



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

**PRİMER AKCİĞER KANSERİ VEYA AKCİĞER METASTAZI
NEDENİYLE KLİNİĞİMİZDE STEREOTAKTİK BEDEN
RADYOTERAPİSİ (SBRT) UYGULANAN HASTALARIN TEDAVİ
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Tuğba ULU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA -2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMAVE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

**PRİMER AKCİĞER KANSERİ VEYA AKCİĞER METASTAZI
NEDENİYLE KLİNİĞİMİZDE STEREOTAKTİK BEDEN
RADYOTERAPİSİ (SBRT) UYGULANAN HASTALARIN TEDAVİ
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Tuğba ULU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatih GÖKSEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA -2024

1. TEŞEKKÜR

SBÜ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde uzmanlık eğitimim ve tez süreci boyunca yardım ve destekleri için tez hocam aynı zamanda hastanemiz başhekim yardımcısı Sn. Doç. Dr. Fatih Göksel hocama teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta Sn. Doç. Dr. Ebru Karakaya olmak üzere kliniğimizdeki tüm değerli hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin en güzel zamanlarını beraber paylaştığım ve her konuda bana destek olan sevgili asistan hekim arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum kliniğimizdeki tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, destekleyen annem, merhum babam, kardeşlerime, eşim, Dr. Rafet Hikmet Ulu ve biricik oğlum Arif Ali Ulu'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR	i
2. İÇİNDEKİLER.....	ii
3. SİMGELER VE KISALTMALAR	v
4. TABLO LİSTESİ	vii
5. ŞEKİL LİSTESİ	ix
6. ÖZET	x
7. ABSTRACT	xiii
8. GİRİŞ VE AMAÇ	1
9. GENEL BİLGİLER.....	4
9.1. AKCİĞER ANATOMİSİ	4
9.2. AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ	6
9.3. AKCİĞER KANSERİ ETİYOLOJİSİ	6
9.4. AKCİĞER KANSERİ PATOLOJİSİ	7
9.5. AKCİĞER KANSERİ KLİNİĞİ VE YAYILIM ŞEKLİ	8
9.5.1. İntratorasik Klinik Bulgular	8
9.5.2. Ekstratorasik Klinik Bulgular	10
9.5.3. Paraneoplastik Sendromlar	10
9.6. AKCİĞER KANSERİ TANISI VE TANI YÖNTEMLERİ	12
9.6.1. Radyolojik Görüntüleme.....	12
9.6.2. Spesifik Tanı Yöntemleri	14
9.7. AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME.....	16
9.8. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE (KHDAK) TEDAVİ 18	
9.8.1. Erken Evre Hastalık	18
9.8.2. Lokal İleri Evre Hastalık.....	24
9.8.3. Metastatik Hastalık	27
9.9. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE (KHAK) TEDAVİ	28
9.9.1. Sınırlı Evre KHAK'de Tedavi	29
9.9.2. Yaygın Evre KHAK'de Tedavi	30

9.10. AKCİĞER METASTAZLARINDA TEDAVİ	31
9.11. RADYOTERAPİ TEDAVİ PLANLAMASI VE TEKNİKLERİ	33
9.11.1. Simülasyon ve Günlük Pozisyonlama.....	34
9.11.2. Hedef Hacimlerin Kontürlenmesi ve Tedavi Planlaması.....	34
9.11.3. Stereotaktik Beden Radyoterapisinde Tedavi Planlaması	35
9.11.4. Akciğer SBRT İçin Normal Doku Doz Sınırlamaları.....	41
10. GEREÇ VE YÖNTEM	45
11. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	47
12. BULGULAR	48
12.1. HASTA, HASTALIK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ.....	48
12.2. GENEL SAĞKALIM ANALİZLERİ VE TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI	52
12.2.1. Hastaların Genel Sağkalım Süreleri ve Yıllara Göre Yüzdeleri	52
12.2.2. Tüm Hasta Grubunda Genel Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	53
12.2.3. Primer Akciğer Kanseri Nedeniyle SBRT Uygulanan Hastalarda Genel Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları .	55
12.2.4. Akciğer Metastazına SBRT Uygulanan Hastalarda Genel Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	57
12.3. PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ANALİZLERİ VE TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI	59
12.3.1. Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Süreleri ve Yıllara Göre Yüzdeleri.....	59
12.3.2. Tüm Hasta Grubunda Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	60
12.3.1. Primer Akciğer Kanseri Nedeniyle SBRT Uygulanan Hasta Grubunda Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	62
12.3.2. Akciğer Metastazına SBRT Uygulanan Hastalarda Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları.....	63
12.4. LOKAL KONTROL ANALİZLERİ VE TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI	65

12.4.1. Hastaların Lokal Kontrol Süreleri ve Yıllara Göre Yüzdeleri	65
12.4.2. Tüm Hasta Grubunda Lokal Kontrolü Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	66
12.4.3. Primer Akciğer Kanseri Nedeniyle SBRT Uygulanan Hasta Grubunda Lokal Kontrolü Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları ...	67
12.4.4. Akciğer Metastazına SBRT Uygulanan Hasta Grubunda Lokal Kontrolü Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	69
12.5. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI	71
12.5.1. Çok Değişkenli Genel Sağkalım Analizleri	71
12.5.2. Çok Değişkenli Progresyonsuz Sağkalım Analizleri	73
12.5.3. Çok Değişkenli Lokal Kontrol Analizleri	74
13. TARTIŞMA.....	75
14. SONUÇLAR	83
15. KAYNAKLAR:.....	85

3. SİMGELER VE KISALTMALAR

ARK.	: Arkadaşları
BED	: Biyolojik Efektif Doz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CTV	: Klinik Hedef Hacim (<i>Clinic Target Volume</i>)
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kuruluşu (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
FDG	: Florodeoksiglukoz
GA	: Güven Aralığı
GTV	: Gross Tümör Volümü (<i>Gross Tumor Volume</i>)
Gy	: Gray
HR	: Risk Oranı (<i>Hazard Ratio</i>)
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (<i>International Association For The Study Of Lung Cancer</i>)
ICRU	: Uluslararası Radyolojik Birimler ve Ölçümler Komisyonu (<i>International Commission of Radiological Units and Measurements</i>)
IGRT	: Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (<i>Image Guided Radiation Therapy</i>)
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>)
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
LQ	: Linear Quadratic Model
mm	: Milimetre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PTV	: Planlama Hedef Volümü (<i>Planning Target Volume</i>)
RAO	: Risk Altındaki Organ
RECIST	: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radyoterapi Onkoloji Grubu (<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>)
SBRT	: Stereotaktik Beden Radyoterapisi
SEER	: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>)
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SHK	: Skuamoz Hücreli Karsinom (<i>Squamous Cell Carcinoma</i>)
VMAT	: Volumetrik Ark Terapi (<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>)
TTİİA	: Trans Torasik İnce İğne Aspirasyonu

4. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tüm hastaların demografik, hastalık ve tedavi özellikleri (n=256)	49
Tablo 2. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hasta grubunun hastalık ve tedavi özellikleri (n=89)	50
Tablo 3. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda hastalık ve tedavi özellikleri (n=167).....	51
Tablo 4. Tüm hastalar için genel sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri	52
Tablo 5. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalarda genel sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri	52
Tablo 6. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda genel sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri	53
Tablo 7. Tüm hasta grubunda genel sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları	54
Tablo 8. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalarda genel sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları.....	56
Tablo 9. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hastalarda genel sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları.....	58
Tablo 10. Tüm hastalar için progresyonsuz sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri	59
Tablo 11. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hasta grubu için progresyonsuz sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri.....	60
Tablo 12. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda progresyonsuz sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri	60
Tablo 13. Tüm hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları	61
Tablo 14. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları ..	63
Tablo 15. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları	64
Tablo 16. Tüm hastalar için lokal kontrol süresi ve yıllara göre yüzdeleri.....	65

Tablo 17. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalarda lokal kontrol süresi ve yıllara göre yüzdeleri.....	66
Tablo 18. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda lokal kontrol süresi ve yıllara göre yüzdeleri.....	66
Tablo 19. Tüm hasta grubunda lokal kontrolü etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları.....	67
Tablo 20. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hasta grubunda lokal kontrolü etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları.....	68
Tablo 21. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda lokal kontrolü etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları	70
Tablo 22. Genel sağkalıma yönelik tüm hasta grubunda, primer ve akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta gruplarında multivaryan analizler	72
Tablo 23. Progresyonsuz sağkalıma yönelik tüm hasta grubunda, primer ve akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta gruplarında multivaryan analizler	73
Tablo 24. Lokal kontrole yönelik tüm hasta grubunda, primer ve akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta gruplarında multivaryan analizler	74

5. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akciğer lenf istasyonları (17).	5
Şekil 2. Akciğer kanserinin 8. T, N, M evrelemesi (17).	17
Şekil 3. Santral yerleşimli akciğer tümörleri Timmerman ve arkadaşları (62).	22
Şekil 4. Kliniğimizdeki CyberKnife® cihazı ile tedavi edilen bir hastanın planlama görüntüleri.	40
Şekil 5. Kliniğimizdeki helikal IMRT cihazı ile tedavi edilen bir hastanın planlama görüntüleri.	41
Şekil 6. Risk Altındaki Organ Dozları (112).	44

6. ÖZET

PRİMER AKCİĞER KANSERİ VEYA AKCİĞER METASTAZI NEDENİYLE KLİNİĞİMİZDE STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİ (SBRT) UYGULANAN HASTALARIN TEDAVİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Amaç: Bu tez çalışmasında amacımız, erken evre KHDAK tanılı veya sınırlı sayıda (≤ 4) akciğerde metastazı olan hastalarda, akciğer SBRT sonuçlarımızla ilgili deneyimimizi geriye dönük olarak analiz edip literatürle karşılaştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2010 – Aralık 2022 tarihleri arasında kliniğimizde, primer akciğer kanseri veya akciğer metastazı nedeniyle SBRT uygulanan (Cyberknife® veya helikal IMRT cihazları ile) 18 yaş ve üzerindeki erkek ve kadın toplam 256 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler, SBRT uygulanan akciğerdeki tümörün primer veya metastaz olması ve tümörün patoloji verileri, primer akciğer tümöründe hastalığın evresi, tedavi alan lezyonun yerleşimi, kontralateral lezyon olup olmadığı, PET BT'deki lezyon boyutu, lezyon sayısı, akciğere önceden uygulanmış radyoterapi olup olmadığı, uygulanan radyoterapinin doz fraksiyon şeması, hastaların tedavi öncesi performans durumları, tedavi sırasında kaydedilen gelişen yan etkiler, nüks durumları, tarihleri, ve son kontroldeki durumları, son kontrol zamanları ve gerçekleşiyse ölüm tarihleri hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından taranarak toplanmıştır. İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük eşit olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Primer akciğer kanserine SBRT uygulanmış toplam 89 hastayı incelediğimizde, medyan yaş 73, 75'i erkek (%84,2), 14'ü kadın (%15,8) iken 34'ü (%38,2) adenokanser, 33'ü (%37) skuamöz hücreli kanser, 9'u (%10,1) alt tipi bilinmeyen KHDAK tanılı iken, 13'ünün (%14,6) patolojik tanısı bulunmamaktadır. PET BT'de ≤ 30 (mm) lezyon boyutu olan hasta sayısı 60 (%72,3), >30 mm lezyon boyutu olan 23 (%27,7) hasta bulunmaktadır. 6 hastanın PET BT'si bulunmamaktadır. GTV medyan değere göre ≤ 6859 mm³ olan 25 (%28), >6859 mm³ olan 64 (%72) hasta vardır. GS oranları 1., 2., 3. ve 5. yıl için sırasıyla %82, %65,1, %53,8, ve %31,4 şeklinde olup, ortalama GS süresi 51,62 ay, medyan 39 aydır. Lokal kontrol süresi ortalama 66,5 aydır. LK oranları sırasıyla 1., 2., 3. ve 5. yıl için %87, %82, %74, ve %66'dır. Progresyonsuz sağkalım ortalama 26,21 aydır. Progresyonsuz sağkalım oranları 1., 2., 3. ve 5. yıl için sırasıyla %72,1, %40,1, %26,9, ve %7,6'dır. Primer hasta grubunda GS'i etkileyen parametrelerin çok değişkenli analizinde ECOG ve GTV anlamlı olarak etkili bulunmuştur. Primer hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin çok değişkenli analizinde GTV anlamlı olarak etkili bulunmuştur. Lokal kontrol üzerine anlamlı etki eden bir parametre, çok değişkenli analizde bulunmamıştır.

Çalışmamızda akciğer metastazına SBRT uygulanmış toplam 167 hasta bulunmaktadır. 163 (%97,6) hastanın patolojik tanısı var iken 4 (%2,4) hastanın patolojik tanısı bulunmamaktadır. Hastaların 132'si erkek (%79), 35'i kadın (%21) olup medyan yaş 67'dir. Primer patoloji çeşitli olup, 91'i(%55,8) metastatik KHDAK, 16'sı(%9,8) rektum kanseri, 9'u(%5,5) metastatik KHAK, 6'sı(%3,7) kolon kanseri ve diğer kanserlerden oluşmaktadır. 53 (%31,7) hastada kontralateral akciğerde lezyon bulunurken, 114 (%68,3) hastada bulunmamaktadır. 143 (%85,6) hastada 1 lezyon bulunurken, 2 lezyonu olan 23 (%13,7) hasta, 3 lezyonu olan 0 (%0) hasta, 4 lezyonu olan 1 (%0,05) hasta bulunmaktadır. GS oranları 1., 2., 3. ve 5. yıl için sırasıyla %86,1, %64,9, %48,4, ve %29,8 olup ortalama GS süresi 47,2 ay, medyan 35,7 aydır. Lokal kontrol süresi ortalama 98,9 aydır. LK oranları 1., 2., 3. ve 5. yıl için sırasıyla %95, %87, %82, ve %74'tür. Progresyonsuz sağkalım ortalama 27,73 aydır. Progresyonsuz sağkalım oranları 1., 2., 3. ve 5. yıl için sırasıyla %77,1, %47, %29,4 ve %17,3'tür. Metastatik hasta grubunda GS'i etkileyen parametrelerin

çok değişkenli analizinde kontralateral akciğerde lezyon olması ve tedavi cihazı istatistiksel olarak anlamlı etkili bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım ve lokal kontrol üzerinde ise anlamlı etkili bir parametre bulunmamıştır.

Sonuç: Bu retrospektif çalışmamızda, GS ve LK oranları ECOG skoru 2 olan hastalar önemli ölçüde olmasına rağmen literatüre yakındır. ECOG skoru hem tüm hasta grubunda hem de primer hasta grubunda GS'i etkileyen bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Ek olarak ECOG, primer hastaların LK'si için de tek değişkenli analizde anlamlı olma eğilimindedir. GTV ise primer hasta grubunda hem GS hem de PS için etkili bir faktördür. Metastatik hasta grubunda GS üzerinde tedavi cihazı ve kontralateral lezyon varlığı anlamlı etkili bulunmuştur. Sonuç olarak, SBRT'nin hem primer KHDAK hastalarında hem de metastatik hasta grubunda konforlu, akciğer yan etkisinin düşük ve etkin bir tedavi olduğunu literatürle uyumlu olarak söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Erken evre akciğer kanseri, oligometastaz, stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT)

7. ABSTRACT

THE RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WHO UNDERWENT STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY (SBRT) FOR PRIMARY LUNG CANCER OR LUNG METASTASIS IN OUR CLINIC

Aim: Our aim in this thesis is to retrospectively analyze our experience with lung SBRT outcomes in patients with early stage NSCLC or metastases in a limited number of lungs (≤ 4) and compare it with the literature.

Materials and Methods: In our study, a total of 256 male and female patients aged 18 years and older who underwent SBRT (with Cyberknife® or helical IMRT devices) for primary lung cancer or lung metastasis in our clinic between January 2010 and December 2022 were included. Demographic data of the patients, whether the tumor in the SBRT-treated lung was primary or metastatic and pathology data of the tumor, stage of the disease in primary lung tumor, location of the treated lesion, whether there was a contralateral lesion, lesion size on PET CT, number of lesions, whether there was previous radiotherapy to the lung, The dose fractionation scheme of the radiotherapy administered, pre-treatment performance status of the patients, adverse events recorded during treatment, recurrence status, dates, and status at last follow-up, time of last follow-up, and date of death, if any, were collected from patient files and hospital database. Statistical evaluation was performed using the IBM SPSS 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program. A significance level p value of less or equal to 0.05 was considered statistically significant.

Results: In our study, of a total of 89 patients who underwent SBRT for primary lung cancer, the median age was 73 years, 75 were males (84,2%) and 14 were females (15,8%) were included. Diagnoses of the patients were adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and nonsmall cell carcinoma without subspecified for 34 (44,7%), 33 (43,4%) and 9 (11,8%), respectively. There were 60 (72,3%) patients with largest lesion dimension ≤ 30 (mm) on PET CT and 23 (27,7%) patients with lesion size > 30 mm. According to the GTV median value, there are 24 patients (27,3%) with ≤ 6859 mm³ and 64 patients (72,7%) with > 6859 mm³. One, 2, 3 and 5 years OS values were 82%, 65.1%, 53.8% and 31,4%, respectively. The average overall survival time is 51,62 months, with a median of 39 months. The average local control period is 66,5 months. LC rates are, 87%, 82%, 74%, and 66% for 1., 2., 3., and 5.th years, respectively. The average progression-free survival is 26,21 months. Progression-free survival rates are 72,1%, 40,1%, 26,9%, and 7,6% for 1., 2., 3. and 5th years, respectively. In the multivariate analysis of the parameters affecting OS in the primary patient group, ECOG and GTV were found to be significant. In the multivariate analysis of the parameters affecting progression-free survival in the primary patient group, GTV was found to be significant. No parameter with a significant effect on local control was found in the multivariate analysis.

In the second part of our study, there were a total of 167 patients who underwent SBRT for lung metastases. A pathologic diagnosis was available in 163 (97,6%) patients, while 4 (2,4%) patients did not have a pathologic diagnosis. Patients were 132 males (79%) and 35 females (21%) with a median age of 67 years. Primary pathology was variable and included 91 (55,8%) metastatic NSCLC, 16 (9,8%) rectal cancer, 9 (5,5%) metastatic SCLC, 6 (3,7%) colon cancer and other cancers. 53 (31,7%) patients had lesions in the contralateral lung, while 114 (68,3%) did not. 116 (71,2%) patients had 1 lesion, 40 (24,5%) patients had 2 lesions, 2 (1,2%) patients had 3 lesions and 5 (3,1%) patients had 4 lesions. One, 2, 3 and 5 years OS values were 86,1%, 64,9%, 48,4% and 29,8%, respectively. The mean and median OS times were 47,2 months and 35,7 months, respectively. The average local control time is 98,9 months. LC rates are, 95%, 87%, 82%, and 74% for 1.,2., 3., and

5.th years, respectively. The average progression-free survival is 27.73 months. Progression-free survival rates are 77,1%, 47%, 29,4%, and 17,3% for 1., 2., 3. and 5th years, respectively. In the multivariate analysis of the parameters affecting OS in the metastatic patient group, having a lesion in the contralateral lung and the treatment device were found to be statistically significantly effective statistically. Progression-free survival and local control were not significantly affected by these parameters.

Conclusion: In this retrospective study, the rates of OS and LC were close to the literature, although patients with an ECOG score of 2 were significantly higher. The ECOG score is a factor affecting OS both in the whole patient group and in the primary patient group. In addition, ECOG also tends to be significant in univariate analysis for the LC of primary patients. GTV is an effective factor for both OS and PFS in the primary patient group. In metastatic patient group, treatment device and presence of contralateral lesion were found to have a significant effect on OS. As a result, we can say that SBRT is a comfortable treatment with low pulmonary side effects and an effective treatment in both primary NSCLC patients and metastatic patient groups, in accordance with the literature.

Keywords: Early stage lung cancer, oligometastasis, stereotactic body radiotherapy (SBRT)

8. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, ülkemizde ve tüm dünyada en sık görülen kanserler arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanseri, haftalık yaklaşık 3000 ölümün gerçekleştiği en yaygın ve en ölümcül torasik tümördür (1). Global Kanser İstatistik (GLOBOCAN) 2022 kayıtlarına göre Türkiye'deki bütün kanserler içerisinde akciğer kanserinin görülme oranı %17,1'dir. Tütün dumanına maruz kalma, akciğer kanserinin en yaygın nedenidir ve vakaların %85-%90'ı doğrudan aktif veya pasif tütün maruziyetiyle bağlantılıdır (2). Asbestos, radon, silika, arsenik, formaldehit, ağır metaller, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, iyonize radyasyon ve vinil klorür de akciğer kanseri için risk faktörleri arasındadır (3). Akciğer kanseri tanısı alan hastaların ortalama yaşı 70'dir (4). Akciğer kanseri genel olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılır. KHDAK tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. KHDAK'lı hastaların %50'sinden daha azı ilk başvuru anında rezeke edilebilir hastalığa sahiptir ve hastaların %25'i lokal olarak ilerlemiş (uzak metastazlar olmadan bölgesel lenf nodu tutulumu) hastalıkla başvurur. KHAK ise tanı anında %30' u sınırlı evrededir (5).

Akciğer kanserinde, özellikle erken evrede (evre I ve II) en etkili tedavi yöntemi, cerrahidir ancak hastaların sadece %20-25'ine uygulanabilmektedir (6). Lokal ileri evrede ise tedavi yöntemi kemoterapi ve radyoterapidir. Radyoterapi, terapötik iyonize radyasyonu malignite tedavisinde kullanan lokal bir tedavi yöntemidir. Radyoterapinin genel prensibi tümöre en yüksek radyasyon dozu verilirken, tümör çevresindeki sağlıklı dokuların en az doz olarak korunmasıdır. Akciğer kanseri tedavisinde radyoterapi (RT) çok önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer kanseri tanılı hastaların yarısından çoğu yaşamlarının belli bir döneminde RT almaktadır. Opere edilemeyen KHDAK ve sınırlı evre KHAK'de yüksek doz RT'nin tedavideki yeri gösterilmiştir (7). Akciğere sınırlı <5 cm tümörü olan, mediastende pozitif lenf nodu olmayan (evre I-II) hastalar KHDAK'nin tanı anında yalnızca %16-30'unu oluşturmaktadır (8). Ancak erken evre KHDAK tanılı

hastaların yaklaşık %25'i medikal nedenlerle opere edilemeyen ya da cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalardır. Bu hastalar için stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) en önemli tedavi seçeneği haline gelmektedir.

Stereotaksi tedavi edilmek istenen bölgenin belirli referans noktalar kullanılarak uzayda üç boyutlu olarak tanımlanması işlemidir. SBRT' de bu referans noktaları için hareketi çok kısıtlı ve neredeyse sabit olan omurga, kafatası kemikleri gibi anatomik noktalar kullanılabileceği gibi sonradan vücuda yerleştirilmiş (fidüsiyel gibi) noktalar da kullanılabilir. SBRT, erken evre primer tümör veya sekonder oligometastazlar için birkaç fraksiyonda, fraksiyon başına hedef dokuya çok yüksek doz (ablatif doz) radyoterapiyi verirken komşuluğundaki normal dokuların en yüksek oranda korunmasının amaçlandığı girişimsel olmayan bir tedavi yöntemidir (9). Ablasyon vücudun bir kısmının, dokusunun veya fonksiyonunun çıkarılması veya tahrip edilmesi demektir. Ablasyon, ameliyatla, hormonlarla, ilaçlarla, radyofrekansla, ısıyla veya başka yöntemlerle yapılabilir. Stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) olarak da adlandırılan SBRT, son 10 yılda medikal olarak opere edilemeyen erken evre KHDAK için standart bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. SBRT ile erken evre KHDAK tanılı hastalarda %90 'nın üzerinde lokal kontrol sağlanır (9). NCCN 2024' e göre evre 1-2 A (T1-2, N0, M0) KHAK'si olan ve medikal olarak opere edilemeyen veya cerrahi uygulanmamasına karar verilen seçilmiş hastalar, primer tümöre SBRT ve ardından adjuvan sistemik tedavi için aday olabilirler.

SBRT medikal olarak opere edilemeyen erken evre KHDAK tedavisi dışında akciğer metastazlarının tedavisinde de kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Akciğer pek çok primer başka tümörün metastaz yaptığı bir organdır. Kanser tanılı hastaların yaklaşık %30-60'ında akciğere metastaz gerçekleşir (10). Büyük retrospektif çalışmaların ve birkaç prospektif çalışmanın bulgularına göre erken evre KHDAK'de cerrahi standart tedavidir. 1997'de Uluslararası Akciğer Metastazı Kayıtları cerrahi ile tedavi edilen 5206 akciğer metastazının sonuçlarını yayınladı. Akciğer metastazlarının %43,41'inde primer tümör epitelyal, %41,74'ü sarkom, %7'si germ hücreli ve %6,3'ü melanomdu (11). Cerrahi rezeksiyon sonrası 10 yıllık sağkalım %26, 15 yıllık sağkalım %22 ve ortalama sağkalım süresi 35 aydı (11). Ablatif etkisi

nedeniyle, stereotaktik radyoterapi son zamanlarda akciğer oligometastazı olan kanser hastalarında cerrahi tedaviye bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (12). Günümüzde SBRT, yüksek tümör kontrol oranları sağladığı için akciğer metastazlarını tedavi etmek için etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (13, 14).

Oligometastatik paradigma, sınırlı sayıda metastazı olan hastaların, tüm metastazları ablasyona tabi tutulabiliyorsa, uzun vadeli hastalık kontrolü sağlayabileceğini ve hatta tedavi edebileceğini varsayar. Ablatif tedavilerin genel sağkalım veya progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisini test eden randomize faz 2 çalışmalardan elde edilen destekleyici veriler mevcuttur. Bu çalışmalardan biri olan SABR-COMET çalışması primer tümörü kontrol altında olan ve 1-5 metastazı olan hastalarda SBRT'nin 28 aylık medyan takip süresinde genel sağkalımda 13 aylık bir iyileşme olduğunu bildirmiştir (15). Oligometastatik hastalığı olup, genel durumu iyi olan hastalarda verilebilecek lezyonların hepsine SBRT uygulanması güncel bir yaklaşımdır.

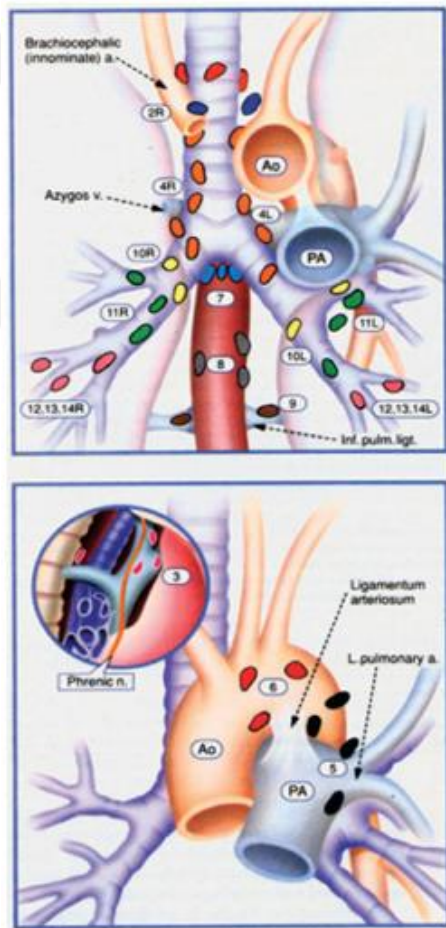
Bu tez çalışmasında amacımız, kliniğimizde erken evre KHDAK tanısı veya sınırlı sayıda (≤ 4) akciğer metastazı nedeniyle SBRT uygulanan hastalarımızda sonuçlarımızla ilgili deneyimimizi geriye dönük olarak analiz edip literatürle karşılaştırmaktır.

9. GENEL BİLGİLER

9.1. AKCİĞER ANATOMİSİ

Alt solunum sistemi trakea ve akciğerlerden meydana gelmektedir. Akciğerler kalp, trakea, özefagus ve büyük damarları içeren mediasteninin her iki yanında yer alır. Klavikulanın yaklaşık 2-3 cm üzerine uzanan, tabanı diyaframa oturan ön tarafta kostalara komşu, medistende kalp ve mediastendeki yapılara komşu olan plevra yaprakları içerisinde serbest bir şekilde solunum sırasında gaz alışverişini sağlayan koni şeklinde bir çift organdır. Sağ akciğer oblik (major) ve horizontal (minor) fissürlerle ayrılmış olup ağ akciğerde 3 lob bulunmaktadır. Sol akciğer ise tek fissürle ayrılarak iki lobdan meydana gelmiştir. Sol üst lobda bulunan lingula, sağ orta lob ile homologdur ve ayrıca diyafram ile temas halindedir. Sağ akciğerde 10 segment vardır. Sol akciğerde ise 8 segment vardır. Mediastinal yüzeylerinde pulmoner damarlar, sinirler ve bronşların geçtiği hilum pulmonalis bulunur. Hilum pulmonalis ile mediastene bağlanır. Trakea yaklaşık C6 vertebra hizasına denk gelen larenksin alt ucundan başlar ve torakal 5. vertebra hizasında ikiye ayrılarak (bifürkasyon) sonlanır. Yaklaşık uzunluğu 11-12 cm'dir. Bifürkasyon noktasına karina adı verilir. Trakea bifürkasyon noktasından sonra sağ ve sol ana bronş olarak ikiye ayrılır. Ana bronşlar daha sonra sekonder bronş olarak bilinen lobar bronş dallarına ve lobar bronşlar da segmenter bronşlara ayrılırlar. Segmenter bronşlar mikroskobik yapılar olan bronşiolle, bronşiolle dealveolar duktuslar olarak devam ederler. Bronkopulmoner segment, akciğerin fonksiyonel birimidir ve segmental bronşlar tarafından tanımlanır. Her bir lobar bronş, bronkopulmoner segmentleri oluşturan daha küçük bronşlara bölünür. Bu bronkopulmoner segmentler tabanı plevraya oturan tepesi akciğere doğru uzanan piramit şeklinde yapılardır. Bronkopulmoner segmentin merkeze uzana kısmında arter ve bronş yer alırken merkezi terk eden kısımda ven ve lenfatikler yer almaktadır. Segmental bronşlar bronşiyollere bölünür, dallanmaya devam eder ve kan-gaz değişiminin gerçekleştiği alveolleri oluşturur.

Her bir bronkopulmoner segment için ana lenfatik drenaj akciğerin periferinden hiluma oradan da mediastene olacak şekildedir. Bununla birlikte göğüs duvarı içerisindeki zengin lenfatik ağlar drenaj paternlerinde değişikliğe sebep olabilir. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Birliği (IASLC)) akciğerin lenf nodları ile ilgili yapılmış lenf nodu haritaları arasındaki farklılıkları değerlendirdiler ve tüm akciğer lenf nodlarını anatomik olarak gösteren bir lenf nodu haritası geliştirdiler (16). IASLC lenf nodu haritası, akciğer kanseri tedavisinde prognostik önemi olan ve klinik uygulamada kullanılan intrapulmoner, hiler ve mediastinel bölgelere ayrılmış 14 lenf nodu istasyonunu belirtir (17). Aşağıda şekil 1’de akciğer lenf istasyonları gösterilmiştir.



Supraklavikuler zon
1. Alt servikal, supraklavikuler, sternal çentik lenf bezleri
Üst mediastinel lenf bezleri
Üst zon
2R Üst paratrakeal (sağ)
2L Üst paratrakeal (sol)
3a Prevasküler
3p Retrotrakeal
4R Alt paratrakeal (sağ)
4L Paratrakeal (sol)
Aortik lenf bezleri
AP zon
5 Subaortik
6 Paraaortik
Alt mediasten lenf bezleri
Subkarinal zon
7 Subkarina
Alt zon
8 Paraözefagiyal
9 Pulmoner ligament
N1 Lenf bezleri
Hiler/interlober zon
10 Hiler
11 İnterlober
Periferik zon
12 Lober
13 Segmental
14 Subsegmenter

Şekil 1. Akciğer lenf istasyonları (17).

9.2. AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Akciğer kanseri tüm dünyada son zamanlarda en sık teşhis edilen kanser türüdür. 2018 yılında yaklaşık 2,1 milyon yeni akciğer tanısı konmuştur ve tüm kanser tanıları içerisinde akciğer kanserinin oranı %12'dir (18). Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde akciğer kanseri erkeklerde birinci sırada yer almaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada akciğer kanseri gelmektedir (19). 2018 yılında yaklaşık 1,8 milyon kişi akciğer kanserine bağlı hayatını kaybetmiştir (18). Akciğer kanseri tanısı alan hastaların tanı anındaki ortalama yaş 70'tir (4). Akciğer KHAK ve KHDAK olmak üzere patolojik olarak ikiye ayrılır. Tüm akciğer kanserlerinin %85'i KHDAK'tir (5).

9.3. AKCİĞER KANSERİ ETİYOLOJİSİ

Akciğer kanserinin gelişmesindeki en önemli risk faktörü tütün ve tütün ürünlerinin kullanımıdır. Tüm akciğer kanserlerinin %90'a yakınının sigara kullanımı sonucu geliştiği tahmin edilmektedir (20). Hiç sigara içmemiş birine göre sigara içmek akciğer kanseri gelişme riskini 20 kat arttırmaktadır (20). Pasif içicilik de yine akciğer kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Sigara kullanımından bağımsız olarak bronşların kronik inflamasyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), geçirilmiş verem ve pnömoni gibi akciğer hastalıkları akciğer kanseri gelişimi risk faktörü olarak görülmektedir (21). Asbestos, radon, silika, arsenik, formaldehit, ağır metaller, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, iyonize radyasyon ve vinil klorür de akciğer kanseri için risk faktörleri arasındadır (3). Akciğer kanseri gelişmesinde genetik yolların da etkisinin olduğu bilinmektedir. Akciğer kanserinde etkili genetik mekanizmalardan birisi tümörde büyümeyi ve gelişmeyi sağlayan onkogen ve protoonkogenlerin aktivasyonudur. Akciğer kanseri gelişmesine sebep olan diğer bir olay ise hücre döngüsünü ve çoğalmasını kontrol eden tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonudur. Özellikle KHDAK alt tipi olan adenokanserlerde çeşitli moleküler değişiklikler ve mutasyonlar saptanmıştır.

9.4. AKCİĞER KANSERİ PATOLOJİSİ

Akciğer kanserlerinin histopatolojik alt tiplerine göre sınıflandırılması prognoz hakkında önemli bilgiler verir ve en uygun tedavinin verilebilmesi için gereklidir. Bu amaçla DSÖ 2021 akciğer kanserleri sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama ışık mikroskopu altındaki patolojik subtiplerin yanı sıra tümörün immünohistokimyasal karakterinin de kullanımını içerir. Immünohistokimyasal alttiplere göre tümörü sınıflandırmak tedavi şeklinin daha iyi bir şekilde yönlendirilmesini ve klinik gidişatın öngürülmesini sağlar. Günümüzde geliştirilen yeni hedefe yönelik ajanların kullanımı için de rehberlik sağlamaktadır.

Adenokarsinom, akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturan en sık görülen akciğer kanseri türüdür. Adenokarsinomlar, periferik yerleşimli, alveolar yüzey epitelden ya da bronşta bulunan salgı yapan bezlerden köken almaktadır. Adenokarsinomlar tipik olarak küçük (genellikle 4 cm), periferik, yuvarlak veya oval, sınırları net seçilebilen pulmoner nodül olarak karşımıza çıkmaktadır. Periferik yerleşimli adenokarsinomlarda hiler ve mediastinel lenf nodlarının görülme sıklığı sırasıyla %18 ve %2 olup, santral yerleşimli adenokarsinomlarda ise hiler lenf nodu pozitifliği %40, mediastinal lenf nodu pozitifliği %27'dir (22).

Skumöz hücreli karsinom (SHK), 1980'lerin ortalarından önce yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda en sık görülen akciğer kanseri iken, günümüzde adenokarsinom, özellikle kadınlarda skumöz hücreli karsinomdan daha yaygın görülmektedir. Tümör hücreleri yavaş büyür. Uzak organ metastazları geç olmakla beraber sıklıkla karaciğer, böbrek üstü bezi, böbrekler ve kemiklerdir. Genellikle santral yerleşimli tümörler olup üçte bir oranında periferik yerleşimli olabilir. Santral yerleşimli tümörlerde tümör tıkaçlarına bağlı bronşta atelektezi ve pnömoni görülebilir. Göğüs duvarı ya da mediastene invazyon sonrası superior vena cava sendromu, frenik ve rekürren laringeal sinir tutulumuna bağlı paraliziler görülebilir (23).

Büyük hücreli karsinom, akciğer kanserlerinin yaklaşık %10-20'sini

oluşturur. Genellikle nekrozun eşlik ettiği, periferik yerleşimli büyük kitle olarak karşımıza çıkmaktadır. Glandüler, skuamöz ya da nöroendokrin farklılaşma göstermeyen malign epitelyal kanser türüdür. Kavite ve kalsifikasyon sık görülmez. Hiler ve mediastinal lenf nodlarının yaklaşık görülme sıklığı sırasıyla %30 ve %10'dur (22).

KHAK tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. KHAK, sigara kullanımı ile doğrudan ilişkili olup ve hiç sigara içmeyen kişilerde son derece nadir görülür. Mikroskopik görüntüleri yuvarlak, küçük, az sitoplazmalı, çekirdekleri hiperkromatiktir. Hücreler kırılabilir ve tümörler nekrotiktir. %75-90'ı santral yerleşimlidir (22). Tanı anında lezyon küçük olabilir veya radyografik incelemelerde görülmeyebilir, ancak erken ekstrasik metastazları yaygındır ve hatta akciğer semptomları gelişmeden önce bile mevcuttur (24).

9.5. AKCİĞER KANSERİ KLİNİĞİ VE YAYILIM ŞEKLİ

Akciğer kanserli hastaların çoğunda klinik olarak ilerlemiş hastalık vardır. Semptomlar, tümörün lokal etkilerinden, bölgesel veya uzak yayılımdan veya metastazlarla ilgili olmayan uzak etkilerden (paraneoplastik sendromlar) kaynaklanabilir. Düşük doz BT ile tarama yapılarak yüksek riskli hastalar asemptomatikken teşhis edilebilmektedir.

9.5.1. İntratorasik Klinik Bulgular

Akciğer kanseri intratorasik etkileri nedeniyle çok çeşitli klinik bulgular vermektedir ve bunların en yaygın olanları öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı ve nefes darlığıdır. Aktif sigara içen veya eski sigara içicilerinde yeni başlayan öksürük akciğer kanseri şüphesi uyandırır. Öksürük, başvuru sırasında akciğer kanseri tanı hastalarının yüzde 50 ila 75'inde mevcuttur ve merkezi hava yollarını tutma eğilimleri nedeniyle en sık skuamöz hücreli ve küçük hücreli karsinomlu hastalarda görülür (25, 26). Hemoptizili bir hastada akciğer kanseri olasılığı, hastanın yaşı ve

sigara öyküsüne bağlı olarak farklı serilerde yüzde 3 ila 34 arasında değişmektedir (27). Hemoptizi, akciğer kanseri teşhisi konan hastaların yüzde 15 ila 30'unda bulunmakla beraber bu semptomun en yaygın nedeni bronşittir (25, 26). Göğüs ağrısı, akciğer kanseri ile başvuran hastaların yaklaşık yüzde 20 ila 40'ında mevcuttur (25, 26). Göğüs ağrısının karakteri oldukça değişken olabilir. Ağrı tipik olarak göğüste birincil tümörle aynı taraftadır. Mediastinal, plevral veya göğüs duvarı uzantısına bağlı olarak sırasıyla ağrının tipi donuk, ağrıyan, kalıcı ağrı olabilmektedir. Dispne, tanı anında akciğer kanserli hastalarda sık görülen bir semptomdur ve vakaların yaklaşık yüzde 25 ila 40'ında görülür (25, 26). Dispne, ekstrasik veya intralüminal hava yolu obstrüksiyonu, obstrüktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik tümör yayılması, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral efüzyon veya tamponadlı perikardiyal efüzyona bağlı gelişebilir. Solunum fonksiyon testi, akciğer kanserine bağlı dispnesi olan hastalarda dispenin nedenin aydınlatmak için önemlidir. Sigara içen bir kişideki kalıcı ses kısıklığının ayırıcı tanısında etiolojide larenks kanseri veya akciğer kanseri düşünülür. Akciğer kanserli hastalarda bu durum, rekürren laringeal sinirin aort arkı altından larenkse geri dönüş yolu boyunca tutulduğu durumlarda gözlenir (28, 29). Plevral tutulum, plevral efüzyon olmadan plevral kalınlaşma, nodülerite veya malign plevral efüzyon olarak ortaya çıkabilir. Malign plevral efüzyonlar nefes darlığı ve öksürüğe neden olmakla birlikte, akciğer kanseri ve plevral metastazı olan hastaların yaklaşık dörtte biri asemptomatiktir (30). Superior vena cava sendromu, superior vena cava'nın (SVC) tıkanması, genellikle başta dolgunluk hissi veren ve nefes darlığı içeren semptomlara neden olur. Hastaların fizik muayene bulguları genişlemiş boyun ve göğüs venöz damarları, yüz, boyun ve üst ekstremitelerde ödem olarak karşımıza çıkmaktadır. Akciğer röntgeninde tipik olarak mediastende genişleme veya sağ hiler kitle olarak görünür. Akciğer kanserine bağlı gelişen SVC sendromu olan çoğu hasta için, mediastinal tümörün tedavisinden sonra semptomlar düzelmektedir. Pancoast sendromu, superior sulkustan kaynaklanan akciğer kanserlerinde görülür. Pancoast sendromunda görülen klinik bulgular; ağrı (genellikle omuzda ve daha az sıklıkla kol, kürek kemiği ve parmaklarda), Horner sendromu, kemik yıkımı ve el kaslarının atrofisidir.

9.5.2. Ekstratorasik Klinik Bulgular

Akciğer kanseri vücudun herhangi bir yerine yayılabilir. Akciğer kanserinin metastatik yayılımı, hastalarda çeşitli semptomlara neden olabilir. En sık uzak metastaz bölgeleri karaciğer, adrenal bezler, kemik ve beyindir. Akciğer kanserinin kemik metastazı sıklıkla semptomatiktir. Kemik metastazı olan hastalarda sırt, göğüs veya ekstremitelerde ağrı şikâyeti mevcuttur. Serum alkale fosfataz (ALP) seviyeleri genellikle yüksektir. Kemik tutulumunun yaygınlığına bağlı olarak serum kalsiyum seviyeleri yükselebilir. Kemik metastazları daha çok osteolitikdir ve en sık vertebraların gövdesini tutar. Adrenal bezler, akciğer kanserinde sık tutulan yerlerdir. Tümör büyükse veya hızla büyüyorsa veya retroperitoneal kanamaya neden olmuşsa, adrenal metastazı olan hastalarda lokalize bulgular görülebilir. Adrenal metastazlar, her iki adrenal bezin de metastaz tarafından büyük çoğunluğu tutulmadıkça (>%90) genellikle adrenal yetmezliğe neden olmazlar. Akciğer kanserinde görülen nörolojik bozukluklar kanserin metastazına bağlı olabileceği gibi paraneoplastik sendromlara bağlı da gelişebilir. KHAK'li hastalarda, başvuru anında hastaların yaklaşık yüzde 20 ila 30'unda beyin metastazı mevcuttur (31). Profilaktik beyin ışınlaması olmadan, hastaların yaklaşık yarısında iki yıl içinde beyinde nüks meydana gelir. Karaciğer tutulumu nadirdir. Asemptomatik karaciğer metastazları, karaciğer enzim anormallikleri, BT, PET-BT ile tespit edilebilir.

9.5.3. Paraneoplastik Sendromlar

Tümörün paraneoplastik etkileri, tümörün doğrudan invazyonu, obstrüksiyonu veya metastazı ile ilgili olmayan uzak etkileridir. Tümör hücreleri tarafından salgılanan humoral faktörlerin veya tümöre karşı gelişen bağışıklık sisteminin yanıtının aracılık ettiği düşünülmektedir. Eğer tedavi edilebiliyorsa primer kanseri tedavi etmek, gelişen sendromun tedavi edilmesini sağlar. Yaygın görülen paraneoplastik sendromlardan bazıları şunlardır: Cushing sendromu, uygunsuz anti diüretik hormon (ADH) salınımı, hiperkalsemi, Lambert-Eaton Myastenik sendromu, hipertrofik osteoartropati. Adrenal kortikotropinin ektopik üretimi Cushing

sendromuna neden olabilir. Hastalar tipik olarak kas güçsüzlüğü, kilo alımı, hipertansiyon, hirsutizm ve osteoporoz ile başvururlar. Hipokalemik alkaloz ve hiperglisemi genellikle mevcuttur. Cushing sendromu, KHAK'li ve akciğer karsinoid tümörlü hastalarda daha yaygın olarak görülmektedir (32). Cushing sendromlu KHAK'li hastalarının prognozu, Cushing sendromu olmayanlara göre daha kötü gitmektedir. Uygunsuz ADH salınımı sendromu, sıklıkla KHAK'den kaynaklanır ve hiponatremi ile sonuçlanır. KHAK'si olan hastaların yaklaşık %10'unda uygunsuz ADH salgılanması gelişir. KHAK, tüm malignite ile ilişkili uygunsuz ADH salınımının yaklaşık %75'ini oluşturur (33). Semptomların şiddeti, hiponatreminin derecesi ve serum sodyumundaki düşüşün hızı ile ilişkilidir. Semptomlar iştahsızlık, mide bulantısı ve kusmayı içerir. Hiponatreminin başlangıcı hızlı olduğunda serebral ödem oluşabilir. Uygunsuz ADH salınımı sendromunun tedavisi, primer malignitenin tedavisine odaklanır. KHAK'li hastaların çoğunda, hiponatremi kemoterapiye başladıktan sonraki haftalar içinde düzelir. Kronik veya belirsiz süreli hiponatremi, övolemiye normal salin infüzyonu, sıvı kısıtlaması ve demeclocycline veya bir vazopressin reseptörü antagonisti kullanılarak tedavi edilebilir. Hiperkalsemi, akciğer kanserli hastalarda, paratiroid hormonu ile ilişkili proteinin tümör salgılanmasından veya yaygın kemik metastazlarından veya primer hiperparatiroidizmden kaynaklanabilir. Hiperkalseminin erken semptomları anoreksi, bulantı, kusma, kabızlık, uyuşukluk, poliüri, polidipsi ve dehidratasyonu içerir. Geç bulguları arasında böbrek yetmezliği, konfüzyon ve koma bulunur. Semptom veren hiperkalsemide ve semptomdan bağımsız serum kalsiyumu yüksek olan hastalarda hidrasyon ve bifosfanat tedavisi uygulanmalıdır (34). Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu (LEMS), nöromüsküler kavşağı etkileyen paraneoplastik bir bozukluktur. Özellikle alt ekstremitenin proksimal kasları ağırlıklı olarak etkilenir ve hastalar merdiven çıkarken, oturur pozisyondan ayağa kalkarken zorluk çekerler. KHAK'li hastaların yaklaşık %3'ünde LEMS gelişir ve tüm LEMS'lerin yaklaşık %60'ını KHAK oluşturur (35). Hipertrofik pulmoner osteoartropati (HPO), akciğer kanseri veya diğer akciğer hastalıkları ile ilişkili olarak tübüler kemiklerde çomaklaşma ve periosteal proliferasyon olarak tanımlanır. Kemiklerde simetrik, ağırlı artropati yapar. En sık ayak bilekleri, dizler, bilekler ve dirsekleri tutmakla beraber, metakarpal, metatarsal ve falanks kemikleri de tutulabilir. HPO semptomları tümör

rezeksiyonundan sonra düzelebilir. Ameliyat edilemeyen hastalar için genel tedavi nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, kortikosteroidler veya bisfosfonattır (36).

9.6. AKCİĞER KANSERİ TANISI VE TANI YÖNTEMLERİ

Akciğer kanseri şüphesiyle başvuran bir hastada, teşhisin doğrulanması, histolojik tipin belirlenmesi ve hastalığın evresinin belirlenmesi için çeşitli testler yapılır. Bu testlerin tümü en iyi tedavi kararını verebilmek için klinisyene rehberlik eder. Bu süreç, lokal olarak yaygın veya metastatik hastalığı düşündüren belirti veya bulguları belirlemek, hastanın pulmoner sağlık durumunu değerlendirmek, önemli komorbiditeleri belirlemek ve genel sağlık durumunu değerlendirmek için kapsamlı bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Ayrıntılı öyküde tütün kullanımı ve çevresel karsinojenlere maruziyet de mutlaka sorgulanmalıdır. Akciğer kanserinden şüphelenilen her hastada, metastaz düşündürebilecek pulmoner olmayan semptomlara özellikle dikkat edilerek kapsamlı bir öykü ve fizik muayene ile birlikte çeşitli laboratuvar testleri de yapılır. Laboratuvar çalışmaları tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kalsiyum, alkalen fosfataz (ALP), kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, albümin, laktat dehidrogenaz değerlendirilmelidir.

9.6.1. Radyolojik Görüntüleme

9.6.1.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Akciğer kanseri şüphesi olan her hastaya kontrastlı göğüs BT çekilmelidir. İntravenöz (IV) kontrast madde ile BT çekilmesi, vasküler yapıları mediastinal yapılardan ayırmaya yardımcı olur. IV kontrast madde uygulanması, mediastinal invazyonu, lenf nodu tutulumunu, plevra ve perikardın yanı sıra göğüs duvarı, karaciğer, adrenal bezler ve yumuşak dokuların tutulumunun değerlendirilmesi için oldukça önemlidir. BT değerlendirmesi, tümör boyutunu, ayrı tümör nodüllerinin varlığını, atelektazi veya post obstrüktif pnömoni varlığını, bitişik yapıların invazyonunu ve tümörün proksimal yayılımını belirleyerek T evresinin

belirlenmesini sağlar. Yeni tanı almış akciğer kanserli bir hastada BT’de lenf nodu büyümesi saptanması lenf nodu metastazına işaret eder. Normal mediastinal lenf nodlarının çoğu <1 cm’dir, ancak subkarinal lenf nodları 1,5 cm çapa ulaşabilir. Akciğer kanseri olan bir hastada, kısa eksen üzerinde çapı >1 cm olan bir lenf nodu şüpheli kabul edilir. Bununla birlikte küçük lenf nodlarında gizli metastazlar da karşımıza çıkmaktadır. BT’nin akciğer kanseri tanısı koymada en büyük kısıtlılığı, lenf nodu metastazlarının tanımlanmasında duyarlılığının düşük olmasıdır (37). 43 çalışmayı içeren 2013 tarihli sistematik bir incelemede, KHDAK şüphesi olan 7368 hastada, BT’nin bir mediastinal evreleme aracı olarak kullanılmasını incelemiştir. Bu çalışmada kısa aksı 1 cm’den uzun olan lenf nodları pozitif kabul edilmiştir. BT mediastinal lenf nodu tutulumunu %55 duyarlılık, %81 özgüllük, %58 pozitif öngörü değeri ve %83 negatif öngörü değeri ile öngörmüştür (37).

9.6.1.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) veya Positron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı tomografi (PET/BT)

PET taraması, akciğer kanseri hastalarının evrelemesinde standart hale gelmiştir. Primer tümörün özellikleri BT görüntüleri ile değerlendirilebilse de bazı durumlarda PET atelektaziye tümörden ayırmaya yardımcı olabilir. Tüm vücut PET tek başına bir test olarak gerçekleştirilebilir veya BT ile entegre edilebilir. Entegre PET/BT, göğüs BT’sinin anatomik çözünürlüğünü tümörün metabolik aktivitesi ve herhangi bir lokal veya uzak metastaz (beyin metastazları hariç) ile ilgili bilgilerle birleştirir. Entegre PET/BT, lenf nodu boyutu, FDG aviditesi, şekli, tümöre yakınlığı, yeri, diğer büyümüş lenf nodlarının varlığı ve seri görüntüleme (varsa) üzerinden lenf nodu büyüklüğündeki değişiklik hakkında bilgi sağlar (37-39). Küçük randomize çalışmalar ve vaka serilerinde, PET veya PET/BT’nin akciğer kanseri evrelemesi için kullanıldığında, vakaların %6 ila 36’sı arasında şüphelenilmeyen metastazların tespit edildiğini göstermiştir (40, 41). Akciğer kanserli hastalarda PET’in yerini değerlendiren prospektif bir çalışmada KHDAK tanısı ile klinik olarak evrelenmiş 105 hastada PET taraması ile yeniden evrelendirme yapılmış, küratif tedaviye uygun bulunan hastaların %26’sında PET ile evresi daha ileri bulunurken, palyatif tedavi adayı olan 16 hastanın 10’unda da akciğer kanseri evresinin daha düşük olduğunu

bulmuşlardır (42). PET ile mediastinal evreleme yapılmış 4105 hastayı içeren 45 çalışmanın meta analizinde, PET'in duyarlılığının %80, özgüllüğünün %88, pozitif öngörü değerinin %75 ve negatif öngörü değerinin %91 olduğu bulunmuştur (37). PET ile yanlış pozitifler ve yanlış negatifler gözlemlendiğinden, bir tedavi kararı verilmeden önce bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığını veya yokluğunu doğrulamak için doku örnekleme yapılmalıdır. Pozitif bir PET, özellikle böyle bir sonuç cerrahiye dışlayacaksa, lenf nodu metastazının kanıtı olarak kabul edilmemelidir. Bir başka meta analiz, BT'de lenf nodları da büyüdüğünde (>1 cm) PET'in duyarlılığının arttığını (%100) bildirmiştir (43).

9.6.2. Spesifik Tanı Yöntemleri

Görüntü kılavuzluğunda trans torasik ince iğne aspirasyonu (TTİA) periferik lezyonlar için faydalı olabilir. TTİA, malign olduğundan şüphelenilen akciğer ve mediastinal lezyonlar için %74-%90 duyarlılığa sahiptir (37, 44). TTİA'dan kaynaklanan pnömotoraks riski %25'tir, ancak bunların çoğu küçük ve asemptomatiktir ve müdahale gerektirmeden düzelir; sadece yaklaşık %5'i göğüs tüpü gerektirir (45). Belirsiz biyopsiler dikkatle yorumlanmalıdır. Başka benign bir tanı açıkça belirtilmedikçe İA maligniteyi ekarte edemez. Günümüzde İA'ların yerini kor biyopsiler almaktadır.

Fiberoptik bronkoskopi, trakeobronşiyal ağacın ikinci veya üçüncü segmental bölümlere kadar görüntülenmesini sağlamaktadır. Belirlenen lezyonlardan fırçalama ile sitolojik örneklerin veya forseps kullanılarak biyopsi örneklerinin alınmasına olanak sağlar. Görünür bir lezyon tanımlanmasa bile, sitolojik analiz için bölgeyi drene eden bronştan örnek alınabilir. Günümüzde kullanılan çeşitli bronkoskopi teknikleri vardır.

Fiberoptik endoskopi teknikleri, mediastinal ve hiler lenf nodlarını değerlendirmek için ultrasonla birleştirilebilir. Endobronşiyal ultrason (EBUS), hava yolu duvarı, akciğer ve mediasten içindeki yapıları görselleştirmek için ultrason kullanan bir bronkoskopik tekniktir. Transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA)

ile kombinasyon halinde EBUS, KHDAK'den şüphelenilen veya bilinen hastaları teşhis etmek, evrelemek ve yeniden evrelemek için sık kullanılan bir araçtır. Ayrıca etiyojisi bilinmeyen mediastinal lenfadenopati, mediastinal kitleler, pulmoner nodüller ve endobronşiyal veya peribronşiyel lezyonları örneklemek için kullanılabilir ve terapötik prosedürlere de (örneğin, hava yolu stentleme) rehberlik edebilir. Akciğer kanseri evrelemesinde özellikle paratrakeal (lenf nodu seviyeleri 2 ve 4), subkarinal (seviye 7) veya hiler lenf nodu istasyonlarının (seviye 10) değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Toplam 1658 hastayı kapsayan 12 çalışmanın 2012'de yapılmış bir meta-analizinde, mediastinal lenf nodlarının EBUS TBİA'sı için duyarlılık %92 ve özgüllük %100 olarak bildirmiştir (46).

Akciğer kanserine bağlı olduğundan şüphelenilen plevral efüzyonları olan hastalara torasentez yapılmalıdır. Torasentez, ultrason rehberliğinde en az 50 mL plevral sıvı çekilerek yapılır. Negatif sitoloji varlığında işlem tekrarlanmalıdır. Torasentez tanısal olarak belirsiz ise, torakoskopik biyopsi endikedir.

Mediastinoskopi, akciğer kanserinde üst ve alt paratrakeal (lenf düğümü istasyonları 2 ve 4), prevasküler (istasyon 3a), retrotrakeal (istasyon 3p), subkarinal (istasyon 7) ve hiler lenf düğümlerini (istasyon 10) değerlendirmek için kullanılan bir tekniktir. Aorto pulmoner pencere içindeki (lenf düğümü istasyonu 5) ve çıkan aort (istasyon 6) boyunca uzanan lenf düğümlerine standart mediastinoskopi teknikleri ile erişilemez; ancak anterior mediastinotomi veya video yardımcı torakoskopik tekniklerle değerlendirilebilirler.

Video yardımcı torakoskopi (VAT), akciğer kanserinin teşhisi, evrelemesi ve rezeksiyonu için sıklıkla kullanılmaktadır. Periferik nodüller, video yardımıyla, minimal invaziv teknikler kullanılarak belirlenebilir ve eksize edilebilir. VAT en çok alternatif prosedürlerin birincil tümöre erişemediği veya tanısal olmadığı durumlarda kullanılır. Primer tümörün göğüs duvarı ve mediastene invazyonu, mediastendeki lenf nodlarını ve plevral invazyonu değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir.

9.7. AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra hastalığın tedavi planını ve gidişatını belirlemek amacıyla hastalığı evrelemek oldukça önemlidir. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği, dünya çapında mevcut olan daha büyük veritabanlarını bir araya getirmek için 1998'de bir Akciğer Kanseri Evreleme Projesini oluşturdu. Bu proje kapsamında, 1999 ve 2010 yılları arasında 16 ülkede tedavi edilen yaklaşık 95.000 akciğer kanseri tanılı hastadan oluşan bir veri tabanı oluşturuldu. KHDAK'lı 70.967 hastadan elde edilen veriler, TNM evreleme sisteminde kullanılmak üzere değerlendirilmiştir (17). Günümüzde Ocak 2017'de kullanıma giren primer tümör (T), lenf nodu tutulumu (N) ve metastaz (M) varlığını değerlendiren 8.baskı TNM evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bu yeni evreleme sistemi, akciğer kanserinin tedavi sonuçlarında hem T hem de N evrelerinin prognostik önemini daha doğru bir şekilde ifade etmektedir. Aşağıda şekil 2'de akciğer kanserinin 8. TNM evreleme ayrıntılı olarak sunulmuştur.

T: primer tümör	Açıklama
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterilebildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (adenokarsinom in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. Ana bronşta olmayan tümör) *
	T1a(mi) Minimal invaziv adenokarsinom**
	T1a Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
	T1b Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör*** -Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör -Visseral plevra invazyonu -Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm

T3	Tümörün en geniş çapı >5 cm, ≤7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; -Göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard -Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4	Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; -Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürrenlaringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina - Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

*Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır.

**Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhengi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

***Bu özellikleri ile T2 tümör, eğer ≤4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer >4 cm fakat ≤5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

N: Bölgesel lenf nodları	Açıklama
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendiremiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyel ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinel ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinel, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz
M: Uzak metastaz	Açıklama
M0	Uzak metastaz yok
	Uzak metastaz var
M1	M1a Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon*
	M1b Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz**
	M1c Bir veya birden çok organda multiple ekstratorasik metastaz

*Akciğer kanseri ile birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda çoklu mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

**Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

Şekil 2. Akciğer kanserinin 8. T, N, M evrelemesi (17).

(The American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.BASKI 2017)

9.8. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE (KHDAK) TEDAVİ

9.8.1. Erken Evre Hastalık

9.8.1.1. Opere Edilebilir Hastalık

Mediastinal tutulumu olmayan klinik evre I ve II KHDAK tanılı, medikal olarak opere edilebilir hastalarda standart tedavi yaklaşımı cerrahidir. Ameliyat öncesi hastanın medikal uygunluğunu değerlendirmek için; kardiyovasküler değerlendirme ve solunum fonksiyon testleri (SFT) yapılmalıdır. Rezeksiyon cerrahisi düşünülen tüm hastalarda bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmi (FEV1) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) ölçülmesi gerekir. FEV1/DLCO > %80, FEV1 > %60, DLCO > %60 olan hastaların çoğu ameliyat için uygundur. Amerikan Göğüs Doktorları Derneği'nin son kılavuzu, post operatif tahmin edilen FEV1 ve DLCO > %40 olan hastaları düşük riskli olarak kabul eder ve başka testi gerekli görmezler (47). Erken evre KHDAK'ler için standart operasyon tipi lobektomidir (6).

Sınırlı (sublobar) rezeksiyon, küçük periferik tümörleri olan veya bozulmuş akciğer fonksiyonu, ileri yaş veya diğer yaygın komorbidite nedeniyle tam bir lobektomiye tolere edemeyen hastalar için bir seçenek olabilir. Cerrahideki gelişmeler, seçilmiş yüksek riskli hastalarda sınırlı rezeksiyonların kullanılmasını kolaylaştırmıştır. Yapılan son çalışmalar, küçük periferik KHDAK'li hastalarda lobektomiye karşı sublobar rezeksiyon ile en azından eşdeğer ve muhtemelen daha iyi sağkalım olduğunu göstermiştir (48, 49). Ancak bu yaklaşım, frozen kesitte lobar lenf nodlarının tutulmadığı kanıtlanan, akciğer parankiminin dış üçte birlik kısmında yer alan ≤ 2 cm'lik primer tümörlerle sınırlandırılmalıdır.

Evre I veya evre II KHDAK için cerrahiye takiben lokal nüks görülebilmektedir. En kapsamlı veriler, 1995 ve 2005 yılları arasında tek bir merkezde ameliyat edilen T1-T2, N0-N1, M0 primer tümörleri olan 975 hastanın yer aldığı bir çalışmadan gelmektedir. Lokal nüks, cerrahi sınırdan, ipsilateral hilumda veya mediastende nüks olarak tanımlanmış ve beş yıllık lokal nüks insidansı %23 olarak bulunmuştur (50). Uzak metastazı olmayan lokal nüksü olan hastalara ek rezeksiyon yapılabilir. Ek cerrahi yapılamadığında, hastalar tek başına RT'den veya

kemoradyoterapiden fayda görebilirler ve genel sağkalımları, benzer evrede olup başlangıçta RT ile tedavi edilen hastalarla benzerdir (51).

9.8.1.2. Opere Edilemeyen Hastalık

Opere edilemeyen erken evre KHDAK ve sınırlı evre KHAK’de yüksek doz RT’nin tedavideki yeri gösterilmiştir (7). SBRT, erken evre primer tümör veya sekonder oligometastazlar için birkaç fraksiyonda, fraksiyon başına hedef dokuya çok yüksek doz (ablatif doz) radyoterapiyi verirken komşuluğundaki normal dokuların en yüksek oranda korunmasının amaçlandığı girişimsel olmayan bir tedavi yöntemidir (9).

SBRT uygulanacak akciğer kanseri tedavilerinde hastalar için tedavide kullanılacak cihaz tercihi, doz fraksiyonu ile uygulanacak enerji büyüklüğü ve türü, uygulanacak doz sınırlamaları, hedefi belirleme, görüntüleme gibi faktörler hakkında detaylı bilgiler veren protokoller bulunmaktadır (52).

SBRT’de kullanılan yüksek dozlarda oligo fraksiyone radyasyon tedavisinin, normal dokunun radyasyona maruz kalmasını en aza indirmek için, akciğer tümörlerinin kritik torasik yapılara olan mesafesinin tespiti, radyasyonun doğru ve kesin bir şekilde iletilmesi için gereklidir. Bu nedenle SBRT, güvenilir ve tekrarlanabilir hasta immobilizasyonu, simülasyondan tedaviye doğru yeniden konumlandırma için günlük görüntüleme, çoklu tedavi alanlarının kullanımı ve tedavi sırasında tümör ve organ hareketini hesaba katan bir yöntem kullanımını gerektirir. Yüksek doz hipofraksiyone SBRT ve stereotaktik radyocerrahi (SRS) ablatif radyoterapilerdir; stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) olarak da adlandırılırlar. SRS genellikle tek bir SBRT veya SABR tedavisini ifade eder. SABR, hedef tümör hacmine 1-5 fraksiyonda 15-60 Gy veren, dik bir doz gradiyenti ve her yöne keskin doz düşüşü sağlayan, böylece çevredeki normal dokulara verilen hasarı en aza indiren hassas ve konformal bir yaklaşımdır (53). Birkaç farklı ülkedeki ulusal çalışma grupları tarafından SBRT tanımları bildirmiştir. Bu bildirilerdeki ortak SBRT tanımı; ekstrasraniyal bir hedefe bir veya birkaç tedavi fraksiyonunda yüksek

dozda ışınlamayı doğru bir şekilde sağlayan bir eksternal ışınlı radyoterapisi (EBRT) yöntemi şeklindedir (54).

Hasta konumlandırma ve sabitleme; tedavinin doğruluğunu sağlamak için tutarlı, tekrarlanabilir, rahat bir hasta sabitleme gereklidir. Stereotaktik hasta konumlandırma ve hareketsizleştirme için tasarlanmış vücut çerçeveleri, vakum yastıkları ve termal plastik kısıtlama araçları dâhil olmak çeşitli sistemler, cihazlar vardır. Bu cihazlar tipik olarak, sıkı bir şekilde bağlı ve hedefe kayıtlı bir stereotaktik referans sistemine sahiptir. Çerçevesiz olarak adlandırılan diğer sistemler, hasta içinde bir referans pozisyonunun etkili bir şekilde yeniden konumlandırılmasına yönelik yöntemlere dayanır.

Görüntü kılavuzluğunda tedavi; tipik olarak BT ve günümüzde MRG veya PET ile gelişmiş görüntü kılavuzluğunun tedavi ünitesine dahil edilmesiyle yapılır. Bu teknikle her tedaviden önce hasta pozisyonunun doğrulanmasına olanak sağlanır. Görüntü kılavuzluğunda RT, harici referans noktalarıyla ilişkili belirsizliği en aza indirir ve neredeyse gerçek zamanlı olarak tümör lokalizasyonunun doğruluğunu sağlar. Akciğer tümörleri BT taramasında çok belirgin olduğundan, tedavi öncesi referans hacimleri görüntüye bağlanabilir ve tedavi gününde uygun ayarlamalar güvenilir bir şekilde yapılabilir.

Tümör hareket kontrolü; akciğer tümörleri sıklıkla, özellikle solunum döngüsü sırasında diğer göğüs yapılarına göre hareket eder. Bu hareket, tümörün konumuna ve hasta özelliklerine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir (55). SBRT uygulamalarında solunumdan kaynaklı tümör hareketi sorun oluşturmaktadır. Solunum hareketinden kaynaklı sorunu önlemek için bazı teknikler kullanılmaktadır (56-58). Bunlar; karın kompresyonu, derin nefes alma ve nefesi tutma, solunum kapısı, tümör izleme sistemleridir. Kullanılan yöntemden bağımsız olarak, SBRT ile tedavi uygulamasının hedef tümördeki etkinliği için hareket verilerinin tedavi planlamasına uygulanmasının yanı sıra doğruluğun, tekrarlanabilirliğin dikkatli bir şekilde güvence altına alınması önemlidir.

Tedavi planlaması; SBRT, planlanan tümör hacminin dışında radyasyon maruziyetini en aza indirmek için gelişmiş tedavi planlama yaklaşımlarını kullanır.

Bu, çoklu ışınlar (tipik olarak 10-12) veya geniş açılı yay dönüşleri kullanılarak gerçekleştirilir. Giriş ve çıkış noktalarında doz çakışmasını önlemek için karşıt olmayan ışınların kullanılması önerilir. Çoğu durumda, normal dokulardaki giriş ve çıkış dozlarını daha fazla yaymak için düzlemsel olmayan ışınlar tercih edilir.

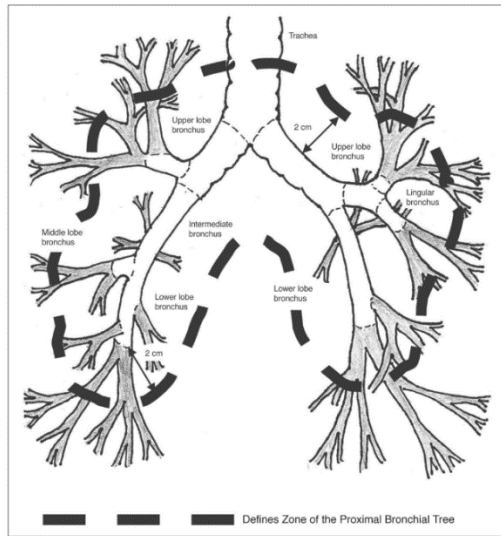
Hedef hacimleri belirlerken, tümör hareketini öngörmek ve ölçmek için dört boyutlu BT ve floroskopi gibi ekipmanlar kullanılır. IV kontrast madde, tümörü atelektaziden ve komşu damarlardan ayırt etmek için kullanılabilir. Tümörün normal dokudan ayırt edilmesi zor olduğunda, PET veya MRG gibi gelişmiş görüntüleme teknikleri, tümör hacmini doğru bir şekilde belirlemek için BT ile birleştirilebilir. SBRT hedef tümöre yüksek dozu verirken çevre sağlıklı dokudaki radyasyon dozunun en az seviyede tutulamaya çalışılması oldukça önemlidir. Bunun için sağlıklı dokulara radyasyonu minimum tutmak için doz sınırlamaları protokolleri geliştirilmiştir. Protokoller genellikle hedef dozun uygunluğu ve ara dozun kompaktlığı ile ilgili kriterleri tanımlar.

Cerrahi rezeksiyon, cerrahi aday olan evre I KHDAA hastaları için standart tedavi olmaya devam etmektedir. Ancak SBRT, cerrahiye aday olmayan veya cerrahiye reddeden hastalarda birincil tedavi olarak bir alternatiftir. Cerrahi için aday olmayan hastalarda SBRT'yi konvansiyonel fraksiyone radyoterapi ile karşılaştıran bir faz III randomize çalışmada, SBRT hem periferik yerleşimli tümörler için iyi bir lokal kontrol ve üç yıllık iyi bir genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (59).

Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) 0236 çalışması temel alınarak primer KHDAA için SBRT alacak hastalarda, periferik yerleşimli tümörler için 18 Gy'lik fraksiyonlar kullanılarak, 1,5 ila 2 hafta boyunca toplam üç fraksiyonda tedavi uygulanabilmektedir (9, 60). Alternatif olarak, 34 Gy'lik tek bir fraksiyon veya 12 Gy'lik 4 fraksiyon ile SBRT uygulanması ile kanser tedavisinde kabul edilebilir beş yıllık sonuçlara ulaşılmıştır, ancak daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (61).

Santral yerleşimli akciğer tümörleri Timmerman ve arkadaşları tarafından proksimal bronşiyal ağacın (PBT) 2 cm içinde yer alan tümör olarak tanımlanmış olup, aşağıda şekil 3'te gösterilmektedir (62). Evre I KHDAA (Evre IA: 60 Gy/3 Fr;

Evre IB: 66 Gy/3 Fr) için SBRT faz II klinik çalışmasını gerçekleştirdiler ve santral yerleşimli tümörü olan hastalarda yüksek sıklıkta ciddi toksisite gözlemlendiler. Bu nedenle, aynı rejimin santral yerleşimli akciğer tümörleri için kullanılmamasını önermişlerdir. Daha sonra, trakea ve bronş ağacının 2 cm yarıçapındaki bölge yüksek doz radyasyon tedavisi için “no-fly zone” olarak kabul edilmiş ve bu bölgedeki tümörler RTOG tarafından gerçekleştirilen periferik yerleşimli akciğer tümörleri için SBRT'nin faz II klinik çalışması olan RTOG 0236'dan çıkarılmıştır (63). Santral yerleşimli akciğer tümörleri için SBRT uygulanırken radyasyon dozu fraksiyonasyonu ve dağılımı konusunda dikkatli olunması ve alternatif tedavi seçeneklerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Santral tümörler için, 10 ila 12 Gy'lik fraksiyonların kullanıldığı 2-2.5 haftada uygulanan toplam 5 fraksiyonluk rejim, 3 fraksiyon rejiminden daha iyi tolere edilir. ABD'de merkezlerin çoğu, yüksek dereceli toksisiteyi önlemek için santral yerleşimli tümörler için 5 fraksiyonda 10 Gy'in uygulandığı şemayı kullanmaktadır.



Şekil 3. Santral yerleşimli akciğer tümörleri Timmerman ve arkadaşları (62).

SBRT ile tedavi edilen hem primer hem de metastatik lezyonların takibinde tercih edilen yöntem kontrastlı göğüs BT'dir. Takip BT taramaları, genellikle üç ila altı aylık aralıklarla gerçekleştirilir. Hipofraksiyone radyasyonun neden olduğu fibrozis nedeniyle BT'de görülen değişiklikler, sıklıkla hastalık ilerlemesini taklit edebilir ve radyasyon hasarından ayırt edilmesi zor olabilir. SBRT sonrası akciğerde

görülen belirli yanıt paternleri ve radyasyon fibrozisi ile ilişkili BT değişiklikleri literatürde iyi tanımlanmıştır ve takip taramalarını yorumlarken kılavuz olarak kullanılabilir (64). SBRT'den sonra progresif hastalıktan şüphe edildiğinde, (PET)/BT gibi diğer görüntüleme modaliteleri ile korelasyonu ve mümkünse nüksün biyopsi ile doğrulanması önerilir (65). SBRT sonrası 12. aya kadar PET/BT' de orta derecede rezidüel metabolik tutulum görülebildiğinden, şüpheli BT değişiklikleri yok ise PET/BT rutin olarak önerilmemektedir (66).

9.8.1.3. Adjuvan Kemoterapi

Küratif cerrahiye rağmen, KHDAK'li hastalar nüks açısından risk altındadır. Genel olarak, nüks riski yüksek olan hastalar kemoterapiden fayda sağlarken, nüks riski düşük olan hastaların kemoterapiden sağlayacağı fayda daha düşüktür. Tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evrelemesi, nüks olasılığını belirleyen en önemli prognostik faktördür ve bu nedenle, adjuvan tedaviden en çok fayda görecektir olan hasta grubunu tahmin eder. Sekizinci baskı TNM evreleme sistemi, KHDAK'li hastalarda tedavi planlaması ve prognostik amaçlar için kullanılmaktadır. Ek olarak, adjuvan kemoterapiden kimin fayda görebileceğini tahmin etmek için bir dizi moleküler biyobelirteç üzerinde çalışılmaktadır. Akciğerde LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) meta-analizi, akciğerde adjuvan tedavi önerileri için değerli bilgiler sağlar. Tamamen rezeke KHDAK'li yaklaşık 4600 hastayla yapılan beş çalışmayı içeren LACE meta-analizinde, adjuvan kemoterapi alan evre IA hastalığı olan hastalarda sağkalımda bir kötüleşme eğilimi görülmüştür (67). Sonraki retrospektif veriler, yüksek riskli evre IA hastalık için adjuvan kemoterapi ile iyileştirilmiş sonuçlar önermiş olsa da veriler karışıktır ve evre IA hastalığının herhangi bir alt grubu için adjuvan kemoterapi önerilmemektedir. Rezeke edilmiş evre IB hastalığı olan hastalarda adjuvan kemoterapinin rolü tartışmalıdır. Evre IB hastalıkta lenfovasküler invazyon, zayıf farklılaşma veya PET'te yüksek standartlaştırılmış alım değeri (SUV) dahil olmak üzere bir veya daha fazla yüksek riskli özellik var ise kemoterapi önerilir. Ancak, uzman grupları arasında bir fikir birliği yoktur. Yapılan çalışmalar, evre I hastalığı olan hastaların hangilerinin yüksek riskli bir alt kümeye girebileceğini açıkça belirlememiştir. Moleküler belirteçler,

daha yüksek nüks riski taşıyan ve bu nedenle adjuvan kemoterapiden fayda görme olasılığı daha yüksek olan hastaları tanımlayabilir, bununla ilgili gelecek çalışmalar araştırma amaçlı düşünülmelidir.

Adjuvan kemoterapi tipik olarak sisplatin bazlı ikili rejimleri içerir. Sisplatini skuamöz olmayan histolojiye sahip olanlar için pemetrexed veya skuamöz histolojiye sahip olanlar için vinorelbin, gemesitabin veya docetaxel ile eşleştirmektedir. Karboplatinin adjuvan tedavide sağkalım yararı gösterilememiş olmakla beraber, sisplatin yerine karboplatin, başlangıçta ıstıme kaybı olan, mevcut önemli nöropatisi olan veya sisplatinin emetojenik riskini tolere edemeyen hastalar için uygun olabilir. Adjuvan tedavide hedefe yönelik ajanların kullanımını değerlendiren daha fazla çalışma gereklidir. Hedefe yönelik ajanların kullanımına yönelik yürümekte olan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

9.8.1.4. Operasyon Sonrası Radyoterapi

Postoperatif RT (PORT), lokal kontrolü iyileştirmek için tam rezeksiyon sonrası (R0 rezeksiyon) N2 hastalığı olan hastalarda önerilebilir, ancak adjuvan kemoterapiden sonra sırayla uygulanmalıdır (68). Çok sayıda randomize çalışmadan elde edilen kanıtlar, PORT'un lokal nüks sıklığını azaltabileceğini göstermektedir. Ancak, PORT'un GS üzerindeki etkisi belirsizdir (69). SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanı çalışması yaklaşık 7500 hastada PORT'u takiben sağkalım sonuçlarını incelemiştir. Evreye göre alt küme analizleri, N0 veya N1 hastalığı olan hastalarda sağkalım zararı bulurken, N2 hastalığı olanlarda sağkalımda olumlu etki bulmuştur. N2 hastalık ve pozitif cerrahi sınır PORT için en güçlü göstergelerdir. Cerrahi rezeksiyon sınırları pozitif olmadıkça evre I veya II KHDAA rezeksiyonunu takiben PORT önerilmemektedir.

9.8.2. Lokal İleri Evre Hastalık

Evre III KHDAA, hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonu açısından farklılıklar gösteren oldukça heterojen bir hasta grubunu içerir. Evre III hastalığın tedavisinin

birçok yönü tartışmalıdır. Günümüzde daha aktif kemoterapi ajanlarının kullanımı, RT ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler dahil olmak üzere tedavideki büyük gelişmeler, daha önceki klinik çalışmaların yorumlanmasını sınırlamaktadır. Tedavi öncesi evrelemedeki gelişmeler, göreceli olarak minimal metastatik hastalığı olan hastaların evre III yerine evre IV olarak yeniden sınıflandırılmasına yol açmış, bu da hem evre III hem de IV hastaların belirgin genel sağkalımında bir uzamaya yol açmıştır (70). Tarihsel olarak, evre III akciğer kanseri, uzak metastaz kanıtı (M0) olmaksızın primer tümörün ekstrapulmoner yapılara (T3 veya T4) veya mediastinal lenf nodu tutulumuna (N2 veya N3) bağlı lokal olarak ilerlemiş hastalık olarak tanımlanmaktadır. TNM evreleme sisteminin 8. baskısında, evre III akciğer kanserleri ayrıca hiler, intrapulmoner veya peribronşiyel lenf nodu tutulumu (T3N1) ile birlikte 5 cm'den büyük tümör veya lenf nodu tutulumu olmadan 7 cm'den büyük tümörleri (T4) de içermektedir.

Cerrahi rezeksiyon, teknik olarak tam bir rezeksiyon mümkünse ve hastanın genel durumu iyiye, evre III N0 veya N1 KHDAK'li hastaların tedavisinin temel bir bileşenidir. 5 cm'den büyük tümörler TNM sisteminin sekizinci baskısında olduğu gibi T3 olarak sınıflandırılmaktadır. Bu boyuttaki tümörler N1 tutulumu ile ilişkili olduğunda, evre IIIA olarak kabul edilirler. Bu hastaların uygun başlangıç tedavisi, negatif invaziv mediastinal evrelemeden sonra, cerrahi rezeksiyon ve ardından tamamen rezeke edilmiş hastalığı olanlar için adjuvan kemoterapiyi içerir. Tam bir cerrahi rezeksiyon yapılamadıysa, bu hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi endikedir. Bu yaklaşımın bir istisnası, genellikle kemoradyoterapi ve ardından cerrahi ile tedavi edilen, hiler lenf nodu tutulumu olan veya lenf nodu tutulumu olmayan superior sulkus (Pancoast) tümörü olan hastalar için yapılır. T4 lezyonlar, evre IIIB olarak sınıflandırılır ve çoğunlukla rezeke edilemezler. Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen, rezeke edilebilir T4N0-1 lezyonları nadirdir ve çoğu T4 lezyonu, mediastinal tutulumu olan hastalarda olduğu gibi, definitif kemoradyoterapi tedavisi ile en iyi şekilde tedavi edilir. Küçük bir hasta alt grubu cerrahi aday olabilir, ancak uygun hasta seçimi kritik öneme sahiptir. T4 hastalığı için cerrahi, N2 tutulumunun varlığında (evre IIIB) veya rezeksiyonun tam yapılamacağı durumlarda kontrendikedir. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler,

platin bazlı ikili rejimlerin kullanıldığı adjuvan kemoterapinin, tamamen rezeke edilmiş evre III hastalığı olan hastalarda genel sağkalımı uzattığını göstermektedir. PORT lokal rekürrensi önleyebilir ve dikkatle seçilmiş hastalarda uygun bir seçenek olabilir. Cerrahi sınırı pozitif olan hastalara adjuvan RT önerilmektedir. Ek olarak, ameliyatta N2 lenf nodlarının tutulu olduğu tespit edilen hasta alt grubuna da PORT önerilir. Hem adjuvan kemoterapi hem de RT planlandığında, RT, adjuvan kemoterapi tamamlandıktan sonra verilmelidir. Çünkü eş zamanlı kemoradyoterapi, önerilen doz ve kemoterapi döngülerini verebilmeyi tehlikeye atabilir.

Mediastinal tutulumlu evre III KHDAK hastalarının optimal tedavisi net olarak tanımlanmamıştır. Tedaviden önce tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi ve göğüs cerrahisinden oluşan multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Tedavi planlamasını etkileyen en önemli faktörler arasında primer tümörün ve nodal hastalığın boyutu, yapılabiliriyorsa tam bir cerrahi rezeksiyon, hastanın genel durumu ve tercihleri yer almaktadır. Klinik olarak belirgin N2 hastalığı olan çoğu hasta için yaklaşım; platin bazlı kemoterapilerle birlikte RT kullanan eş zamanlı kemoradyoterapidir. Seçilmiş bir alt grupta alternatif yaklaşım ise cerrahidir. Kemoradyoterapi, mediastinal tutulumu olduğu bilinen hastalar için standart bir seçenek olsa da bazı durumlarda indüksiyon kemoterapisi veya kemoradyoterapi sonrası cerrahinin rolü kapsamlı bir şekilde tartışılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi uygulanan hastalarda lokal kontrolde bir iyileşme görülürken, genel sağkalımda fayda gözlenmemiştir. Ameliyattan fayda görecektir alt grubu tanımlayacak prospektif randomize veriler bulunmamakla birlikte, bazı uzmanları ameliyat önermeye iten faktörler bulunmaktadır. Bunlar; indüksiyon tedavisinden önce <3 cm olan tek istasyonlu N2 hastalık, pnömonektomi yerine lobektomi yoluyla rezeke edilebilen hastalık, indüksiyon tedavisine mediastinal lenf nodlarının negatifleşmesi ile yanıt veren hastalıktır. Cerrahi rezeksiyon kontrendikasyonları arasında, performans durumu kötü veya sınırda olan hastalar, zayıf pulmoner fonksiyon, aktif kalp hastalığı, indüksiyon tedavisi altında progrese hastalık, ekstra kapsüler nodal yayılım, T4 hastalığı ve çok istasyonlu N2 hastalığı olanlar yer alır. N3 nodları olan hastalar, definitif eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilir. Evre III KHDAK için

kemoterapi ile RT'nin standart doz fraksiyonasyon rejimi, 30 günlük fraksiyonda 60 Gy 'dır (71, 72). Daha önceki çalışmalar, toksisitelerden kaçınmak için tedaviyi ardışık uygulamayı (kemoterapi ve ardından RT) incelerken, eş zamanlı kemoradyoterapinin üstünlüğü, randomize çalışmalarla gösterilmiştir (73, 74). Skuamöz olmayan hücre histolojisine sahip evre III hastalar için pemetreksed ve sisplatin kombinasyonu da kullanılmaktadır. Tedavi modalitelerinde immünoterapiler de kullanılmaya başlanmış olup, yapılan randomize bir faz III çalışmada, en az iki kür platin bazlı kemoradyoterapiden sonra progresyon göstermeyen, opere edilemeyen, evre III KHDAK'si olan 700'den fazla hastada PD-L1 antikoru durvalumab kullanmanın 25 aylık medyan takipte hastalıksız sağ kalım ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (75). Opere edilemeyen evre III hastalıkta pembrolizumabın eş zamanlı kemoradyoterapi ile kullanımını araştıran çalışma da bulunmaktadır (76).

9.8.3. Metastatik Hastalık

Tanı anında metastazları olan hastalarda (evre IV) sistemik tedavi seçenekleri düşünülmelidir. İlerlemiş KHDAK'li hastalarda amaç, tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirirken sağkalımı uzatmak ve yaşam kalitesini mümkün olduğu kadar uzun süre sürdürmektir. Yaygın olarak kullanılan mevcut sistemik tedavi seçenekleri arasında immünoterapi, sitotoksik kemoterapi, biyolojik hedefli ajanlar bulunur. Hasta için tedavi seçimini ve sırasını etkileyen faktörler hastaya özgüdür. Tümör histolojisi, driver (sürücü) mutasyonların varlığı veya yokluğu, yaş, komorbidite ve tedaviye ilişkin endişeler ve tercihler gibi hastaya özgü faktörler tedavi seçiminde önemlidir. Mümkün olduğunda, hastalarda tümör dokusu programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) ekspresyonu açısından değerlendirilmelidir. Skuamöz olmayan KHDAKli hastalar ayrıca, mutasyona uğramış epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) füzyon onkojeni ve diğer hedeflenebilir mutasyonlar gibi bir driver mutasyonun varlığı açısından tümörler test edilmelidir (77). Tümörü driver mutasyonu içeren hastalarda, belirli bir inhibitörün kullanılması tercih edilen ilk yaklaşımdır. Hasta tarafından tolere edilebilirse, bu tür tedavi, ilerleyici hastalık kanıtı bulunana kadar sürdürülür. Tümörü driver mutasyonu

içermeyen hastaların ilk tedavisinde, PD-L1'in bulunma düzeyine bağlıdır. Sistemik tedaviye ek olarak, belirli metastaz bölgelerine ve semptom kontrolüne yönelik tedavi, hastaların genel yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır.

9.9. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE (KHAK) TEDAVİ

KHAK, iki katına çıkma süresinin kısa olması, hızlı büyüme ve yaygın metastazların erken gelişimi ile KHDAK'ten ayrılır. KHAK tedavide kemoterapiye yüksek oranda yanıt verse de hastaların çoğu ilk tedaviden kısa bir süre sonra dirençli hastalık olarak nüksetmektedir. KHAK'nin tamamına yakını sigara içenlerde görülür (78). KHAK, yüksek dereceli bir nöroendokrin karsinomdur. KHAK'nin teşhisi öncelikle ışık mikroskopuna dayanır. Küçük hücreli karsinom, lenfositlerin yaklaşık iki katı büyüklüğünde küçük mavi hücrelerle karakterizedir. Sitoplazmaları seyrek ve nükleer özellikler, belirgin nükleol olmaksızın ince bir şekilde dağılmış kromatini içerir. KHAK, nörolojik paraneoplastik sendromlarla en ilişkili malignitedir. KHAK hücreleri ayrıca ACTH ve vazopressin (antidiüretik hormon) dahil olmak üzere çeşitli paraneoplastik endokrinolojik sendromlara neden olan bir dizi polipeptit hormonu üretebilir. KHAK tanısını doğrulamak ve bunu KHDAK'den ve diğer nöroendokrin kanserlerden ayırt etmek için doku tanısı gereklidir. KHAK, tipik olarak ana hava yollarında ortaya çıkar, submukozayı infiltre eder ve ekstrasik veya endobronşiyal yayılım yoluyla bronşiyal lümeni kademeli olarak daraltır. Klinikte en sık, geniş mediastinal adenopati ile birlikte büyük hiler kitle olarak karşımıza çıkar. Hastalarda öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı ve halsizlik sık görülür. İlk olarak Veterans' Affairs Lung Study Group (VALSG) tarafından 1950'lerin sonlarında KHAK'li hastaların evrelendirilmesinde geliştirilen ve günümüzde International Association of Lung Cancer System (IALC) tarafından modifiye edilen evreleme sistemi kullanılır (16). Buna göre KHAK, sınırlı ve yaygın evre olarak evrenir. Sınırlı evre, tümör ipsilateral hemitoraksta sınırlı ve tolere edilebilir tek bir radyoterapi portuna dahil edilebilecek bölgesel lenf nodlarını içerir. Uzak metastazlar, malign perikardiyal veya plevral efüzyonlar ve kontralateral

supraklaviküler ve kontralateral hiler tutulum varsa yaygın evre hastalık olarak isimlendirilir. Tanı anından itibaren ortanca sağkalım aralıkları sınırlı hastalıkta 15-20 ay, yaygın evre hastalıkta 8-13 aydır (79).

9.9.1. Sınırlı Evre KHAK'de Tedavi

Lenf düğümlerini tutan sınırlı evre KHAK'li hastalar için mevcut bakım standardı, kemoterapi tedavisinin erken döneminde (kemoterapinin birinci veya ikinci döngüsünden başlayarak) eş zamanlı torasik RT ile birlikte dört kür kombinasyon kemoterapisinden oluşur.

Evre I (T1-2, N0) sınırlı evre KHAK'li, uzak metastaz kanıtı olmayan, hiler ve mediastinal lenf nodlarının tutulu olmadığına dair histolojik doğrulaması olan ve cerrahi kontrendikasyonu olmayan hastalarda, lobektomi ve mediastinal lenf nodu örnekleme veya diseksiyonu önerilir. Dört kür sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi ile devam etmelidir. Tek başına cerrahi ile cerrahi ardından adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi karşılaştıran randomize klinik çalışma yoktur. Bununla birlikte, gözlemsel çalışmalar, adjuvan kemoterapi ile daha iyi sonuçlar elde etmiştir. Cerrahi sırasında nodal tutulum saptandığında adjuvan RT kullanımı ile ilgili sınırlı evre KHAK'li hastanın retrospektif bir incelemesi, PORT'un patolojik N2 hastalığı olanlar arasında beş yıllık genel sağkalım faydası ile ilişkili olduğunu bulmuştur, ancak daha düşük derecede nodal tutulumu olanlar arasında genel sağkalım katkısı bulamamıştır (80). KHAK'li tam rezeksiyon uygulanan hastalar için adjuvan kemoterapi önerilir ve seçilen rejim ameliyat olmayan hastalardaki ile aynıdır (81). Sınırlı evre KHAK'li hastalarda, sisplatin artı etoposid, eş zamanlı torasik RT ile birlikte kemoterapi için standart rejimdir. Karboplatin, bulantı, kusma, ototoksiste, nöropati ve nefropati gibi hematolojik olmayan toksisite riskini azaltmak için sisplatin yerine kullanılabilir (82). Etoposid artı sisplatin (veya karboplatin), sınırlı evre ve yaygın evre KHAK'li hastalar için standart rejimdir, ancak irinotekanın sisplatine eklendiği kemoterapi rejimi de denenmiş olup genel sağkalımda farklılık bulunmamıştır (83). Paklitaksel kemoterapisinin de araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. KHAK'li hastalarda birçok yeni ajan değerlendirilmiştir. KHAK'de

immünoterapiyi değerlendiren birçok çalışma devam etmektedir. Programlanmış hücre ölümü ligandı 1 inhibitörleri olan atezolizumab veya durvalumabın karboplatin ve etoposide eklenmesinin yaygın evre KHAK'lı hastalarda sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir, ancak şimdiye kadar sınırlı evre KHAK'de böyle bir fayda gösterilememiştir (84).

Bazı belirsizliklere rağmen, sınırlı alan torasik RT kullanımı mevcut bakım standardıdır. Spesifik olarak, tedavi hacmi, kemoterapi sonrası primer kitle ve ilk tanı sırasında, kemoterapi öncesi dahil olan tüm nodal bölgeleri içermelidir (85). Sınırlı evre KHAK'de konvansiyonel fraksiyonasyon (2 Gy'lik fraksiyonlarda toplam 60 ila 70 Gy doz) veya hızlandırılmış hiperfraksiyone şemalar uygulama seçenekleridir. Hızlandırılmış hiperfraksiyonasyon uygularken, üç hafta boyunca günde iki kez fraksiyonlar halinde 45 Gy verilir. Hızlandırılmış hiperfraksiyone RT, genel tedavi süresini kısaltarak potansiyel olarak tedavi sırasında tümör hücresi rejenerasyonu olasılığını azaltır. Bununla birlikte, normal dokulara yönelik akut toksisiteler, konvansiyonel şemayla (özellikle özefajit) karşılaştırıldığında daha fazla olabilir. Kemoterapiyi takiben profilaktik kraniyal ışınlamanın (PKI) sınırlı evre KHAK'li hastalarda semptomatik beyin metastazı insidansını azalttığı ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (86). Bu nedenle PKI, tedaviyi takiben tam veya kısmi yanıt elde eden sınırlı evre KHAK'li çoğu hasta için tedavinin bir parçasıdır (87).

9.9.2. Yaygın Evre KHAK'de Tedavi

KHAK, çoklu kemoterapötik ilaçlara yüksek oranda yanıt verir ve kemoterapi, en iyi destekleyici bakıma kıyasla sağkalımı uzatır. Günümüzde kemoterapi rejimlerine immünoterapi de eklenmektedir. Atezolizumab ve durvalumab, indüksiyon sırasında bir platin ajan ve etoposid ile birleştirildiğinde ve idame olarak devam ettirildiğinde sağkalımı iyileştiren hümanize monoklonal anti-programlı ölüm ligand 1 (PD-L1) antikorlarıdır (88). Yaygın evre KHAK'li başlangıç sistemik kemoterapiye iyi yanıt veren hastalarda hem torasik RT hem de PKI uygulanabilir. Bu yaklaşımların optimal sıralamasını tanımlayan bir klinik çalışma yoktur. Torasik RT'nin, BT ile rezidüel torasik hastalığı olmayanlarda sağkalımı

iyileştirdiğine dair bir kanıt olmamakla birlikte, göğüsle sınırlı rezidüel hastalığı olan ve başlangıç sistemik tedaviye yanıt verenler için torasik radyasyon önerilmektedir.

9.10. AKCİĞER METASTAZLARINDA TEDAVİ

Akciğerler, çok çeşitli primer tümörleri olan hastalarda hastalığın en yaygın yayılma bölgelerinden biridir. Pulmoner metastazları olan en yaygın kanserler, malign melanom, sarkom, bronş, kolon, meme, böbrek ve testis karsinomlarıdır (89). Göğüs dışı malignite öyküsü olan bir hastada, akciğer grafisinde pulmoner nodül saptandığında metastaz olasılığı yaklaşık %25'tir (90). Bununla birlikte, metastazların çoğu halihazırda birincil kanser tanısını taşıyan bir hastada meydana gelir ve bu nedenle genellikle rastlantısal bir pulmoner nodül olarak değerlendirilmez. Bu durum genellikle yaygın hastalığı gösterse de dikkatle seçilmiş hastalar, bir veya sınırlı sayıda akciğer metastazının cerrahi rezeksiyonundan fayda görürler. Pulmoner metastazektomi kararı, tıbbi onkolog, radyasyon onkoloğu ve göğüs cerrahını içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hastaya özel yaklaşım aynı zamanda tümörün histolojisine de bağlıdır (11).

SBRT, akciğerde sınırlı metastatik hastalığı olan hastalar için etkili ve iyi tolere edilen bir lokal tedavi yöntemidir. Akciğer metastazı olan hastalarda lokal kontrol oranları, çeşitli doz fraksiyonlama şemaları kullanılarak yüzde 67 ila 92 arasında değişmiştir (91, 92). Bu sonuçlar, SBRT'nin cerrahi rezeksiyona eşdeğer lokal kontrol sağladığını göstermektedir; bu nedenle SBRT, oligometastatik hastalığı olan hastalarda cerrahiye bir alternatif olabilir. Akciğer metastazı olan hastaları tedavi etmek için SBRT kullanıldığında, toksisite tipik olarak birincil akciğer kanseri olanlara göre daha azdır. Bu hastalar genel olarak daha iyi akciğer fonksiyonuna sahip olma eğilimindedir ve periferik yerleşimli tümörlere sahip olma olasılıkları daha yüksektir.

Yumuşak doku sarkomları en sık akciğerlere metastaz yapar ve küratif tedavisi cerrahidir. Uluslararası Akciğer Metastazı Kaydı epitelyal karsinomlu hastalarda ve sarkomlu hastalarda benzer sağkalım oranları bulmuştur (11). Pulmoner

metastazı olan sarkom tanılı 1917 hasta arasında, rezeksiyon sonrası genel sağkalım beş yılda %31 ve 10 yılda %26 idi ve medyan sağkalım 29 ay olarak bulunmuştur (11).

KHDAK olan hastalarda ipsilateral veya kontralateral akciğerde senkron ve metakron metastatik hastalık görülebilir. KHDAK'den sınırlı sayıda metastatik bölgesi olan hastalar için, lokal tedavi ilerlemeyi geciktirebilir ve bazen uzun süreli hastalıksız sağkalım ile ilişkilendirilebilir. Randomize kontrollü çalışma verileri sınırlıdır, ancak oligometastatik KHDAK için lokal konsolidatif tedavi sağkalımı iyileştirebilir (93). Akciğer kanserli hastalarda olası pulmoner metastazların cerrahi rezeksiyonu, yeni bir pulmoner lezyonun metastatik hastalığı mı yoksa yeni bir primer tümörü mü temsil ettiği kesin değilse, özel bir role sahip olabilir; bu durumda rezeksiyon hem tanısal hem de terapötik amaçlara hizmet edebilir ve doku toplanmasını kolaylaştırabilir.

Kolorektal kanserin akciğer metastazının rezeksiyonu genel sağkalımı uzatabilir. Ancak cerrahi olmayan tedavi de bu hastalar için bir seçenektir. Modern kombinasyon kemoterapisi, SBRT veya radyofrekans ablasyonu gibi modern ablatif teknikler de metastazların cerrahisine alternatif yöntemlerdir. Çok az sayıda randomize rezeksiyon çalışması yapılmıştır ve rezeksiyondan sağkalım faydasını destekleyen veri yoktur ve SBRT veya radyofrekans ablasyonu gibi modern ablatif teknikler kullanılarak elde edilebilecek sonuçlardan daha iyi olup olmadığı açık değildir; randomize çalışmalar mevcut değildir ve geriye dönük raporlar, potansiyel seçim yanlılığı nedeniyle karmaşıktır (15, 94-96).

Renal hücreli karsinomdan pulmoner metastazların tam rezeksiyonu, %20 ila 74 arasında değişen beş yıllık sağkalım oranları ile önemli bir sağkalım yararı ile ilişkilidir (97). Tam metastazektomi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi gibi daha yakın zamanda onaylanmış sistemik tedavilerin mevcudiyeti ile iyileştirilmiş sağkalım ile ilişkilidir (98).

Etkili kemoterapi ajanlarının ortaya çıkışı, germ hücreli tümörleri olan hastalarda pulmoner metastazların yönetimini büyük ölçüde değiştirmiştir. Kemoterapi bu ortamda birincil tedavidir. Cerrahi rezeksiyon, serum tümör

belirteçlerinde normalleşme olan ancak rezidüel bir lezyonun radyografik kanıtı olan hastalarda uygulanabilir.

Jinekolojik kanserlerden pulmoner metastazların çıkarılmasını takiben olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Malign melanomda akciğer metastazları, kötü bir genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Melanomlu toplam 7564 hastayı içeren bir seride, akciğer metastazı insidansını %12 ve rezeksiyondan sonra buna bağlı beş yıllık sağkalım oranını %4 olarak bulmuştur (99).

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomdan akciğer metastazlarının rezeksiyonunu içeren toplam 403 hastanın olduğu 13 çalışmanın bir meta-analizi, beş yıllık sağkalımı %29 bulmuştur (100). Baş ve boyun kanserinden pulmoner metastazların çıkarılmasını takiben cerrahi sonrası sağkalım, hücre tipi ve hastalık bölgesine göre değişmektedir.

Akciğerleri tutan metastatik meme kanseri olan kadınların tedavisi kemoterapi, hormon tedavisi (hormon reseptörü pozitif hastalık için) ve tümörde insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) var ise, trastuzumabı içerir. Bu yaklaşımlara ek olarak, izole metastazların cerrahi rezeksiyonu, özenle seçilmiş hastalarda önemli bir seçenektir.

9.11. RADYOTERAPİ TEDAVİ PLANLAMASI VE TEKNİKLERİ

Akciğer kanserinde radyoterapi uygulanmasından önce hedef hacmi tanımlamak için çeşitli çalışmalar yapılır. Kontrastlı göğüs BT taraması, PET/BT görüntüleme ve özellikle KHDAK durumunda mediastinoskopi ile kapsamlı mediastinal değerlendirme veya EBUS yapılmaktadır. Kontrastlı BT taramasında lenf nodları, en kısa çapta en az 1 cm malign tutulum için radyografik olarak pozitif kabul edilmektedir (101). PET/BT taraması yüksek oranda hassasiyet sağlar ve kontrastlı BT taraması ilgili lenf nodlarını çevreleyen damarlardan ayırmak için kullanılabilir.

9.11.1. Simülasyon ve Günlük Pozisyonlama

Hastalar, gelen ışın sayısının en yüksek miktarda olması için kolları başlarının üzerinde olacak şekilde hareketsiz hale getirilir. BT simülasyonları, 2,5–3 mm’lik kesit kalınlığı ile gerçekleştirilir. Tümör tutulumunu damar gibi mediastinel yapılardan ayırt etmek için gerektiğinde intravenöz kontrast madde kullanımı düşünülebilir. Dahili hareketi hesaba katmak için 4D BT (Dört boyutlu bilgisayarlı tomografi, zaman içinde birden fazla görüntü kaydeden bir BT tarama türüdür. Taramanın video olarak oynatılmasını sağlar, böylece fizyolojik süreçler gözlemlenebilir. Bu isim, geleneksel 3D bilgisayarlı tomografiye zamanın eklenmesinden türetilmiştir) kullanılır. Solunum hareketinin büyüklüğü ≥ 1 cm ve düzenli olduğunda hastalar tedavi süresince düzenli nefes aldıkları serbest nefes alma yaklaşımı ile tedavi edilir. Düzensiz solunum olduğunda, derin nefes tutma (inspiratuar veya ekspiratuar) veya solunum döngüsünün belirli dönemlerinde radyasyonun verildiği solunum aralıklarında radyasyon verilir. Hastaların derin nefes tutma tekniğini tolere edebilmeleri için solunum döngüsünde uygun pozisyonu en az 15 saniye sürdürebilmeleri gerekir ki bu akciğer kanserli hastaların önemli bir yüzdesi için zor olmaktadır. 4D BT tarama aralığı torasik girişten diyaframın alt kısmına kadar uzanır. Mümkün olduğunda, özellikle atelektazi vakalarında veya doğrudan kritik yapılara bitişik olduğunda, PET/BT taramaları ile görüntü füzyonu önerilir.

9.11.2. Hedef Hacimlerin Kontürlenmesi ve Tedavi Planlaması

Tedaviyi yapan hekim hastalığın yaygınlığının kapsamlı bir değerlendirmesini yaptığında, konformal teknikler kullanıldığında, elektif lenf nodlarında hastalığın tekrarlama olasılığının düşük olması nedeniyle KHDAK’de hedef hacim tanımlaması için tutulu alan (involved field) yaklaşımı kullanılır. Tedavi sırasındaki solunum hareketlerinin de hesaba katılması oldukça önemlidir. Simülasyon sırasında solunum hareketini değerlendirdikten sonra, ICRU (International Commission of Radiological Units and Measurements) standart tedavi

hacimlerini tanımlamıştır. Bunlar:

Gross tumor volume (GTV): Primer tümör ve lenf düğümleri dahil olmak üzere toplam tümör hacmidir. Primer tümör ve lenf nodları için ayrı ayrı tanımlanmış olup ayrı konturlanması önerilmektedir. İndüksiyon kemoterapisi sonrası, primer tümör hacmi kemoterapi sonrası kalan hedef hacmidir. Lenfatik GTV ise kemoterapi öncesi hacme göre belirlenmelidir (101).

Clinical target volume (CTV): Klinik hedef hacmidir. GTV'ye potansiyel subklinik hastalık için marjın verilmesiyle oluşur. GTV çevresindeki mikroskopik hastalığın uzanımını tahmin etmek oldukça zordur. Yapılan bir çalışmada KHDAK cerrahi spesimenlerinde adenokanser ve skuamöz hücreli kanser histolojisi olanları incelemişlerdir. Ortalama mikroskopik uzanım adenokarsinom için 2.69 mm ve skuamöz hücreli karsinom için 1.48 mm olarak bulunmuştur. CTV'de tüm tümörlerin %95 güvenle içerilmesi için adenokanserde 8 mm, skuamöz hücreli kanserde 6 mm marjın verilmelidir (102).

Internal target volume (ITV): Klinik hedef hacme (CTV) solunum hareketinin eklenmesiyle elde edilir.

Planning target volume (PTV): Planlama hedef hacmi (PTV), ITV'ye günlük set-up farklılıklarından doğabilecek durumlar için eklenen marjindir. Set-up marjini, immobilizasyon, simulasyon ve her merkezdeki tedavi tekniklerine bağlıdır. 4D BT planlama veya cone beam BT var ise önerilen PTV marjı CTV'ye 0,5-1 cm, 4D BT ve günlük kV (kiloVolt) görüntüleme var ise önerilen PTV marjı CTV'ye 0,5 cm, 4D BT ve cone beam BT var ise önerilen PTV marjı CTV'ye 0,3 cm'dir (101).

9.11.3. Stereotaktik Beden Radyoterapisinde Tedavi Planlaması

Akciğer kanserinde SBRT planlamasında, hasta seçimi ve hasta immobilizasyonu dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardandır. Akciğer tümörlerinin kritik torasik yapılara yakınlığı, SBRT'de kullanılan yüksek dozlarda oligofraksiyone radyasyon tedavisinin, normal dokunun radyasyona maruz kalmasını

en aza indirmek için doğru ve kesin bir şekilde iletilmesini gerektirir. Bu nedenle SBRT, güvenilir ve tekrarlanabilir hasta immobilizasyonu, simülasyondan tedaviye doğru yeniden konumlandırma için günlük görüntüleme, çoklu tedavi alanlarının kullanımı ve tedavi sırasında tümör ve organ hareketini hesaba katan bir sistem gerektirir. Uygulanabilir, tekrarlanabilir ve rahat hasta sabitleme, tedavinin doğruluğunu sağlamak için gereklidir. Solunum hareketlerinden kayanaklanan tümörün akciğer içindeki hareketi tümör takibini zorlaştırmaktadır. SBRT uygulayabilen makinelerde kullanılan çeşitli solunum takip sistemleri bulunmaktadır. BT simülasyonları, 2,5–3 mm'lik bir kesit kalınlığı ile gerçekleştirilir. Dahili hareketi hesaba katmak için 4D BT taramaları alınır. Tümör tutulumunu mediastendeki damar yapılarından ayırt etmek için IV kontrast madde uygulanabilir. Solunum hareketinin büyüklüğü 1 cm'den az ve düzenli olduğunda, tedavi sırasında düzenli olarak nefes aldıkları serbest nefes alma yaklaşımıyla tedavi edilir. Düzensiz veya hareket > 1 cm ise, o zaman ya derin inspirasyonda ya da ekspirasyonda nefesi tutma ya da solunum döngüsünün belirli dönemlerinde radyasyonun verildiği serbest solunumlu solunum yönetimi düşünülür. Derin inspirasyonda nefes tutmanın, sağlıklı akciğeri tümörden uzağa genişleterek genel akciğer dozunu azalttığı gösterilmiştir, ancak bunu yapacak hastalar için, solunum döngüsünde en az 15 saniye süreyle uygun pozisyonu sürdürebilmeleri gerekir. Ancak bu durum akciğer kanserli hastaların önemli bir yüzdesi için zor olmaktadır. Tedavi sırasında günlük hacimsel görüntüleme kullanılır (cone beam BT taraması). Günlük görüntüleme, uygulama yöntemiyle tutarlı olacak şekilde gerçekleştirilmelidir; örneğin, serbest nefes alan hastalar için serbest nefes alan CBBT, nefes tutan hastalar için nefes tutan BT veya serbest nefes alan hastalar için dinamik kapılı BT. Hacimsel görüntüleme mevcut değilse, daha doğru lokalizasyon sağlamak için güvenilir implantlar yerleştirilebilir, ancak bu güvenilir yerleştirme, interfraksiyon migrasyonunu değerlendirmek için günlük olarak kemik anatomisi ve birbirleriyle ilişkilendirilmelidir. PET/BT taramalarıyla görüntü füzyonu, özellikle tümör etrafında atelektazi varsa, SBRT tedavileri için yararlı olabilir. Hedef tümör hacimleri belirlenirken nefes hareketleri de hesaba katılarak 4D-BT görüntüleri kullanılarak GTV çizilir. GTV'den PTV oluşturulurken 0,5 cm marjın verilir. Bu yönergeler, RTOG 0915 protokolünde açıklananlarla tutarlıdır. Tedavide kullanılacak olan radyasyon dozları 1 ila 10 fraksiyon arası değişen

rejimlerde araştırılmıştır ve risk altındaki organlar için doz kısıtlamaları, kullanılan fraksiyon sayısını belirlemeye yardımcı olmuştur. No fly zone olarak adlandırılan bölge dışındaki periferik lezyonlar için genellikle 1-4 fraksiyonda uygulanan SBRT rejimi kullanılır. Yaygın olarak kullanılan rejimler arasında 20 Gy x 3 fraksiyon ve 12.5 Gy x 4 fraksiyon yer alır. Santral lezyonlar için 4-10 fraksiyonluk rejimler araştırılmıştır. Santral yerleşimli tümörlerde bronş nekrozu riski ve ana damarlara yakınlık dolayısıyla 8-10 fraksiyonda 60-70 Gy de uygulanabilmektedir (103). Santral lezyon tanımı yayınlanmış çalışmalarda değişiklik göstermiştir. RTOG 0236'da proksimal bronş ağacının (karina, sağ ve sol ana bronşlar ve bronş ağacının ikinci ayrımı) tüm yönlerinde 2 cm mesafe içindeki bir tümör olarak tanımlamıştır (9). Santral yerleşimli ve dolayısıyla toraks içindeki kritik normal yapılara yakın lezyonlar için SBRT kullanımı tartışmalıdır. Üç fraksiyonda 60-66 Gy'nin kullanıldığı bir çalışmada, ölümcül hemoptizi, pnömoni ve fistül dâhil olmak üzere ciddi toksisitenin raporlanması ve derece 3-5 toksisiteden kurtulma oranının düşük olması (2 yılda %54) birçok klinisyenin cesaretini kırmıştır (104). SBRT'nin sadece klinik protokoller bağlamında santral lezyonlar için düşünülüp düşünülmeyeceği, potansiyel ciddi yan etkiler konusundaki belirsizlik nedeniyle tartışılmaya devam etmektedir. Ancak son zamanlarda, santral lezyonlar için SBRT sonrası uzun vadeli klinik sonuçları bildiren birkaç büyük klinik seriden elde edilen bulgular, merkezi yerleşimli erken evre KHDAK'nin küratif tedavisi için bu tekniğin kullanımını desteklemektedir.

SBRT'den sonra lokal tümör kontrolü, PTV'ye iletilen dozla ilgilidir ve optimal lokal kontrol elde etmek için 100 Gy'den büyük bir BED (biyologically effective dose) gerekli gibi görünmektedir. Bununla birlikte, reçete edilen doz aynı olsa bile, PTV'ye iletilen gerçek doz, dozun nerede (hangi izodoz hattına veya noktasına) reçete edildiğine bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. SBRT planları, GTV'de yüksek doz bölgelerine ve PTV dışında keskin düşüşe sahip olacak şekilde optimize edilmelidir. Üç boyutlu konformal RT veya IMRT (hacimsel modülasyonlu ark tedavisi (VMAT) dahil) SBRT planları tipik olarak 6 ila 12 eş düzlemlili veya eş düzlemlili olmayan 6-MV foton ışınları (üç boyutlu konformal radyasyon tedavisi veya IMRT) kullanılarak kullanılır ve optimize edilir. SBRT dozu, heterojenite

düzeltilmeli uygun hesaplama algoritmaları kullanılarak %60 ve %90 (tipik olarak %80-85) izodoz çizgileri arasında PTV'ye reçete edilmelidir. IMRT ve VMAT planları, bu sonuçlara ulaşmak için optimizasyon hedefleri ile tasarlanmalıdır. Spesifik olarak, GTV, reçeteli izodoz hattından %10 ila %30 daha yüksek bir doza ve izomerkez için %50 daha yüksek bir doza göre optimize edilmelidir (105). SBRT için genellikle lineer akseleratörler kullanılmaktadır. İlk tekniklerin aksine günümüzde, dijital x ışını veya tomografik görüntülemelerin entegre edildiği görüntü kılavuzluğunda radyoterapi sistemleri kullanılmaktadır. Raylar üzerinde BT kullanıldığı gantry tabanlı lineer akseleratör, robotik lineer akseleratör sistemler, helikal tomoterapi® SBRT'de kullanılan başlıca sistemlerdir. CyberKnife® sistemi gerçek zamanlı görüntü kılavuzluğunda radyoterapi verebilmek için bir x-ray kamera cihazı ile bilgisayar kontrollü robotik lineer akseleratörü entegre eden görüntü rehberliğinde bir radyoterapi cihazıdır. CyberKnife® tedavi sırasında gerçek zamanlı olarak tümörü izler ve lokalizasyon verilerini hesaplayarak robotik kola gönderir. Çeşitli takip sistemleri kullanmaktadır. CyberKnife® cihazında kullanılan takip yöntemleri tedavinin uygulandığı bölgeye göre değişmektedir. Bunlar; 6D Skull® takip sistemi, Synchrony®, X-sight Spine®, X-sight Lung® takip sistemleridir. Bunlardan biri olan tümör içerisine yerleştirilmiş fidüsiyel markerlardır. Fidüsiyel markerlar ile izleyerek solunumla senkronize bir şekilde tedavi eder. SBRT uygulayabilen bir diğer cihaz olan helikal tomoterapi hem hastanın görüntülenebilmesini hem de tedavi edilmesini sağlayan BT içerisinde çember şeklinde bir gantry içeren tedavi sistemidir. Bu entegre edilmiş sistem pnömotik hüzme modülatör aracılığıyla 360 derece dönerek tedavi etmektedir. Radyasyon dinamik masa hareketi ile sürekli bir dönme hareketi yapan binlerce optimize edilmiş dar küçük ışın demetinin bir sarmal etkisi yaratması sonucu oluşturularak verilir.

Konvansiyonel radyoterapinin radyolojik etkileri iyi anlaşılmasına rağmen SBRT'nin radyobiyojik etkileri tam olarak anlaşılamamıştır. Lineer kuadratik model subletal onarım ve hücre ölümü üzerine olan radyobiyojik etkileri açıklamak için geliştirilmiş bir modeldir. Lineer kuadratik model radyoterapinin indüklediği letal hasarın sebebini çift sarmallı DNA'da meydana gelen hasar ile açıklamaktadır. Lineer kuadratik model farklı fraksiyonasyon şemaları arasındaki erken ve geç

radasyon etkileri arasındaki ilişkileri tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. Lineer kuadratik model doz ile uygulanan fraksiyonasyon ilişkisinin kantitatif olarak hesaplanması için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (106). SBRT'nin klinik kullanımda çekiciliği, radyasyon dozu ile sitotoksik etki arasındaki doğrusal olmayan ilişkiye dayanmaktadır; bu sayede, bir veya birkaç yüksek radyasyon doz, daha düşük dozlarda verilen aynı radyasyon dozundan önemli ölçüde daha fazla hücre öldürme etkisine sahip olabilir. SBRT'de fraksiyon başına 8-10 Gy 'den yüksek dozlar kullanıldığı için lineer kuadratik modelde hücre ölümünde daha yüksek değerler çıkmaktadır. Bu aralıktaki dozlar için lineer kuadratik modelinin gözlemlenen yanlışığını açıklamak için çeşitli alternatif matematiksel modeller de önerilmiştir. SBRT'nin tümör ve erken etkilerinin (yani tedaviye verdiği yanıt) tedavi zamanını hesaba katmadan değerlendiren lineer kuadratik modelin tedavi yanıtı ölçütü olan $\alpha/\beta:10$ oranı, SBRT'nin hipofraksiyone şemaları üzerine olan geçerliliği ile ilgili tartışmaların mevcut olmasına rağmen, radyobiyojik etkinliğinin ölçülebilirliği için yaygın olarak kullanılan model olmaya devam etmektedir. Erken yan etkiler için $BED=Tümör\ yanıtı\ için\ BED= \alpha/\beta:10$ alınarak elde edilen BED formülasyonu kullanılır.

BED formülasyonu: $BED=nd (1+d/(\alpha/\beta))$

n= fraksiyon sayısı

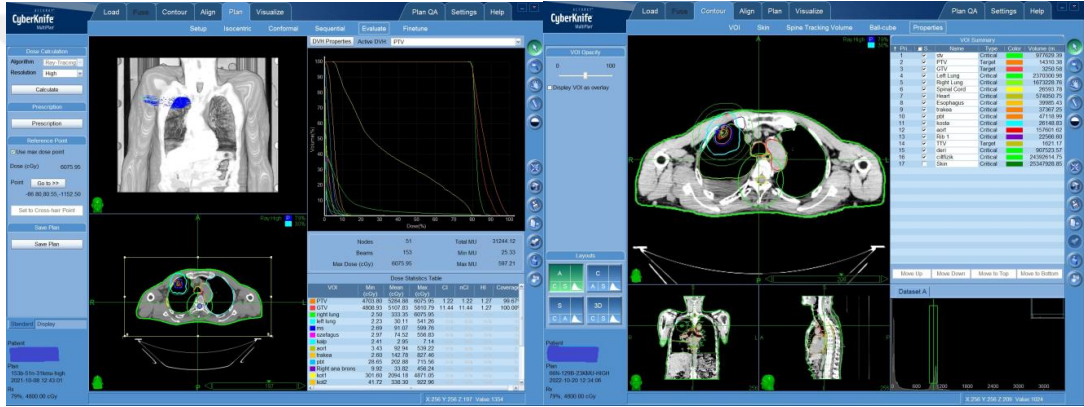
d= fraksiyon başına verilen doz (Gy)

$\alpha/\beta=$ ölen ve ölebilecek hücre/ tamir edilebilen hücre miktarının $\log_e$ cinsinden ifadesidir.

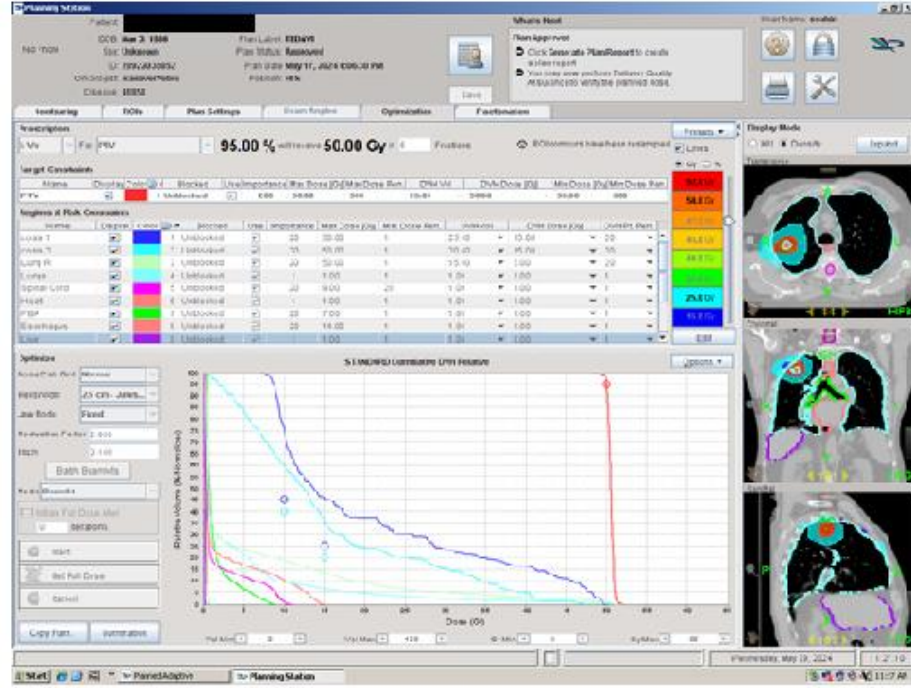
Erken evre KHDAK'lı hastalarda doz ve fraksiyanasyon ile ilgili yapılan bir çalışmada yapılan retrospektif bir çalışmada, doz rejimleri lineer kuadratik modele göre BED değerlerine çevrilmiştir. BED değerlerinin 100 Gy ve üzerinde olduğu durumlarda lokal kontrol oranları daha yüksek bulunmuştur (62). Oligometastaz teorisine ve SBRT'nin potansiyel değerine dolaylı destek veren birçok çalışma örneği arasında, Stinauer ve arkadaşları tarafından melanom veya renal hücreli karsinom metastazları için SBRT ile tedavi edilen hastaları içeren rapor yer almaktadır (107).

Üç veya daha az bölge olarak tanımlanan oligometastatik hastalığı olan hastalarda, daha yaygın hastalığı olan hastalardan önemli ölçüde daha uzun sağkalım gözlenmiştir. Sınırlı metastatik hastalığı olan KHDAK'lı hastalar, tüm metastaz bölgelerinin tedavi edilmesinin hastalıksız sağkalımı uzatabileceği hipotezi, Gomez ve arkadaşları tarafından yapılan bir klinik çalışmada test edilmiş ve medyan progresyonsuz sağkalım lokal konsolidatif tedavi alan kolda sadece sistemik tedavi alan kola göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (108).

Aşağıda şekil 4' te CyberKnife® ve şekil 5'te helikal IMRT cihazı ile tedavi ettiğimiz hastaların planlama görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 4. Kliniğimizdeki CyberKnife® cihazı ile tedavi edilen bir hastanın planlama görüntüleri.



Şekil 5. Kliniğimizdeki helikal IMRT cihazı ile tedavi edilen bir hastanın planlama görüntüleri.

9.11.4. Akciğer SBRT İçin Normal Doku Doz Sınırlamaları

Lokal kontroldeki başarısı ve uygun bir toksisite profili sayesinde, akciğer SBRT'si kullanımı artmaktadır ve şu anda hem erken evre akciğer kanseri hem de akciğer oligometastatik hastalığı için geçerli bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, tedavi başarısının önemli bir parçası, yan etkileri en aza indirmek için riskli organlarda belirli doz kısıtlamalarına uyulmasıdır. Akciğer SBRT’inde özellikle akciğer parankimi, kalp, santral hava yolu, özefagus, büyük damarlar, omurilik, brakiyel plexus, göğüs duvarı ve cilt risk altındaki organlardır. Akciğer SBRT'sinde çeşitli doz hesaplama algoritmaları kullanılmaktadır. Yüklü parçacık taşınımının yönetimindeki karmaşıklık derecelerine göre klasik olarak a, b ve c olmak üzere üç türe ayrılırlar (109). Birçok çalışmada (örneğin RTOG 0236 ve RTOG 0618 protokolleri) risk altındaki organ dozları a tipi algoritma ile değerlendirilmiştir (109). Risk altındaki organlar (organ at risk (OAR)) ile ilgili olarak Zheng ve arkadaşları, 21 akciğer SBRT hastasında, OAR'ler ve normal dokular için Monte Carlo (altın

standart) ve Pencil Beam (Tip a algoritması) hesaplamaları arasındaki farkların, tüm yapılar için %3 içinde fark olduğunu buldular (110). SBRT'nin başlangıçtaki tek enstitü deneyimlerinden, yayınlanmış serilerden ve RTOG protokollerinden elde edilen veriler, fraksiyon sayısına bağlı olarak doz kısıtlamaları tablosu oluşturmak için kullanılmıştır.

Akciğer parankimi konturlanırken hem sağ hem de sol akciğerler tek bir yapı olarak konturlanmalıdır. Konturlama işlemi akciğer penceresi kullanılarak yapılmalıdır. Havalanan ve havalanmayan bütün akciğer dokusu konturlanmalıdır (111). Çeşitli çalışmalarda çeşitli doz ve fraksiyon şemaları kullanılmıştır. Bu heterojen ortam dikkate alındığında, RTOG protokollerinden, Task Group (TG) 101 raporundan, Birleşik Krallık SBRT kılavuzlarından ve merkezi akciğer lezyonlarına ilişkin MD Anderson deneyimlerinden elde edilen yapılandırılmış veriler, toksisite açısından değerlendirmek için faydalı olabilir.

Kalp, mediastinal pencere ayarı kullanılarak hem atriyum hem de ventriküller dahil olmak üzere perikardiyal zar ile birlikte konturlanmalıdır (111).

Ana hava yollarının konturlanması için RTOG 0813 yönergelerine göre yapılmaktadır. Yapıları BT'de konturlamak için mediasten penceresi kullanılır. Trakea bronşiyal ağaç konturlanır. Bunlar, trakea, sol ve sağ ana bronşlar, sağ üst, orta ve alt lob bronşları, sol üst, lingular ve alt lob bronşlarıdır. Trakea, PTV'nin 10 cm yukarısından başlayarak karinanın 5 cm yukarısına (hangisi daha üstse) kadar mukozaya, submukozaya ve kıkırdak halkaları dahil olmak üzere konturlanır. Alt sınır, proksimal bronş ağacının üst sınırıdır (111). Proksimal bronş ağacı şunları içerir; distal 2 cm trakea, karina, sağ ve sol ana bronşlar, sağ ve sol üst bronşlar, intermedius bronşu, sağ orta lob bronşu, lingular bronş ve sağ ve sol alt lob bronşları (62).

RTOG 0813'e göre özefagus, BT'de mediasten penceresi kullanılarak mukozal, submukozaya ve adventisyaya kadar tüm kas katmanlarını içerecek şekilde konturlanır. Özefagus konturu krikoid kıkırdak seviyesinden gastroözofageal bileşkeyi içerecek şekilde ve midede sonlanana kadar her BT görüntüsünde devam etmelidir (101).

Torasik SBRT durumunda büyük damarlar terimi genellikle aort ve vena kavayı ifade eder. Bu damarlar BT'de mediasten penceresi kullanılarak konturlanır. Vasküler duvar ve adventisyaya kadar olan tüm kas tabakaları kontura dahil edilmelidir. Büyük damar, PTV'nin üst uzantısının en az 10 cm yukarısından başlayarak ve her BT diliminde PTV'nin alt uzantısının en az 10 cm altına kadar konturlanmalıdır (111).

Spinal kord seri organlardan olduğu için SBRT uygularken dikkatli olmak gerekir. Spinal kord konturlanması ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcut olup, omuriliğin (marjlı veya marjsız), omurilik kanalının, tekal kesenin (hem omurilik hem de kauda ekuina için) ve intratekal kontrastla belirginleştirilen tekal kesenin tasvirini içermektedir (53).

Kontrastsız BT taramalarında brakiyal pleksusun konturlanması zordur. Tanımlanan ipsilateral brakiyal pleksus, ilgili taraftaki nöroforaminden C5 ila T2 seviyesinden çıkan spinal sinirlerden kaynaklanır. Konturlama için RTOG yönergelerine (RTOG 0816, RTOG 0618) göre, brakiyal pleksusun yalnızca ana gövdeleri, brakiyal pleksusun yerini belirlemek için bir işaret olarak subklavyen ve aksiller damarlar kullanılarak konturlanır. İntravenöz kontrast kullanımı sinirleri damarlardan ayırmaya yardımcı olabilir. Önemli nokta, aksiyal BT taramasında ön ve orta skalen kasları, subklavyen ve aksiller arterleri ve damarları ve ilgili servikal ve torasik omurları tanımlamaktır. Brakiyal pleksusun tanımlanmasındaki farklılıklar, sinir köklerinin, damar demetlerinin, distal uçların seviyesinin dahil edilmesinden kaynaklanabilir. Varyasyonlar, kol pozisyonundaki farklılıklardan kaynaklanabilir (111).

Göğüs duvarının tanımlanmasındaki farklılıklar, interkostal kasların dahil edilmesinden, eksternal göğüs duvarı kaslarının dahil edilmesinden ve üst, alt, lateral ve mediyal boyutların genişliğinden kaynaklanabilir (111). Akciğer kenarlarına lateral, ön ve arka yönlerde 2 cm'lik bir genişleme verilerek kostalar ve göğüs duvarı otomatik olarak çizilebilir. İnterkostal kaslar dahil edilmeli ve diğer kaslar ve cilt hariç tutulmalıdır (101).

RT tekniğine bağlı olarak, bazı durumlarda cilt de önemli bir risk altındaki

organ olarak kabul edilebilir. RTOG yönergelerine göre, cilt, vücut yüzeyinin dış 0,5 cm'lik kısmı olarak tanımlanır. Aksiyel düzlemlerde tüm vücudu saran üniform bir kalınlıktır (111).

RAO	Ölçü	1 Fraksiyon		3 Fraksiyon		5 Fraksiyon		8 Fraksiyon	
		Optimal Zorunlu		Optimal	Zorunlu	Optimal Zorunlu		Optimal	Zorunlu
Brakiyal Pleksus	D _{0.1 cc}	15 Gy			24 Gy	30.5 Gy	32 Gy	35 Gy	39 Gy
Proksimal Bronş	D _{0.1 cc}	20.2 Gy			30 Gy	35 Gy	38 Gy		40 Gy
Göğüs Duvarı	D _{0.1 cc}	30 Gy		36.9 Gy		43 Gy			
	D _{30cc}			30 Gy					
Özefagus	D _{0.1 cc}	15.4 Gy			25.2 Gy	35 Gy			40 Gy
Büyük Damarlar	D _{0.1 cc}	30 Gy			45 Gy	53 Gy		60 Gy	65 Gy
Kalp									
	D _{0.1 cc}	22Gy		26 Gy		30 Gy	29 Gy	38 Gy	40 Gy
Akciğerler	V ₂₀ Gy	%10	%15	%10	%15	%10	%15	%10	%15
Cilt	D _{0.1 cc}	26 Gy		33 Gy		39.5 Gy		48 Gy	
Trakea	D _{0.1 cc}	20.2Gy			30 Gy	35 Gy	38 Gy		40 Gy

RAO; Risk Altındaki Organ

Şekil 6. Risk Altındaki Organ Dozları (112).

10. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2010- Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Radyasyon Onkolojisi kliniğinde, erken evre KHDAK tanılı veya sınırlı sayıda (≤ 4) akciğerde metastazı olan hastalarda SBRT uygulanan 18 yaş ve üzerindeki erkek ve kadın toplam 256 hasta dahil edilmiştir. Etik kurul komitesi tarafından ilaç dışı retrospektif klinik araştırma olarak onay alınmıştır (27.07.2022 tarihli Etik kurul karar no: 2022-07/1962).

Hastalara ait demografik veriler, SBRT uygulanan akciğerdeki tümörün primer veya metastaz olması ve tümörün patoloji verileri, primer akciğer tümöründe hastalığın evresi, tedavi alan lezyonun yerleşimi, kontralateral lezyon olup olmadığı, PET BT'deki lezyon boyutu, lezyon sayısı, akciğere önceden uygulanmış radyoterapi olup olmadığı, uygulanan radyoterapinin doz fraksiyon şeması, hastaların tedavi öncesi ve sonrası performans durumları, tedavi sırasında kaydedilen yan etkiler, nüks durumları, tarihleri, son kontroldeki durumları, son kontrol zamanları ve gerçekleşiyse ölüm tarihleri hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından taranarak toplanmıştır.

Kliniğimizde akciğerdeki tümöre SBRT uygularken kullandığımız makineler Cyberknife® ve TomoTherapy® cihazlarıdır. Cyberknife® cihazımız G4 model olup planlamada kullandığımız parametreler; 30-40 mm çapında kolimatör, X-sight spine takip sistemi, X- sight lung takip sistemi, fiducial takip sistemi, 6 mV enerji, sequential optimizasyon, Ray tracing algoritmasıdır. X- sight lung ve fiducial takip sistemlerine nefes takip yöntemi olan senkroni sistemi de eşlik etmektedir. TomoTherapy® cihazımız HI-ART model helikal tomoterapidir. Convolution süper position algoritmasını kullanmaktadır. 2,5'luk jaw ve her hastada değişen pitch değerleri bulunmaktadır. Tomoterapi planlama sistemi 5.1.6.1 versiyon kullanılmaktadır.

Radyoterapi sonrası tedavi yanıtları RECIST v1.1 kriterlerine göre

sınıflandırılmıştır. Genel sağkalım hesaplanırken ölen hastalar için ilk tanı tarihi ve ölüm tarihleri kullanılmıştır. Yaşayan hastalar için son kontrol tarihi ile ilk tanı tarihi kullanılmıştır. Lokal kontrol hesaplanırken tedavi verilen tümör bölgesinde nüks gelişmiş ise lokal nüks var kabul edilerek, lokal nüks tarihinden tedavi bitiş tarihi çıkarılarak hesaplanmıştır. Lokal nüks gelişmemişse son kontrol tarihinden tedavi bitiş tarihi çıkarılarak hesaplanmıştır. Progresyonsuz sağkalım hesaplanırken, tedavi verilen tümör RECIST v1.1 kriterlerine göre değerlendirilerek, progresyon gelişen hastalarda progresyon tarihinden tedavi bitiş tarihi çıkarılarak hesaplanmıştır. Progresyon gelişmeyen hastalarda son kontrol tarihinden tedavi bitiş tarihi çıkarılarak hesaplanmıştır.

18 yaş altındaki ve 65 yaş üstü vasi onayı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

11. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın primer sonlanım noktası akciğerdeki tümöre uygulanan SBRT ile elde edilen yanıtlardır. Yanıt değerlendirilmesi RECIST v1.1 kriterleri ile yapılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Sürekli sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum- maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise frekans (vaka sayısı, n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir.

Sağkalım analizleri ve sağkalım eğrileri Kaplan-Meier analizi ile yapılmıştır. Gruplar arası farklılık değerlendirilmesinde Log-rank testi kullanılmıştır. Sağkalımı etkileyen tüm olası risk faktörleri Cox regresyon analizi (multivaryan analiz) ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli (univaryan) analizlerde anlamlı olan ve anlamlılık düzeyi p değeri 0,1'den küçük olan değişkenler ve önceki çalışmalarda belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı ön görmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (Backward) eliminasyon yöntemiyle Cox regresyon analizi kullanılarak multivaryan analiz için incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük eşit olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

12. BULGULAR

12.1. HASTA, HASTALIK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda, erken evre KHDAK tanılı veya sınırlı sayıda (≤ 4) akciğerde metastazı olan hastalarda, akciğere yönelik SBRT uygulanan toplam 256 hasta bulunmaktadır.

89'u (%34,7) primer akciğer kanseri, 167'si (%65,3) akciğer metastazına yönelik SBRT uygulanan hastalardır.

Tablo 1'de tüm hastaların demografik, hastalık ve tedavi özellikleri belirtilmiştir.

Tüm hastaların genel sağkalım ortalama 32 ay, ortanca 28 aydır.

Tablo 1. Tüm hastaların demografik, hastalık ve tedavi özellikleri (n=256)

Özellikler	Hasta Sayısı ve Yüzdelere
Yaş	Ort±SD; Medyan (Min-Maks) 68,49±9,40; 69,0 (21,0-90,0)
Cinsiyet	
Erkek	207 (%80,9)
Kadın	49 (%19,1)
Hasta Grubu	
Primer	89 (%34,7)
Metastaz	167 (%65,3)
Patolojik Tanı	
Var	148 (%57,8)
Yok	108 (%42,2)
BT'de Lezyon Boyutu (mm)	Ort±SD; Medyan (Min-Maks) 21,42±8,89; 20,0 (7,0-46,0)
PET BT'de Lezyon Boyutu (mm)	Ort±SD; Medyan (Min-Maks) 21,94±9,89; 20,0 (6,0-55,0)
PET SUVmaks	Ort±SD; Medyan (Min-Maks) 8,70±4,79; 7 (1,5-27,0)
GTVmm ³	Ort±SD; Medyan (Min-Maks) 14405,75±20989,45; 6859,0 (453,0-165254,0)
BED10 Gy	Ort±SD; Medyan (Min-Maks) 113,48±27,79; 105,6 (71,4-180,0)
Total RT Doz (cGy)	Ort±SD; Medyan (Min-Maks) 5040,23±426,46; 5000,0 (4000,0-6000,0)
Tedavi Alan Lezyon Yeri	
Periferik	235 (%91,8)
Santral	21 (%8,2)
Subakut Yan Etki Pnömoni	
Var	8 (%3,1)
Yok	246 (%96,9)
Genel Sağkalım Süresi (ay)	Ort±SD; Medyan (Min-Maks) 32,34±22,03; 28,3 (0,4-175,5)

Primer akciğer kanserine SBRT uygulanmış toplam 89 hastanın hastalık ve tedavi özellikleri tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hasta grubunun hastalık ve tedavi özellikleri (n=89)

Özellikler	Hasta Sayısı ve Yüzdeler
PET BT’de Lezyon Boyutu (mm)	
≤30	60 (%72,3)
>30	23 (%27,7)
Uzak Metastaz	
Var	5 (%6,8)
Yok	68 (%93,2)
Lokal Nüks	
Var	18 (%20,2)
Yok	71 (%79,8)
Rejyonel Nüks	
Var	16 (%19,8)
Yok	65 (%80,2)
GTV mm ³ (medyana göre)	
≤11720,5	25 (%28)
>11720,5	64 (%72)
AC Patolojik Tanı	
Adenokarsinom	34 (%38,2)
KHAK	0 (%0,0)
KHDAK	9 (%10,1)
SHK	33 (%37)
Patolojik Tanısı Olmayan	13(%14,7)

KHAK; Küçük Hücreli Karsinom, KHDAK; Küçük Hücreli Dışı Kanser, SHK; Skuamöz Hücreli Kanser

Çalışmamızda akciğer metastazına SBRT uygulanmış toplam 167 hasta bulunmaktadır. Tablo 3’te hastalık ve tedavi özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 3. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda hastalık ve tedavi özellikleri (n=167)

Özellikler	Hasta Sayısı ve Yüzdeler
Metastaz Primer Tanısı Olmayan	4 (%2,4)
Metastaz Primer Tanısı Olan	163 (%97,6)
Metastaz Primer Tanılar	
Metastatik KHDAK	91 (%55,8)
Rektum kanseri	16 (%9,8)
Metastatik KHAK	9 (%5,5)
Kolon kanseri	6 (%3,7)
RCC	5 (%3,1)
Adrenal Korteks karsinomu	4 (%2,5)
Endometriyum kanseri	3 (%1,8)
Malign Melanom	3 (%1,8)
Pankreas kanseri	3 (%1,8)
Serviks kanseri	3 (%1,8)
HCC	2 (%1,2)
Malign Mezotelyoma	2 (%1,2)
Meme kanseri	2 (%1,2)
Mide kanseri	2 (%1,2)
Nazofarenks kanseri	2 (%1,2)
Prostat kanseri	2 (%1,2)
Sigmoid kolon kanseri	2 (%1,2)
BCC	1 (%0,6)
Larenks kanseri	1 (%0,6)
Mesane kanseri	1 (%0,6)
Osteosarkom	1 (%0,6)
Malign Mezenkimal Tm	1 (%0,6)
Tiroid kanseri	1 (%0,6)
Kontralateral Lezyon	
Var	53 (%31,7)
Yok	114 (%68,3)
Önceden Akciğere RT öyküsü (konvansiyonel)	
Var	67 (%40,1)
Yok	100 (%59,9)
SBRT Alan Lezyon Sayısı	
1	143 (%85,6)
2	23 (%13,7)
3	0 (%0)
4	1 (%0,5)

KHAK; Küçük Hücreli Karsinom, KHDAK; Küçük Hücreli Dışı Kanser, RCC; Renal Cell Carsinoma, HCC; Hepatocellular Carsinoma, BCC; Basal Cell Carsinoma

12.2. GENEL SAĞKALIM ANALİZLERİ VE TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI

12.2.1. Hastaların Genel Sağkalım Süreleri ve Yıllara Göre Yüzdeleri

Tüm hastalar için genel sağkalım süresi ortalama 52,73 ay, ortanca 36,40 ay idi. Hastaların genel sağkalımı (GS) yıllara göre incelendiğinde 1, 2, 3 yıllık GS oranları sırasıyla %84,7, %65, %50,2 idi. Tablo 4'te ilerleyen yıllardaki oranlar ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 4. Tüm hastalar için genel sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri

Genel Sağkalım		Ortalama(ay) 52,73		Ortanca(ay) 36,40		
1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	6 yıl	7 yıl
%84,7	%65,0	%50,2	%40,3	%30,3	%23,8	%18,5

Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hasta grubunda GS ortalama 51,62 ay, ortanca 39 ay idi. GS oranları 1, 2, 3 yıllık sırasıyla %82, %65,1, %53,8 idi. Tablo 5'te ilerleyen yıllardaki GS oranları belirtilmiştir.

Tablo 5. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalarda genel sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri

Genel Sağkalım		Ortalama(ay) 51,62		Ortanca(ay) 39,00		
1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	6 yıl	7 yıl
%82,0	%65,1	%53,8	%41,3	%31,4	%22,4	%11,2

Akciğer metastazına SBRT uygulanan hastaların GS ortalama 47 ay, ortanca 35 ay idi. GS oranları 1, 2 ve 3 yıllık sırasıyla %86,1, %64,9, %48,4 idi. Tablo 6’da ilerleyen yıllardaki GS oranları belirtilmiştir.

Tablo 6. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda genel sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri

Genel Sağkalım		Ortalama(ay) 47,22		Ortanca(ay) 35,71		
1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	6 yıl	7 yıl
%86,1	%64,9	%48,4	%39,8	%29,8	%24,2	%20,7

12.2.2. Tüm Hasta Grubunda Genel Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Tüm hasta grubunda genel sağkalımı etkileyen parametreleri tek değişkenli analizde inceledik (Tablo7).

ECOG skorunun 0-1 olması, GS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkili bulunmuştur ($p= 0,033$).

Helikal IMRT cihazı ile tedavi almış olmanın da tüm hasta grubunda GS üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı olma (trend) eğilimindedir ($p=0,094$).

Diğer parametrelerin tüm hasta grubunda GS üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$ ’tir).

Tablo 7. Tüm hasta grubunda genel sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	Yaşıyor; n(%)	Ölü; n(%)	Ortalama GS (ay) ±Std. Hata (%95 GA'da beklenen sağkalım (ay))	P değeri
Yaş(medyan)				
≤69	53 (%41,4)	75 (%58,6)	60,943±9,365 (42,588-79,298)	0,561
>69	50 (%39,1)	78 (%60,9)	45,911±3,498 (39,056-52,767)	
Cinsiyet				
Erkek	78 (%37,7)	129(%62,3)	44,897±3,423(38,188-51,607)	0,199
Kadın	25 (%51)	24 (%49)	65,623±13,214(39,723-91,523)	
ECOG				
0-1	94 (%44,5)	117(%55,5)	61,597±7,921 (46,071-77,123)	0,033
2	9 (%20,0)	36 (%80,0)	35,233±4,185 (27,03-43,436)	
BED10				
≥100	97 (%41,3)	138(%58,7)	55,020±6,240 (42,791-67,250)	0,944
<100	6 (%28,6)	15% (71,4)	40,883±4,919 (31,243-50,524)	
Patolojik Tanı				
Var	65 (%44,2)	82 (%55,8)	56,757±7,347 (42,357-71,156)	0,147
Yok	37 (%34,3)	71 (%65,7)	40,03±3,395 (33,375-46,685)	
BT Lezyon Boyutu(mm)*				
≤20	63(%42,9)	84(%57,1)	96,238±4,986(86,464-106,011)	0,751
>20	40(%36,7)	69(%63,3)	67,611±4,001(59,768-75,453)	
PET-BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤30	72 (%40,4)	106 (%59,6)	53,237±6,648 (40,207-66,267)	0,411
>30	9 (%28,1)	23 (%71,9)	37,384±5,387 (26,825-47,943)	
PET SUV Maks				
≤7	40 (%41,7)	56(%58,3)	50,664±8,342 (34,313-67,015)	0,415
>7	40 (%37,7)	66(%62,3)	45,529±4,844 (36,035-55,023)	
GTV (mm3) (medyan)				
≤6859	50 (%40,7)	73 (%59,3)	63,740±8,308 (47,456-80,023)	0,865
>6859	48 (%39,3)	74(%60,7)	40,829±2,886 (35,174-46,485)	
Toplam RT Doz (cGy) (medyan)				
≤5000	85(%40,7)	124(%59,3)	50,466±5,468 (39,748-61,184)	0,731
>5000	18(%38,3)	29(%61,7)	45,988±5,516 (35,177-56,799)	
Tedavi Cihazı				
Helical IMRT	34(%54,0)	29(%46,0)	55,078±7,132 (41,099-69,057)	0,094
CyberKnife®	69(%35,8)	124(%64,2)	48,960±6,345 (36,525-61,396)	

*BT'de ölçülen maksimum lezyon boyutu

12.2.3. Primer Akciğer Kanseri Nedeniyle SBRT Uygulanan Hastalarda Genel Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalarda genel sağkalımı etkileyen faktörleri tek değişkenli analizde inceledik (Tablo 8).

GTV (mm³) medyan değer olan 11720'ye göre 2 gruba ayrıldığında sınırda anlamlılık göstermektedir (p=0,053).

İstatistiksel olarak anlamlı olma eğiliminde (trend) olan parametreler mevcuttur. Bunlar; BT lezyon boyutu (≤ 20 mm vs. > 20 mm, p=0,063), PET-BT lezyon boyut (≤ 30 mm vs. > 30 mm, p=0,056) ve PET SUV maks (≤ 7 vs. > 7 , p=0,086) değerleridir.

Tablo 8. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalarda genel sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	Yaşiyor; n(%)	Ölü; n(%)	Ortalama GS (ay) ±Std. Hata (%95 GA'da beklenen sağkalım (ay))	P değeri
Yaş(medyan)				
≤73	19 (%42,2)	26 (%57,8)	52,247±12,077 (28,577-75,918)	0,805
>73	20 (%45,5)	24 (%54,5)	37,37±3,219 (31,061-43,679)	
Cinsiyet				
Erkek	32 (%42,7)	43 (%57,3)	40,605±3,299 (34,138-47,071)	0,593
Kadın	7 (%50,0)	7 (%50,0)	66,938±24,504(18,909-114,967)	
ECOG				
0-1	34 (%50,0)	34 (%50,0)	64,001±16,548 (31,566-96,435)	0,058
2	5 (%23,8)	16 (%76,2)	31,102±5,589 (20,148-42,057)	
BED10				
≥100	38 (%44,2)	48 (%55,8)	55,547±12,398(31,247-79,848)	0,522
<100	1 (%33,3)	2 (%66,7)	57,506±12,696(32,621-82,390)	
Patolojik Tanı				
Var	32 (%42,1)	44 (%57,9)	50,627±10,117(30,798-70,456)	0,649
Yok	7 (%53,8)	6 (%46,2)	36,948±5,441(26,284-47,613)	
Patolojik Tanısı				
Adenokanser	17 (%50,0)	17 (%50,0)	81,219±15,421 (50,994-111,444)	0,152
SHK	14 (%42,4)	19 (%57,6)	37,87±4,808(28,447-47,293)	
KHDAK	1 (%11,1)	8 (%88,9)	28,164±7,85 (12,777-43,551)	
BT Lezyon				
Boyutu(mm)				
≤20	19 (%57,6)	14 (%42,4)	92,817±15,513 (62,411-123,224)	0,063
>20	20 (%35,7)	36 (%64,3)	36,661±3,733 (29,345-43,977)	
PET-BT Lezyon				
Boyutu(mm)				
≤30	31(%51,7)	29 (%48,3)	76,315±13,025 (50,786-101,844)	0,056
>30	5 (%21,7)	18 (%78,3)	32,303±5,764 (21,006-43,601)	
PET SUV Maks				
≤7	18(%54,5)	15(%45,5)	86,361±17,962 (51,156-121,567)	0,086
>7	18(%36,7)	31(%63,3)	36,474±3,993 (28,648-44,300)	
GTV(mm3)				
(medyan)				
≤11720,5	22(%50,0)	22 (%50,0)	64,901±15,739 (34,053-95,750)	0,053
>11720,5	17(%38,6)	27 (%61,4)	35,148±4,199 (26,918-43,378)	
Tedavi Cihazı				
Helikal IMRT	10 (%40,0)	15 (%60,0)	33,593±5,203 (23,395-43,791)	0,320
CyberKnife®	29 (%45,3)	35 (%54,7)	60,413±15,506 (30,021-90,805)	
Lokal Nüks				
Var	11(%61,1)	7(%38,9)	41,138±4,564(32,192 -50,083)	0,271
Yok	28(%39,4)	43(%60,6)	49,421±10,091(29,642 -69,200)	
Rejyonel Nüks				
Var	9 (%56,3)	7 (%43,8)	41,06±6,666 (27,994-54,125)	0,678
Yok	27(%41,5)	38 (%58,5)	51,605±10,539 (30,948-72,262)	
Uzak metastaz				
Var	3 (%60,0)	2 (%40,0)	34,812±11,031(13,191-56,434)	0,952
Yok	32 (%47,1)	36 (%52,9)	41,032±3,204(34,753-47,311)	

SHK; Skuamöz Hücreli Kanser, KHDAK; Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

12.2.4. Akciğer Metastazına SBRT Uygulanan Hastalarda Genel Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda genel sağkalımı etkileyen parametreleri tek değişkenli analizde inceledik (Tablo 9).

Tedavi cihaz türü GS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkili bulunmuştur ($p=0,004$).

Kontralateral lezyon varlığının GS üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı etkili bulunmuştur ($p=0,025$).

Lezyon sayısının GS üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı olma eğilimindedir ($p=0,062$).

Tablo 9. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hastalarda genel sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	Yaşıyor; n(%)	Ölü; n(%)	Ortalama GS (ay) ±Std. Hata (%95 GA'da beklenen sağkalım (ay))	P değeri
Yaş(medyan)				
≤67	34(%40,5)	50(%59,5)	51,894±6,471 (39,211-64,577)	0,814
>67	30(%36,1)	53(%63,9)	45,935±4,229 (37,646-54,224)	
Cinsiyet				
Erkek	46(%34,8)	86(%65,2)	45,904±4,162(37,746-54,063)	0,263
Kadın	18(%51,4)	17(%48,6)	48,601±6,616(35,633-61,568)	
ECOG				
0-1	60(%42,0)	83(%58,0)	51,643±4,759 (42,315-60,972)	0,257
2	4(%16,7)	20(%83,3)	37,836±5,875 (26,321-49,351)	
BED10				
≥100	59(%39,6)	90(%60,4)	48,495±4,211 (40,240-56,749)	0,735
<100	5(%27,8)	13(%72,2)	37,013±4,772 (27,660-46,367)	
BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤20				0,917
>20	44(%38,6)	70(%61,4)	49,331±4,894 (39,739-58,923)	
	20(%37,7)	33(%62,3)	42,809±4,446 (34,094-51,524)	
PET-BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤30	41(%34,7)	77(%65,3)	43,781±4,23(35,491-52,071)	0,312
>30	4(%44,4)	5(%55,6)	49,984±11,131 (28,167-71,802)	
PET SUV Maks				
≤7	22(%34,9)	41(%65,1)	39,984±3,549 (33,027-46,940)	0,655
>7	22(%38,6)	35(%61,4)	51,712±6,998 (37,996-65,429)	
GTV(mm3)(medyan)				
≤4492	31(%39,2)	48(%60,8)	53,438±5,842 (41,987-64,889)	0,999
>4492	28(%35,9)	50(%64,1)	41,319±3,493 (34,473-48,164)	
Tedavi Cihazı				
Helikal IMRT	24(%63,2)	14(%36,8)	70,215±10,204 (50,214-90,215)	0,004
CyberKnife®	40(%31,0)	89(%69,0)	41,063±3,504 (34,195-47,931)	
Lezyon Sayısı				
1	49(%42,2)	67(%57,8)	52,152±4,863 (42,620-61,683)	0,062
≥2	13(%27,7)	34(%72,3)	33,682±3,463 (26,895-40,470)	
Kontralateral Lezyon Varlığı				
Var	16(%30,2)	37(%69,8)	32,277±2,711 (26,964-37,589)	0,025
Yok	48(%42,1)	66(%57,9)	52,249±4,822 (42,798-61,701)	
Önceden AC RT				
Var	25(%37,3)	42(%62,7)	40,758±3,812 (33,287-48,229)	0,425
Yok	39(%39,0)	61(%61,0)	49,941±5,126 (39,893-59,988)	

12.3. PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ANALİZLERİ VE TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI

12.3.1. Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Süreleri ve Yıllara Göre Yüzdeleri

Hedef tümörün SBRT'ye yanıtı RECİST versiyon 1.1 göre değerlendirilerek progresyon tanımlanmıştır. RECİST 1.1 göre progresyon tanımı; bazaldaki hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az %20 artış olması (takip esnasındaki en küçük çap alınacak) ve toplam çap en az 5 mm net artış göstermeli veya bir ya da daha fazla yeni lezyonun oluşması şeklindedir.

Tüm hastalar için progresyonsuz sağkalım (PS) süresi ortalama 27,20 ay, ortanca 21,55 ay idi. Hastaların progresyonsuz sağkalımları yıllara göre incelendiğinde 1, 2, 3 yıllık PS yüzdeleri sırasıyla %75,3, %44,6, %28,5 idi. Tablo 10'da ilerleyen yıllardaki oranlar ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 10. Tüm hastalar için progresyonsuz sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri

Progresyonsuz Sağkalım		Ortalama(ay) 27,20		Ortanca(ay) 21,55		
1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	6 yıl	7 yıl
%75,3	%44,6	%28,5	%17,6	%7,1	%3,8	%1,9

Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalarda PS süresi ortalama 26,21 ay, ortanca 16,69 ay idi. Hastaların PS yıllara göre incelendiğinde 1, 2, 3 yıllık PS oranları sırasıyla %72,1, %40,1, %26,9 idi. Tablo 11'de ilerleyen yıllardaki oranlar ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 11. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hasta grubu için progresyonsuz sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri

Progresyonsuz Sağkalım		Ortalama(ay) 26,21		Ortanca(ay) 16,69		
1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	6 yıl	7 yıl
72,1%	40,1%	26,9%	18,2%	7,6%	4,5%	1,5%

Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda PS'i süresi ortalama 27,73 ay, ortanca 22,74 ay idi. Hastaların progresyonsuz sağkalımı yıllara göre incelendiğinde 1, 2, 3 yıllık PS yüzdeleri sırasıyla %77, %47, %29,4 idi. Tablo 12'de ilerleyen yıllardaki oranlar ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 12. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda progresyonsuz sağkalım süresi ve yıllara göre yüzdeleri

Progresyonsuz Sağkalım		Ortalama(ay) 27,73		Ortanca(ay) 22,74		
1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	6 yıl	7 yıl
77,0%	47,0%	29,4%	17,3%	6,9%	3,5%	2,1%

12.3.2. Tüm Hasta Grubunda Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Tüm hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörleri inceledik (Tablo13).

Progresyonsuz sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkili parametre bulunmamıştır ($p>0,05$ 'tir).

İstatistiksel olarak trend eğiliminde olan parametreler mevcuttur. Bunlar; ≤ 69 yaş ($p=0,099$), ECOG 0-1 olmak ($p= 0,057$) ve helikal IMRT cihazı ile tedavi almış

olmaktır (p=0,078).

Tablo 13. Tüm hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	Progresyon Yok; n(%)	Progresyon Var; n(%)	Ortalama GS (ay) ±Std. Hata (%95 GA'da beklenen sağkalım (ay))	P değeri
Yaş(medyan)				
≤69	13 (%10,2)	115 (%89,8)	29,384±2,096 (25,277-33,492)	0,099
>69	9 (%7,0)	119 (%93,0)	25,045±1,719 (21,675-28,415)	
Cinsiyet				
Erkek	16 (%7,7)	191 (%92,3)	27,051±1,460(24,189-29,913)	0,697
Kadın	6 (%12,2)	43 (%87,8)	28,070±3,626(20,964-35,176)	
ECOG				
0-1	22 (%10,4)	189 (%89,6)	28,421±1,53 (25,423-31,419)	0,057
2	0 (%0,0)	45 (%100,0)	21,695±2,849 (16,111-27,280)	
BED10				
≥100	21 (%8,9)	214 (%91,1)	26,884±1,421 (24,099-29,668)	0,455
<100	1 (%4,8)	20 (%95,2)	30,677±4,828 (21,214-40,139)	
Patolojik Tanı				
Var	12 (%8,2)	135 (%91,8)	26,803±1,829 (23,218-30,388)	0,661
Yok	10 (%9,3)	98 (%90,7)	27,827±2,059 (23,792-31,862)	
BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤20	13 (%8,8)	134 (%91,2)	28,677±1,883 (24,987-32,367)	0,241
>20	9 (%8,3)	100 (%91,7)	25,197±1,925 (21,425-28,969)	
PET-BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤30	15 (%8,4)	163 (%91,6)	26,113±1,6 (22,978-29,248)	0,498
>30	2 (%6,3)	30 (%93,8)	23,145±3,716 (15,862-30,429)	
PET SUV Maks				
≤7	12 (%12,5)	84 (%87,5)	26,226±1,990 (22,326-30,126)	0,895
>7	5 (%4,7)	101 (%95,3)	25,592±2,213 (21,254-29,930)	
GTV(mm3) (medyan)				
≤6859	11 (%8,9)	112 (%91,1)	27,489±2,034 (23,502-31,476)	0,493
>6859	11 (%9,0)	111 (%91,0)	25,28±1,808 (21,737-28,823)	
Toplam RT Doz (cGy)(medyan)				
≤5000	18 (%8,6)	191 (%91,4)	27,188±1,503 (24,243-30,134)	0,916
>5000	4 (%8,5)	43 (%91,5)	27,289±3,239 (20,941-33,637)	
Tedavi Cihazı				
Helikal IMRT	6 (%9,5)	57 (%90,5)	31,229±3,280 (24,800-37,658)	0,078
CyberKnife®	16 (%8,3)	177 (%91,7)	25,839±1,429 (23,038-28,640)	

12.3.1. Primer Akciğer Kanseri Nedeniyle SBRT Uygulanan Hasta Grubunda Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörleri inceledik (Tablo 14).

BT lezyon boyutu ≤ 20 mm ($p=0,039$) ve GTV ≤ 11720 mm³ ($p=0,031$) progresyonsuz sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkili bulunmuştur.

Diğer parametrelerin hepsinin p değeri 0,05'ten büyük gelmiş olup istatistiksel olarak anlamlı etkili bulunmamıştır.

Tablo 14. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	Progresyon Yok; n (%)	Progresyon Var;n(%)	Ortalama GS (ay) ±Std. Hata (%95 GA'da beklenen sağkalım (ay))	P değeri
Yaş(medyan)				
≤73	5 (%11,1)	40 (%88,9)	26,238±3,414 (19,547-32,929)	0,881
>73	6 (%13,6)	38 (%86,4)	26,069±3,378 (19,449-32,690)	
Cinsiyet				
Erkek	10 (%13,3)	65 (%86,7)	26,786±2,557(21,774-31,798)	0,801
Kadın	1 (%7,1)	13 (%92,9)	23,617±7,000(9,896-37,338)	
ECOG				
0-1	11 (%16,2)	57(%83,8)	27,585±2,846 (22,007-33,164)	0,292
2	0 (%0,0)	21(%100,0)	22,026±4,447 (13,310-30,743)	
BED10				
≥100	11 (%12,8)	75 (%87,2)	25,990±2,472 (21,144-30,835)	0,757
<100	0 (%0,0)	3 (%100,0)	33,380±11,805 (10,242-56,518)	
Patolojik Tanı				
Var	10 (%13,2)	66 (%86,8)	25,238±2,535 (20,269-30,207)	0,433
Yok	1 (%7,7)	12 (%92,3)	31,653±7,045 (17,844-45,462)	
Patolojik Tanısı				
Adeno	4 (%11,8)	30 (%88,2)	25,945±3,883(18,335-33,556)	0,904
Skuamöz	6 (%18,2)	27 (%81,8)	24,883±3,669(17,693-32,074)	
KHDAK	0(%0,0)	9 (%100,0)	22,651±7,051(8,832-36,471)	
BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤20	5 (%15,2)	28 (%84,8)	32,684±4,712 (23,448-41,921)	0,039
>20	6 (%10,7)	50 (%89,3)	22,396±2,487 (17,521-27,271)	
PET-BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤30	8 (%13,3)	52 (%86,7)	27,117±2,932 (21,371-32,863)	0,311
>30	2 (%8,7)	21 (%91,3)	22,082±4,412 (13,433-30,730)	
GTV(mm3) (medyan)				
≤11720,5	7 (%15,9)	37 (%84,1)	31,135±4,059 (34,053-95,750)	0,031
>11720,5	4 (%9,1)	40 (%90,9)	21,000±2,510 (16,080-25,920)	
Tedavi Cihazı				
Helikal IMRT	3(%12,0)	22(%88,0)	25,315±4,810 (15,889-34,742)	0,963
CyberKnife®	8(%12,5)	56(%87,5)	26,324±2,753 (20,928-31,720)	

12.3.2. Akciğer Metastazına SBRT Uygulanan Hastalarda Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametreleri inceledik (Tablo 15).

Tedavi cihazı türü (p=0,032) ve yaş ≤67 (p=0,019) progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı etkili bulunmuştur.

Diğer parametrelerin hepsinin p değeri 0,05'ten büyük gelmiş olup

istatistiksel olarak anlamlı etkili bulunmamıştır.

Tablo 15. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	Progresyon yok; n(%)	Progresyon var; n(%)	Ortalama GS (ay) ±Std. Hata (%95 GA'da beklenen sağkalım (ay))	P değeri
Yaş (medyan)				
≤67	7 (%8,3)	77 (%91,7)	31,409±2,582 (26,348-36,469)	0,019
>67	4 (%4,8)	79 (%95,2)	24,074±1,987 (20,180-27,968)	
Cinsiyet				
Erkek	6 (%4,5)	126(%95,5)	27,223±1,773(23,748-30,699)	0,424
Kadın	5(%14,3)	30 (%85,7)	30,076±4,291(21,666-38,487)	
ECOG				
0-1	11(%7,7)	132(%92,3)	28,827±1,813 (25,272-32,381)	0,112
2	0(%0,0)	24(%100,0)	21,406±3,751 (14,055-28,757)	
Patolojik tanı				
Var	2(%2,8)	69(%97,2)	28,471±2,59 (23,395-33,546)	0,878
Yok	9(%9,5)	86(%90,5)	27,255±2,138 (23,065-31,445)	
BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤20	8(%7,0)	106(%93,0)	27,627±2,026 (23,655-31,598)	0,818
>20	3(%5,7)	50(%94,3)	27,984±2,867 (22,365-33,603)	
PET-BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤30	7 (%5,9)	111(%94,1)	25,664±1,915 (21,911-29,417)	0,897
>30	0(%0,0)	9 (%100,0)	25,692±7,171 (11,636-39,748)	
GTV(mm3) (medyan)				
≤4492	7(%8,9)	72(%91,1)	27,332±2,476 (22,479-32,184)	0,798
>4492	4(%5,1)	74(%94,9)	25,951±2,192 (21,656-30,247)	
Tedavi Cihazı				
Helikal IMRT	3(%7,9)	35(%92,1)	34,859±4,332 (26,368-43,350)	0,032
CyberKnife®	8(%6,2)	121(%93,8)	25,607±1,664 (22,344-28,869)	
PET SUV Maks				
≤7	6(%9,5)	57(%90,5)	24,381±1,903(20,651-28,112)	0,373
>7	1(%1,8)	56(%98,2)	27,571±3,27 (21,162-33,981)	
Lezyon Sayısı				
1	9(%7,8)	107(%92,2)	27,905±2,102 (23,785-32,024)	0,398
≥2	2(%4,3)	45(%95,7)	26,336±2,666 (21,110-31,562)	
Kontralateral Lezyon Varlığı				
Var	3(%5,7)	50(%94,3)	29,202±2,214 (24,862-33,542)	0,105
Yok	8(%7,0)	106(%93,0)	27,731±1,649 (24,499-30,963)	
Önceden AC RT				
Var	3(%4,5)	64(%95,5)	26,362±2,058 (22,327-30,397)	0,398
Yok	8(%8,0)	92(%92,0)	28,761±2,423 (24,012-33,509)	

12.4. LOKAL KONTROL ANALİZLERİ VE TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI

12.4.1. Hastaların Lokal Kontrol Süreleri ve Yıllara Göre Yüzdeleri

SBRT uygulanan tümörlerdeki lokal kontrolü; SBRT uygulanan tümörün sabit kalması, küçülmesi veya tamamen ortadan kalkması olarak değerlendirdik.

Tüm hastalar için lokal kontrol süresi ortalama 95,14 aydır. Hastaların lokal kontrol (LK) oranları yıllara göre incelendiğinde, LK oranları 1, 2, 3 ve 5 yıl sırasıyla %93, %85, %79, %72'dir. Tablo 16'da ilerleyen yıllardaki oranlar ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 16. Tüm hastalar için lokal kontrol süresi ve yıllara göre yüzdeleri

Lokal Kontrol		Ortalama(ay)		Ortanca(ay)		
		95,14		-		
1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	6 yıl	7 yıl
%93	%85	%79	%74	%72	%72	%72

Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalarda LK süresi ortalama 66,5 ay idi. Hastaların LK oranları yıllara göre incelendiğinde 1, 2, 3 ve 5 yıllık LK sırasıyla %87, %82, %74, %66 olarak bulunmuştur. Tablo 17'de ilerleyen yıllardaki oranlar ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 17. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalarda lokal kontrol süresi ve yıllara göre yüzdeleri

Lokal Kontrol		Ortalama(ay) 66,50		Ortanca(ay) -		
1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	6 yıl	7 yıl
%87	%82	%74	%66	%66	%66	%66

Akciğer metastazına SBRT uygulanan hastaların LK ortalama 98,99 aydır. LK oranları yıllara göre incelendiğinde 1, 2, 3 ve 5 yıllık LK oranları sırasıyla %95, %87, %82,5, %74 olarak bulunmuştur. Tablo 18’de ilerleyen yıllardaki LK oranları belirtilmiştir.

Tablo 18. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda lokal kontrol süresi ve yıllara göre yüzdeleri

Lokal Kontrol		Ortalama(ay) 98,99		Ortanca(ay) -		
1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	6 yıl	7 yıl
%95	%87	%82,5	%78	%74	%74	%74

12.4.2. Tüm Hasta Grubunda Lokal Kontrolü Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Tüm hasta popülasyonunda lokal kontrolü etkileyen faktörleri inceledik (Tablo 19).

LK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkili parametre bulunmamıştır (Bütün parametrelerin p değeri >0,05’tir).

Tablo 19. Tüm hasta grubunda lokal kontrolü etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	Lokal Nüks		Ortalama LK (ay) ±Std. Hata (%95 GA'da beklenen sağkalım (ay))	P değeri
	Yok; n(%)	Var;n(%)		
Yaş(medyan)				
≤69	110(%85,9)	18(%14,1)	101,799±4,748 (92,492-111,106)	0,232
>69	105(%82,0)	23(%18,0)	69,233±4,332 (60,742-77,724)	
Cinsiyet				
Erkek	175(%84,5)	32(%15,5)	96,602±4,429(87,922-105,282)	0,518
Kadın	40(%81,6)	9(%18,4)	67,054±6,808(53,709-80,398)	
ECOG				
0-1	175(%82,9)	36(%17,1)	94,183±4,461 (85,441-102,926)	0,540
2	40(%88,9)	5(%11,1)	64,222±4,289(55,816-72,629)	
BED10				
≥100	197(%83,8)	38(%16,2)	94,854±4,318(86,391-103,316)	0,721
<100	18(%85,7)	3(%14,3)	62,395±6,182(50,279-74,511)	
Patolojik Tanı				
Var	123(%83,7)	24(%16,3)	93,932±5,573 (83,009-104,855)	0,929
Yok	91(%84,3)	17(%15,7)	72,24±3,969 (64,461-80,019)	
BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤20	122(%83,0)	25(%17,0)	96,238±4,986(86,464-106,011)	0,751
>20	93(%85,3)	16(%14,7)	67,611±4,001(59,768-75,453)	
PET-BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤30	147(%82,6)	31(%17,4)	92,187±5,121(82,150-102,224)	0,935
>30	27(%84,4)	5(%15,6)	58,534±5,624(47,511-69,557)	
PET SUV Maks				
≤7	76(%79,2)	20(%20,8)	65,902±4,813(56,468-75,335)	0,292
>7	90(%84,9)	16(%15,1)	94,279±6,8(80,950-107,607)	
GTV(mm3)(medyan)				
≤6859	101(%82,1)	22(%17,9)	94,632±5,622(83,612-105,651)	0,537
>6859	104(%85,2)	18(%14,8)	67,662±3,751(60,309-75,014)	
Toplam RT Doz (cGy)(medyan)				
≤5000	176(%84,2)	33(%15,8)	95,686±4,474(86,917-104,455)	0,814
>5000	39(%83,0)	8(%17,0)	63,113±5,521(52,292-73,934)	
Tedavi Cihazı				
Helikal IMRT	55(%87,3)	8(%12,7)	104,006±6,835(90,609-117,403)	0,306
CyberKnife®	160(%82,9)	33(%17,1)	71,488±3,336(64,950-78,026)	

12.4.3. Primer Akciğer Kanseri Nedeniyle SBRT Uygulanan Hasta Grubunda Lokal Kontrolü Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalarda lokal kontrolü etkileyen parametreleri inceledik (Tablo 20).

LK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkili parametre bulunmamıştır (Bütün parametrelerin p değeri >0,05'tir).

ECOG 0-1 olmanın istatistiksel olarak trend eğiliminde olduğu görülmektedir (p=0,088).

Tablo 20. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hasta grubunda lokal kontrolü etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	Lokal Nüks		Ortalama LK (ay) ±Std. Hata (%95 GA'da beklenen sağkalım (ay))	P değeri
	Yok; n (%)	Var; n (%)		
Yaş(medyan)				
≤73	37(%82,2)	8(%17,8)	69,194±6,965 (55,542-82,846)	0,569
>73	34(%77,3)	10(%22,7)	63,745±7,054 (49,920-77,570)	
Cinsiyet				
Erkek	59(%78,7)	16(%21,3)	65,91±5,252 (55,616-76,203)	0,689
Kadın	12(%85,7)	2(%14,3)	67,992±14,677 (39,224-96,760)	
ECOG				
0-1	51(%75,0)	17(%25,0)	61,868±5,805 (50,491-73,246)	0,088
2	20(%95,2)	1(%4,8)	69,033±4,183 (60,834-77,233)	
Patolojik Tanı				
Var	60(%78,9)	16(%21,1)	64,44 ± 5,57 (53,523-75,357)	0,579
Yok	11(%84,6)	2(%15,4)	76,392±9,094 (58,566-94,217)	
Patolojik Tanısı				
Adeno	27(%79,4)	7(%20,6)	70,262±6,894(56,750-83,774)	0,514
Skuamöz	24(%72,7)	9(%27,3)	41,688±4,246(33,366-50,010)	
KHDAK	9(%100,0)	0(%0,0)	-	
BT Lezyon Boyutu (mm)				
≤20	26(%78,8)	7(%21,2)	69,795±6,947 (56,180-83,411)	0,892
>20	45(%80,4)	11(%19,6)	53,493±4,939 (43,812-63,174)	
PET-BT Lezyon Boyutu (mm)				
≤30	47(%78,3)	13(%21,7)	66,261±5,871 (54,753-77,768)	0,886
>30	19(%82,6)	4(%17,4)	56,848±7,178 (42,779-70,917)	
PET SUV Maks				
≤7	26(%78,8)	7(%21,2)	68,888±7,169 (54,836-82,940)	0,948
>7	39(%79,6)	10(%20,4)	53,396±5,301 (43,006-63,787)	
GTV (mm3) (medyan)				
≤11720,5	34(%77,3)	10(%22,7)	66,607±6,531 (53,806-79,408)	0,671
>11720,5	37(%84,1)	7(%15,9)	44,991±3,197 (38,725-51,256)	
Tedavi Cihazı				
Helikal IMRT	20(%80,0)	5(%20,0)	67,68±9,369 (49,317-86,043)	0,993
CyberKnife®	51(%79,7)	13(%20,3)	66,088±5,844 (54,633-77,542)	

12.4.4. Akciğer Metastazına SBRT Uygulanan Hasta Grubunda Lokal Kontrolü Etkileyen Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda lokal kontrolü etkileyen parametreleri inceledik (Tablo 21).

LK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkili parametre bulunmamıştır (Bütün parametrelerin p değeri $>0,05$ 'tir).

İstatistiksel olarak trend eğiliminde olan parametreler mevcuttur. Bunlar; PET SUV maks değer ≤ 7 ($p=0,88$) ve tek lezyon ışınlanmasıdır ($p=0,88$).

Tablo 21. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda lokal kontrolü etkileyen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	Lokal Nüks		Ortalama LK (ay) ±Std. Hata (%95 GA'da beklenen sağkalım (ay))	P değeri
	Yok; n(%)	Var;n(%)		
Yaş(medyan)				
≤67	74(%88,1)	10(%11,9)	105,218±5,448 (94,540-115,897)	0,288
>67	70(%84,3)	13(%15,7)	71,833±5,272 (61,499-82,167)	
Cinsiyet				
Erkek	116(%87,9)	16(%12,1)	102,193±5,104(92,190-112,197)	0,208
Kadın	28(%80,0)	7(%20,0)	60,724±6,325(48,326-73,121)	
ECOG				
0-1	124(%86,7)	19(%13,3)	100,664±4,914 (91,032-110,296)	0,463
2	20(%83,3)	4(%16,7)	59,651±6,513 (46,885-72,417)	
BED10				
≥100	129(%86,6)	20(%13,4)	99,732±5,089 (89,758-109,705)	0,733
<100	15(%83,3)	3(%16,7)	59,394±7,412 (44,866-73,922)	
Patolojik Tanı				
Var	63(%88,7)	8(%11,3)	102,701±7,333 (88,328-117,074)	0,316
Yok	80(%84,2)	15(%15,8)	64,62±3,662 (57,444-71,797)	
BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤20	96(%84,2)	18(%15,8)	97,006±5,747 (85,741-108,270)	0,245
>20	48(%90,6)	5(%9,4)	73,786±4,949 (64,086-83,485)	
PET-BT Lezyon Boyutu(mm)				
≤30	100(%84,7)	18(%15,3)	94,489±6,363 (82,017-106,962)	0,692
>30	8(%88,9)	1(%11,1)	53,914±3,973 (46,128-61,700)	
PET SUV Maks				
≤7	50(%79,4)	13(%20,6)	45,263±2,95 (39,480-51,046)	0,088
>7	51(%89,5)	6(%10,5)	102,726±8,092 (86,866-118,586)	
GTV(mm3)(medyan)				
≤4492	67(%84,8)	12(%15,2)	98,741±6,725 (85,561-111,921)	0,856
>4492	67(%85,9)	11(%14,1)	68,181±4,627 (59,111-77,250)	
Tedavi Cihazı				
Helikal IMRT	35(%92,1)	3(%7,9)	112,837±5,952 (101,171-124,503)	0,156
CyberKnife®	109(%84,5)	20(%15,5)	73,435±3,962 (65,669-81,201)	
Lezyon Sayısı				
1	96(%82,8)	20(%17,2)	93,221±6,175(81,119-105,324)	0,088
≥2	44(%93,6)	3(%6,4)	68,517±3,346(61,958-75,076)	
Kontralateral Lezyon Varlığı				
Var	45(%84,9)	8(%15,1)	99,633±5,779(88,305-110,960)	0,565
Yok	99(%86,8)	15(%13,2)	98,997±4,818(89,554-108,440)	
Önceden AC RT				
Var	60(%89,6)	7(%10,4)	58,441± 2,635 (53,277-63,604)	0,432
Yok	84(%84,0)	16(%16,0)	94,91±6,400 (82,367-107,453)	

12.5. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI

12.5.1. Çok Değişkenli Genel Sağkalım Analizleri

Genel sağkalıma yönelik yapılan çok değişkenli analizlerde, tüm hastaların dahil olduğu grupta genel sağkalımı etkileyen riskli faktör yüksek ECOG skorudur (HR=1,637 p=0,012 %95 GA'a HR=1,114-2,406).

Primer hasta grubunda genel sağkalımı etkileyen riskli faktörler yüksek ECOG skoru (HR=2,125 p=0,018 %95 GA'da HR=1,138-3,968) ve yüksek GTV (mm³) değeridir (HR=2,044 p=0,019 %95 GA'da HR=1,127-3,708).

Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda genel sağkalımı etkileyen riskli faktörler ise kontralateral lezyon varlığıdır (HR=1,715 p=0,011 %95 GA'da HR=1,132-2,598). Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda, CyberKnife® cihazı ile tedavi almış grupta helikal IMRT cihazında tedavi almış olanlara kıyasla genel sağkalım daha düşük bulunmuştur (HR=2,222 p=0,008 %95 GA'da HR=1,234-4,000) (Tablo 22).

Tablo 22. Genel sağkalıma yönelik tüm hasta grubunda, primer ve akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta gruplarında multivaryan analizler

	HR	p	%95 GA'da HR
Tüm hasta grubu*			
Cinsiyet			
Kadın	ref.		
Erkek	1,46	0,095	0,936-2,277
ECOG			
0 ve 1	ref.		
2	1,637	0,012	1,114-2,406
Tedavi Cihazı			
Helikal IMRT	ref.		
CyberKnife®	1,476	0,062	0,981-2,222
Primer hasta grubu**			
ECOG			
0 ve 1	ref.		
2	2,125	0,018	1,138-3,968
GTV			
≤11720,5	ref.		
>11720,5	2,044	0,019	1,127-3,708
Metastatik hasta grubu***			
Tedavi Cihazı			
Helikal IMRT	ref.		
CyberKnife®	2,222	0,008	1,234-4,000
Kontralateral Lezyon varlığı			
Yok	ref.		
Var	1,715	0,011	1,132-2,598

*Tüm hasta grubunda modele dahil edilen değişkenler: Yaş, Cinsiyet, ECOG, Tedavi cihazı

**Primer hasta grubunda modele dahil edilen değişkenler: Yaş, Cinsiyet, ECOG, GTV boyut, Akciğer patolojik tanı, PET SUV Maks

***Metastatik hasta grubunda modele dahil edilen değişkenler: Yaş, Cinsiyet, ECOG, Tedavi cihazı, Kontralateral lezyon varlığı, Lezyon sayısı

12.5.2. Çok Değişkenli Progresyonsuz Sağkalım Analizleri

Progresyonsuz sağkalıma yönelik yapılan çok değişkenli analizlerde, tüm hastaların dahil olduğu grupta progresyonsuz sağkalımı etkileyen riskli faktör yüksek ECOG skorudur (HR=1,427 p=0,035 %95 GA'da HR=1,026-1,984).

Primer hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı etkileyen riskli faktör yüksek GTV (mm³) değeridir (HR=1,687 p=0,033 %95 GA'da HR=1,044-2,726).

Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı etkileyen istatistiksel anlamlı herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Progresyonsuz sağkalıma yönelik tüm hasta grubunda, primer ve akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta gruplarında multivaryan analizler

	HR	p	%95 GA'da HR
Tüm hasta grubu*			
ECOG			
0 ve 1	ref.		
2	1,427	0,035	1,026-1,984
Yaş			
≤69	ref.		
>69	1,284	0,061	0,988-1,668
Primer hasta grubu**			
GTV			
≤11720,5	ref.		
>11720,5	1,687	0,033	1,044-2,726
Metastatik hasta grubu***			
Tedavi Cihazı			
Helikal IMRT	ref.		
CyberKnife®	1,407	0,095	0,942-2,102
Yaş			
≤67	ref.		
>67	1,363	0,065	0,981-1,894

*Tüm hasta grubunda modele dahil edilen değişkenler: Yaş, Cinsiyet, ECOG, Tedavi cihazı

**Primer hasta grubunda modele dahil edilen değişkenler: Yaş, Cinsiyet, ECOG, GTV boyut,

***Metastatik hasta grubunda modele dahil edilen değişkenler: Yaş, Cinsiyet, Yaş, ECOG, Tedavi Cihazı

12.5.3. Çok Değişkenli Lokal Kontrol Analizleri

Lokal kontrole yönelik yapılan çok değişkenli analizlerde, tüm hasta grubunda, analize; yaş, cinsiyet, ECOG ve tedavi cihazı dahil edilmiştir. Lokal kontrolü etkileyen istatistiksel anlamlı herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır.

Lokal kontrole yönelik yapılan çok değişkenli analizlerde primer hasta grubunda analize; yaş, cinsiyet, ECOG dahil edilmiştir. Lokal kontrolü etkileyen istatistiksel anlamlı herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır.

Lokal kontrole yönelik yapılan çok değişkenli analizlerde akciğer metastazına SBRT yapılan hasta grubunda analize; yaş, cinsiyet, ECOG, PET SUV Maks, tedavi cihazı, lezyon sayısı dahil edilmiştir. Lokal kontrolü etkileyen istatistiksel anlamlı herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Lokal kontrole yönelik tüm hasta grubunda, primer ve akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta gruplarında multivaryan analizler

	HR	p	%95 GA'da HR
Tüm hasta grubu*			
Tedavi Cihazı			
Helikal IMRT	ref.		
CyberKnife®	1,493	0,309	0,690-3,234
Primer hasta grubu**			
ECOG			
2	ref.		
0 ve 1	4,87	0,124	0,648-36,608
Metastatik hasta grubu***			
Lezyon Sayısı			
≥2	ref.		
1	5,441	0,099	0,726-40,784

*Tüm hasta grubunda modele dahil edilen değişkenler: Yaş, Cinsiyet, ECOG, Tedavi cihazı

**Primer hasta grubunda modele dahil edilen değişkenler: Yaş, Cinsiyet, ECOG

***Metastatik hasta grubunda modele dahil edilen değişkenler: Yaş, Cinsiyet, ECOG, PET SUV Maks, Tedavi cihazı, Lezyon Sayısı

13. TARTIŞMA

Klinik evre I ve II KHDAK'li mediastinal tutulumu olmayan, tıbbi olarak ameliyat edilebilir hastalar için standart tedavi yaklaşımı cerrahidir. Cerrahinin rolü randomize çalışmalarla doğrulanmamış olsa da cerrahi serilerde bildirilen olumlu sonuçlar ve bu hastalardaki uzun vadeli sağkalım verileri, cerrahinin tercih edilen tedavi yöntemi olmasına yol açmıştır. Lezyon tamamen rezeke edilebilecekse, lobektomi, evre I ve II KHDAK'li hastalarda tercih edilen prosedürdür. Güvenli rezeksiyonu engelleyen önemli bir komorbiditesi olan, klinik evre I veya II KHDAK'li hastalar ve ameliyatı reddedenler için SBRT veya konvansiyonel RT cerrahiye alternatiftir. Konvansiyonel fraksiyone RT, ameliyat edilemeyen veya reddeden hastalarda periferik akciğer kanserinin küratif tedavi seçeneklerinden biri olarak kullanılmaktadır. Ancak tarihsel olarak bu tedavilerin lokal kontrol ve hayatta kalma oranları tatmin edici değildir. Ölümlerin çoğu akciğer kanserinden kaynaklanmakta olup daha güçlü ve etkili tedavilere ihtiyaç duyulmaktaydı. Keskin doz düşüşleri, solunum hareketi değerlendirmesi, yönetimi ve görüntü kılavuzluğunda RT üretebilen üç boyutlu tedavi planlamasındaki son gelişmeler, fraksiyonasyon başına radyasyon dozlarını arttıran çalışmaların gelişmesine yol açmıştır. Konvansiyonel fraksiyone RT ile SBRT'yi karşılaştıran ve 102 hastayı içeren bir faz II çalışmada, SBRT kolunda daha fazla T2 tümörlü hasta bulunmasına rağmen, progresyonsuz veya genel sağkalım açısından fark bulunmamıştır (113). Ameliyat edilemeyen periferik yerleşimli evre I KHDAK'li hastalarda, konvansiyonel fraksiyone RT ile SBRT'yi karşılaştıran randomize bir çalışmada, SBRT ile majör toksisitede bir artış olmaksızın primer hastalığın lokal kontrolü daha üstün bulunmuştur (SBRT kolunda 2 yıllık lokal kontrol oranı %89, konvansiyonel fraksiyone RT kolunda %65) (59).

Evre I periferik lezyonu olan opere edilemeyen ya da cerrahiye reddeden hastaların tedavisinde SBRT'nin önemli bir rolü vardır. Ameliyat adayı olabilecek hastalar için SBRT'nin cerrahiye kıyasla rolü randomize çalışmalarda tam olarak belirlenememiştir. Bu konuda 2021 yılında Chang ve ark. tarafından yayınlanan

prospektif çalışmaya KHDAK olup ≤ 3 cm tümörü olan hastalar dahil edilmiştir. Daha önceden VATS ile cerrahi yapılan hastaların sonuçları ile prospektif olarak SBRT uygulanan hastaların tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır (propensity analiz). Bu çalışma non-randomize ve hasta sayısının (80) yetersiz olmasına rağmen benzer sağkalım bulması açısından önemlidir. Lokal rekürrens ve bölgesel rekürrens cerrahi lehine trend gösterse de bu da randomizasyonun olmaması ile ilgili olabilir. Yazarlar da daha geniş hasta grubu ile yapılacak randomize çalışmaları tavsiye etmiştir. Cerrahi ile SBRT'yi kıyaslayan VALOR (NCT02984761) prospektif randomize çalışması da devam etmektedir. Periferik yerleşimli, biyopsi ile kanıtlanmış KHDAK tanısı ile SBRT uygulanmış medikal inop hastalardan oluşan, çeşitli prospektif faz II çalışmalarda, lokal kontrol oranı yaklaşık yüzde 90 ila 95'tir (114). SBRT ile ilgili retrospektif en kapsamlı veriler, 2003 ve 2011 yılları arasında tedavi edilen 676 hastayı içeren tek bir kurum deneyiminden gelmektedir (115). Bu çalışmada, medyan GS 41 ay (%95 GA 35-47 ay), beş yıllık LK oranı %89'dur. Timmerman ve ark.'nın yaptığı ve RTOG 0236 çalışmasının 5 yıllık uzun dönem sonuçlarını değerlendirilen prospektif faz 2 çalışmada, opere edilemeyen KHDAK' li 55 hasta, SBRT ile tedavi edilmiş olup, GS medyan 4,0 (%95 GA, 2,5-5,3) yıl, 3 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %56 ve %40 iken, 3 ve 5 yıllık LK oranları %98 ve %93'tür (60). Bizim retrospektif çalışmamızda, primer akciğer kanseri veya akciğer metastazı nedeniyle akciğere yönelik SBRT uygulanan toplam 256 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların 89'u (%34,7) primer akciğer kanseri, 167'si (%65,3) akciğer metastazına yönelik SBRT uygulanan hastalardır. Primer akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan 89 hastanın 76'sında biyopsi ile tanı konmuşken 13 hastanın patolojik tanısı yoktur, bu grupta medyan GS süresi 39 ay, 3 yıllık GS oranı %53,8, 5 yıllık GS oranı %31,4 olarak bulunmuştur. Timmerman' ın çalışmasında ise sağkalımın biraz daha yüksek olması, dozların nispeten bizim çalışmamıza göre yüksek olması nedeniyle olabilir. Benzer şekilde çalışmamızda primer hasta grubunda 3 ve 5 yıllık LK oranları sırasıyla %74 ve %66 olarak bulunmuş olup, literatüre göre düşük olması, tek değişkenli analizde anlamlı olmasa da BED10 değeri 100 ün altında olan vakalarımızın olmasıyla ilgili olabilir (çalışmamızda primer hasta grubunun BED10 değerleri 80-180 arasında olup ortalama 115,25 Gy'dir).

GTV, SBRT uygulanan hastalarda BT ve PET- BT görüntüleri kullanılarak oluşturulan primer tümör hacmidir. TNM evrelemesine göre tümör boyutu büyüdükçe hastanın evresi değişmektedir. GTV tümör boyutu ile ilişkilidir. Evre ile GS arasındaki ilişki TNM 7. baskısı ile evrelendirilmiş 31000 hastanın olduğu SEER veritabanında da gösterilmiştir. Bu seride GS oranları, artan klinik evreyle birlikte giderek azalmaktadır; evre IA, IB, IIA ve IIB için beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla yüzde 50, 43, 36 ve 25'tir (17). Patolojik evrelemeye dayalı beş yıllık sağkalım oranları, klinik evrelemeye dayalı olanlardan daha yüksektir (evre IA, IB, IIA ve IIB için sırasıyla yüzde 73, 58, 46 ve 36) (17). Çalışmamızda primer hasta grubunda BT'de ölçülen tümör boyutu medyan 20 mm, GTV medyan değer 11720,5 mm³ olarak bulunmuştur. Tek değişkenli ve çok değişkenli GS analizlerinde medyan GTV≤11720,5 mm³ olan hastalarda GS daha yüksek bulunmuştur. Üç boyutlu bir tümör hacminin GS üzerindeki etkisini de gösterdiğimiz için literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Kanser hastalarında fizyolojik rezervi ve fonksiyonel durumu ölçmenin en yaygın yöntemi, klinisyenin değerlendirdiği performans durumudur. Yaygın olarak kullanılan iki ölçek vardır: Karnofsky Performans Durumu (KPS) ve ECOG ölçeğidir. ECOG performans skoru akciğer kanser tanısına ek olarak komorbid hastalığı olanlarda daha yüksek çıkmaktadır. Erken evre cerrahiye reddeden hastaların yanı sıra tıbbi olarak ameliyat edilemeyecek ek hastalığı olanlarda da SBRT uygulanan tedavi şeklidir. Erken evrede ECOG performans skoru düşük olup ek hastalığı olmayan hastalar opere edilmektedir. Ameliyat edilebilir hastalarda cerrahi yerine SBRT kullanımı araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Revise STARS çalışmasında, erken evre opere edilebilir ECOG skoru 0-1 olan hastalarda cerrahiye karşı SBRT araştırılmıştır. 3 yıllık ve 5 yıllık GS sonuçları sırasıyla SBRT kolunda %91 ve %87 iken, cerrahi kolunda %91, %84 olarak bulunmuştur. ECOG 0-1, erken evre opere edilebilir hastalarda SBRT cerrahiyle benzer sonuçlar vermektedir (116). Bizim çalışmamızda da hem tüm hasta grubunda hem de primer hastalık grubunda ECOG performans skorunun 0-1 olmasının GS üzerindeki olumlu etkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle gösterilmiş olup literatürle uyumlu bulunmuştur. ECOG 0-1 olan hastalarda cerrahi yerine SBRT seçimi ile benzer GS

oranları elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Revise STARS çalışmasında ECOG 0-1 olan hastalar var iken bizim çalışmamızda ECOG 2 olan hasta grubu da bulunmaktadır (116). Bizim çalışmamızda ECOG 2 hastaların bulunması primer akciğer kanseri SBRT sağkalım sonuçlarımızın daha düşük çıkmasına sebep olmuş olabilir. Çalışmamızın primer hasta grubunda ECOG 0-1 olanlarda ortalama GS 64 ay, ECOG 2 olanlarda ortalama GS 31 aydır.

F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT, KHDAK evrelemesi için tedavi öncesi standart bir görüntüleme yöntemidir. Ancak SBRT ile tedavi edilen KHDAK'nin sonuçlarını öngörmede tedavi öncesi FDG-PET'in değeri tartışmalıdır. Mevcut çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, FDG-PET/BT verilerinin sağkalım ve tedavi sonuçlarını öngörme ile ilgili yapılmış birçok çalışmada, SBRT öncesi daha yüksek maksimum standardize alım değerinin (SUVmaks) daha düşük lokal kontrol oranlarıyla ilişkili olduğunu kaydetmiştir. Ancak bazı çalışmalarda da tahmin etme kabiliyetine ilişkin olumsuz sonuçlar da rapor edilmiştir (117). Ancak Ocak 2000 ile Haziran 2015 arasında yayınlanmış ve büyük gruplarla yapılan çok sayıda çalışmada yüksek SUV maks değerinin GS öngörmede etkili olmadığı yönünde sonuçlanmıştır (117). PET verileri ile prognoz arasındaki ilişkinin olmamasına birçok faktör katkıda bulunabilir. Örneğin, değerlendirilmesi gereken belirli PET bulguları (SUVmax, retansiyon indeksi, metabolik tümör hacmi, toplam lezyon glikolizi veya başka bir parametre) üzerinde anlaşmaya varılmamıştır. Çoğu seride az sayıda hasta vardır ve lokal veya bölgesel kontrol için istatistiksel anlamlılık göstermeye yetecek kadar olay olmayabilir. Ayrıca PET öncesi açlık süresi ve uzaysal çözünürlük dahil olmak üzere diğer faktörler de SUVmaks ölçümünü etkileyebilir. Buna karşılık, çok sayıda çalışma SUVmaks'ın tümör nüksetmesi açısından prognostik olduğunu göstermiştir (118, 119). Clarke ve ark. SUVmaks'ın 5'ten büyük olmasının uzak metastazı öngörmede anlamlı olduğunu göstermiştir ($p=0,01$)(119). SBRT ile tedavi edilen T1-T2N0M0 KHDAK'li 152 hasta arasında Takeda ve ark., SUVmax değerinin 2,47'den yüksek olmasının, 3 yıllık hastalıksız sağkalımın daha kötü olduğunu öngördüğünü (%58,3'e karşı %93; $P<0,001$) ve 2,55'ten büyük SUVmax değerinin daha kötü 3 yıllık genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (%42,2'ye karşı %86,5; $P<0,001$) (118).

Bizim çalışmamızda primer akciğer kanserine SBRT uygulanan toplam 89 hastanın PET SUV maks medyan değeri 7 olarak bulunmuş olup, PET SUV maks ≤ 7 olmasının, hastaların genel sağkalımları üzerine olumlu etkisi tek değişkenli analizlerde anlamlılığa yakın bulunmuştur ($p=0,086$). Lokal kontrol için ise tek değişkenli analizlerde anlamlı etkisi bulunmamıştır. Hasta sayımızın az olması ve PET/BT çekim protokollerinin bilinmemesi (farklı merkezlerde çekimler bulunmakta) sebebiyle PET SUV maks 7 değerinin sağkalım sonuçlarını öngörmede yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

Akciğerler, çok çeşitli primer tümörleri olan hastalar için hastalığın en yaygın metastaz yaptığı alanlardan biridir. Akciğer metastazı gelişmesi yaygın hastalığın bir belirtisi olmasına rağmen, dikkatle seçilmiş hastalar, nüksün tek yeri akciğer olduğunda, bir veya sınırlı sayıda akciğer metastazının cerrahi rezeksiyonundan fayda görmektedirler. Ancak bu çalışmalarda GS sonuçları farklılıklar göstermektedir ve bu durum muhtemelen hasta seçiminden etkilenmektedir. International Registry of Lung Metastases (Uluslararası Akciğer Metastazları Kayıtları) yapılan bir incelemede, çeşitli primer metastatik tümörleri (karsinomlar, sarkomlar, germ hücreli tümörler ve melanomlar) olan ve pulmoner metastazektomi geçiren 5206 hasta incelemiştir. Bu seride tam rezeksiyon yapılan 4572 hasta (%88) yer almaktaydı. Genel olarak 5, 10 ve 15 yıllık hayatta kalma oranları sırasıyla yüzde 36, 26 ve 22 idi. Daha iyi prognozla ilişkili faktörler arasında germ hücre etiyojisi, hastalıksız geçen sürenin 36 ay olması ve tek metastatik lezyon yer alıyordu (11). Çeşitli tümörlerden pulmoner metastazı bulunan, pulmoner metastazektomi uygulanan 281 hastadan oluşan bir incelemede, ilk metastazektomi sonrası 5 yıllık GS oranı %47 bulunmuştur. Primer tümörün kökeni, hastanın yaşı ve rezeksiyonun tamamlanmış olması önemli bağımsız prognostik faktörlerdi (120). SBRT, akciğerde sınırlı metastatik hastalığı olan hastalar için etkili ve iyi tolere edilen bir lokal tedavi gibi görünmektedir. Akciğer metastazı olan hastalarda lokal kontrol oranları, çeşitli doz şemaları kullanılarak yüzde 67 ila 92 arasında değişmektedir (91, 92). Bu sonuçlar SBRT'nin cerrahi rezeksiyona eşdeğer lokal kontrol sağladığını göstermektedir; dolayısıyla SBRT, oligometastatik hastalığı olan hastalarda cerrahiye alternatif olabilir. Beş veya daha az metastazı olan (metastaz bölgeleri; akciğer,

karaciğer, beyin, kemik, lenf nodları gibi) 121 hastadan oluşan tek merkezli bir seride, SBRT'yi takiben 2 ve 4 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla yüzde 77 ve 73'tür (121). Faz 2 prospektif SABR-COMET çalışmasında akciğer de dahil olmak üzere çeşitli bölgelere SBRT uygulanan toplam 99 hastada, metastatik bölgelere SBRT ile ortalama genel sağkalımda iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda akciğer metastazına SBRT uygulanmış toplam 167 hasta bulunmaktadır. Primer patoloji tanıları çeşitli olup, en çok tanılar 91'i (%55,8) metastatik KHDAK, 16'sı (%9,8) rektum kanseri, 9'u(%5,5) metastatik KHAK, 6'sı(%3,7) kolon kanseri, 4'ü (%2,5) adrenal korteks karsinomudur. 143 (%85,6) hastada 1 lezyon bulunurken, 2 lezyonu olan 23 (%13,7) hasta, 3 lezyonu olan 0 (%0) hasta, 4 lezyonu olan 1 (%0,05) hasta bulunmaktadır. Çalışmamızda GS oranları 1., 3. ve 5. yıl sırasıyla %86, %48,4 ve %29,8 olarak bulunmuştur. Pulmoner metastezektomi uygulanmış hastalardan elde edilmiş en kapsamlı veriler olan Uluslararası Akciğer Metastazları Kayıtlarında (International Registry of Lung Metastases) 5 yıllık GS oranı %36 olarak bulunmuş olup bizim SBRT ile olan sonuçlarımız da benzer sağkalımları elde ettiğimizi göstermiştir. Yine aynı Uluslararası kayıtlardan elde edilen veriler, tek metastatik odağa sahip hastalar için beş yıllık sağkalımın daha iyi olduğunu göstermektedir (tek odakta %43, 2-3 ve >3 metastazı olanlarda sırasıyla %34 ve %27). Bizim çalışmamızda da tek akciğer metastazına SBRT uygulanan hastalarda, birden fazla akciğer metastazına SBRT uygulanan hastalara kıyasla genel sağkalımı tek değişkenli analizlerde olumlu olarak etkileyen parametre olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki akciğer metastazına SBRT uygulanan hastalarda, LK oranları 1., 2., 3., 4. ve 5. yıl sırasıyla %95, %87, %82, %78, %74 olarak bulunmuş olup literatürle uyumludur.

Hastanemiz radyasyon onkolojisi bölümü, SBRT uygulanabilen akciğer lezyonlarını tedavi edebilen 2 farklı radyoterapi cihazına sahiptir. Bunlar; Helikal Tomoterapi® ve CyberKnife® cihazlarıdır. Lausanne University Hospital 2016 ve 2020 yılları arasında pulmoner stereotaktik radyoterapi gerçekleştirebilen üç farklı radyoterapi cihazını, cihaz seçimine bağlı olarak hastaların sonuçlarını, SBRT etkinliği ve toksisiteleri açısından karşılaştırmıştır (CyberKnife® (CK), Helikal Tomoterapi® (HT) ve hacimsel modülasyonlu ark tedavisi (VMAT)). Primer akciğer

tümörü olan 57 hasta, akciğer metastazına SBRT uygulanan 54 hasta çalışmada yer almış olup, 71 hasta CK ile, 40 hasta diğer cihazlar ile tedavi edilmiştir. 2 yıllık LK oranlarında ışınlama cihazı ne olursa olsun fark bulunmamıştır (CK ile %96,2 ve diğer cihazlar ile %98,1). Ek olarak 2 ve 3 yıllık GS oranları sırasıyla %58,5 ve %35,7 olarak bulunmuş ve her iki SBRT yöntemi açısından bu çalışmada fark saptanmamıştır (122). Bizim çalışmamızda, farklı SBRT cihaz kullanımının sağkalım ve lokal kontrol üzerine olan etkisini inceledik. Primer akciğer tümöründe ve akciğer metastazına SBRT uygulanan hastalarda, cihaz seçiminin lokal kontrol üzerine etkisini anlamlı bulmadık. Bu durum literatürle de uyumlu gözükmektedir. Çalışmamızda akciğer metastazına SBRT uygulanmış toplam 167 hasta bulunmakta olup 129 hasta CyberKnife® ile 38 hasta helikal IMRT cihazı ile tedavi edilmiştir. Helikal IMRT cihazı ile tedavi edilen metastatik hastalarda artmış GS tek değişkenli analizde anlamlı bulunmuş olup ($p=0,004$) çok değişkenli GS analizinde de anlamlılığını korumuştur. Bu durum, çalışmamızın retrospektif doğası, her 2 cihazdaki hasta sayıları arasında önemli fark olmasından, CyberKnife® GTV'den oluşturduğumuz PTV marjinin az olması ve CyberKnife® cihazında kullandığımız tümör takip sistemlerinden kaynaklanıyor olabilir. Helikal IMRT cihazında tedavi öncesi solunum hareketlerine bağlı ITV oluşturup ek marjin ile PTV oluşturmaktayız. Bu durum tümör ve çevresinin daha iyi ışınlanmasına ve canlı tümör hücrelerinin kalmamasına katkı sağlıyor olabilir. Ayrıca metastatik hastalık için cihazlar arası gözlemlenen GS farkı, tüm hasta ve primer hastalık grubunda anlamlı etkili bulunmamıştır.

İlk olarak bu retrospektif çalışmamızda tüm hastalar SBRT tedavisini bitirmiş olup hasta uyumu %100'dür. GS ve LK oranları ise ECOG skoru 2 olan hastalar önemli ölçüde olmasına rağmen literatüre yakındır. Ayrıca metastatik hasta grubunda 3 yıllık GS oranı %48,4 olup bu hasta grubu için oldukça iyidir. LK oranlarının metastatik hasta grubunda daha yüksek oluşu hasta sayısının bu grupta primer hastalara göre daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Takiplere yansıyan az sayıda pnömoni olması da SBRT'nin az yan etkiye yol açması açısından önemlidir. ECOG skoru hem tüm hasta grubunda hem de primer hasta grubunda GS'i etkileyen bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca tedavi cihazı metastatik hasta grubunda GS

üzerinde anlamlı etkili bulunmuştur. Ek olarak ECOG, primer hastaların LK'si için de tek değişkenli analizde anlamlı olma eğilimindedir. GTV ise primer hasta grubunda hem GS hem de PFS için etkili bir faktördür. Kontralateral lezyon varlığı ise metastatik hasta grubunda GS üzerinde etkilidir. PET SUV maks'ın ise metastatik hasta grubunda LK için yapılan tek değişkenli analizde anlamlılık eğilimi göstermiş olup, literatürde bu konuda yeterli veri olmaması nedeniyle yoruma açıktır.

Sonuç olarak, SBRT'nin hem primer erken evre KHDAA hastalarında hem de metastatik hasta grubunda konforlu, akciğer yan etkisinin düşük ve etkin bir tedavi olduğunu söyleyebiliriz.



14. SONUÇLAR

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. SBRT, klinik kılavuzlara göre tıbbi veya cerrahi olarak ameliyat edilemeyen veya hasta tercihinine bağlı olarak iyi seçilmiş ameliyat edilebilir hastalarda erken evre KHDAK için önerilmektedir. Ayrıca akciğerde tek veya sınırlı sayıda metastazlara yönelik de SBRT kullanılmaktadır.

Çalışmamıza 2010 Ocak- 2022 Aralık tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, primer akciğer kanseri veya sınırlı sayıda (≤ 4) akciğer metastazı nedeniyle kliniğimizde SBRT uygulanan (Helikal IMRT ve CyberKnife® cihazları ile) 18 yaş ve üzerindeki erkek ve kadın toplam 256 hasta dahil edilmiştir. Primer akciğer kanseri olan 89 hasta, akciğer metastazına SBRT uygulanan 167 hastayı tedavi sonuçlarımız ve etkileyen parametreler açısından inceledik.

Çalışmamızda yaptığımız çok değişkenli analiz sonuçlarında; primer akciğer kanserine SBRT uygulanan hasta grubunda ($n=89$) ECOG skorunun 0-1 olması ve GTV'nin $\leq 11720,5 \text{ mm}^3$ olması GS için olumlu prognostik faktör iken progresyonsuz sağkalım için sadece GTV ($\leq 11720,5 \text{ mm}^3$ vs. $>11720,5$) anlamlı bulunmuştur. Primer hasta grubunda çok değişkenli analiz sonuçlarında lokal kontrol üzerine etkili parametre saptanmamıştır ancak tek değişkenli analizde ECOG skoru anlamlı olma eğilimindedir.

Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda ($n=167$) yaptığımız çok değişkenli analiz sonuçlarında; kontralateral akciğerde lezyon olması ve tedavi cihazı GS'i etkileyen parametreler olarak bulunmuştur. Akciğer metastazına SBRT uygulanan hasta grubunda çok değişkenli analiz sonuçlarında PS ve LK üzerine etkili parametre bulunmamıştır. Ancak LK için yapılan tek değişkenli analizde PET SUV maks değeri ve metastatik lezyon sayısı anlamlı etkili olma eğilimindedir (trend).

Tüm hasta grubu incelendiğinde ($n=256$) yaptığımız çok değişkenli analiz sonuçlarında; ECOG, GS ve PS için anlamlı etkili bulunmuştur. Bu grupta LK

üzerine tek ve çok değişkenli analizlerde anlamlı etkili bir faktör saptanmamıştır.



15. KAYNAKLAR:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(4):225-49.
2. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):29s-55s.
3. Neuberger JS, Gesell TF. Residential radon exposure and lung cancer: risk in nonsmokers. *Health physics*. 2002;83(1):1-18.
4. Cronin KA, Ries LA, Edwards BK. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. *Cancer*. 2014;120 Suppl 23:3755-7.
5. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(6):890-5.
6. Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses--a review. *Cancer*. 1998;82(3):433-8.
7. Komaki R, Cox JD, Hartz AJ, Byhardt RW, Perez-Tamayo C, Clowry L, et al. Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. *American journal of clinical oncology*. 1985;8(5):362-70.
8. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007;2(8):694-705.
9. 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.
10. Chang HJ, Ko HL, Lee CY, Wu RH, Yeh YW, Jiang JS, et al. Hypofractionated radiotherapy for primary or secondary oligometastatic lung cancer using Tomotherapy. *Radiation oncology (London, England)*. 2012;7:222.
11. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997;113(1):37-49.
12. Scorsetti M. Stereotactic Body Radiation Therapy: A useful weapon in anticancer treatment. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. 2015;20(6):ix-x.
13. Rieber J, Streblow J, Uhlmann L, Flentje M, Duma M, Ernst I, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group "stereotactic radiotherapy". *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2016;97:51-8.
14. Filippi AR, Badellino S, Guarneri A, Levis M, Botticella A, Mantovani C, et al. Outcomes of single fraction stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases. *Technology in cancer research & treatment*. 2014;13(1):37-45.
15. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(25):2830-8.
16. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2009;4(5):568-77.
17. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2016;11(1):39-51.
18. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics

- 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.
19. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2019;28(10):1563-79.
 20. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003;123(1 Suppl):21s-49s.
 21. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. American journal of epidemiology. 2012;176(7):573-85.
 22. Patz EF, Jr. Imaging bronchogenic carcinoma. Chest. 2000;117(4 Suppl 1):90s-5s.
 23. Sider L. Radiographic manifestations of primary bronchogenic carcinoma. Radiologic clinics of North America. 1990;28(3):583-97.
 24. Haque AK. Pathology of carcinoma of lung: an update on current concepts. Journal of thoracic imaging. 1991;7(1):9-20.
 25. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2015;87(2):193-200.
 26. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. Cancer. 1985;56(8):2107-11.
 27. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest. 1997;112(2):440-4.
 28. Ramadan HH, Wax MK, Avery S. Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1998;118(2):199-202.
 29. Chen HC, Jen YM, Wang CH, Lee JC, Lin YS. Etiology of vocal cord paralysis. ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties. 2007;69(3):167-71.
 30. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. The American journal of medicine. 1977;63(5):695-702.
 31. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. Cancer. 1982;50(4):752-4.
 32. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(8):4955-62.
 33. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2010;68(1):111-4.
 34. Thomas L, Kwok Y, Edelman MJ. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. Current treatment options in oncology. 2004;5(1):51-62.
 35. Mareska M, Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Seminars in neurology. 2004;24(2):149-53.
 36. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. Clinical rheumatology. 2004;23(4):330-2.
 37. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell 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):e211S-e50S.
 38. Ravenel JG, Rosenzweig KE, Kirsch J, Ginsburg ME, Kanne JP, Kestin LL, et al. ACR Appropriateness Criteria non-invasive clinical staging of bronchogenic carcinoma. Journal of the American College of Radiology : JACR. 2014;11(9):849-56.
 39. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(4):357-61.
 40. Rodríguez Fernández A, Bellón Guardia ME, Gómez Río M, Ramos Font C, Sánchez-Palencia Ramos A, Llamas Elvira JM, et al. [Staging of non-small cell lung cancer. Diagnosis efficacy of structural (CT) and functional (FDG-PET) imaging methods]. Revista clinica espanola.

2007;207(11):541-7.

41. Chiba K, Isoda M, Chiba M, Kanematsu T, Eguchi S. Significance of PET/CT in determining actual TNM staging for patients with various lung cancers. *International surgery*. 2010;95(3):197-204.
42. Kalff V, Hicks RJ, MacManus MP, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE, et al. Clinical impact of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(1):111-8.
43. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2003;139(11):879-92.
44. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of 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):e142S-e65S.
45. Ost DE, Ernst A, Lei X, Kovitz KL, Benzaquen S, Diaz-Mendoza J, et al. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQUIRE Registry. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(1):68-77.
46. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006;130(3):710-8.
47. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e166S-e90S.
48. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, Awais O, Wizorek JJ, Abbas G, et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(23):2449-55.
49. Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, Aoki T, Koizumi N, Umezu H, et al. Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;71(3):971-4.
50. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer*. 2009;115(22):5218-27.
51. Cai XW, Xu LY, Wang L, Hayman JA, Chang AC, Pickens A, et al. Comparative survival in patients with postresection recurrent versus newly diagnosed non-small-cell lung cancer treated with radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(4):1100-5.
52. Tipton K, Launder JH, Inamdar R, Miyamoto C, Schoelles K. Stereotactic body radiation therapy: scope of the literature. *Annals of internal medicine*. 2011;154(11):737-45.
53. Grimm J, Sahgal A, Soltys SG, Luxton G, Patel A, Herbert S, et al. Estimated Risk Level of Unified Stereotactic Body Radiation Therapy Dose Tolerance Limits for Spinal Cord. *Seminars in radiation oncology*. 2016;26(2):165-71.
54. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2014;190(1):26-33.
55. Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L, Boike T, Chien S, Zhang G, et al. Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(5):1571-8.
56. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1994;33(6):677-83.
57. Negoro Y, Nagata Y, Aoki T, Mizowaki T, Araki N, Takayama K, et al. The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;50(4):889-98.
58. Schweikard A, Shiomi H, Adler J. Respiration tracking in radiosurgery. *Medical physics*.

2004;31(10):2738-41.

59. Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(4):494-503.
60. Timmerman RD, Hu C, Michalski JM, Bradley JC, Galvin J, Johnstone DW, et al. Long-term Results of Stereotactic Body Radiation Therapy in Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA oncology*. 2018;4(9):1287-8.
61. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2019;103(5):1077-84.
62. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(30):4833-9.
63. Chang JY, Li QQ, Xu QY, Allen PK, Rebueno 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". *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;88(5):1120-8.
64. Shultz DB, Trakul N, Abelson JA, Murphy JD, Maxim PG, Le QT, et al. Imaging features associated with disease progression after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2014;15(4):294-301.e3.
65. Dunlap NE, Yang W, McIntosh A, Sheng K, Benedict SH, Read PW, et al. Computed tomography-based anatomic assessment overestimates local tumor recurrence in patients with mass-like consolidation after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(5):1071-7.
66. Henderson MA, Hoopes DJ, Fletcher JW, Lin PF, Tann M, Yiannoutsos CT, et al. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(3):789-95.
67. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3552-9.
68. Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(18):2100-5.
69. Trodella L, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2002;62(1):11-9.
70. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *The New England journal of medicine*. 1985;312(25):1604-8.
71. Shah AA, Berry MF, Tzao C, Gandhi M, Worni M, Pietrobon R, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;93(6):1807-12.
72. Schild SE, Fan W, Stinchcombe TE, Vokes EE, Ramalingam SS, Bradley JD, et al. Toxicity Related to Radiotherapy Dose and Targeting Strategy: A Pooled Analysis of Cooperative Group Trials of Combined Modality Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2019;14(2):298-303.
73. O'Rourke N, Roqué IFM, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(6):Cd002140.

74. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(19):1452-60.
75. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(20):1919-29.
76. Jabbour SK, Lee KH, Frost N, Breder V, Kowalski DM, Pollock T, et al. Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 KEYNOTE-799 Nonrandomized Trial. *JAMA oncology*. 2021;7(9):1-9.
77. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013;137(6):828-60.
78. Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(28):4526-7.
79. Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research. *Seminars in oncology*. 1988;15(3):278-99.
80. Wong AT, Rineer J, Schwartz D, Schreiber D. Assessing the Impact of Postoperative Radiation Therapy for Completely Resected Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Using the National Cancer Database. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2016;11(2):242-8.
81. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Wang X, Hartwig MG, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(10):1057-64.
82. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(14):1692-8.
83. Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):106-13.
84. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10212):1929-39.
85. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(9):2681-91.
86. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC cancer*. 2001;1:5.
87. Simone CB, 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ, Detterbeck F, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical radiation oncology*. 2020;10(3):158-73.
88. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(23):2220-9.
89. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2001;21(2):403-17.
90. Cahan WG, Shah JP, Castro EB. Benign solitary lung lesions in patients with cancer. *Annals*

of surgery. 1978;187(3):241-4.

91. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(10):1579-84.
92. Hof H, Hoess A, Oetzel D, Debus J, Herfarth K. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2007;183(12):673-8.
93. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Jr., Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(18):1558-65.
94. Sharma A, Baker S, Duijm M, Oomen-de Hoop E, Cornelissen R, Verhoef C, et al. Prognostic factors for local control and survival for inoperable pulmonary colorectal oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2020;144:23-9.
95. 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. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2020;15(1):43.
96. Hasegawa T, Takaki H, Kodama H, Yamanaka T, Nakatsuka A, Sato Y, et al. Three-year Survival Rate after Radiofrequency Ablation for Surgically Resectable Colorectal Lung Metastases: A Prospective Multicenter Study. *Radiology*. 2020;294(3):686-95.
97. Zhao Y, Li J, Li C, Fan J, Liu L. Prognostic factors for overall survival after lung metastasectomy in renal cell cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2017;41:70-7.
98. Lyon TD, Thompson RH, Shah PH, Lohse CM, Boorjian SA, Costello BA, et al. Complete Surgical Metastasectomy of Renal Cell Carcinoma in the Post-Cytokine Era. *The Journal of urology*. 2020;203(2):275-82.
99. Harpole DH, Jr., Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1992;103(4):743-8; discussion 8-50.
100. Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M, Mehanna H. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2015;40(3):208-18.
101. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(5):1442-57.
102. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48(4):1015-24.
103. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2017;124(1):1-10.
104. Song SY, Choi W, Shin SS, Lee SW, Ahn SD, Kim JH, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2009;66(1):89-93.
105. Chang JY, Bezjak A, Mornex F. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer: what we have learned. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(4):577-85.
106. Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1982;8(11):1981-97.

107. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, Gonzalez R, Flaig T, Lewis K, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiation oncology* (London, England). 2011;6:34.
108. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(12):1672-82.
109. Fogliata A, Cozzi L. Dose calculation algorithm accuracy for small fields in non-homogeneous media: The lung SBRT case. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*. 2017;44:157-62.
110. Zheng D, Zhu X, Zhang Q, Liang X, Zhen W, Lin C, et al. Target dose conversion modeling from pencil beam (PB) to Monte Carlo (MC) for lung SBRT. *Radiation oncology* (London, England). 2016;11:83.
111. De Rose F, Franceschini D, Reggiori G, Stravato A, Navarra P, Ascolese AM, et al. Organs at risk in lung SBRT. *Physica Medica*. 2017;44:131-8.
112. Diez P, Hanna GG, Aitken KL, van As N, Carver A, Colaco RJ, et al. UK 2022 Consensus on Normal Tissue Dose-Volume Constraints for Oligometastatic, Primary Lung and Hepatocellular Carcinoma Stereotactic Ablative Radiotherapy. *Clinical oncology* (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2022;34(5):288-300.
113. Nyman J, Hallqvist A, Lund J, Brustugun OT, Bergman B, Bergström P, et al. SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;121(1):1-8.
114. Hobbs CJ, Ko SJ, Paryani NN, Accurso JM, Olivier KR, Garces YI, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Medically Inoperable Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clinic proceedings Innovations, quality & outcomes*. 2018;2(1):40-8.
115. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2012;13(8):802-9.
116. 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. *The Lancet Oncology*. 2021;22(10):1448-57.
117. Dong M, Liu J, Sun X, Xing L. Prognostic significance of SUV(max) on pretreatment (18) F-FDG PET/CT in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy: A meta-analysis. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2017;61(5):652-9.
118. Takeda A, Sanuki N, Fujii H, Yokosuka N, Nishimura S, Aoki Y, et al. Maximum standardized uptake value on FDG-PET is a strong predictor of overall and disease-free survival for non-small-cell lung cancer patients after stereotactic body radiotherapy. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(1):65-73.
119. Clarke K, Taremi M, Dahele M, Freeman M, Fung S, Franks K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC): is FDG-PET a predictor of outcome? *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;104(1):62-6.
120. Dudek W, Schreiner W, Haj Khalaf M, Sirbu H. Surgery for Pulmonary Metastases: Long-Term Survival in 281 Patients. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2021;69(7):660-5.
121. Milano MT, Philip A, Okunieff P. Analysis of patients with oligometastases undergoing two or more curative-intent stereotactic radiotherapy courses. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(3):832-7.
122. Le Reun E, Casutt A, Durham A, Bouchaab H, Romano E, Lovis A, et al. Lung stereotactic radiation therapy: Intercomparison of irradiation devices in terms of outcome and predictive factors. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2023;27(1):31-41.