



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİ İLE TEDAVİ
EDİLEN AKCİĞER OLİGOMETASTAZLARINDA KLİNİK
VE RADYOMİK ÖZELLİKLER KULLANILARAK LOKAL
NÜKSÜN TAHMİNİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rahmi Atıl AKSOY

Antalya, 2024



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİ İLE TEDAVİ
EDİLEN AKCİĞER OLİGOMETASTAZLARINDA KLİNİK
VE RADYOMİK ÖZELLİKLER KULLANILARAK LOKAL
NÜKSÜN TAHMİNİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rahmi Atıl AKSOY

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Timur KOCA

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki deneyimlerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarımda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Timur Koca'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aylin Fidan Korcum olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Mine Genç, Prof. Dr. Melek Gamze Aksu, Prof. Dr. İsmail Hakkı Sarpün ve Doç. Dr. Nina Tunçel'e;

Bu çalışma sayesinde tanışma fırsatına eriştiğim ve engin bilgisi ile bana her zaman yol gösteren Doç. Dr. Taner Danışman'a;

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, kendimi aile ortamında hissettiren başta Yasemin Şengün, Ece Atak ve Mehmet Kızılkaya olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Tüm eğitim öğretim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, bir hayalin peşinden benimle birlikte durmadan koşan, her koşulda beni destekleyen canım annem ve babama;

Son olarak lise sıralarından bugüne hayat basamaklarını beraber tırmandığım, desteği ve sevgisiyle her zaman bana güç veren hayat arkadaşım, değerli eşim Öykü Tomay Aksoy'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Oligometastatik Hastalık	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.1.3. Tedavi	4
2.2. Akciğer Oligometastazlarına Yaklaşım	4
2.3. Akciğer Oligometastazlarında Cerrahi	5
2.4. Akciğer Oligometastazlarında SBRT	5
2.4.1. Simülasyon	6
2.4.2. Hedef Volümler	6
2.4.3. Akciğer SBRT Dozu	7
2.4.4. Akciğer SBRT’de Fizik Planlama	8
2.4.5. Normal Doku Doz Sınırlamaları	8
2.4.6. Yan Etkiler	9
2.4.7. Lokal Kontrol ve Sağkalım	11
2.4.8. Prognostik Faktörler	11
2.5. Radyomik Analiz	12
2.5.1. Radyomik Analiz İş Akışı	13
2.5.2. Radyomik Özellikler	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi	14
3.2. BT Simülasyon, Konturlama ve Planlama	14
3.3. Onkolojik Takip ve Lokal Nüks Tanımı	15
3.4. Klinik Parametreler	16
3.5. Radyomik Analiz	16

3.6. İstatistiksel Analiz	17
3.7. Makine Öğrenmesi	17
3.7.1. Özellik Seçimi	18
3.7.2. Sınıflandırma	19
4. BULGULAR	20
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	20
4.2. Akciğer Oligometastazlarının ve Uygulanan SBRT'nin Genel Özellikleri	21
4.3. Sağkalım Analizleri	22
4.4. Özellik Seçimi Sonuçları	24
4.5. Makine Öğrenmesi Modellerinin Sonuçları	26
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	36
7. ÖZET	37
8. ABSTRACT	38
9. KAYNAKLAR	39
10. EKLER	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

SBRT	Stereotaktik Beden Radyoterapisi
BED	Biyolojik Efektif Doz
ESTRO	Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği
ASTRO	Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği
EORTC	Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
OAR	Risk Altındaki Organlar
4D-BT	4 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi
GTV	Gros Tümör Volum
CTV	Klinik Hedef Volum
ITV	İnternal Hedef Volum
PTV	Planlanan Hedef Volum
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SS	Sakral Slop
SVA	Sagittal Vertikal aks
TK	Torakal Kifoz
WOMAC	Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index
VAS	Vizüel Analog Skala
VKİ	Vücut Kitle İndeks
VMAT	Volumetrik Ark Tedavi
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
HT	Helikal Tomoterapi
3D-CRT	3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
DCAT	Dinamik Konformal Ark Tedavi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
GLCM	Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi

GLDM	Gri Seviye Bağımlılık Matrisi
GLRLM	Gri Seviye Koşu Uzunluğu Matrisi
GLSZM	Gri Seviye Boyut Bölgesi Matrisi
NGTDM	Komşu Gri Ton Farkı Matrisi
IGRT	Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi
NLO	Nötrofil-Lenfosit Oranı
TLO	Trombosit-Lenfosit Oranı
IBSI	Görüntüleme Biyobelirteçleri Standardizasyon Girişimi
LR	Lojistik Regresyon
SRAT	Sınıflandırma ve Regresyon Ağacı Tekniği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1.	Radyomik analiz iş akışı.....	17
Şekil 3.2.	Makine öğrenmesi iş akışı.....	18
Şekil 4.1.	Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım grafikleri.....	23
Şekil 4.2.	Lokal nüksüz sağkalım grafiği.....	23
Şekil 4.3.	Primer histolojiye göre lokal nüksüz sağkalım grafiği.....	24
Şekil 4.4.	CorrelationAttributeEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.....	26
Şekil 4.5.	GainRatioAttributeEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.....	27
Şekil 4.6.	InfoGainAttributeEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.....	27
Şekil 4.7.	ReliefFAttributeEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.....	28
Şekil 4.8.	SVMAttributeEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.....	28
Şekil 4.9.	CfsSubsetEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.....	29

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Akciğer SBRT dozları ve fraksiyon şemaları.....	8
Çizelge 2.2.	Akciğer SBRT’de normal dokuların maksimum tolerans dozları ...	9
Çizelge 4.1.	Hastaların genel özellikleri.....	20
Çizelge 4.2.	Akciğer oligometastazlarının ve uygulanan SBRT’nin genel özellikleri.....	21
Çizelge 4.3.	Her bir özellik seçimi yönteminin en yüksek puana sahip beş özelliği.....	25
Çizelge 4.4.	Doğruluk oranı %90 ve üzerinde olan modellerin performans metrikleri.....	30

1. GİRİŞ

Güncel literatüre göre, oligometastatik hastalık, primer tümör kontrolünün zorunlu olmadığı, 1-5 metastatik lezyon olarak tanımlanmaktadır, ancak tüm metastatik bölgelerin güvenli bir şekilde tedavi edilebilir olması gerekmektedir (1). Tarihsel olarak, bu hastalık grubunun primer tedavisi sistemik tedavilere dayanmaktadır. Bununla birlikte, güncel çalışmalarda stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) ve sistemik tedavi kombinasyonunun sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir ve kombine tedavi oligometastatik hastalık için etkili bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir (2).

Akciğer, birçok solid tümörün en sık uzak metastaz yaptığı organdır ve günümüzde akciğer oligometastazlarının tedavisinde, sıklıkla SBRT kullanılmaktadır. Periferik yerleşimli ve maksimum çapı 5 cm olan tek akciğer metastazları için SBRT güvenli ve etkin bir şekilde uygulanmaktadır. Santral yerleşimli veya çapı 5 cm'den büyük olan akciğer metastazlarında ise güvenlik ve etkinlik arasında bir denge sağlanarak SBRT kararı verilmektedir. Son yayınlanan meta-analizde, akciğer oligometastazlarında SBRT sonrası 1 ve 5 yıllık medyan lokal kontrol sırasıyla %90 ve %79 olarak bildirilmiştir. Primer histoloji, biyolojik efektif doz (BED), metastaz boyutu ve oligometastatik hastalık sınıfı, lokal kontrolü etkileyen önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir (3).

Tıbbi görüntülemelerden çok sayıda kantitatif özelliğin elde edildiği bir araştırma alanı olan radyomik analizin, onkoloji pratiğinde tedavinin kişiselleştirilmesi noktasında önemli bir role sahip olması beklenmektedir. Bununla birlikte, literatürde SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarında radyomik özelliklerin prediktif rolünü değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (4-6). Bu hasta grubunda radyomik özelliklerin klinik pratiğe dahil edilebilmesi için daha fazla araştırmaya ve sonuçların doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı, SBRT uygulanan akciğer oligometastazlarında klinik ve radyomik özellikler kullanılarak geliştirilen makine öğrenmesi tabanlı modeller ile lokal nüksün tahmin edilebilmesidir. Eğer klinik ve radyomik özelliklerin prediktif

gücü istatistiksel anlamlı bir şekilde gösterilebilirse, akciğer oligometastazlarında SBRT uygulanmadan önce lokal kontrol hakkında tahmin yapılabilecek ve ilerideki çalışmalar ile klinik ve radyomik özelliklere göre bireyselleştirilmiş tedavi protokolleri oluşturulabilecektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Oligometastatik Hastalık

2.1.1. Tanım

Oligometastatik hastalık, ilk olarak 1995 yılında Hellman ve Weichselbaum tarafından lokal sınırlı ve sistemik metastazlı hastalık arasında ayrı bir kanser durumu olarak tanımlanmıştır (7). Bu tanımdan sonra, oligometastatik hastalık konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar, prognozun ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde oligometastatik hastalığın farklı ve önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Son olarak, Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği'nin (ASTRO) 2020 yılında yayınladıkları ortak konsensusta, oligometastatik hastalık, tüm metastatik bölgelerin güvenli bir şekilde tedavi edilebildiği ve primer tümör kontrolünün zorunluğu olmadığı 1-5 metastatik lezyon olarak tanımlanmıştır (1).

2.1.2. Sınıflandırma

Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu (EORTC) ve ESTRO tarafından 2020 yılında yayınlanan ortak konsensusta, oligometastatik hastalık sınıflandırması Delphi yöntemi kullanılarak yapılmıştır (8). Bu konsensusta, ilk sınıflandırma polimetastatik hastalık öyküsü durumuna göre yapılmıştır. Polimetastatik hastalık öyküsü varlığı indüklenmiş oligometastatik hastalık, yokluğu ise gerçek oligometastatik hastalık olarak tanımlanmıştır. Gerçek oligometastatik hastalık ise, oligometastatik hastalık öyküsü durumuna göre 2 gruba ayrılmıştır. Oligometastatik hastalık öyküsü olanlar tekrarlayan oligometastatik hastalık, olmayanlar ise de-novo oligometastatik hastalık olarak gruplandırılmıştır. De-novo oligometastatik hastalık, senkron ve metakron olarak sınıflandırılmaktadır. Senkron oligometastatik hastalık, birincil kanserin tanısı konulduktan sonra 6 ay içinde metastazların saptandığı durumdur. Metakron oligometastatik hastalık ise, birincil kanserin tanısından metastaza gelişene kadar geçen sürenin 6 aydan daha uzun olduğu durum olarak tanımlanmaktadır.

Son olarak bu konsensusta, oligometastatik hastalığın tedavisiz bir aralık sırasında mı yoksa aktif sistemik tedavi sırasında mı teşhis edildiği ve mevcut görüntülemelerde bir oligometastatik lezyonun progrese olup olmadığı göz önünde bulundurularak oligorekürrens, oligoprogresyon ve oligopersistans şeklinde bir alt sınıflandırma yapılmıştır.

2.1.3. Tedavi

Tarihsel olarak, metastatik solid tümörlü hastaların tedavisi, hastalığı kür etmekten ziyade, progresyonu geciktirmeyi ve sağkalımı uzatmayı amaçlayan sistemik tedavilere dayanmaktadır (9,10). Bununla birlikte, metastatik yükü az olan hastalarda, ablatif tedaviler ile uzun süreli hastalık kontrolünün ve hatta remisyonun sağlanabileceği öne sürülmüştür (11). Geçmişte ablatif tedaviler içinde en sık kullanılan yöntem cerrahi olarak kabul görmüş olsa da günümüzde SBRT başta olmak üzere daha yeni ve daha az invaziv yöntemler mevcuttur (12,13). Son yıllarda cerrahi ve SBRT'nin oligometastatik hastalıkta klinik kullanımı hızla artmasına rağmen, bu tedavilerin başarısını kanıtlayan randomize verilerin eksikliği dikkat çekmektedir (14).

Oligometastatik hastalıkta SBRT'nin etkinliği ve güvenliğini kanıtlayan ilk randomize kontrollü çalışma Palma ve ark. tarafından yapılan SABR-COMET çalışmasıdır (2). Bu çalışmada, SBRT ile kombine sistemik tedavi (kemoterapi, hormonoterapi veya immünoterapi) alan hastaların, sadece kombine sistemik tedavi alan hastalara göre progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, SBRT ile kombine sistemik tedavi alan hastaların yan etki oranları, sadece sistemik tedavi alan hastalarla benzerdir. Sonuç olarak, SBRT ile kombine sistemik tedavi, hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımını artırmakla birlikte, oligometastatik hastalar için etkili bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir.

2.2. Akciğer Oligometastazlarına Yaklaşım

Akciğer, birçok solid tümörün en sık uzak metastaz yaptığı organdır. Bu kanser türleri arasında, başta primer akciğer kanseri olmak üzere kolorektal kanser, baş ve boyun kanseri, renal hücreli kanser, meme kanseri, yumuşak doku sarkomu ve diğer

kanserler yer almaktadır (15). Akciğer metastazlarında tedavi yaklaşımları, hastanın performans durumuna, primer histolojiye, ekstratorasik hastalığın durumuna, metastaz sayısına ve boyutuna göre değişebilmektedir. Genel olarak, tedavi yaklaşımı cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, immunoterapi veya bu tedavilerin bir kombinasyonudur. Hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi gibi genel sağkalım yararı gösterilmiş sistemik tedavilere rağmen, akciğer metastazı olan hastalarda tek başına sistemik tedavi ile kalıcı tümör kontrolünün sağlanabilmesi nadirdir. Bununla birlikte, sistemik tedaviler ve lokal ablatif tedavilerin kombine kullanılmasının progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (16,17). Yakın zamanda yayınlanan çalışmaların sonucunda, akciğer oligometastazlarında tedavi kararlarının multidisipliner bir yaklaşım ile hastaya göre bireyselleştirilerek uygulanması önerilmektedir.

2.3. Akciğer Oligometastazlarında Cerrahi

Pastorino ve ark. 1997 yılında “Uluslararası Akciğer Metastazı Kayıtları” çalışmasında, ameliyatla tedavi edilen 5206 akciğer metastazının sonuçlarını bildirmiştir (12). Bu çalışmada, akciğer metastazının kaynaklandığı primer tümör, hastaların %43'ünde epitelial, %42'sinde sarkom, %7'sinde germ hücreli ve %6'sında melanom kaynaklıdır. Komplet rezeksiyondan sonra 10 yıllık genel sağkalım %26, 15 yıllık genel sağkalım %22 ve medyan sağkalım süresi 35 ay olarak bulunmuştur. Londero ve ark. tarafından 2020 yılında yayınlanan meta-analizde, pulmoner oligometastazların cerrahi rezeksiyonunun güvenli ve etkili bir uygulama olduğu, komplet rezeksiyonun sağlanabildiği durumlarda hastalığın kontrol altına alınmasının sağlandığı ve genel sağkalımın uzadığı bildirilmiştir (18).

2.4. Akciğer Oligometastazlarında SBRT

SBRT, yüksek radyoterapi dozlarının göreceli olarak küçük tümörlere tek ya da birkaç fraksiyonda, stereotaktik ekipman ve metotlar kullanılarak, mutlak bir doğrulukta pozisyonlama ve hedefleme ile verilme işlemidir. SBRT'yi konvansiyonel radyoterapidan ayıran en önemli özellik, birkaç fraksiyonda büyük dozların verilmesi ile oluşan yüksek biyolojik efektif dozdur (BED) (19). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) SBRT'nin olumlu sonuçlarına dayanarak,

cerrahi için uygun olmayan akciğer metastazına sahip hastalarda, SBRT ablatif bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (20-22). Akciğere uygulanacak SBRT kararında, metastazın yerleşim yeri, sayısı ve boyutu rol oynamaktadır. Periferik yerleşimli ve maksimum çapı 5 cm olan tek akciğer metastazları için SBRT uygun güvenlik ve etkinlik ile uygulanabilmektedir (23,24). Santral yerleşimli veya çapı 5 cm'den büyük olan akciğer metastazlarında ise güvenlik ve etkinlik arasında bir denge sağlanarak SBRT kararının verilmesi önerilmektedir (3).

2.4.1. Simülasyon

Görüntüleme sisteminden bağımsız olarak, hastanın simülasyondaki pozisyonu mutlaka tedavi pozisyonu ile aynı olmalıdır. Görüntüleme işlemi, hedefi ve hedefe yakın tüm normal dokuları kapsayacak şekilde yapılmalıdır. Akciğer SBRT simülasyonundaki en temel iki konu, immobilizasyon ve tümör hareketinin değerlendirilmesidir (25). Hastalar, özel bir immobilizasyon cihazında, kolları yukarıda olacak şekilde sırtüstü pozisyonda simüle edilmektedir (26). Akciğer SBRT uygulamalarında vakum yatak, abdominal kompresör, ayak ve diz destekleri gibi çok çeşitli immobilizasyon cihazları mevcuttur. Hangi immobilizasyon cihazının kullanılacağı, her biriyle ilgili deneyime ve kurumdaki mevcut duruma bağlıdır. Akciğer tümörlerini ve risk altındaki organları (OAR) hedeflemek için standart görüntüleme yöntemi, kesit başına maksimum kalınlığı 3 mm'den daha az olan ve akciğer hareketinin değerlendirilmesini içeren 4 boyutlu bilgisayarlı tomografidir (4D-BT). Bu teknolojinin olmadığı durumlarda simülasyon, nefes tutma tekniği veya inspiryum-ekspiryum tomografileri ile yapılabilmektedir (27).

2.4.2. Hedef Volümler

Gros tümör volümü (GTV), BT'nin akciğer penceresinde, solid tümör alanı ve buzlu cam dansitesi konturlanarak oluşturulmaktadır (28). Akciğer SBRT uygulamalarında GTV'den klinik hedef volum (CTV) oluşturmak için ek marj verilmemektedir. Bu nedenle, CTV marjı genellikle 0 mm'dir (25). Bu durumda internal hedef volumun (ITV) oluşturulması gerekmektedir. ITV oluşturmak için 3 ayrı senaryo mevcuttur.

a) Normal bir solunum döngüsünde elde edilen sekiz fazlı 4D-BT kullanılarak oluşturulabilmektedir. Bu senaryoda, GTV bir serbest solunum taramasında konturlanır ve ardından 4 inspiryum ve 4 ekspiryum solunum fazında GTV genişletilerek ITV oluşturulur.

b) Normal solunum döngüsünde, inspiryumda ve ekspiryumda 3 ayrı BT görüntüsü alındıktan sonra bu 3 solunum fazında konturlanan GTV'ler birleştirilerek ITV oluşturulur.

c) Simülasyon esnasında nefes tutma tekniği kullanıldığında ise tümör hareketi önemli ölçüde azaldığı için GTV'den ITV oluşturulurken ek marj verilmez.

Son olarak, planlanan hedef volümün (PTV), ITV'ye izotropik olarak 3-7 mm marj verilerek oluşturulması önerilmektedir (29).

2.4.3. Akciğer SBRT Dozu

Birçok çalışmada, 100 Gy ve üzerinde BED10 ile tedavi edilen metastazlar için daha iyi lokal kontrol sonuçları gösterildiği için, akciğer SBRT'de uygulanan doz ve fraksiyonasyon ile en az 100 Gy'lik BED10'a ulaşılması önerilmektedir (30,31). Bununla birlikte, ultra-santral yerleşimli tümörlerde ve SBRT öncesi sistemik anti-kanser tedavisi gören oligoprogresif hastalarda daha düşük SBRT dozları önerilmiştir. Özellikle ultrasantral yerleşimli tümörler için 75 Gy'lik BED10'a ulaşılmasının etkin ve güvenli bir tedavi için yeterli olabileceği bildirilmiştir (3). Küçük, periferik yerleşimli, risk altındaki organlara uzak ve göğüs duvarı teması olmayan pulmoner metastazlarda, tek fraksiyonda uygulanan SBRT'nin geçerli bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (32). Ek olarak, pulmoner oligometastazlı hastalarda yapılan randomize klinik çalışmada, 4 fraksiyonda toplam 48 Gy ve tek fraksiyonda 28 Gy arasında lokal kontrol ve genel sağkalım sonuçları açısından fark olmadığı bildirilmiştir (33). Primer ve metastatik akciğer lezyonlarında uygulanması önerilen SBRT dozları ve fraksiyon şemaları 2.1'de gösterilmiştir (34).

Çizelge 2.1. Akciğer SBRT dozları ve fraksiyon şemaları.

Fraksiyon Sayısı	Fraksiyon Dozu	Toplam Doz	BED10
8	7,5 Gy	60 Gy	105 Gy
5	10 Gy	50 Gy	100 Gy
4	12 Gy	48 Gy	106 Gy
3	18-20 Gy	54-60 Gy	151-180 Gy
1	34 Gy	34 Gy	150 Gy

2.4.4. Akciğer SBRT’de Fizik Planlama

Akciğer SBRT planlamalarında, normal dokuların ve kritik organların korunması ve hedefin verilen dozu tam olarak alması hayati rol oynamaktadır. Hedef hacimde homojen bir doz sağlanması önerilen konvansiyonel radyoterapinin aksine, SBRT’deki doz yaklaşımı aşağıdaki şartlara bağlıdır (19);

- PTV, fraksiyon başına çok yüksek doz ile tedavi edilmek üzere hedeflenilmiştir ve sıklıkla hedef içerisindeki sıcak noktalar kabul edilmektedir.
- Normal dokulardaki toksisiteden kaçınmak için ışınlanan volum kenarında keskin doz düşüşleri sağlanmaktadır.

Tüm radyoterapi teknikleri yeterli bir PTV kapsamı sağlayabilmektedir. Ancak, volumetrik ark tedavi (VMAT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), helikal tomoterapi (HT) ve Cyberknife’in 3 boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) ve dinamik konformal ark tedavi (DCAT) tekniğinden daha iyi PTV kapsamı ve normal doku koruması sağladığı gösterilmiştir (35).

2.4.5. Normal Doku Doz Sınırlamaları

Akciğer SBRT uygulamalarında dikkate alınması gereken normal dokular, akciğer parankimi, kalp, trakeobronşial ağaç, özofagus, aort, spinal kord, brakial pleksus, kosta, mide ve cilttir (36). RTOG 0618, 0813 ve 0915 çalışmaları baz alınarak

oluşturulmuş olan maksimum normal doku dozları Çizelge 2.2’de özetlenmiştir (37-39).

Çizelge 2.2. Akciğer SBRT’de normal dokuların maksimum tolerans dozları.

Normal Doku	1 Fraksiyon	3 Fraksiyon	4 Fraksiyon	5 Fraksiyon
Spinal kord	14 Gy	18 Gy (6 Gy/frk)	26 Gy (6.5 Gy/frk)	30 Gy (6 Gy/frk)
Özofagus	15.4 Gy	27 Gy (9 Gy/frk)	30 Gy (7.5 Gy/frk)	PTV dozunun %105’i
Brakial pleksus	17.5 Gy	24 Gy (8 Gy/frk)	27.2 Gy (6.8 Gy/frk)	32 Gy (6.4 Gy/frk)
Kalp	22 Gy	30 Gy (10 Gy/frk)	34 Gy (8.5 Gy/frk)	PTV dozunun %105’i
Aort	37 Gy	Belirtilmemiş.	49 Gy (12.25 Gy/frk)	PTV dozunun %105’i
Trakeobronşial	20.2 Gy	30 Gy (10 Gy/frk)	34.8 Gy (8.7 Gy/frk)	PTV dozunun %105’i
Kosta	30 Gy	30 Gy (10 Gy/frk)	40 Gy (10 Gy/frk)	Belirtilmemiş.
Cilt	26 Gy	24 Gy (8 Gy/frk)	36 Gy (9 Gy/frk)	32 Gy (6.4 Gy/frk)
Mide	12.4 Gy	Belirtilmemiş.	27.2 Gy (6.8 Gy/frk)	Belirtilmemiş.

2.4.6. Yan Etkiler

Akciğer SBRT'den kaynaklanan yan etkiler; metastazın boyutuna, lokalizasyonuna ve hasta özelliklerine bağlıdır. Radyasyon pnömonisi, hem periferik hem de santral yerleşimli tümörlerin SBRT ile tedavisinden sonra ortaya çıkabilir. Akciğer SBRT sonrası radyasyon pnömonisi, ipsilateral MLD ve V20 ile ilişkilendirilmiştir (40,41). Semptomatik radyasyon pnömonisinin SBRT'den 0.5-12 ay sonra geliştiği ve en yüksek insidansın 3-6 ay arasında olduğu gösterilmiştir (42). Tipik semptomları arasında dispne, prodüktif olmayan öksürük ve ateş bulunmaktadır. Radyasyon pnömonisinin tedavisinde ise kortikosteroidler önemli bir yer tutmaktadır.

Santral lezyonlara uygulanan akciğer SBRT, özellikle trakea ve bronşların potansiyel hasarına bağlı olarak, hayatı tehdit edebilecek ciddi yan etkiler ile ilişkilidir. Bu yan etkiler hemoptizi, stenoz, oklüzyon ve fistüldür. Yan etkilerin en sık görüldüğü zamanın SBRT sonrası ilk 12 ay olduğu bildirilmiştir. Santral hava yolları toksisitesini öngörmede trakeobronşial ağacın aldığı maksimum dozun yanında volümü de çok önemli bir parametredir. Segmental bronşun 0.5 cm³'üne 5 fraksiyonda 50 Gy SBRT uygulandığında, radyografik olarak obstrüksiyon olasılığı yaklaşık %50 olarak bulunmuştur (43).

Özofagus toksisitesi, santral yerleşimli lezyonlar için uygulanan SBRT sonrası görülen diğer bir doz sınırlayıcı yan etkidir. Şu an kadar bildirilen yan etkiler, özofajit, striktür, perforasyon ve trakeo-özofageal fistüldür. Bununla birlikte, santral lezyonlara uygulanan akciğer SBRT sonrası grade 3-5 özofageal toksisite nadirdir (44). Radyoterapiye bağlı en sık görülen kardiyak komplikasyonlar ise, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğidir. Konvansiyonel radyoterapide, kalp toksisitesini ön gören doz-volüm histogramları bildirilmiş olmasına rağmen, kalp komşuluğundaki lezyonların SBRT ile güvenli bir şekilde tedavi edilmesine dair net bir veri mevcut değildir (36).

SBRT ve yeniden ışınlamanın gündeme gelmesi ile aort, pulmoner arter ve vena cava gibi büyük damarlar ile ilgili ciddi toksisiteler tanımlanmıştır. Aort hasarına sekonder hemoptizi, ışınlanan bölgede aort anevrizması veya aort diseksiyonu ve pulmoner hemoraji, büyük damar hasarına bağlı görülen en ciddi yan etkilerdir. Vasküler toksisite için potansiyel risk faktörleri, santral yerleşim, skuamöz histoloji, tümör kavitasyonu ve endobronşiyal tutulum olarak belirlenmiştir (36).

Brakial pleksusa yakın olmaları nedeniyle akciğerin apeksinde yer alan metastazlara uygulanan SBRT sonrasında, üst ekstremité parestezileri, motor zayıflık ve nöropatik ağrı semptomları ile kendini gösteren radyasyona bağlı brakial pleksopati görülebilir. Forquer ve ark. apikal lezyonlara 3-4 fraksiyonda uygulanan akciğer SBRT'de, brakial pleksusun maksimum dozunun 26 Gy'in altında tutulması gerektiğini bildirmiştir. Bu çalışmada 26 Gy'in üzerindeki brakial

pleksus dozlarında, 2 yıllık brakial pleksopati riskinin %46'lara ulaştığı gösterilmiştir (45). Benzer şekilde, spinal kord için de maksimum dozların kontrol altında tutulması ile SBRT sonrası myelopati riskinin azaltılması önerilmektedir.

Periferik yerleşimli akciğer metastazları için SBRT ile ilişkili göğüs duvarı toksisiteleri arasında, cilt toksisitesi, kosta fraktürü ve kronik göğüs duvarı ağrısı yer almaktadır. Kosta fraktürleri, göğüs duvarı instabilitesine ve fraktürle ilişkili solunum rahatsızlığına yol açabilecek önemli bir toksisiteyi temsil etmektedir (46). Bununla birlikte, kosta fraktürlerinin yaklaşık üçte ikisi asemptomatiktir (47). Akciğer SBRT sonrası takip için çekilen bilgisayarlı tomografiler değerlendirildiğinde, kosta fraktürlerinin yaklaşık %30'a (%21-41) ulaştığı bildirilmiştir (48). Göğüs duvarının 30Gy alan hacminin (V30) yüksekliği, göğüs duvarı toksisitelerinin önemli bir belirleyicisidir ve akciğer SBRT planlarında dikkate alınmalıdır (49).

2.4.7. Lokal Kontrol ve Sağkalım

Mayinger ve ark. tarafından 2023 yılında yayınlanan bir meta-analizde, SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarını konu alan 35 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde, 1 ve 5 yıllık medyan lokal kontrol sırasıyla, %90 (%57-100) ve %79 (%70-96) olarak bulunmuştur. Ek olarak, 1 ve 5 yıllık medyan progresyonsuz sağkalım sırasıyla, %56 (%24-66) ve %21 (0-26) olarak bildirilmiştir (3). Virbel ve ark. tarafından 2021 yılında yayınlanan diğer bir meta-analizde ise, SBRT uygulanan akciğer oligometastazlarını içeren 18 çalışma değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde, 2 yıllık lokal kontrol, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sonuçları sırasıyla, %31-93, %10-38 ve %40-85 aralıklarında bulunmuştur. Ayrıca, bu çalışmaların 9'unda 2 yıllık lokal kontrolün, %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (22).

2.4.8. Prognostik Faktörler

SBRT uygulanan akciğer oligometastazlarında, lokal kontrol, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri değerlendiren birçok çalışma yayınlanmıştır. Metastaz boyutunun büyük olması, lokal kontrol için

olumsuz bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Osti ve ark. ile Garcia-Cabezas ve ark. metastaz boyutu için eşik değerleri sırasıyla 1.8 cm ve 2.5 cm olarak bulmuştur (50,51). Ek olarak, SBRT öncesi kemoterapi uygulanması ve BED10'un 100 Gy'in altında olması lokal kontrol için olumsuz prognoz göstergesi olan diğer faktörlerdir (31,52). SBRT uygulanan akciğer metastazı sayısındaki artış progresyonsuz sağkalım için olumsuz bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir (52). Baş-boyun, özofagus, serviks, meme veya akciğer kanseri gibi histolojilerle karşılaştırıldığında, kolorektal kanser, lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım açısından negatif bir prognostik faktör olarak rapor edilmiştir (24,53). Bununla birlikte, radyorezistan bir tümör olarak kabul edilen yumuşak doku sarkomlarında ise, pulmoner metastazların SBRT ile başarılı lokal kontrol oranlarına ulaşarak tedavi edilebileceği bildirilmiştir (54,55). Ek olarak, senkron oligometastatik hastalık, azalmış lokal kontrol ve genel sağkalım ile ilişkili diğer bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (31,56).

2.5. Radyomik Analiz

Tıbbi görüntülemelerden çok sayıda kantitatif özelliğin elde edildiği araştırma alanı olan radyomik analizin, onkoloji pratiğinde tedavinin kişiselleştirilmesi noktasında önemli bir role sahip olması beklenmektedir. Radyomik yaklaşımın temel hipotezi, görüntüleme özelliklerinin, tümörlerin farklı fenotipik farklılıkları ile ilişkilendirilebileceği ve prognostik role sahip olabileceğidir (57). Ayrıca tümör içi ve tümörler arası heterojenite için kantitatif ölçümleri mümkün hale getiren radyomik analizler, spasyal heterojenitenin değerlendirilmesinde önemli avantajlar sunmaktadır. Radyomik analiz çalışmaları ile ilgili sonuçlar umut verici olmasına rağmen, klinik uygulamaya girebilmesi için bu sonuçların geçerliliğinin artırılması ve daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (58).

2.5.1. Radyomik Analiz İş Akışı

Radyomik analizin iş akışı bir dizi adımdan oluşmaktadır. Radyomik özelliklerin çıkarılabilmesi için öncelikle görüntülerin işlenebilir formatta elde edilmesi gerekmektedir. Bu görüntüler genellikle bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi

modalitelerden elde edilmektedir. Piksel özelliklerinin kullanılabilmesi amacıyla görüntüler DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) formatında toplanmaktadır.

Sonraki adımda, bu formatla toplanan görüntülerde, ilgili bölgenin segmentasyonu yapılmaktadır. Segmentasyon, belirli bir özellikteki bölgenin piksellerini etiketleyerek görüntüyü bölümlere ayırma olarak tanımlanmaktadır. Segmentasyonun ardından ise görüntülerin normalizasyonu ve çalışmanın tekrarlanabilirliğini sağlayabilmek için izotropik voksel aralığına interpolasyon, filtreleme ve yoğunluk ayırıştırma gibi çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Bu metotların ardından ilgili bölgenin doku özelliklerinden matematiksel formüllerle hesaplama yapılarak kantitatif özellikler çıkarılmaktadır (59).

2.5.2. Radyomik Özellikler

Morfolojik özellikler, birinci derece istatistikler, dokusal özellikler ve dalgacık dönüşümü (wavelet-transform) tabanlı özellikler olmak üzere radyomik özellikler 4 ana grupta sınıflandırılmaktadır. Morfolojik özellikler, lezyonun boyut, hacim ve şekil gibi özellikleridir. Histogram tabanlı birinci derece istatistikler, ilgili bölgedeki voksel yoğunluğunu ve gri seviyelerin dağılımını tanımlamaktadır. Dağılım ölçütlerinde; ortalama, standart sapma, basıklık (kurtosis), çarpıklık (skewness), tekdüzellik ve entropi gibi özellikler tümörün heterojenitesini yansıtmaktadır. Dokusal özellikler ise ilgili bölgedeki piksel veya voksellerin uzaysal düzlemdeki komşuluklarını ve birbiriyle olan durumlarını değerlendiren metotlarla elde edilen özelliklerdir. Dokusal özellikler, gri seviye eş oluşum matrisi (GLCM) , gri seviye bağımlılık matrisi (GLDM), gri seviye koşu uzunluğu matrisi (GLRLM), gri seviye boyut bölgesi matrisi (GLSZM), komşu gri ton farkı matrisi (NGTDM) olmak üzere 5 ana grupta temsil edilmektedir. Dalgacık dönüşümü tabanlı radyomik özellikler ise görüntülerdeki lokalize özellikleri vurgulamak ve farklı ölçeklerdeki bilgileri ayrıştırmak amacıyla dalgacık fonksiyonlarını kullanarak görüntü uzayını dönüştürmektedir. Böylece hastalıkların heterojenitesini ve lokal değişikliklerini daha hassas bir şekilde belirleyerek tanı ve prognoz süreçlerine katkıda bulunmaktadır (59,60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi

Akdeniz Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında, 01.01.2021-03.11.2023 tarihleri arasında, akciğer oligometastazına yönelik SBRT uygulanan toplam 65 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.01.2024 tarihli ve TBAEK-4 karar numaralı onay alınmıştır (Ek 1).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Oligometastatik hastalık tanımını karşılayan hastalar.
- Akciğer oligometastazına yönelik SBRT uygulanan hastalar.
- ECOG performans skoru 0-2 olan hastalar.
- Uygulanan SBRT dozunun BED10'unun 100 Gy ve üzerinde olduğu hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük hastalar.
- Ağır komorbid hastalığı olanlar.
- Konvansiyonel radyoterapi uygulanan hastalar.
- Erken evre akciğer kanseri nedeniyle SBRT uygulanan hastalar.
- Polimetastatik hastalar.

3.2. BT Simülasyon, Konturlama ve Planlama

BT simülasyon işlemi GE-Discovery (GE Healthcare, ABD) cihazı ile yapılmıştır. Hastalar sırt üstü pozisyonda, 120 kVp ve 300mAs ile alınan, 1.25 mm kesit kalınlığındaki kontrastsız BT görüntüleri kullanılarak simüle edilmiştir.

Hastaların 52 tanesinin simülasyonunda abdominal kompresyon cihazı kullanılmıştır ve normal solunum, inspiryum ve ekspiryum olmak üzere 3 solunum döngüsünde BT görüntüsü alınmıştır. Bu 3 solunum fazında konturlanan GTV'ler birleştirilerek ITV oluşturulmuştur. Bu hastalar helikal yoğunluk ayarlı radyoterapi

(TomoTherapy HDA, Accuray, ABD) ile tedavi edilmiştir. Hastaların 13 tanesinin simülasyonu ise nefes tutma tekniği kullanılarak yapılmıştır. Bu hastalarda tek fazda GTV konturlanmıştır ve ITV için ek marj verilmemiştir. Bu hastalara volumetrik ark tedavi (VMAT, Elekta Synergy, İsveç) uygulanmıştır.

Tüm hastaların PTV marjları 3-5 mm arasında değişmektedir. Hastaların tümüne her fraksiyonda görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) uygulanmıştır. Tüm hastalar, 100 Gy ve üzerinde bir BED10'a eşdeğer, 4-8 fraksiyonda 48-60 Gy'lik reçete edilen doz ile tedavi edilmiştir. SBRT planlarında, PTV hacminin %95'inin reçete edilen dozun %100'üne ulaşması ve PTV hacminin %99'unun reçete edilen dozun minimum %90'ına ulaşması amaçlanmıştır. GTV içindeki maksimum dozun, reçete edilen dozun %120'sini geçmemesi hedeflenmiştir. Tomotherapy ile tedavi edilen hastaların planları Convolution-Superposition algoritması kullanılarak, VMAT ile tedavi edilen hastaların planları ise Monte Carlo algoritması kullanılarak hesaplanmıştır.

3.3. Onkolojik Takip ve Lokal Nüks Tanımı

Hastalar, SBRT bitiminden sonraki ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve kalan yaşam süresi boyunca yılda bir kez takip edilmiştir. Hastaların lokal kontrol, progresyon ve uzak metastaz durumlarının değerlendirilmesi için toraks ve abdomen kontrastlı BT veya PET ile görüntüleme yapılmıştır. Tedavi yanıtı, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerine (RECIST 1.1) göre SBRT öncesi ve sonrası görüntülemeler karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bu kriterlere göre tüm lezyonların ve patolojik lenf nodlarının kaybolması tam yanıt; yeni lezyon gelişmemesi ve hedef dışı tümör progresyonu olmaması durumunda, hedef lezyonun en uzun çapları toplamının %30 ve daha fazla azalması kısmi yanıt kabul edilmiştir. Yeni lezyon gelişmesi ya da hedef lezyonun en uzun çapları toplamının %20 ve daha fazla artması ve bu artışın en az 5 mm olması durumu progresyon olarak kabul edilmiş olup, lezyonun hem kısmi yanıt hem de progresyon kriterlerini karşılamadığı durumlar stabil yanıt olarak tanımlanmıştır (61). Çalışmamızda, önceden ışınlanmış PTV alanı içindeki lezyonun en uzun çapları toplamının %20

ve daha fazla artması ve artışın en az 5 mm olması durumu lokal nüks olarak kabul edilmiştir.

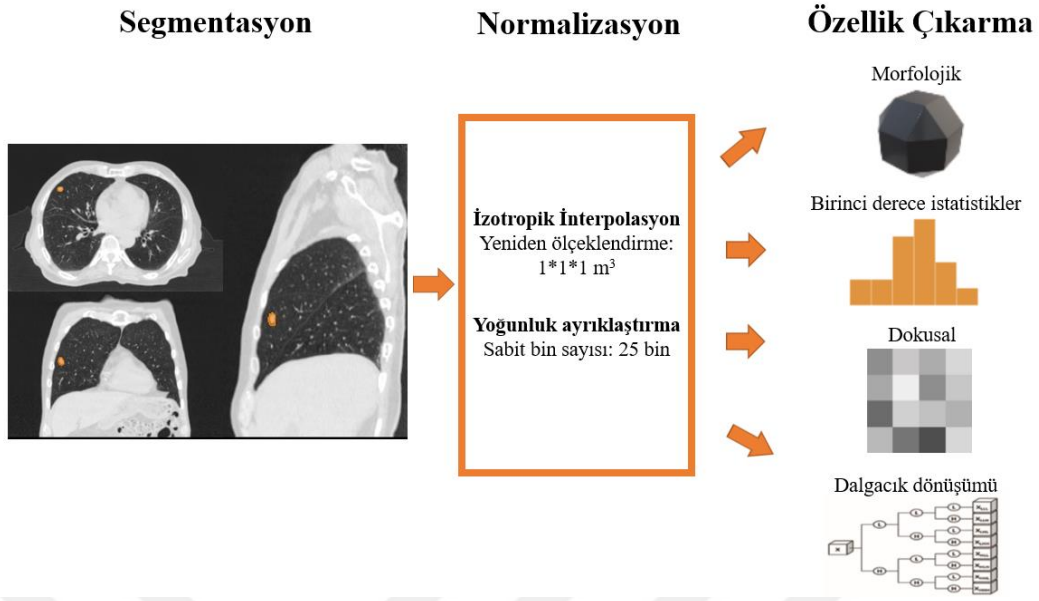
3.4. Klinik Parametreler

Yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, oligometastatik hastalık sınıfı, primer histoloji, SUVmax, BED10, metastaz sayısı, boyutu ve lokalizasyonu gibi klinik parametreler hastane kayıtlarından toplanmıştır. Ayrıca, SBRT öncesi alınan hemogram örneklerinden nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranı (TLO) gibi parametreler kayıt altına alınmıştır. Ek olarak, SBRT öncesi hastalara solunum fonksiyon testi ve karbon monoksit difüzyon testi yapılmıştır. FEV1, FVC, FEV1-FVC oranı ve DLCO gibi parametreler çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

3.5. Radyomik Analiz

Radyomik analiz iş akışı şekil 3.1.'de gösterilmiştir. Simülasyon BT görüntülerinden akciğer oligometastazını içeren ilgili bölge radyasyon onkoloğu tarafından ücretsiz bir açık kaynak platformu olan 3D Slicer (<http://www.slicer.org>) kullanılarak belirlenmiştir (62,63). Tanımlanan ilgili bölgeler deneyimli bir Radyasyon Onkolojisi Uzmanı tarafından kontrol edilmiştir. Görüntüler, 1 mm'lik izotropik voksellere yeniden örneklenmiştir ve 25 Hounsfield Unit (HU) aralıklar ile HU gruplama (binning) uygulanmıştır. 3D Slicer yazılımının uzantısı olan SlicerRadiomics ile aşağıda sınıflara ayrılmış şekilde gösterilen Görüntüleme Biyobelirteçleri Standardizasyon Girişimi (IBSI) ile uyumlu toplam 851 radyomik özellik elde edilmiştir (64). Bu özellikler aşağıda gruplar halinde verilmiştir.

- 1 - Morfolojik özellikler (14)
- 2 - Birinci derece istatistikler (18)
- 3 - Dokusal özellikler
 - Gri seviye eş oluşum matrisi (GLCM) (24)
 - Gri seviye bağımlılık matrisi (GLDM) (14)
 - Gri seviye koşu uzunluğu matrisi (GLRLM) (16)
 - Gri seviye boyut bölgesi matrisi (GLSZM) (16)
 - Komşu gri ton farkı matrisi (NGTDM) (5)
- 4 - Dalgacık dönüşümü (wavelet-transform) tabanlı özellikler (744)



Şekil 3.1. Radyomik analiz iş akışı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı ile yapılmıştır. Temel özellikleri belirlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Lokal nüksüz sağkalım, radyoterapi son tarihi ile radyolojik lokal nüks gelişme tarihi arasındaki süre olarak progresyonsuz sağkalım ise radyoterapi son tarihi ile radyolojik progresyon gelişme tarihi arasındaki süre olarak tanımlanmıştır. Genel sağkalım, radyoterapi son tarihi ile ölüm tarihi veya son görülme tarihi arasındaki süre olarak belirlenmiştir. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak oluşturulmuş ve sağkalım eğrileri arasındaki farklar log-rank testi ile değerlendirilmiştir. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

3.7. Makine Öğrenmesi

Makine öğrenmesi, WEKA 3.9.6 (Waikato Environment for Knowledge Analysis) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (65). Klinik ve radyomik özelliklerin dahil edildiği veri kümesinde, veri ön işleme, özellik seçimi ve sınıflandırma işlemlerini yürütmek için “Ön İşleme, Özellik Seçimi ve Sınıflandırma” modülleri kullanılmıştır. İlk olarak, farklı boyutlardaki klinik ve radyomik özellikler minimum ve maksimum değerleri 0-1 olmak üzere normalleştirilmiştir. Lokal

nüksü en doğru şekilde predikte eden özellik seçimi ve sınıflandırma stratejisi kombinasyonuna ulaşmak için yaygın olarak kullanılan 6 farklı özellik seçimi yöntemi ile 15 sınıflandırma yaklaşımı kullanılmıştır. Makine öğrenmesi basamakları ve kullanılan yöntemler Şekil 3.2.'de özetlenmiştir.



Şekil 3.2. Makine öğrenmesi iş akışı.

3.7.1. Özellik Seçimi

Özellik seçimi ile tahmin modellerinin etkinliğinin artırılması, öğrenme süresinin kısaltılması, aşırı uyumun (overfitting) önlenmesi ve tesadüfi bulguların olasılığının azaltılması amaçlanmaktadır. Yaygın olarak kullanılan çeşitli özellik seçim yöntemleri WEKA'daki “Özellik Seçimi” modülüne entegre edilmiştir. Bu çalışmada, özellik sıralama stratejisi (Ranker) kullanan “CorrelationAttributeEval”, “GainRatioAttributeEval”, “InfoGainAttributeEval”, “ReliefFAttributeEval” ve “SVMAttributeEval” isimli 5 özellik seçimi yaklaşımı ve en iyi özelliği seçme stratejisini (Best First) kullanan “CfsSubsetEval” özellik seçimi yaklaşımı olmak üzere toplam 6 farklı özellik seçimi yaklaşımı kullanılmıştır. Her bir özellik seçimi yaklaşımı ile lokal nüks tahmini için en yüksek puana sahip olan toplam 5 özellik seçilmiştir.

3.7.2. Sınıflandırma

Bu çalışmada, lokal nüksü tahmin etmeyi amaçlayan 15 sınıflandırma yaklaşımı kullanılmıştır. Kullanılan WEKA sınıflandırıcıları “NaiveBayes”, “Logistic”, “SimpleLogistic”, “SGD”, “MultilayerPerceptron”, “IBK”, “LWL”, “AdaBoostM1”, “Bagging”, “LogitBoost”, “RandomCommittee”, “RandomizableFilteredClassifier”, “HoeffdingTree”, “RandomForest” ve “RandomTree” şeklindedir. Sınıflandırmalar için çapraz doğrulama (cross-validation), 10 tekrar ile gerçekleştirilmiştir. Oluşturulan modellerin lokal nüksü tahmin etmedeki başarısı doğruluk (accuracy = correctly classified instances) , kesinlik (precision), duyarlılık (recall), özgüllük, F1 skoru ve ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) gibi performans metrikleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Hastaların genel özelliklerine ait bilgiler Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların genel özellikleri.

Değişkenler	Tüm hastalar (n=61)
Yaş (yıl), ort±SS	61,89±13,02
Cinsiyet	
Erkek	47 (%72,3)
Kadın	18 (%27,7)
Ek akciğer hastalığı	
Var	12 (%18,5)
Yok	53 (%81,5)
Ek akciğer hastalığının tipi	
KOAH	8 (%12,3)
Astım	3 (%4,6)
İnsterstisyel akciğer hastalığı	1 (%1,5)
Primer histopatolojik tanı	
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	23 (%35,4)
Kolorektal kanser	10 (%15,4)
Yumuşak doku sarkomu	7 (%10,8)
Baş boyun kanseri	6 (%9,2)
Meme	1 (%1,5)
Küçük hücreli akciğer kanseri	1 (%1,5)
Diğer maligniteler	17 (%26,2)
Oligometastatik hastalık sınıfı	
De-novo oligometastatik hastalık	32 (%49,2)
Tekrarlayan oligometastatik hastalık	33 (%50,8)
Oligometastatik hastalık alt sınıfı	
Senkron oligometastatik hastalık	9 (%13,8)
Metakron oligorekürrens	19 (%29,2)
Metakron oligoprogresyon	4 (%6,2)
Tekrarlayan oligorekürrens	7 (%10,8)
Tekrarlayan oligoprogresyon	26 (%40,0)

Çalışmaya, akciğer oligometastazına SBRT uygulanan 65 hasta dahil edilmiştir ve toplam 80 akciğer metastazına yönelik SBRT uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşlarının medyan değeri 65 (aralık, 19-85) ve ortalaması $61,89 \pm 13,02$ yıldır. Hastaların 47'si erkek, 18'i kadındır. Hastaların 40'ı ECOG0 ve 25'i ECOG1 olarak değerlendirilmiştir. Sekiz hastada KOAH, 3 hastada astım ve 1 hastada interstisyel akciğer hastalığı olmak üzere toplam 12 hastada ek akciğer hastalıkları saptanmıştır. Hastaların SBRT öncesi ortalama FEV1 değeri $80,92 \pm 22,47$, FVC değeri $74,82 \pm 16,89$ ve FEV1/FVC oranı $110,11 \pm 13,99$ olarak bulunmuştur. Hastaların SBRT öncesi ortalama DLCO değeri ise $66,71 \pm 21,48$ 'dir.

Primer histopatolojik tanıya göre sınıflandırıldığında; hastaların 23'ü küçük hücreli dışı akciğer kanseri, 10'u kolorektal kanser, 7'si yumuşak doku sarkomu, 6'sı baş boyun kanseri, 1'i meme, 1'i küçük hücreli akciğer kanseri ve 17'si diğer malignitelere sahiptir. Oligometastatik hastalık sınıfı açısından değerlendirildiğinde; hastaların 32'si de-novo oligometastatik hastalık ve 33'ü tekrarlayan oligometastatik hastalık olarak bulunmuştur. Hastaların SBRT öncesi medyan NLO ve TLO değerleri sırasıyla 2,48 (IQR: 1,79-3,80) ve 143,42 (IQR: 107,60-184,00)'dir.

4.2. Akciğer Oligometastazlarının ve Uygulanan SBRT'nin Genel Özellikleri

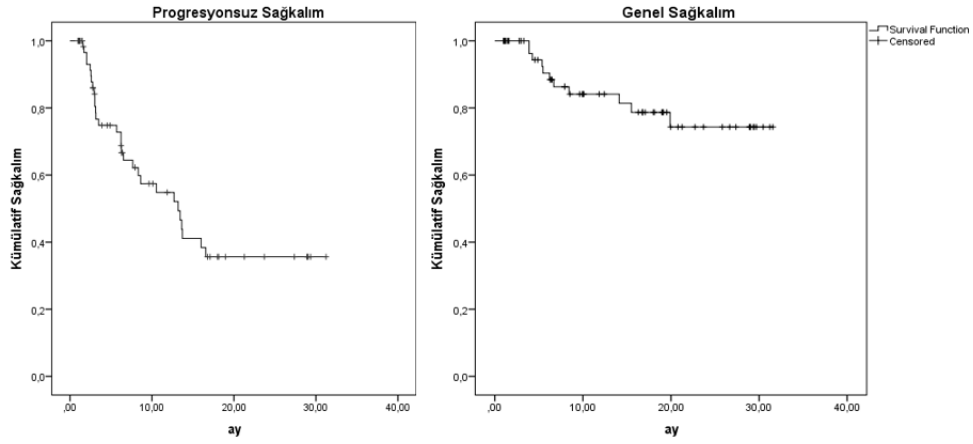
Akciğer oligometastazlarının ve uygulanan SBRT'nin genel özelliklerine ait bilgiler Çizelge 4.2.'de verilmiştir. Altmış sekiz periferel ve 12 santral olmak üzere toplam 80 akciğer oligometastazına yönelik SBRT uygulanmıştır. Bu lezyonların 53'ü sağ ve 27'si sol akciğer kaynaklıdır. Bu lezyonların 37'si üst, 7'si orta ve 36'sı alt lob yerleşimlidir. Bu lezyonların boyutu medyan 12 mm (IQR: 10-17,75) ve SUVmax değeri medyan 4,6 (IQR: 3-7,55) olarak bulunmuştur. Boyut ve yerleşim yerlerine göre, dokuz lezyona 4 fraksiyonda toplam 48 Gy, 55 lezyona 5 fraksiyonda toplam 50 Gy ve 16 lezyona 8 fraksiyonda toplam 60 Gy akciğer SBRT uygulanmıştır. Elli iki lezyona ardışık, 28 lezyona ise gün aşırı tedavi verilmiştir.

Çizelge 4.2. Akciğer oligometastazlarının ve uygulanan SBRT'nin genel özellikleri.

Değişkenler	Tüm akciğer oligometastazları (n=76)
Lezyon lokalizasyonu	
Periferal	68 (85.0%)
Santral	12 (15.0%)
Akciğer	
Sağ	53 (66.3%)
Sol	27 (33.7%)
Lob	
Üst	37 (46.3%)
Orta	7 (8.7%)
Alt	36 (45.0%)
Boyut (mm), medyan (IQR)	12 mm (IQR: 10-17,75)
SUVmax, medyan (IQR)	4,6 (IQR: 3-7,55)
Tedavi şeması	
4 frx * 12 Gy	9 (11.2%)
5 frx * 10 Gy	55 (68.8%)
8 frx * 7.5 Gy	16 (20.0%)

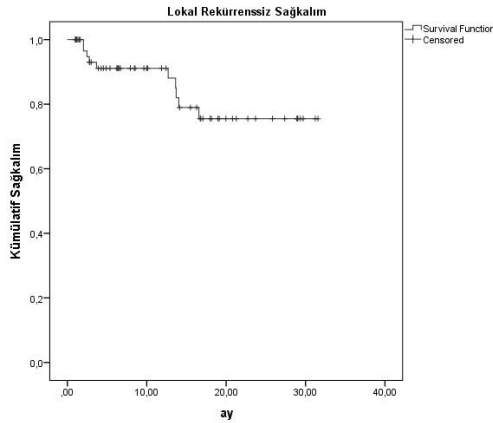
4.3. Sağkalım Analizleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan takip süresi 11,8 aydır (IQR: 4,71-20,38). Bu takip süresi içinde toplam 65 hastanın 30'unda (%46,2) progresyon izlenmiştir ve 11'i (%16,9) ölmüştür. Bir ve iki yıllık progresyonsuz sağkalım sırasıyla, %54,8 ve %35,6 olarak bulunmuştur. Bir ve iki yıllık genel sağkalım ise sırasıyla, %84,1 ve %74,3 olarak bulunmuştur. Kaplan-Meier analizi kullanılarak oluşturulan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım grafikleri Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım grafikleri.

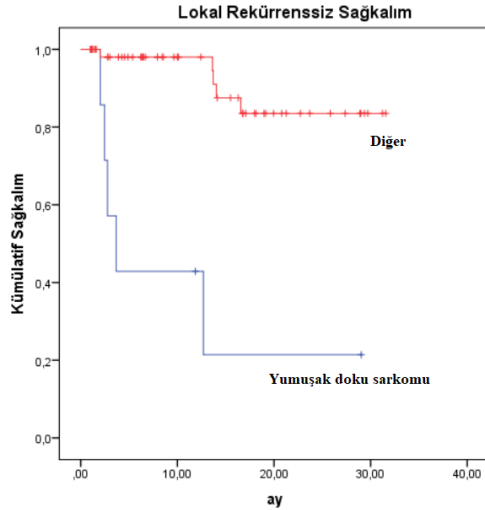
Akciğer SBRT uygulanan toplam 65 hastanın 10’unda (%15,3) ve 80 lezyonun 12’sinde (%15,0) lokal nüks izlenmiştir. Bir ve iki yıllık lokal nüksüz sağkalım sırasıyla, %82,0 ve %73,7 olarak saptanmıştır. Kaplan-Meier analizi kullanılarak oluşturulan lokal nüksüz sağkalım grafiği Şekil 4.2.’de sunulmuştur.



Şekil 4.2. Lokal nüksüz sağkalım grafiği.

Çalışmamızda, 60 yaşından küçük hastalar için 1 ve 2 yıllık lokal nüksüz sağkalım sırasıyla, %85,7 ve %58,6 olarak saptanırken, 60 yaş ve üzerindeki hastalar için 1 ve 2 yıllık lokal nüksüz sağkalım sırasıyla, %94,4 ve %88,9 olarak bulunmuştur ($p=0,04$). Lokal nükslerin 6’sı yumuşak doku sarkomu, 2’si kolorektal kanser, 2’si küçük hücreli dışı akciğer kanseri, 1’i kolanjiokarsinom ve 1’i de mide kanseri hastasında izlenmiştir. Kolorektal kanser tanılı hastalar için 1 ve 2 yıllık lokal nüksüz sağkalım sırasıyla, %85,7 ve %71,4 olarak saptanırken, diğer

histopatolojilere sahip hastalar için 1 ve 2 yıllık lokal nüksüz sağkalım sırasıyla, %89,7 ve %78,0 olarak bulunmuştur ($p=0,93$). Yumuşak doku sarkomu tanıılı hastalar için 1 ve 2 yıllık lokal nüksüz sağkalım %42,9 ve %21,4 iken, diğer histopatolojilere sahip hastalar için 1 ve 2 yıllık lokal nüksüz sağkalım %98 ve %83,5'tir ($p<0.001$). Kaplan-Meier analizi kullanılarak oluşturulan primer histolojiye göre lokal nüksüz sağkalım grafiği Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Primer histolojiye göre lokal nüksüz sağkalım grafiği.

4.4. Özellik Seçimi Sonuçları

WEKA'nın "Özellik Seçimi" modülünde bulunan ve yaygın olarak kullanılan "CorrelationAttributeEval", "GainRatioAttributeEval", "InfoGainAttributeEval", "ReliefFAttributeEval", "SVMAttributeEval" ve "CfsSubsetEval" isimli 6 özellik seçimi yöntemi kullanılmıştır. Her bir özellik seçimi yönteminin en yüksek puana sahip 5 özelliği Çizelge 4.3'te gösterilmiştir. Klinik özelliklerden olan yumuşak doku sarkomu histolojisi 6 yöntemin 5'inde, yaş ise 6 yöntemin 3'ünde ilk 5 özellik arasında yer almıştır.

"Wavelet-HLL-GLCM-MaximumProbability" radyomik özelliği, 6 yöntemin 3'ünde ilk 5 özellik arasında yer almıştır. "Original-FirstOrder-Kurtosis", "Wavelet-LLL-FirstOrder-Kurtosis", "Wavelet-LHL-FirstOrder-Median" ve "Wavelet-LHL-NGTDM-Strength" radyomik özellikleri ise 6 yöntemin 2'sinde ilk 5 özellik arasında yer almıştır.

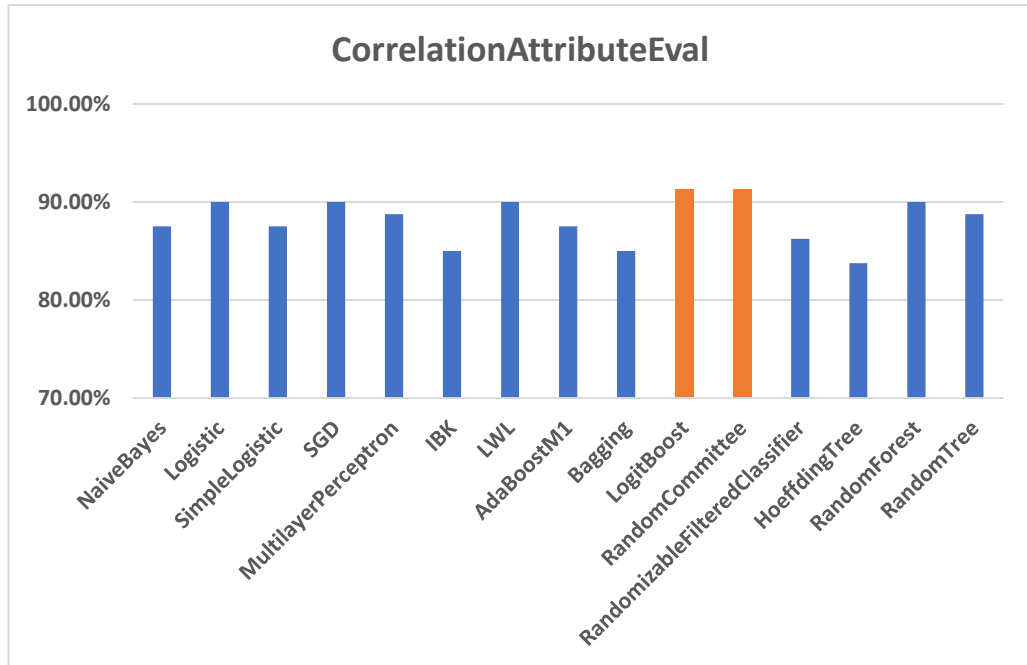
Çizelge 4.3. Her bir özellik seçimi yönteminin en yüksek puana sahip beş özelliği.

CorrelationAttributeEval - Yumuşak Doku Sarkomu Patolojisi - Wavelet-LLL-FirstOrder-Kurtosis - Original-FirstOrder-Kurtosis - Original-GLCM-JointEnergy - Wavelet-LLL-GLRLM-LongRunEmphasis
GainRatioAttributeEval - Yaş - Yumuşak Doku Sarkomu Patolojisi - Wavelet-HLL-GLCM-IDM - Wavelet-HLL-FirstOrder-RobustMeanAbsoluteDeviation - Wavelet-HLL-GLCM-MaximumProbability
InfoGainAttributeEval - Wavelet-LHL-FirstOrder-Median - Wavelet-LHL-FirstOrder-Mean - Wavelet-LHL-NGTDM-Strength - Wavelet-HLL-GLCM-ID - Wavelet-HLL-GLCM-MaximumProbability
ReliefFAttributeEval - Yumuşak Doku Sarkomu Patolojisi - Wavelet-HLL-GLCM-MaximumProbability - Wavelet-HLL-GLDM-LargeDependenceEmphasis - Wavelet-HLL-GLRLM-RunVariance - Wavelet-LHL-GLDM-LargeDependenceEmphasis
SVMAttributeEval - Yumuşak Doku Sarkomu Patolojisi - Wavelet-LLL-FirstOrder-Kurtosis - Original-FirstOrder-Kurtosis - Yaş - Wavelet-HHH-GLCM-ClusterShade
CfsSubsetEval - Yaş - Yumuşak Doku Sarkomu Patolojisi - Wavelet-LHL-FirstOrder-Median - Wavelet-LHL-NGTDM-Strength - Wavelet-HLL-FirstOrder-InterquartileRange

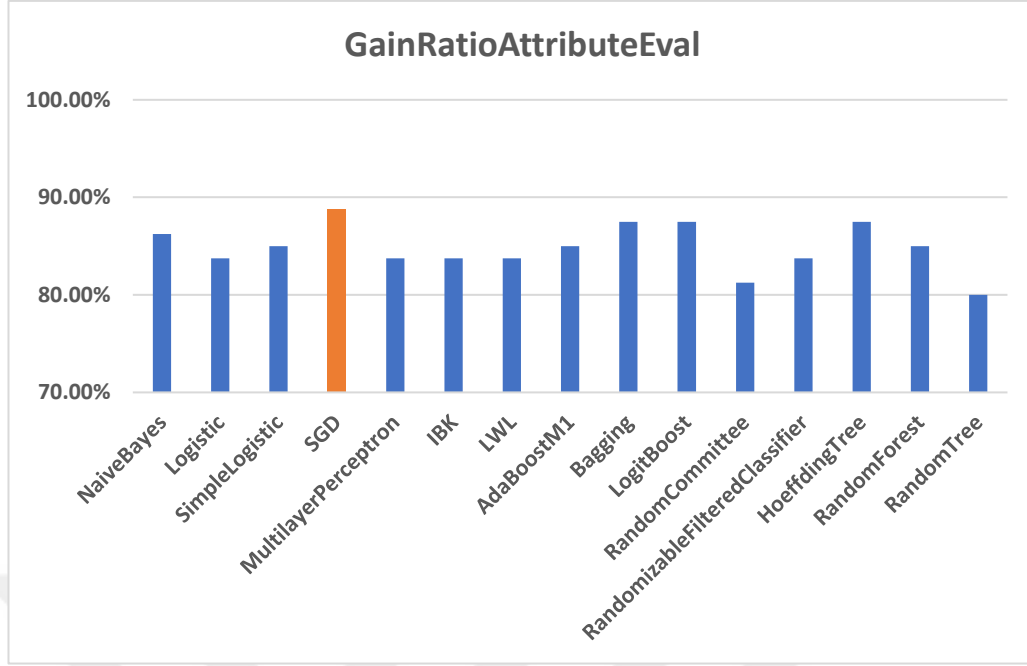
4.5. Makine Öğrenmesi Modellerinin Sonuçları

Bu çalışmada, 6 farklı özellik seçimi ve 15 farklı sınıflandırma yaklaşımının kombine kullanımı ile toplam 90 farklı model oluşturulmuştur. Özellik seçimi metotlarına göre elde edilen model doğruluk oranlarını gösteren grafikler Şekil 4.4. - 4.9 arasında sunulmuştur. En yüksek doğruluk oranı %93,75'tir ve 2 ayrı modelde bu sonuca ulaşılmıştır. Bu 2 model, "SVMAttributeEval" özellik seçimi yönteminin "Logistic" ve "SimpleLogistic" sınıflandırma yaklaşımlarının her biri ile ayrı ayrı kombine edilmesi sonucunda elde edilmiştir.

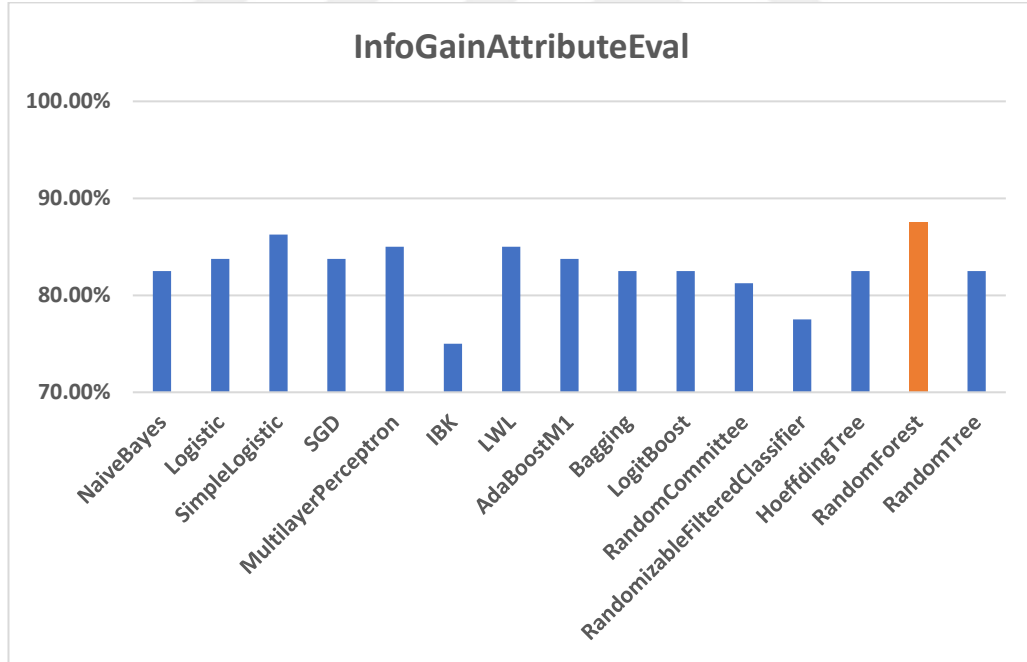
Doğruluk oranı %90 ve üzerinde olan modellerin performans metrikleri ise Çizelge 4.4'te gösterilmiştir. Performans metrikleri değerlendirildiğinde, "SVMAttributeEval-Logistic" modeli SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarında klinik ve radyomik özellikler kullanılarak lokal nüksün tahmin edilmesini en başarılı şekilde sağlayan modeldir. Bu modelin doğruluğu %93,75, kesinliği 0,76, duyarlılığı 0,83, özgüllüğü 0,95, F1 skoru 0,80 ve AUC değeri 0,84 olarak bulunmuştur.



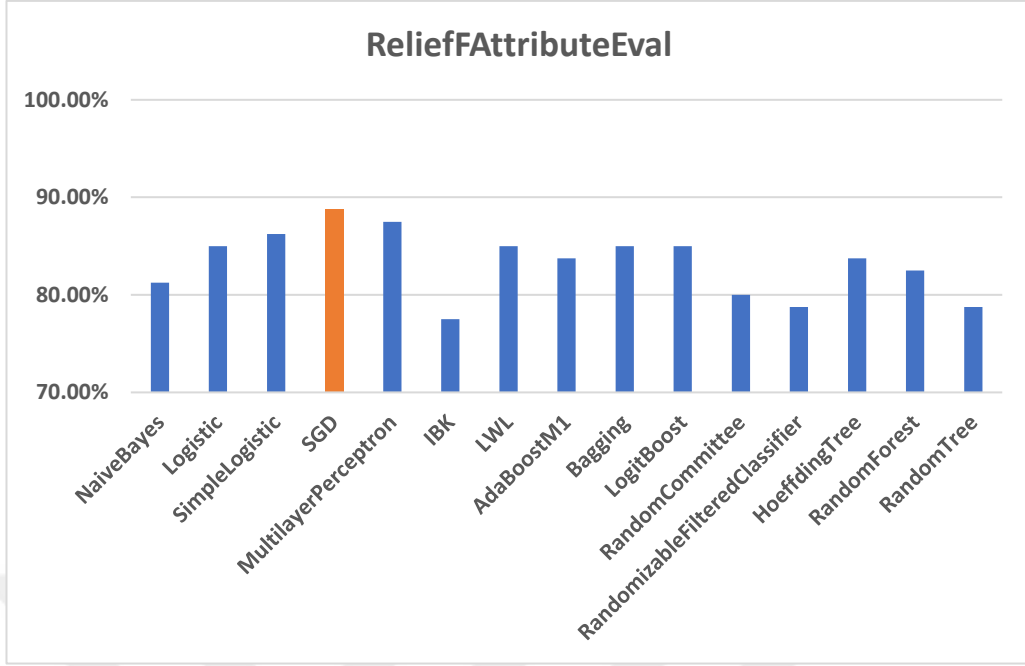
Şekil 4.4. CorrelationAttributeEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.



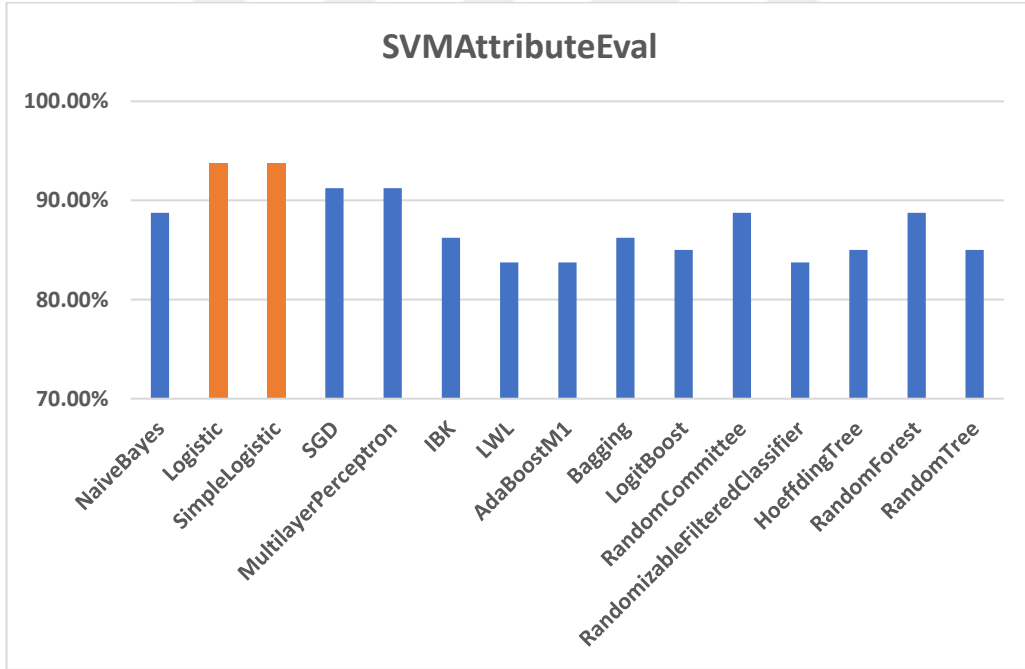
Şekil 4.5. GainRatioAttributeEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.



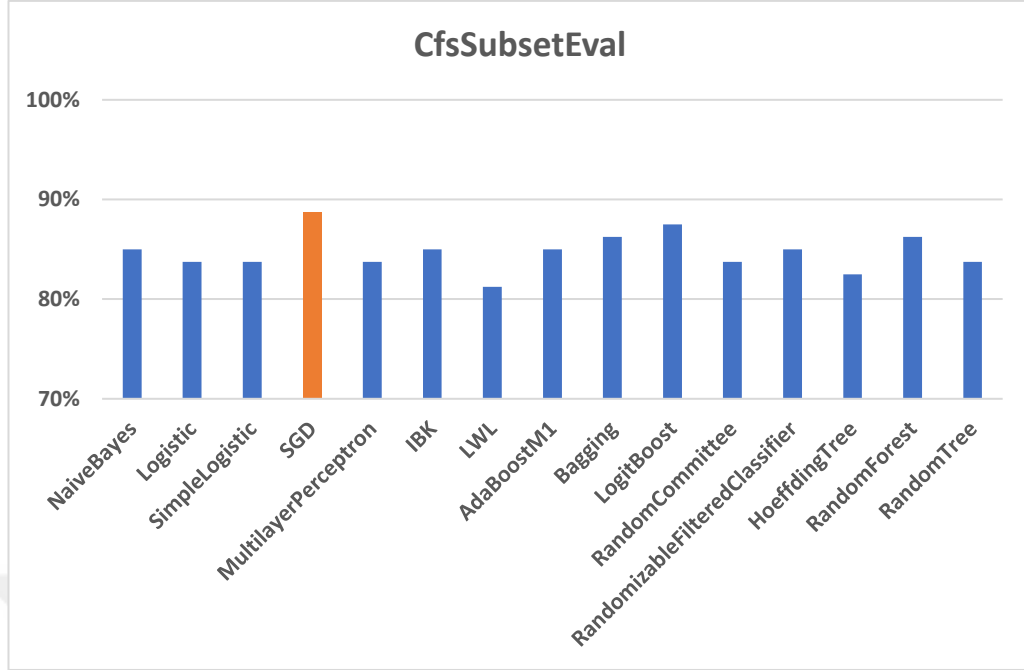
Şekil 4.6. InfoGainAttributeEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.



Şekil 4.7. ReliefAttributeEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.



Şekil 4.8. SVMAttributeEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.



Şekil 4.9. CfsSubsetEval özellik seçimi yöntemi ve tüm sınıflandırma yaklaşımları ile oluşturulmuş doğruluk grafiği.

Çizelge 4.4. Doğruluk oranı %90 ve üzerinde olan modellerin performans metrikleri.

Yöntem	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	Özgüllük	F1	AUC
SVMAttribute Logistic	%93,75	0,76	0,83	0,95	0,80	0,84
SVMAttribute SimpleLogistic	%93,75	0,81	0,75	0,97	0,78	0,89
SVMAttribute SGD	%91,25	0,72	0,66	0,95	0,69	0,81
SVMAttribute MultilayerPerceptron	%91,25	0,72	0,66	0,95	0,69	0,77
CorrelationAttribute LogitBoost	%91,25	0,77	0,58	0,97	0,66	0,86
CorrelationAttribute RandomCommittee	%91,25	0,72	0,66	0,95	0,69	0,88
CorrelationAttribute Logistic	%90	0,66	0,66	0,94	0,66	0,75
CorrelationAttribute SGD	%90	0,70	0,58	0,95	0,63	0,77
CorrelationAttribute LWL	%90	0,66	0,66	0,94	0,66	0,69
CorrelationAttribute RandomForest	%90	0,70	0,58	0,95	0,63	0,86

5. TARTIŞMA

Radyomik analiz, tümöre ait heterojenite, histopatoloji ve genetik değişiklikler gibi özellikleri tanımlayabilme yeteneği sayesinde, kanser sonuçlarında güvenilir tahminler sağlama potansiyeli yüksek olan yeni bir araştırma alanıdır (57,59). Radyomik analiz çalışmalarının odaklandığı birincil alan, onkolojik görüntülemeler olmuştur. Son yıllarda, lezyonların malign veya benign olarak ayrımı, tümör tiplerinin sınıflandırılması, yan etki, tedavi yanıtı ve sağkalımın tahmin ve değerlendirmesiyle ilgili birçok araştırma sonucu yayınlanmıştır (66-68). Bununla birlikte, SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazı konusunda yapılmış radyomik analiz çalışmalarının kısıtlılığı nedeniyle radyomik özellikler bu alandaki potansiyel klinik uygulamalar açısından henüz gelişim aşamasındadır.

Bugüne kadar, SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlı hastalarda, radyomik özelliklerin prediktif rolünü değerlendiren 3 ayrı çalışma yayınlanmıştır (4-6). Bu çalışmalardan ikisinde, tüm histopatolojik alt tipler değerlendirmeye alınmıştır ve SBRT sonrası tedavi yanıtının tahmini araştırılmıştır (4,5). Diğer bir çalışmaya ise sadece kolorektal kanser histopatolojik alt tipinde olan hastalar dahil edilmiştir ve akciğer oligometastazlarında SBRT sonrası lokal nüksün tahmini incelenmiştir (6). Bizim çalışmamız ise, tüm histopatolojik alt tiplerin değerlendirmeye alındığı ve SBRT sonrası lokal nüksün klinik ve radyomik özellikler kullanılarak geliştirilen modeller ile tahmin edilmesini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Diğer çalışmalarda radyomik özellik olarak morfolojik özellikler, birinci derece istatistikler ve dokusal özellikler değerlendirilmeye alınmış olmasına rağmen çalışmamızda bu özelliklere ek olarak dalgacık dönüşümü (wavelet-transform) tabanlı özellikler de araştırılmıştır.

Cheung ve ark. SBRT uygulanan 29 erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve 40 akciğer oligometastazlı toplam 69 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, BT tabanlı radyomik özelliklerin tedavi yanıtı üzerindeki prediktif rolünü araştırmıştır (4). Bu çalışmada, vokselle yoğunluklarının dağılımını açıklayan birinci derece istatistiksel özellikler olan, çarpıklık ve karekök ortalama, SBRT'ye tedavi yanıtının istatistiksel anlamlı belirteçleri olarak bulunmuştur. Geliştirilen Destek Vektör

Makineleri (SVM) modelinin doğruluğu %74,8 ve komplet tedavi yanıtı tahmini için AUC değeri 0,86 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, BT tabanlı radyomik özelliklerin, tümör histolojisi, primer tümör bölgesi ve evreden bağımsız olarak SBRT'ye tedavi yanıtını tahmin edebileceğine dair kanıtlar sunulmuştur. Ek olarak, SBRT'ye tedavi yanıtı veren tümörlerin, daha iyi genel sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.

Cilla ve ark., akciğer oligometastazlarına SBRT uygulanan 56 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, komplet tedavi yanıtının 4 farklı radyomik özellik ile ilişkili olduğunu göstermiştir (5). Bu radyomik özellikler, yüzey hacim oranı, çarpıklık, korelasyon ve gri normalleştirilmiş seviye tekdüzeliğidir. Bununla birlikte, yaş, sigara içme durumu, tümör histolojisi ve evre gibi klinik parametreler ile komplet yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada, lojistik regresyon (LR) ile sınıflandırma ve regresyon ağacı tekniği (SRAT) isimli 2 ayrı makine öğrenmesi modeli, komplet tedavi yanıtını tahmin etmek için kullanılmıştır. Validasyon setinde, geliştirilen LR modeli için doğruluk oranı %64,4 ve komplet tedavi yanıtı tahmini için AUC değeri 0,70 olarak bulunmuştur. Geliştirilen SRAT modeli için doğruluk oranı %75 ve komplet tedavi yanıtı tahmini için AUC değeri 0,75 olarak bildirilmiştir.

Fodor ve ark. kolorektal kanser tanılı olan ve akciğer oligometastazına SBRT uygulanan 38 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, BT tabanlı radyomik özelliklerin lokal nüks üzerindeki prediktif rolünü incelemiştir (6). İstatistiksel varyans, istatistiksel aralık, GLSZM_bölge boyutu tekdüzeliği ve GLDZM_bölge mesafe entropisi isimli 4 farklı radyomik özelliğin lokal nüksü güçlü ve bağımsız bir şekilde predikte ettiği gösterilmiştir. Hounsfield birim (HU) değerlerinin tümör alanı içindeki heterojenliğine karşılık gelen radyomik özellik olan istatistiksel varyansın en umut verici ve en iyi performans gösteren radyomik özellik olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, yaş, primer bölge, evre ve BED10 gibi klinik parametreler ile lokal nüks arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda ise, SBRT ile tedavi edilen 80 akciğer oligometastazının, BT tabanlı radyomik özellikler ve klinik özellikler kullanılarak lokal nükslerinin tahmin edilmesi araştırılmıştır. Performans metrikleri değerlendirildiğinde, “SVMAttributeEval” özellik seçimi yöntemi ve “Logistic” makine öğrenmesi modeli kombinasyonunun SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarında lokal nüksün tahmin edilmesini en başarılı şekilde sağlayan model olduğu izlenmiştir. Bu modele göre lokal nüksü en güçlü şekilde predikte eden 5 özelliğin 2’si klinik ve 3’ü radyomik özellik olarak bulunmuştur. Bu özellikler, yumuşak doku sarkomu patolojisi, yaş, Wavelet-LLL-FirstOrder-Kurtosis, Original-FirstOrder-Kurtosis ve Wavelet-HHH-GLCM-ClusterShade’tir. Bu modelin doğruluğu %93,75, kesinliği 0,76, duyarlılığı 0,83, özgüllüğü 0,95, F1 skoru 0,80 ve AUC değeri 0,84’tür.

Araştırmamızda, yumuşak doku sarkomu tanımlı hastalarda, 1 ve 2 yıllık lokal nüksüz sağkalım sırasıyla, %42,9 ve %21,4 olarak saptanmıştır. Ayrıca, yumuşak doku sarkomu histolojisinin, SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlı hastalarda, lokal nüksüz sağkalım için prediktif değerinin olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Ek olarak çalışma kapsamında kullanılan 6 özellik seçimi yönteminin 5’inde, yumuşak doku sarkomu histolojisi lokal nüksü en iyi şekilde tahmin eden özellikler arasında yer almıştır. Navarra ve ark., 44 yumuşak doku sarkomu hastası ve SBRT ile tedavi edilen 71 akciğer oligometastazını dahil ettiği prospektif faz 2 çalışmasında, hastaları SBRT’den itibaren medyan 48 ay takip etmiştir. Bu çalışmada 1 ve 2 yıllık lokal nüksüz sağkalım sırasıyla, %58,8 ve %39,8 olarak bulunmuştur (69). Bununla birlikte, yumuşak doku sarkomlarının akciğer oligometastazlarında, SBRT ve cerrahinin etkinliğini değerlendiren, retrospektif olarak tasarlanmış birçok çalışma yapılmıştır (70,71). Tetta ve ark. her iki tedavi yöntemini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları meta-analizde, SBRT grubunda cerrahi gruba kıyasla daha düşük kümülatif genel ölüm oranının görüldüğünü göstermişlerdir. Ayrıca, hastalıklı genel sağkalım oranının SBRT grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (72). Yumuşak doku sarkomlarının akciğer oligometastazlarının SBRT ile tedavisinin güvenli ve etkin olduğunu bildiren

sonuçlara rağmen, bu verileri doğrulamak için bu hasta grubunda SBRT ve cerrahiyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, 60 yaşından küçük hastalar için 1 ve 2 yıllık lokal nüksüz sağkalım sırasıyla, %85,7 ve %58,6 olarak saptanırken, 60 yaş ve üzerindeki hastalar için 1 ve 2 yıllık lokal nüksüz sağkalım sırasıyla, %94,4 ve %88,9 olarak bulunmuştur ($p=0,04$). Ayrıca, çalışma kapsamında kullanılan 6 özellik seçimi yönteminin 3'üne göre, lokal nüksü en iyi şekilde tahmin eden özelliklerden birinin hasta yaşı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, hasta yaşının lokal nüks üzerindeki prediktif değeri gösterilmiş olmasına rağmen, literatürde bu konuda çeşitli görüşler bildirilmiştir. Chai ve ark., SBRT ile tedavi edilen 148 akciğer oligometastazını dahil ettikleri retrospektif çalışmalarında, 63 yaş ve üzerinde olmayı lokal nüksüz sağkalımı olumsuz etkileyen bir prognostik belirteç olarak göstermişlerdir (24). Bununla birlikte Virbel ve ark. tarafından 2021 yılında yayınlanan meta-analizde, yaşın bu hasta grubunda lokal kontrol üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (22). Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarında, hasta yaşının prediktif rolünün daha fazla araştırılmaya değer bir konu olduğu açıktır.

Araştırmamızda, klinik özelliklerin yanı sıra 851 radyomik özelliğin lokal nüks üzerindeki prediktif değeri incelenmiştir. Bu radyomik özelliklerin birinci derece istatistikler grubundan olan kurtosis (basıklık), 6 özellik seçimi yönteminden 2'sinde lokal nüksü en iyi şekilde tahmin eden özellikler arasında yer almıştır. Kurtosis, histogram değerlerinin basıklığını ölçer ve özellikle akciğer kanseri çalışmalarında olmak üzere daha önce çok kez araştırılmıştır. Oikonomou ve ark., SBRT ile tedavi edilen akciğer kanseri hastalarını dahil ettikleri çalışmalarında, düşük kurtosis'in yüksek uzak metastatik hastalık oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (73). Caruso ve ark., pulmoner nodüllerin benign ve malign olarak ayırımında radyomik özellikleri değerlendirdikleri çalışmalarında, malign lezyonlarda daha düşük kurtosis değerlerinin olduğunu bulmuşlardır (74). Diğer bir akciğer kanseri çalışmasında ise, düşük kurtosis'in K-ras mutasyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir ve kurtosis'in genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için

anlamalı bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (75). Ayrıca, bizim çalışmamızda wavelet-transform tabanlı bazı radyomik özelliklerin lokal nüks üzerindeki prediktif değeri makine öğrenmesi tabanlı yöntemler ile gösterilmiştir. Bununla birlikte, wavelet-transform tabanlı özellikleri bu hasta grubu için değerlendiren çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır ve ileride yapılacak benzer çalışmalarla bu özelliklerin prediktif değerinin doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Yüksek sınıflandırma doğruluğu nedeniyle, geliştirdiğimiz makine öğrenmesi modelinin, SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarının tedavi stratejilerini ve klinik yönetimini belirlerken onkologlar için değerli bir araç olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu cesaret verici sonuçlara rağmen, çalışmamızın birkaç sınırlaması vurgulanmalı ve tartışılmalıdır. Öncelikle bu çalışma tek merkez deneyimini yansıtan, retrospektif olarak dizayn edilmiş bir araştırmadır. Bu çalışmaya histopatolojik olarak heterojen ve küçük (80 lezyon) bir hasta kohortu dahil edilmiştir. Ek olarak, makine öğrenmesi modellerinin performansı, bağımsız bir veri setinde doğrulanamamıştır. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek için ise 10 tekrar ile çapraz doğrulama gerçekleştirilmiştir. Bu metot, sınırlı bir veri setine dayalı makine öğrenmesi modellerini değerlendirmek için kullanılan yaygın bir yeniden örnekleme tekniğidir.

6. SONUÇ

SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarında, klinik ve radyomik özelliklerin kombinasyonu ile oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin, lokal nüksü tahmin etme potansiyeline sahip olduğu gözlenmiştir. Toplam 90 farklı model içinde, “SVMAttributeEval” özellik seçimi yöntemi ve “Logistic” makine öğrenmesi modeli kombinasyonunun, SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarında lokal nüksün tahmin edilmesini en başarılı şekilde sağlayan model olduğu bulunmuştur. Bu makine öğrenmesi modeli, yumuşak doku sarkomu patolojisi, yaş, Wavelet-LLL-FirstOrder-Kurtosis, Original-FirstOrder-Kurtosis ve Wavelet-HHH-GLCM-ClusterShade özellikleri kullanılarak oluşturulmuştur. Klinik ve radyomik özelliklere dayalı bu kombine modelin, SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarının tedavi stratejilerinin ve klinik yönetiminin belirlenmesinde değerli bir araç olacağı düşünülmektedir. Ancak bu sonuçların çok merkezli, büyük ve bağımsız veri setleri ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Bu çalışmada, stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) uygulanan akciğer oligometastazlarında klinik ve radyomik özelliklerin kombine edilmesi ile makine öğrenmesi tabanlı modellerin oluşturulması ve bu modellerin lokal nüksü tahmin etme potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Akciğer oligometastazına SBRT uygulanan toplam 65 hasta ve 80 lezyon retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerine (RECIST 1.1) göre lezyonlar, lokal nüksü olanlar (n=12) ve lokal nüksü olmayanlar (n=68) olarak iki gruba ayrılmıştır. Simülasyon bilgisayarlı tomografilerinden birinci derece istatistikler, morfolojik, dokusal ve dalgacık dönüşümü tabanlı özellikler olmak üzere 4 farklı grup radyomik özellik elde edilmiştir. Radyomik ve klinik özelliklerin lokal nüksü tahmin etme potansiyeli, makine öğrenmesi tabanlı modellerle araştırılarak, performans metrikleri ile değerlendirilmiştir.

Toplam 90 farklı model içinde, “SVMAttributeEval” özellik seçimi yöntemi ve “Logistic” makine öğrenmesi modeli kombinasyonunun SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarında lokal nüksün tahmin edilmesini en başarılı şekilde sağlayan model olduğu gözlenmiştir. Bu modelin doğruluğu %93,75, kesinliği 0,76, duyarlılığı 0,83, özgüllüğü 0,95, F1 skoru 0,80 ve AUC değeri 0,84 olarak bulunmuştur. Bu makine öğrenmesi modeli, yumuşak doku sarkomu patolojisi, yaş, Wavelet-LLL-FirstOrder-Kurtosis, Original-FirstOrder-Kurtosis ve Wavelet-HHH-GLCM-ClusterShade özellikleri kullanılarak oluşturulmuştur.

SBRT ile tedavi edilen akciğer oligometastazlarında, klinik ve radyomik özelliklerin kombinasyonu ile oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin, lokal nüksü tahmin etme potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların çok merkezli, büyük ve bağımsız bir veri setinde doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer oligometastazı, SBRT, radyomik analiz, makine öğrenmesi, lokal nüks

8. ABSTRACT

The purpose of this study was to create machine learning-based models by combining clinical and radiomic features in lung oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy (SBRT) and to assess the potential of these models in predicting local recurrence.

A total of 65 patients and 80 lesions who underwent SBRT for lung oligometastases were evaluated retrospectively. Lesions were categorized into two groups based on the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1): those with local recurrence (n=12) and those without local recurrence (n=68). Radiomic features were obtained from simulation computed tomographies in four different groups: first-order statistics, morphological, textural, and wavelet transform-based features. The potential of clinical and radiomic features in predicting local recurrence was investigated using machine learning-based models and assessed with performance metrics.

Among a total of 90 different models, it was observed that the combination of the "SVMAttributeEval" feature selection method and the "Logistic" machine learning model was the most successful in predicting local recurrence in lung oligometastases treated with SBRT. The accuracy of this model was found to be 93.75%, precision 0.76, sensitivity 0.83, specificity 0.95, F1 score 0.80 and AUC value 0.84. This machine learning model was created using features such as soft tissue sarcoma pathology, age, Wavelet-LLL-FirstOrder-Kurtosis, Original-FirstOrder-Kurtosis, and Wavelet-HHH-GLCM-ClusterShade.

The results indicate the potential of machine learning models created by combining clinical and radiomic features in predicting local recurrence in lung oligometastases treated with SBRT. Validation of these results in a multicenter, large, and independent dataset is needed.

Keywords: Lung oligometastasis, SBRT, radiomic analysis, machine learning, local recurrence

9. KAYNAKLAR

1. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020; 148:157-166.
2. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 1;38(25):2830-2838.
3. Mayinger M, Kotecha R, Sahgal A, Kim MS, Lo SS, Louie AV, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Oligo-metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guidelines. *Lung Cancer.* 2023; 182:107284.
4. Cheung BMF, Lau KS, Lee VHF, Leung TW, Kong FS, Luk MY, et al. Computed tomography-based radiomic model predicts radiological response following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer and pulmonary oligo-metastases. *Radiat Oncol J.* 2021; 39(4):254-264.
5. Cilla S, Pistilli D, Romano C, Macchia G, Pierro A, Arcelli A, et al. CT-based radiomics prediction of complete response after stereotactic body radiation therapy for patients with lung metastases. *Strahlenther Onkol.* 2023; 199(7):676-685.
6. Fodor A, Mori M, Tummineri R, Broggi S, Deantoni CL, Mangili P, et al. CT radiomic predictors of local relapse after SBRT for lung oligometastases from colorectal cancer: a single institute pilot study. *Strahlenther Onkol.* 2023; 199(5):477-484.
7. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13(1):8-10.

8. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1):e18-e28.
9. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7:vii11-9.
10. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15(4):504-535.
11. Barney J, Churchill E: Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol.* 1939; 42:269-276.
12. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 113(1):37-49.
13. Pan H, Simpson DR, Mell LK, Mundt AJ, Lawson JD. A survey of stereotactic body radiotherapy use in the United States. *Cancer.* 2011; 117(19):4566-72.
14. Palma DA, Salama JK, Lo SS, Senan S, Treasure T, Govindan R, et al. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11(9):549-57.
15. Kimura T, Fujiwara T, Kameoka T, Adachi Y, Kariya S. Stereotactic body radiation therapy for metastatic lung metastases. *Jpn J Radiol.* 2022; 40(10):995-1005.

16. Das A, Giuliani M, Bezjak A. Radiotherapy for Lung Metastases: Conventional to Stereotactic Body Radiation Therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2023; 33(2):172-180.
17. Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Castilla-Martinez J, Zafra-Martin J, Kannemann A, Blanco J, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy Combined with Immune Checkpoint Inhibitors Reboots the Immune Response Assisted by Immunotherapy in Metastatic Lung Cancer: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(9):2173.
18. Londero F, Grossi W, Morelli A, Parise O, Masullo G, Tetta C, et al. Surgery versus stereotactic radiotherapy for treatment of pulmonary metastases. A systematic review of literature. *Future Sci OA.* 2020; 6(5):FSO471.
19. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010; 37(8):4078-101.
20. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16(6):630-7.
21. Menoux I, Antoni D, Truntzer P, Keller A, Massard G, Noël G. Stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung carcinomas: Moderate hypofractionation optimizes outcome. *Lung Cancer.* 2018; 126:201-207.
22. Virbel G, Le Fèvre C, Noël G, Antoni D. Stereotactic Body Radiotherapy for Patients with Lung Oligometastatic Disease: A Five-Year Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2021; 13(14):3623.
23. Agolli L, Bracci S, Nicosia L, Valeriani M, De Sanctis V, Osti MF. Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy in

Oligometastatic Colorectal Cancer Patients: Outcomes and Prognostic Factors After Long-Term Follow-Up. *Clin Colorectal Cancer*. 2017; 16(1):58-64.

24. Chai G, Yin Y, Zhou X, Hu Q, Lv B, Li Z, et al. Pulmonary oligometastases treated by stereotactic body radiation therapy (SBRT): a single institution's experience. *Transl Lung Cancer Res*. 2020; 9(4):1496-1506.

25. Dahele M, Pearson S, Purdie T, Bissonnette JP, Franks K, Brade A, et al. Practical considerations arising from the implementation of lung stereotactic body radiation therapy (SBRT) at a comprehensive cancer center. *J Thorac Oncol*. 2008; 3(11):1332-41.

26. Boyer MJ, Ricardi U, Ball D, Salama JK. Ablative Approaches for Pulmonary Metastases. *Thorac Surg Clin*. 2016; 26(1):19-34.

27. Kirkbride P, Cooper T. Stereotactic body radiotherapy. Guidelines for commissioners, providers and clinicians: a national report. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011; 23(3):163-4.

28. Okunieff P, Petersen AL, Philip A, Milano MT, Katz AW, Boros L, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol*. 2006; 45(7):808-17.

29. Gutiérrez E, Sánchez I, Díaz O, Valles A, Balderrama R, Fuentes J, et al. Current Evidence for Stereotactic Body Radiotherapy in Lung Metastases. *Curr Oncol*. 2021; 28(4):2560-2578.

30. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017; 124(1):11-17.

31. Sharma A, Duijm M, Oomen-de Hoop E, Aerts JG, Verhoef C, Hoogeman M, et al. Factors affecting local control of pulmonary oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncol.* 2018; 57(8):1031-1037.
32. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Ragona R, Mantovani C, Giglioli F, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer.* 2012; 75(1):77-8.
33. Siva S, Bressel M, Mai T, Le H, Vinod S, de Silva H, et al. Single-Fraction vs Multifraction Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases (SAFRON II): The Trans Tasman Radiation Oncology Group 13.01 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(10):1476-1485.
34. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, Purdie TG, Swaminath A, Pantarotto J, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012; 24(9):629-39.
35. Giglioli FR, Clemente S, Esposito M, Fiandra C, Marino C, Russo S, et al. Frontiers in planning optimization for lung SBRT. *Phys Med.* 2017; 44:163-170.
36. De Rose F, Franceschini D, Reggiori G, Stravato A, Navarria P, Ascolese AM, et al. Organs at risk in lung SBRT. *Phys Med.* 2017; 44:131-138.
37. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ, Galvin J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(9):1263-1266.
38. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule

for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15):1316-1325.

39. Videtic GM, Paulus R, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, et al. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 103(5):1077-1084.

40. Baker R, Han G, Sarangkasiri S, DeMarco M, Turke C, Stevens CW, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85(1):190-5.

41. Pollom EL, Chin AL, Diehn M, Loo BW, Chang DT. Normal Tissue Constraints for Abdominal and Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2017; 27(3):197-208.

42. Barriger RB, Forquer JA, Brabham JG, Andolino DL, Shapiro RH, Henderson MA, et al. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(1):457-62.

43. Duijm M, Schillemans W, Aerts JG, Heijmen B, Nuyttens JJ. Dose and Volume of the Irradiated Main Bronchi and Related Side Effects in the Treatment of Central Lung Tumors With Stereotactic Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2016; 26(2):140-8.

44. Duijm M, Tekatli H, Oomen-de Hoop E, Verbakel W, Schillemans W, Slotman BJ, et al. Esophagus toxicity after stereotactic and hypofractionated radiotherapy for central lung tumors: Normal tissue complication probability modeling. *Radiother Oncol*. 2018; 127(2):233-238.

45. Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, Lo SS, Perkins SM, McGarry RC, et al. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother Oncol*. 2009; 93(3):408-13.
46. Carducci MP, Sundaram B, Greenberger BA, Werner-Wasik M, Kane GC. Predictors and characteristics of Rib fracture following SBRT for lung tumors. *BMC Cancer*. 2023; 23(1):337.
47. Roach MC, Videtic GMM, Bradley JD; IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Treatment of Peripheral Non-Small Cell Lung Carcinoma with Stereotactic Body Radiation Therapy. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(9):1261-1267.
48. Stam B, van der Bijl E, Peulen H, Rossi MMG, Belderbos JSA, Sonke JJ. Dose-effect analysis of radiation induced rib fractures after thoracic SBRT. *Radiother Oncol*. 2017; 123(2):176-181.
49. Voruganti IS, Donovan E, Walker-Dilks C, Swaminath A. Chest wall toxicity after stereotactic radiation in early lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol*. 2020; 27(4):179-189.
50. García-Cabezas S, Bueno C, Rivin E, Roldán JM, Palacios-Eito A. Lung metastases in oligometastatic patients: outcome with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Clin Transl Oncol*. 2015; 17(8):668-72.
51. Osti MF, Agolli L, Valeriani M, Reverberi C, Bracci S, Marinelli L, et al. 30 Gy single dose stereotactic body radiation therapy (SBRT): Report on outcome in a large series of patients with lung oligometastatic disease. *Lung Cancer*. 2018; 122:165-170.
52. Wang Z, Kong QT, Li J, Wu XH, Li B, Shen ZT, et al. Clinical outcomes of cyberknife stereotactic radiosurgery for lung metastases. *J Thorac Dis*. 2015; 7(3):407-12.

53. Helou J, Thibault I, Poon I, Chiang A, Jain S, Soliman H, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Pulmonary Metastases: Histology, Dose, and Indication Matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 98(2):419-427.
54. Gutkin PM, Gore E, Charlson J, Neilson JC, Johnstone C, King DM, et al. Stereotactic body radiotherapy for metastatic sarcoma to the lung: adding to the arsenal of local therapy. *Radiat Oncol*. 2023; 18(1):42.
55. Lee TH, Kim HJ, Kim JH, Kim MS, Jang WI, Kim E, et al. Treatment outcomes of stereotactic body radiation therapy for pulmonary metastasis from sarcoma: a multicenter, retrospective study. *Radiat Oncol*. 2023; 18(1):68.
56. Niiibe Y, Yamamoto T, Onishi H, Yamashita H, Katsui K, Matsumoto Y, et al. Pulmonary Oligometastases Treated by Stereotactic Body Radiation Therapy: A Nationwide Survey of 1,378 Patients. *Anticancer Res*. 2020; 40(1):393-399.
57. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014; 5:4006.
58. Wilson R, Devaraj A. Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2017; 6(1):86-91.
59. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14(12):749-762.
60. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med*. 2020; 61(4):488-495.

61. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2):228-47.
62. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012; 30(9):1323-41.
63. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*. 2017; 77(21):e104-e107.
64. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. 2020; 295(2):328-338.
65. Frank E, Hall AM, Witten I. The WEKA Workbench. Online Appendix for “Data mining: practical machine learning tools and technique”, Morgan Kaufmann, 4th edn., 2016.
66. Liu A, Wang Z, Yang Y, Wang J, Dai X, Wang L, et al. Preoperative diagnosis of malignant pulmonary nodules in lung cancer screening with a radiomics nomogram. *Cancer Commun (Lond)*. 2020; 40(1):16-24.
67. Qin Q, Shi A, Zhang R, Wen Q, Niu T, Chen J, et al. Cone-beam CT radiomics features might improve the prediction of lung toxicity after SBRT in stage I NSCLC patients. *Thorac Cancer*. 2020; 11(4):964-972.
68. Bousabarah K, Blanck O, Temming S, Wilhelm ML, Hoevels M, Baus WW, et al. Radiomics for prediction of radiation-induced lung injury and oncologic

outcome after robotic stereotactic body radiotherapy of lung cancer: results from two independent institutions. *Radiat Oncol.* 2021; 16(1):74.

69. Navarra P, Baldaccini D, Clerici E, Marini B, Cozzi L, Franceschini D, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases From Sarcoma in Oligometastatic Patients: A Phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022; 15;114(4):762-770.

70. Dhakal S, Corbin KS, Milano MT, Philip A, Sahasrabudhe D, Jones C, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft-tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):940-5.

71. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, Bucciarelli PR, Tan KS, D'Angelo SP, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(1):319-330.e1.

72. Tetta C, Londero F, Micali LR, Parise G, Algargoush AT, Algargoosh M, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Versus Metastasectomy in Patients With Pulmonary Metastases From Soft Tissue Sarcoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020;32(5):303-315.

73. Oikonomou A, Khalvati F, Tyrrell PN, Haider MA, Tarique U, Jimenez-Juan L, et al. Radiomics analysis at PET/CT contributes to prognosis of recurrence and survival in lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Sci Rep.* 2018;8(1):4003.

74. Caruso D, Zerunian M, Daffina J, Polici M, Polidori T, Tipaldi MA, et al. Radiomics and functional imaging in lung cancer: the importance of radiological heterogeneity beyond FDG PET/CT and lung biopsy. *Eur J Radiol.* 2021;142:109874.

75. Weiss GJ, Ganeshan B, Miles KA, Campbell DH, Cheung PY, Frank S, et al. Noninvasive image texture analysis differentiates K-ras mutation from pan-wildtype NSCLC and is prognostic. PLoS One. 2014;9(7):e100244.



10. EKLER

Ek-1. Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı.

