eşleştirmeden sonra her iki grupta GTV, PTV ve GI değerlerinin dengeli dağıldığı izlendi (Tablo 14). Eşlenmemiş kohortta ECOG, reirradiasyon, çoklu SBRT, lezyon sayısı, KOAH, SBRT şema, BED₃ ve fraksiyon sayısı değişkenlerinin anlamlı olarak farklı dağıldığı izlenirken bu değişkenlerin eşlenme sonrası dengelendiği görüldü. FB/4D ve DIBH grupları arasında hasta, hastalık ve tedavi ilişkili faktörlerin dağılımı Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 14: Eşlenmemiş ve eşlenmiş kohortta tümör ve akciğer dozimetresi

Hedef & Akciğer İlişkili Değişkenler cm ³ /Gy/%, ortalanca (aralık)	Eşlenmemiş Kohort			Eşlenmiş Kohort		
	FB/4D n=101	DIBH n=46	p	FB/4D n=26	DIBH n=26	p
GTV	1.6 (.1-39)	1 (.1-19)	.04	1.8 (.1-21)	2 (.3-15)	.6
PTV	13 (3-122)	7 (.2-50)	<.001	12 (3-62)	10.4 (2-51)	.32
D _{ort}	2 (.6-8)	1.3 (.4-3.3)	<.001	2.1 (.6-8)	1.6 (.6-3)	.004
V5	9.3 (2-38)	6 (1.6-13)	<.001	9.3 (2-38)	7 (3-13)	.06
V10	4.7 (1-27)	2.7 (.5-8)	<.001	4.8 (1-27)	3.5 (1-8)	.02
V15	3 (.5-17)	1.3 (.2-5)	<.001	3 (.5-17)	2.1 (.5-5)	.007
V20	2 (.3-12)	.8 (.1-4)	<.001	2 (.3-12)	1.4 (.3-4)	.007
V25	1.8 (.2-10)	1 (.1-7)	<.001	1.4 (.2-9)	1 (.2-3)	.02
V30	1 (.1-7)	.4 (.1-2)	<.001	1 (.1-6)	.7 (.2-2)	.002
V35	.7 (0-7)	.3 (0-1.6)	<.001	.7 (0-5)	.5 (.1-1.6)	.002
V40	.6 (0-3.9)	.2 (0-1.3)	<.001	.5 (0-3.4)	.3 (.1-1.3)	.002
V45	.4 (0-3.4)	.2 (0-1)	<.001	.5 (0-2.7)	.3 (.1-1)	.001
V50	.3 (0-3)	.2 (0-0.9)	<.001	.4 (0-2)	.2 (0-.9)	.003
GI	4.5 (3-8)	5.4 (4-11)	<.001	4.8 (4-8)	5 (4-8)	.19

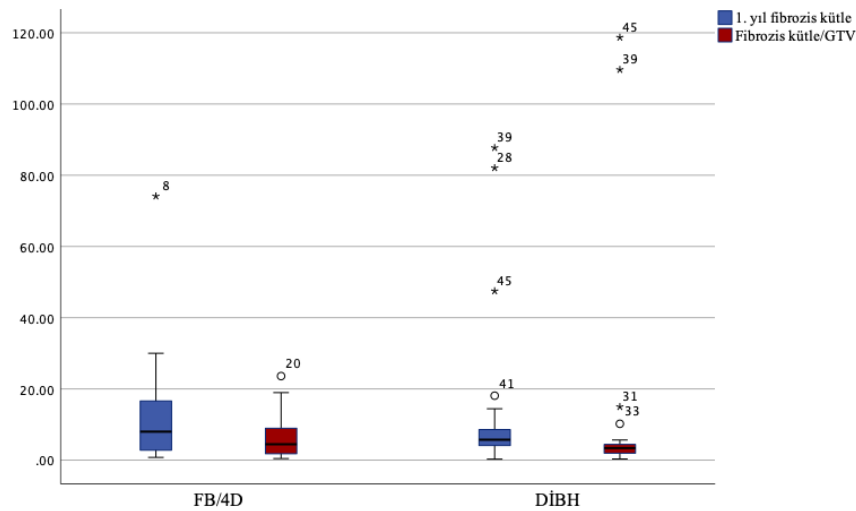
Tablo 15: Eşlenmemiş ve fibrozis inceleme için eşlenmiş kohortta hasta-hastalık ve tedavi ilişkili veriler

Değişkenler n (%)/Ortanca (Aralık)	Eşlenmemiş Kohort				Eşlenmiş Kohort			
	4D n=101	BH n=46	p	Sd	4D n=26	BH n=26	p	Sd
Yaş	66 (29-90)	69 (38-81)	.7	-.08	65 (37-85)	71 (50-80)	.2	-.32
Cinsiyet			.2	.27			.5	.31
Kadın	37 (%37)	12 (% 26)			9 (%35)	6 (%23)		
Erkek	64 (%63)	34 (% 74)			17 (%65)	20 (%77)		
ECOG PS			.05	.57			.2	.49
0-1	94 (% 93)	38 (% 83)			22 (%85)	18 (%69)		
2-3	7 (% 7)	8 (% 17)			4 (%15)	8 (%31)		
Sigara			.10	.54			.5	.44
Aktif	24 (% 25)	5 (%11)			9 (%35)	5 (%19)		
Geçmişte İçici	48 (%49)	30 (%63)			11 (%42)	13 (%50)		
Yok	26 (%26)	11 (%24)			6 (%23)	8 (%31)		
Veri yok	3	0						
Sigara Paket-Yıl	40 (0-150)	33 (0-100)	.2	.19	33 (0-90)	34 (0-100)	.8	0
Eş KOAH			.05	.52			.3	.34
Var	28 (% 28)	6 (% 13)			8 (%31)	5 (%19)		
Yok	72 (% 72)	40 (% 87)			18 (%69)	21 (%81)		
Veri yok	1	0						
Reirradiyasyon			<.001	-1.1			.9	.12
Tip 1	6 (%6)	2 (% 4)			1 (%4)	1 (%4)		
Tip 2	6 (%6)	15 (% 33)			6 (%23)	5 (%19)		
Yok	89 (%88)	29 (%63)			19 (%73)	20 (%77)		
Eş Zamanlı Çoklu RT			.008	-.54			1	0
Var	24 (%24)	21 (%46)			11 (%42)	11 (%42)		
Yok	77 (%76)	25 (%54)			15 (%58)	15 (%58)		
Lezyon Sayı	1 (1-3)	1 (1-4)	.002	-.62	1 (1-3)	1 (1-4)	.9	-.04

Tablo 15: (Devamı) Eşlenmemiş ve fibrozis inceleme için eşlenmiş kohortta hasta-hastalık ve tedavi ilişkili veriler

Nodül Yerleşim			.08	.60			.2	-.62
Üst	58 (%57)	22 (%48)			17 (%66)	13 (%50)		
Orta	12 (%12)	2 (%4)			4 (%15)	2 (%8)		
Alt	31 (%31)	22 (%48)			5 (%19)	11 (%42)		
Nodül Yerleşim			.4	.66			1	.40
Periferik	94 (% 93)	45 (% 98)			24 (%92)	25 (%96)		
Santral	7 (% 7)	1 (% 2)			2 (%8)	1 (%4)		
GTV (Cm³)	1.6 (.1-39)	1 (.1-19)	.04	.33	1.8 (.1-21)	2 (.3-15)	.6	.40
D%100 (GTV) (Gy)	54 (32-63)	56 (39-61)	.03	-.32	55 (35-63)	56 (40-61)	.2	-.30
D%100 (PTV) (Gy)	43 (21-56)	43 (17-58)	.9	-.07	44 (21-56)	44 (28-58)	.8	-.14
Gradyan İndeks	4.5 (3-8)	5.4 (4-11)	<.001	-1	4.8 (4-8)	5 (4-8)	.19	-.20
SBRT Şema			<.001	1.2			1	0
Gün Aşırı	98 (% 97)	35 (% 76)			23 (%89)	23 (%89)		
Ardışık	3 (% 3)	11 (% 24)			3 (%11)	3 (%11)		
BED (Gy)			.003	-.6			.4	.31
< 258	41 (%41)	31 (%67)			20 (%77)	17 (%65)		
≥ 258	60 (%59)	15 (%33)			6 (%23)	9 (%34)		
Fraksiyon Sayısı			.004	.58			.3	-.31
≤ 4	59 (% 58)	15 (% 33)			6 (%23)	9 (%35)		
≥ 5	42 (% 42)	31 (% 67)			20 (%77)	17 (%65)		
Peri-SBRT 3 Ayda Sistemik Tedavi			.4	-.18			.5	.24
Var	24 (%24)	14 (%30)			7 (%237)	5 (%19)		
Yok	77 (%76)	32 (%70)			19 (%73)	21 (%81)		
Kontrol BT			.3	.33			1	0
Kontrastlı	92 (%91)	39 (%85)			21 (%81)	21 (%81)		
Kontrastsız	9 (%9)	7 (%15)			5 (%19)	5 (%19)		

Eşlenmiş kohortta yapılan fibrozis kütle miktarı FB/4D ve DIBH gruplarında sırasıyla ortanca 8 gr (.8-74 gr) ve 5.7 gr (.3-87 gr) olup farkın istatistiksel olarak anlamlılığının olmadığı izlendi ($p=.4$). GTV'ye göre normalize edilmiş fibrozis kütlesi de iki tedavi grubu arasında karşılaştırıldığında farkın yine anlamlı olmadığı izlendi ($p=.4$) (Şekil 19).



Şekil 19: FB/4D ile DIBH grubunda fibrozis kütle ve fibrozis kütle/GTV dağılımı

GTV bağımlı değişken (fibrozis kütle) üzerinde baskın etkiye sahip olduğundan değişkenlerin fibrozis kütle üzerindeki etkisi incelenirken normalize fibrozis kütle (fibrozis kütle/GTV) bağımlı değişkeni kullanıldı. Eşlenmiş kohortta yapılan korelasyon ve regresyon testleri sonucunda DIBH'in normalize fibrozis kütlesi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı, sadece sigara paket/yıl değişkeninin fibrozis kütlesini etkilediği görüldü (Tablo 16).

Tablo 16: Eşlenmiş kohortta (n=52) klinik değişkenlerin fibrozis kütle/GTV korelasyon ve regresyon analizi

	Korelasyon Katsayısı	p	B	p	%95 Güven Aralığı
Yaş	-.453	<.001	-.197	.2	
Cinsiyet	-.358	.01	-.144	.3	
ECOG PS	-.292	.04	-.09	.5	
Reirradiasyon Tip	-.116	.4			
Çoklu RT	-.206	.1			
Lezyon Sayı	.266	.06			
Lezyon Yerleşim (Santral-Periferik)	-.023	.9			
Solunum Kontrol Yöntemi (FB/4D-DIBH)	-.144	.3			
Sigara Öyküsü (Aktif İçici)	-.388	.005	-.243	.09	
Sigara (Paket/Yıl)	-.483	<.001	-.369	<.001	-.6, -.2
DM	-.058	.7			
KOAH	.260	.07			
BED ₃	.236	.09			
SBRT Takvimi (Günaşırı-Ardışık)	-.240	.09			
Peri-SBRT 3 Ay İçinde Sistemik Tedavi	-.207	.1			

Fibrozis kütlesini etkileyen diğer faktörlerin belirlenmesi için eşlenmemiş kohortta da regresyon analizleri yapıldı. GTV; PTV ve V5-50 değerleri ile paralel olduğundan bu değişkenlerin fibrozis kütle üzerindeki gerçek etkisini incelemek için mutlak fibrozis kütle bağımlı değişkeni kullanıldı. Hedef hacim ve dozimetrik faktörlerin tamamı fibrozis kütle ile korele olduğu izlendi (Tablo 17). Tümör, hedef hacim ve dozimetrik değişkenler ile yapılan regresyon analizinde tümör hacmi ve akciğer V15 değerlerinin artması ile gradyan indeksin azalmasının fibrozis kütlesini artırdığı izlendi (Tablo 17). Klinik diğer faktörlerden lezyon sayısı, çoklu SBRT, yaş, ECOG PS, KOAH, sigara hikayesi, sigara paket/yıl, BED₃ ve peri-SBRT 3 ay içinde sistemik tedavinin olması normalize fibrozis kütlesi ile korele bulundu. Bu faktörler ile yapılan regresyon analizinde normalize fibrozis kütlesi üzerinde; yaş, KOAH ve aktif sigara

içiciliğinin azaltıcı; peri-SBRT 3 ay içinde sistemik tedavi uygulanması ile BED₃ değerlerinin ise artırıcı yönde etkisi izlendi (Tablo 18).

Tablo 17: Tümör hacim ve akciğer dozimetrik değişkenlerin fibrozis kütle korelasyon ve regresyon analizi

	Korelasyon Katsayısı	p	B	p	% 95 güven aralığı
GTV (cm ³)	.487	<.001	.573	.02	.09-1
PTV (cm ³)	.537	<.001	.03	.9	
Akciğer D _{ort}	.540	<.001	.09	.5	
Akciğer V5	.548	<.001	.156	.4	
V10	.562	<.001	.270	.6	
V15	.574	<.001	2.7	<.001	1.6-3.8
V20	.569	<.001	-.429	.5	
V25	-.563	<.001	-.07	.8	
V30	.556	<.001	-.07	.8	
V35	.559	<.001	.01	.9	
V40	.558	<.001	.04	.9	
V45	.547	<.001	.003	.98	
V50	.523	<.001	0	.99	
Gradyan İndeks	-.280	<.001	-2.7	.016	-5, -.5

Tablo 18: Klinik değişkenlerin fibrozis kütle/GTV korelasyon ve regresyon analizi

	Korelasyon Katsayısı	p	B	P	% 95 Güven Aralığı
Yaş	-.299	<.001	-.325	.004	-.5, -.1
Cinsiyet (Erkek)	-.137	.1			
ECOG PS (2-3 vs 0-1(ref.))	-.193	.02	-.07	.4	
Reirradiyasyon (tip 1)	.1	.2			
Reirradiyasyon (tip 2)	-.03	.7			
Reirradiyasyon (yok)	-.03	.7			
Çoklu RT (var vs yok (ref.))	-.254	.002	-.112	.2	
Lezyon Sayı	.277	<.001	.103	.2	
Lezyon Yerleşim	.044	.6			
Solunum Kontrol Yöntemi	-.076	.4			
Sigara Öyküsü (Aktif İçici)	-.238	.004	-6	.04	-11, -.4)
Sigara Öyküsü (Ekssmoker)	-.05	.5			
Sigara Öyküsü (Yok)	.3	<.001	.07	.4	
Sigara (Paket.Yıl)	-.326	<.001	-.064	.5	
DM	-.116	.2			
KOAH (var vs yok (ref.))	-.310	<.001	-5.85	.04	-11, -0.3
BED ₃	.161	.05	.06	.04	.003,.7
SBRT Takvimi	-.126	.1			
Peri-SBRT 3 Ay İçinde Sistemik Tedavi (var vs yok (ref.))	.329	<.001	7.3	.01	1, 13

7. TARTIŞMA

Akciğer primer ve sekonder malign lezyonlarının onkolojik tedavisinde SBRT güvenli olup invaziv olmaması nedeniyle yaygın olarak tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Solunum hareketinden kaynaklanan hedef hacim belirsizliği nedeni ile akciğer için SBRT tedavilerinde FB/4D ve DIBH sıklıkla tercih edilen solunum kontrol yöntemlerinden olup bu çalışmada iki yöntem; çoklu akciğer SBRT tedavilerinde dozimetrik olarak, tekli ve çoklu akciğer SBRT tedavilerinde lokal kontrol ve geç dönem akciğer fibrozisi toksisitesi açısından karşılaştırıldığında DIBH yönteminin çoklu akciğer SBRT tedavisinde dozimetrik olarak daha avantajlı olduğu görülürken etkinlik ve geç dönem fibrozis toksisitesi açısından her iki yöntemin birbirine üstünlüğü izlenmedi.

Çalışmamızın ilk aşamasında çoklu hedef akciğer SBRT tedavilerinde DIBH, FB/4D yöntemi ile karşılaştırıldığında akciğer D_{ort} , V5-20 rölatif dozlarını anlamlı olarak düşürdüğü izlendi. Bu etki, nefes tutma sırasında total akciğer hacminin artması ile birlikte FB/4D yönteminde oluşturulan hedef hacim PTV'nin DIBH'dakine göre fazla olması ile açıklanmaktadır. Sonuçların literatürde mevcut olan tek hedef akciğer SBRT sonuçları ile benzer olduğu izlenmektedir. İlk olarak Josipoviç ve ark., gönüllü DIBH ile serbest nefes BT simülasyonu sonuçlarını konvansiyonel akciğer kanseri radyoterapisi için karşılaştırdığında DIBH ile akciğer hacmini arttırdığı ve V5, V20 ve V40 değerlerinin düştüğü bildirildi (118). Fakat daha sonraki bir yayında lokal ileri akciğer kanseri tanılı çoklu hedef konvansiyonel RT uygulamasında DIBH ile akciğer hacmi artmasına rağmen akciğer ortalama ve V20 değerinde iyileşme olmayan bir vaka bildirildi (7). Bu sonuç solunum sırasında hedeflerin ve PTV'lerin uzaklaşmasına bağlandı. Bununla birlikte bir diğer vakada DIBH ile daha iyi akciğer dozlarına ulaşılabilmesine rağmen tümör pozisyonunun fraksiyonlar arasında 1.5 cm'den fazla değişim gösterdiği belirtilmiştir (7). Bu bulgularla her akciğer RT planı için DIBH'nin optimal yöntem olmayabileceği ve yöntemin tekrarlanabilirliğinde belirsizlik olabileceği sonucuna varılmıştır (7). Akciğer SBRT planlamasında DIBH yöntemi dozimetrik avantajından çok solunum kontrol amacıyla kullanılmakla (6) birlikte DIBH ile akciğer SBRT planlamasında dozimetrik avantaj bildirilmiştir. On üç hastanın yer aldığı bir akciğer SBRT serisinde her hasta için serbest nefes, abdominal kompresyon, derin ekspiryumda nefes tutma ve DIBH planları karşılaştırıldığında DIBH ile akciğer hacminin %47 (+-%21) oranında arttığı izlenirken en iyi akciğer dozlarının da DIBH planında olduğu bildirilmiştir (119). Bir başka çalışmada 13 akciğer SBRT tedavisi için DIBH ve FB/4D tekniği karşılaştırıldığında DIBH ile akciğer hacminde %42 oranında artış

görülürken akciğer ortalama dozu, V20, göğüs duvarı V30 değerlerinde anlamlı iyileşme bildirilmiştir (120). Wang ve ark. ise yüzey rehberli DIBH tekniğini FB/4D ile karşılaştırdığında PTV hacminde ortalama yaklaşık %22 oranında düşüş; toplam akciğer hacminde %73 artış; akciğer ortalama dozu, V5 ve V20 değerlerinde %31, %21 ve %45 oranında düşüş olduğunu bildirmiştir (8). Bizim çalışmamızda izlenen akciğer hacminde ortalama %50 olan artış, literatürde belirtilen %42-%82 oran aralığı içinde olmakla birlikte tedavi merkezlerinde kullanılan farklı nefes tutma tolerans aralığı ve yöntemlerinin, hastaların anatomik ve fizyolojik farklarının yanında literatürde bildirilen farklı oranları açıkladığı düşünülmektedir (7, 8, 118, 120). DIBH yönteminde solunumun sadece belli bir parçasındaki tümör lokasyonu hedef hacim olarak belirlenmesine karşılık FB/4D yönteminde solunumun tüm fazlarındaki tümör lokasyonu hedef hacme dahil edilmesi nedeniyle DIBH tekniği ile oluşturulan PTV'nin FB/4D 'ye göre daha küçük olması beklenen bir durumdur. Çalışmamızda gözlenen DIBH ile PTV hacmindeki ortalama %33'lük düşüş, literatürde belirtilen oranlardan (%22-27 (8, 85, 120)) fazla olması çalışmalarda tedavi edilen tümör yerleşimlerinin farklı olması ile ilişkili olabilir. Maiya ve ark.'nın plevraya temas halinde olan tümörlerin hedef hacimlerinin FB/4D ile DIBH teknikleri arasında minimal fark gösterdiğini belirttiği çalışması (121) bu ilişkiyi desteklemektedir. Çalışmamızda akciğer ortalama, V5, V13.5 ve V20 değerlerinde sırası ile %32, %31, %39 ve %43'lük izlenen düşüş tek lezyon akciğer SBRT için literatürde bildirilen mevcut değerler ile benzer olduğu görülmektedir (8, 120). Rölatif akciğer hacmi bakımından çoklu akciğer SBRT tedavileri için DIBH'nın avantajı görülmesiyle birlikte paralel organlar için önemli olan korunan akciğer hacmi olarak bakılması önerilen CV12.5 akciğer hacimleri için de DIBH yönteminin avantajı çalışmamızda doğrulandı (88, 89, 110).

Çalışmamızda akciğer dışında kalp, göğüs duvarı ve büyük damar dozlarının da DIBH planı ile 4D/BT'ye göre daha düşük ya da düşük olma eğiliminde olduğu görüldü. Kalp maksimum ve/veya ortalama dozlarının DIBH ile daha düşük olduğu önceki tek hedef SBRT çalışmalarında da görülmüştür (8, 120). Appel ve ark., sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) kullanarak gerçekleştirilen DIBH yöntemi ile santral lezyonların 0.38 cm kadar mediastinal yapılardan uzaklaştığını belirtmiştir (122). Çalışmamızda kalp ve büyük damar maksimum dozlarının DIBH tekniği ile azalması DIBH ile hedef hacim ve mediastinal yapılar arasındaki akciğer parankim hacminin ve uzaklığın artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (122). Yine göğüs duvarı dozlarının daha düşük olması da hedef hacim ile göğüs duvarı arasındaki akciğer parankiminin DIBH yönteminde genişlemesi ile ilgili olarak artan mesafeye bağlanmaktadır.

Çalışmamızın ikinci aşamasında her iki tekniğin lokal nüks sonuçları karşılaştırıldı. FB/4D ve DIBH ile tedavi edilen hasta gruplarının bazal hasta, hastalık ve tedavi ilişkili faktörler bakımından farklı özelliklere sahip olmasından dolayı karşılaştırmanın daha güvenilir olması için eğilim puanı eşleşmesi yöntemi tercih edildi. Her iki tedavi grubu bazal faktörler açısından eşlendikten sonra gruplar arasında anlamlı lokal kontrol farkı olmadığı izlendi. Bilgimize göre literatürde akciğer SBRT tedavisi için FB/4D ile DIBH tekniklerinin lokal kontrol bakımından karşılaştırılması henüz yapılmamış olup çalışmamız bu amaçla yapılan ilk çalışmadır. Yakın zamanda yayınlanan karaciğer SBRT için iki tekniğin karşılaştırıldığı çalışmada DIBH ile daha yüksek lokal kontrol oranına ulaşılsa da istatistiksel anlamlılık seviyesine değildi (123). Bir diğer solunum kontrol yöntemi olan abdominal kompresyon ve ABC sistemi ile nefes tutma yöntemlerinin 931 lezyon için karşılaştırıldığı bir çalışmada lokal nüks oranında iki teknik arasında fark bulunmayıp 3 yıllık lokal nüks oranları sırası ile %14 ve %16 olarak bildirilmiştir (124).

Lokal kontrolü etkileyen faktör analizini yaptığımız regresyon analizi sonucunda tümörün santral yerleşimli olması, KRK metastazı histolojisinde olması ve BED₁₀ değerinin ortanca değer olan 105 Gy'e eşit ya da küçük olması lokal kontrolü olumsuz etkileyen faktörler arasında olduğu görüldü. KRK metastazlarının diğer patolojilere göre daha radyorezistan olduğuna dair literatürde veriler mevcuttur. Bir derlemede KRK pulmoner metastaz SBRT tedavisi ile 2 yıllık lokal kontrol oranı %66 olarak bildirilmiştir (125). Aynı çalışmada KRK metastazlarının KRK olmayan lezyonlara göre lokal kontrolün daha düşük olduğu belirtilmiştir (125). Lee ve ark., KRK akciğer metastaz SBRT tedavisinde 2 yıllık lokal kontrol oranı BED₁₀'un 100 Gy'in altında olan hastalarda yaklaşık %26, 100-150 Gy arasında olan hastalarda %63 ve 150 Gy'in üzerinde olan hastalarda ise %95 olduğunu bildirmiştir (65). Çalışmamızda KRK primerinin lokal nüks için riskli faktör olarak bulunması mevcut literatür verileri ile uyumlu olarak yorumlandı. Akciğer kanseri histolojisi için önerilen BED₁₀ değerleri KRK'ya göre daha düşüktür. Moreno ve ark.'nın geniş hasta popülasyonunda retrospektif olarak yürüttüğü çalışmasında evre 1 KHDAK tanılı akciğer SBRT için BED₁₀'un 130 Gy'in üstünde olmasının sağkalım katkısı görülmüştür (126). Fakat diğer pek çok çalışma ve rehberde lokal kontrolün sağlanması için BED₁₀ > 100 Gy önerilmektedir (33, 69, 127). Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olmasından dolayı akciğer ve KRK primerli lezyonlar için farklı BED₁₀ değerleri yorumu yapılamasa da KRK ve akciğer histolojilerinin çoğunlukta olduğu, farklı tümör histolojileri bulunan hasta popülasyonunda 105 Gy ve altında olan BED₁₀ değerleri için lokal kontrolün düşmesi literatür ile uyumludur.

Lezyonun santral ya da periferik yerleşiminin lokal kontrol üzerinde etkisinin olup olmadığına dair farklı sonuçlar mevcuttur. RTOG 0915 çalışmasında 5 cm veya daha küçük boyutta olan KHDAK tanılı periferik yerleşim gösteren lezyonlar için 4 fx'da 48 Gy tedavi ile 5 yılda %6.8 oranında lokal rekürrens görüldü (78). RTOG 0813'te ise santral yerleşimli KHDAK tanılı aynı boyut sınırlaması olan lezyonların 5 fxdan SBRT sonucunda 2 yıllık lokal kontrolü 11.5 Gy/fx ve 12 Gy/fx için sırası ile %89.4 ve %87.9 olarak bildirilmiştir (72). Erken kapanan LungTech çalışmasında ise santral yerleşimli lezyonların 60 Gy/8 fx dozunda SBRT ile 3 yıl lokal kontrol oranı %82 olarak bildirildi (128). Ultra-santral yerleşimli lezyonlar için prospektif çalışmalarda BED₁₀ değeri 84, 95 ve 105 Gy olan SBRT ile lokal kontrol oranları %83 ila %89 arasında bildirilmiştir (75, 76, 128, 129). Ultra-santral yerleşimli lezyonların dahil edildiği bir meta analizde ise 2 yıllık lokal kontrol %89 olarak bulunmuştur (77). Tekatli ve ark., BED₁₀'u 105 ve 90 Gy olacak şekilde SBRT ile tedavi edilen santral ve ultra-santral yerleşimli lezyonların uzun dönem sonuçlarını yayınladı (130). Ortanca 40.5 aylık takipte %35 oranında ağır toksisite ile birlikte 3 yıllık lokal kontrol %78 olarak bildirildi (130). Periferik ve santral lezyonların lokal kontrolünün karşılaştırıldığı randomize olmayan çalışmalarda ise iki yerleşim arasında fark olmadığı bildirilmiştir (131, 132). Bu çalışmaların birinde IASLC tanımlamasına göre santral olan 111 hasta ile periferik yerleşim gösteren 140 hasta karşılaştırıldığında lokal kontrol açısından bir fark (2 yıl %87 vs %88) görülmemiştir. Fakat bu çalışmada santral lezyonların ortalama 120 Gy olan BED₁₀ değeri ile tedavi edildiği akıldan tutulmalıdır (131). Bir başka çalışmada ise eğilim puanı eşleşmesi yapılarak santral ve periferik yerleşen tümörler arasında lokal kontrol karşılaştırıldığında fark olmadığı, bununla birlikte çalışmada da her iki grupta BED₁₀'un 106 Gy'in üzerinde olduğu belirtildi (132). Senthil ve ark., santral lezyon SBRT sonuçlarını derlediğinde lokal kontrolün direkt olarak santral yerleşimden etkilenmediği, fakat yerleşime bağlı olarak tümör doz sarışının yeterli olmaması ya da BED₁₀ değerinin 100 Gy'in altında olması durumları ile ilişkilendirilebileceğini öne sürdü (127). Tüm bu sonuçlarla santral tümörlerde yerleşimin direkt sonucu olarak bir etki farkı düşünülmesi de doz kısıtlayıcı toksisitelerden korunmak amacıyla düşük BED₁₀ değerleri ile tedavi ya da riskli organ dozunu kısıtlayabilmek için tümör hedef doz sarışının yeterli olmamasının bir sonucu olarak düşük lokal kontrol oranları görülebilmektedir (127, 133). Çalışmamızda santral lezyonların periferik lezyonlarla karşılaştırıldığında daha büyük GTV ve PTV hacmine sahip olmalarına rağmen daha düşük BED₁₀ değeri ile tedavi edilmiş olmaları santral yerleşimin lokal nüks olasılığını artırması sonucunu açıklamaktadır.

Çalışmamızın 3. aşamasında ise iki teknik arasında fibrozis miktarı karşılaştırıldı. Akciğer SBRT tedavisinde kliniğe yansıyan radyasyon pnömonisinin az rastlanan bir yan etki

olması ve radyolojik RİAH'nın kronik dönemde hastaların neredeyse tamamında gözlenmesi nedenleriyle kantitatif bir sonlanım olan fibrozis kütlesi hesaplandı. Eğilim skoru eşleşmesi ile gruplar dengelendikten sonra DIBH grubunun daha iyi akciğer dozimetresine sahip olmasına rağmen iki teknik arasında fibrozis kütle farkı istatistiksel anlamlılık göstermedi. GTV ye göre normalize edilen fibrozis kütlesinde (birim GTV hacmine karşılık gelen fibrozis kütlesi) de gruplar arasında anlamlı fark olmadığı izlendi. Eşlenmiş grupta yapılan çoklu regresyon analizi ile tercih edilen solunum kontrol yönteminin normalize fibrozis kütlesini etkilemediği görüldü.

İki yöntem ile yapılan tedavi planlarında akciğer dozimetrik ve volümetrik sonuçlarının farklı olmasına rağmen geç dönemde fibrozis kütlesindeki farkın istatistiksel anlamlılığının olmaması SBRT gibi düşük hacimli tümör tedavilerinde DIBH lehine görülen dozimetrik avantajın kliniğe yansıyacak büyüklükte bir farklılık olmayabileceğini göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız bilgimize göre FB/4D ile DIBH yöntemlerini kantitatif olarak RİAH gelişimi bakımından karşılaştıran ilk çalışmadır. Solunum kontrol yöntemlerinden FB/4D ile *faz-gating* tekniklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada semptomatik radyasyon pnömonisi gelişimi, bir risk modeli kullanılarak hesaplandığında *faz-gating* ile bu riskin %11'den %7'ye düştüğü görüldü (134). Çalışmamız ile benzer olarak fibrozis kütlesi hesaplayan Escott ve ark., akciğer SBRT sonrası 11-13. aylar arasında gelişen fibrozis kütlesi ile tümör hacmi, PTV, akciğer ortalama, V5, V10, V12, V15 ve V20 değerleri arasında korelasyon olduğunu -sonuçlarımıza benzer şekilde- belirtmişlerdir (113). Fakat o çalışmada SBRT'nin hangi solunum kontrol yöntemi kullanılarak gerçekleştirildiği bilgisi mevcut değildir. Bizim çalışmamızda Escott ve ark.'ndan farklı olarak SBRT sonrası fibrozis değerlendirme için 9-18. aylarda ulaşılan BT görüntülerine izin verildi. SBRT sonrası fibrozis olasılığı ve paterni, geniş zaman aralığında değişebilmektedir. Dahele ve ark.'nın SBRT sonrası ortalama 2.5 yıl (2-6.7 yıl) BT takibi sonuçlarını bildirdiği çalışmasında geç BT değişikliklerinin 3-4 yıla kadar görülme olasılığının arttığı ve şiddetinin değiştiği gösterilmiştir. Bununla birlikte lezyonların sadece %25'inde ilk BT değişikliğinin 1 yıldan sonra görüldüğü bildirilmiştir (107). Bu sebeple geç dönem BT değişikliklerinin değerlendirilmesi için optimal bir zaman aralığı belirlemenin zor olması ile birlikte çalışmamızda belirlediğimiz zaman aralığında ortalama 13 ayda (9-18 ay) değerlendirilen her lezyon için geç dönem BT değişiklikleri görüldüğünün de altını çizerek tercih ettiğimiz zaman aralığının yeterli olduğunu düşünmekteyiz.

SBRT sonrası kantitatif RİAH değerlendirmesi bazı çalışmalarda HU değişimi ile yapılmıştır (136-138). Feghali ve ark., FB/4D ile SBRT sonrası 3-9. ay arasında değerlendirilen takip BT'de tümör çevresi HU değişimi, ortalama akciğer dozu ve V20 değerinin radyasyon pnömoni derecesi ile korele olduğunu bildirmiştir (136). Palma ve ark., 3-8 fx ile SBRT sonrası

9 ay içindeki BT’de görülen dansite değişimlerinin 6 Gy alan hacimlerde görülmeye başlandığını, 20 Gy ve üzerinde doz alan bölgelerde belirgin olduğunu belirtmiştir (138). Bir diğer çalışmada akciğer SBRT sonrası parankimal değişikliklerin derecesi ile akciğer D_{ort}, BED₃ ve PTV hacminin ilişkili olduğu belirtilmiştir (139).

Geç dönem fibrozis kütlesini etkileyen faktör analizinde tümör boyutu ve dozimetrik faktörlerle oluşturulan birinci modelde GTV, akciğer V15 ve GI değişkenlerinin mutlak fibrozis kütle miktarını etkilediği görüldü. GTV’ye göre normalize edilmiş fibrozis kütlesi ile yapılan klinik faktör analizde yaş, eşlik eden KOAH, aktif sigara içiciliği, SBRT öncesi ve sonrası 3 ay içinde sistemik tedavi uygulanması ve BED₃ klinik faktörlerinin oransal fibrozis gelişimini anlamlı şekilde etkilediği izlendi ($p<.05$).

Çalışmamızda fibrozis analizinde iGTV yerine GTV kullanılmasının amacı tümör boyutunu solunum kontrol yönteminin etkisinden bağımsız olarak temsil etmesidir. Beraberinde analize dahil edilen PTV ise solunum kontrol yöntemi ile ilişkili olarak hedef hacmi temsil etmektedir. Korelasyon analizinde her iki değişkenin de fibrozis kütlesi ile korele olup çoklu regresyon sonucunda GTV’nin fibrozis ilişkisi devam ederken PTV’nin etkili olmaması; yani, solunum kontrol yönteminden bağımsız olan tümör hacminin fibrozis ile ilişkili olup solunum kontrol yöntemine bağımlı olan ve bütün hastalarda aynı marj ile oluşturulmuş PTV’nin fibrozis ile ilişkisiz bulunması FB/4D ile DIBH arasındaki hedef hacim farklılığının, diğer sonuçlarla birlikte, geç dönem fibrozis gelişimi üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunun bir işareti olabilir. Literatürde tümör çapı, GTV, iGTV-ITV ve PTV ile RİAH ilişkisi farklı kombinasyonlar ile incelenmiş olup heterojen sonuçlar içermektedir. Semptomatik radyasyon pnömonisi ile tümör boyutu, GTV ve PTV hacimleri arasında ilişki bulunmayıp akciğer dozları ile ilişki olduğu gösterilen (140), PTV boyutu ile ilişki bildirilen (141-143), iGTV ve PTV hacmi ile ilişki bulunan fakat akciğer dozimetrisi ile ilişki gösterilmeyen (144), ITV ile ilişki gösterilen (145), tümör çapı ve akciğer dozları ile ilişki gösterilen fakat GTV ve PTV ile ilişkili gösterilmeyen (101) çalışmalar mevcuttur. Tüm bu veriler ile semptomatik radyasyon pnömonisi ile tümör boyutu arasında muhtemel bir ilişki olduğu düşünülmekte olup çalışma sonuçlarında bu heterojenitenin görülmesi GTV/tümör boyutunun baskın etkili olması ile çalışma içi ve çalışmalar arasında GTV tanımlamasının, iGTV oluşturma yöntemlerinin ve/veya PTV marjlarının farkı gibi sebeplerle ilişkili olabilir (101).

Semptomatik RİAH ilişkili akciğer doz önerileri değişkendir. Çalışmalarda akciğer hacim tanımlamaları, fraksiyon şemaları ya da dozların fiziksel ya da fraksiyon sayısına göre

ayarlanmış olması gibi farklar bu durumun en önemli nedenlerindendir (146). Ortalama akciğer dozunun radyasyon pnömonisi ile ilişkili olduğunu bildiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen çalışmalar arasındaki heterojeniteye bağlı bir sınır doz tanımlanamasa da HyTEC fiziksel ortalama doz 8 Gy'in altında iken semptomatik akciğer hasarı %25'in altında olduğunu bildirilmiştir (146). Çalışmamızda da ortalama akciğer dozu FB/4D grubunda 2.1 Gy; DIBH grubunda 1.6 Gy olup bütün hastalarda ortalama akciğer dozu 8 Gy'in altında idi. Akciğer V5, V10, V13, V20, V30 değerleri de semptomatik RİAH ile ilişkisi gösterilmiş parametrelerdendir (101, 140, 147, 148). Takeda ve ark., 5 fx şema ile SBRT'nin semptomatik RİAH ile ilişkisini irdelerken konvansiyonel RT'deki 20 Gy eşdeğer doza karşılık gelen yaklaşık değerin 15 Gy olduğunu belirterek V15 değerini çoklu analize dozimetrik verilerin bir göstergesi olarak dahil ettiklerinde V15 değerinin semptomatik RİAH ile ilişkili olduğunu buldular (149). Çalışmamızda V5 ile V50 arasında 5'er birimlik artışla her akciğer doz hacmi 1. yıl fibrozis kütlesi ile korele bulundu. Korelasyon katsayısı en yüksek olan V15 değeri çok değişkenli analizde de anlamlılığını koruyan akciğer hacmiydi. Bizim sonlanım noktamız semptomatik RİAH olmasa da çalışmamızın tedavi şemasında en çok görülen fraksiyon sayısı 4 ve 5 olduğu düşünüldüğünde Takeda ve ark.'nın yorumu ile sonucun konvansiyonel radyoterapi ile ilgili literatür ile uyumluluğu belirtilebilir. SBRT sonrası kantitatif akciğer hasarını inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Knoll ve ark.,'nın bildirdiği çalışmada 3-5 fx SBRT sonrası RİAH hacminin tedavi planındaki izodoz çizgileri ile ilişkisi incelendi. Yirmi Gy izodoz eğrisi RİAH hacminin > %90'ını kapsarken 15 Gy eğrisi > %95'ini kapsadığı görüldü (150). Bu sonuç da yine çalışmamızın sonucunu desteklemektedir.

Biyolojik etkin doz olarak bilinen BED değeri tümör etki ve geç yan etkiler için kullanılan bir doz ölçüsüdür. BED₁₀ tümör ve akut etkiler; BED₃ ise normal dokular ve geç yan etkiler için kullanılmaktadır (151). Biz de geç akciğer toksisitesini değerlendirmek üzere reçete dozun BED₃ değerini incelediğimizde normalize fibrozis kütlesi ile düşük düzeyde de olsa ilişkili bulundu. İlişkinin düşük düzeyde olması reçete dozu alan sağlam akciğer hacminin tümör yerleşimine göre değişiklik göstermesi ve minimal olması ile ilgili olabilir. Derece 1 RİAH'ın kantitatif değerlendirildiği bir çalışmada BED₃ değeri 300 Gy ve üzerinde alan akciğer hacminin 30 cc ve üzerinde olmasının, radyolojik değişikliklerin miktarı ve SBRT sonrası 2. yılda kalıcı olması ile ilişkili bulunması (152) bu yorumu desteklemektedir.

Gradyan indeks R₅₀ ile benzer bir terim olup tümör boyutu ile ilişkilidir (153). Hedefin küçülmesi GI'i artıracaktır. Çalışmamızda GI fibrozis kütlesi ile negatif ilişkili olduğu görüldü. Tümör boyutu ile ilişkisi düşünüldüğünde beklenen bir etki olarak yorumlandı.

Yaş, çalışmamızda, şaşırtıcı olarak, normalize fibrozis kütlesi ile negatif etkileşimli bir faktör olarak bulundu. Literatürde RİAH ile yaş ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır. Semptomatik RİAH ve fibrozis hacmi ile yaş arasında pozitif ilişki olduğu bildirilen çalışmalar mevcuttur (101, 154, 155). Bunun yanında yaş ile RİAH arasında ilişki gösterilemeyen çalışmalar da mevcuttur (143, 148). RİAH derecesini BT görüntülerine göre skorlayan bir başka çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde yaştan radyolojik BT skoru üzerinde risk azaltıcı olduğu bildirildi (156). Yaşlanma ile immün yaşlanma olarak adlandırılan immün sistemdeki değişiklikler ile kronik bir inflamasyon olduğu, antienflamatuvar yanıtın azaldığı ve fibrozisin arttığı gösterilmiştir (157, 158). Bu veriler ile akut ve geç dönem RİAH ile yaş arasında negatif bir korelasyonu açıklayıcı tutarlı veriler olmamasından dolayı çalışmamızda bulduğumuz sonucun incelediğimiz popülasyondaki hastaların eşlik eden diğer komorbiditeleri ve bazal akciğer fonksiyonları ile ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte bu ilişkinin irdelenmesi açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda eşlik eden KOAH ile fibrozis kütlesi arasında negatif korelasyon bulundu. KOAH'nın konvansiyonel RT ve SBRT sonrası semptomatik RİAH için bir risk faktörü olması ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (155, 159-162). Fakat özellikle amfizematöz akciğerin SBRT sonrası BT bulguları için koruyucu etki gösterdiğine dair veriler de mevcuttur (135, 163). Amfizematöz akciğerde hava hapsine bağlı olarak radyasyona maruz kalan parankim dokusunun az olması KOAH'nın radyoterapiye koruyucu etkisini açıklarken diğer taraftan KOAH tanılı hastaların bazal akciğer fonksiyonları nedeniyle organ fonksiyon kaybına daha duyarlı olabilmesi de zıt sonuçları açıkladığı düşünülmektedir (164). Çalışmamızın da sonuçlarının koruyucu olmasının nedeni hasta popülasyonumuzdaki KOAH tanılarının amfizematöz olması olabilir.

Aktif sigara içicisi olmanın eski içiciler ve içmeyenlere kıyasla çalışmamızda geç dönem fibrozis kütlesini azalttığı izlendi. Sigara içiciliği bazı çalışmalarda semptomatik radyasyon pnömonisi ile ilişkili olduğu belirtilse de radyasyon pnömonisi açısından koruyucu olduğu şeklinde sonuçlanan çok sayıda çalışma mevcuttur (159, 165, 166). Sigaranın koruyucu olması inflamasyonu baskılaması ve akciğer parankimal oksidan hasarın sigara içicilerde daha az olması ile ilişkilendirilmiştir (167, 168). Semptomatik radyasyon pnömonisi risk faktörlerini irdelleyen bir metaanalizde aktif sigara içiciliği koruyucu bulunurken geçmişte sigara öyküsü koruyucu olma eğiliminde ($p=.06$) bulundu (166). Kishan ve ark.'nın SBRT sonrası kantitatif fibrozis çalışmasında ise sigarayı bıraktıktan sonra geçen yıllar, fibrozis hacmi artışı ile ilişkili bulunurken (aktif veya geçmişte) sigara öyküsü bulunmasının bulunmamasına göre fibrozis

hacmi üzerindeki etkisi anlamlı değildi (154). Bu iki sonuç, çalışmamızın bulguları ile birlikte sigaranın aktif kullanımının immünsupresyon ve buna bağlı olarak RİAH üzerindeki baskılayıcı etkisinin geçmişte kullanımına göre daha belirgin olduğunu düşündürmektedir.

RT eş zamanlı kemoterapi (KT) kullanımı konvansiyonel RT için semptomatik RP riskini artıran faktörlerin başında gelmektedir (166, 169). Bununla birlikte KT'nin RT ile simültane ya da sekansiyel kullanımının akciğer toksisite üzerindeki etkisinin farklı olmadığını gösteren bir metaanaliz de bulunmaktadır (170). SBRT ile eş zamanlı kemoterapi kullanılmamakla birlikte popülasyonumuzdaki bazı hastalarda özellikle metastatik evrede olanlar için RT öncesi ve sonrası 3'er aylık süre içinde herhangi bir sistemik tedavinin kullanılmasının radyasyon fibrozisini artırdığı görüldü. İncelediğimiz hasta popülasyonunda kullanılan sistemik ajanlardan olan kapesitabin literatürde nadiren semptomatik RP ile ilişkilendirilmiştir (171). Yine Folfox ya da Folfiri rejimlerinin de nadir de olsa ciddi akciğer toksisitesine sebep olabileceği bildirilmiştir (172). Mevcut çalışmalarda söz konusu tedaviler ile semptomatik RİAH arasında güçlü ve sık rastlanan bir ilişki gösterilmemiş olsa da sonuçlarımız ile sistemik tedavinin asemptomatik RİAH gelişiminde katkısı olabileceği sonucuna varıldı.

Çalışmamız literatürde FB/4D ile DIBH yöntemlerini çoklu hedef akciğer SBRT'de dozimetrik, yine iki yöntemi lokal kontrol oranı ve geç dönem akciğer hasarını kantitatif olarak karşılaştıran ilk çalışma olması nedeniyle değerli olsa da bazı limitasyonları da mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olması ilk limitasyon olup buna bağlı olarak iki tedavi grubunda hasta, hastalık ve tedavi ilişkili değişkenler oldukça farklılık göstermektedir. Bu sorun eğilim puanı eşleştirmesi ile azaltılmış olsa da bu yöntemi kullanarak önemli sayıda hasta kaybına uğramış olmamız sonuçların güvenilirliğini azaltmıştır. İkinci kısıtlılık; tedavi planlarının çalışmanın ikinci ve üçüncü parçasında farklı medikal fizik uzmanlarının çalışmış olmasına bağlı olarak dozimetrik farklılıklar meydana gelmiş olabilir. Üçüncü kısıtlılığı; kliniklerde kullanılan farklı solunum kontrol yöntemleri olmasına rağmen sadece iki yöntemin incelenmiş olmasıdır. Yine de FB/4D ve DIBH sıklıkla tercih edilen yöntemler olduğundan çalışmamız birçok radyoterapi merkezini ilgilendiren sonuçlar vermektedir. Dördüncü kısıtlılığı; tedavi öncesi ve sonrası akciğer fonksiyonlarının verilerinin olmaması ve fibrozis kütlesi ile ilişkilendirilmemiş olmasıdır. Beşinci kısıtlılığı geç dönem fibrozis değerlendirmenin 9 ile 18. aylar arasında yapılmış olmasıdır. Bu süreden sonra fibrozis miktarı -hacim ve dansite- olarak değişiklik göstermiş olabilir. Daha geç ve daha dar bir süre aralığında değerlendirme ile daha stabil değerlere ulaşılması mümkün olabilirdi.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde akciğerin primer ve sekonder malign lezyonlarının tedavisinde SBRT yaygın olarak tercih edilen bir yöntemdir. Daha modern ve karmaşık bir tedavi yöntemi olmasından dolayı tedavi planlama ve uygulamada dikkat edilmesi gereken detaylar göz önünde bulundurulduğunda uygun hastada doğru solunum kontrol yönteminin tercih edilmesi önemlidir. Bu çalışmada solunum kontrol yöntemlerinden olan DIBH ve FB/4D teknikleri etkinlik ve güvenilirlik bakımından karşılaştırıldı.

DIBH tekniği FB/4D'ye kıyasla tek hedefte olduğu gibi çoklu hedef akciğer SBRT için de daha iyi akciğer, kalp ve göğüs duvarı dozimetrisi sağlamaktadır.

DIBH ile görülen dozimetrik avantaj, tedavi lokal kontrol etkinliği ve geç dönem akciğer fibrozisi bakımından klinikte anlamlı fark meydana getirmemektedir. Daha büyük popülasyonlu çalışmalarla sonuçlar teyit edilmelidir.

Akciğer SBRT tedavisinde daha etkili lokal kontrol sağlayabilmek için tedavi dozunun BED₁₀ değeri önemlidir. Bizim farklı primerlerin olduğu hasta popülasyonumuzda 112.5 Gy ve üzeri dozlar ile daha iyi lokal kontrol sağlanırken özellikle primeri KRK olan hastalarda daha yüksek dozlar gerekebileceği mevcut literatür verilerinde izlenmektedir. Ayrıca santral yerleşen lezyonların tedavisinde tedavi etkinliği sağlamak için reçete doz BED₁₀ değeri ve doz sarışına, uygun fraksiyon şemaları ile toksisiteyi artırmayacak şekilde, dikkat edilmelidir.

SBRT'nin geç dönem akciğer parankimal etkilerinde ise tümör hacmi önemlidir. Akciğer dozları -özellikle 4-5 fx tedavi şemaları için V15- da parankimal etkiler için belirleyicidir. Aktif sigara içiciliğinin radyasyonun akciğer parankimal etkileri üzerinde koruyucu etkisi bulunmaktadır. SBRT öncesi ya da sonrası sistemik tedavinin uygulanması konvansiyonel fraksiyonasyon ile RT'ye benzer şekilde parankimal değişiklikleri artırmıştır. SBRT sonrası semptomatik pnömoni ile ilişkisi daha geniş ve uygun çalışmalarla değerlendirilmelidir.

9. KAYNAKLAR

1. Jamil A, Kasi A. Lung Metastasis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Key Statistics for Lung Cancer [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html>].
3. Doyle E, Killean AJ, Harrow S, Phillips ID. Systematic review of the efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for oligoproggressive disease in metastatic cancer. *Radiother Oncol*. 2024;196:110288.
4. Baker S, Lechner L, Liu M, Chang JS, Cruz-Lim EM, Mou B, et al. Upfront Versus Delayed Systemic Therapy in Patients With Oligometastatic Cancer Treated With SABR in the Phase 2 SABR-5 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;118(5):1497-506.
5. Huang K, Dahele M, Senan S, Guckenberger M, Rodrigues GB, Ward A, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)--can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol*. 2012;102(3):335-42.
6. Aznar MC, Carrasco de Fez P, Corradini S, Mast M, McNair H, Meattini I, et al. ESTRO-ACROP guideline: Recommendations on implementation of breath-hold techniques in radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2023;185:109734.
7. Josipovic M, Aznar MC, Persson GF. Deep inspiration breath hold radiotherapy of lung cancer: the good, the bad and the ugly case. *Acta Oncol*. 2014;53(10):1446-8.
8. Wang J, Dong T, Meng X, Li W, Li N, Wang Y, et al. Application and dosimetric comparison of surface-guided deep inspiration breath-hold for lung stereotactic body radiotherapy. *Med Dosim*. 2024;49(4):372-9.
9. Bridge P, Tipper DJ. CT Anatomy for Radiotherapy 2017.
10. Minnich DJ, Mathisen DJ. Anatomy of the trachea, carina, and bronchi. *Thorac Surg Clin*. 2007;17(4):571-85.
11. Amador C, Weber C, Varacallo MA. Anatomy, Thorax, Bronchial. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
12. Chaudhry R, Omole AE, Bordoni B. Anatomy, Thoraks, Lungs. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
13. Mahabadi N, Goizueta AA, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lung Pleura And Mediastinum. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
14. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011.
15. Powers KA, Dhamoon AS. Physiology, Pulmonary Ventilation and Perfusion. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-43.

17. Lung-RADS v.2022: American College of Radiology; 2022 [Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Clinical-Tools-and-Reference/Reporting-and-Data-Systems/Lung-RADS>].
18. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013;266(1):304-17.
19. Chen H, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Horn SR, Siva S, Trifiletti DM, et al. The Epidemiology of Lung Metastases. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:723396.
20. Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1824-32.
21. Türkiye Kanser İstatistikleri 2019 [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2025.
22. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10-32.
23. Xiao W, Zheng S, Liu P, Zou Y, Xie X, Yu P, et al. Risk factors and survival outcomes in patients with breast cancer and lung metastasis: a population- based study. *Cancer Medicine*. 2018;7(3):922-30.
24. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(5):1053-7.
25. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S.
26. Yang Y, Li X, Duan Y, Zhao J, Huang Q, Zhou C, et al. Risk factors for malignant solid pulmonary nodules: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2025;25(1):312.
27. Turkar A, Ersoz Kose E. Relationship between size and other radiological features with malignancy in pulmonary nodules; follow-up or pathological diagnosis? *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(11):e41823.
28. Chi J, Wu W, Zhong H, Duan S. Three-dimensional and magnified CT images of displaying the imaging features of invasive adenocarcinoma of lung. *World J Surg Oncol*. 2025;23(1):80.
29. Kobayashi Y, Ambrogio C, Mitsudomi T. Ground-glass nodules of the lung in never-smokers and smokers: clinical and genetic insights. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(4):487-97.
30. Park CM, Goo JM, Kim TJ, Lee HJ, Lee KW, Lee CH, et al. Pulmonary nodular ground-glass opacities in patients with extrapulmonary cancers: what is their clinical significance and how can we determine whether they are malignant or benign lesions? *Chest*. 2008;133(6):1402-9.
31. Kondo Y, Mikubo M, Ichinoe M, Hayashi S, Sonoda D, Naito M, et al. Radiologic Parameters Predicting the Histologic Invasiveness of Pure Ground-Glass Nodules. *Ann Thorac Surg Short Rep*. 2024;2(3):464-8.
32. Zou PL, Ma CH, Li X, Luo TY, Lv FJ, Li Q. Early Lung Adenocarcinoma Manifesting as Irregular Subsolid Nodules: Clinical and CT Characteristics. *Acad Radiol*. 2024;32(4):2320-9.

33. Non-Small Cell Lung Cancer: National Comprehensive Cancer Network 2025 [updated 03.2025. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
34. Colon Cancer: National Comprehensive Cancer Network; 2025 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
35. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med*. 2007;48(2):214-20.
36. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. 2008;246(3):772-82.
37. Modi P, Uppe A. Lung Biopsy Techniques and Clinical Significance. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
38. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615-23.
39. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;399(10335):1607-17.
40. Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, Halverson KJ, Rush C. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(3):517-23.
41. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070-6.
42. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):630-7.
43. Ritter TA, Timmerman RD, Hanfi HI, Shi H, Leiner MK, Feng H, et al. Centralized Quality Assurance of Stereotactic Body Radiation Therapy for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program Study Number 2005: A Phase 3 Randomized Trial of Lung Cancer Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Operable Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (VALOR). *Pract Radiat Oncol*. 2025;15(1):e29-e39.
44. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, Verma V, Liao Z, Welsh JW, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1448-57.
45. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10185):2051-8.
46. Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Haasbeek CJA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):816.
47. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2830-8.

48. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, Malik R, Mehta N, Yenice KM, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer*. 2012;118(11):2962-70.
49. Nuytens JJ, van der Voort van Zyp NC, Verhoef C, Maat A, van Klaveren RJ, van der Holt B, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases to the lung: a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(2):337-43.
50. Amini A, Verma V, Simone CB, Chetty IJ, Chun SG, Donington J, et al. American Radium Society Appropriate Use Criteria for Radiation Therapy in Oligometastatic or Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;112(2):361-75.
51. Osterlund P, Salminen T, Soveri LM, Kallio R, Kellokumpu I, Lamminmäki A, et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;3:100049.
52. Hiraki T, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Kanazawa S. Radiofrequency ablation as treatment for pulmonary metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(4):988-96.
53. Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Mimura H, Fujiwara H, Tajiri N, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors close to the heart or aorta: evaluation of safety and effectiveness. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(6):733-40.
54. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7(8):1054-63.
55. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*. 2005;25 Suppl 1:S69-83.
56. Kurilova I, Gonzalez-Aguirre A, Beets-Tan RG, Erinjeri J, Petre EN, Gonen M, et al. Microwave Ablation in the Management of Colorectal Cancer Pulmonary Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(10):1530-44.
57. Wei Z, Yang X, Wu J, Zhang P, Huang G, Ni Y, et al. SPACES: Our team's experience in lung tumor microwave ablation. *J Cancer Res Ther*. 2023;19(1):1-13.
58. Shady W, Petre EN, Do KG, Gonen M, Yarmohammadi H, Brown KT, et al. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(2):268-75.e1.
59. Rosenberg C, Puls R, Hegenscheid K, Kuehn J, Bollman T, Westerholt A, et al. Laser ablation of metastatic lesions of the lung: long-term outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):785-92.
60. de Baère T, Woodrum D, Tselikas L, Abtin F, Littrup P, Deschamps F, et al. The ECLIPSE Study: Efficacy of Cryoablation on Metastatic Lung Tumors With a 5-Year Follow-Up. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1840-9.
61. Ricardi U, Badellino S, Filippi AR. Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer: History and updated role. *Lung Cancer*. 2015;90(3):388-96.
62. Song CW, Glatstein E, Marks LB, Emami B, Grimm J, Sperduto PW, et al. Biological Principles of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Stereotactic Radiation Surgery (SRS): Indirect Cell Death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(1):21-34.

63. Kanzaki R, Suzuki O, Kanou T, Ose N, Funaki S, Shintani Y, et al. The short-term outcomes of pulmonary metastasectomy or stereotactic body radiation therapy for pulmonary metastasis from epithelial tumors. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):43.
64. Lee BM, Kim HE, Yang YH, Yang SY, Kim HS, Choi SH, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy Versus Surgery in Patients with Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat*. 2025.
65. Lee TH, Kang HC, Chie EK, Kim HJ, Wu HG, Lee JH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Pulmonary Metastasis from Colorectal Adenocarcinoma: Biologically Effective Dose 150 Gy is Preferred for Tumour Control. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023;35(6):e384-e94.
66. Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, Patel J, Shepherd AF, Eng J, et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2024;403(10422):171-82.
67. Iyengar P, All S, Berry MF, Boike TP, Bradfield L, Dingemans AC, et al. Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2023;13(5):393-412.
68. Das A, Giuliani M, Bezjak A. Radiotherapy for Lung Metastases: Conventional to Stereotactic Body Radiation Therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2023;33(2):172-80.
69. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 2004;101(7):1623-31.
70. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, Purdie TG, Swaminath A, Pantarotto J, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(9):629-39.
71. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4833-9.
72. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1316-25.
73. Chang JY, Bezjak A, Mornex F, Committee IART. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer: what we have learned. *J Thorac Oncol*. 2015;10(4):577-85.
74. Protocol 0813: Seamless phase I/II study of stereotactic lung radiotherapy (SBRT) for centrally located NSCLC in medically inoperable patients. 2012 [Available from: <https://pps4rt.com/wp-content/uploads/2019/07/RTOG-0813-1.pdf>].
75. Lindberg K, Grozman V, Karlsson K, Lindberg S, Lax I, Wersäll P, et al. The HILUS-Trial-a Prospective Nordic Multicenter Phase 2 Study of Ultracentral Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(7):1200-10.
76. Giuliani ME, Filion E, Faria S, Kundapur V, Toni Vu TTT, Lok BH, et al. Stereotactic Radiation for Ultra-Central Non-Small Cell Lung Cancer: A Safety and Efficacy Trial (SUNSET). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;120(3):669-77.

77. Yan M, Louie AV, Kotecha R, Ashfaq Ahmed M, Zhang Z, Guckenberger M, et al. Stereotactic body radiotherapy for Ultra-Central lung Tumors: A systematic review and Meta-Analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice guidelines. *Lung Cancer*. 2023;182:107281.
 78. Videtic GM, Paulus R, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, et al. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103(5):1077-84.
 79. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*. 2006;33(10):3874-900.
 80. Van den Begin R, Engels B, Gevaert T, Duchateau M, Tournel K, Verellen D, et al. Impact of inadequate respiratory motion management in SBRT for oligometastatic colorectal cancer. *Radiother Oncol*. 2014;113(2):235-9.
 81. Gough J, Mowat S, Sellman L, Robinson K, Youings M, Mandeville H. Institutional experience of using active breathing control for paediatric and teenage patients receiving thoraco-abdominal radiotherapy. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2023;39.
 82. Wijesooriya K. Introduction to Breathing Monitoring Systems 2014 [Available from: <https://www.aapm.org/meetings/2014SS/documents/05Thursday0930-Motionmanagement KWijesooriya final-rx.pdf>].
 83. Mampuya WA, Nakamura M, Matsuo Y, Ueki N, Iizuka Y, Fujimoto T, et al. Interfraction variation in lung tumor position with abdominal compression during stereotactic body radiotherapy. *Med Phys*. 2013;40(9):091718.
 84. Lee Ny, Lu JJ, Yu Y. Target Volume Delineation and Field Setup A Practical Guide for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy
- A Practical Guide for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. 2nd ed. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2022.
85. Zhang B, Marignol L, Kearney M. The volumetric and dosimetric impacts of respiratory motion management in lung SBRT: A systematic review from 2019-2024. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2025;56(3):101860.
 86. Berthelsen AK, Dobbs J, Kjellén E, Landberg T, Möller TR, Nilsson P, et al. What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice? *Cancer Imaging*. 2007;7(1):104-16.
 87. Niemierko A, Goitein M. Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model - PubMed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25(1):135-45.
 88. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078-101.
 89. Timmerman R. A Story of Hypofractionation and the Table on the Wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;112(1):4-21.
 90. Kang KH, Okoye CC, Patel RB, Siva S, Biswas T, Ellis RJ, et al. Complications from Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Cancers*. 2015;7(2):981-1004.
 91. Karlsson K, Nyman J, Baumann P, Wersäll P, Drugge N, Gagliardi G, et al. Retrospective cohort study of bronchial doses and radiation-induced atelectasis after stereotactic body radiation therapy

- of lung tumors located close to the bronchial tree. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(3):590-5.
92. Ito M, Niho S, Nihei K, Yoh K, Ohmatsu H, Ohe Y. Risk factors associated with fatal pulmonary hemorrhage in locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy - PubMed. *BMC cancer.* 2012;12(1).
 93. Voruganti I, Donovan E, Walker-Dilks C, Swaminath A. Chest wall toxicity after stereotactic radiation in early lung cancer: a systematic review. *Current Oncology.* 2020;27(4):179-89.
 94. Dunlap NE, Larner JM, Read PW, Kozower BD, Lau CL, Sheng K, et al. Size matters: A comparison of T1 and T2 peripheral non-small-cell lung cancers treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2010;140(3):583-9.
 95. Taremi M, Hope A, Lindsay P, Dahele M, Fung S, Purdie TG, et al. Predictors of Radiotherapy Induced Bone Injury (RIBI) after stereotactic lung radiotherapy. *Radiation Oncology (London, England).* 2012;7(159).
 96. Pezner RD, Horak DA, Sayegh HO, Lipsett JA. Spontaneous pneumothorax in patients irradiated for Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18(1):193-8.
 97. Hanania A, Mainwaring W, Ghebre Y, Hanania N, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management - PubMed. *Chest.* 2019;156(1):150-62.
 98. Torok JA, Clarke JM, Tong BC, Salama Jk. Non-Small Cell Lung Cancer. *Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology.* 5th ed: Elsevier. p. 836-67.
 99. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P. Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):167-77.
 100. Konkol M, Śniatała P, Milecki P. Radiation-induced lung injury - what do we know in the era of modern radiotherapy? *Rep Pract Oncol Radiother.* 2022;27(3):552-65.
 101. Zhao J, Yorke ED, Li L, Kavanagh BD, Li XA, Das S, et al. Simple Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(5):1357-66.
 102. Yamashita H, Takahashi W, Haga A, Nakagawa K. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer. *World J Radiol.* 2014;6(9):708-15.
 103. Verma V, Simone C, Allen P, Gajjar S, Shah C, Zhen W, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer - PubMed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(2):362-71.
 104. Kocak Z, Evans ES, Zhou S-M, Miller KL, Folz RJ, Shafman TD, et al. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):635-8.
 105. Wang Z, Huo B, Wu Q, Dong L, Fu H, Wang S, et al. The role of procalcitonin in differential diagnosis between acute radiation pneumonitis and bacterial pneumonia in lung cancer patients receiving thoracic radiotherapy. *Scientific Reports.* 2020;10(1):2941.
 106. Palma DA, Senan S, Haasbeek CJ, Verbakel WF, Vincent A, Lagerwaard F. Radiological and clinical pneumonitis after stereotactic lung radiotherapy: a matched analysis of three-dimensional conformal and volumetric-modulated arc therapy techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(2):506-13.

107. Dahele M, Palma D, Lagerwaard F, Slotman B, Senan S. Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(7):1221-8.
108. Trovo M, Linda A, El Naqa I, Javidan-Nejad C, Bradley J. Early and late lung radiographic injury following stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Lung Cancer*. 2010;69(1):77-85.
109. Mayo CS, Moran JM, Bosch W, Xiao Y, McNutt T, Popple R, et al. American Association of Physicists in Medicine Task Group 263: Standardizing Nomenclatures in Radiation Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(4):1057-66.
110. Ritter TA, Matuszak M, Chetty IJ, Mayo CS, Wu J, Iyengar P, et al. Application of Critical Volume-Dose Constraints for Stereotactic Body Radiation Therapy in NRG Radiation Therapy Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(1):34-6.
111. Andratschke N, Willmann J, Appelt AL, Alyamani N, Balermipas P, Baumert BG, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus on re-irradiation: definition, reporting, and clinical decision making. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):e469-e78.
112. Paddick I, Lippitz B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *J Neurosurg*. 2006;105 Suppl:194-201.
113. Escott C, Madden NA, Schreiber E, Tian S, Cassidy RJ, Sutter AI, et al. Radiomic Analysis of Radiation Induced Fibrosis Following Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(1):E505-E6.
114. Kalman NS, Hugo GD, Mahon RN, Deng X, Mukhopadhyay ND, Weiss E. Diabetes mellitus and radiation induced lung injury after thoracic stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2018;129(2):270-6.
115. Hayran M, Hayran M. Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. Ankara: Pelikan Yayınları; 2024. 421 p.
116. Rosenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.
117. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424.
118. Josipovic M, Persson GF, Håkansson K, Damkjær SM, Bangsgaard JP, Westman G, et al. Deep inspiration breath hold radiotherapy for locally advanced lung cancer: comparison of different treatment techniques on target coverage, lung dose and treatment delivery time. *Acta Oncol*. 2013;52(7):1582-6.
119. Kontriso K, Stock M, Dieckmann K, Bogner J, Pötter R, Georg D. Dosimetric comparison of stereotactic body radiotherapy in different respiration conditions: a modeling study. *Radiother Oncol*. 2006;81(1):97-104.
120. Mørkeset ST, Lervåg C, Lund J, Jensen C. Clinical experience of volumetric-modulated flattening filter free stereotactic body radiation therapy of lesions in the lung with deep inspiration breath-hold. *J Appl Clin Med Phys*. 2022;23(9):e13733.
121. Maiya VM, Swamy K, S K, Thangavelu S, Ujjayani S. Dosimetric and Patient Preference Analysis between 4-Dimension CT (4D CT) Scan and Deep Inspiration Breath Holding (DIBH) for SBRT in Lung Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;114(3):e381.

122. Appel S, Lawrence YR, Bar J, Jacobson G, Marom EM, Katzman T, et al. Deep inspiratory breath hold assisted by continuous positive airway pressure ventilation for lung stereotactic body radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2023;27(1):23-30.
123. Morishima K, Yamashita H, Noyama T, Katano A. Comparative analysis of clinical treatment outcomes: Breath-hold vs. free-breathing techniques in liver stereotactic body radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2025;69(1):136-43.
124. Gandhidasan S, Woody NM, Stephans KL, Videtic GMM. Does Motion Management Technique for Lung SBRT Influence Local Control? A Single Institutional Experience Comparing Abdominal Compression to Breath-Hold Technique. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(2):e180-e5.
125. Cao C, Wang D, Tian DH, Wilson-Smith A, Huang J, Rimner A. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy for colorectal pulmonary metastases. *J Thorac Dis.* 2019;11(12):5187-98.
126. Moreno AC, Fellman B, Hobbs BP, Liao Z, Gomez DR, Chen A, et al. Biologically Effective Dose in Stereotactic Body Radiotherapy and Survival for Patients With Early-Stage NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(1):101-9.
127. Senti S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2013;106(3):276-82.
128. Levy A, Adebahr S, Hurkmans C, Ahmed M, Ahmad S, Guckenberger M, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Centrally Located Inoperable Early-Stage NSCLC: EORTC 22113-08113 LungTech Phase II Trial Results. *J Thorac Oncol.* 2024;19(9):1297-309.
129. Wu CHD, Wierzbicki M, Parpia S, Kundapur V, Bujold A, Filion E, et al. Toxicity in patients receiving radiotherapy for ultracentral stage I non-small cell lung cancer: A secondary analysis of the LUSTRE randomized trial. *Radiother Oncol.* 2025;202:110605.
130. Tekatli H, Giraud N, van Eekelen R, Lagerwaard FJ, Senan S. Ten years outcomes after SABR in central and ultracentral primary lung tumors. *Radiother Oncol.* 2023;188:109848.
131. Park HS, Harder EM, Mancini BR, Decker RH. Central versus Peripheral Tumor Location: Influence on Survival, Local Control, and Toxicity Following Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):832-7.
132. Mangona VS, Aneese AM, Marina O, Hymas RV, Stromberg D, Ionascu D, et al. Clinical Outcomes After Central Versus Peripheral Stereotactic Lung Radiation Therapy (SBRT): A Propensity Score Matched-Pair Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(2):124-32.
133. Loi M, Franceschini D, Dominici L, Chiola I, Franzese C, D'Agostino GR, et al. Dose coverage impacts local control in ultra-central lung oligometastases treated with stereotactic radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(5):396-404.
134. Kraus KM, Simonetto C, Kundrát P, Waitz V, Borm KJ, Combs SE. Potential Morbidity Reduction for Lung Stereotactic Body Radiation Therapy Using Respiratory Gating. *Cancers (Basel).* 2021;13(20):5092.
135. Kimura T, Matsuura K, Murakami Y, Hashimoto Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, et al. CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(2):483-91.
136. Al Feghali KA, Wu QC, Devpura S, Liu C, Ghanem AI, Wen NW, et al. Correlation of normal lung density changes with dose after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for early stage lung cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020;22:1-8.

137. Palma DA, van Sörnsen de Koste JR, Verbakel WF, Senan S. A new approach to quantifying lung damage after stereotactic body radiation therapy. *Acta Oncol.* 2011;50(4):509-17.
138. Palma DA, van Sörnsen de Koste J, Verbakel WF, Vincent A, Senan S. Lung density changes after stereotactic radiotherapy: a quantitative analysis in 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):974-8.
139. Hörner-Rieber J, Dern J, Bernhardt D, König L, Adeberg S, Verma V, et al. Parenchymal and Functional Lung Changes after Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer-Experiences from a Single Institution. *Front Oncol.* 2017;7:215.
140. Parker SM, Siochi RA, Wen S, Mattes MD. Impact of Tumor Size on Local Control and Pneumonitis After Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Tumors. *Pract Radiat Oncol.* 2019;9(1):e90-e7.
141. Ong CL, Palma D, Verbakel WF, Slotman BJ, Senan S. Treatment of large stage I-II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): planning considerations and early toxicity. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):431-6.
142. Matsuo Y, Shibuya K, Nakamura M, Narabayashi M, Sakanaka K, Ueki N, et al. Dose--volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):e545-9.
143. Lu C, Lei Z, Wu H, Lu H. Evaluating risk factors of radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy in lung tumor: Meta-analysis of 9 observational studies. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208637.
144. Baker R, Han G, Sarangkasiri S, DeMarco M, Turke C, Stevens CW, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):190-5.
145. Bongers EM, Botticella A, Palma DA, Haasbeek CJ, Warner A, Verbakel WF, et al. Predictive parameters of symptomatic radiation pneumonitis following stereotactic or hypofractionated radiotherapy delivered using volumetric modulated arcs. *Radiother Oncol.* 2013;109(1):95-9.
146. Kong FS, Moiseenko V, Zhao J, Milano MT, Li L, Rimner A, et al. Organs at Risk Considerations for Thoracic Stereotactic Body Radiation Therapy: What Is Safe for Lung Parenchyma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(1):172-87.
147. Chang JY, Li QQ, Xu QY, Allen PK, Rebuena N, Gomez DR, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(5):1120-8.
148. Kanemoto A, Matsumoto Y, Sugita T. Timing and characteristics of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for peripherally located stage I lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(4):680-5.
149. Takeda A, Ohashi T, Kunieda E, Sanuki N, Enomoto T, Takeda T, et al. Comparison of clinical, tumour-related and dosimetric factors in grade 0-1, grade 2 and grade 3 radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for lung tumours. *Br J Radiol.* 2012;85(1013):636-42.
150. Knoll MA, Salvatore M, Sheu RD, Knoll AD, Kerns SL, Lo YC, et al. The use of isodose levels to interpret radiation induced lung injury: a quantitative analysis of computed tomography changes. *Quant Imaging Med Surg.* 2016;6(1):35-41.
151. Frometa-Castillo T, Pyakuryal A, Wals-Zurita A, Mesbahi A. Biologically Effective Dose (BED) or Radiation Biological Effect (RBEf)? | IntechOpen. Recent Techniques and Applications in Ionizing Radiation Research [Internet]. London: IntechOpen; 2020.

152. Cases C, Benegas M, Sánchez M, Vollmer I, Casas F, Gomà C, et al. Biological equivalent dose is associated with radiological toxicity after lung stereotactic ablative radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2023;183:109552.
153. Videtic GM, Hu C, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, et al. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):757-64.
154. Kishan AU, Wang PC, Sheng K, Yu V, Ruan D, Cao M, et al. Correlation of Clinical and Dosimetric Parameters With Radiographic Lung Injury Following Stereotactic Body Radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2015;14(4):411-8.
155. Konkol M, Bryl M, Fechner M, Matuszewski K, Śniatała P, Milecki P. Normal Lung Tissue CT Density Changes after Volumetric-Arc Radiotherapy (VMAT) for Lung Cancer. *J Pers Med.* 2022;12(3):485.
156. Yamamoto T, Kadoya N, Morishita Y, Sato Y, Matsushita H, Umezawa R, et al. Assessment and agreement of the CT appearance pattern and its severity grading of radiation-induced lung injury after stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204734.
157. Li X, Li C, Zhang W, Wang Y, Qian P, Huang H. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):239.
158. Ren LL, Miao H, Wang Y-N, Liu F, Li P, Zhao Y-Y. TGF- β as A Master Regulator of Aging-Associated Tissue Fibrosis. *Aging and Disease.* 2023;14(5):1633-50.
159. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Oku Y, Enomoto T, et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy. *Chest.* 2012;141(4):858-66.
160. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, Michalski JM, Barriger RB, Bezjak A, et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(5):1092-9.
161. Torre-Bouscoulet L, Muñoz-Montaña WR, Martínez-Briseño D, Lozano-Ruiz FJ, Fernández-Plata R, Beck-Magaña JA, et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung Cancer. *Respiratory Research* 2018 19:1. 2018;19(1):72.
162. Sha S, Dong J, Wang M, Chen Z, Gao P. Risk factors for radiation-induced lung injury in patients with advanced non-small cell lung cancer: implication for treatment strategies. *World J Surg Oncol.* 2021;19(1):214.
163. Yamamoto T, Kadoya N, Sato Y, Matsushita H, Umezawa R, Kubozono M, et al. Prognostic Value of Radiation Pneumonitis After Stereotactic Body Radiotherapy: Effect of Pulmonary Emphysema Quantitated Using CT Images. *Clinical lung cancer.* 2018;19(1):e85-e90.
164. Kong FM, Wang S. Nondosimetric risk factors for radiation-induced lung toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2015;25(2):100-9.
165. Schytte T, Bentzen SM, Brink C, Hansen O. Changes in pulmonary function after definitive radiotherapy for NSCLC. *Radiother Oncol.* 2015;117(1):23-8.
166. Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol.* 2012;51(8):975-83.

167. Bjerner L, Cai Y, Nilsson K, Hellström S, Henriksson R. Tobacco smoke exposure suppresses radiation-induced inflammation in the lung: a study of bronchoalveolar lavage and ultrastructural morphology in the rat. *Eur Respir J*. 1993;6(8):1173-80.
168. Bhattathiri VN. Possible role of plasma GSH in modulating smoking related radiation pneumonitis. *Radiother Oncol*. 1999;51(3):291-2.
169. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clinics in Chest Medicine*. 2017;38(2):201-8.
170. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-90.
171. Chan A, Choo B, Glaholm J. Pulmonary toxicity with oxaliplatin and capecitabine/5-Fluorouracil chemotherapy: a case report and review of the literature - PubMed. *Onkologie*. 2011;34(8-9):443-6.
172. Shimura T, Fuse N, Yoshino T, Minashi K, Tahara M, Doi T, et al. Clinical features of interstitial lung disease induced by standard chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) for colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2005-10.

10. EKLER

Ek-1: Şekil 8 Kullanım İzni

16.06.2025 19:55

RightsLink Printable License

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jun 16, 2025

This Agreement between Sümeyra Öz ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	6050871271674
License date	Jun 16, 2025
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Journal of Thoracic Oncology
Licensed Content Title	Stereotactic Ablative Radiotherapy for Centrally Located Early Stage Non–Small-Cell Lung Cancer: What We Have Learned
Licensed Content Author	Joe Y. Chang,Andrea Bezjak,Françoise Mornex
Licensed Content Date	Apr 1, 2015
Licensed Content Volume	10
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	9
Start Page	577
End Page	585
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation

Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title of new work	AKCİĞER STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİNDE KULLANILAN FARKLI SOLUNUM TAKIP YÖNTEMLERİNİN DOZİMETRİK, KLİNİK VE GEÇ AKCİĞER TOKSİSİTESİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
Institution name	Ankara University
Expected presentation date	Jul 2025
Portions	FIGURE 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Sümeýra Öz
Requestor Location	Sümeýra Öz AÜTF Cebeci Hospital, Department of Radiation Oncology, Balkiraz street Mamak Ankara, 06590 Turkey
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Ek-2: Şekil 10 Kullanım İzni

16.06.2025 17:04

RightsLink Printable License

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jun 16, 2025

This Agreement between Sümeyra Öz ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	6050810040520
License date	Jun 16, 2025
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Clinical and Translational Radiation Oncology
Licensed Content Title	Institutional experience of using active breathing control for paediatric and teenage patients receiving thoraco-abdominal radiotherapy
Licensed Content Author	Jessica Gough,Sarah Mowat,Lindsay Sellman,Kim Robinson,Matthew Youngs,Henry Mandeville
Licensed Content Date	Mar 1, 2023
Licensed Content Pages	1
Start Page	0
End Page	0
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	3

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

1/7

Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title of new work	AKCİĞER STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİNDE KULLANILAN FARKLI SOLUNUM TAKIP YÖNTEMLERİNİN DOZİMETRİK, KLİNİK VE GEÇ AKCİĞER TOKSİSİTESİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
Institution name	Ankara University
Expected presentation date	Jul 2025
Portions	figure 3
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Sümeýra Öz
Specific Languages	Turkish
Requestor Location	Sümeýra Öz AÜTF Cebeci Hospital department of Radiation Oncology, Balkiraz street Ankara, 06590 Turkey
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Ek-3: Şekil 11 Kullanım İzni



AMERICAN ASSOCIATION
of PHYSICISTS IN MEDICINE

Elle Thomas
Senior Managing Editor
elle@aapm.org
571.298.1317

DATE OF REQUEST: [16.06.25]

FROM:

Sümeyra Öz
Ankara University Hospital, Department of Radiation Oncology, Balkiraz Street Mamak Ankara

EMAIL ADDRESS: sumeyraoz1@gmail.com

1. Permission is granted to:
Sümeyra Öz

2. Permission is requested to use the following material:
Krishni Wijesooriya/Introduction to Breathing Monitoring
Systems/2014 AAPM Summer School SRS-SBRT-SABR: Safely and Accurately Delivering High
Precision Hypofractionated Treatments/ RPM System Diagram

3. For what purpose:
Academic Thesis

Authors seeking permission must also notify the first author of the article from which permission is being sought.

Permission is hereby granted: *Danielle L Thomas* 06/23/2025
Signature Date

The Association's Journals are Medical Physics and Journal of Applied Clinical Medical Physics
Member Society of the American Institute of Physics and the International Organization of Medical Physics

1631 Prince Street | Alexandria, VA 22314-2818 | phone 571.298.1300 | fax 571.298.1301 | www.aapm.org

Ek-4: Şekil 13 Kullanım İzni

17.07.2025 22:38

RightsLink Printable License

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 17, 2025

This Agreement between Sümeyra Öz ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	6071510753920
License date	Jul 17, 2025
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	CHEST
Licensed Content Title	Radiation-Induced Lung Injury Assessment and Management
Licensed Content Author	Alexander N. Hanania, Walker Mainwaring, Yohannes T. Ghebre, Nicola A. Hanania, Michelle Ludwig
Licensed Content Date	Jul 1, 2019
Licensed Content Volume	156
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	13
Start Page	150
End Page	162
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation

Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title of new work	AKCİĞER STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİNDE KULLANILAN FARKLI SOLUNUM TAKIP YÖNTEMLERİNİN DOZİMETRİK, KLİNİK VE GEÇ AKCİĞER TOKSİSİTESİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
Institution name	Ankara University
Expected presentation date	Jul 2025
Portions	Figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Sümeýra Öz
Requestor Location	sümeýra öz AÜTF Cebeci hastanesi Radyasyon Onkolojisi AD balkiraz mahallesi Ankara, 06590 Turkey
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Ek-5: Şekil 14 Kullanım İzni

17.07.2025 22:54

RightsLink Printable License

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 17, 2025

This Agreement between Sümeyra Öz ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	6071520230933
License date	Jul 17, 2025
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Journal of Thoracic Oncology
Licensed Content Title	Radiological Changes After Stereotactic Radiotherapy for Stage I Lung Cancer
Licensed Content Author	Max Dahele,David Palma,Frank Lagerwaard,Ben Slotman,Suresh Senan
Licensed Content Date	Jul 1, 2011
Licensed Content Volume	6
Licensed Content Issue	7
Licensed Content Pages	8
Start Page	1221
End Page	1228
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation

Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title of new work	AKCİĞER STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİNDE KULLANILAN FARKLI SOLUNUM TAKIP YÖNTEMLERİNİN DOZİMETRİK, KLİNİK VE GEÇ AKCİĞER TOKSİSİTESİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
Institution name	Ankara University
Expected presentation date	Aug 2025
Portions	Figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Sümeyra Öz
Specific Languages	Turkish
Requestor Location	sümeyra öz AÜTF Cebeci hastanesi Radyasyon Onkolojisi AD balkiraz mahallesi Ankara, 06590 Turkey
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12

Ek-6: Şekil 15 Kullanım İzni

17.07.2025 23:13

RightsLink Printable License

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 17, 2025

This Agreement between Sümeýra Öz ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	6071521387587
License date	Jul 17, 2025
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Lancet Oncology
Licensed Content Title	European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus on re-irradiation: definition, reporting, and clinical decision making
Licensed Content Author	Nicolaus Andratschke, Jonas Willmann, Ane L Appelt, Najlaa Alyamani, Panagiotis Balermipas, Brigitta G Baumert, Coen Hurkmans, Morten Høyer, Johannes A Langendijk, Orit Kaidar-Person, Yvette van der Linden, Icro Meattini, Maximilian Niyazi, Nick Reynaert et al.
Licensed Content Date	Oct 1, 2022
Licensed Content Volume	23
Licensed Content Issue	10
Licensed Content Pages	10
Start Page	e469

End Page	e478
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title of new work	AKCİĞER STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİNDE KULLANILAN FARKLI SOLUNUM TAKIP YÖNTEMLERİNİN DOZİMETRİK, KLİNİK VE GEÇ AKCİĞER TOKSİSİTESİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
Institution name	Ankara University
Expected presentation date	Aug 2025
Portions	figure 3
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	SümeYra Öz
Requestor Location	sümeYra öz AÜTF Cebeci hastanesi Radyasyon Onkolojisi AD balkiraz mahallesi Ankara, 06590 Turkey
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12